



ERIK PENSER BANK

Penser Access | Läkemedel | Sverige | 30 Augusti 2022

Orexo

På väg in i en ny tillväxtfas

Breddning av portföljen

Orexo är ett heltäckande specialistläkemedelsbolag med verksamheter som sträcker sig från tidig forskning och hela vägen till kommersialisering. På den viktiga och stora amerikanska marknaden agerar bolaget via egen säljorganisation från 2013. Som ett komplement till traditionell läkemedelsbehandling har bolaget sedan 2020 breddat sin verksamhet till att även inkludera digitala behandlingar.

Tillväxten kommer tillbaka

Vi ser en ljusning för bolagets huvudprodukt Zubsolv, som vi förväntar oss kommer fortsätta kunna generera starka kassaflöden över sin patenttid. Därtill har bolaget uppnått viktiga framsteg inom digitala behandlingar under året, som ger trovärdighet att verksamheten nu står inför fler år av tillväxt. En breddning av läkemedelsportföljen från slutet av 2023 förstärker vår syn på bolagets tillväxtpotential.

Låg värdering, intressant exponering

Vi inleder bevakning av Orexo med ett motiverat värde på 46-48 kr. Nuvarande kursnivåer, anser vi, utgår från låga förväntningar på verksamheten, vilket backas upp av hur liknande jämförbara bolag värderas. Den främsta katalysator för aktien anser vi är att bolaget kan visa tillväxt och får upp försäljningen inom digitala behandlingar. Den tydligaste risken mot vår värdering är fördröjningar.

Estimatändring (kr)				Prognos (kr)				Värde och risk			
Nu		Förr			21	22e	23e	24e	Motiverat värde	46.0 - 48.0	
EPS, justerad 22e	-4.8	-4.8	0.0%	Omsättning, mkr	565	634	854	1,291	Aktiekurs	SEK24.8	
EPS, justerad 23e	-3.1	-3.1	0.0%	Tillväxt	(15)%	12%	35%	51%	Riskenivå	High	
EPS, justerad 24e	-2.2	-2.2	0.0%	EBITDA, mkr	(161.1)	(92.7)	(18.9)	13.9	<div>Kursutveckling 12 mån</div>		
Kommande händelser				EBIT, mkr	(214)	(158)	(82)	(50)			
Q3 2022				3 Nov 2022	EPS, justerad	(6.5)	(4.8)	(3.1)			(2.2)
Q4 2022				26 Jan 2023	EPS tillväxt	NA%	NA%	NA%			NA%
				EK/aktie	10.2	6.0	2.9	1.1			
				Utdelning/aktie	0.0	0.0	0.0	0.0	<div>Analytiker</div> <p>klas.palin@penser.se</p>		
				EBIT-marginal	(37.9)%	(24.9)%	(9.6)%	(3.8)%			
				ROE (%)	(64.0)%	(80.6)%	(106.6)%	(193.0)%			
				ROCE	(25.4)%	(22.5)%	(13.8)%	(9.3)%			
				EV/Sales	1.5x	1.4x	1.0x	0.7x			
Bolagsfakta (mkr)				EV/EBITDA	(5.4)x	(9.4)x	(46.4)x	63.0x			
Antal aktier				34m	EV/EBIT	(4.1)x	(5.6)x	(10.6)x			(17.7)x
Börsvärde				850	P/E, justerad	(3.8)x	(5.1)x	(7.9)x			(11.5)x
Nettoskuld				26	P/EK	2.4x	4.1x	8.5x			22.1x
EV				875	Direktavkastning	0.0%	0.0%	0.0%			0.0%
Free float				70%	FCF yield	(817.2)%	(1,490.1)%	(622.3)%	(299.1)%		
Daglig handelsvolym, snitt				68(k)	Nettosk./EBITDA	0.1g	(1.4)g	(16.1)g	27.8g		
Reuters/Bloomberg				Orx.st/orx.ss							



Sammanfattning

På väg in i en ny tillväxtfas

Investment Case

Orexo är ett av få svenska noterade hälsovårdsbolag med egen försäljning på den stora och viktiga amerikanska marknaden. Efter ett par år av svagare försäljningsutveckling, ser vi nu en ljusning och att bolaget står inför bättre tider med en accelererande tillväxt från H2 2022. Det är nya produkter och kommande lanseringar som kommer att driva utvecklingen och dessutom ge bolaget en välbehövlig breddning från att vara ett enproduktbolag. Därtill gynnas bolaget i närtid av en svagare svensk krona mot den amerikanska dollarn (98 procent av intäkterna är i dollar). Lönsamhetsmässigt ser vi att bolaget återkommer till positiva siffror från 2024 och här skiljer vi oss från konsensus som har en betydligt mer pessimistisk syn.

Stabil basaffär som ger starka kassaflöden

Zubsolv är en etablerad nischprodukt på den amerikanska marknaden. Efter att ha haft en svagare försäljningsutveckling under de senaste två åren, ser vi nu en stabilisering av volymerna som tillsammans med en förbättrad kostnadsersättning i delstaten New York från Q2 2022 ger förutsättningar för en volymmässig tillväxt under H2 2022. Trots fallande försäljning har lönsamheten kunnat hållas uppe på höga nivåer i den amerikanska verksamheten, med EBIT-marginal på omkring 50 procent sedan 2019.

Framsteg inom digitala behandlingar

Bakom en förväntad tillväxt finns bolagets satsningar inom digitala behandlingar. Efter en trög utveckling under 2021 med betydande investeringar, så ser läget ut att ljusna i år. Inom digitala behandlingar pågår testkörning hos samarbetspartner Trinity Health ND. Om allt löper enligt plan så förväntar vi oss en övergång till skarp användning någon gång under H2 2022 med intäkter. Därtill har bolaget tagit hem ett omfattande kontrakt med subvention av deprenex hos amerikanska Veteran Affairs Federal Supply Schedule. Vi ser en betydande potential i bägge dessa affärer och viktiga referenser för att vinna nya kontrakt.

Läkemedelsportföljen breddas nästa år

Utvecklingen av OX124 är i slutskedet och en ansökan om marknadsgodkännande väntas lämnas in till FDA i år. Produktprofilen för OX124 är specifikt utformad för att vara bättre anpassad att motverka överdoser av syntetiska opioider, som exempelvis fentanyl och carfentanyl, som ligger bakom den snabba ökningen av avlidna i överdoser i USA. Vi ser en betydande potential för OX124 i nivå med den för Zubsolv. Marknadsmässiga överlappningar mellan produkterna innebär möjliga synergier i marknadsföring och försäljning.

Värdering

Vår värdering av Orexo tar avstamp från en DCF-modell, men vi har även sett till multiplar för en sanity check. DCF-modellen är baserad på explicita estimat på produktnivå per affärssegment, som utgår ifrån prognoser tio år framåt och därefter använder vi ett terminalvärde om 2 procent. De framtida kassaflödena diskonteras med en WACC på 14,0 procent.

Nedan visas vår DCF-värdering och en känslighetsanalys för olika antaganden om avkastningskrav (WACC) och den terminala EBIT-marginal.

DCF-värdering av Orexo

Wacc uträkning			
Risfri ränta	2,5%		
Beta koefficient	1,10	Räntekostnad	5,0%
Riskpremie	5,5%	Skattesats	20,6%
Extra riskpremie (m.cap)	6,0%	Skulder/(skulder + eget kapital)	10%
Cost of equity	15,2%	WACC	14,0%
DCF-fördelning	SEK m	Per aktie SEK	
DCF 2022-2026	-242,6		-7,1
DCF 2027-2031	852,8		24,8
DCF 2032-	1021,7		29,8
Kassa	467,7		13,6
Räntebärande skulder	-493,5		-14,4
Summa	1606,1		46,8
CAGR 2022-2026	28,9%		
CAGR 2027-2031	6,2%		
Terminal tillväxt	2,0%		
EBIT-marginal 2022-2026	1,3%		
EBIT-marginal 2027-2031	22,1%		
Terminal EBIT-marginal	25,0%		

Känslighetsanalys DCF-värdering

		Uthållig EBIT-marginal				
WACC		15,0%	20,0%	25,0%	30,0%	35,0%
	12,0%	45,3	55,1	64,8	74,6	84,4
	13,0%	38,6	46,5	54,4	62,4	70,3
	14,0%	33,5	40,2	46,8	53,4	60,0
	15,0%	29,3	34,8	40,4	46,0	51,6
	16,0%	25,8	30,3	35,0	39,8	44,5

Källa: EPB

I vår WACC-beräkning har vi lagt till en extra riskpremie om 6 procent, där 4 procentenheter är relaterad till bolagets storlek (<2 MDSEK), 1 procentenhet för att verksamheten inte visar vinst och 1 procentenhet för att väga in riskerna i pågående rättsliga tvister.

Aktiekursen har utvecklats svagt i förhållande till Stockholmsbörsens breda index, OMX Stockholm All-Share, men med en viss förbättring sedan i maj i år. Kurstrenden sammanfaller med hur nettoomsättningen utvecklats under perioderna och vi bedömer att den senaste tidens uppgång för aktien har en förklaring i de framgångar som bolaget uppnått inom framför allt digitala behandlingar. Trots den senaste tidens kursuppgång, så anser vi att marknaden fortsätter ha återhållsamma förväntningar på bolaget möjligheter att uppvisa tillväxt.

Kursutveckling vs. OMX All-Share senaste året



Källa: FactSet

Kursutveckling vs. OMX All-Share senaste tre åren



Källa: FactSet

Främsta riskerna i våra antaganden

Negativt utfall i legal process

Den pågående processen med Sun Pharmaceuticals om att stoppa Sun från att lansera kopior av Zubsolv utgör en risk i våra estimat, där vi räknat med försäljning över patenttiden. Mot slutet av året eller i början av nästa år så förväntas domstolsförhandlingar att inledas med ett möjligt domslut kommunicerat 3-6 månader därefter. Om Orexo förlorar förväntar vi oss en överklaga som kan dra ut på processen ytterligare ett år eller mer. Skulle dock Sun lansera generika av Zubsolv förväntar vi oss att mer än hälften av försäljningen av Zubsolv kan tappas.

Digitala behandlingar lyfter inte

Att etablera ett nytt koncept att behandla patienter innebär stora utmaningar i form av uppnå acceptans av läkare och patienter. Därtill finns ännu inga tydliga vägar inom det amerikanska sjukvårdssystemet för att erhålla kostnadsersättning för patienter. Även om Orexo har en intressant lösning på problemen, så finns inga garantier förrän detta visats i praktiken och riskerna för att intäkterna förblir låga ska inte underskattas.

Nya projekt når inte marknaden

Även om Orexos verksamhet kännetecknas av väsentligt lägre risk än för rena läkemedelsutvecklande bolag, så ser vi risker i våra estimat kopplade till utvecklingsprojekt. Vi har risk-justerat prognoserna för dessa projekt, men bakslag i kliniska studier kan innebära att vidare utveckling inte längre kan motiveras.

Utdragna förluster ställer krav på finansiering

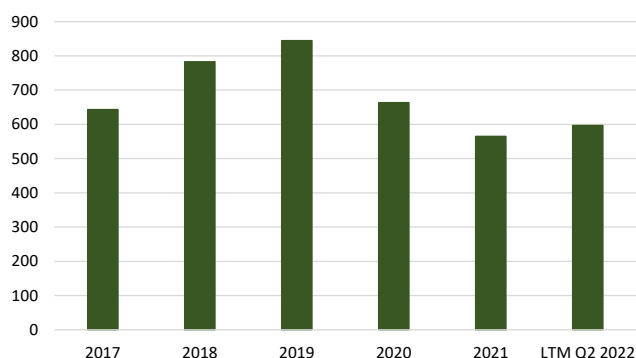
Bolagets investeringar i nya produkter och marknadsföring av dessa har kostat på och verksamheten är inte lönsam. Om tillväxten uteblir finns risk för att bolaget kommer att behöva stärka sina finanser och därmed risk för utspädning av aktiestocken. Det kan även finnas risker för att behöva stärka finanserna i ett mer offensivt syfte, för att kunna växa snabbare.

Bolagsintroduktion

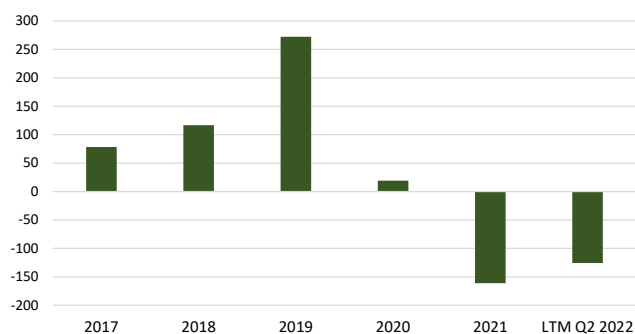
Orexo är ett heltäckande specialistläkemedelsbolag med verksamheter som sträcker sig från tidig forskning och hela vägen till kommersialisering. Som ett komplement till traditionell medicinsk behandling arbetar Orexo sedan 2020 även med digitala behandlingar. Bolaget agerar via egen marknadsorganisation på den amerikanska marknaden, medan försäljning på övriga marknader går genom partners. I USA marknadsför bolaget läkemedel och digitala behandlingar och fokus ligger på beroendesjukdomar och psykisk ohälsa. Detta är stora och växande sjukdomsområden, där det finns tydliga behov av förbättrade behandlingar samt av ökad access till utbildade terapeuter. Enbart i USA bedöms det finnas omkring 70 miljoner individer som lider av psykisk ohälsa eller klassad under en beroende sjukdom. En majoritet av dessa individer kommer inte få någon eller otillräcklig behandling.

Under de senaste tolv månaderna uppvisade bolaget en nettoomsättning på knappt 600 mkr. Försäljningen nådde en topp på över 800 mkr under 2019, men har därefter varit svag. Lägre licensintäkter från partners och förlorade exklusivitetsavtal hos större enskilda försäkringsbolag för Zubsolv (opioidberoende) är orsaker till utvecklingen. Innevarande år har dock startat bra och vi ser en positiv vändning uppåt med stöd av en gynnsam valutaexponering (98 procent av intäkterna är i dollar). För att möta den svagare tillväxten så har bolaget ökat sin investeringstakt i nya produkter och projekt från 2020, vilket har satt press på lönsamheten.

Nettoomsättning 2017-LTM 2022 (MSEK)



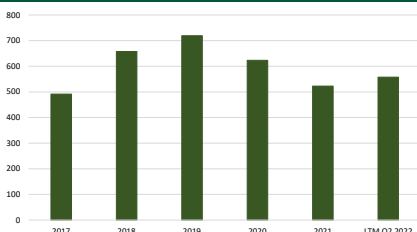
EBITDA 2017-LTM 2022 (MSEK)



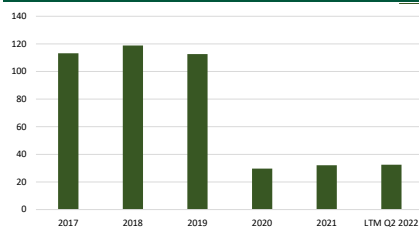
Källa: EPB, Bolaget

Orexo grundades 1995 i Uppsala med fokus på att utveckla och förbättra redan godkända läkemedel från sina egenutvecklade formuleringsplattformar. Bolaget har sedan dess tagit tre läkemedel hela vägen från forskning till godkända produkter i Europa, USA och andra marknader. Utav dessa så säljs Zubsolv i USA via den egna säljorganisationen, medan Abstral (genombrottssmärta vid cancer), Edluar (sömnstörningar) och Zubsolv (inom EU) säljs via licenspartners.

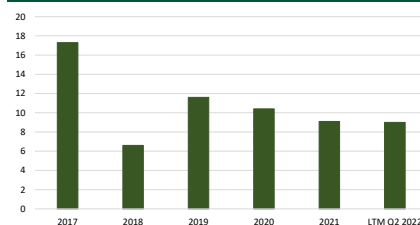
Zubsolv 2017-LTM Q2'22 (MSEK)



Abstral 2017-LTM Q2'22 (MSEK)



Edluar 2017-LTM Q2'22 (MSEK)



Verksamheten delas in i tre affärssegment: US Pharma, Digitala Behandlingar (DTx) och HQ & Pipeline. Det är inom US Pharma bolaget idag har merparten av sina intäkter och de kommer från Zubsovl. US Pharma är lönsamt och bidrar med stabila kassaflöden som sedan används för att driva tillväxt inom bolagets två andra affärssegment.

Produktportfölj per affärssegment						
	Utvecklingsfas					
	Preklinisk	I	II	III	Reg.	Marknad
US Pharma						
Zubsovl (US, EU)						
Digitala behandlingar						
deprexis						
vorvida						
modia						
HQ & Pipeline						
Abstral						
Edluar						
OX124						
OX125						
OX338						
OX640						
OX-MPI*						

*licensierad till Gesynta Pharmaceutical

Källa: EPB, Bolaget

Under de närmaste åren förväntar vi oss att få se bolaget återgå till tillväxt med bidrag från verksamheten inom DTx. Därtill ser vi en betydande potential för projektet OX124 (överdosbehandling av opioider) med en möjlig lansering mot slutet av 2023. Marknadsmässiga överlappningar mellan OX124 och bolagets verksamhet inom beroendesjukdomar skapar förutsättningar för att uppnå synergier i marknadsföring och försäljning. För att driva en långsiktig tillväxt har en ny formuleringsplattform utvecklats, amorphOX. Plattformen har unika egenskaper och vi ser en bred potential för både internt och externt bruk.

Erfaret ledarskap

Orexo har behållit förankringen till Uppsala med betydande verksamhet och huvudkontor, medan den kommersiella verksamheten leds från Morristown i USA. Sedan 2013 är Nikolaj Sörensen vd för bolaget. Han har därmed varit med om att bygga upp bolagets kommersiella verksamhet i USA. Ledningsgruppen omfattar sex personer utöver vd, där merparten har varit i bolaget sedan 2013 eller längre. Vi kan konstatera att samtliga i ledningsgruppen är aktieägare och äger optioner eller teckningsrätter. Orexo har en organisation på drygt 120 anställda, varav drygt hälften ingår i den amerikanska verksamheten.

Begränsat institutionellt ägande

Största ägare är Novo Holdings som även finns representerade i styrelsen. Vi uppfattar att de är en aktiv och engagerad ägare som varit villig att stötta bolaget genom åren. Utöver Novo är det institutionella ägandet relativt begränsat.

Bolagets största ägare per den sista juli 2022

Ägare	Antal aktier	Kapital	Röster
Novo Holdings A/S	9643184	27,78%	27,78%
Avanza Pension	2498285	7,20%	7,20%
Arbetsmarknadets Tillægspension (ATP)	2040633	5,88%	5,88%
Anders Walldov	1600000	4,61%	4,61%
Swedbank Försäkring	931693	2,68%	2,68%
Fjärde AP-fonden	646328	1,86%	1,86%
Sjätte AP-fonden	568850	1,64%	1,64%
Handelsbanken Fonder	445857	1,28%	1,28%
Nordnet Pensionsförsäkring	397035	1,14%	1,14%
Stefan Hansson	382179	1,10%	1,10%

Källa: EPB, Holdings

Nedan visas ett urval av väsentliga händelser för Orexo sedan bolaget grundades.

Bolagshistorik

År	Viktiga milstolpar
1995	Bolaget grundas av Thomas Lundqvist, Anders Petterson och Christer Nyström
1997	Första licensavtalet tecknas med Kyowa Hakko för utandningstest i Japan
2000	Den första egenutvecklade produkten, Diabact UBT, lanseras kommersiellt. Diagnostiskt test av <i>Helicobacter pylori</i>
2003	Bolagsnamnet ändras till Orexo. Nya ägare kommer in med finansiering. Abstral licensieras för den japanska marknaden till Kyowa Hakko
2004	Licensavtal med Endo Pharmaceuticals för Abstral avseende nordamerika
2005	Orexo börsnoteras på Stockholmsbörsen. Dotterbolaget Kibion AB bildas för att marknadsföra Diabact UBT. Orexo tecknar licensavtal för Abstral med Prostrakan för den europeiska marknaden
2008	Abstral godkänns av EMA för den europeiska marknaden. Edluar licensieras till Meda (numer Mylan). Prostrakan tar över de amerikanska rättigheterna för Abstral
2009	Edluar godkänns av FDA
2010	Novo A/S ny storägare i Orexo
2011	Abstral godkänns av FDA
2013	Etablerar kommersiell organisation i USA för att marknadsföra Zubsolv som i juli blir godkänt av FDA
2015	Orexo avyttrar dotterbolaget Kibion
2016	Verksamheten uppvisar ett positivt resultat för första gången
2018	Bolaget vinner utdragen patenttvist med Teva/Actavis, vilket bekräftar patentskydd för Zubsolv till 2032
2019	Bolaget ingår partnerskap i utveckling av modia med tyska GAIA AG. Senare samma år licensieras rättigheterna till vorvida
2020	Amerikanska licensrättigheterna till deprexis förvärvas av GAIA
2021	Positiva resultat för OX124 i en registreringsgrundande studie
2022	Zubsolv lanseras av Accord Pharma i EU. Bolaget inleder en första klinisk studie för OX640

Källa: EPB, Bolaget

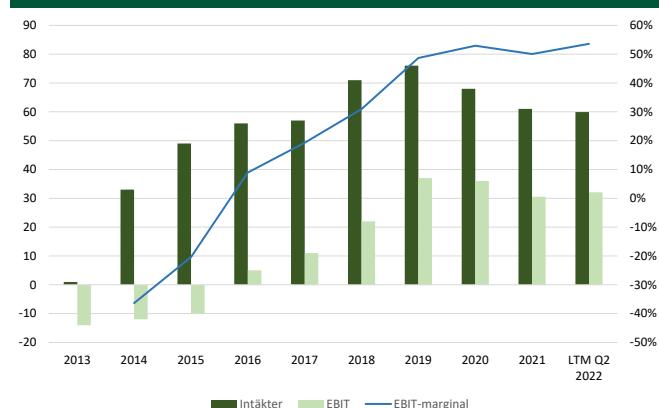
US Pharma – stabil basaffär med viss uppsida

Orexo bedriver sedan 2013 försäljning av läkemedel på den amerikanska marknaden via en egen säljorganisation som finns representerad i flertalet delstater. Inom affärssegmentet US Pharma marknadsförs idag enbart Zubsolv, en behandling av opioidberoende. Zubsolv är en nischprodukt inom behandlingsområdet, men ett viktigt läkemedel som genererar betydande kassaflöden för Orexo. Vi räknar med att Zubsolv fortsätter att vara en viktig produkt för bolaget över patenttiden (2032), där en pågående patenttvist innebär en viss risk i våra estimat. Från slutet av 2023 ser vi en trolig och välbehövlig breddning av läkemedelsportföljen, då egenutvecklade OX124 (akutbehandling av opioidöverdoser) kan komma att lanseras på den amerikanska marknaden. De två produkterna är närliggande och vi ser tydliga försäljningsmässiga synergier vilket är anledning till att vi lagt in OX124 i affärsområdet.

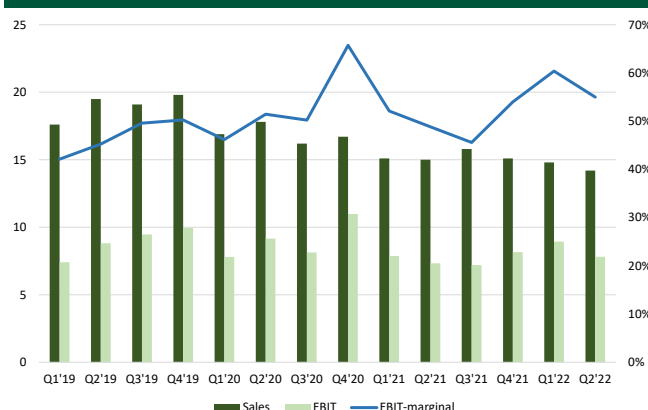
US Pharma ger starka kassaflöden

Försäljning på den amerikanska marknaden ökade stadigt fram till 2019, trots utmanande konkurrenssituation för Zubsolv från det väletablerade varumärket Suboxone (samma aktiva substanser som för Zubsolv) och av dess generika (>20 produkter). Förlorad exklusiv position hos sjukförsäkringsbolagen Humana och United Health Group är främsta anledning till att vi fått se försäljningen gå ned sedan 2019, där smittspridningen av covid-19 även bidragit negativt i bolagets möjligheter att bearbeta förskrivare. Sedan en tid ser vi en stabilisering av volymerna som tillsammans med en förbättrad kostnadsersättning i delstaten New York från Q2 2022 ger förutsättningar för en volymmässig tillväxt under H2 2022.

Helår försäljning och lönsamhet (mUSD)



Kvartalsvis försäljning och lönsamhet (mUSD)



Källa: Bolaget, EPB

Trots fallande försäljning har lönsamheten kunnat hållas uppe på höga nivåer i den amerikanska verksamheten, med EBIT-marginal på omkring 50 procent sedan 2019. Vi ser flera förklaringar till den goda lönsamheten, där de viktigaste, bedömer vi, är genomförda effektiviseringar i produktion och försäljningsorganisation samt lägre rabatter. Därtill finns viss kostnadsdelning med digitala behandlingar.

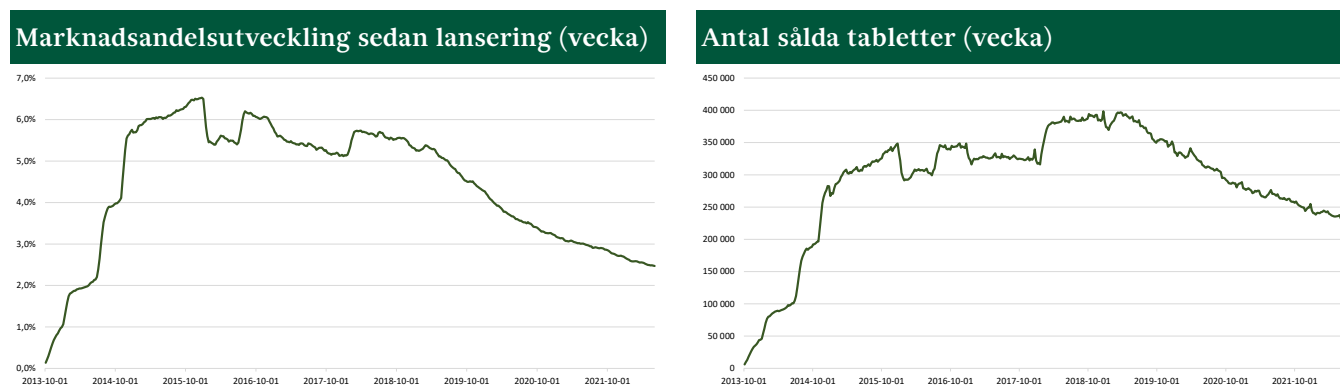
Zubsolv - En bättre produkt, men det har inte belönats

Zubsolv är en snabblöslig tablett av buprenorfin (bup) och naloxon (nal), förbättrad och omformulerad utifrån Orexos sublinguala (under tungan) teknologi. Buprenorfin är en väldokumenterad och etablerad behandling av individer med opioidberoende. Tillsammans med metadon är det de mest utbredda behandlingarna av dessa patienter, så kallade läkemedelsassisterad behandling (förkortat MAT i USA).

Bolaget har dokumenterat att Zubsolv ger ett snabbare och högre upptag i blodet och har en bättre smak än originalprodukten Suboxone (metallisk bitter smak). Blindstudier som gjorts indikerar att Zubsolv uppskattas av

patienter. För förskrivare och patienter finns även fördelar med att Zubsolv är godkänt i ett brett spektrum av olika doser (fler än för konkurrenterna), vilket skapar högre flexibilitet för att optimera behandlingen. Vår inställning är dock att produktfördelarna för Zubsolv i slutändan har haft en begränsad effekt när patienter och läkare väljer mellan de olika bup/nal-produkter som finns på marknaden. Varumärkeskännedom och ersättningsnivåer, från privata och offentliga sjukvårdsförsäkringar, framstår som det viktigast för förskrivare och patienter.

De första åren efter lanseringen växte volymerna och marknadsandelen snabbt, pådrivet av att allt fler försäkringsbolag gav subventionering för Zubsolv och av exklusivitetsavtal till kraftiga rabatter. I takt med att dessa exklusivitetsavtal löpt ut så har volymerna fallit tillbaka, men det har omsättningsmässigt kunnat kompenseras av lägre rabattnivåer och i viss mån av prishöjningar.



Källa: Bloomberg, EPB

Ljusning på betalarsidan kan ge en vändning

Orexo har lyckats bra med att uppnå kostnadsersättning, där 98 procent av de privata sjukförsäkringsbolagen ger subventionering av Zubsolv. Hos de offentliga systemen är siffran lägre och uppgår till 48 procent, men den har förbättrats med 6 procentenheter efter att Zubsolv från slutet av mars i år inkluderats hos New York State Medicaid (likvärdig subvention som för konkurrenter). Förskrivningen av Zubsolv har tidigare varit i princip noll i delstaten hos Medicaid, vilket kan jämföras med en marknadsandel hos privata aktörer i området på omkring 7 procent. Förändringen av subventionering har motiverat bolaget att stärka upp säljstyrkan i delstaten. Som vi uppfattar det så har bolaget så här långt i år lyckats försvara sin position för Zubsolv hos betalare i uppdaterade rekommenderade listor för 2023.

Opioidberoende - ett gigantiskt problem i USA

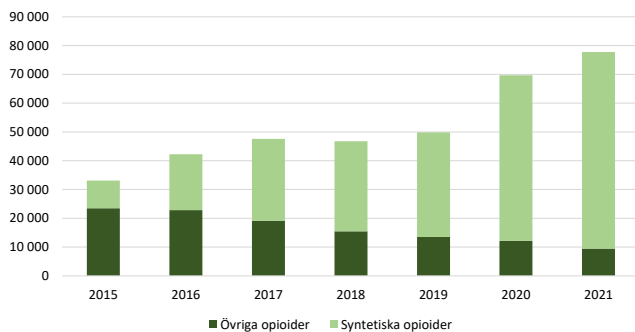
Globalt beräknas antalet individer som är beroende av opioider överstiga 40 miljoner och högst förekomst är det i USA. I USA har opioidberoende och dess följd effekter blivit ett av landets största hälsoproblem och enligt National Survey on Drug Use and Health (2020) indikeras att nästan 10 miljoner individer under det senaste året missbrukat opioider, varav omkring 3 miljoner kan klassas som opioidberoende.

Att komma ur ett opioidberoende är oftast mycket svårt, där de bästa behandlingsresultaten uppnåtts med läkemedelsassisterad behandling och när de kombineras med psykoterapi, så att patienter kan hjälpas både på kort och lång sikt att ändra sina beteendemönster. Access till behandling och psykoterapi har väsentliga begränsningar varför ett stort antal patienter förblir obehandlade eller får otillräcklig behandling.

Opioidberoendet innebär stora negativa konsekvenser för individer och samhället, med vanliga följdproblem så som psykisk ohälsa, arbetslöshet, kriminalitet, ökad överföring av smittsamma sjukdomar och för tidig död. Beräkningar indikerar att kostnaderna i det amerikanska samhället årligen överskrider 1.000 MDUSD (direkta och indirekta kostnader), enligt Centers for Disease Control and Prevention, 2017. Det som förstärker allvaret av problemet i USA

är det höga antalet individer som avlider på grund av överdoser. De senaste uppdaterade siffrorna för 2021 indikerar att över 107.000 avled av överdoser, där cirka 70 procent kan kopplas till opioider. Vi kan konstaterar att covid-19-pandemin förvärrat läget, med ökad andel syntetiska opioider, vilket påverkat att antalet avlidna av överdoser från opioider accelererat under perioden.

Antal avlidna av opioider i USA (2015-2021)



Snabb ökning av avlida från syntetiska opioider

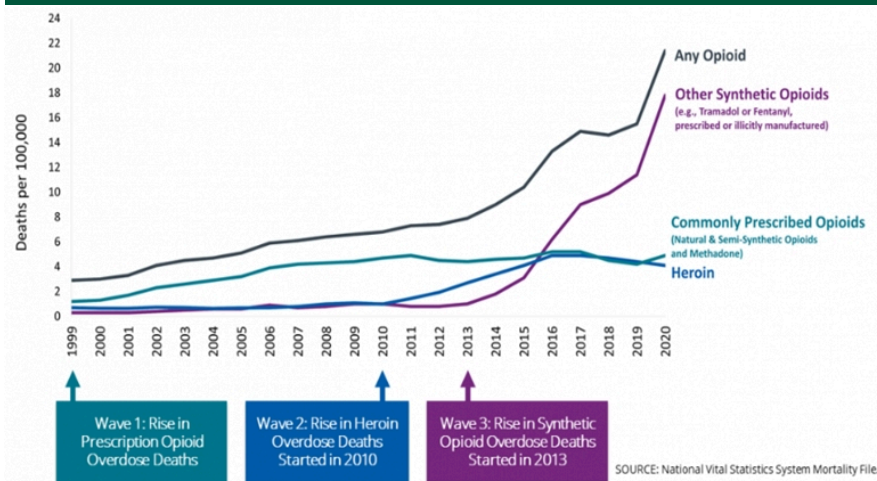
	Övriga opioider	Syntetiska opioider	Totalt
2015	23511	9580	33091
2016	22836	19413	42249
2017	19134	28466	47600
2018	15467	31335	46802
2019	13501	36359	49860
2020	12160	57550	69710
2021	9463	68303	77766

Källa: National Center for health Statistics, 2022

För att förstå vägen till dagens epidemiska nivåer i USA så behöver man blicka tillbaka drygt tjugo år. Utvecklingen brukar ofta delas in i tre olika faser.

I den första fasen, under 1990-talet, skedde en liberalisering av tankesätt i förskrivning av opioider för att behandla smärta och framför allt kronisk smärta. Utvecklingen förstärktes av omfattande marknadsföring från tillverkare av opioider, att de inte var beroendeframkallande. Så var fallet för exempelvis Oxykontin (oxykodon) och Vicodin (hydrokodon), som vid tidpunkten var bland de mest förskrivna läkemedlen i USA. När väl kurvorna började peka nedåt i förskrivningen omkring 2010, efter införda begränsningar i förskrivningen under 2006-2007, så tilltog i stället den illegala användning av heroin, andra vågen, vilket drev upp antalet dödliga överdoser.

Opioidepedemins tre faser i USA (1999-2020)



Källa: National Vital Statistics System Mortality File

Sedan 2013, den tredje vågen, har vi sett den snabbaste ökning av dödsfall från överdoser, drivet av ökad användning av syntetiska opioider, så som exempelvis fentanyl och carfentanyl. De syntetiska opioiderna är betydligt mer potenta

än exempelvis heroin och är därför lättare att överdosera. Den kraftiga ökningen av syntetiska opioider i USA tros ha att göra med import av vissa grundingsredienser från Indien och Kina, så som NPP och 4-ANPP. Regleringen av dessa kemikalier är bristfällig och vad vi förstår är även kontrollen av köparna undermålig. En betydande del av dessa substanser hamnar sedan i illegala labb så som i Mexiko, där tillverkas fentanyl som sedan smugglas in i USA. Illegalt tillverkad fentanyl är inte sällan ommärkt och säljs som andra läkemedelsvarumärken för mindre potenta droger, vilket i sig missleder och kan leda till överdoser.

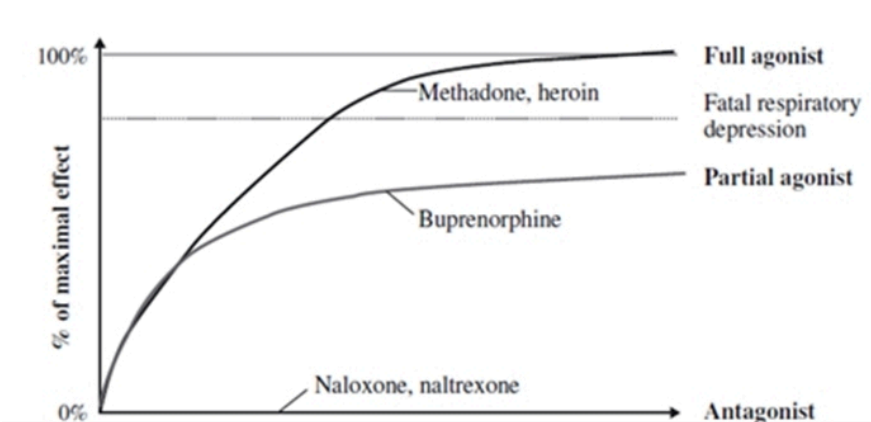
Den snabba utvecklingen av dödlighet i överdoser i USA innebär att det nu är den vanligaste dödsorsaken för amerikaner under 50 år. Även om vi får se en minskning från nuvarande rekordhög dödstal, så bedömer vi att problemet är långvarigt och ytterligare åtgärder krävs för att verkligen minska dödligheten av opioider. Det kommer krävas satsningar i alla led, där läkemedelsassisterad behandling i kombination med rådgivning från terapeuter utgör viktiga pusselbitar.

Behandling av opioidberoende

De bästa behandlingsresultaten har som sagt uppnåtts med läkemedelsassisterad behandling som involverar läkemedel såväl som rådgivning med specialiserade läkare/terapeuter.

Inom kategorin finns två olika läkemedelsstrategier etablerade, där den ena bygger på att ge andra mindre skadliga opioider som substitut och den andra går ut på att helt blockera opioider från att verka. Buprenorfin och metadon är opioider som används vid substitutionsbehandling, medan naloxon/naltrexon blockerar opioiders effekt.

Opioideffekt för fulla (metadon) och partiella (bup) samt opioidagonister 8naltrexon)



Källa: Walsh et al., *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1994

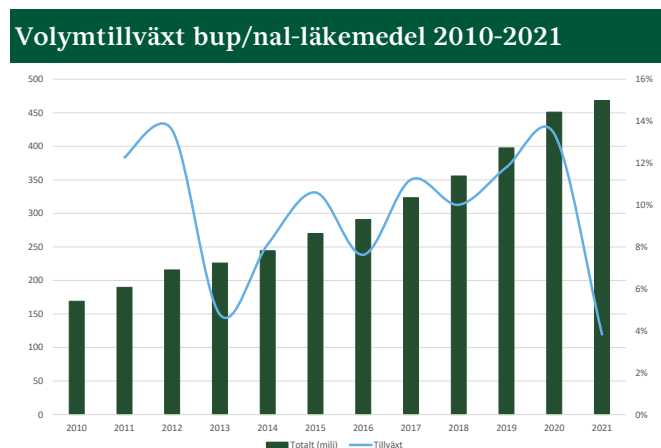
Metadon började användas redan under 1950-talet för att behandla personer med opioidberoende. Substansen höga bindningsstyrka till opioidreceptorer hindrar andra opioider från att binda och avge effekt. Substansen har en långsam verkan, varför ruskänslan blir mindre påtaglig. Metadon är dock beroendeframkallande och har en dosberoende effekt. Vid tillräckligt hög dos kan en ruskänsla likt andra opioider uppnås. Detta är anledning till att förskrivning av metadon är reglerad och patienter får sin behandling på kliniker, vilket behöver ske varje dag. Först efter längre användning kan substansen förskrivas för hemmabruk.

Buprenorfin är en partiell opioidagonist med hög bindningsstyrka opioidreceptorer. Först lanserad som ett smärtläkemedel, men har sedan 2002 varit godkänd i USA för behandling av opioidberoende. Som partiell agonist har substansen en plattåffektnivå, vilket innebär att substansen inte ger en känsla av att vara "hög" oavsett dos, varför patienter på behandling kan leva ett relativt normalt liv. Det är en viktig anledning till att buprenorfin kan förskrivas över 30 dagar och därmed är en smidigare behandling för patienter.

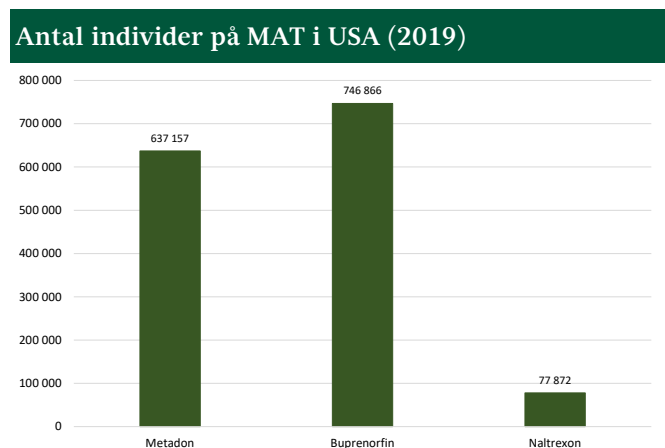
Naloxon/Naltrexon är bägge fulla antagonister, det vill säga de binder med mycket hög bindningsstyrka till opioidreceptorer, blockerar eller reverserar effekten för andra opioider. Naltrexon är utvecklat som behandling av opioidberoende och alkoholberoende, medan naloxon används för att behandla en opioidöverdos. Naltrexon marknadsförs av Alkermes under varumärket Vivitrol, som är en injicerad långverkande formulering av naltrexon som ges en gång per månad. Naloxon har kortare verkan och ingår även i formuleringen av Zubsolv och liknande produkter. När naloxon adderas till buprenorfin försvåras missbruk av läkemedlet. Om missbrukare exempelvis krossar sin tablett och löser upp den för injicering (för att uppnå en snabbare verkan), så kommer naloxonet att blockera opioidreceptorer och därmed reducera möjligheten att uppleva en ruskänsla. Detta är en viktig anledning till att bup/nal-formuleringar utgör den mest använda och väldokumenterad behandling av patienter med opioidberoende.

Marknadsutsikter bup/nal-läkemedel

Det senaste decenniet har präglats av hög volymtillväxt (CAGR 9,5 procent) för bup/nal-läkemedel, vilket varit pådrivet av de stigande dödstalen av opioidöverdoser och en ökad tilltro till behandlingens fördelar gentemot alternativen. Av de ungefär 3 miljoner amerikaner med diagnosen opioidberoende så bedömer vi att omkring hälften idag får läkemedelsassisterad behandling och i viss utsträckning psykoterapi. Utav dessa är bup/nal-läkemedel den mest utbredda behandlingsformen och siffror för 2019 indikerar att knappt 750.000 amerikaner stod på behandling.



Källa: Bloomberg



Källa: National Survey on Drug Use and Health 2020

Under pandemin har förskrivningstillväxten bromsat in trots att mer flexibla lösningar introducerats, åtminstone tillfälligt, så som att patienter kunnat förnya sina recept på distans. Därtill publicerade US Department of Health and Human Services under 2021 uppdaterade riktlinjer för förskrivare av behandling av opioidberoende med buprenorfin, där en obligatorisk 8-timmarsutbildning togs bort, som tidigare krävts, för läkare som vill behandla färre än 30 patienter. Vi tror dock att detta ännu inte fått större genomslag och att det under pandemin funnits andra utmaningar som begränsat viljan att ta sig an nya patienter.

Volymtillväxt (%) bup/nal-läkemedel (y/y), 2019-juni 2022



Källa: Bloomberg

Generellt bedömer vi att tillgängligheten av förskrivande läkare fortsatt är en starkt begränsande faktor för att nå det stora antalet patienter med opioidberoende. Kraven på utbildning finns kvar för de som vill kunna hantera upp till 200 patienter, därtill anses området förknippat med stigma för läkare såväl som för patienter. I ett läge där regleringen för att förskriva buprenorfin skulle underlättas och kanske göra det möjligt för allmänläkare, så skulle vi kunna få se en snabb ökning av patienter. Vi ser i nuläget inget tydligt förslag om detta, men vi vet att det finns politiska påtryckning för liknande initiativ. En annan begränsande faktor som ofta lyfts fram är att subventioneringen av denna sorts behandling ännu är undermålig.

Det positiva är att opioidberoende fått stor uppmärksamhet de senaste åren och det finns idag en bred politisk samsyn att mer behöver göras för att komma till rätta med problemet. Exempelvis så har Biden-administrationen i maj 2022 presenterat en finansiering om 1,5 MDUSD som bland annat ska gå till att stödja program för att förbättra access av FDA-godkända behandlingar av opioidberoende. En än större potentiell möjlighet är de över 32 MDUSD som hittills tilldömts bolag i skadestånd som varit delaktiga i att skapa opioidkrisen. Skadestånden kommer att fördelas till drabbade delstater över ett flertal år (upp till 18 år). Vår uppfattning är att en väsentlig del av denna summa kan komma tillbaka till de drabbade i form av ökad access till vård och rehabilitering.

Våra prognoser

Vi försöker vara konservativa i vår syn på den framtida tillväxten inom området för bup/nal-läkemedel, där vi förväntar oss att få se en tillväxt med höga ensiffriga tal som successivt minskar och går ned mot en årlig ökningstakt om 2 procent från 2027. Detta är visserligen låga tal mot vad området levererat historiskt, men vi anser att det krävs politiska initiativ för högre ökningstakt. I vår marknadsmodell har vi exkluderat injicerbara depåformuleringar (Sublocade från Indivior) och buprenorfin-tabletter som inte inkluderar naloxon. Injicerbara depåformuleringar har visserligen visat tillväxt men utgör ännu en mycket lite del av förskrivningsvolymerna (knappt 2 procent).

Utifrån den rådande subventioneringen av Zubsolv och konkurrenssituation så räknar vi med att marknadsandelen ska kunna försvaras över patenttiden, men en viss försvagning på sikt. Vi har räknat konservativt med att genomsnittspriset per såld tablett kommer kunna hållas kvar på nuvarande nivåer, där prisökningar kan motverka fortsatt tryck på höga rabatter. Skulle vi få se en tydligare expansion av Orexo mot Medicaid kan vi få se högre rabattnivåer, men det skulle även leda till ökade volymer.

I vår marknadsmodell nedan har vi använt oss av förskrivningsdata från Bloomberg, som ger en bra övergripande bild över hur marknaden utvecklas, men det handlar om skattningar och ska därför inte ses som exakta siffror.

Marknadsmodell i USA - Zubsolv											
	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E
Totalt (milj)	468,2	492,4	521,9	553,2	580,9	604,1	622,3	634,7	647,4	660,3	673,5
Tillväxt	3,8%	5,2%	7,0%	6,0%	5,0%	4,0%	3,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%
Suboxone	114,5	110,8	112,2	105,1	92,9	72,5	49,8	38,1	32,4	33,0	33,7
Generika	340,1	369,1	395,4	432,6	472,0	515,3	556,0	580,1	598,5	610,8	623,4
Zubsolv	13,7	12,5	14,3	15,5	16,0	16,3	16,5	16,5	16,5	16,5	16,5
Marknadsandelar											
Suboxone	24,5%	22,5%	21,5%	19,0%	16,0%	12,0%	8,0%	6,0%	5,0%	5,0%	5,0%
Generika	72,6%	75,0%	75,8%	78,2%	81,3%	85,3%	89,4%	91,4%	92,5%	92,5%	92,6%
Zubsolv	2,9%	2,5%	2,7%	2,8%	2,8%	2,7%	2,7%	2,6%	2,6%	2,5%	2,5%
Genomsnittlig intäkt per tablett	4,46	4,59	4,75	4,80	4,80	4,80	4,80	4,80	4,80	4,80	4,80
Zubsolv försäljning (USD)	61,0	58,3	67,9	74,3	76,6	78,3	79,1	79,2	79,2	79,2	79,2
Zubsolv försäljning (SEK)	522,7	583,4	705,9	773,0	797,1	813,9	822,8	823,5	823,8	823,8	823,4

Källa: EPB, Bloomberg

Vi ser möjligheter för en viss volymuppgång närmaste åren drivet av förbättrad subventionering och en bra utveckling i den underliggande marknaden. Vi vill även påpeka att bolagets Zubsolv-intäkter gynnas av en starkt amerikansk dollar mot den svenska kronan. Exempelvis handlades den amerikanska dollar mellan 8,5-8,7 kr under Q3 i fjol (+20 procent i Q3'22).

Patenten utmanas

Som vi nämnde inledningsvis är den största risken i våra estimat den pågående patenttvisten i USA med Sun Pharmaceutical Industries. Den 10 augusti 2020 uppmärksammades att Sun lämnat in en ansökan till FDA för ett marknadsgodkännande att lansera en kopia av Zubsolv. Orexo svarade med att den 13 september lämna in en stämningsansökan mot Sun till den amerikanska distriktsdomstolen i New Jersey. Stämningen hindrar FDA från att godkänna ansökan från Sun under 30 månader (tidigast mars 2023), såtillvida patenten för Zubsolv inte dessförinnan ogiltigförklarats av en domstol eller om kopian av Zubsolv inte anses göra patentintrång. Orexo har nio listade godkända patent för Zubsolv i USA, vilka sträcker sig från december 2027 till september 2032. Sun verkar sikta in sig på två patent, '661 och '010, som utfärdades i december 2020 och mars 2021.

Orexo har varit i denna sits tidigare, då var det en process mot Actavis (numer ingår i Teva Pharmaceutical). I den första instansen förlorade Orexo, men vann senare en överklagan till Court of Appeals for the Federal Circuit. Domstolen gick helt på Orexos linje och bekräftade giltighet för patent '330, ett patent för Zubsolv som löper till 2032. Att tvisten gick hela vägen till domstol betydde höga kostnader för Orexo på sammanlagt över 100 mkr. Vi bedömer att kostnaderna på kort sikt kommer att öka, men hamna betydligt lägre än vid föregående process. Det senaste beskedet är att det kan ske domstolsförhandlingar i november 2022, men inget datum är ännu fastlagt varför förseningar inte ska uteslutas. Efter domstolsförhandlingarna bedömer vi att det kan ta 3-6 månader tills ett domslut meddelas.

Även om november är nära ser vi det mest troliga scenariot att tvisten görs upp mellan parterna före domstolsprocessen inleds. En försvärande faktor är dock att patenttiden för Zubsolv är lång och det kan vara svårt att hitta en lösning som tilltalar bägge parterna. I ett värsta läge där Orexo förlorar rättstvisten skulle en kopia av Zubsolv kunna lanseras, vilket vi inte bedömer i så fall kan ske i Q2 2023. I ett sådant läge förväntar vi oss att Orexo svarar med att lansera en egen generikaversion av Zubsolv (authorized generics) och därigenom kan behålla delar av intäkterna. Troligen kommer Orexo i ett sådant läge väja att banta sin säljstyrka väsentligt. Ett ytterligare sätt att hindra lansering av generika är att överklaga vid negativt utfall. Det lär Orexo göra och troligtvis kommer inte Sun lansera under risk för intrång. I ett sådant scenario kan tvisten förlängas med 12-18 månader.

Bolaget har även fått ett föreläggande från amerikanska myndigheter, avseende information om försäljning och marknadsföring av Zubsolv. Här har det inte framkommit något nytt sedan 2020, mer om detta i appendix.

Naloxon häver överdoser av opioider

En annan viktig pusselbit i att bekämpa den eskalerande mängden individer som dör i överdoser är naloxon, som är en effektiv väldokumenterad substans att sätta in vid opioidöverdos. Naloxon är idag etablerad som standardbehandling inom sjukvården vid opioidöverdos. Om en individ överdoserar en opioid kan andningscentrum i hjärnan delvis slås ut och personen förlorar förmågan att på ett fullgott sätt andas, så kallad andningsdepression. Tillståndet är akut och kan utvecklas att bli livshotande. När naloxon tas upp i blodet sker en snabb process där substansen binder till opioidreceptorn och konkurrerar ut andra opioider. Det leder till att patienten kan få tillbaka kontrollen över andningen och andningsdepressionen reverseras.

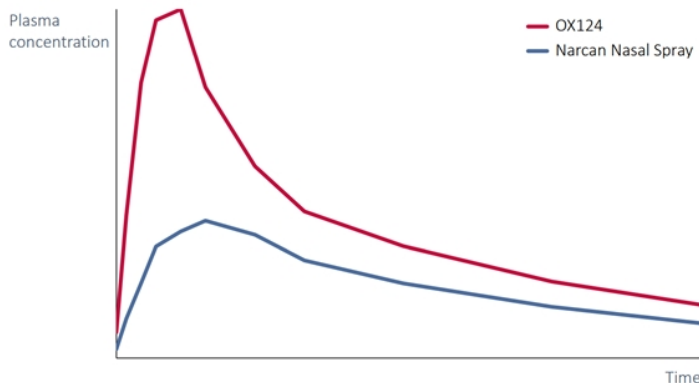
Naloxon är långt ifrån en ny substans, den godkändes av FDA redan 1971 som akut behandling av känd eller misstänkt överdos av opioid. Patentskydden i USA upphörde 1985 och substansen har sedan dess funnits som generika i flytande lösning för intravenös eller intramuskulär injektion. Vid överdos av opioider är förloppet snabbt och för att uppnå bästa utfall ska naloxon ges omgående, då det minskar riskerna för följdskador och att personen avlider. Den snabba ökningen av överdoser i USA innebär att det sällan är medicinskt utbildad personal som är först på plats för att sätta in behandling, vilket skapat behov av enkelhet att ge substansen. Under 2014 lanserades Evzio från Kaleo, autoinjektor, och under 2016 introducerades nässprayen Narcan från Adapt Pharma (numer del av Emergent Biosolutions). Nässpray-formuleringar är de som blivit mest populära och är den dominerande administrationsformen av naloxon, då de är enkla att handha för både utbildad och medicinskt utbildad personal.

OX124 kan lanseras i slutet av 2023

Bolagets naloxon nässpray, OX124, är utvecklad från pulverformuleringsteknologin amorphOX (mer om den under sektionen HQ & Pipeline), där syftet varit att uppvisa förbättrade egenskaper jämfört med marknadsledande Narcan. Efter att uppnått önskvärda resultat i en bioekvivalensstudie så pågår förberedelse att lämna in en ansökan till FDA senare i år, vilket skulle kunna möjliggöra en lansering mot slutet av 2023. OX124 har i studier visat på följande differentiering mot Narcan:

- Snabbare tillslag – betydelsefullt för att snabbt häva överdos
- Bättre biotillgänglighet – högre koncentration av naloxon i blodet leder till högre bindning till opioidreceptorer
- Längre varaktighet – minskar behovet av upprepade doser, vilket kan vara ett problem då naloxon har kort halveringstid

Exempel på effektprofilen för OX124



Källa: Bolaget

Produktutförande OX124



Produktprofilen för OX124 är specifikt utformad för att vara bättre anpassad att motverka överdoser med syntetiska opioider, som exempelvis fentanyl och carfentanyl. Fentanyl är omkring 100 gånger mer potent än morfin och

carfentanyl upp mot 10.000 gånger kraftfullare än morfin. Det är vanligt att individer som överdoserat dessa substanser behöver flera doser av Narcan innan tillståndet kommer under kontroll, vilket potentiellt kan undvikas med OX124. Riskerna av att ge höga doser naloxon har visats vara begränsade, men ett motargument som ofta lyfts är att det kan i vissa fall leda till mer påtagliga abstinensbesvär och därmed försvåra hanteringen av patienterna.

Höjda krav från FDA bromsade utvecklingen

För att uppnå de önskvärda resultaten med pulverformuleringen har Orexo behövt att utveckla en sprayenhet. Detta har visat sig vara utmanade, inte minst eftersom det inte ligger inom bolagets egna kunskapsområden. Därtill har FDA höga krav på sprayenheter som ska användas vid akutbehandling. Dessa krav, uppfattar vi, har spetsats till under utvecklingsprocessen. FDA vill numer att en applikation som levererar behandling vid akuta besvär, så som vid överdoser, ska uppvisa 99,999 procentig tillförlitlighet, d.v.s. att maximalt 1 av 100.000 enheter får riskera att uppvisa funktionsfel. Att nå målet och kunna visa detta har bidragit till att utvecklingstiden för OX124 blivit utdragen. Fördelen med det jobb som behövt läggas ned är att vi ser ett starkare produktskydd som stöds av patent kring sprayenheten och den nya formuleringen. Vi tror även att tillverkningsprocesserna är komplicerade och allt sammantaget bör minska riskerna för att utmanas av generikatillverkare. Beviljade patent för OX124 ger skydd till 2039.

Positiva resultat banar väg mot marknaden

Den kliniska utvecklingen inleddes under 2018 och projektet togs vidare i en registreringsgrundande studie i mitten av 2021, som mynnade ut i positiva resultat i november samma år. Det primära målet uppnåddes i studien (exponering av naloxon) och produkten levde upp till önskvärda krav på tolerabilitet. Därtill gav studien stöd för den eftersökta produktprofilen, med snabbare tillslag och högre absorption av naloxon jämfört med intramuskulär administrerad injektion, som är standard som jämförelsereferens för att få godkänt. Intramuskulär injektion har tidigare visats ge något snabbare tillslag än nässprayer.

En ansökan till FDA om marknadsgodkännande är nästa steg och vi väntar oss att en sådan lämnas in under Q4 2022. Före ansökan lämnas in krävs långtidsresultat från stabilitetsstudie för produkten och vi väntar oss det mot slutet av Q3 2022. Därtill pågår en valideringsstudie och en användarstudie. Vi ser låg risk i dessa.

Narcan har tagit området med storm

Narcan nässpray är färdigförpackad fastdos om 4 mg naloxon, utvecklad av Adapt Pharma. Adapt köptes 2018 av Emergent Biosolutions för 635 MUSD plus potentiell tilläggsköpeskillning om 100 MUSD under 2022. Produktens enkelhet och att inga nålar är involverade vid administreringen lyfts ofta fram som dess storhet och anledning till dess ledande position.

Narcan nässpray



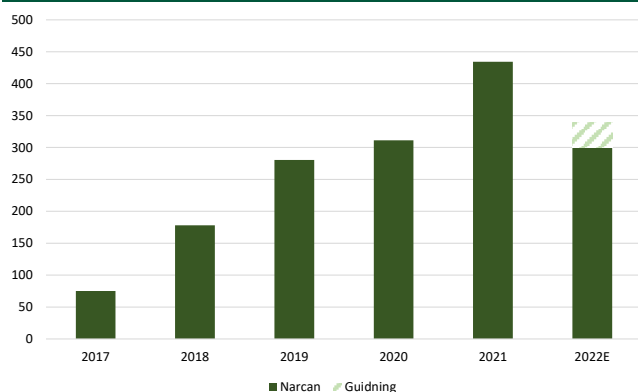
Källa: Narcandirect.com

Lanseringen av Narcan har varit vältajmad med generella trender i det amerikanska samhället, där förändringar i lagstiftning på delstatsnivå öppnat för vem som helst att administrera naloxon vid överdos, men även en bred satsning i att utrusta akutpersonal med primärt Narcan. Vi noterar även en växande skara av delstater med samförskrivning av naloxon för patienter som tar opioider. Emergent bedömer att privatkundsmarknaden idag utgör en dryg tredjedel av deras totala försäljning och liknande siffror har kommunicerats från Hikma Pharmaceuticals.

Narcan har byggt marknaden

Sedan lanseringen 2016 har Narcan snabbt vunnit mark och blivit den ledande produkten inom segmentet med försäljning under 2021 som uppgick till drygt 430 MUSD, vilket vi bedömer utgjorde över 80 procent av marknaden i värde under året.

Försäljning och prognos för Narcan (mUSD)



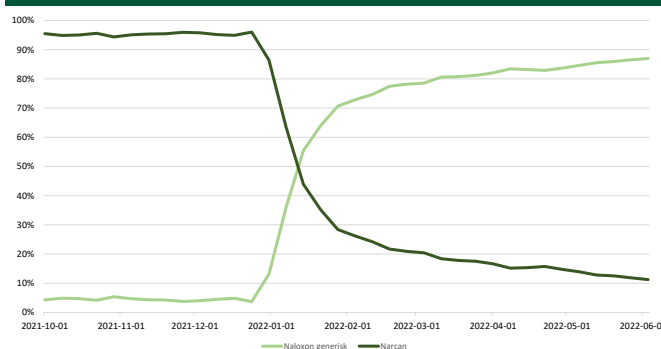
Källa: *Emergent Biosolutions 2022*

Efter flera år av stark försäljningsutveckling, så räknar Emergent med fallande försäljning för 2022, där den förväntas hamna inom intervallet 300–340 MUSD. Nedgången beror framför allt på lansering av en generisk version från Teva. Emergent har svarat med att lansera en egen generisk version av Narcan via Sandoz. Dessa produkter utmanar framför allt Emergents försäljning till privatkunder, då apoteken kommer att lyfta fram de billigaste alternativen. Utöver generikakonkurrensen så har två nya produktformuleringar med naloxon lanserats under det senaste året, men de har ännu haft en begränsad påverkan med en låg marknadsandel.

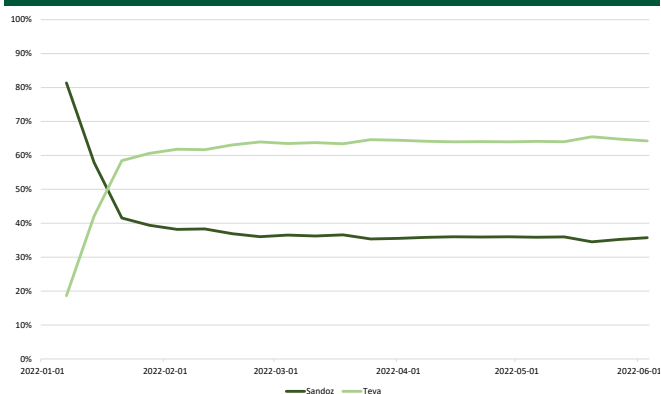
Teva lanserade generika, men priserna är stabila

Efter flera års processande med Emergent och tidigare med Adapt, om att få lansera en generisk version av Narcan, så vann till slut Teva tvisten. I slutet av december 2021 introducerades deras generiska version. Som svar på händelsen släppte Emergent en så kallad "authorized generic" av sin egen produkt. Som vi nämnde ovan så har omställningen varit snabb på apoteken och idag står de generiska produkterna för huvuddelen av förskrivningen.

Andel försäljning Narcan vs. generika



Marknadsandelar mellan generikabolag



Källa: Bloomberg

Vad som är intressant är att listpriset hamnat endast fem respektive sex procent under det för Narcan. Så länge det inte kommer in fler generikaversioner, så är det troligt att priset kommer hålla emot relativt väl om än gå ned något. Det bör även ligga i Tevas intresse, då bolaget avser att distribuera sin generika-version som en delbetalning i uppgörelse med flera delstater. Det är uppgörelserna som avser bolagets agerande kring Actiq (fentanyl), ett läkemedel godkänt för behandling av genombrottssmärta vid cancer, men som under flera år marknadsfördes vitt och brett. Bolaget har nått uppgörelser i bland annat Florida, Rhode Island, Texas och West Virginia. Uppgörelserna inkluderar leveranser till ett samlat värde på nästan 250 MUSD över tio år (baseras på apotekens anskaffningskostnad).

Kloxxado erbjuder en högre dos

I slutet av april 2021 fick brittiska Hikma Pharmaceuticals klartecken av FDA att marknadsföra en högre dos naloxon-nässpray. Vi uppfattar inte att det är några påtagliga skillnader i själva sprayenheten jämfört med Narcan, utan där det skiljer sig är dosen. Kloxxado kommer i en dos om 8 mg naloxon, alltså den dubbla jämfört med Narcan.

Kloxxado nässpray



Källa: Hikma Pharmaceuticals

Precis som för Orexo är det ökningen av potenta syntetiska opioider som är huvudargumentet bakom lanseringen. Vi har inte hittat någon data där Kloxxado jämförs mot Narcan, utan förskrivningsdokumentationen bygger på jämförelse mot intramuskulär och intravenös injektion. När vi på egen hand jämför med registreringsdokumenten för Narcan, så kan vi konstatera att Kloxxado verkar nå något högre koncentrationer i blodet än vid två doser 4 mg Narcan och vårt intryck är att upptaget är ungefär lika snabbt.

Hos apoteken har upptaget ännu varit relativt begränsat med en marknadsandel omkring 1,5 procent, enligt förskrivningsdata i juni 2022.

Marknadsandel hos apotek för Kloxxado



Antal sålda enheter hos apotek



Källa: Bloomberg, 2022

Hikma arbetar aktivt på delstatsnivå för att marknadsföra Kloxxado som ett alternativ för poliser och akutpersonal, som ett enklare alternativ att inte behöva dubbeldosera. Bolaget indikerar i samband med sin Q4-rapport för 2021 (släpper inte kvartalsrapporter) att processen väntas ta tid men att de gör framsteg. För oss framstår Kloxxado som den mest intressanta referensprodukten inför en lansering av OX124.

Zimhi – naloxon med auto-injektor

Den senaste naloxon-produkten för att häva överdoser av opioider att godkännas av FDA var Zimhi från amerikanska Adamis Pharmaceuticals. Zimhi, som blev godkänd i oktober 2021 och lanserades i början av Q2 2022. Zimhi är en auto-injektor om 5 mg naloxon som injiceras i muskel. Med 5 mg naloxon intramuskulärt verkar koncentrationen i blodet bli högre än för Kloxxado, men vi bedömer att upptaget sker ungefär lika snabbt.

Zimhi auto-injektor

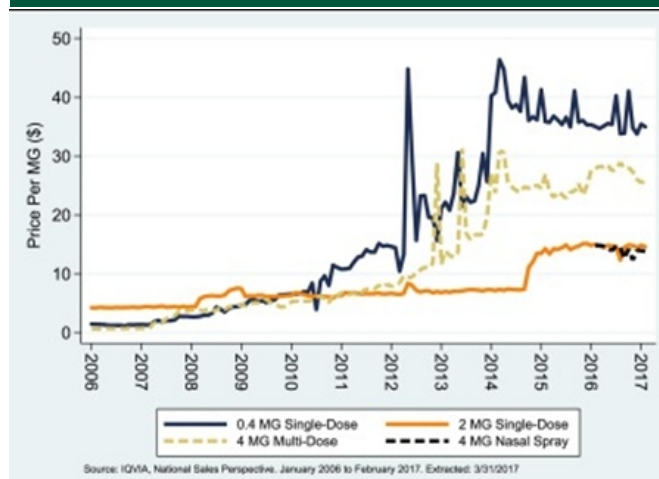


Källa: Adamis Pharmaceutical

Lanseringen är ännu inne i ett mycket tidigt skede, men upptaget verkar så här långt lägre jämfört med Kloxxado vid samma tidpunkt. Hikma är en större och bättre finansierad aktör än Adamis, varför det är svårt att dra några tydliga slutsatser mellan dem.

Som vi tagit upp tidigare så lanserades en auto-injektor med naloxon 2014, Evzio, som fanns i doser om 2 mg för intramuskulär injektion. Evzio hamnade dock tidigt under luppen, då tillverkaren Kaleo drev upp priset från lansering på 575 USD till 4.100 USD. Det höga priset begränsade upptaget. Kaleo blev föremål för två utredningar, en av TV-programmet "60 minutes" och en annan av senatens underkommitté för utredningar, där prisökningarna starkt ifrågasattes. Bolaget blev därtill stämt av exempelvis Express Scripts och Evzio plockades bort från deras lista över rekommenderade behandlingar.

Prissättning naloxon per mg 2006-2017



Källa: Rosenberg, M. et al., *Addictive Behaviours*, 2018

Förskrivning av Evzio 2014-2021, veckodata

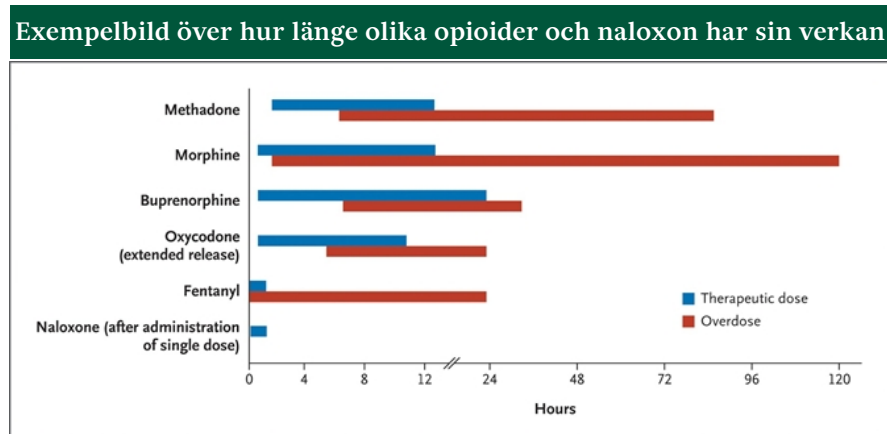


Källa: Bloomberg

Under slutet av 2020 drogs Evzio tillbaka från marknaden, efter att ha tappat all förskrivning. Vi bedömer att det är en kombination av prissättningsskandalen och administrationsformen som ligger bakom den låga förskrivningen.

Nalmefen-produkter utmanar

Ett alternativ till naloxon vid akutbehandling av överdoser och framkallad andningsdepression är substansen nalmefen. I likhet med naloxon har den funnits länge och godkändes under 1995 av FDA. Det var Baxter som utvecklade injicerbara Revex, en produkt som vi uppfattar var inriktad mot sjukhus vid överdoser av opioider. Baxter drog tillbaka Revex under 2008, troligen av kommersiella skäl. Fördelen med nalmefen jämfört med naloxon är att substansen har längre halveringstid som sträcker sig till drygt 10 timmar jämfört med omkring 1-1,5 timme för naloxon. Den längre halveringstiden utökar det terapeutiska fönstret och reducerar därmed riskerna för återkommande andningsdepression. Det bör tilläggas att opioidtoleranta patienter kan svara snabbare och bättre på naloxon. Vi vill dock poängtera att målet inte är att behandlingen ska verka till dess att opioiden som överdoserats helt försvunnit ur blodet, utan målet är att reversera andningsdepression.



Källa: Boyer, E. et al., *New England Journal of Medicine*, 2012

Riskerna som lyfts fram med att använda nalmefen är att den verkar för länge och kraftigt jämfört med den överdoserade opioiden, vilket i värsta fall kan framkalla svåra abstinensbesvär och därmed försvåra hanteringen av patienten.

OX125 är komplement till OX124

Orexo utvecklar även OX125 inom området och produktkandidaten har stora likheter med OX124. Det är nässpray utvecklad från amorphOX-plattformen och har därmed liknande fördelar som hög biotillgänglighet, snabb och hög effekt. Genom att använda nalmefen ges OX125 en än längre verkan än OX124, vilket kan vara en fördel vid vissa syntetiska opioider. En långverkande akutbehandling kan även vara mer användbart i områden som är belägna långt från sjukhus.

En inledande explorativ studie har genomförts på friska frivilliga som visade snabb och hög absorption av nalmefen i samtliga tre formuleringar som studerades. Projektet är framkört för vidareutveckling, men i nuläget uppfattar vi att OX125 tills vidare är på vänt och att bolaget prioriterar OX124. Produkten omfattas av patentskydd till 2039.

Opiant nära att lämna in en ansökan

Opiant Pharmaceuticals ligger steget före Orexo i utvecklingen av sin nasala nalmefen-behandling, OPNT003. Bolaget har genomfört flera studier med goda resultat, däribland en jämförande farmakodynamikstudie. Det var en cross-over-studie på 50 friska frivilliga som fick 3 mg OPNT003 eller 4 mg Narcan, för vilka andningsdepression framkallades genom att ge deltagarna remifentanyl (snabbverkande opioid). Resultaten indikerade att OPNT003 visade att produkterna var jämförbara, men rent numeriskt gav OPNT003 deltagarna högre andningskapacitet efter fem minuter, 5,745 L/min mot 3,011 L/min. Intressant studie som blir viktig kommersiellt, men vi misstänker att förhoppningen var att visa en signifikant skillnad.

Ansökningsprocessen i USA är inledd och en formell ansökan till FDA väntas under H2 2022. Bolaget har erhållit Fast Track från myndigheten, vilket visar på myndighetens positiva inställning till nya alternativ och det bör påskynda registreringsprocessen. Om processen löper enligt plan ser vi en möjlig lansering i mitten av 2023.

Opiant, tidigare Lightlake Therapeutics, låg bakom utvecklandet av Narcan, som licensierades 2014. Den erfarenheten och en vettig finansiering gör Opiant till en intressant spelare att hålla ögonen på. Hur det går för Opiant är säkerligen något som Orexo följer med stort intresse. I vårt grundscenario ser vi dock inte att nalmefen-behandlingar kommer att kannibalisera på försäljning för naloxon-produkter, utan snarare kan bidra en breddning av marknaden.

Purdue erbjuder en sjukhuslösning

Sedan juni 2022 har Purdue Pharma lanserat en injicerbar produkt med 2 mg nalmefen, efter att tidigare i år fått klartecken från FDA. Vi betraktar det som en generikalansering av Baxters Revex och att den framför allt är inriktad mot sjukhus. Den kommer att säljas till självkostnadspris. Vi ser lanseringen som en enkel produkt för Purdue att ta till ett godkännande, där bolaget kan visa sitt engagemang att hjälpa till i den rådande opioidkrisen i USA, som man själva varit starkt delaktiga till.

Prognoser för OX124

Vi förväntar oss att få se marknaden för naloxon-behandlingar växa och närma sig 1 MDUSD om tio år. Generika väntas ta en större del av denna marknad, men där Narcan behåller ett bra upptag utanför konsumentmarknaden. För de nya produkterna med högre doser så bedömer vi att de kan ta nästan 20 procent av denna marknad. Vi bedömer att OX124 kan nå en marknadsandel om 5 procent, vilket ungefär motsvarar en tredjedel av intäkterna för högdos-naloxon-formuleringarna. Orexo är visserligen ett mer erfaret bolag inom behandlingsområdet än Hikma och definitivt Adamis. Nackdelen är att OX124 kommer lanseras betydligt efter de två andra produkterna, varför vi valt att ha en försiktig syn på potentialen.

Marknadsmodell i USA för OX124												
	2020	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E
Marknadsstorlek (MDUSD)	321	444	545	627	689	745	789	829	854	879	906	933
Retail marknaden												
Tillväxt	15%	38%	23%	15%	10%	8%	6%	5%	3%	3%	3%	3%
Narcan	311	434	320	288	273,6	246	234	222	211	201	191	181
Generika	10	10	210	305	365	409	450	495	525	551	579	608
Övriga	0	0	15	34	50	89	105	111	118	127	136	144
OX124												
Marknadspenetration				0,6%	2,3%	3,8%	4,5%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%
Marknadsandel övriga produkter				10,5%	31,4%	32,0%	33,8%	37,2%	36,3%	34,5%	33,2%	32,4%
US sales (USD m)				3,6	15,8	28,5	35,5	41,4	42,7	44,0	45,3	46,6
US sales (SEK m)				37,4	164,6	296,2	369,4	430,9	443,9	457,2	470,9	485,0

Källa: EPB

Utifrån våra prognoser ser vi en potential om knappt 500 MSEK i försäljning. Vi bedömer att Orexo endast behöver addera ett begränsat antal säljare för att på ett bra sätt nå ut mot förskrivare och nå denna prognos.

Ljuset kan skådas i tunneln för digitala behandlingar

Orexo har sedan 2019 börjat bygga upp en verksamhet inom digital hälsa på den amerikanska marknaden, med fokus på digitala behandlingar (DTx). Bolaget har lanserat tre produkter som är inriktade mot depression (deprexis), alkoholmissbruk (vorvida) och opioidberoende (modia).

Utöver läkemedel så utgör fysiska möten med terapeuter en viktig del i behandlingen av patienter med beroendesjukdomar och psykisk ohälsa. Det som väckt Orexos intresse för DTx är att bolaget under sin tid med försäljning av Zubsolv har uppmärksammat betydande brister av tillgänglighet av terapeuter, vilket innebär att många patienter förblir utan denna nödvändiga behandling. DTx innebär nya sätt att nå ut till patienter, så att fler kan få behandling och därtill kan de bidra till att förbättra behandlingsresultaten när de adderas till etablerade metoder. Orexo är en av flera pionjärer inom fältet och har fram tills dags dato stängats med alla de utmaningar som det innebär att gå i bräschen. Vi ser dock flera positiva händelser under den senaste tiden som ger oss anledning till optimism och att verksamheten nu står inför bättre tider med en snabb och tydlig ökning av försäljningen. De två viktigaste händelserna är:

- Samarbetet med Trinity Health North Dakota (THND) övergick i Q2 2022 i testkörningsläge. Om allt löper enligt plan så förväntar vi oss en övergång till skarp användning någon gång under H2 2022 och då utökas till att omfatta alla patienter inom THNDs vårdssystem. Lösningen är skalbar och positiva resultat från testerna sänker ribban för att ingå nya samarbeten med andra liknande aktörer.
- Ett omfattande kontrakt om subvention av deprexis beviljades nyligen (13 juli 2022) av amerikanska Veterans Affairs Federal Supply Schedule. Kontraktet löper över 10 år och gäller hos vårdgivare under Veterans Affairs, Indian Health Service och det amerikanska försvarsdepartementet. Dessa offentligt finansierade vårdgivare omfattar omkring 15 miljoner individer. Vår uppfattning är att beslutet baseras på en grundlig analys av deprexis och det kliniska underlaget. Avtalet ger därmed, utöver den kommersiella potentialen, en viktig extern validering av produkten som vi bedömer kan bli en dörröppnare för andra mindre aktörer.

Digitala behandlingar skapar nya möjligheter

DTx är mjukvarubaserade lösningar för att behandla medicinska tillstånd och sjukdomar. De backas upp av data från randomiserade kliniska studier och/eller data från praktisk användning. Utifrån ett regulatoriskt perspektiv ses DTx som medicintekniska produkter.

DTx är intressanta av flera skäl så som:

- Erbjuder betalare skalbara och kostnadseffektiva behandlingsinsatser
- Kan stödja läkare för att hantera och behandla fler patienter
- Möjlighet att nå nya patientgrupper, exempelvis där stigma kan vara begränsade

Stödet av kliniska data som bekräftar säkerhet och effekt är en viktig skiljelinje mellan DTx och andra digitala hälsoprodukter, så som hälsoappar, vilket även skapar möjligheter till en högre prissättning. Kunskaper hos förskrivare och patienter uppfattar vi dock ännu är begränsad, där DTx ofta sammanblandas med kliniskt odokumenterade hälsoappar (>350.000 tillgängliga via app-stores).

Strategi som tilltalar oss

Den stora bromsklossen tills dags dato, uppfattar vi, handlat om avsaknad av upparbetade ersättningsvägar hos offentliga och privata sjukförsäkringsaktörer (betalare). De två övergripande kategorierna som används i USA vid ersättning av behandlingar är:

- Pharmacy benefit - avser framför allt FDA-godkända läkemedel
- Medical benefit - omfattar medicinska procedurer och medicintekniska produkter

Ingen av dessa är specifikt anpassad för DTx. Bolag inom området testar därför även andra vägar, som att gå direkt mot konsument eller arbetsgivare.

Direkt mot konsumenten som betalar kontant för programmet testades inledningsvis av Orexo. Bolaget såg en möjlighet under corona-pandemins första skeden. Denna satsning har dock lagts på is, då vi uppfattar att det var för svårt att nå fram till sin målgrupp utan att dra på sig mycket höga kostnader, men även att det fanns en utmaning att få acceptans för ett högre pris mot hälsoappar. Att gå mot större företag är även något som flera DTx-bolag testat, där målet är att arbetsgivaren köper licenser till sina anställda. Orexo har även utvärderat denna väg, men valt att ta det vidare via samarbetspartnern E-HBS (employer benefit broker). E-HBS har en palett av produkter och lösningar att erbjuda arbetsgivare och därmed blir en mer attraktiv aktör för dessa.

När ett läkemedel godkänns av FDA dröjer det ofta inte länge tills offentliga och privata sjukvårdssystemen beslutar om att ge patienter ersättning för behandlingen. Här finns det tydliga etablerade processer att luta sig mot och det hela påskyndas av ett omfattande kliniskt datapaket, som ger stöd för relevant effekt och god säkerhet, vilket legat till grund för FDA-godkännandet. Vissa bolag testat denna väg och marknadsför sina digitala behandlingar som förskrivningsprodukter, men det ställer först och främst krav på att produkten har ett 510k-godkännande av FDA. Trots det ser vi inte samma snabba process för dessa produkter att erhålla subventionering som för läkemedel. Vi bedömer att det finns en ovilja hos betalare att lättvindigt ge ersättning för DTx, då de ändå är osäkra på hur produkterna ska användas och i vilken omfattning. Det här är en intressant väg som i framtiden kan innebära en snabb väg mot nationell subvention av betalare. Vi är dock inte där ännu, men vi ser dock en ambition från myndigheter att understödja DTx och för vissa produkter har framsteg gjorts.

Orexo har valt en annan väg som vi tilltalas av, som går ut på att inkludera deprexis och vorvida i befintliga KBT-program. För dessa finns kodning och de är redan kostnadsersatta av betalare under Medical Benefit, därmed krävs ingen separat förhandling med betalande organisationer. Nackdelen är att den digitala behandlingen kommer att få dela på en redan förbestämd ersättningsnivå. En lösning på detta finns i att anpassa behandlingen, så att vissa av de fysiska mötena mellan terapeuten och patienten ersätts av DTx, vilket skapar ett utrymme i budget för den digitala behandlingen. För att det ska fungera i krävs avtal med enskilda vårdgivare, vilket bolaget har med exempelvis THND. Incitamentet för THND i denna typ av upplägg är möjligheten att kunna behandla fler patienter per läkare/terapeut. Givet den stora bristen som råder på psykoterapeuter blir det en intressant lösning. För läkaren/terapeuten är det även positivt och moroten är att ersättningsnivåerna i många delstater ligger en bra bit över kostnaden för Orexos digitala behandlingar.

För att det praktiskt ska fungera krävs dock att det finns en enkel lösning på plats, så att när en patient går in i systemet ska ersättning säkerställas från försäkringsbolaget som därefter ska fördelas mellan vårdgivare och Orexo. Lösningen ska även se till att patienten får tillgång till behandlingen. Orexo har i samarbete med Accenture utvecklat en systemlösning som nu börjat testköras hos THND. Lösningen som tagits fram är skalbar och kommer även kunna användas hos andra vårdgivare. Vi tror att det här är en bra lösning som på ett relativt enkelt sätt kan runda rådande utmaningarna med att få DTx kostnadsersatt. Utöver THND har bolaget ett samarbete med Benefit Health System.

Vi tror inte det här är en särskilt kontroversiell lösning, men det ställer krav på separata avtal och implementering hos vårdgivare. Den ger tydliga incitament för vårdgivare att ingå avtal och i sin tur för läkaren/terapeuten, vilket är viktigt för att driva en omställning. Att få till avtal med ett förskrivningsliknande upplägg direkt med försäkringsbolag, bedömer vi, fortsatt är något som bolaget är intresserade av, men som har en lägre prio i nuläget.

En portfölj av produkter med kliniskt stöd

Orexos väg till DTx, uppfattar vi, kommer från bolagets erfarenheter av att sälja Zubsolv inom opioidberoende-området. Substitutionsbehandling, så som Zubsolv, behöver kompletteras med psykoterapi för att resultaten ska bli så bra och långvariga som möjligt. Bolaget har dock uppmärksammat stora brister i tillgänglighet av psykoterapeuter, då efterfrågan vida överskrider antalet utbildade och det är än mer tydligt utanför storstadsregionerna. Vår bedömning är att en större del av dessa patienter inte har tillgång till regelbunden behandling med terapeuter (<50 procent), trots det starka stöd som finns för behandlingen inom beroendesjukdomar och för patienter med psykisk ohälsa. Här kan digitala behandlingar bidra med att öka antalet patienter som en terapeut kan hantera eller till och med ersätta fysiska möten.

Deprexis och vorvida lanserades på den amerikanska marknaden under 2020 och sedan slutet av 2021 pågår även en test-lansering av modia. Produkterna har utvecklats av och i samarbete med tyska DTx-specialisten Gaia (över tjugo år inom fältet), där stommen utgår ifrån den artificiella intelligens-mjukvaran, broca. Plattformen har sitt ursprung från ett samarbete mellan Gaia och Airbus Group, och den har legat till grund för ett sjuttioal produkter. Broca är utvecklad för att skapa en interaktiv process mellan användare och mjukvaran, där behandlingen kan skräddarsys utifrån de svar som ges av användaren. Produktutvecklingen har skett i samarbete med medicinska specialister inom de specifika behandlingsområdena. Därtill har till exempel textskrivare, grafiska designers och professionella talare involverats för att göra produkten attraktiv för användaren, så att den i möjligaste mån efterliknar ett möte med en ”verklig” terapeut och kan ge användaren en simulerad dialog.

Behandlingarna utgår från behandlingsprinciper inom kognitivbeteendeterapi (KBT), där patienten tränas att använda sig av nya beteenden och tankemönster för att reducera eller förändra tankar som leder till självdestruktiva beteenden och övertygelser. KBT är en väldokumenterad behandlingsform med starkt vetenskapligt stöd inom de områden som produkterna adresserar. Som metod, anser vi, att KBT är väl lämpad för att användas inom digitala behandlingar, där dessa kan utgöra alternativ eller komplement till fysiska möten med terapeuter. Nedan visas en övergripande sammanfattning av produkterna.

Orexos produktportfölj inom DTx-området			
Produkt	deprexis	vorvida	modia
Indikation	Depression	Alkoholberoende	Opioidberoende
Kliniska data	Utvärderad i 13 randomiserade kliniska studier, >2.800 patienter	Utvärderad i en randomiserad klinisk studie, >600 patienter	Pågående randomiserad klinisk studie, 400 patienter
Behandlingstid	3 månader	6 månader	6 månader
Prissättning	399 USD	599 USD	599 USD
FDA status	513(g)	Emergency Use Authorization (EUA)	Ansöka om 510(k) efter klinisk studie, dessförinnan under EUA

Källa: EPB, Bolaget

Det vi imponeras av är den omfattande kliniska dokumentationen som tagits fram, primärt av Gaia. Då modia är utvecklad i samarbete mellan Gaia och Orexo är den kliniska dokumentation ännu begränsad, men här pågår en större validerande studie som ska ge underlag för ett 510(k)-godkännande, som i sin tur kan ge förutsättningar för att på sikt marknadsföra modia även som en förskrivningsprodukt. I väntan på ett FDA-godkännande kan modia, men även vorvida, marknadsföras under en emergency use authorization (EUA), vilket FDA införde under covid-19-pandemins tidiga skede och som blivit kvar. För att driva upptag och för att uppnå ersättning från ett brett antal betalare, bedömer vi, att formella FDA-godkännande har stora fördelar över EUA.

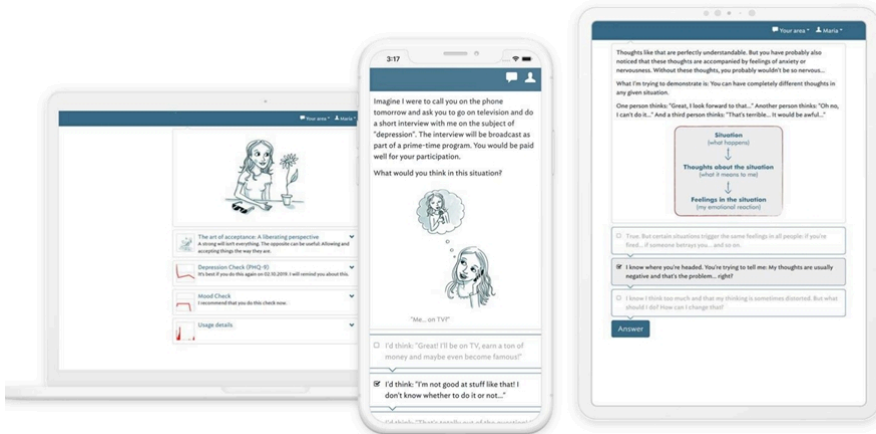
Deprexis är unikt väldokumenterad

Deprexis är en behandling av patienter med depression som löper över 12 veckor och där användare förväntas interagera ett par gånger per vecka. Redan 2007 lanserades en första version i Tyskland. Programmet har därefter översatts till ett flertal språk och är lanserad i ett antal länder. Sedan introduktionen har det skett en löpande uppdatering av programmet och därutöver har Orexo gjort produkthanpassningar, specifika för den amerikanska marknaden. Den version som marknadsförs i USA utgår ifrån generation fyra.

Deprexis är en webbaserad mjukvara, huvudsakligen textbaserad, men som även inkluderar ljudinnehåll, bilder och teckningar. Programmet består av tio moduler som vardera tar mellan 10-60 min. Inom modulerna får användaren

information och ska sedan välja mellan olika svarsalternativ, som sedan blir vägledande för den skräddarsydda behandlingen.

Screenshots från deprexis



Källa: Bolaget

En vanlig invändning mot digitala behandlingar är avsaknad av robust klinisk dokumentation som ger stöd för effekt och säkerhet. Här ser vi en styrka i deprexis med ett omfattande paket av kliniska data att luta sig mot. Totalt har behandlingen utvärderats i åtminstone tretton randomiserade och kontrollerade studier, där flertalet visat på relevant effekt i behandling av depressionssymptom. Därtill utökas dokumentationen löpande med den nya data som samlas in från användare.

Nedan listas ett urval av betydelsefulla studier för deprexis.

Urval av genomförda kliniska studier för deprexis vid depression

Studie	År	Antal	Behandlings-längd	Primärt mål	Depression studie	Kontroll-grupp	Randomisering	Avhopp Deprexis	Kontroll
Meyer et al.	2009	396	9 veckor	BDI	Medel/svår	Väntelista	4:1	50%	54%
Berger et al.	2011	76	10 veckor	BDI	Svår	Väntelista	1:1	10%	6%
Moritz et al.	2012	210	8 veckor	BDI	Medel	Väntelista	1:1	22%	14%
Meyer et al.	2015	163	9 veckor	PHQ-9	Svår	Väntelista	1:1	22%	14%
Klein et al.	2016	1013	12 veckor	PHQ-9	Medel	Väntelista	1:1	22%	21%
Beevers et al.	2017	376	8 veckor	QIDS	Medel	Väntelista	3:1	22%	11%
Zwerenz et al.	2017	229	12 veckor	BDI	Svår	Psykotterapi	1:1	26%	25%
Berger et al.	2018	98	12 veckor	BDI	Svår	Psykotterapi	1:1	27%	32%

BDI, PHQ-9 och QIDS är vedertagna instrument för att bedöma depressionssymptom

Väntelistede patienter får pröva deprexis efter behandlingsperioden löpt ut i den aktiva armen

Kliniska studier för deprexis vid depression och annan underliggande sjukdom

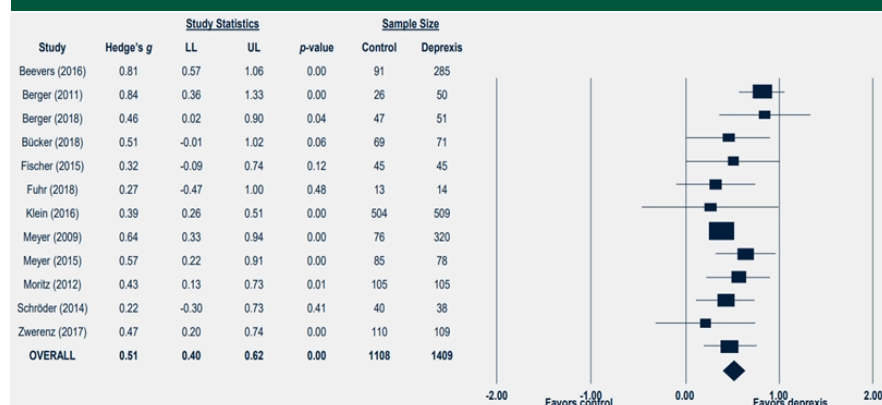
Schröder et al.	2014	78	9 veckor	BDI	Medel	Väntelista	1:1	34%	20%
Fischer et al.	2015	90	9 veckor	BDI	Lindring	Väntelista	1:1	22%	20%
Bücker et al.	2018	145	8 veckor	PHQ-9	Medel	Väntelista	1:1	56%	39%

Källa: EPB, diverse vetenskapliga studier

Vi konstaterar att det är en högre andel som avbryter i deprexis-armen än kontrollgruppen. Det är inget som oroar oss och ser en förklaring i det kravlösa som det innebär att stå utan behandling (väntelista) jämfört med att löpande behöva engagera sig med deprexis. Det viktiga är att siffrorna ger oss en känsla av hur många som fullföljer behandlingen i kontrollerad miljö.

Den mest omfattande utvärderingen av deprexis är en metaanalys (n=2.901), där det visades att deprexis ger en kliniskt relevant behandlingseffekt (Hedges's $g=0,51$, värden över 0,24 indikerar kliniskt relevant effekt).

Bild från metaanalys av kliniska studier för deprexis



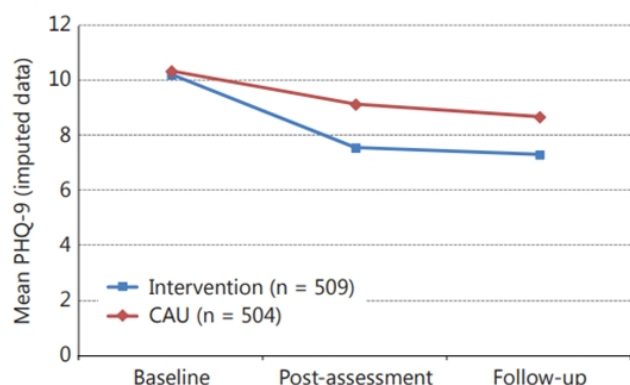
Källa: Twomey et al., Plos One, 2020

Av de randomiserade studier som genomförts har merparten utförts i Tyskland eller i tyskspråkiga länder, då Gaia sponsrat flera av dessa studier. Att Beevers-studien genomfördes i USA är av vikt anser vi. Här rekryterades individer, via annonsering i media, med diagnosen medelsvår depression (intervjuer och självrapporterat). Det var en relativt omfattande studie med totalt 376 individer, varav 285 behandlades med deprexis under 8 veckor. De fick deprexis direkt, medan övriga 91 personer i kontrollgruppen fick vänta 8 veckor. Samtliga fortsatte även med den underliggande behandling de hade före studien påbörjades.

Resultaten visade en signifikant och kliniskt relevant förbättring av depressionsymptom i deprexis-armen, enligt QIDS-SR ($p<0.001$), (Cohen's $d=0,80$ (Cohen's d är i princip samma sak som Hedge's g)). Även sekundära behandlingsmått indikerar positiv effekt av deprexis. Data indikerar en tydlig, relevant och snabb behandlingseffekt, men en svaghet var att det inte skedde en längre uppföljning för att förstå om deprexis ger bestående positiva effekter.

Den största studien som genomförts med deprexis är EVIDENT-studien (Klein et al.), som rekryterade totalt 1.013 individer med lindrig till medelsvår depression. Det rekryterades brett, både individer med depression under behandling på kliniker och via annonser i media. All form av underliggande behandling av depression var tillåten, där deprexis lades till under 12 veckor i den aktiva armen. Resultaten visade en signifikant och kliniskt relevant reduktion av depressionsymptom i den aktiva armen. Analysen vid uppföljningen efter sex månader visar en bestående positiv effekt för deprexis, men skillnaden mellan behandlingsarmarna hade minskat något (Cohen's $d=0,32$).

Utveckling av PHQ-9 poäng över tid (EVIDENT-studien)



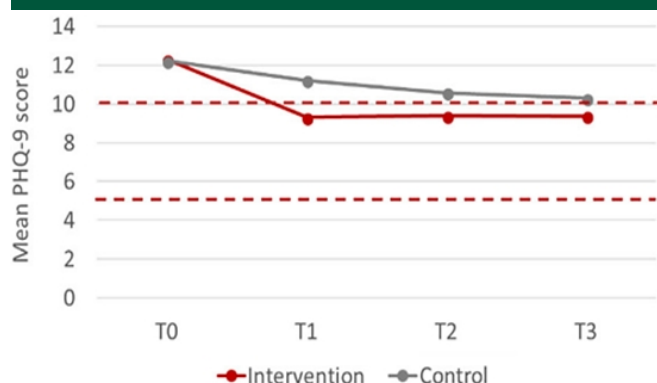
Källa: Klein et al., *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2016, (CAU=care as usual), PHQ-9 är en väletablerad skala vid depression - högre värden innebär allvarigare symptom

Hälsoekonomisk studie ger stöd

Att visa positiva hälsoekonomiska effekter av en behandling är betydelsefullt för att uppnå kostnadsersättning från försäkringsbolag och offentliga vårdprogram. En studie har publicerats som utgår ifrån tyska individer med lindrig till medelsvår depression. Där rekryterades 3.805 individer, vilka blev jämt randomiserad och behandlades under tolv veckor med eller utan deprexis och fick sedan fortsätta sin tidigare underliggande behandling.

För individer med lagstadgad sjukförsäkring visade resultaten minskade kostnader om 32 procent under det första året efter att behandling med deprexis lagts till, medan reduktionen i kontrollgruppen uppgick till 13 procent. Skillnaden drevs av lägre sjukpenning för individerna i deprexis-gruppen, och den var statistiskt signifikant ($p < 0,001$). Studien understöddes vidare av positiv signifikant effekt i minskade sjukdomsrelaterade symptom.

Behandlingseffekt PHQ-9 poäng



Källa: Gräfe et al., *Health Economic Review*, 2020

Även om det handlar om tyska patienter och därmed inte direkt relevant för den amerikanska marknaden, så ger det trots allt en fingervisning om att produkten kan ha positiva hälsoekonomiska effekter.

Deprexis en väldokumenterad produkt

Datapaketet för deprexis är solitt och omfattande jämfört med liknande produkter som finns på den amerikanska marknaden. I konversation med bolaget verkar det som att budskapet går fram till vårdgivare och betalare och det kliniska paketet verkar vara uppskattat. Vi bedömer att den kliniska dokumentationen varit avgörande för att lyckas uppnå subvention hos exempelvis Veterans Affairs Federal Supply Schedule (VA FFS).

Den 13 juli i år tillkännagavs att ett tioårs-kontrakt med paraplyorganisationen VA FFS om att ge subventionering av deprexis. Under VA FFS ingår individer inom U.S. Department of Veterans Affairs (VA), Indian Health Service och anställda i det amerikanska försvarsdepartementet och deras familjemedlemmar. Totalt utgör dessa tre grupper offentligt finansierade hälso- och sjukvård för nästan 15 miljoner individer, varav omkring nio miljoner inom VA. Orexo är det första bolaget som uppnått subventionering för en digital behandling av depression hos VA FFS och processen för att nå hit, uppfattar vi, varit krävande och grundlig. Kontraktet ger oss därför en extra validering av deprexis och att ha uppnått subventionering, bedömer vi, kommer att positivt påverka möjligheten att ingå nya samarbeten och kontrakt med andra vårdgivare i USA.

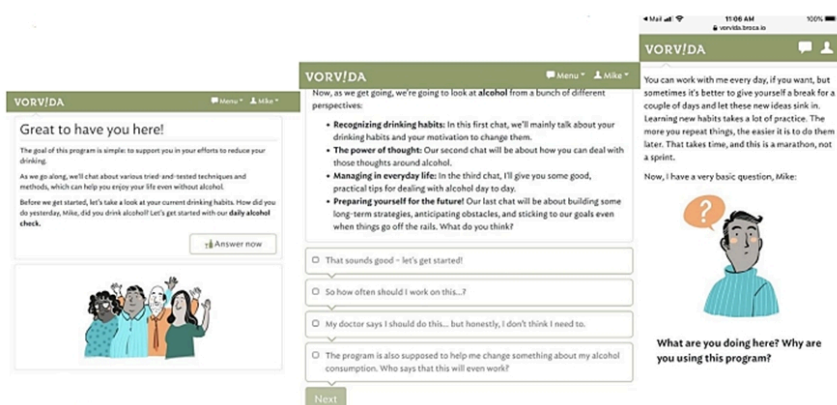
Orexo licensierade de exklusiva amerikanska kommersiella rättigheterna i maj 2020 av Gaia. Som en del i ersättningen utgick en kontantbetalning på drygt 100 mkr. Därutöver kommer Orexo att betala royalty på försäljningen och vi uppfattar att det därutöver finns vissa mindre årliga återkommande kostnader för systemuppdateringar och dylikt.

Alkoholmissbruk i fokus för vorvida

Vorvida är en 24 veckors behandling av individer med problematiskt alkoholintag, alkoholmissbruk. Det är ett tillstånd som ofta kännetecknas av stigma och därmed kan vara särskilt lämpat för internetbaserade lösningar. Vorvida är inte utformat för att individer ska bli helt alkoholfria (abstinens), utan att öka medvetande och kunna reducera drickandet till en rimlig nivå. Programmet är uppbyggt kring fyra moduler.

Mjukvaran har många likheter med deprexis och innehåller text, bilder och ljudinspelningar som användaren interagerar med. I vorvida finns även två separata korta frågeformulär om en daglig humörskontroll och en veckovis genomgång av alkoholkonsumtionen.

Screenshots av vorvida

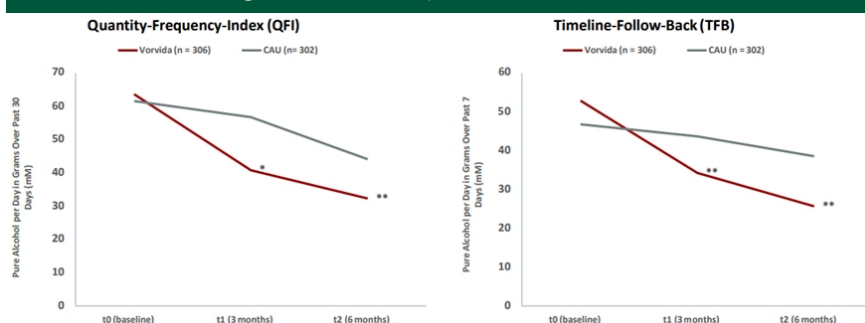


Källa: Bolaget

Vorvida stöds inte av ett lika omfattande kliniskt underlag som deprexis, men har studerats i en randomiserad kontrollerad klinisk studie på 608 vuxna individer med problematiskt hög alkoholkonsumtion (självskattat).

Individerna randomiserades i två grupper, där den ena fick vorvida direkt och den andra fick vänta i sex månader. Bägge grupperna var tillåtna att fortsätta annan behandling (CAU). Primär målvariabel var quantity-frequency-index (QFI), där individen anger alkoholintag och frekvens. Sekundärt studerades timeline-follow-back (TBI), som är en individuellt baserad mätning av en persons dryckesmönster över tid. Studien visade signifikant reduktion i bägge variablerna efter tre respektive sex månader, se nedan. Utöver reducerad mängd alkoholkonsumtion i vorvida-armen, så noterades färre dagar med högt alkoholintag (berusningsframkallande).

Positiva behandlingseffekter på nyckelparametrar



Källa: Bolaget, Zill et al., *Deutsches Ärzteblatt International*, 2019, * $p < 0.001$, ** $p = 0.001$

I studien uppvisas uppmuntrande resultat för vorvida och som därtill indikerar en förstärkt effekt över tid. Något som vi saknar är uppföljningsresultat efter avslutad behandling, för att få en uppfattning om behandlingen ger långvarigt positiva effekter. Därtill tror vi att en till bekräftade studie skulle öka styrkan i resultaten och något som kan krävas för att vorvida ska nå ett fullt FDA-godkännande. Vi tror dock att den omfattande dokumentation som finns för deprexis ger ringar på vattnet och bör underbygga intresse för vorvida.

En partnerstrategi för att nå ut till målgruppen

Alkoholberoende ses som ett av de mest stigmatiserade psykiatriska störningarna, vilket säkert även påverkar individers syn på allvaret i sina alkoholvanor och vilja att uppsöka vård. En annan faktor som kan påverka intresset för att delta i vårdprogram är att de ofta fokuserar på att uppnå abstinens och inte på att reducera intag.

Vår uppfattning är att ytterst få patienter med ett alkoholmissbruk söker sig mot den etablerade vården. Istället bedömer vi att den psykosociala hjälp som är vanligast handlar om anonyma alkoholist-möten och liknande. På dessa sammankomster deltar dock ofta även brottsdömda och utslagna individer, vilket knappast tilltalar mer skötsamma personer. Denna målgrupp tror vi kan vara extra intresserade av en digital produkt som vorvida.

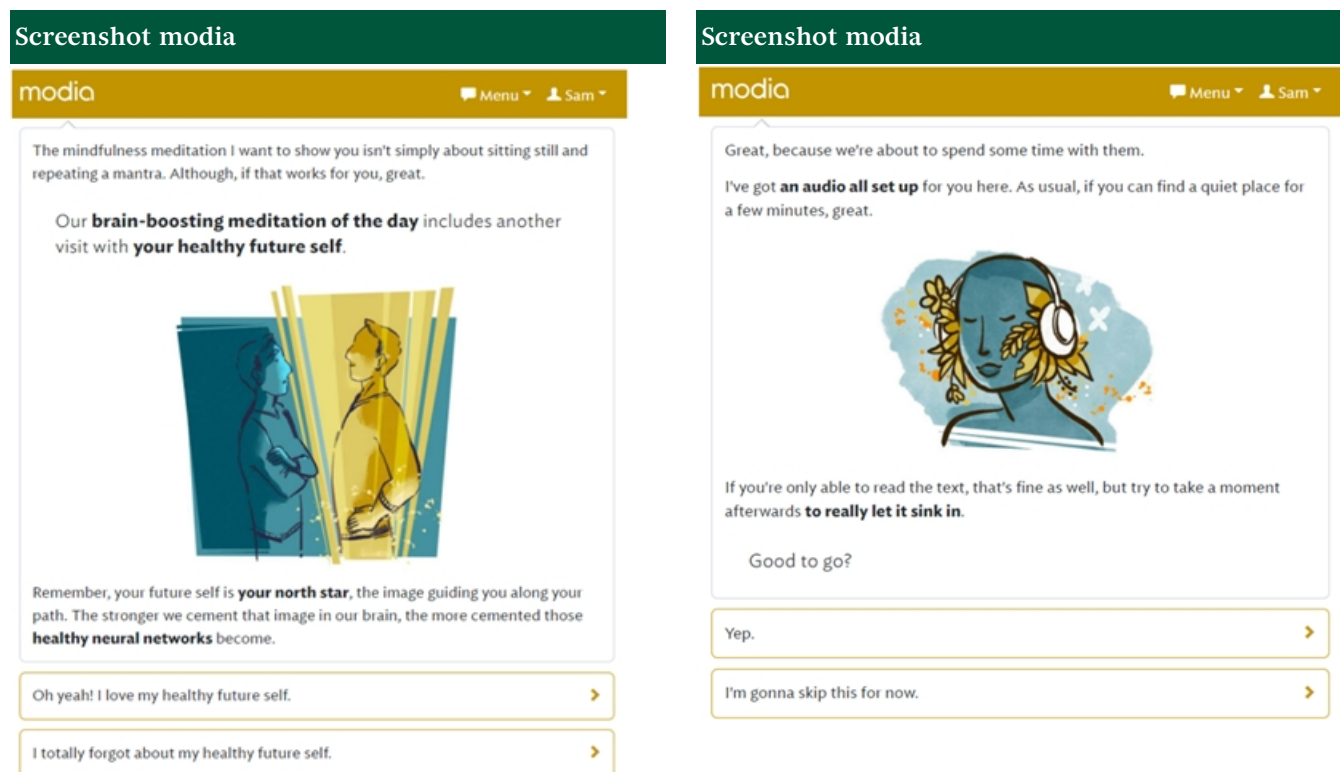
För att nå privatpersoner har Orexo ett samarbete med Sober Grid och Walgreens. Sober Grid är en community app-lösning som kopplar ihop användare med andra individer som söker hjälp med sitt beroendeproblem, där de kan stötta och hjälpa varandra, men även tillgång till certifierade coacher. Plattformen ger användare tillgång till verktyg för beroendestöd, så bland annat deprexis och vorvida. Nätverket omfattar 300.000 användare. Ett samarbete har även inletts med Walgreens digitala hälsovårdsmarknadsplats Find Care, där deprexis och vorvida erbjuds.

Intressanta möjligheter inom OUD

Modia var starten till Orexos intresse inom DTx-området och i augusti 2019 inleddes ett samarbete med Gaia för att tillsammans utveckla en produkt för individer med OUD. Programmet färdigutvecklades under 2021 och en test-lansering inleddes i slutet av året. Till skillnad mot deprexis och vorvida äger Orexo de globala kommersiella rättigheterna för programmet, men Gaia är berättigad till royalty, milstolpsbetalningar samt vissa ersättningar under

utvecklingsfasen. Med en etablerad säljstyrka och eget läkemedel på marknaden inom indikationen sedan snart ett decennium, så framstår modia som den produkt där Orexo kan få ut de tydligaste synergier inom sin DTx-portfölj.

Modia är i likhet med de övriga DTx-behandlingarna webbaserad och utgår ifrån KBT, väletablerad och kliniskt validerad metod för att hjälpa patienter ut ur ett opioidberoende. Modia är en 24 veckors behandling, avsedd att kombineras med läkemedelsassisterade behandling. Programmet är uppbyggt kring 24 olika moduler och syftet är att reducera risker för återfall samt att minska vanliga symptom relaterade till beroende. I programmet ingår verktyg för att lära användaren att hantera situationer och signaler som kan vara utlösande för att skapa begär och riskerar att leda till återfall.



Källa: Meyer et al, Journal of Mental Health, 2021

Produkten är test-lanserad under EUA, men för att utöka till ett fullt godkännande så påbörjades en klinisk studie i juli 2021. Den genomförs på ett flertal center i USA och bolaget räknar med att full rekrytering uppnås mot slutet av 2022. Målet är att rekrytera 400 individer som kommer randomiseras och antingen behandlas med modia plus sublingual bup/nal eller enbart sublingual bup/nal. Syftet är att utvärdera om modia som tillägg till bup/nal-behandling ger en högre andel individer som kan minska sitt opioidanvändande.

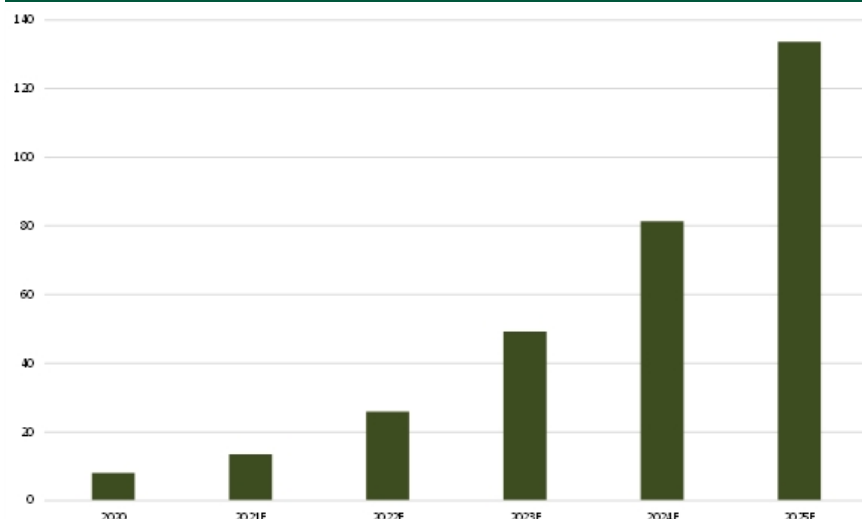
Ett positivt utfall skulle bana väg för en ansökan om ett 510(k)-godkännande från FDA. Med ett 510(k)-godkännande breddas marknaden, då modia kommer att kunna marknadsföras bredare, både som en förskrivningsprodukt och som en del i ett befintligt behandlingsprogram med KBT.

Marknadsöversikt DTx

Användningen av digitala behandlingar på den amerikanska marknaden är ännu begränsad, men väntas uppvisa en stark tillväxt under de kommande åren. Relevant marknadsdata är därför fortsatt något som saknas och än mer inom enskilda behandlingsområden.

Analysföretaget Fact.MR har dock gjort en beräkning av den globala marknadsstorleken som de bedömer uppgår till 5,3 MDUSD, där USA står för omkring 40 procent. De uppskattar att marknaden kommer att visa en hög årlig tillväxt till och med 2032 på 26,5 procent och nå 56,4 MDUSD. Ett annat analysföretag, Juniper Research, har även gett sig på området och bedömt antalet framtida användare av digitala behandlingar på den nordamerikanska marknaden, se nedan. Där indikeras stark ökning och en femdubbling i antal användare till och med 2025. Det är intressanta data men vi tar ovanstående siffrorna med en rejäl nypa salt. Det viktiga och som vi tar med oss är att det ger i alla fall en fingervisning om var vi befinner oss och vart vi är på väg inom området.

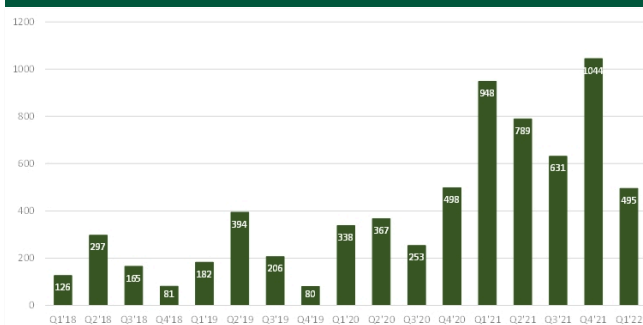
Prognos antal användare av digitala behandlingar (Nordamerika)



Källa: Statista, Juniper Research 2021

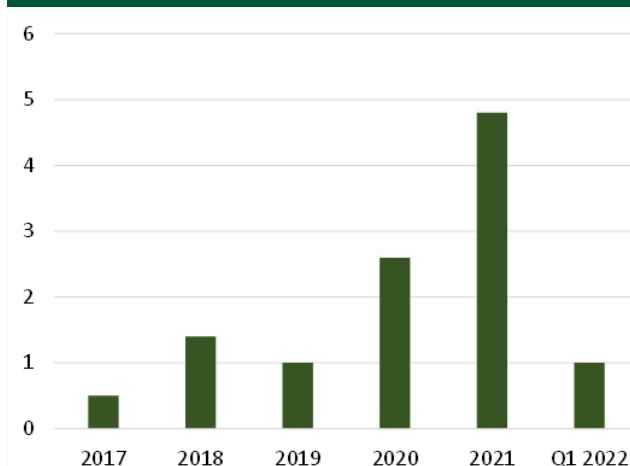
Den förväntade utvecklingen inom området har drivit ett stort intresse från investerare och covid-19-pandemin har förstärkt intresset. I år har vi dock fått se investeringarna sjunka, vilket inte är så överraskande mot bakgrund av marknadsläget.

Investeringar i digitala behandling (MUSD)



Källa: CB Insights 2022

VC-investeringar inom psykisk hälsa (MDUSD), USA



Källa: Rock Health 2022

Spelare inom området digitala behandlingar

Som vi redan varit inne på finns det väldigt många aktörer på den amerikanska marknaden som erbjuder digitala lösningar för att hantera sjukdomar, inte minst inom de områden där Orexo är verksam. Antalet faktiska digitala behandlingar är dock relativt begränsat och nedan listas ett urval, där vi exkluderat Orexos terapier.

Urval av godkända digitala terapier på den amerikanska marknaden (exkl. Orexo)

Produkt	Bolag	Indikation	Funktion	Regulatoriskt	Föreskrivning
BlueStar	Welldoc	Diabetes	App kopplad till glukosmätare	510(k)	Receptfri
d-Nav	Hygieia	Typ 2-diabetes	App kopplad till glukosmätare	FDA-godkänd klass II-medicintekniskprodukt	Recept krävs
Dario	Dario Health	Diabetes	App kopplad till glukosmätare	FDA-godkänd klass II-medicintekniskprodukt	Receptfri
Daylight	Big Health	Ångest	App baserad på KBT	FDA enforcement discretion	Receptfri
EndeavorRx	Akili	ADHD	Action datorspel för barn 8-12 år	FDA-godkänd klass II-medicintekniskprodukt	Recept krävs
Freemira	Freemira Inc.	Posttraumatisk stress	App kopplad till system för att mäta koldioxid och andningsfrekvens	FDA-godkänd klass II-medicintekniskprodukt	Receptfri
Insulia	Voluntas	Typ 2-diabetes	Mjukvara kopplad till glukosmätare	FDA-godkänd klass II-medicintekniskprodukt	Recept krävs
Kaia Health	Kaia Health	Muskuloskeletal smärta	App med multimodal rehabilitering	FDA enforcement discretion	Receptfri
Kaiku Health	Kaiku Health	Cancer	Internetbaserad symptomuppföljning, kommunicerar med vården	FDA enforcement discretion	Receptfri
Leva	Renovia	Inkontinens	App kopplad till sensorer	FDA-godkänd klass II-medicintekniskprodukt	Recept krävs
Nervio	Therancia	Migrän	App kopplad till elektrisk neuro-modulationsstimuleringsanordning	De Novo FDA-godkänd	Recept krävs
Propeller	Propeller Health	Astma, KOL	App kopplad till sensorer som sätts på inhalator	FDA-godkänd klass II-medicintekniskprodukt	Receptfri
reSET	Pear Therapeutics	Substansberoende	App baserad på KBT	FDA-godkänd klass II-medicintekniskprodukt	Recept krävs
reSET-O	Pear Therapeutics	Opioidberoende	App baserad på KBT	510(K)	Recept krävs
Sleepio	Big Health	Sömnstörningar	Internetbaserad program	FDA enforcement discretion	Receptfri
Somnyst	Pear Therapeutics	Sömnstörningar	App baserad på KBT	FDA-godkänd klass II-medicintekniskprodukt	Recept krävs
Tali	Tali Digital	Uppmärksamhetsnedsättning	Mjukvara för KBT	FDA-godkänd klass II-medicintekniskprodukt	Recept krävs

Källa: Digital Therapeutics Alliance 2022

Vi har valt att inte dyka djupare än så kring konkurrensen, då det är i princip omöjligt att ställa en produkt mot en annan baserat på tillgänglig data. Det finns stora skillnader i hur studier utformats och därtill betydande produktspecifika skillnader. På sikt kommer vi säkert få mer data att luta oss mot som kan underlätta en sådan jämförelse.

Det bolag som vi dock vill lyfta fram som mest relevant jämförelseobjekt, som finns med i vårt värderingsavsnitt under jämförbara bolag, är Pear Therapeutics. Bolaget har, som visas ovan, tre FDA-godkända digitala behandlingar, där reSET och reSET-O är inom områden där Orexo agerar. Pear har dock valt en annan strategi än Orexo och är helt fokuserade på att marknadsföra sina produkter som receptföreskrivna digitala behandlingar. Bolaget har försäljning och nått vissa framgångar med att få subventionering. Under första halvåret 2022 hade bolaget en nettoomsättning på 6,0 MUSD och antalet recept uppgick till drygt 20.000 för perioden. Det som är intressant är att intäkten per recept hamnar på drygt 1.300 USD.

I nuläget är Pear visserligen en konkurrent till Orexo inom digitala behandlingar, men marknaden är så pass stor och lågt penetrerad att vi ser gott om utrymme för bägge bolagen att växa. Det arbete som Pear gör för att etablera receptföreskrivna digitala behandlingar, kan dock komma att spela Orexo i händerna för den fortsatta modia-lanseringen. Arbetet har redan förbättrat grundförutsättningarna för att kunna marknadsföra modia som en föreskrivningsprodukt, där det nu finns aktörer på den amerikanska marknaden som ger ersättning.

Våra prognoser för digitala behandlingar

För att bedöma den kommersiella potentialen för deprexis och vorvida har vi tagit avstamp i upplägget som finns med THND, då det är den modellen vi ser framför oss att bolaget kommer fokusera på vid utrullning av produkterna på den amerikanska marknaden.

Omkring 775.000 individer beräknas i North Dakota och andelen över 18 år bedömer vi uppgår till drygt 590.000 personer (United States Census Bureau). Utav dessa beräknas 19,5 procent någon gång under året upplevt depression.

Vi uppskattar att utav dessa är det knappt hälften som kommer att få någon form av behandling. THND är en väsentlig aktör i delstaten, med en marknadsandel på omkring 40 procent, vilket betyder att THND möter omkring 23 tusen patienter per år med depression.

I modellering över THND för deprexis har vi beräknat att produkten kommer att användas för hälften av patienterna. Genom att inkludera deprexis i behandlingen förväntar vi oss att kapaciteten hos THND förbättras, så att andelen behandlade över tid kan öka till 63 procent.

Modell för deprexis hos Trinity Health North Dakota

	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E
North Dakota Population (tusen)	774,9	778,8	782,7	786,6	790,6	794,5	798,5	802,5	806,5	810,5	814,6
>18 år (76,4%)	592,1	595,0	598,0	601,0	604,0	607,0	610,0	613,1	616,2	619,2	622,3
Depression (19,5%)											
Prevalens (tusen.)	115,5	116,0	116,6	117,2	117,8	118,4	119,0	119,6	120,2	120,8	121,4
Behandlade	50,0%	50,0%	50,0%	52,0%	54,0%	56,0%	58,0%	60,0%	61,0%	62,0%	63,0%
Antal patienter med depression under behandling	57,7	58,0	58,3	60,9	63,6	66,3	69,0	71,7	73,3	74,9	76,5
Trinity Health's andel av patienter (40%)	23,1	23,2	23,3	25,0	26,7	28,5	30,4	32,3	33,7	35,2	36,7
Deprexis penetration THND		7%	36%	48%	50%	50%	50%	50%	50%	50%	50%
Antal patienter på deprexis		1,7	8,3	11,9	13,4	14,3	15,2	16,1	16,9	17,6	18,3
Antal som fullföljer behandlingen		1,0	5,2	7,5	8,4	9,0	9,6	10,2	10,6	11,1	11,6
Pris per patient		399	399	411	423	436	449	463	476	491	505
Prisökning			0%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%
Volymrabatter			15%	25%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%
Nettopris		399	339	308	296	305	314	324	333	344	354
Intäkt MUSD		0,4	1,8	2,4	2,6	2,8	3,1	3,4	3,6	3,9	4,2
Intäkt MSEK		4,3	18,5	24,7	26,7	29,4	32,2	35,3	37,9	40,8	43,8

Källa: EPB

Vi modellerar ett pris på 399 dollar som över tid kan höjas med omkring 3 procent per år. Samtidigt förväntar vi oss att Orexo ger rabatter till THND vid stigande volymer för att driva intresse. Vår bedömning är att rabatter kan uppgå till 30 procent. Sammataget ser vi en betydande potential för deprexis enbart hos THND, där intäkterna kan uppgå till 40 MSEK inom en tio års period. Utmaningarna på kort sikt, utöver de tekniska utmaningarna, är att få läkare och patienter att bli mottagliga till deprexis.

Modelleringen av vorvida hos THND har många likheter med den för deprexis ovan. Den främsta skillnaden är den lägre andelen av patienter som vi bedömer får KBT-behandling för sitt problematiska alkoholmissbruk, som vi bedömer uppgår till cirka 5 procent.

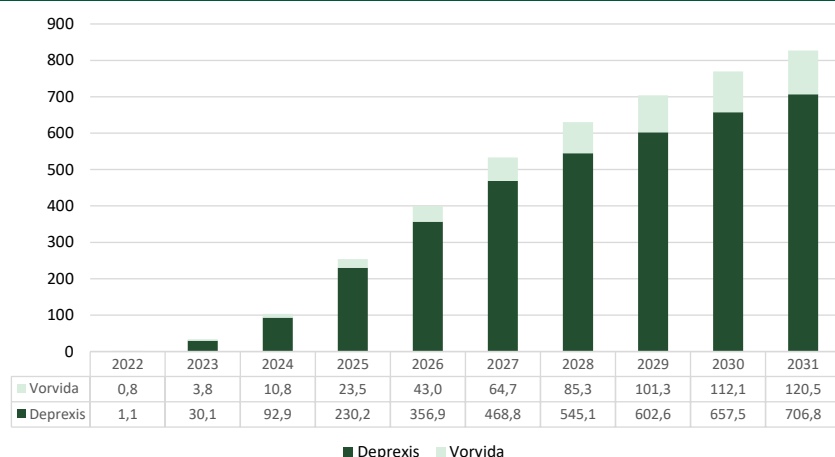
Modell för vorvida hos Trinity Health North Dakota

	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E
Population	774,9	778,8	782,7	786,6	790,6	794,5	798,5	802,5	806,5	810,5	814,6
>18 år (76,4%)	592,1	595,0	598,0	601,0	604,0	607,0	610,0	613,1	616,2	619,2	622,3
Alkoholberoende (22,4%)											
Prevalens (tusen.)	132,6	133,3	134,0	134,6	135,3	136,0	136,7	137,3	138,0	138,7	139,4
Behandlade	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%
Antal under behandling	6,6	6,7	6,7	6,7	6,8	6,8	6,8	6,9	6,9	6,9	7,0
Trinity Health (40%)	2,7	2,7	2,7	2,8	2,8	2,9	3,0	3,1	3,2	3,3	3,3
Vorvida penetration		8%	19%	32%	43%	48%	50%	50%	50%	50%	50%
Patienter på vorvida		0,2	0,5	0,9	1,2	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,7
Fullföljer behandlingen		0,1	0,3	0,6	0,8	0,9	0,9	1,0	1,0	1,0	1,1
Pris		599	599	617	635	655	674	694	715	737	759
Prisökning			0%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%
Volymrabatter			0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Nettopris				617	635	655	674	694	715	737	759
Intäkt MUSD		0,1	0,2	0,4	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,8
Intäkt MSEK		0,8	2,0	3,7	5,2	6,1	6,8	7,2	7,7	8,1	8,6

Källa: EPB

I våra samlade prognoser för deprexis och vorvida har vi utgått i från att Orexo lyckas vinna fler liknande kontrakt som det bolaget har hos THND och tillämpar samma modell. Vi bedömer att bolaget under de kommande tre åren sluter avtal med ett femtontal vårdgivare som har ett patientunderlag motsvarande 3,3 procent av den amerikanska befolkningen. Vår modell är relativt baktung för intäkterna, då vi bedömer att det kommer ta tid för att uppnå acceptans hos terapeuter och patienter.

Prognoser för deprexis och vorvida 2022- 2031 (MSEK)



Källa: EPB

För deprexis har vi även en separat modell inom VA FFS. På sikt, om modia når ett fullt FDA-godkännande, kan det finnas möjligheter inom VA FFS, men inget vi räknar med i nuläget. För att det ska bli aktuellt för vorvida krävs ytterligare studier, något vi inte ser några tecken på i dagsläget. Vi bedömer att prevalensen uppgår till 12 procent och att knappt 50 procent får behandling. Av dessa beräknar vi att omkring två tredjedelar får KBT-behandling i någon utsträckning. Vi modellerar att deprexis kan komma att nå en penetration inom denna patientgrupp på 10 procent. Prismässigt så är det vår uppfattning att VA FFS är känsliga och vi har räknat med en rabatt på 30 procent mot priset för THND och liknande vårdgivare. Det är ett väldigt konservativt antagande och återspeglar den osäkerhet vi känner kring potentialen inom VA FFS.

Modell VA FFS för deprexis

	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E
Population	15,0	15,1	15,2	15,2	15,3	15,4	15,5	15,6	15,7	15,8	15,8
>18 år (77,8%)	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
Depression (18,5%)	11,5	11,5	11,6	11,7	11,7	11,8	11,8	11,9	12,0	12,0	12,1
Prevalens (milj.)	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5
Någon form av behandling	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%
Antal behandlade	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
På KBT-behandling	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Deprexis penetration		0,1%	0,6%	1,4%	2,9%	4,8%	6,8%	8,6%	9,5%	10,0%	10,0%
Patienter på deprexis (tusen)		0,3	2,6	6,5	13,1	22,0	31,6	39,7	44,3	46,9	47,2
Nettopris		279	237	216	207	214	220	227	233	240	248
Intäkt MUSD		0,1	0,6	1,4	2,7	4,7	7,0	9,0	10,4	11,3	11,7
Intäkt MSEK		0,8	6,4	14,6	28,3	48,9	72,3	93,6	107,7	117,4	121,5

Källa: EPB

För modia ser vi framför oss en helt annan försäljningsstrategi än för deprexis och vorvida. Om data i den pågående studien lever upp till förväntningarna, så räknar vi med att Orexo från 2024 kommer att marknadsföra modia som en receptförskrivna digital behandling. Här ser vi potentiella försäljningsmässiga synergier med Zubsolv och OX124. Vi ser även en möjlighet att modia på sikt kan bidra positivt till försäljningen av Zubsolv.

I vår modellering bedömer vi att modia kan nå en betydande penetration inom behandlingsområdet och nå en förskrivning på tio procent inom kategorin.

Marknadsmodell för modia i USA										
	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E
Prevalens (milj.)	10,3	10,3	10,3	10,3	10,3	10,4	10,4	10,4	10,4	10,4
Ökningstakt	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
Patienter med diagnosen (30%)	3,08	3,08	3,09	3,10	3,10	3,11	3,12	3,12	3,13	3,13
Patienter som behandlas (48-53%)	1,49	1,51	1,53	1,55	1,57	1,59	1,60	1,62	1,64	1,66
Penetration	0,1%	0,8%	5,1%	8,6%	9,5%	10,0%	10,0%	10,0%	9,5%	9,0%
Antal patienter på modia (tusen)	1	12	78	132	149	159	160	162	156	150
Slutför sin behandling	1	7	49	83	94	100	101	102	98	94
Pris USD	599,0	617,0	635,5	654,5	674,2	694,4	715,2	736,7	758,8	781,6
Prisökning		3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%	3%
Nettopris	599,0	617,0	635,5	654,5	674,2	694,4	715,2	736,7	758,8	781,6
Intäkter (USD m)	0,4	4,5	31,4	54,6	63,2	69,4	72,3	75,3	74,6	73,8
Intäkter milj. (SEK m)	4,5	47,0	326,8	567,8	657,6	721,5	751,9	783,5	775,6	767,7
Risk-justerat (SEK m)	2,9	30,6	212,4	369,1	427,4	469,0	488,7	509,3	504,2	499,0

Källa: EPB

Våra estimat är risk-justerade med en sannolikhet om 65 procent för att väga in riskerna i den pågående kliniska studien.

Långsiktiga möjligheterna förstärks av ny utvecklingsplattform

Inom affärssegmentet HQ & Pipeline ingår läkemedel som har licensierats till partners, men även bolagets egna projekt som är under utveckling. I analysen har vi valt att inkludera OX124 under US Pharma (bolaget inkluderar projektet i detta affärssegment), då vi ser den största potentialen för produkten på den amerikanska marknaden och vi förväntar oss att försäljningen där kommer att ske via den egna säljorganisationen.

De produkter där vi ser den mest spännande potentialen de närmaste åren är lanseringen av Zubsolv i Europa, men även utvecklingen av OX640. I nuläget bedömer vi att bolaget har nedprioriterat utvecklingen av OX125 och OX338, medan OX-MPI utvecklas av partner.

Portfölj inom HQ & Pipeline						
	Utvecklingsfas				Registrering	Marknad
	Preklinisk	I	II	III		
Abstral						
Edluar						
Zubsolv (EU)						
OX124						
OX125						
OX338						
OX640						
OX-MPI*						

Källa: EPB, Bolaget

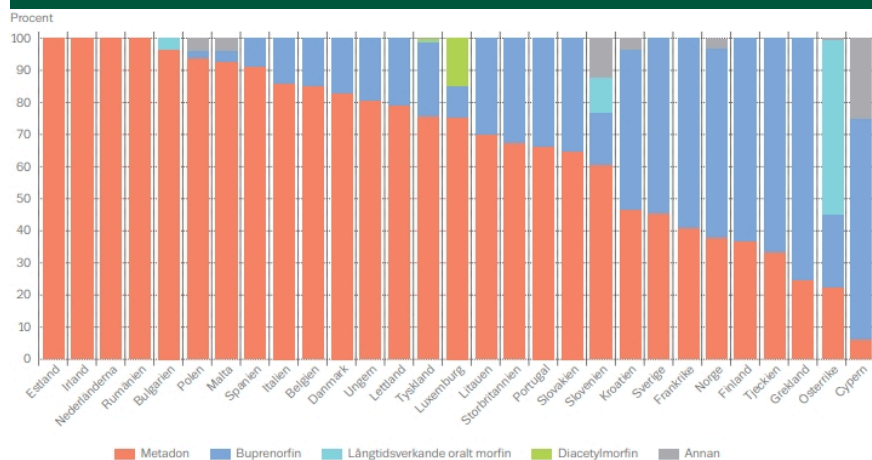
Försäljningen av Zubsolv i Europa inledd

Utöver den amerikanska marknaden så är Zubsolv godkänt i Europa och i Australien. Sedan tidigare fanns ett avtal med Mundipharma om att lansera Zubsolv på den europeiska marknaden, men de valde att dra sig ur. Bolaget har dock lyckats hitta en ny bra partner och under 2020 licensierades rättigheterna för den europeiska marknaden till Accord Healthcare. Accord har i år inlett en lansering av Zubsolv i Europa. Enligt avtalet kommer Orexo att hantera produktionen och ansvara för leveranser till Accord och utöver produktionsintäkter kommer bolaget erhålla en tvåsiffrig royalty (vår bedömning 12 procent) på framtida nettoomsättning. Accord Healthcare framstår som en bra partner med muskler och räckvidd (finns i 45 länder) för att driva en bra kommersialisering på alla betydelsefulla marknader i Europa.

Problemen med opioidberoende i Europa har ett annorlunda ursprung mot vad vi beskrev för den amerikanska marknaden och det handlar främst om illegal användning. Förskrivningen av opioider för att behandla smärta har inte alls varit lika utbredd som i USA. Siffror från European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2022, beräknar att det finns omkring 1 miljon individer som är högriskanvändare av opioider i Europa, en målgrupp som skulle behöva vänjas av sitt beroende. Enligt samma källa beräknas omkring hälften av dessa stå under någon form av behandling via substitutionsläkemedel. Vi uppfattar även att tillgängligheten av illegala syntetiska opioider är betydligt mindre förekommande i Europa, vilket kan förklara den väsentligt lägre dödligheten i överdoser jämfört med USA. Under 2020 beräknas antalet avlidna i överdoser av opioider till 5.800 individer.

Siffror för 2020 beräknar att omkring 514.000 individer stod under någon form av läkemedelsassisterad substitutionsbehandling. Skillnaden om vad det innebär för behandling är dock stor mellan olika europeiska länder, se tabell nedan.

Andel klienter som får opioidsubstitutionsbehandling i europeiska länder



Källa: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2019

Metadon är i flertalet länder den dominerande behandlingen av opioidberoende. Vi tror att låg tillgänglighet på buprenorfin-produkter kan vara en förklaringen, vilket i sin tur åtminstone delvis kan bero på att det är ovanligt att patienter ges recept för hemmamedicinering i Europa. Om patienten ändå ska få sin behandling på en klinik/mottagning under övervakning (som är fallet med metadon), så har metadon fördelar i att vara betydligt billigare. En rapport från European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (cost and financing of drug treatment services in Europe: An exploratory study) indikerar prisskillnader per behandlad patient om 3-10x priset jämfört med buprenorfin. Trots det så bedömer vi att omkring 40 procent av patienterna i Europa behandlas med buprenorfin. Från samma rapport kan vi konstatera att det är stora prisskillnader mellan olika länder för buprenorfin-behandlingar och spänner mellan knappt 2 euro per dag till strax över 15 euro. I vår modellering för Zubsolv har vi valt ett genomsnittspris för den europeiska marknaden om 5 euro och att genomsnitts patienten behandlas i sex månader. Vi ser en stark partner i Accord och tar ca 10 procent av denna marknad från och med 2027.

Marknadsmodell för Europa - Zubsolv

	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E
Antal patienter ('000)	525	546	568	585	597	603	609	615	621	627
Tillväxt	5%	4%	4%	3%	2%	1%	1%	1%	1%	1%
Bup/nal andel	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%
Antal behandlade patienter	210	218,4	227	234	239	241	243	246	248	251
Zubsolv marknadspenetration	1%	3%	5%	7%	9%	10%	10%	10%	10%	10%
Antal patienter ('000)	2,5	6,6	11,4	16,8	21,5	24,1	24,3	24,6	24,8	25,1
Genomsnittligt nettopris (EUR)	900	900	900	900	900	900	900	900	900	900
Nettoförsäljning (MEUR)	2,3	5,9	10,3	15,2	19,3	21,7	21,9	22,1	22,3	22,6
Royalty, 12% (MEUR)	0,3	0,7	1,2	1,8	2,3	2,6	2,6	2,7	2,7	2,7
Royalty (MSEK)	2,9	7,4	12,9	18,9	24,1	27,1	27,3	27,6	27,9	28,2
Intäkt produktförsäljning (MEUR)	0,3	0,9	1,5	2,3	2,9	3,3	3,3	3,3	3,4	3,4
Intäkt produktförsäljning (MSEK)	3,6	9,3	16,1	23,6	30,2	33,8	34,2	34,5	34,9	35,2
Nettointäkt produktförsäljning	0,4	0,9	1,6	2,4	3,0	3,4	3,4	3,5	3,5	3,5
Totala intäkter	3,2	8,3	14,5	21,3	27,1	30,5	30,8	31,1	31,4	31,7

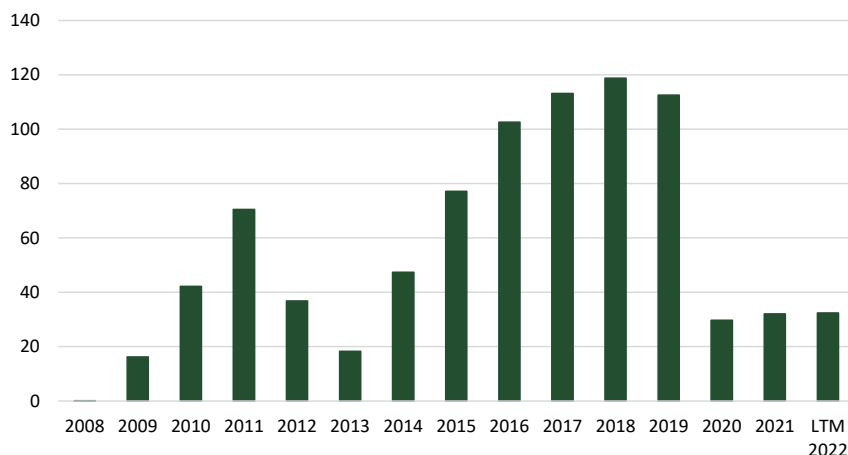
Källa: EPB

Som vi nämnde ovan ger försäljningen i Europa Orexo även vissa produktionsintäkter som vi bedömer uppgår till 15 procent av nettopriset och att bolaget här har en marginal om 10 procent.

Abstral och Edluar närmar sig patentutgångar

Utöver Zubsolv har Orexo hittills framgångsrikt utvecklat Abstral och Edluar, vilka bägge idag säljs via licenspartners. Abstral var bolagets första egenutvecklade läkemedel att nå marknadsgodkännande i Europa och USA, inom indikationen genombrottssmärta vid cancer. Efter Zubsolv så har Abstral varit bolagets mest framgångsrika produkt och genererat betydande intäkter i form av royalty och milstolpsbetalningar, se bild nedan.

Royaltyintäkter för Abstral 2008-LTM 2020 (mkr)



Källa: EPB, Bolaget

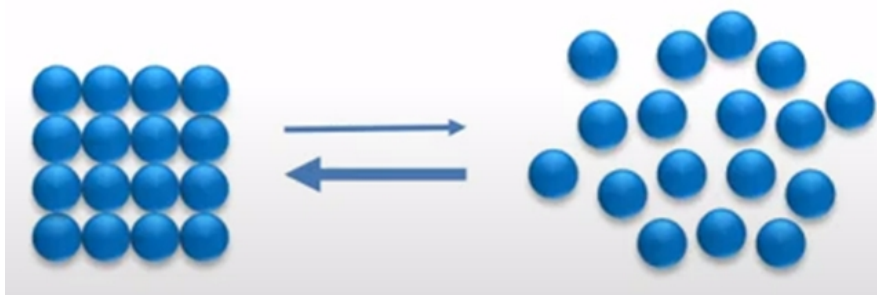
Nedgången under 2012 berodde på omförhandlade avtalsvillkor, som bland annat gav Orexo över 600 mkr i engångsintäkter mot royalty. Försäljningen växte fram till och med 2019, men till följd av patentutgångar i Europa och USA har licensintäkterna därefter reducerats väsentligt. Utanför dessa marknader finns fortsatt patentskydd som löper fram till och med 2024, där produkten marknadsförs av Kyowa Kirin. Vi bedömer att royaltyintäkter kommer kunna ligga kvar på nuvarande nivåer till och med 2024.

Abstral är utvecklad från bolagets sublinguala tablett-teknologi, vilket även gäller för Edluar. Edluar godkändes för den amerikanska marknaden 2009 och i Europa 2012, för behandling av tillfälliga sömnbesvär. Produkten licensierades av Meda och ingår numer hos Mylan. Edluar har aldrig blivit någon större produkt, men den har genererat goda royaltyintäkter på nivåer omkring 10 mkr per år sedan 2014. Patent för Edluar ger skydd för produkten fram till 2025 inom EU och till 2031 i USA (drygt 30 procent av intäkterna). Även för Edluar så ser vi framför oss fortsatta royaltyintäkter för Orexo över patienttiden som kommer ligga i paritet med nuvarande nivåer.

En ny plattform med unika egenskaper

Under slutet av 2021 presenterades den nya formuleringsplattform för läkemedelsutveckling, amorphOX, den plattform som legat till grund för utvecklingen av OX124 och OX125. Det är en pulverbaserad teknologiplattform, där läkemedelssubstanser kan formuleras i en amorf struktur (oordnad position för ämnets atomer). Då det varit utmanande och svårt att producera läkemedel i sin amorfa form och samtidigt kunna uppnå stabila egenskaper för substansen, så är läkemedel oftast utvecklade i en kristallin struktur. Den kristallina formen ger stabila egenskaper för läkemedlet, men vanligen till priset av dålig vattenlöslighet och därmed sämre och långsammare upptag i blodet av den aktiva substansen.

Illustration över kristallin respektive amorf ordning

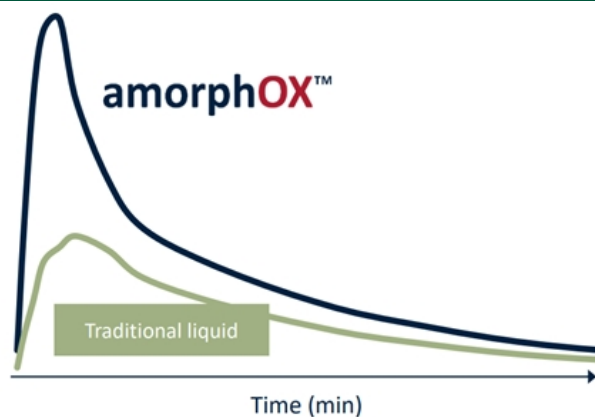


Källa: BASF, Youtube 2018

Med amorphOX har Orexo en unik plattform. Bolaget har visat på både fysiskt och kemiskt stabila egenskaper för läkemedelssubstanter med plattformen, vilket får anses som en betydande framgång. Exempelvis har bolaget lyckats övervinna utmaningar för amorfa substanser med känslighet för fukt och temperaturskiftningar (kyla och värme), som givetvis är viktiga egenskaper för läkemedel som ska vara tillgängliga för patienter utanför sjukvården. Utöver de egna projekten så har Orexo utvärderat pulverplattformen för ett antal olika substanser, beredningsformer, doser och administrationsvägar (nasalt, sublinguallt eller som tablett) med goda resultat, vilket indikerar bred potential och att plattformen kan vara tillämpbar inom en mängd olika sjukdomsområden. Något som vi tycker är särskilt intressant är potentialen inom större molekyler, så som proteiner, DNA eller RNA. Här ser vi ett stort otillfredsställt behov i marknaden, framför allt för biologiska läkemedel som med fördel tas upp i luftvägarna.

Som vi skrev om ovan kan egenskaper uppnås för substanser formulerade med amorphOX som innebär snabb verkan och ett högt upptag i blodet av den aktiva läkemedelssubstansen.

Illustration över upptaget i blodet för amorphOX



Källa: Bolaget

AmorphOX är den formuleringsplattform som vi anser idag är mest unik av bolagets teknologier och med det bästa patentskyddet, varför förmodligen det är här vi kommer få se nya projekt. Vi bedömer även att plattform kan generera externt intresse och vi ser möjligheter för licensavtal under kommande år. Plattformen skyddas av patentansökningar som kan ge skydd till 2042.

Den framgångsrika utvecklingen av OX124 innebär att det redan finns omfattande dokumentation och validerande kliniska data för plattformen, vilket i sig är en styrka för framtida projekt och förbättrar förutsättningarna för intresse från externa aktörer.

Nytt projekt in i klinisk fas

Det senaste tillskottet till bolagets aktiva utvecklingsportfölj är OX640 (adrenalin) som utvecklas med amorphOX-plattformen. Målbilden är att ta fram en ny effektiv nasal akutbehandling av allvarliga allergiska reaktioner, så som anafylaxi. Det är en allvarlig form av allergiska reaktioner och utlöses oftast av medicinering, intag av mat eller vid insektsstick. Anafylaxi har ett snabbt förlopp med inledande lindriga symtom, men som inom någon minut kan övergå till att bli häftiga och livshotande. Att injicera adrenalin i muskeln med en auto-injektor ger ett snabbt upptag och är ett effektivt motmedel av anafylaxi. Auto-injektorer har därför etablerats som standardbehandling vid svåra allergiska reaktion utanför sjukvården och är rekommenderad av myndigheter. Vår bedömning är att enbart på den amerikanska marknaden förskrivs omkring 8 miljoner enheter per år (siffror från Mylan vid kongressutfrågningar 2016) och det handlar huvudsakligen om individer som löper risk av att utveckla anafylaxi vid exempelvis insektsbett eller födointag.

Utvecklingen av OX640, uppfattar vi, tar sikte mot privatmarknaden. Nuvarande auto-injektorer är mycket effektiva, men vi kan notera att det finns en utbredd ängslighet mot administrationsformen (nålsticksrädsla) och även en osäkerhet kring handhavandet (kan vara svårt att administrera för vissa). Målet är att OX640 ska kunna själv-administreras och vara ett nålfritt alternativ till auto-injektorer, som exempelvis välkända och ledande EpiPen från Viatris. Vissa preferensstudier som genomförts pekar tydligt mot en större vilja att använda nasala formuleringar över auto-injektorer, där exempelvis naloxon-marknaden utgör ett bra exempel.

Prototypbild av OX640



Källa: Bolaget

EpiPen

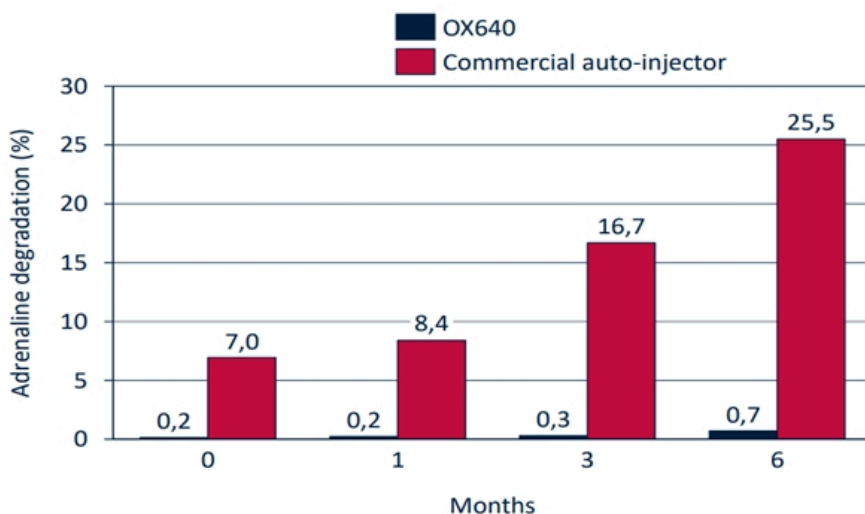


Källa: EpiPen.com

Den aktiva substansen adrenalin påverkas av omgivningsfaktorer som höga temperaturer, hög luftfuktighet och ljuskänslighet, vilket kan leda till att en väsentlig mängd aktiv substans bryts ned. Detta ställer krav på god förvaring helst i rumstemperatur och i mörkmiljö. Dessa argument, samt att auto-injektorer som EpiPen är otympliga (se bild ovan) leder till att många inte bär med sig dessa i sin vardag. Nedbrytningen av den aktiva substansen innebär även att de auto-injektorer som säljs har en relativt kort hållbarhetstid (<24 månader).

Styrkan och differentieringen för OX640 är dess stabilitet för substansen, tålighet vid olika temperaturer och vid hög fukt. Orexo tror på en kraftigt förbättrad hållbarhetstiden och kanske dubbla tiden mot etablerade produkter. Därtill kan OX640 komma i en mer patientvänlig förpackning (inte så skrymmande). Inte heller att förringa är den nasala administrationsformen, speciellt hos yngre individer, där det ofta finns nålrädsla. Vi ser det som en attraktiv profil för privatkundsmarknaden, men detta behöver visas med kliniska data.

Stabilitetsstudie för OX640 och etablerad auto-injektor (40 grader och 75 procents luftfuktighet)



Källa: Bolaget

En första klinisk studie inleddes nyligen (5 juli 2022) med syfte att utvärdera upptag i blodet och absorptionsegenskaper vid olika OX640-formuleringar och doser. Data som genereras kommer att jämföras mot etablerade auto-injektorer. Studien genomförs på friska frivilliga och vi förväntar oss resultat mot slutet av 2022. Optimalt så kan en lämplig dos och formulering identifieras redan i denna första studie, men det är mer troligt att kompletterande studier behövs innan en slutlig dos kan väljas. När den är satt ser vi att en registreringsgrundande studie skulle kunna vara nästa steg. Utifrån att projektet kommer ha hög prioritet hos Orexo kan vi få se en sådan starta under 2024 och om den löper enligt plan skulle OX640 kunna nå marknaden under 2026.

Stor marknad, men det saknas inte konkurrenter

Den globala marknaden för själv-administrerad adrenalin vid allergiska reaktion beräknar vi till 2,0 miljarder dollar årligen, varav den amerikanska marknaden utgör cirka 40 procent. Efter att patentskyddet för EpiPen löpte ut på den amerikanska marknaden har det etablerats flera generika. Trots det så väntas marknadsområdet växa och Reserach and Markets bedömer att marknaden kan växa till 2,7 miljarder dollar vid utgången av 2027.

Vi konstaterar att det finns en relativt omfattande aktivitet inom området och andra omformulerade produkter som är under utveckling, både sublinguala och nasala formuleringar av adrenalin. Direkta konkurrenter till OX640 är projekt som utvecklas av bolagen ARS Pharma och Bryn Pharma, vilka bägge utvecklar nasala formuleringar. ARS har ansökt om godkännande i EU, men fick under våren 2022 beskedet av EMA om att de ville se ytterligare data som visar att deras produkt Neffy var jämförbar mot auto-injektorer. Vi bedömer att det ger en försening om minst ett år och en ansökan kan väntas under 2023. För Bryn bedömer vi att en ansökan kan komma under 2023. Utöver dessa två produkter utvecklar Aquestive Therapeutics en sublingual film-formulering, som visat lovande kliniska data. En registreringsgrundande studie är planerad att inledas under H2 2022. Vid positiva resultat bedömer vi att en ansökan kan göras mot slutet av 2023. Konkurrenssituationen och en relativt utbredd användning av generika ställer krav på en stark produktprofil och en bra kommersiell partner (vi tror Orexo behöver en partner för att uppnå bästa möjliga kommersialisering).

Modellantaganden för OX640

Utifrån att projektet ännu är i ett tidigt utvecklingsskede är risknivån fortsatt väsentligt. Det handlar dels om att uppnå de produkttegenskaper som önskas och att de ger en tydlig differentiering mot konkurrenter. Vi risk-justerar våra estimat och använder oss av en sannolikhet på 15 procent att projektet når kommersiell fas. Positivt för Orexo är bolagets historik av att framgångsrikt utveckla produkter från idé till marknad. OM produkttegenskaperna uppnås bedömer vi att OX640 kan ta 10 procent av den globala marknaden för auto-injektorer med adrenalin. Lyckas bolaget knyta till sig en stark kommersiell partner kan potentialen vara större.

Marknadsmodell OX640

	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E
Marknadsstorlek (Auto-injektorer)	2,0	2,1	2,2	2,4	2,5	2,7	2,7	2,8	2,8	2,9
Tillväxt		6%	6%	6%	6%	5%	3%	2%	2%	2%
Varav USA (40%)	0,8	0,8	0,9	1,0	1,0	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2
OX640										
Marknadspenetration					1,7%	4,3%	7,2%	9,0%	10,0%	9,5%
Försäljning (MDUSD)					43,6	114,5	196,6	250,7	284,1	275,3
Försäljning (MSEK)					453,8	1191,1	2044,8	2607,1	2954,7	2863,1
Orexo royalty						20%	20%	20%	20%	20%
Intäkt (MSEK)						238,2	409,0	521,4	590,9	572,6
Risk-justerat (MSEK)						35,7	61,3	78,2	88,6	85,9

Källa: EPB

OX338 en utmanare till opioider

Projektet har genomgått en första klinisk studie som visat önskvärda resultat, både vad gäller tillslag, effekt och tolererbarhet. OX338 baseras på den aktiva substansen ketorolak. Målsättningen är att utveckla en tablett med snabbt tillslag och potent smärtlindring. Det finns flera godkända läkemedel där ketorolak är aktiv substans, vilka används vid smärta och marknadsförs som alternativ till opioider. En ledande produkt inom klassen är Sprix Nasal Spray från Zyla Life Sciences. Differentieringen för OX338 är dess snabbare tillslag med kraftfullare smärtlindring. I nuläget är bolagets kommunikation kring OX338 begränsad och vi uppfattar projektet är nedprioriterat i brist på resurser.

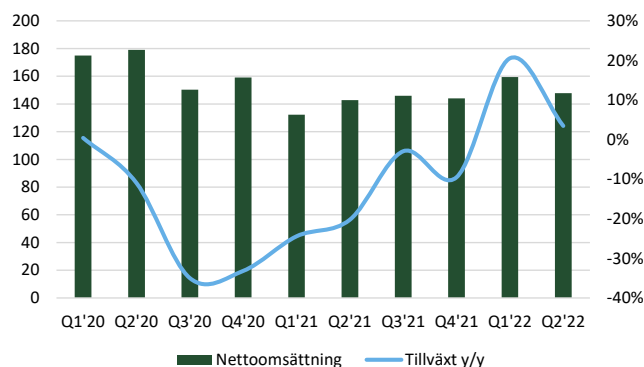
OXMPI drivs av partner

Under 2017 tecknades ett förvärsavtal med Gesynta Pharma för programmet OX-MPI (projektnamn GS-248). För rättigheterna till OX-MPI-programmet ersätts Orexo med en stegvis tvåsiffrig andel av framtida nettointäkter. GS-248 är i klinisk fas 2-utveckling inom indikationen systemisk skleros och har nått full patientrekrytering. Bolaget indikerar att fas 2-data kommer att presenteras hösten 2022. Det är ett spännande program, men vi behöver bättre förstå klinisk säkerhet och effekt för att kunna bedöma potentialen för Orexo, och inväntar därför ytterligare kliniska data

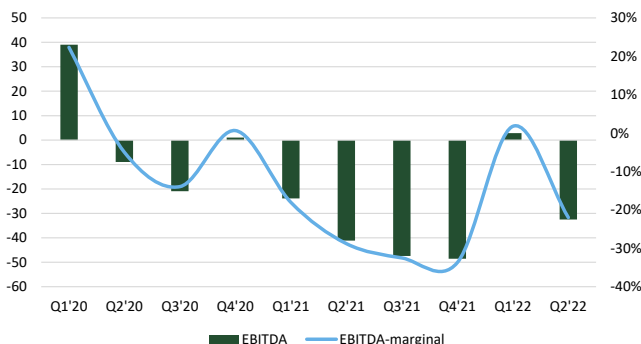
Finansiellt utfall

Försäljningen nådde en lägsta nivå under första kvartalet 2021. Nedgången har bromsats och från 2022 visar Orexo tillväxt och försäljningen får stöd av en stark USD mot den svenska kronan. Lönsamheten har pressats tillbaka, framför allt under 2021, då bolaget väsentligt ökat sina investeringar i utveckling och marknadsföring av nya produkter.

Nettoomsättning, kvartal 2020-Q2 2022 (MSEK)



EBITDA, kvartal 2020-Q2 2022 (MSEK)



Källa: EPB, Bolaget

Resultaträkning, kvartal 2020-Q2 2022 (MSEK)

	Q1'20	Q2'20	Q3'20	Q4'20	Q1'21	Q2'21	Q3'21	Q4'21	Q1'22	Q2'22
Nettoomsättning	175,0	179,1	150,3	159,1	132,3	142,9	145,9	144,0	159,4	147,8
US Pharma	163,9	172,5	143,8	143,1	126,8	126,0	136,4	133,6	139,1	139,6
DTx	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,3	0,4	0,3	0,2	0,1
HQ+pipeline	11,1	6,6	6,5	16,0	5,3	16,5	9,2	10,1	20,1	8,1
Kostnader för sålda varor	-20,0	-19,9	-14,5	-11,3	-19,2	-18,1	-21,3	-20,3	-27,5	-21,2
varav US Pharma	-20,0	-19,9	-12,6	-9,1	-16,4	-15,4	-18,3	-17,2	-22,6	-17,7
Bruttovinst	155,0	159,2	135,8	147,8	113,1	124,8	124,6	123,7	131,9	126,6
Försäljningskostnader	-54,6	-70,0	-83,3	-79,0	-68,7	-61,8	-79,0	-70,9	-41,6	-50,5
Administrationskostnader	-23,7	-32,7	-26,4	-19,8	-28,6	-41,4	-42,4	-39,1	-33,0	-51,2
Forsknings- och utvecklingskostnader	-52,9	-62,6	-50,3	-59,0	-55,6	-73,2	-63,5	-80,0	-72,0	-81,3
Övriga rörelsekostnader	10,1	-7,1	-5,4	-1,1	3,0	-2,4	1,3	2,1	1,5	6,7
Rörelseresultat	34,0	-13,3	-29,6	-11,1	-36,8	-54,0	-59,0	-64,1	-13,2	-49,7
Finansnetto	44,0	-22,2	-10,8	-29,3	4,7	-10,8	-0,1	-2,1	-1,9	12,3
Resultat före skatt	78,0	-35,5	-40,5	-40,4	-32,1	-64,8	-59,1	-66,2	-15,1	-37,4
Skatt	4,6	3,0	-44,4	-9,2	0,6	-8,9	7,1	0,3	-8,5	1,7
Periodens resultat	82,6	-32,5	-84,9	-49,6	-31,5	-73,7	-52,0	-66,0	-23,6	-35,7
Avskrivningar	5,1	4,3	8,7	12,0	12,9	12,8	11,6	15,6	16,0	17,2
EBITDA	39,1	-9,0	-20,9	1,0	-23,9	-41,1	-47,4	-48,5	2,8	-32,5
Försäljningstillväxt (%)										
Tillväxt y/y	0,4%	-11,0%	-35,0%	-33,2%	-24,4%	-20,2%	-2,9%	-9,5%	20,5%	3,5%
q/q	-26,5%	2,3%	-16,1%	5,9%	-16,9%	8,0%	2,1%	-1,3%	10,7%	-7,3%
Marginaler (%)										
Bruttomarginal	88,6%	88,9%	90,4%	92,9%	85,5%	87,4%	85,4%	85,9%	82,7%	85,7%
Bruttomarginal US Pharma	87,8%	88,5%	91,2%	93,6%	87,1%	87,8%	86,6%	87,1%	83,8%	87,3%
EBIT-marginal	19,4%	-7,4%	-19,7%	-7,0%	-27,8%	-37,8%	-40,5%	-44,5%	-8,3%	-33,6%
EBITDA-marginal	22,3%	-5,0%	-13,9%	0,7%	-18,0%	-28,8%	-32,5%	-33,7%	1,8%	-22,0%

Källa: EPB, Bolaget

Bolaget har inlett 2022 bra och en stabilisering för Zubsolv och med stöd av en starkare dollar ser vi en starkt tillväxt från H2'22.

I samband med sin Q2 2022-rapport upprepade bolaget sin finansiella prognosen för helåret 2022.

- Orexo räknar med att den underliggande marknaden för Zubsoolv växer med 5-8 procent (vår prognos: +5,2 procent)
- Nettoförsäljningen för Zubsoolv i H2 2022 ökar mot utvecklingen i H1'22 i USD (vår prognos: +1,0 procent)
- OPEX kommer minska från 2021 och nå en nivå på 650-700 MSEK för helåret (vår prognos: 695 MSEK)
- EBIT-marginalen för US Pharma kommer att överstiga 50 procent (vi har ingen specifik prognos men kan konstatera att den hamnade på 58 procent under H1 2022)

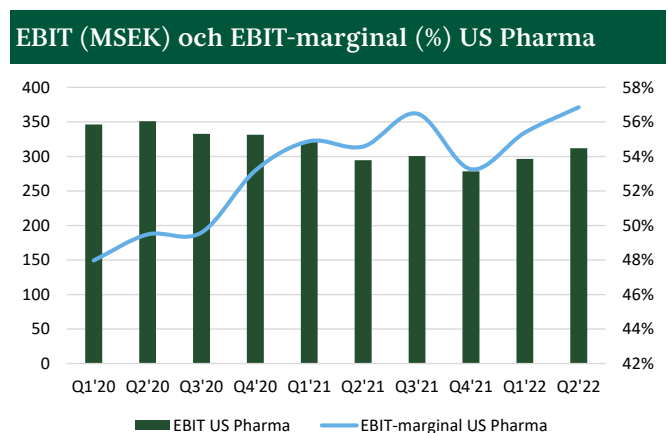
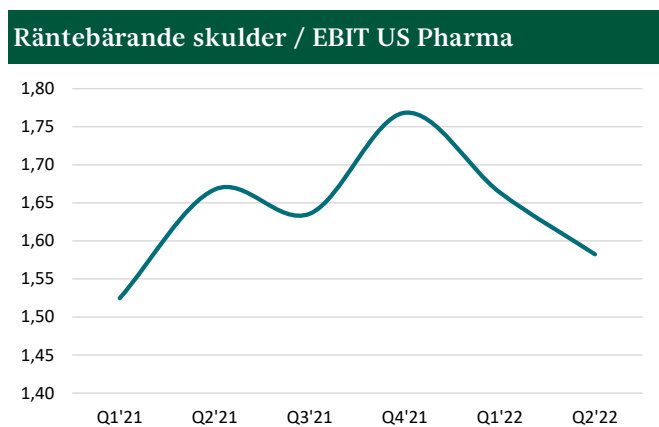
Generellt är det inget som vi tycker sticker ut som svårt att nå, utan prognosen är relativt försiktig. Allt känns nåbart. Det vi dock saknar är finansiella mål för verksamheten som gärna sträcker sig något år ut i tid. Vi förstår att det finns mycket som är svårt att bedöma och inte minst vill nog bolaget komma i mål i sin rättstvist med Sun Pharma.

Räntebärande skulder

I början av 2021 emitterades obligationer till ett värde om 500 MSEK, inom ett ramverk på totalt 1 MDSEK. Obligationerna förfaller i februari 2025 och löper till en rörlig ränta om 3,75 procent plus 3-månaders Stibor (aktuell nivå 1,22 procent, upp från 0 procent vid årsskiftet 2021/22). Obligationens covenantar bygger på följande:

1. Att räntebärande skulder mot EBIT för US Pharma ska vara lägre än 2,0x (vid utgången av Q2 2022 var siffran 1,6x)
2. En kassa om minst 50 MSEK (vid utgången av Q2 2022 uppgick kassan till 467,7 MSEK)

I dagsläget framstår US Pharma verksamheten som stabil och riskerna att bryta covenantar bedömer vi är relativt låg. De risker vi ser är att det gällande upplägget kan begränsa bolagets möjligheter att vid behov öka investeringar i försäljning och marknadsföring inom affärsområdet, vilket skulle kunna vara av intresse för att optimera en lansering av OX124.



Källa: EPB, Bolaget

Prognoser för koncernen

Vi räknar med att få se en stark tillväxt under de kommande fem åren för Orexo. Att växa kommer givetvis även att kosta på och vi bedömer att lönsamhet på EBITDA-nivå nås under 2024, men på EBIT-nivå för 2025. Bolagets exponering mot den amerikanska hälsovårdsmarknaden ser vi som positivt, där riskerna är mindre för bolaget att påverkas negativt av oron som framför allt finns i Europa. Nedan viss våra detaljerade prognoser till och med 2026.

Prognos resultaträkning (MSEK)											
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E
Nettoomsättning	705,9	643,7	783,1	844,6	663,6	565,0	633,8	853,9	1290,6	1718,8	2011,4
US Pharma	481,8	485,8	627,0	719,2	623,3	522,7	583,4	743,3	937,5	1093,3	1183,3
DTx	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	3,1	64,4	316,1	622,8	827,3
HQ+pipeline	224,1	157,9	156,1	125,6	40,2	41,2	47,3	46,2	36,9	2,7	0,8
Kostnader för sålda varor	-149,6	-164,4	-171,8	-105,5	-65,6	-79,0	-95,9	-124,9	-232,4	-334,1	-387,8
varav US Pharma	-149,6	-164,4	-171,8	-105,5	-61,5	-67,4	-83,0	-105,8	-159,4	-174,9	-177,5
Bruttovinst	556,3	479,3	611,3	739,1	598,0	486,0	537,9	729,0	1058,1	1384,7	1623,6
Försäljningskostnader	-240,6	-190,5	-191,4	-191,8	-286,6	-280,4	-201,6	-333,5	-514,0	-600,6	-643,4
Administrationskostnader	-161,6	-96,1	-166,7	-139,6	-102,8	-151,5	-187,2	-157,6	-180,7	-214,8	-231,3
Forsknings- och utvecklingskostnader	-132,3	-134,2	-166,8	-181,3	-224,9	-272,3	-314,8	-320,2	-413,0	-464,1	-482,7
Övriga rörelsekostnader	29,9	-1,1	9,3	4,8	-3,6	4,0	8,2	0,0	0,0	0,0	0,0
Rörelseresultat	51,7	57,4	95,8	231,2	-19,9	-214,2	-157,6	-82,3	-49,5	105,1	266,1
Finansnetto	-16,1	-27,7	-3,6	-3,3	-18,4	-8,4	-1,1	-24,8	-26,0	-27,3	-28,7
Resultat före skatt	35,6	29,7	92,2	227,9	-38,3	-222,6	-158,7	-107,1	-75,6	77,8	237,4
Skatt	-6,5	-6,5	45,7	-8,8	-46,1	-1,0	-6,8	0,0	1,5	-3,9	-16,6
Periodens resultat	29,0	23,2	137,9	219,1	-84,4	-223,6	-165,5	-107,1	-74,0	73,9	220,8
Avskrivningar	22,8	20,8	20,8	41,0	38,9	53,0	64,9	63,4	63,4	63,4	63,4
EBITDA	74,5	78,2	116,6	272,2	19,0	-161,1	-92,7	-18,9	13,9	168,5	329,5
Försäljningstillväxt (%)											
Tillväxt y/y	9,2%	-8,8%	21,7%	7,9%	-21,4%	-14,9%	12,2%	34,7%	51,1%	33,2%	17,0%
Marginaler (%)											
Bruttomarginal	78,8%	74,5%	78,1%	87,5%	90,1%	86,0%	84,9%	85,4%	82,0%	80,6%	80,7%
Bruttomarginal US Pharma	68,9%	66,2%	72,6%	85,3%	90,1%	87,1%	85,8%	85,8%	83,0%	84,0%	85,0%
EBIT-marginal	7,3%	8,9%	12,2%	27,4%	-3,0%	-37,9%	-24,9%	-9,6%	-3,8%	6,1%	13,2%
EBITDA-marginal	10,6%	12,1%	14,9%	32,2%	2,9%	-28,5%	-14,6%	-2,2%	1,1%	9,8%	16,4%

Källa: Bolaget, EPB

I vår värdering av Orexo har vi inte räknat med att bolaget behöver ta in mer kapital. Med det sagt så är inte risken obefintlig och det skulle kunna motiveras såväl för att täcka fortsatta underskott eller i ett expansivt syfte.

Värdering och aktien

Vår värdering av Orexo tar avstamp från en DCF-modell, men vi har även tagit hänsyn till multiplar för jämförbara bolag som en sanity check av var vi landat.

DCF-modellen är baserad på explicita estimat på produktnivå per affärssegment, som utgår från prognoser tio år framåt och därefter använder vi ett terminalvärde om 2 procent. De framtida kassaflödena diskonteras med en WACC på 14,0 procent. Vår DCF-modell indikerar ett värde för Orexo om 46,8 kr per aktie.

DCF-sammanfattning Orexo

Wacc uträkning			
Risikfri ränta	2,5%		
Beta koefficient	1,10	Räntekostnad	5,0%
Riskpremie	5,5%	Skattesats	20,6%
Extra riskpremie (m.cap)	6,0%	Skulder/(skulder + eget kapital)	10%
Cost of equity	15,2%	WACC	14,0%
DCF-fördelning	SEK m		Per aktie SEK
DCF 2022-2026	-242,6		-7,1
DCF 2027-2031	852,8		24,8
DCF 2032-	1021,7		29,8
Kassa	467,7		13,6
Räntebärande skulder	-493,5		-14,4
Summa	1606,1		46,8
CAGR 2022-2026	28,9%		
CAGR 2027-2031	6,2%		
Terminal tillväxt	2,0%		
EBIT-marginal 2022-2026	1,3%		
EBIT-marginal 2027-2031	22,1%		
Terminal EBIT-marginal	25,0%		

Källa: EPB

I vår WACC-beräkning har vi lagt till en extra riskpremie om 6 procent, där 4 procentenheter är relaterad till bolagets storlek (<2 MDSEK), 1 procentenhet för att verksamheten inte visar vinst och 1 procentenhet för att väga in riskerna i pågående rättsliga tvister.

Vårt antagande om terminal/uthållig EBIT-marginal har en utgångspunkt från marginaler för jämförbara mogna bolag. Vi har även sett till vad Orexo lyckats att prestera historiskt. Mot argumentet är att bolaget historiskt inte lyckats bibehålla en uthållig EBIT-marginal på denna nivå. Vi anser dock att breddningen av produktportföljen kommer ge bättre förutsättningar för att stabilisera vinsterna på dessa nivåer.

Känslighetsanalys DCF-modell

		Uthållig EBIT-marginal				
		15,0%	20,0%	25,0%	30,0%	35,0%
WACC	12,0%	45,3	55,1	64,8	74,6	84,4
	13,0%	38,6	46,5	54,4	62,4	70,3
	14,0%	33,5	40,2	46,8	53,4	60,0
	15,0%	29,3	34,8	40,4	46,0	51,6
	16,0%	25,8	30,3	35,0	39,8	44,5

Källa: EPB

Värdering av liknande bolag

Eftersom Orexo inte visar vinst och det kommer dröja bortom 2024 tills bolaget når lönsamhet på EBIT-nivå har vi valt att jämföra värderingen av Orexo utifrån EV/S-multiplar. I vår jämförelse har vi inkluderat bolag verksamma inom samma områden, både svenska och amerikanska.

Det som sticker ut på uppsidan värderingsmässigt är Camurus, varför vi tycker att medianen är mest relevant att kika på. Utifrån medianen så framstår inte värderingen för Orexo som särskilt hög och vi ser stöd för den nivå som vi får i vår DCF-modell.

Värderingsmultiplar för liknande bolag				
	EV	EV / Sales		
	(SEK)	2022	2023	2024
American Well	7 052	2,3x	2,0x	1,7x
Teladoc Health	62 226	2,5x	2,1x	1,8x
Alkermes	40 957	3,5x	3,3x	2,9x
Camurus	11 663	12,2x	7,1x	6,2x
Indivior	19 211	2,0x	2,0x	1,7x
Opiant Pharmaceuticals	366	2,6x	0,7x	0,4x
Pear Therapeutics	1 781	11,3x	3,7x	1,7x
Medel		5,2x	3,0x	2,4x
Median		2,6x	2,1x	1,7x
Orexo (EPB)	850	1,5x	1,1x	0,7x

Källa: EPB, FactSet

Appendix - ESG

Bolagets verksamhet är exponerad för vissa hållbarhetsutmaningar som till exempel utsläpp från flygresor, avfall från produktion samt oetiskt handlande i samband med utskrivning av läkemedel. Bolaget har under 2021 uppdaterat sin hållbarhetsagenda med fyra nya fokusområden vilka omfattar innovation och partnerskap, medarbetarna, leverantörskedjan samt miljö och klimatföreningar. Dessutom har en process för att utvärdera och utveckla hållbarhetsagendan inletts under året som kommer att följas upp med bland annat väsentlighetsanalyser under 2022. Orexo är deltagare i FN:s Global Compact och stödjer Agenda 2030, främst genom att fokusera på målet "God hälsa och välbefinnande" (Mål nummer 3). En positiv faktor ur ett hållbarhetsperspektiv är att Orexos produkter kan underlätta sjukdomar som missbruksproblem eller psykisk ohälsa. Detta kan i sin tur leda till förbättrad folkhälsa.

Environment

Orexo strävar efter att minska bolagets utsläpp av växthusgaser samt förbättra hanteringen av avfall. Koldioxidutsläppen kommer till största del från utrikes flygresor eftersom Orexo har en stor marknad i USA. Under 2020 minskade dessa drastiskt pga. COVID-19 pandemin. Bolaget konstaterar att man kan lära sig från detta när det i framtiden beslutas om vilka resor som är nödvändiga. Det andra miljöproblemet är avfall från produktion av läkemedel, vilket är ett område som under 2021 har förbättrats med hjälp av bättre sortering och mer omfattande statistik. Orexo kommer vidare arbeta för att minska bolagets utsläpp av växthusgaser och förbättra resursanvändningen.

Social

De produkter som Orexo utvecklar och säljer har en direkt påverkan på människors mentala hälsa, eftersom de riktar sig till personer som lider av missbruksproblem och/eller psykisk ohälsa. Genom innovation och partnerskap vill Orexo minska dessa sjukdomar samt bidra till att fler patienter ska få tillgång till god sjukvård genom bolagets läkemedel och digitala terapier. Bolaget har också som ambition att upprätta en säker arbetsplats där deras anställda känner sig respekterade och inkluderade. Orexo har under 2021 utvecklat och uppdaterat uppförandekoder för samtliga leverantörer, även kontraktstillverkare, för att kunna säkerställa en hållbar leverantörskedja. Leverantörerna granskas och utvärderas kontinuerligt baserat på Orexos hållbarhetsaspekter.

Governance

Läkemedelsbolag är utsatta för risken att oetiskt beteende, oetisk handel eller korruption förekommer i olika stadier av produkternas livscykel. Dessa omfattar bland annat etiska risker kopplade till forskning och utveckling, att kunna garantera kvalitetsnivån på produkterna samt säkerställa en etisk kommersialisering på marknaden. Orexo har som mål att vara ett företag som är grundat i transparens, integritet med en nolltolerans mot korruption. Genom att implementera ett flertal uppförandekoder, visselblåarsystem och policyer för alla nivåer inom bolaget, kan risken för oetiskt beteende minska.

Nyckeltal ESG					
	2017	2018	2019	2020	2021
Antal anställda	90	129	127	138	121
Antal anställda + konsulter	132	140	143	168	145
Andel kvinnor %	56	60	50	59	56
i ledande positioner %	47	42	44	43	59
i verkställande ledning %	0	0	13	13	13
Andel kvinnor i styrelsen %	29	29	29	29	29
Sjukfrånvaro %	1,4	2,3	1,4	1,0	0,8
Antal arbetsplatstillbud	2	12	12	2	4
Antal arbetsplatsolyckor	3	5	5	1	1
Total energiförbrukning (MWh)	2676	2960	3081	2795	3104
Total mängd avfall (ton)	6370	4399	4906	6083	4859
Flygresor, CO ₂ -utsläpp (ton)	453	494	168	114	68

Källa: EPB, Bolaget

Appendix - Legala processer

Orexo har två pågående legala processer på den amerikanska marknaden. I ett värsta scenario skulle dessa kunna leda till skadestånd och generikakonkurrens för Zubsolv, före patentutgången 2032. I nuläget ser vi dock inga tecken på att ett värsta scenario ska bli aktuellt, utan det är mer troligt med uppgörelser.

Föreläggande i USA

Bolagets amerikanska dotterbolag fick den 14 juli 2020 ett föreläggande från amerikanska myndigheter, avseende information om försäljning och marknadsföring av Zubsolv. Bakgrunden till föreläggandet är inte kommunicerat från myndigheterna och ingen ny information har kommit sedan föreläggandet. Orexo samarbetar med myndigheterna och har lämnat över den information som efterfrågats. Bolaget uppger att de låtit externa juristfirmor gå igenom materialet utan att identifiera några oegentligheter. Utifrån den begränsade offentliga informationen om föreläggandet är det svårt att bedöma riskerna och de potentiella ekonomiska effekterna. Vi vill dock påminna om att Orexo är en liten spelare som under begränsad tid varit aktivt på den amerikanska marknaden. De tvister som processats mellan amerikanska myndigheter och bolag som marknadsfört opioider, där har handlat om uppenbara övertramp i marknadsföringen av produkter med stor nationell spridning.

Som exempel vill vi lyfta fram den rättsliga processen och utfallet för Reckitt Benckiser (Indivior avknoppat från RB) och Indivior, vilka under 2002 lanserade Suboxone på den amerikanska marknaden. Suboxone var utan konkurrens fram till 2013, då generika lanserades, men varumärket har lyckats behålla en betydande marknadsandel fram till dags dato. Bolagen har fällts för bland annat falsk marknadsföring och försäljning av Suboxone och de två har dömts till att betala 1,9 mdUSD i skadestånd. För att sätta det i ett perspektiv så lanserades Zubsolv 2013 och har haft en marknadsandel om 2-6 procent. Det RB och Indivior fälldes för var omfattande anklagelser för över 15 års misskötsel, där produkten under merparten av tiden var den enda tillgängliga på marknaden.

Patentintrång - Zubsolv

Den 10 augusti 2020 uppmärksammades att Sun Pharmaceutical Industries lämnat in en ansökan till FDA för ett marknadsgodkännande av en kopia på Zubsolv. Orexo svarade med att den 13 september lämna in en stämningsansökan mot Sun till den amerikanska distriktsdomstolen i New Jersey. Stämningen hindrar FDA från att godkänna ansökan från Sun under 30 månader (tidigast mars 2023), såtillvida patenten för Zubsolv inte dessförinnan ogiltigförklarats av en domstol eller om kopian av Zubsolv inte anses göra patentintrång.

Orexo har nio listade godkända patent för Zubsolv i USA, vilka sträcker sig från december 2027 till september 2032. Sun verkar sikta in sig på två patent, '661 och '010, som utfärdades i december 2020 och mars 2021.

Orexo har varit i denna sits tidigare, då var det en process mot Actavis (numer ingår i Teva Pharmaceutical). I den första instansen förlorade Orexo, men vann senare en överklagan till Court of Appeals for the Federal Circuit. Domstolen gick helt på Orexos linje och bekräftade giltighet för patent '330, ett patent för Zubsolv som löper till 2032. Att tvisten gick hela vägen till domstol betydde höga kostnader för Orexo på sammanlagt över 100 mkr. Vi bedömer att kostnaderna på kort sikt kommer att öka, men hamna betydligt lägre än vid föregående process. Det senaste beskedet är att det kan ske domstolsförhandlingar i november 2022, men inget datum är ännu fastlagt varför förseningar inte ska uteslutas. Efter domstolsförhandlingarna bedömer vi att det kan ta 3-6 månader tills ett domslut meddelas.

Även om november är nära ser vi det mest troliga scenariot att tvisten görs upp mellan parterna före domstolsprocessen inleds. En försvårande faktor är dock att patenttiden för Zubsolv är lång och det kan vara svårt att hitta en lösning som tilltalar bägge parterna. I ett värsta läge där Orexo förlorar rättstvisten skulle en kopia av Zubsolv kunna lanseras, vilket vi inte bedömer i så fall kan ske i Q2 2023. I ett sådant läge förväntar vi oss att Orexo svarar med att lansera en egen generikaversion av Zubsolv (authorized generics) och därigenom kan behålla delar av intäkterna. Troligen kommer Orexo i ett sådant läge väja att banta sin säljstyrka väsentligt. Ett ytterligare sätt att hindra lansering av generika är att överklaga vid negativt utfall. Det lär Orexo göra och troligtvis kommer inte Sun lansera under risk för intrång. I ett sådant scenario kan tvisten förlängas med 12-18 månader.

Appendix - Ledning

Nikolaj Sørensen, VD & Koncernchef

VD och koncernchef sedan 2013. Styrelseledamot i Bioservo Technologies AB och Moberg Pharma AB. Tidigare uppdrag med Seniora ledande positioner på Pfizer Inc. med fokus på kommersialisering i Europa, och styrelseordförande och VD i Pfizer AB. Dessförinnan managementkonsult på Boston Consulting Group med ansvar för projekt inom M&A, kommersiell transformering och Turn arounds.

Innehar: 121 605 aktier och optioner/aktietilldelning berättigande till teckning av 362 544 aktier

Robert a. DeLuca, VD Orexo US Inc

Verkställande direktör för Orexo US Inc. sedan 2013. Medlem i St. John's College of Pharmacy Dean's Advisory Board, American Society of Addiction Medicine, Academy of Managed Care Pharmacy, American Pharmacists Association och New Jersey Pharmacists Association.

Gedigen erfarenhet från etablering av kommersiell läkemedelsverksamhet i USA, med bakgrund från Market Access, marknadsföring och försäljning från flertalet ledande positioner på multinationella läkemedelsbolag såsom SanofiAventis, SheringPlough, Berlex, Pharmacia och senast som Chief Commercial Officer på Archimedes Pharmaceuticals.

Innehar: 8 568 aktier och optioner/ aktietilldelning berättigande till teckning av 185 889 aktier

Fredrik Järsten, EVP och Chief Financial Officer

CFO Vivesto AB, 2021-juni 2022. CFO och vVD Karolinska Development AB, 2018-2020. CFO Bactiguard AB, 2014-2017. Innan Fredrik Järsten innehade positioner som CFO i olika bolag arbetade han som Director Business Development på Aleris AB, 2006-2013. Dessutom har Fredrik Järsten arbetat som Investment Manager på Litorina Kapital och inom Corporate Finance på Lazard och SEB Enskilda.

Innehar: 10 500 aktier och optioner/aktietilldelning berättigande till teckning av 103 000 aktier

Dennis Urbaniak, EVP Digital Therapeutics

EVP Digital Therapeutics sedan 2019. Medlem av HIMSS (Healthcare Information and Management Systems Society). Tidigare tjänst som Chief Digital Officer, Havas Health & You, Chief Executive Officer, Havas Health Plus. Före Havas Health & You, Managing Director Accenture Digital Life Sciences Analytics och Janssen Client Account Lead. Före Accenture, tjugo år vid Sanofi i olika roller som direktör inom försäljning och marknadsföring.

Innehar: 20 000 aktier och optioner/aktietilldelning berättigande till teckning av 157 203 aktier

Cecilia Coupland, SVP and Head of Operations

SVP och Head of Operations sedan 2019. Head of Supply Chain & Planning på Orexo AB sedan 2014 och tidigare omfattande erfarenhet av global läkemedelstillverkning och varuförsörjning, liksom av läkemedelsutveckling och projektledning från olika nyckelpositioner inom AstraZeneca och Orexo AB.

Innehar: 11 014 aktier och optioner/aktietilldelning berättigande till teckning av 134 699 aktier

Robert Rönn, SVP and Head of R&D

SVP and Head of R&D sedan 2019. Head of Pharmaceutical & IP på Orexo AB sedan 2016 och innan det omfattande erfarenhet av läkemedelsutveckling och patenträtt från olika nyckelpositioner på Biolipox AB och Orexo AB.

Innehar: 7 121 aktier och optioner/ aktietilldelning berättigande till teckning av 140 442 aktier

Appendix - Styrelse

James Noble, Styrelseordförande

Styrelseordförande sedan 2020. Styrelseledamot i Adaptimmune, samt ordförande i två onoterade bolag inom cancerforskning. Tidigare har James varit delgrundare och VD för Adaptimmune samt Immunocore. Styrelse ledamot och vice ordförande i GW Pharmaceuticals, fram till att Jazz Pharmaceuticals förvärvade bolaget. Styrelse ordförande och VD för Avidex, som senare för- värvades av Medigene. Andra tidigare styrelse uppdrag inkluderar bolag såsom Medigene, Powder Ject Pharmaceuticals och CuraGen Corporation.

Innehar: 28 000 aktier, samt obligationer till ett nominellt värde om SEK 2 500 000

Staffan Lindstrand, Styrelseledamot

Styrelseledamot sedan 2002. Partner i HealthCap sedan 1997, styrelseledamot i HealthCap AB, Doctrin AB, Elsa Science AB, GET.ON Institut für Online Gesundheitstrainings GmbH och Aktiemarknadsbolagens Förening för noterade bolag. Han har tio års erfarenhet från Investment Banking.

Innehar: 26 933 aktier

Charlotte Hansson, Styrelseledamot

Styrelseledamot sedan 2020. Är CFO för Tele 2 AB. CFO på Systembolaget AB, CFO och EVP Cision AB, CFO Addici AB samt olika positioner inom business controlling på Modern Times Group.

Innehar: 5 500 aktier

Henrik Kjaer Hansen, Styrelseledamot

Styrelseledamot sedan 2018. Senior Director, Principal Investments, Novo Holdings A/S. Styrelseledamot i Xellia Pharmaceuticals. Tidigare varit Senior Vice President på Moelis & Co i London där han fokuserade på företagstransaktioner inom hälso och sjukvårdssektorn. Andra tidigare anställningar inkluderar Deutsche Bank och ABN AMRO, båda i London.

Innehar: inga aktier i Orexo

Christine Rankin, Styrelseledamot

Styrelseledamot sedan 2022. Är styrelseledamot i CoinShares International Ltd och SVP Corporate Control på Veoneer Inc. Tidigare varit styrelseledamot i Adventure Box Technology och i Technopolis Plc, CFO på Cherry AB, tillförordnad CFO/Head of Finance på Serneke Group, Head of Corporate Control på Spotify och Partner/Head of US Capital Markets i Sverige på PwC.

Innehar: 2 675 aktier

Michael J Matly, Styrelseledamot

Styrelseledamot sedan 2022. Co-Founder och Managing Partner på 111° West Capital. Tidigare Managing Director på Montreux Growth Partners och Director inom Business Development och Investments på Mayo Clinic.

Innehar: 2 820 aktier

Mary Pat Christie, Styrelseledamot

Styrelseledamot sedan 2019. Styrelseledamot i Hackensack Meridian Health's Carrier Clinic och Restaurant Technologies. Tidigare varit VD för Angelo Gordon & Co., med fokus på affärsutveckling av nya fondstrategier och nya strategiska allianser. Dessförinnan på Cantor Fitzgerald som institutionell försäljare och var en av de ursprungliga delägarna i Seaport Group. Christie har också grundat Mendham Capital Management. Har även innehaft olika ledande befattningar inom JP Morgan, Donaldson, Lufkin & Jenrette och Fleet Bank.

Innehar: 3 965 amerikanska depårätter, listade i USD

Fred George Wilkinson, Styrelseledamot

Styrelseledamot sedan 2019. Styrelseledamot i Alter Pharma Group. Tidigare uppdrag som CEO och styrelseledamot i Impax Laboratories, Inc., direktör för enheten "Specialty business" på Watson Pharmaceuticals, Inc. (nuvarande Allergan), direktör på Duramed Pharmaceuticals, Inc., CEO på Columbia Laboratories samt flera olika seniora positioner inom Sandoz Pharmaceutical Corporation, Inc.

Innehar: 5 200 amerikanska depårätter, listade i USD

Resultaträkning (MSEK)

	2018	2019	2020	2021	2022E	2023E	2024E
Nettoomsättning	783,1	844,6	663,6	565,0	633,8	853,9	1290,6
Kostnader för sålda varor	-171,8	-105,5	-65,6	-79,0	-95,9	-124,9	-232,4
Bruttoresultat	611,3	739,1	598,0	486,0	537,9	729,0	1058,1
Försäljningskostnader	-191,4	-191,8	-286,6	-280,4	-201,6	-333,5	-514,0
Administrationskostnader	-166,7	-139,6	-102,8	-151,5	-187,2	-157,6	-180,7
Forsknings- och utvecklingskostnader	-166,8	-181,3	-224,9	-272,3	-314,8	-320,2	-413,0
Övriga rörelsekostnader	9,3	4,8	-3,6	4,0	8,2	0,0	0,0
Rörelseresultat (EBIT)	95,8	231,2	-19,9	-214,2	-157,6	-82,3	-49,5
EBITDA	116,6	272,2	19,0	-161,1	-92,7	-18,9	13,9
Finansnetto	-3,6	-3,3	-18,4	-8,4	-1,1	-24,8	-26,0
Resultat före skatt	92,2	227,9	-38,3	-222,6	-158,7	-107,1	-75,6
Skatt	45,7	-8,8	-46,1	-1,0	-6,8	0,0	1,5
Periodens resultat	137,9	219,1	-84,4	-223,6	-165,5	-107,1	-74,0

Balansräkning (MSEK)

	2018	2019	2020	2021	2022E	2023E	2024E
TILLGÅNGAR							
Immateriella tillgångar	103,9	113,9	252,8	248,9	226,0	227,6	219,4
Nyttjanderättstillgångar	0,0	57,0	67,8	59,2	52,0	53,9	54,5
Summa Immateriella anläggningstillgångar	103,9	170,9	320,6	308,1	278,0	281,5	273,9
Materiella anläggningstillgångar	20,0	22,0	47,3	65,9	71,6	77,2	85,5
Summa Materiella anläggningstillgångar	20,0	22,0	47,3	65,9	71,6	77,2	85,5
Finansiella anläggningstillgångar	10,4	1,4	0,7	0,8	0,9	0,9	1,1
Uppskjuten skattefordran	92,8	85,5	32,7	33,4	29,5	30,0	30,0
Summa Finansiella anläggningstillgångar	103,2	86,9	33,4	34,2	30,4	30,9	31,1
Varulager	173,6	131,8	108,4	92,3	86,0	126,0	154,9
Kundfordringar	296,1	272,6	217,9	269,2	304,2	365,3	503,3
Summa Kortfristiga fordringar	469,7	404,4	326,3	361,4	390,2	491,3	658,2
Likvida medel	589,8	816,8	505,3	504,1	366,8	190,7	108,8
Summa omsättningstillgångar	1059,5	1221,2	831,6	865,5	757,0	682,0	766,9
SUMMA TILLGÅNGAR	1286,7	1501,1	1232,9	1273,7	1137,0	1071,6	1157,4
Eget Kapital och skulder							
Eget Kapital	476,1	706,4	558,5	349,6	205,2	100,4	38,4
Avsättningar	6,5	10,7	25,7	13,5	7,0	8,0	9,6
Långfristiga skulder, räntebärande	320,6	289,6	0,0	492,3	494,0	495,0	495,0
Leasingskulder, långfristiga	0,0	33,3	47,4	38,0	28,5	31,0	34,5
Summa Långfristiga skulder	327,1	333,6	73,1	543,9	529,5	534,0	539,1
Avsättningar	265,8	269,3	197,3	160,1	160,0	158,5	182,3
Kortfristiga skulder, räntebärande	0,0	0,0	224,5	0,0	0,0	0,0	0,0
Kortfristiga skulder, ej räntebärande	217,6	170,5	160,4	199,9	221,8	257,4	374,3
Kort leasingskuld	0,0	21,4	19,1	20,2	20,5	21,3	23,4
Summa Kortfristiga skulder	483,4	461,1	601,3	380,2	402,3	437,2	580,0
Summa Eget Kapital och skulder	1286,7	1501,1	1232,9	1273,7	1137,0	1071,6	1157,4

Källa: EPB, Bolaget

Kassaflödesanalys (MSEK)

	2018	2019	2020	2021	2022E	2023E	2024E
Kassaflöde före förändring av rörelsekapital	124,5	252,4	-35,3	-248,6	-150,4	-65,5	17,4
Summa förändring av rörelsekapital	116,7	40,4	52,0	19,6	22,6	-65,5	-50,0
Kassaflöde från den löpande verksamheten	241,2	292,9	16,7	-229,0	-127,9	-131,0	-32,6
Kassaflöde från investeringsverksamheten	-6,1	-26,4	-189,1	-52,9	-240,9	-23,0	-41,4
Kassaflöde från finansieringsverksamheten	0,7	-55,7	-111,2	250,7	-21,6	-22,0	-8,1
Utdelning	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Periodens kassaflöde	235,8	210,8	-283,6	-31,3	-390,4	-176,0	-82,1

Tillväxt och marginaler

	2018	2019	2020	2021	2022E	2023E	2024E
Omsättningstillväxt	21,7%	7,9%	-21,4%	-14,9%	12,2%	34,7%	51,1%
Bruttomarginal	78,1%	87,5%	90,1%	86,0%	84,9%	85,4%	82,0%
EBITDA-marginal	14,9%	32,2%	2,9%	-28,5%	-14,6%	-2,2%	1,1%
EBIT-marginal	12,2%	27,4%	-3,0%	-37,9%	-24,9%	-9,6%	-3,8%
Skattesats	49,6%	-3,9%	120,3%	0,4%	4,3%	0,0%	-2,0%

Lönsamhet

	2018	2019	2020	2021	2022E	2023E	2024E
ROA	10,7%	14,6%	-6,8%	-17,5%	-14,6%	-10,0%	-6,4%
ROE	29,0%	31,0%	-15,1%	-63,8%	-80,6%	-106,6%	-193,0%
ROIC	29,0%	22,0%	-10,8%	-26,5%	-23,7%	-18,0%	-13,9%
ROCE	20,1%	23,2%	-2,6%	-25,4%	-22,5%	-13,8%	-9,3%

Aktiedata

	2018	2019	2020	2021	2022E	2023E	2024E
EPS, rapporterad	4,0	6,3	-2,5	-6,5	-4,8	-3,1	-2,2
Utdelning per aktie	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
EK per aktie	13,8	20,4	16,3	10,2	6,0	2,9	1,1
Antal aktier efter utspädning	35,1	35,3	35,4	34,3	34,3	34,3	34,3

Värdering

	2018	2019	2020	2021	2022E	2023E	2024E
P/E	14,7	9,9	-20,3	-5,3	-5,1	-7,9	-11,5
P/EK	4,3	3,1	3,1	3,4	4,1	8,5	22,1
Direktavkastning	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Aktiekurs (SEK)	58,8	62,8	50,0	34,5	24,8	24,8	24,8

Källa: EPB, Bolaget

Denna publikation (nedan "Publikationen" har sammanställts av Erik Penser Bank (nedan "Banken") exklusivt för bankens kunder. Innehållet har grundats på information från allmänt tillgängliga källor vilka bedömts som tillförlitliga. Sakinnehållets riktighet och fullständighet liksom lämnade prognoser och rekommendationen kan således inte garanteras. Banken kan låta medarbetare från annan avdelning eller analyserat bolag (nedan "bolaget") läsa fakta eller serier av fakta för att få dessa verifierade. Banken lämnar inte i förväg ut slutsatser eller omdömen i Publikationen. Åsikter som lämnats i Publikationen är analytikerns åsikter vid tillfället för upprättandet av Publikationen och dessa kan ändras. Det lämnas ingen försäkran om att framtida händelser kommer att vara i enlighet med åsikter framförda i Publikationen.

Informationen i Publikationen ska inte uppfattas som en uppmaning eller råd att ingå transaktioner. Informationen tar inte sikte på enskilda mottagares kunskaper och erfarenheter av placeringar, ekonomiska situation eller investeringsmål. Informationen är därmed ingen personlig rekommendation eller ett investeringsråd.

Banken fransäger sig allt ansvar för direkt eller indirekt skada som kan grunda sig på denna Publikation. Placeringar i finansiella instrument är förenade med ekonomisk risk. Placeringen kan öka eller minska i värde eller bli helt värdelös. Att en placering historiskt haft en god värdeutveckling är ingen garanti för framtiden

Motiverat värde och risk

Det motiverade värdet speglar ett värde för aktien per den dag analysen publicerats i ett intervall motsvarande ca 5-10%. Banken använder sig av en rad olika värderingsmodeller för att värdera finansiella instrument såsom till exempel kassaflödesmodeller, multipelvärdering samt styckningskalkyler.

Värderingsmetod och ansats för att bestämma motiverat värde skall framgå av analysen och kan variera från bolag till bolag. Väsentliga antaganden för värderingen baseras på vid var tid tillgänglig marknadsdata och ett enligt oss rimligt scenario för bolagets framtida utveckling. Vad gäller risk klassificeras aktien enligt skalan Hög, Medel, Låg utifrån ett antal kända parametrar som är relevanta för bolaget. En generell riktlinje för att klassificeras som låg risk är att bolaget har positivt kassaflöde och att ingen enskild faktor påverkar omsättningen mer än 20%. Motsvarande generella beskrivning av hög risk är att bolaget inte nått positivt kassaflöde alternativt att en enskild faktor påverkar omsättningen mer än 50%.

Den i Publikationen lämnade analysen har utförts i enlighet med villkoren för tjänsten "Penser Access" som Banken utför åt analyserat bolag. Banken erhåller ersättning för nämnda tjänst från det analyserade bolaget. Potential- och riskklassificeringen uppdateras kontinuerligt. Klicka <https://www.penser.se/historiska-analysrekommendationer/> för att se historik över investeringsrekommendationer från Banken

Allmänt

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

Banken har utarbetat en Etikpolicy samt en Intressekonfliktpolicy. Dessa syftar till att förebygga och förhindra intressekonflikter mellan kunders intressen och avdelningar inom Banken. Sättet som Banken använder för att förebygga intressekonflikter är bl. a. restriktiva kommunikationer (Chinese Walls). Analysavdelningen är fysiskt belägen avskild från Corporate Finance-avdelningen, som sitter i egen lokal. Corporate Finance-avdelningen får inte delta i framtagandet eller lämna synpunkter på en publikation. Det kan dock, från tid till annan, föreligga ett uppdragsförhållande eller rådgivningssituation mellan ett bolag som förekommer i en Publikation och någon annan avdelning i Banken än Analysavdelningen. Banken har utarbetat interna restriktioner för när anställdas handel får ske i ett finansiellt instrument som är föremål för Investeringsrekommendation.

Från tid till annan utför Banken uppdrag för ett bolag som är omnämnt i en publikation. Banken kan bl. a. vara rådgivare eller emissionsinstitut, till bolaget eller likviditetsgarant i ett av bolagets värdepapper. Om så är fallet har det angivits i Publikationen. Banken, dess ägare, styrelseledamöter eller anställda kan äga aktier i omnämnt bolag. Alla anställda i Banken ska redovisa sina innehav i värdepapper samt alla transaktioner. Banken och dess anställda följer svenska fondhandlarföreningens riktlinjer för anställdas affärer. Den analytiker som har utarbetat en Investeringsanalys som avses i 11 kap. 8 § FFFS 2007:16 och andra som medverkat i detta arbete får inte för egen räkning handla i be-rörda Finansiella Instrument eller med därtill relaterade Finansiella Instru-ment i strid med gällande rekommendation. Bankens Compliance-avdelning övervakar anställdas transaktioner.

Banken betalar lön till analytiker som även kan bestå av vinstdelning av Bankens resultat men aldrig knutet till en annan avdelnings ekonomiska resultat. Varken Banken eller de personer som sammanställt denna publikation har innehav (varken långa eller korta) i analyserat bolags emitterade finansiella instrument överstigande 0,5 % av det analyserade bolagets aktiekapital.

För det aktuella bolaget utför Banken även analys i enlighet med villkoren för den kostnadsbelagda tjänsten "Penser Access". Klicka här <https://epaccess.penser.se/> för mer information om tjänsten.

Erik Penser Bank har tillstånd att bedriva värdepappersverksamhet och står under svenska Finansinspektionens tillsyn

Erik Penser Bank (*publ.*)

Apelbergsgatan 27 Box 7405 103 91 STOCKHOLM

tel: +46 8 463 80 00 fax: +46 8 678 80 33 www.penser.se