

Lovande långtidsdata

Tecken på starkare och längre immunogenicitet

Bavarian Nordic släppte nyligen sexmånadersdata för vaccinkandidaten ABNCoV2. En grupp på 39 individer som deltagit i bolagets fas 2-studie testades för nivåer på neutraliserande antikroppar mot Wuhan-varianten av SARS-CoV2 viruset. Nivåerna hade minskat <50 procent sedan start, vilket kan tyda på en differentiering mot mRNA-vaccinerna, som visar större minskningar efter sex månader.

Lovande data på nivåerna av antikroppar mot omicron BA.1-varianten visade ingen nedgång efter sex månader. Vi tolkar resultatet som preliminärt men att det pekar åt att ABNCoV2 har en mer varaktig immunogenicitet än de två ledande mRNA-vacciner.

Bavarian sätter säkerhet främst i fas 3-studie

Bavarian Nordic startade sin statligt finansierade fas 3-studie med ABNCoV2 i september. En första avläsning från studien förväntas nu i början av 2023, en stor trigger för Expres²ion Biotechnologies.

Designen av fas 3-studien har genomgått en översyn och kommer att delas upp i två separata delar, varav den ena syftar till att bevisa icke underlägsenhet (åtminstone inte sämre) än marknadsledaren Comirnaty. Merparten av studien, 3 000 av totalt 4 000 deltagare, kommer dock att i inriktas på att bevisa vaccinets säkerhet, i vår mening en konservativ och klok prioritering av resurserna.

Kraftigt fallande vaccinationsnivåerna väntas 2023

Andelen dagliga COVID-vaccinationer har sjunkit dramatiskt i höst och verkar fortsätta nedåt trots att influensasäsongen startar på norra halvklotet. Databasen Our World in Data håller reda på de dagliga volymerna av Covid-19-vaccinationer och ligger för närvarande på dagliga 1,1 miljoner doser, långt under toppen på 44 miljoner doser dagligen i juni 2021.

Vår bästa gissning är att extrapolera nivån i oktober till helåret 2023 vilket skulle motsvara ett globalt antal vaccinationer på 600–700 miljoner under 2023 jämfört med nära 8 miljarder år 2022. Värdet på marknaden kommer dock att sjunka betydligt mindre eftersom tillverkarna just nu höjer priserna kraftigt.

Nya volymprognoser sänker värdet till 25 SEK

Mot bakgrund av sjunkande vaccinationsnivåer och en trolig lansering 2024 sänker vi prognos för sålda doser 2024–28 till 130 miljoner (225), motsvarande en andel på 17 procent i EU/USA. Vår prognos om lägre volymer kompenseras delvis av ett högre försäljningspris för ABNCoV2. Motiverat värde på vårt basscenario för Expres²ion sänks till 25 (30) SEK.

Expres²ion Biotech

| | |
|---------------------|----------------------|
| Datum | 18 november 2022 |
| Analytiker | Sten Westerberg |
| Basfakta | |
| Bransch | Vaccinutveckling |
| Styrelseordförande | Martin Roland Jensen |
| Vd | Bent U. Frandsen |
| Noteringsår | 2016 |
| Listning | First North Growth |
| Ticker | EXPRS2 |
| Aktiekurs | 11 kr |
| Antal aktier, milj. | 37,2 |
| Bolagsvärde, mkr | 410 |
| Kassa 2022p, mkr | 120 |

Webbplats www.expres2ionbio.com

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

| | 2020 | 2021 | 2022p | 2023p |
|---------------------|---------|---------|---------|---------|
| Omsättning | 15 | 14 | 6 | 15 |
| Rörelseres. (ebit) | -29 | -48 | -104 | -106 |
| Nettoresultat | -36 | -44 | -108 | -109 |
| Vinst per aktie | -1,0 kr | -1,2 kr | -2,9 kr | -2,9 kr |
| Omsättningstillväxt | 11% | -10% | -60% | 178% |
| Likvida medel | 107 | 139 | 120 | 61 |
| Nyemissioner | 133 | 83 | 61 | 50 |

Direktavkastning 0% 0% 0% 0%

Källa: Bolaget, Analysguiden

Vaccinationsnivåerna faller kraftigt

Den aktuella användningen av covidvaccin pekar mot en kraftig nedgång under det kommande året. Enligt uppgifter från Our World in Data, en offentlig internetdatabas, har det dagliga antalet globala vaccinationer sjunkit till 1,1 miljoner doser per dag från en topp i juni förra året med 44 miljoner doser per dag. Om vaccinationsnivån under de senaste fyra veckorna extrapoleras till 2023 bör vi förvänta oss att de totala volymerna för nästa år kommer att minska till 600-700 miljoner doser jämfört med 8 miljarder 2022.

Detta svängiga scenario kan snabbt vändas av nya utbrott och svårbehandlade mutationer. Vår bästa gissning är ändå att volymerna kommer att fortsätta att drabbas när pandemin går mot en endemisk fas 2023, där statliga ersättningar delvis avvecklas.

Dagliga nivåer av vaccinationer mot Covid-19



Källa: Our World In Data, baserat på publik statistik

I dagsläget förväntar vi oss att Bavarian Nordic fokuserar på USA- och EU-marknaderna, som endast utgör en del av de möjliga 700 årliga vaccinationsdoserna 2024. En grov uppskattning skulle vara 200 miljoner doser administreras under 2023 i dessa geografier. Vi förväntar oss att ABNCoV2 kommer att lanseras 2024 efter regulatorisk granskning på 10-12 månader under 2023. Vi förväntar oss vidare att marknaden under perioden 2024-2028 uppgår till ackumulerat 850 miljoner doser. Vårt grundscenario är att ABNCoV2 kommer att sälja 134 miljoner doser under denna period, motsvarande en marknadsandel på 17 procent.

Detta scenario förutsätter att ABNCoV2 delvis kommer att kunna utmärka sig från de dominerande mRNA-vaccinerna, men också från det nuvarande inflödet av nya boosters, såsom vacciner från J&J, Novavax och Sanofi/GSK. Vi har antagit ett försäljningspris på EUR 31 per dos för ABNCoV2 (EUR 17 i föregående rapport), tydligt under priset för mRNA-vacciner som förväntas nå runt 100 euro per dos 2023.

År 2021 lanserade Pfizer Comirnaty till 19,50 USD per dos till den amerikanska regeringen, vilket ökade till cirka 30 USD per injektion i juni i år. Bolaget har nyligen deklarerat att privata betalare nästa år kan debiteras så mycket som 130 USD för att kompensera för fallande volymer.

På väg mot ett särmärke för ABNCoV2

Bavarian Nordic släppte i förra veckan mer data från fas 2-studien på vaccinkandidat ABNCoV2. Programmet befinner sig för närvarande i en registreringsgrundade fas 3-studie på 4 000 deltagare. Utformningen av detta program har diskuterats med tillsynsmyndigheter under en tid och startades i september. I Q3-rapporten rapporterade Bavarian, som licensierade produkten från AdaptVac 2020, en mindre försening för när beskedet av de första resultaten från fas 3-studien. Ledningen räknar med att släppa första data i början av 2023 jämfört med en tidigare prognos om slutet av 2022.

Programmet finansieras av danska staten med ett bidrag på 800 miljoner DKK. Ovanligt nog är studien uppdelad i två olika grupper, en randomiserad grupp med 1 000 danska och belgiska patienter (del A) och en annan icke-randomiserad grupp på 3 000 amerikanska patienter (del B).

Del A utvärderar ABNCoV2:s 'non-inferiority' (åtminstone inte sämre) jämfört med Pfizers marknadsledare Comirnaty, antingen på deltagare med en primär vaccination (två doser) eller med en booster-dos efter primär vaccination (tre doser). Denna del har som primärt effektmått att mäta nivåerna av neutraliserande antikroppar mot Wuhan-varianten av SARS-CoV2 viruset, den variant som dominerade i början av pandemin men numera är mycket ovanlig. Det är oklart hur denna parameter påverkar studiens möjlighet att visa non-inferiority. Avläsningen görs två veckor efter påfyllnad.

B-delen, den största delen av studien, dokumenterar säkerhet och tolerabilitet för ABNCoV2 i 3 000 patienter och innehåller inte kontrollgrupp. Sekundära effektmått i del B kommer också att titta på en mängd olika biomarkörer, såsom antalet neutraliserande antikroppar mot de senare SARS-CoV2- varianterna, bland annat de dominerande omicron-varianterna.

Fokus på säkerhet i pågående fas 3-studie

Vi ser denna två-delade design av fas 3-studien som en följd av den höga ribban för säkerhet och tolerans för alla SARS-CoV-2-vacciner. Eftersom AdaptVac VLP-tekniken är ny och delvis oprövad teknik kan det spekuleras i att granskade myndigheter har varit extra intresserade av mer säkerhetsdata än vad som etableras i fas 2-studiens lilla urval. Att ägna tre fjärdedelar av fas 3-studien åt att ytterligare underbygga

säkerhet istället för 'superiority' gentemot Comirnaty sätt bör vara en relevant prioritering.

Även om en mindre del av studien är utformad för att statistiskt visa icke-inferioritet jämfört med Comirnaty kan det inte uteslutas att ett prov på 1 000 patienter också visar en trend av bättre immunogenicitet, att nivåerna av neutraliserande antikroppar ligger högre än för Comirnaty åtminstone i data efter sex månader. Det motsatta är naturligtvis också möjligt men verkar mindre troligt med tanke på de robusta svaren som visas i fas 2.

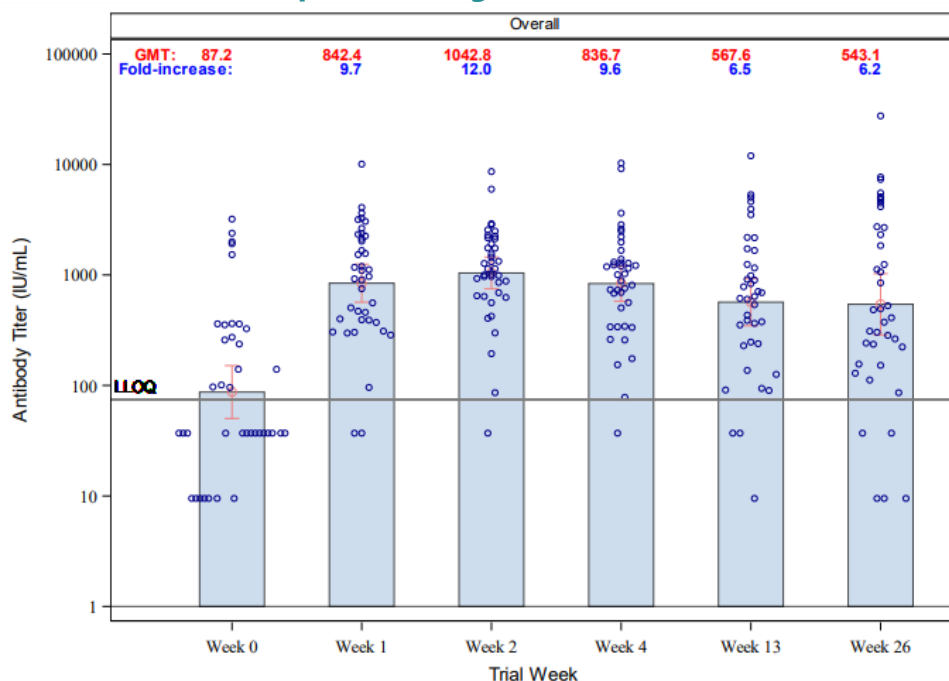
Att fastställa säkerhetsprofilen för ABNCoV2 är fortfarande den uppenbara prioriteringen i detta skede, men förhoppningsvis kan resultat över tiden också visa på högre effektivitet. OM inte det lyckas kan argumentet för att köpa vaccinet i sämsta fall begränsas till hållbarhet i rumstemperatur och ett lägre pris än de etablerade vaccinerna. Därför kommer fas 3-programmet också att inkludera långsiktig uppföljning av varaktighet av immunogenicitet för ABNCoV2 bortom de två veckor som den första studien omfattar.

Varaktighet för immunogenicitet i fas 2

Vid Bavarian Nordics telekonferens i förra veckan ägnade ledningen tid åt att diskutera nyligen presenterade fas 2-sdata från tester sex månader efter sista dosen ABNCoV2. ABNCoV2 är en proteinbaserad icke-adjuvans booster-vaccinkandidat och mycket uppmärksamhet riktas mot produktens möjlighet att uppvisa längre immunogenicitet mot viruset, alltså den period som nivåerna av neutraliserande antikroppar håller sig på höga nivåer.

Den största gruppen i fas 2-studien, där ABNCoV2 testades som booster, bestod av 103 seropositiva deltagare, försökspersoner som tidigare vaccinerats eller infekterats av viruset. Av dessa 103 patienter dök 41 upp vid en sexmånaderskontroll, där två av deltagarna testades positivt för viruset. I det återstående provet på 39 icke-infekterade patienter mättes titrar av antikropp. Svaren visade en viss förlust av immunogenicitet från början av studien. I tabellen nedan tolkar vi denna förlust som en minskning med 48 procent av GMT (geometric mean titer) som går från 1 042 IE/ml vid vecka 2 post-boost till 543 IE/ml vid vecka 26. Denna avtagande mängd av antikroppar under en 24-veckorsperiod kommenteras av företaget som att det tyder på en långsammare minskning än för marknadsledande mRNA-vacciner.

Sex-månaders data på immunogenicitet mot Wuhan



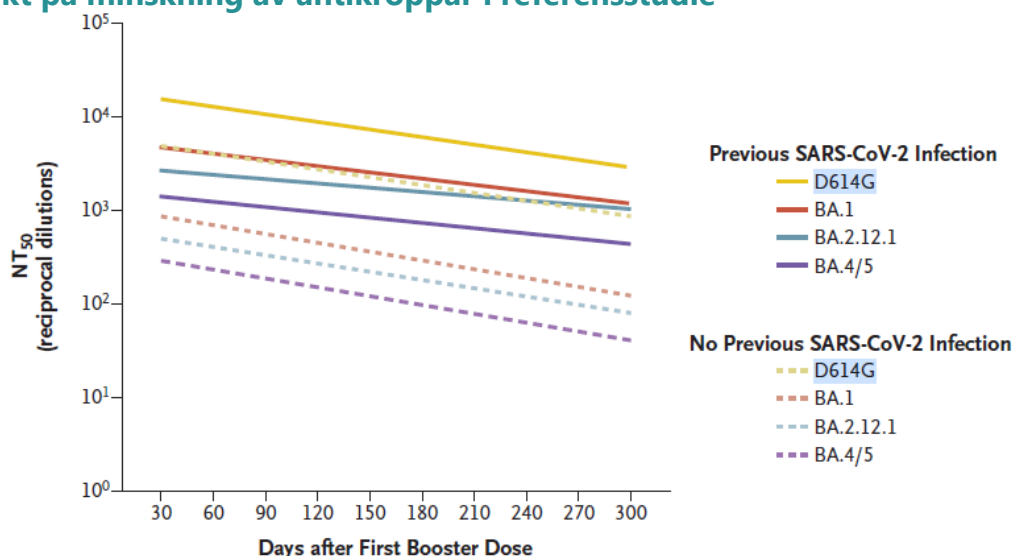
Source: Bavarian Nordic Q3 presentation

I en av referenserna som Bavarian Nordic lämnade i pressmeddelande diskuterar författarna sina resultat på avtagande antikropps nivåer mot olika virusstammar i en kohort av 46 hälsoarbetare vid Ohio State University Hospital. Sammantaget drar författarna slutsatsen att titrar

av neutraliserande antikroppar i genomsnitt var 1,7 gånger högre under månad 1-2 jämfört med månad 7-9¹.

Denna studie tittade inte på den specifika wildtype Wuhan-varianten. Den drog också slutsatsen att nedgången var snabbare hos försökspersoner som inte tidigare smittats av SARS-CoV-2 (seronegativa) försökspersoner, en grupp som inte deltog i Bavarian Nordics studie. Seropositiva personer, också kallat hybrid immunitet, har både har smittats av viruset och genomgått primär vaccination. Andra studier har pekat ut ålder som en avgörande faktor för nedgångstakten för neutraliserande antikroppar.

Takt på minskning av antikroppar i referensstudie



Source: Qu et al, NEJM 387;14

Om man tittar närmare på de seropositiva patienterna i studien från Qu et al visade data en månatlig nedgång i intervallet 10-15 procent, beroende på virustyp. En nedgång på 10 procent under en 24-veckorsperiod skulle motsvara en nedgång på 53 procent, inte markant sämre än de siffror som rapporterats av Bavarian Nordic, medan en 15-procentig månatlig nedgång skulle få ABNCoV2 att se klart mer potent ut.

I en annan referens från Bavarian Nordic² var nedgången av neutraliserande antikroppar mot Wuhan-varianten hos patienter med hybridimmunitet efter en booster med mRNA-vaccin 42 procent under

¹ Qu et al. Durability of Booster mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants (letter to New England Journal of Medicine)

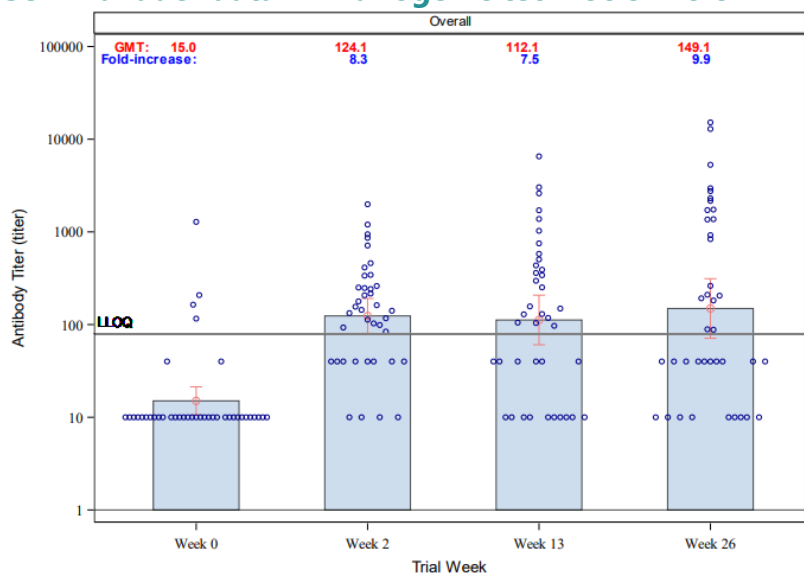
² Bellusci m.fl. Antibody affinity and cross-variant neutralization of SARSCoV-2 Omicron BA.1, BA.2 and BA.3 following third mRNA vaccination

en tremånadersperiod, vilket tyder på en snabbare minskning än i den andra referensen.

Den mest överraskande informationen i Bavarian Nordics presentation var i våra ögon är antikroppsdata för omicron BA.1-varianten (se tabellen nedan). Dessa data tyder på att det inte uppvisades några minskade nivåer av antikroppar efter en 26-veckors period. Detta resultat bör delvis ses mot bakgrund av mycket låga utgångsnivåer som gör data svåra att tolka.

Eftersom de Bavarian Nordic baserar sin data på en liten okontrollerad studiekohort, 39 personer, måste vi dra slutsatsen att sexmånadersdata ser mycket lovande ut men måste upprepas i en randomiserad och kontrollerad fas 3-studie innan någon tydlig slutsats kan dras. Det är i dagsläget oklart för oss om ABNCoV2 vid tidpunkten för eventuellt godkännandet, troligen i början av 2024, kan göra några underbyggda påståenden om överlägsen varaktighet för produktens immunogenicitet.

Sex-månader data immunogenicitet mot OmicronBA1



Source: Bavarian Nordic Q3 presentation

I den litteratur vi hänvisar till betonas också att en minskning av neutraliserande antikroppar ska förväntas som immunsvaret när en person återhämtar sig från en infektion. Vissa författare hävdar också att det inte måste vara ett negativt fynd så länge cirkulerande B-celler finns i blodet som minns infektionen.

Konkurrens ökar bland Covid-19 vaccin

Tidigare i år lanserade amerikanska Novavax sitt Covid-19 vaccin Nuvaxovid, det första proteinbaserade vaccinet som bär likheter med ABNCoV2. Nuvaxovid förväntas säljas för 2 miljarder USD 2023. Det skiljer sig åt med avseende på att det använder en adjuvans, MATRIX M, medan ABNCoV2 är icke adjuvant, enbart beroende på VLP-tekniken för att öka det första immunsvaret mot vaccinets antigen. Nuvaxovid verkar vara beroende av ett yttre adjuvans, medan ABNCoV2 inte är det, vilket kan visa sig vara en potentiell fördel över tiden.

Ett annat boostervaccin, VidPrevtyn Beta från Sanofi/GSK, också nyligen av Europeiska läkemedelsmyndigheten. Bolaget uppgav i pressmeddelande att baserat av blodanalys av deltagare fas 3 programmet bör VidPrevtyn Beta vara minst lika effektiv som Pfizer och BioNTechs första generationens vaccin.

Sanofi/GSK-vaccinet hade försenats avsevärt i utvecklingen. Ursprungligen testade en bivalent produkt - vilket betyder att den baserades både den Wuhan- och Beta-stammen - men bolagen omprövade programmet och återgick till ett monovalent vaccin baserat på Beta-varianten.

En variant av Sanofi/GSK-vaccinet VAT00002 visade nyligen en stark ökning av immunsvaret i en oberoende fas 3-studie, COVIBOOST (VAT013). Andelen deltagare med minst en 10-faldig ökning av neutraliserande titrar av antikroppar för den ursprungliga D614 SARS-CoV-2-stammen mellan dag 0 och dag 15 var:

1. 76,1% för Sanofi-GSK bivalenta booster, jämfört med
2. 63,2% för Pfizer BioNTech D614 booster, och
3. 55,3% för Sanofi-GSK D614 (monovalent booster).

Trots det starkare svaret från den bivalenta varianten valde Sanofi-GSK att gå vidare med den monovalenta Betaversionen.

Stora möjligheter för Bavarian Nordic

Vi uppskattar chansen att ABNCoV2 nå icke-inferioritet mot Comirnaty till höga 80 procent, baserat på data om Wuhan-stammen som har presenterats i fas 2. Detta talar för en rullande inlämning till tillsynsmyndigheter som börjar under första halvåret nästa år.

Den regulatoriska risk som följer kan dock inte försummas. När det gäller ABNCoV2 kan tillsynsmyndigheterna ha svårt att nå en slutgiltig syn på säkerheten baserat på 4 000 patienter endast två veckor efter behandling. Både sex- och tolv-månaders data väntas följa i ett senare skede. Det mest jämförbara vaccinet med ABNCoV2, Nuvaxovid, underkastades en rigorös säkerhetsgranskning hos FDA, trots att det redan var godkänt i EU. Det inkluderade också en FDA-paneldiskussion, som kom fram till en gynnsam slutsats den 7 juni.

Nuvaxovid hade då testats på mer än 50 000 individer. Det är ett proteinbaserat vaccin, precis som ABNCoV2, och har andra strukturella likheter med ABNCoV2. Det skiljer sig åt med avseende på att det använder sig av ett adjuvans, MATRIX M, medan ABNCoV2 är icke-adjuvant, enbart beroende på VLP-tekniken för att höja ett immunsvaret mot det monterade antigenet. Nuvaxovid innehåller 5 µg per dos av Wuhan spikprotein jämfört med 100 µg i ABNCoV2. Till detta lägger Nuvaxovid 50 µg MATRIX M adjuvans.

Vi sätter sannolikheten för positiv regulatorisk granskning av ABNCoV2 till 85 procent sannolikhet att passera FDA och EMA. Vår sammansatta sannolikhet för godkännande vid initiering av fas 3-studien är 68 procent.

Finansiell diskussion och olika scenario

ExpreS²ion Biotechnologies innehar en andel på cirka 1 procent i Bavarian Nordics framtida försäljning av ABNCoV2. Ännu viktigare är en andel på 34 procent i AdaptVac, som i sin tur innehar en andel på +10 procent i Bavarians försäljning av ABNCoV2. Eftersom Bavarian Nordic har en unik möjlighet att bedöma vaccinkandidatens framgång kan det spekuleras i att man skulle lansera ett erbjudande om att förvärva ExpreS²ion Biotechnologies när fas 3-studien närmar sig en avläsning.

Det kan också spekuleras i att Bavarian Nordic är mer intresserad av att förvärva AdaptVac, där ExpreS²ion äger en andel på 34 procent av kapitalet. Kontrollen över AdaptVac ligger hos NextGen Vaccines, som innehar de återstående 66 procenten av AdaptVac. Förutom royaltystrommen kan AdaptVac få upp till 136 miljoner EUR i betalning för milstolpar.

Givet vårt försäljningsscenario förväntar vi oss att 100 MEUR kommer att betalas i milstolpe under perioden 2023-27. Vi förväntar oss inte längre att Bavarian Nordic kommer att betala milstolpe vid initieringen av fas 3-studien i september i år. Fördelningen av milstolpar som AdaptVac kommer att erhålla från Bavarian Nordic är en källa till osäkerhet i värderingen av ExpreS²ion Biotechnologies. ExpreS²ion är minoritetsägare i AdaptVac och har inte kontroll över framtida utdelningar. Vi förväntar oss att endast en mindre del av dessa kommer att betalas ut som utdelning till aktieägarna i AdaptVac under 2023-24. Merparten kommer sannolikt att stanna i driften av AdaptVac, ett antagande som kan visa sig vara fel.

Bavarian Nordic har bokfört en skuld om 596 miljoner danska kronor, eller cirka 75 miljoner EUR, som ett nuvärde av framtida utvecklings- och försäljningsmilstolpe som ska betalas till AdaptVac, ett lägre antal än de potentiella 136 miljoner EUR som presenterades i 2020 års affär med AdaptVac. Vi spekulerar i att 75 miljoner euro kan komma att betalas ut till AdaptVac under 2023-26 och att resterande del beror på försäljningsutvecklingen bortom 2026.

Vi har antagit att AdaptVac erhåller en royalty på 11 procent på försäljningen av Bavarian Nordics försäljning av ABNCoV2. Ur denna intäktström förväntar vi oss att ExpreS²ion kommer att få 10 procent, dvs. cirka 1 procent andel av försäljningen av ABNCoV2. Utöver detta har ExpreS²ion rätt att erhålla 2 miljoner EUR i milstolpar från AdaptVac vid kommersialisering av vaccinet, vilket vi förväntar oss sker under 2024. Det är tveksamt om dessa intäkter räcker för att undvika ytterligare en emission under 2023-24. Vi har därför valt att lägga in en emission om 50 miljoner SEK vid slutet av 2023 i vår senaste värdering av bolaget.

Ansats till värdering av AdaptVac

Vår NPV-beräkning av AdaptVac hamnar på 1,3 miljarder SEK varav ExpreS²ion Biotechnologies äger 34 procent efter att ha bytt sitt initiala innehav på 50 procent mot den exklusiva licensen av bröstcancervaccinet ES2B-C001 under 2021. I vår värdering av AdaptVac-innehavet förväntar vi oss att 80 (85) procent av kassahögen i AdaptVac vid kommersialiseringen av ABNCoV2 kommer att delas ut till aktieägarna under 2026-28. Detta är ett grovt sätt att komma till en värdering och det kan visa sig vara fel. Att inkludera 100 procent vid denna tidpunkt är dock inte möjligt enligt vår åsikt, eftersom vi förväntar oss att AdaptVac kommer att investera en del av sina pengar i nya projekt.

Summering projektvärde ExpreS²ion Biotech

| | Projekt- värde (Mkr) | Varde per aktie (SEK) | Total försälj- ning (MEUR) | LOA* | WACC | Andel av NPV | |
|--------------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|------|------|--------------------|--|
| ES2B-C001 | 186 | 4,6 | 2 052 | 14% | 14% | 100% | Fas 1 under 2024 |
| Royalty, ABNCoV2 | 232 | 5,7 | 4 334 | 68% | 9% | 100% | 11% från Adaptvac |
| Adaptvac-innehav | 405 | 9,9 | | 68% | 9% | 34% | utdelas 2027 |
| Plattform | 38 | 0,9 | 0,8 | 100% | 7% | 100% | av intäkterna |
| Malaria-projekt | 110 | 3,5 | 175 | 21% | 14% | 10% | av konsortiet |
| Indigo (influenza) | 30 | 0,6 | 952 | 5% | 12% | 8% | av konsortiet |
| Summering | 1 002 | 25 | | | | | <i>Antal aktier utspädd, utgången 2022, mln 37,2</i> |
| | | | | | | | <i>Antal aktier utspädd, utgången 2024, mln 40,7</i> |

*) Likelihood of approval

Analysguidens prognoser

Å andra sidan, i en eventuell framtida börsnotering av AdaptVac kan det visa sig att aktiemarknaden kommer att tilldela ett högre värde till AdaptVacs teknikplattform. I dagsläget värderar vi ExpreS²ions innehav till 9,9 kr/aktie, vilket är utöver de 5,7 kr/aktie som kommer från royaltyströmmen. Vår SOTP-värdering av ExpreS²ion Biotechnologies är 25 kr/aktie, en sänkning ned från 30 kr i vår förra rapport.

ExpreS²ion Biotech-exponering mot ABNCoV2

| | Svagt scenario | Huvud- scenario | Starkt scenario | Kommentar |
|--|-------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------|
| Total försäljning, EURm | 1 000 | 4 334 | 6 500 | 134 mln doser i huvudscenario |
| EUR per dos | 31 | 31 | 31 | Vårt antagande |
| AdaptVacs royalty från Bavarian | 7% | 11% | 13% | Ensiffrig stigande till tvåsiffrig |
| ExpreS ² ions royalty av Adaptvac | 11% | 11% | 11% | Tvåsiffrig sats av Adaptvac |
| <i>motsvarande royalty av Bavarian</i> | <i>0,8%</i> | <i>1,2%</i> | <i>1,4%</i> | |
| ExpreS ² ions intäkter, EURm | 8 | 52 | 93 | Under perioden 2023-2028 |
| <i>i SEKm</i> | <i>85</i> | <i>577</i> | <i>1 022</i> | |
| Milstole från Adaptvac, SEKm | 20 | 20 | 20 | EUR 2m under 2024 |
| ExpreS ² ions totala intäkter | 105 | 597 | 1 042 | |
| SEK/aktie | 2,6 | 14,7 | 25,6 | |
| Skattesats | 18% | 18% | 18% | Förutsätter full beskattning |
| Sannolikhet godkänt (LOA) | 68% | 68% | 68% | 80% fas 3, 85% reg.risk |
| Riskjusterat ef skatt, SEK/aktie | 1,4 | 8,2 | 14,3 | Ej NPV-beräknat, se SOTP |

Analysguidens antagande

Sänkningen av motiverat värde är ett resultat av lägre förväntade vaccinvolymer, vilket delvis kompenseras av högre försäljningspris för vaccinet. Vi har också lagt in ett nytt antal aktier för 2024 baserat på tron att sannolikheten för en nyemission har ökat efter rapporten för tredje kvartalet, som visade på en tydlig kostnadsökning. Vid den nuvarande aktiekurs på 11 kronor har vi intrycket av att investerare är alltför skeptiska till de kommersiella utsikterna för ABNCoV2, även om vaccinet lanserar i ett sent skede och möter stark konkurrens. Denna syn tror vi skiftar om fas 3-data ser starka ut när topline-resultat presenteras om ett par månader. Vi ser också att det svaga börsklimatet för bioteknik har bidragit till kursutvecklingen i sektor som har gått svagt ända sedan ränteuppgångarna tog fart i början av 2022.

Optimistiskt scenario motiverar SEK 50

Vårt basscenario för ABNCoV2 motsvarar 17 procents andel av antagna volymen för vaccinationsdoser i EU och USA under 2024-28. I ett mer optimistiskt scenario kan vi se marknadsandelar klättra över den nivå när långsiktiga data på säkerhet och immunogenicitet gör det möjligt för Bavarian Nordic att hävda överlägsenhet mot mRNA-vaccinerna.

En marknadsandel på 25 procent i EU och USA skulle öka ExpreS²ions värdet på ABNCoV2 till 26 kronor, vilket skulle addera ytterligare 10 kronor per aktie av de andra olika delarna av portföljen. Om vi dessutom höjer sannolikheten för godkännande till 75 procent från 68 procent i vårt huvudscenario hamnar vi på ett bull case scenario på 45 kronor. Det är också möjligt att försäljningspriset för ABNCoV2 i ett sådant scenario kommer att prissättas högre än 31 EUR per dos, vilket adderar ytterligare minst ytterligare 5 SEK till värderingen.

Andra potentiella uppsidor med aktiekursen är ett bud från Bavarian Nordic och en snabb regulatorisk åtgärd som möjliggör en lansering i slutet av 2023. För närvarande ser vi inte dessa komponenter i vårt basscenario. Alla dessa beräkningar baseras dock på en total marknad i USA och EU på 850 miljoner doser under perioden 2024–28.

I ett negativt scenario, där ABNCoV2 inte kan visa icke-inferioritet till Wuhan-skydd i fas 3-studien, kommer projektet att läggas ned och aktiekursen troligen falla till en nivå på 5–7 SEK per aktie, vilket motsvarar vår pre-money värdering av ES2B-C001.

Antaganden vid nuvärdesberäkning av ExpreS²ion Biotech

| MSEK | 2021 | 2022p | 2023p | 2024p | 2025p | 2026p | 2027p |
|---------------------------|-------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|
| Totala intäkter | 13,7 | 5,6 | 15,5 | 90,2 | 108,0 | 172,0 | 69,8 |
| <i>varav PREVENT-nCoV</i> | 0 | 0 | 7 | 86 | 101 | 91 | 62 |
| <i>varav AV001</i> | | | 0 | -3 | 0 | 73 | 0 |
| <i>varav plattform</i> | 5 | 6 | 8 | 7 | 7 | 8 | 8 |
| EBIT | -48,4 | -103,8 | -105,7 | -26,0 | -8,2 | 1,9 | 2,5 |
| Likvida medel | 139 | 120 | 61 | 34 | 25 | | |

| ABNCoV2 | 2021 | 2022p | 2023p | 2024p | 2025p | 2026p | 2027p |
|---|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Försäljning, MEUR | | 0 | 0 | 1 062 | 1 223 | 1 111 | 748 |
| <i>EUR/dose</i> | | 31 | 32 | 32 | 32 | 33 | 33 |
| <i>Antal doser, mln Totalt 128</i> | | 0 | 0 | 33 | 38 | 34 | 23 |
| Expres2ions milstoppar, MEUR | | 1 | | | | | |
| Royalty, MEUR | | 0 | 0 | 8 | 13 | 12 | 8 |
| <i>motsvarande royalty</i> | | | ##### | 0,8% | 1,1% | 1,1% | 1,1% |
| Expres2ions intäkter (MSEK) | 0 | 11 | 0 | 90 | 148 | 134 | 91 |
| <i>Risk-justering</i> | 1,00 | 1,00 | 0,80 | 0,80 | 0,68 | 0,68 | 0,68 |
| Risk-justerade intäkter, nuvärde (MSEK) | | 0,0 | 0,0 | 61,2 | 100,6 | 91,5 | 61,6 |

| | |
|-----------------------------|-----|
| WACC | 9% |
| Nuvärde royalty, MSEK | 232 |
| Nuvärde per aktie, SEK | 5,7 |
| Sannolikhet för godkännande | 68% |

| AV001 - MSEK | 2021 | 2022p | 2023p | 2024p | 2025p | 2026p | 2027p |
|---|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Kostnader, prekliniska/kliniska studier | -36 | -24 | -20 | -14 | 0 | -50 | 0 |
| <i>varav milstoppe till Adaptvac</i> | -3,5 | -3,5 | 0 | -14 | 0 | -50 | 0 |
| Försäljning, MEUR | | | | | | | 0 |
| Totala milstoppar, licensavtal | 550 MEUR | | 0 | 0 | 0 | 100 | 0 |
| <i>Royalty 15%</i> | | | | | | | 0 |
| Totala intäkter (MSEK) | | | 0 | -14 | 0 | 970 | 0 |
| <i>Risk-justering</i> | 0,85 | 0,64 | 0,64 | 0,29 | 0,16 | 0,14 | 0,14 |
| Risk-justerade intäkter, nuvärde (MSEK) | | | 0 | -3 | 0 | 73 | 0 |

| | |
|-----------------------------|-----|
| WACC | 14% |
| Nuvärde AV001, MSEK | 186 |
| Nuvärde per aktie, SEK | 4,6 |
| Sannolikhet för godkännande | 14% |

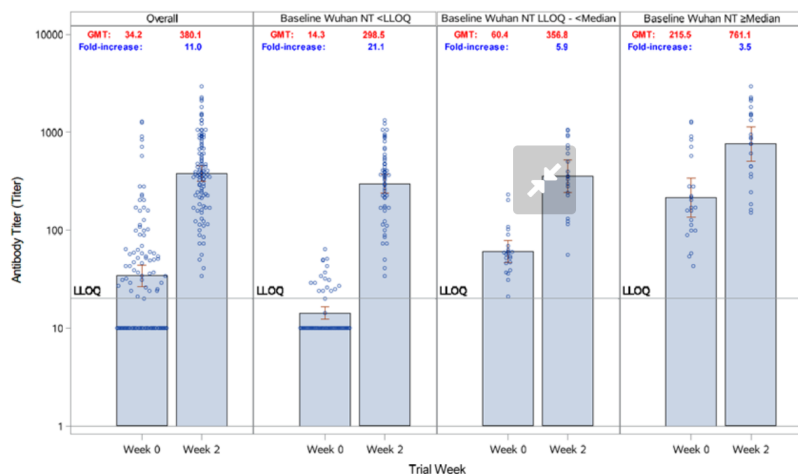
Analysguidens antaganden

Appendix – Redovisning av fas 2-data

Bavarian Nordic har presenterade starka resultat för vaccinkandidaten ABNCoV2 i nyligen uppdaterade data från fas 2-delen av både 100- μ g och 50- μ g. Studien är icke-randomiserad, icke-kontrollerad, och i motsats till i COUGH-1-studien finner vi inte längre stöd för en överlägsen effekt av ABNCoV2 över de marknadsförda mRNA-vaccinerna Comirnaty och Spikevax. Detta bör inte komma som en överraskning, som vi argumenterar nedan.

Resultaten för de tre virusvarianterna Wuhan (wild type), Alpha och Beta stöder de starka antikroppssvaren (2 till 40 gånger högre nivåer jämfört med Wuhan-baslinjen) två veckor efter påfyllnadsskottet. Detta kan också vara nödvändigt för att visa 'non-inferiority' mot ett marknadsfört mRNA-vaccin i fas 3-studien. När det gäller den då dominerande Delta-varianten registrerades en något mindre potent booster-effekt, en 4 till 21-faldig ökning av nivåerna av neutraliserande antikroppar (markerad i blått i diagrammet nedan). Dessa nivåer kvalificerar sig fortfarande för en mycket potent immunisering till viruset.

ABNCoV2 effekt på SARS CoV2 Delta-variant



Source: Bavarian Nordic

Vi noterar att Bavarian Nordic använde en annan teknik, en receptor-bindande assay, för att testa immuniseringen just mot Delta-varianten, möjligen på grund av brist på standard-testet PRNT50. Vi kan i detta läge inte säga om och i vilken omfattning denna metod har påverkat de absoluta talen. Det gör åtminstone jämförelser med andra vacciner ännu svårare än vad som redan är fallet i en icke-randomiserad studie.

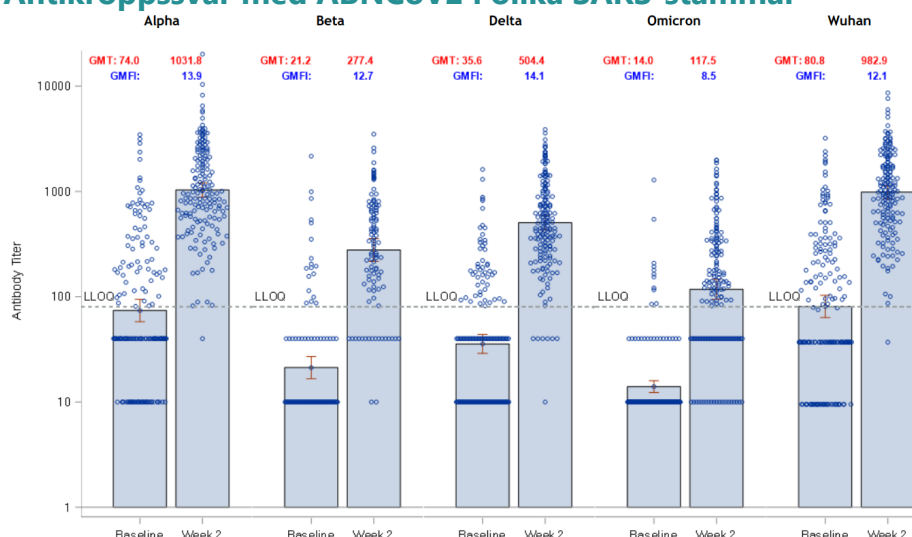
Modernas Spikevax 50 μ g-dos har i andra studier visat lika stark immunisering mot Delta som mot Beta och Gamma (se graf nedan). Dessa relativa beräkningar av antikroppssvar måste dock göras med stor försiktighet eftersom de är helt beroende av utgångsvärdet

(baseline) och vilken metod som används. Generellt anser vi att Bavarian Nordic har satt en hög ribba genom att använda ett kortare tidsintervall, ner till 90 dagar, efter den andra primärdosen.

Vaccinationsgrad för ABNCoV2 under 96 procent

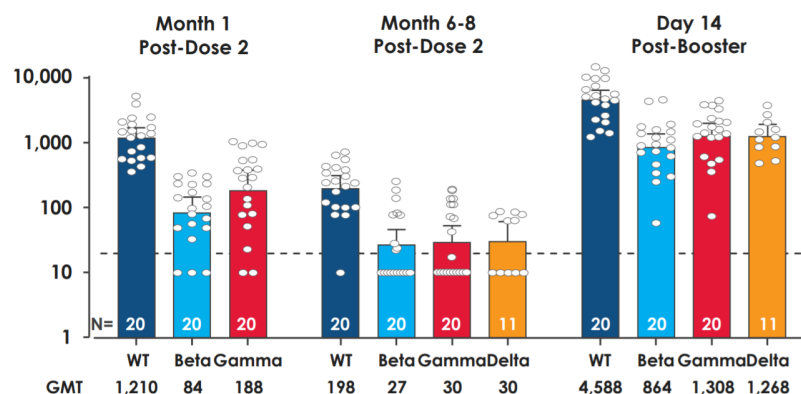
När man tittar på de absoluta nivåerna av neutraliserande antikroppar mot Delta-varianten trendar de tydligt under 1 000-märket på skalan (se diagram ovan). Detta märke anses motsvara en 96 procent vaccinationseffekt. I Moderna fas 2-data ligger medelvärdet över 1 000-strecket, motsvarande en vaccinationsgrad över 96 procent (se diagram nedan). Då ska ännu en gång understrykas att ABNCoV2-värdena för Delta-varianten har tagits fram med en annan metod än PRNT50, som är standarden i branschen.

Antikroppssvar med ABNCoV2 i olika SARS-stammar



Källa: Bavarian Nordic, publicerad fas 2-data

Moderna visar 23- till 40-faldig ökning av antikropp

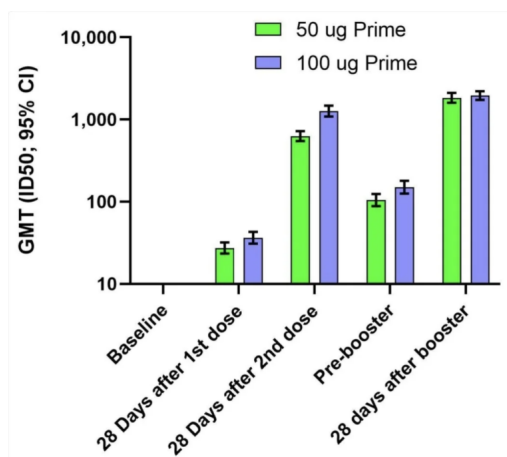


Källa: Moderna studie 201B, CDC presentation, 21 oktober

Både Moderna och Pfizer visar i fas 2-studier högre neutraliserande nivåer av antikroppar en månad efter påfyllnadsdosen jämfört med en

månad efter den primära vaccinationen. Comirnaty (BNT162b2) påfyllnadsdos 30 µg visar en serorespons-grad i 200 patienter på 99,5 procent en månad efter påfyllnad. Medelvärde för neutraliserande antikroppstiter med Comirnaty var 2 455 på PRNT50-skalan, betydligt högre än vad som sågs i studien med ABNCoV2, återigen baserat på en annan metod för att mäta immuniseringsökningen.

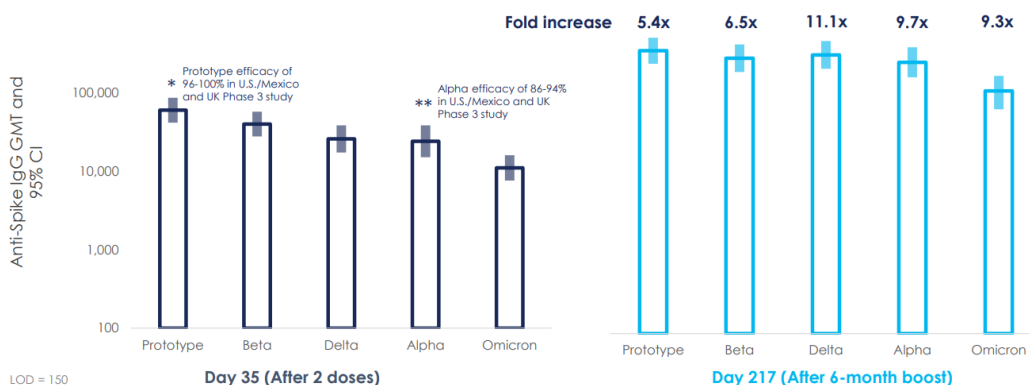
Påfyllnadseffekt med Spikevax 50 µg



Källa: Chu, L., *et al.* (2021). Immunminnessvar efter påfyllnad med mRNA-1273

I diagrammet ovan visar vi data från en annan Moderna-studie på Spikevax vid påfyllnad mot Wuhan- och Delta-stammar. Försökspersonerna var immuniserade 6-8 månader tidigare med en primär serie av två doser av 50 eller 100 µg mRNA-1273, varefter administrerades en påfyllnad av 50 µg mRNA-1273. Påfyllnaden resulterade i en genomsnittlig höjning med 13,0 gånger (95% KI: 11, 0-15,3) för neutraliserande antikroppar från nivån före påfyllnadsdos jämfört med 28 dagar efter påfyllnad.

Påfyllnadseffekt av Nuvaxovid (Novavax)



Källa: Novavax investor presentation

Det danska finansieringsavtalet

I augusti ingick Bavarian Nordic ett finansieringsavtal värt upp till 800 miljoner danska kronor med det danska hälsoministeriet för att stödja slutförandet av utvecklingen av ABNCoV2. Avtalet omfattade en förskottsbetalning på 80 miljoner danska kronor i oktober, utöver betalningar på upp till 720 miljoner danska kronor. De ytterligare betalningarna är beroende av att ett antal fördefinierade milstolpar nåtts, bland annat slutförandet av den pågående fas 2-studien, milstolpar i fas 3 och milstolpar relaterade till uppskalning av tillverkning för klinisk och kommersiell produktion av vaccinet.

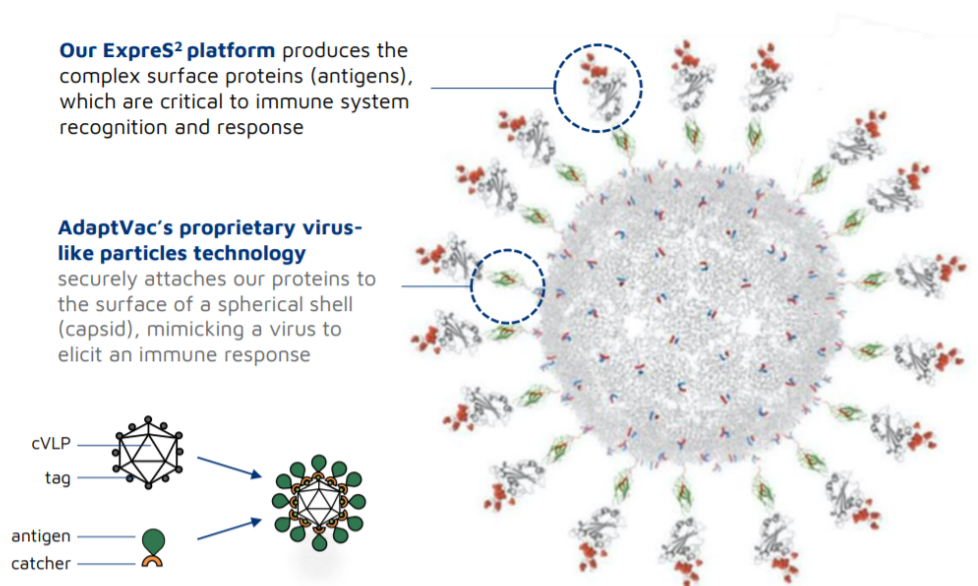
Allt stöd kan komma att återkrävas, dock endast efter det att Europeiska kommissionen har beviljat vaccinkandidaten ett godkännande. Återbetalning kan ske i form av leverans av vaccindoser och som royaltybetalningar på försäljningen av vaccinet till andra kunder. Royaltybetalningar till danska staten utlöses endast när försäljningen når en viss volym. Det danska hälsoministeriet kan också ha rätt till en ytterligare, begränsad royaltybetalning om försäljningen når utöver ett visst tröskelvärde.

Vi är ändå förvånade över finansieringens storlek, som enligt vår mening är sparsam för att vara en fas 3-finansiering i ett nytt vaccin, som också omfattar investeringar i tillverkningskapacitet. Hittills har Bavarian Nordic betalat en förskottsbetalning till AdaptVac på 30 miljoner danska kronor redan förra sommaren när licens- och samarbetsavtalet tecknades.

Adaptvacs teknologi i sammandrag

Vi uppfattar ABNCoV2 som en produkt av två olika teknologiplattformar: ExpreS²ions rekombinanta proteindels-teknik för att framställa ett antigen i kombination med AdaptVacs plattform för att skapa en virusliknande kapsel (Virus Like Particle) som bärare av antigen. Denna kapsel-liknande partikel är belagd med 60–80 rekombinanta receptor bindande domän-fragmentet och injiceras med två på varandra följande doser, en första primer och en andra booster. I den pågående COUGH-1 har även ett traditionellt adjuvans inkluderats, MF59. Efter injicering av ABNCoV-2 i möss testades för antikroppar mot RBD-domänen på SARS-CoV2. Forskarna visade att RBD-proteiner limmade till cVLP hade en 3–4-faldig högre immunogenicitet jämfört med lösliga RBD-proteiner injicerade utan att monteras på en VLP, ett starkt prekliniskt argument för tekniken bakom ABNCoV2-vaccinet.

Schematisk figur av ABNCoV2 och teknologiplattform



Källa: Bolagets presentation

Möjliga fördelar för ABNCoV2

ABNCoV-2 har potential att bli ett mycket potent vaccin mot COVID-19. Avläsningarna från prekliniska djurdata tyder på en likvärdig eller starkare aktivitet av neutraliserande antikroppar efter två doser jämfört med de flesta andra publicerade prekliniska djurdata, även från godkända COVID-19-vacciner, såsom Pfizer-BioNTechs, Modernas och AstraZeneca-Oxfords vacciner.

Prekliniska studier på möss öppnar för en möjlighet till endos-behandling, även om de kliniska studierna nu testar upprepade doser. Det spekuleras också att kapsel-baserad antigen-display inducerar mer långlivade T-celler i blodplasma, vilket potentiellt ger immunitet i årtionden, som exempelvis har observerats med HPV-vaccin, baserade på en VLP-konstruktion. Detta skulle kunna vara en differentierande faktor till andra rekombinanta proteiner, som riskerar att inte framkalla samma långvariga svar från T-celler.

Ytterligare en potentiell fördel med den teknik som används av AdaptVac och ExpreS²ion är att det kan vara relativt enkelt att ersätta nuvarande RBD-antigen om SARS-CoV-2-viruset skulle förvärva mutationer i RBD-domänen och därigenom minska effekten hos befintligt vaccin. En annan fördel som nämns av författarna till Nature-artikeln i fjol är att vaccinet inte innehåller något virusmaterial och därför inte kan infektera eller replikera i den mänskliga cellen.

Sammanfattning av potentiella fördelar

- Potent immunogenicitet genom neutraliserande antikroppar, även mot de nya SARS-varianterna beta och delta,
- Frånvaro av genetiskt innehåll i vaccinet kan öka säkerhet.
- Långvarigt immunsvår från VLP-kapseln,
- Stabil förvaring i rumstemperatur, lätt att hantera

Vaccin mot bröstcancer i preklinisk

ExpreS²ion Biotechnologies prekliniska program för bröstcancervaccinet ES2B-C001 har fortfarande en bit kvar innan fas 1-studie på människa kan påbörjas. I PM från 2020 förväntades programmet vara klart för en CTA, Clinical Trial Application, under första halvåret 2022. Denna CTA har av olika anledningar uppskjutits och anger nu 2024 som start, en försening som programmet har gemensamt med andra onkologiprogram under coronapandemin.

År 2020 utvecklades programmet av AdaptVac och kallades AV001. I optionsaffären som ExpreS²ion slöt med AdaptVac i februari 2020 beskrevs AV001, senare ES2B-C001, som ett proof-of-concept på möss var påvisat av forskare vid universitetet i Bologna redan 2018. Denna studie baserades dock på en Oxford-ägd mätmetod och måste sedan göras om med ett taggfångarsystem som utvecklats av AdaptVac. Nya proof-of-concept-studier på möss har nyligen publicerats i två separata artiklar.

ES2B-C001 är utvecklat som ett terapeutiskt vaccin för patienter med HER2-positiv bröstcancer, som ska ges efter att initial behandling med Avastin (trastuzumab) upphört att verka. I publicerad forskning har ES2B-C001 visat en stark effekt på hämning av tumörtillväxt i en mössmodell och när blodprov från vaccinerade möss applicerades på cellkulturer med HER2-positiva humana tumörer. ES2B-C001 har också visat framgångsrika resultat på förebyggande av sjukdom i HER2-transgena möss, såväl som terapeutiska tumörmodeller, där ES2B-C001 visade hämmande tumörutveckling jämfört med obehandlade kontrollmöss.

Enligt det nyligen publicerade prospektet, visade inympning av tumörceller i möss att ES2B-C001, formulerad i ett adjuvans, helt blockerade tumörutveckling efter två veckor medan kontrollgruppen visade växande lungmetastaser och subkutant växande lokala tumörer. Dessutom visade sig ES2B-C001 utan adjuvans att tumörutvecklingen hämmades, men inte gick att helt förhindra.

Nyemission ska investeras i ES2B-C001

Den senaste kapitalanskaffningen på netto 60 miljoner kronor (brutto 73) kommer att investeras i toxikologiska studier på apor (primater) för att komplettera de tidigare toxikologiska studierna på möss. Det var ett krav från läkemedelsmyndigheten DKMA som blev resultatet av ett möte med myndigheten i februari i år. Ett dosintervall kommer att fastställas i studien och ytterligare investeringar görs sedan för att skala upp tillverkningskapaciteten inför fas 1-studien 2024-25. Investering i produktionskapacitet är en ofta kostsam del av all vaccinutvecklingen.

Många projekt riktade mot HER2+ bröstcancer

Cirka 15-20 procent av all bröstcancer är HER2+, vilket ger en försäljningspotential på +1bn USD för nya projekt. Vi noterar att det pågår flera studier på vaccinkandidater för HER2+ bröstcancer. Databasen clinicaltrials.gov listar 19 pågående kliniska prövningar. En av dessa är en fas 3-studie med 598 patienter, FLAMINGO-01, sponsrad av Texas-baserade Greenwich Lifesciences. Detta konkurrenslandskap måste undersökas ytterligare för att förstå de potentiella fördelarna med ExpreS²ion Biotechnologies ES2B-C001.

Vi noterar också att i den andra linjens behandling av metastatisk bröstcancer efter första linjens generisk trastuzumab, hade AstraZeneca / Daiichi nyligen framgång med sitt fas 3-program Enhertu. I en 557-patientstudie överlevde de Enhertu-patienter i 23,9 månader, jämfört med 16,8 månader på vanlig kemoterapi. Detta anses vara ett mycket positivt resultat i en svårbehandlad patientmiljö och Enhertu förväntas förändra nuvarande vård vid andra linjens HER2+ bröstcancer.

Potentiell lansering av ES2B-C001 2029-30

Vi ser för närvarande en potential för ES2B-C001 att nå marknaden 2029-30, en försening jämfört med tidigare 2027-28. Vi har tilldelat programmet en 14 procent chans att nå marknaden. Vi bedömer att ledningen inklusive den nuvarande kapitalanskaffningen om 60 MSEK har investerat cirka 100 MSEK i ES2B-C001 och att detta återspeglas i vår nuvarande värdering om 185 MSEK. Detta motsvarar 5 kr/aktie, om vi antar att ExpreS²ion inte kommer att behöva genomföra nyemission 2024.

Disclaimer

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

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

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

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

Ansvarig analytiker:

Sten Westerberg