

Ett föränderligt landskap

Milstolpar till AdaptVac under 2023

Rekryteringen av äldre deltagare till Bavarian Nordics registreringsgrundande fas 3-studie för ABNCoV2 har gått långsammare än väntat. Den låga vaccinationsaktivitet mot Covid-19 i Europa bidrar sannolikt till utvecklingen.

En första avläsning från studien förväntas nu i mitten av 2023. Enligt Bavarian Nordics årsredovisning räknar bolaget med att under 2023 betala upp till 300 miljoner DKK till AdaptVac, förutsatt att avläsningen är positiv och att ansökan om godkännande lämnas in år.

Nyemission löser finansiering av ES2B-C001

Expres²ion Biotechnologies FoU-kostnader ökade till 36 MSEK under det sista kvartalet 2022, upp från 1,6 MSEK under första kvartalet 2022. Med den nu föreslagna nyemissionen om cirka 200 MSEK kan bolaget fortsätta att driva på investeringar i sitt program ES2B-C001 och fortsätta omvandlingen till en pipeline-driven organisation. Vi förväntar oss att den första patienten i en fas I-studie med ES2B-C001 kommer att behandlas i mitten av 2024, en liten fördröjning jämfört med våra tidigare antaganden.

FDA föreslår nya vaccinationsprocedurer

Den 26 januari hölls ett möte med FDA: s rådgivande kommitté kring förändringar i den nuvarande proceduren för vaccination mot Covid-19. De experter som bjöds in till mötet röstade för att både primär- och påfyllnadsvaccination ska utföras med samma typ och dos av vaccin. Panelen och FDA-tjänstemännen förordade de nyligen lanserade bivalenta mRNA-vaccinerna framför de monovalenta versioner, som introducerades 2021 och som nu sannolikt kommer att fasas ut.

Ett sådant beslut bör inte direkt påverka Bavarian Nordics pågående fas 3-program med ABNCoV2, men det återstår att förstå om ett nya rekommendationer i USA sätter upp andra krav för godkännande av nästa generation av Covid-19-vacciner.

Stor utspädning från föreslagen nyemission

Den föreslagna nyemissionen till kurs 4,90 kronor/aktie med efterföljande teckningsoptioner kommer att, förutsatt full teckning, mer än fördubbla antalet aktier under 2023. Givet utspädningen och en prognos om ett lägre totalt antal vaccinationer under 2024–28 sänker vi motiverat värde för Expres²ion Biotechnologies till 12 kronor (25).

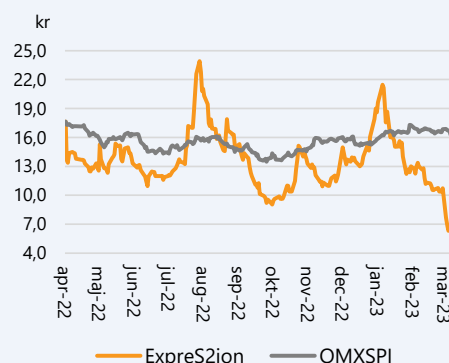
Första fas 3-data för ABNCoV2 och 12-månaders data på antikropps nivåer i den avslutade fas 2-studien utgör, tillsammans med framsteg för ES2B-C001, potentiella trigger i aktien på kort sikt.

Expres²ion Biotech

Datum	15 mars 2023
Analytiker	Sten Westerberg
Basfakta	
Bransch	Vaccinutveckling
Styrelseordförande	Martin Roland Jensen
Vd	Bent U. Frandsen
Noteringsår	2016
Listning	First North Growth
Ticker	EXPRS2
Aktiekurs	6,2 kr
Antal aktier, milj.	37,6
Bolagsvärde, mkr	233
Kassa 2022, mkr	111

Webbplats www.expres2ionbio.com

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2021	2022	2023p	2024p
Omsättning	14	6	13	46
F&U-kostnader	-10	-69	-100	-120
Res efter skatt	-44	-119	-151	-139
Vinst per aktie	-1,2 kr	-3,2 kr	-4,0 kr	-3,7 kr
Omsättningsstillväxt	-10%	-57%	117%	250%
Likvida medel	139	111	267	128
Nyemissioner	83	76	205	0

Källa: Bolaget, Analysguiden

Rådgivande experter knyts till bolaget

ExpreS²ion Biotechnologies meddelade nyligen bildandet av ett vetenskapligt råd inom infektionssjukdomar. Fyra experter kommer att stärka bolagets ansträngningar inom preklinisk utveckling på områden som selektion av antigen och relevanta in vivo-modeller. Två av medlemmarna, Drs Plotkin och Schleiss, visar omfattande publikation av artiklar inom områden som cytomegalovirus (CMV). Detta område har blivit ett av flera prekliniska fokus för ExpreS²ion efter partnerskapet med Evaxion Biotech, ett annat danskt vaccnutvecklingsbolag.

Samarbetet med Evaxion kombinerar ExpreS²ions teknologiplattform för vaccnutveckling med Evaxions AI-plattform för upptäckt av vaccinkandidater och utformande av prekliniska djurmodeller. Målet med samarbetet är att välja en vaccinkandidat mot CMV före slutet av 2025, då ExpreS²ion har exklusiv rätt att licensiera in programmet.

Två expertråd understryker satsning

I november förra året bildade bolaget också ett onkologiråd med sex medlemmar för att backa upp investeringen i sin bröstcancervaccinkandidat ES2B-C001. De två expertgrupperna kommer att fungera som rådgivare, möjliga deltagare i framtida kliniska studier och som deltagare i opinionsbildning. Dessa åtgärder understryker ExpreS²ion-ledningens satsning på att omvandla bolaget till en pipeline-driven organisation och att flytta fram sin position i läkemedelsindustrins värdekedja.

Forskningsstöd till program för mucosa-vaccin

ExpreS²ion Biotechnologies meddelade också nyligen att man investerar i ett prekliniskt program inom vaccinferans via slemhinnan. Programmet är ett samarbete mellan bolaget och institutionen för immunologi och mikrobiologi vid Köpenhamns universitet.

En stor del av investeringen kommer att täckas av en statlig fond, IFD Investments. Det beviljade stödet uppgår till 29 MDKK under en 5-årsperiod. Projektet syftar till att kombinera ExpreS²ions plattform för proteinuttryck med vaccinmetoder och djurmodeller vid Köpenhamns universitet. Målet är att utveckla en rekombinant proteinplattform för att behandla influensa-virus.

I ett annat vaccinprogram, INDIGO, är företaget involverat i utveckling av ett annat influensavaccin. Konsortiet leds av Amsterdams universitet. I avvaktan på ytterligare bidrag från EU förväntas detta projekt gå in i preklinisk utveckling redan under 2023.

Mindre försening för Bavarian Nordic

Bavarian Nordic uppdaterade nyligen sin tidslinje för fas 3-studien med ABNCoV2, ett proteinbaserat Covid-19-vaccin, som licensierades från AdaptVac under 2020. Studien finansieras av den danska staten och pågår i USA, Danmark och Belgien. Den ska inkludera 4 000 deltagare, varav 3 000 ingår i en icke-randomiserad

del som genomförs i USA för att bekräfta vaccinetns säkerhet. Enligt företaget har det varit svårt att rekrytera äldre försökspersoner till studien. Ett första resultat för vaccinetns immunogenicitet förväntas nu i mitten av 2023, jämfört med en tidigare målsättning i början av 2023.

Förseningen av topline-resultat är den tredje i rad. Kraftigt fallande vaccinationsnivåer för Covid-19 gör det svårt att driva en registreringsstudie i fas 3 inom detta område, vilket inte bör vara en överraskning för aktiemarknaden. Utöver detta omges dessa studier av ett komplicerat regelverk, vilket har bidragit till tidigare förseningar.

Betalningar till AdaptVac under 2023

Enligt Bavarian Nordics årsredovisning räknar bolaget med att betala upp till 300 MDKK (ca 40 MEUR) i milstolpar till AdaptVac under 2023, förutsatt att fas 3-avläsningen är positiv och en efterföljande ansökan om godkännande blir klar i år. Enligt avtalet med AdaptVac från 2020 ska Bavarian Nordic betala ytterligare upp till 92 MEUR till AdaptVac, exklusive årets potentiella milstolpar på ca 40 MEUR samt 4 MEUR som betalades vid undertecknandet, då det totala värdet angavs till högst 136 MEUR.

Möjligheten till en utbetalning under 2023 gör avtalet relativt framtungt, alltså mindre beroende av det kommersiella utfallet. Vi räknar med att totalt 96 MEUR kommer att skeppas till AdaptVac under 2023–28. Bavarian Nordic har så här långt kapitaliserat cirka 72 MEUR i potentiella betalningar till AdaptVac.

Bavarian Nordic har redan börjat tillverka kommersiella mängder av ABNCoV2 och dessa har bokförts i balansräkningen till ett belopp om 132 MDKK. Vi uppskattar att detta lager motsvarar cirka 1 miljon doser, förutsatt ett pris per dos på cirka 40 euro. Totalt förväntar vi oss att ABNCoV2 har potential att nå 57 miljoner sålda doser under 2024–28.

En mer långverkande effekt kan bli särmärke

Syftet med vaccinkandidaten ABNCoV2 är att "skapa ett mer långvarigt vaccinskydd med bredare effekt" som undanröjer behovet av kontinuerlig anpassning till muterade varianter av viruset. En viktig information kommer att tillhandahållas runt mitten av året när 12-månadersdata om nivån på immunogenicitet i en mindre grupp av fas 2-programmet kommer att presenteras.

Opublicerade och icke-randomiserade data efter sex månader i fas 2-studien tyder på ett långsammare avklingande av antikroppar vid behandling med ABNCoV2 jämfört med data som publicerats på de godkända mRNA-vaccinerna. Fas 2-datan inkluderade ett relativt litet antal deltagare, 39 personer, som kan visa sig vara något färre vid 12-månadersdatan.

Andra potentiella fördelar med ABNCoV2 är att det inte innehåller en kemisk adjuvans, av typen aluminium eller Matrix-M. En adjuvans fungerar som en extra retning för kroppens immunförsvar. Den initiala immunostimulerande effekten för ABNCoV2 genereras av VLP-partikeln, som också är den ställning som antigenen monterats

på. Ytterligare en fördel med ABNCoV2 är att vaccinet kan förvaras i rumstemperatur.

Fas 3-studie finansierad av danska staten

Bavarian Nordics fas 3-studie delfinansieras av den danska staten genom ett anslag på 800 miljoner DKK. Studien är indelad i två grupper, en randomiserad del innehållande 1 000 danska och belgiska försökspersoner (del A) och en annan icke-randomiserad del med 3 000 amerikanska patienter (del B).

Del A kommer att utvärdera 'non-inferioritet' (åtminstone inte sämre) hos ABNCoV2 jämfört med marknadsledande vaccin Comirnaty. Deltagarna har tidigare antingen behandlats med en primärvaccination (två doser) eller med en booster-injektion efter primärvaccination (tre doser). Del A kommer att ha ett primärt effektmått baserat på neutraliserande antikropps nivåer mot den Wuhan-stammen, den första dominerande virus-stammen i pandemins inledning.

Det primära effektmåttet i del A mäts två veckor efter injicering av ABNCoV2. Sekundära effektmått i del A och B kommer att titta på olika säkerhetsparametrar och biomarkörer, såsom antalet neutraliserande antikroppar mot de olika Sars-CoV2-stammarna, bland annat omikron-varianter.

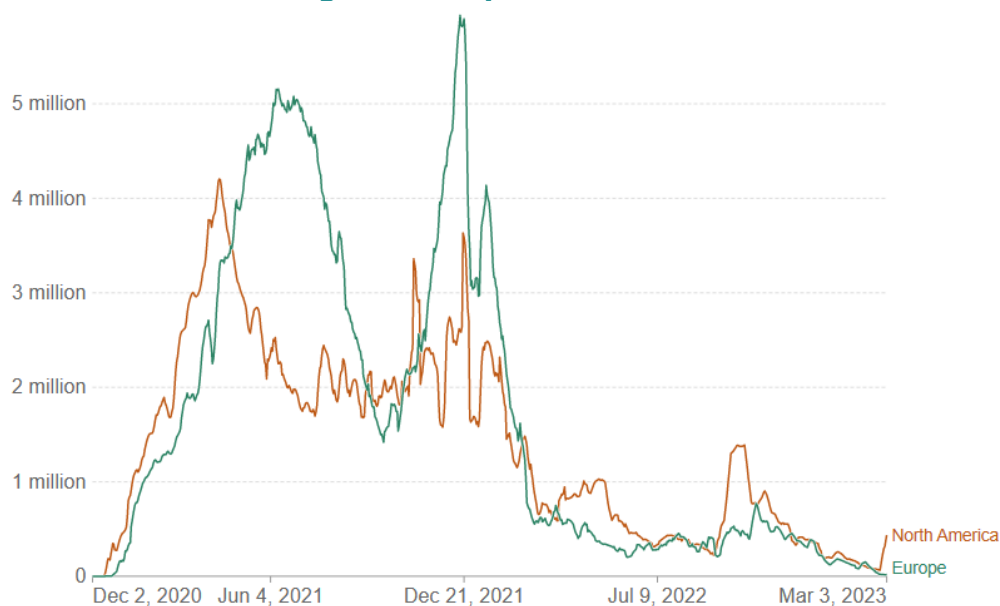
Att fastställa säkerhetsprofilen för ABNCoV2 är prioritet i studiens B-del, men förhoppningsvis kan resultaten också tillåta terapeutiska påståenden, såsom trendande förbättrad immunogenicitet och varaktighet. Annars kan försäljningsargumentet vid lansering vara begränsad till prissättning och förvaring i rumstemperatur. Fas 3-programmet kommer att inkludera en pivotal långsiktig uppföljning av varaktigheten hos ABNCoV2. I en rullande inlämning till läkemedelsmyndigheterna kan dessa data vara färdiga i tid till en lansering i slutet av 2024.

Skarpt avtagande vaccinationsnivåer

Enligt uppgifter från Our World in Data, en offentlig databas på internet, har det dagliga antalet globala vaccinationer sjunkit under 1,0 miljoner doser per dag från en topp under 2021 på 44 miljoner doser per dag. Om den nuvarande vaccinationsgraden extrapoleras till 2024 kan vi förvänta oss att de totala volymerna minskar till under 400 miljoner doser jämfört med cirka 8 miljarder 2022.

Detta försiktiga volymscenario kan vändas av nya utbrott och svårbehandlade mutationer. Vår bästa gissning är att volymerna kommer att fortsätta att sjunka när pandemin går mot en endemisk fas under 2023, där statliga ersättningar avvecklas.

Fallande vaccinationsgrad i Europa och NA



Källa: Our World in Data, based on official data

Vi förväntar oss att Bavarian Nordic lanserar ABNCoV2 i Nordamerika och Europa, som tillsammans utgör en mindre del av de uppskattningsvis 400 miljoner globala vaccinationsdoserna 2024. En grov uppskattning skulle vara 100 miljoner årliga doser främst i USA. I EU är de nuvarande vaccinationsnivåerna nära 20 000 per dag, vilket gör det svårt att uppskatta marknaden för 2024, bland annat beroende på om Covid-19 kommer att hanteras som influensa som kräver årlig vaccination.

Vi förväntar oss att ABNCoV2 lanseras i slutet av 2024 efter regulatorisk granskning på 10–12 månader. Produkten kan då rikta in sig på en marknad under perioden 2024–2028 på cirka 400 miljoner ackumulerade doser. Vår bästa gissning är att ABNCoV2 kommer att sälja 57 miljoner doser under denna period, motsvarande en marknadsandel på 15 procent.

Detta scenario förutsätter att ABNCoV2 kan särskilja sig från de dominerande produkterna från Pfizer och Moderna, helst genom livslängden för antikropparna. Produkten ska också konkurrera med inflödet av nya vacciner, såsom vacciner från J&J, Novavax och Sanofi/GSK, med flera. Vi har antagit ett försäljningspris på 40 EUR/dos för ABNCoV2 (35 euro i tidigare rapport), tydligt rabatterat mot mRNA-vacciner som förväntas säljas över 100 EUR/.

År 2021 lanserade Pfizer Comirnaty till 19,50 USD per dos till den amerikanska regeringen, vilket ökade till cirka 30 USD per dos under 2022. Bolaget har nyligen uppgett att privata betalare kan debiteras så mycket som 130 USD för att kompensera för fallande volymer under 2023.

Nya rekommendationer från FDA-panel

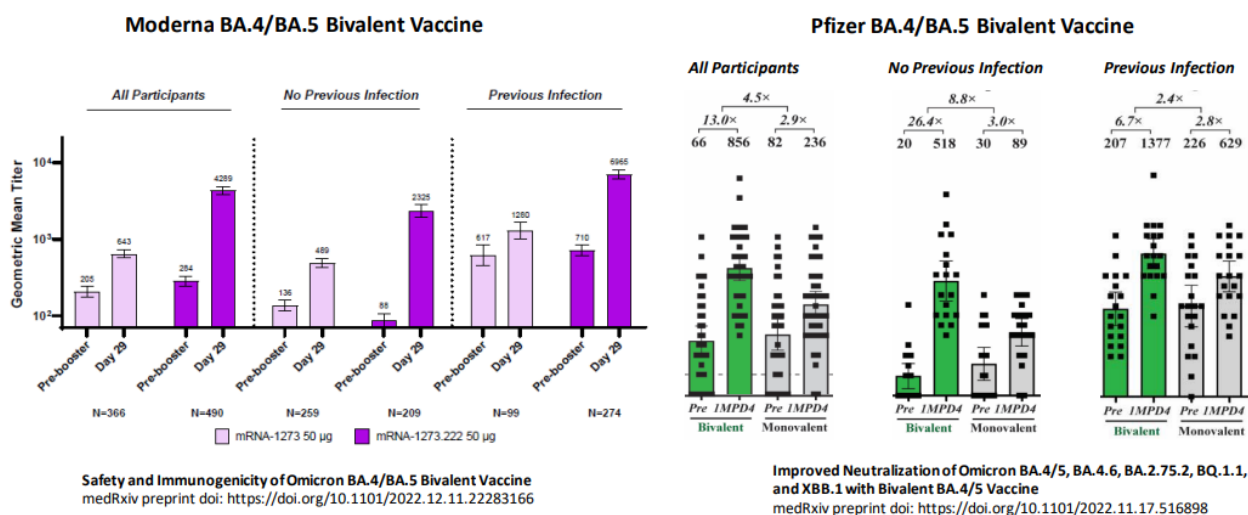
Den 26 januari höll en rådgivande kommittén för vacciner och biologiska produkter möte för att ta ställning till frågor från amerikanska Food and Drug Administration. FDA ville ha råd kring hur de nuvarande procedurerna vid Covid-19-vaccination kan förenklas. De inbjudna experterna stödde planerna på att ”harmonisera” de olika vaccintyperna och doserna som hittills har godkänts.

Vi tolkar denna rekommendation som att de monovalenta vaccinerna, som ursprungligen godkändes 2021 baserat på Wuhan-viruset, kommer att fasas ut till förmån för de nyligen godkända bivalenta vaccinerna. Detta beslut skulle baseras på data som antyder förbättrad immuniserande effekt hos de bivalenta mRNA-baserade produkterna, som nyligen har lanserats av Pfizer och Moderna.

Kommittén röstade enhälligt för att rekommendera att FDA övergår till att rekommendera de godkända bivalenta vacciner och att dessa har visat data på bättre immunsvaret både mot Wuhan och mot Omikron B4 / B5. En följd av ett sådant beslut skulle vara att både primär- och påfyllnadsvaccination (booster) utförs med samma typ och dos av vaccin.

I dagsläget är det oklart för oss hur FDA kommer att hantera de äldre monovalenta Covid-19-vaccinerna. I figuren nedan kan man se att de bivalenta Pfizer- och Moderna-produkterna (violettera och gröna staplar) verkar förbättra immunisering mot omikron BA.4 / BA.5-varianten jämfört med de monovalenta prekursorerna (ljusviolettera och grå staplar).

Omicron BA.4/BA.5 Neutralization – Data from vaccine manufacturers



Källa: FDA presentation at January 26 advisory committee meeting

Vid FDA-mötet presenterade läkare data som tyder på en fördel i immunogenicitet hos de bivalenta versionerna från Pfizer och Moderna jämfört med de monovalenta versionerna (diagram ovan). Data erhöles från tillverkarna Pfizer och Moderna, men inbjudna experter betonade att det inte har gjorts några randomiserade studier som jämför monovalenta vacciner med bivalenta.

Föränderligt landskap för ABNCoV2

I den pågående fas 3-studien av ABNCoV2 jämför Bavarian Nordic sin vaccinkandidat med den monovalenta versionen av Pfizers Comirnaty. Det är möjligt att en ändring av första linjens vaccinförfarande till en bivalent produkt i teorin kan höja ribban för ett amerikanskt godkännande. I fas 2-studien visade dock ABNCoV2 ett brett och starkt immunsvaret av neutraliserande antikroppar mot alla huvudvarianter av SARS-CoV2, såsom Wuhan-stammen, en Delta-variant och omikron BA.1, även om svaret mot Wuhan verkade vara mer uttalat än mot omikron BA.1.

ABNCoV2 är ett monovalent vaccin eftersom dess antigen är strikt baserat på Wuhan-virusets spikprotein. Vid denna tidpunkt är det oklart för oss om en förändring av vaccinationsförfarandet i USA kommer att ha en regulatorisk inverkan på den förväntade myndighetsprocessen för ABNCoV2.

Experter vill se mer varaktig effekt

Vid FDA-mötet talade ett närvarande experter om betydelsen av att utveckla nya proteinbaserade vacciner. De beskrev varaktigheten hos de godkända mRNA-vaccinerna som kortvarig och efterlyste nya vacciner som utvecklats med hjälp av andra teknikplattformar än mRNA, såsom Novavax monovalenta vaccin Nuvaxovid, som senare kan ändras till en bivalent form. I detta sammanhang ser vi ett intresse även för den proteinbaserade vaccinkandidaten ABNCoV2. Denna produkt är baserad på en nanoteknikstruktur som kallas kapsidvirusliknande partikel (cVLP).

Rekommendationen vid den rådgivande kommitténs möte bör inte ses som ett förbud mot att utveckla monovalenta vacciner. Tvärtom hördes önskemål efter omröstningen på utveckling baserad på ny proteinbaserad teknik. Så länge ett nytt vaccin kan visa sig vara jämbördigt på kort sikt men mer varaktigt på längre sikt ser vi en tydlig kommersiell väg framåt.

Vid mötet konstaterades också att genom att förenkla vaccinationsförfarandet blir det lättare för plattformar som konkurrerar med mRNA-plattformen att nå marknaden. Vid mötet klargjorde FDA också att man förväntar sig regelbundna produktuppdateringar av det spikprotein som används i vaccinerna när nya varianter av SARS-CoV2-viruset uppstår.

Preklinisk investering i ES2B-C001

Den nyligen föreslagna företrädesemissionen avser främst att användas för utveckling av bröstcancervaccinkandidaten ES2B-C001, som befinner sig i preklinisk fas sedan en längre tid. Senare i år räknar bolaget med att släppa toxikologiska data från en primatmodell. En ansökan om Investigational New Drug förväntas lämnas in i början av 2024, en mindre försening från den tidigare målsättningen i Q4-rapporten, då IND förväntades skickas i slutet av 2023.

Vi förväntar oss att den första patienten börjar testa i mitten av 2024. Detta program har försenats några gånger sedan Expres²ion Biotechnologies förvärvade rättigheterna till programmet 2021 från AdaptVac.

Finansiell diskussion och värdering

ExpreS²ion Biotechnologies har en andel på cirka 1 procent i framtida försäljning av ABNCoV2 och, ännu viktigare, en ägarandel på 34 procent i AdaptVac, som i sin tur har en +10-procentig andel av ABNCoV2-intäkterna. Andelen på 34 procent i AdaptVac fortsätter enligt vår mening att vara den mest värdefulla tillgången i ExpreS²ion. Efter en potentiell lansering av ABNCoV2 under 2024–25 kan AdaptVac samla på sig en hög med royalties och ytterligare milstolpar från Bavarian Nordic.

Fördelningen av denna kassa återstår att besluta om, men i bolagets pressmeddelande om den föreslagna företrädesemissionen skriver ledningen att ExpreS²ion potentiellt kan "tjäna pengar på sin 34-procentiga andel i AdaptVac, t.ex. genom utdelningar

Enligt Bavarian Nordics årsredovisning kan AdaptVac erhålla milstolpar på upp till 300 MDKK, eller cirka 40 MEUR, enbart under 2023. Vi förväntar oss att en del av dessa kommer att delas ut till de två aktieägarna, NextGen Vaccines och ExpreS²ion, under 2024. Vi har antagit en utdelning på 50 procent av fritt kassaflöde under 2024, vilket kan visa sig optimistiskt. Kontrollen över AdaptVac ligger hos NextGen Vaccines, som innehar 66 procent av aktierna i AdaptVac, och som möjligen vill återinvestera mer.

I vår värdering av AdaptVac spekulerar vi i att 80 procent av kassahögen kommer att fördelas över perioden 2026–29. Vi kan också spekulera i att Bavarian Nordic har en unik möjlighet att uppskatta värdet för ABNCoV2 och att man kan besluta att lägga ett bud på AdaptVac om programmet utvecklas i en gynnsam riktning.

Milstolpar till AdaptVac bortom 2023

Enligt avtalet från 2020 kan AdaptVac erhålla totalt upp till 136 miljoner euro i utvecklings- och kommersiella milstolpsbetalningar från Bavarian Nordic. Detta inkluderar en initial utbetalning på 4 MEUR. Givet vårt försäljningsscenario för ABNCoV2 förväntar vi oss att milstolpar om 96 MEUR återstår att utbetalas under perioden 2023–29, alltså att affärens hela potentiella värde inte uppnås.

I slutet av 2022 hade Bavarian Nordic bokfört en skuld till AdaptVac om 533 MDKK, eller 72 MEUR, som ett nuvärde av framtida milstolpar, alltså ett lägre tal än det totala återstående värdet på 132 MEUR. Vi spekulerar i att 72 miljoner euro kan komma att betalas ut till AdaptVac under 2023–26 och resterande del är beroende av försäljningsutveckling efter 2026.

Vi har antagit att AdaptVac erhåller en royalty på 11 procent på försäljningen av ABNCoV2. Ur denna intäktsström förväntar vi oss att ExpreS²ion kan få 11 procent, dvs. cirka 1 procent andel av totala försäljningen av ABNCoV2. Utöver detta har ExpreS²ion rätt att erhålla 2 miljoner euro i kommersiella milstolpar från AdaptVac när ABNCoV2 lanseras, vilket vi förväntar oss sker under 2024.

SOTP sänks till 12 SEK (25)

Vår NPV-beräkning av AdaptVac hamnar på 1,2 miljarder kronor varav ExpreS²ion indirekt äger 34 procent. I vår värdering av AdaptVac-innehavet förväntar vi oss att 80 procent av kassahögen i AdaptVac kommer att skiftas ut till aktieägarna under 2023–29, vilket kan vara ett både rimligt och optimistiskt antagande. Med hjälp av dessa antaganden värderar vi ExpreS²ions innehav i AdaptVac till 4,1 kr/aktie utöver de 1,7 kr/aktie som tillkommer ExpreS²ion via den direkta royaltystrommen.

Summan av projektvärden i ExpreS²ion Biotechnologies uppgår då till 12 kr/aktie, en minskning med 13 kr sedan vår förra rapport. Minskningen är främst ett resultat av utspädning och lägre prognoser för covid-19-vaccination. Vi höjer det antagna priset per dos för ABNCoV2 till 40 EUR (35).

Summering av projektvärde i ExpreS²ion Biotech

	Projekt- värde (Mkr)	Värde per aktie (SEK)	Total försälj- ning (MEUR)	LOA*	WACC	Andel av NPV	
ES2B-C001	254	3,2	2 412	16%	14%	100%	Fas 1 under 2024
Royalty, ABNCoV2	137	1,7	2 415	64%	9%	100%	11% från Adaptvac
Adaptvac-innehav	325	4,1		64%	9%	34%	80% av DCF
Plattform	50	0,6	0,9	100%	7%	100%	av intäkterna
Malaria-projekt	110	1,4	175	21%	14%	10%	av konsortiet
Indigo (influenza)	30	1,0	952	5%	12%	10%	av konsortiet
Summering	906	12,0		<i>Antal aktier utspädd vid utgången 2023, mln</i> 79,4			<i>Nuvarande antal aktier, mln</i> 37,6

*) Likelihood of approval

Analysguidens prognoser

ExpreS²ion Biotech-exponering mot ABNCoV2

	Svagt scenario	Huvud- scenario	Starkt scenario	Kommentar
Total försäljning, EURm	1 000	2 415	4 500	57 mln doser i huvudscenario
EUR per dos	40	40	40	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	29	64	Under perioden 2023-2028
<i>i SEKm</i>	<i>85</i>	<i>321</i>	<i>708</i>	
Milstole från Adaptvac, SEKm	20	20	20	EUR 2m under 2024
ExpreS ² ions totala intäkter	105	341	728	
SEK/aktie	1,3	4,3	9,2	
Skattesats	18%	18%	18%	Förutsätter full beskattning
Sannolikhet godkänt (LOA)	64%	64%	64%	80% fas 3, 80% reg.risk
Riskjusterat ef skatt, SEK/aktie	0,7	2,3	4,8	Ej NPV-beräknat, se SOTP

Analysguidens antagande

Antaganden vid nuvärdesberäkning av ExpreS²ion Biotech

MSEK	2022	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p
Totala intäkter	6,2	13,0	45,5	41,9	143,6	55,5
varav PREVENT-nCoV	0	7	41	34	48	47
varav AV001		0	-3	0	87	0
varav plattform	6	6	7	8	9	9
EBIT	-126,6	-150,8	-138,3	-71,9	2,1	2,7
Likvida medel	111	267	128	55		

ABNCoV2	2022	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p
Försäljning, MEUR	0	0	206	395	569	546
EUR/dose	40	41	41	42	42	42
Antal doser, mln Totalt 57	0	0	5	10	14	13
Expres2ions milstoppar, MEUR			2			
Royalty, MEUR	0	0	2	5	7	7
motsvarande royalty			0,8%	1,2%	1,2%	1,2%
Expres2ions intäkter (MSEK)	0	0	39	53	76	73
Risk-justering	1,00	0,80	0,80	0,64	0,64	0,64
Risk-justerade intäkter, nuvärde (MSEK)	0,0	0,0	11,2	33,7	48,5	46,5

WACC	9%
Nuvärde royalty, MSEK	137
Nuvärde per aktie, SEK	1,7
Sannolikhet för godkännande	64%

ES2B-C001	2022	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p
Kostnader, prekliniska/kliniska studier	-24	-20	-14	0	-50	0
varav milstoppe till Adaptvac	-3,5	0	-14	0	-50	0
Försäljning, MEUR						0
Totala milstoppar, licensavtal 600 MEUR		0	0	0	100	0
Royalty 15%						0
Totala intäkter (MSEK)		0	-14	0	1 050	0
Risk-justering	0,71	0,71	0,32	0,18	0,16	0,16
Risk-justerade intäkter, nuvärde (MSEK)		0	-3	0	87	0

WACC	14%
Nuvärde AV001, MSEK	254
Nuvärde per aktie, SEK	3,2
Sannolikhet för godkännande	16%

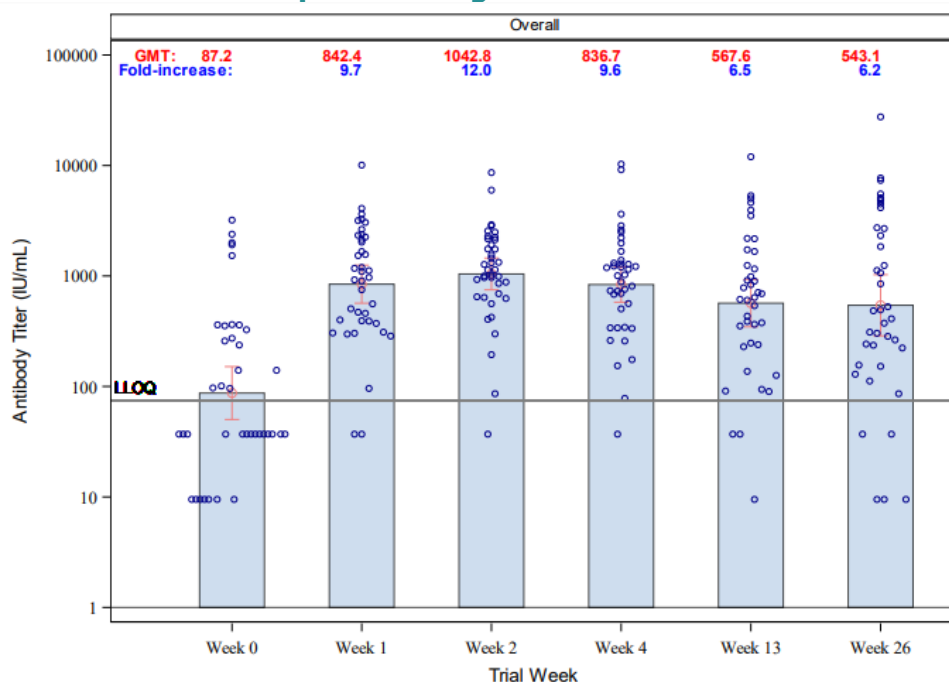
Analysguidens antaganden

Appendix – 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



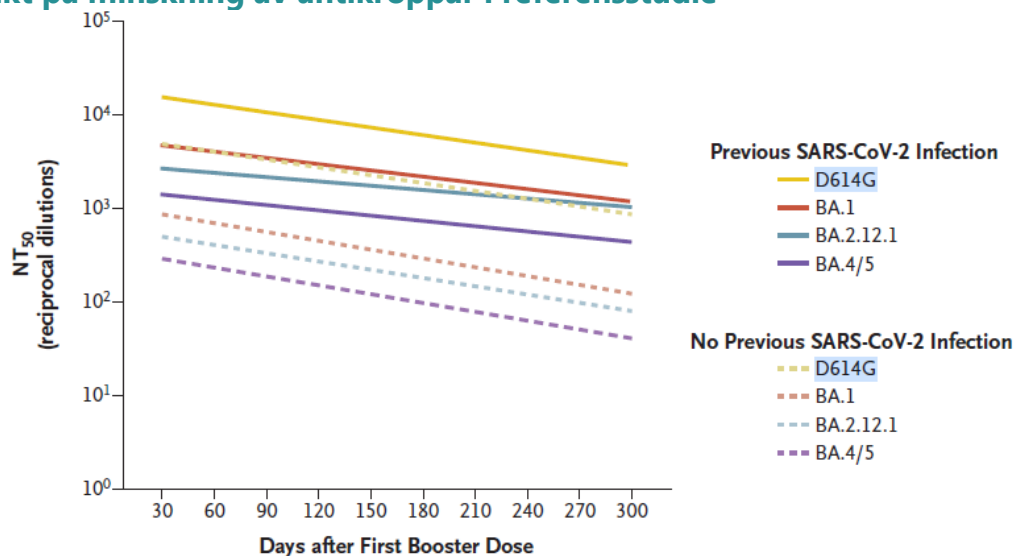
Source: Bavarian Nordic Q3 presentation

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 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 omikron BA.1-varianten (se tabellen nedan). Dessa data tyder på att det inte uppvisades några minskade nivåer av antikroppar efter en 26-veckors

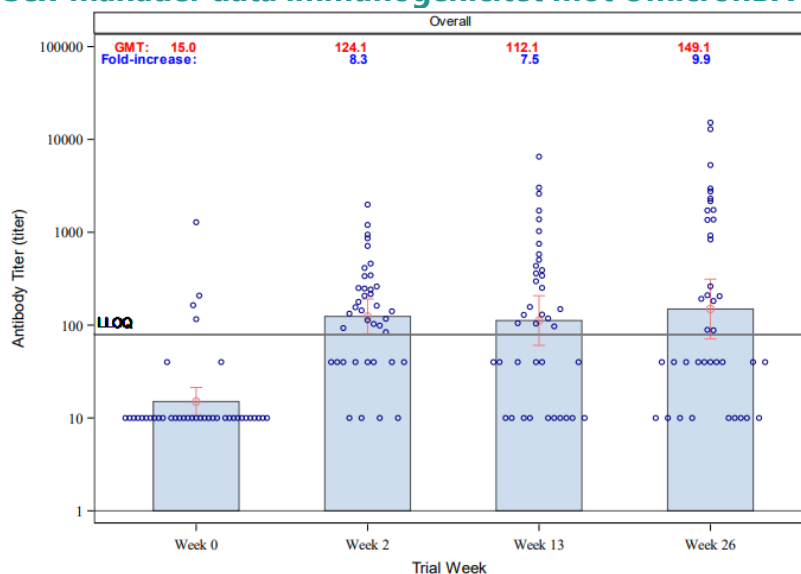
¹ Qu et al. Durability of Booster mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants (letter to New England Journal of Medicine)

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

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.

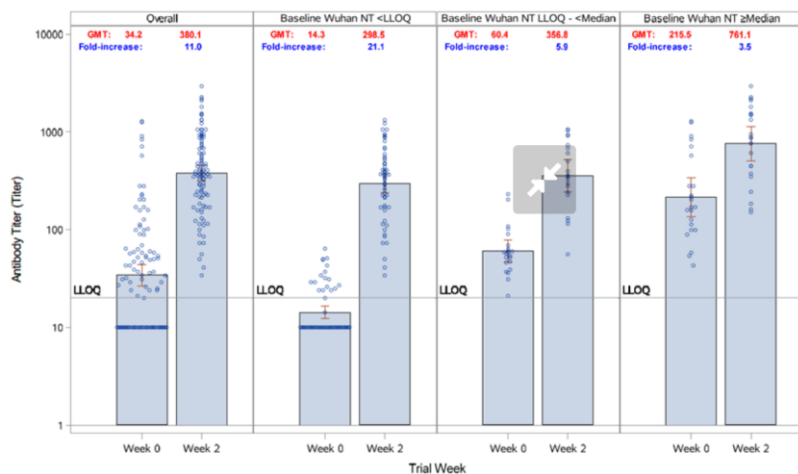
Redovisning av fas 2-data

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 marknadsföda 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

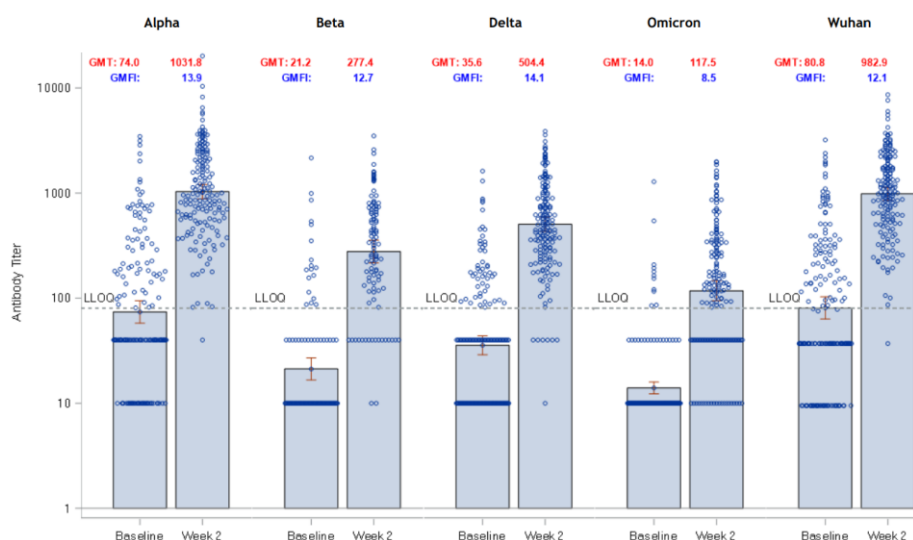
Vi noterar att Bavarian Nordic använde en annan teknik, en receptor-bindande assay, för att testa immuniseringen just mot Delta-varianten, möjligen på grund av brist på standard-testet PRNT50. Vi kan i detta läge inte säga om och i vilken omfattning denna metod har påverkat de absoluta talen. Det gör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

Modernas Spikevax 50 µg-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

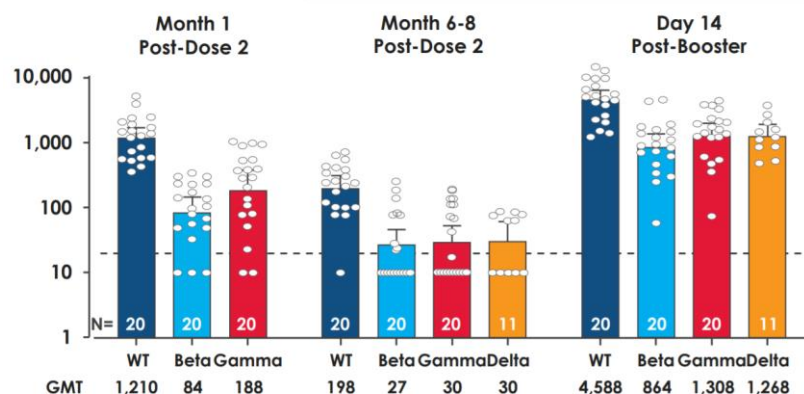
När man tittar på de absoluta nivåerna av neutraliserande antikroppar mot Delta-varianten trendar de tydligt under 1 000-märket på skalan (se diagram ovan). Detta märke anses motsvara en 96 procent vaccinationseffekt. I Moderna fas 2-data ligger medelvärdet över 1 000-strecket, motsvarande en vaccinationsgrad 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

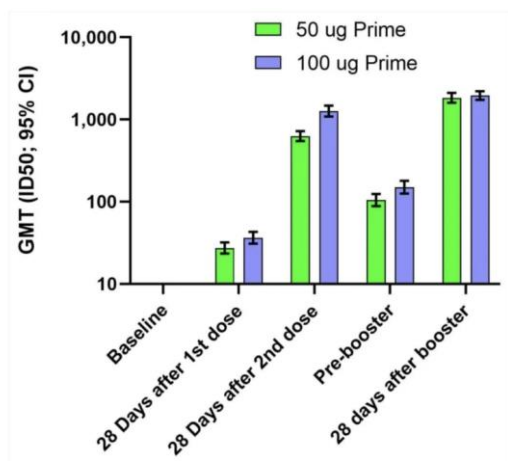
Moderna visar 23- till 40-faldig ökning av antikropp



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. Medelvärdet 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.

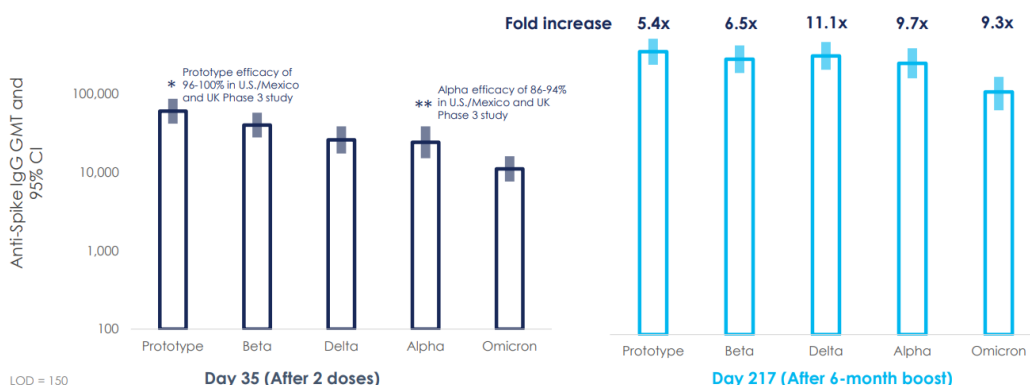
Påfyllnadseffekt med Spikevax 50 µg



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.

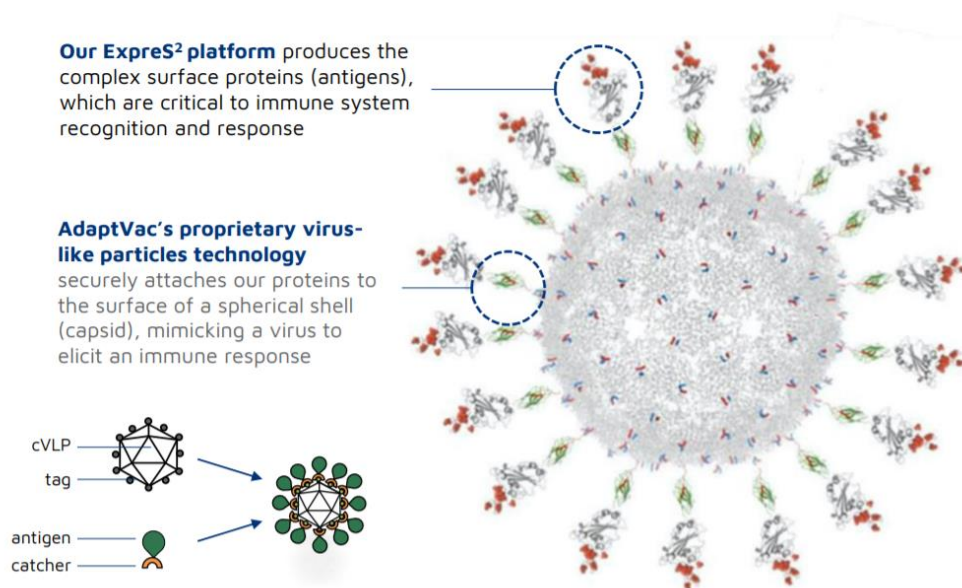
Allt stöd kan komma att återkrävas, dock endast efter det att Europeiska kommissionen har beviljat vaccinkandidaten ett godkännande. Återbetalning kan ske i form av leverans av vaccindoser och som royaltybetalningar på försäljningen av vaccinet till andra kunder. Royaltybetalningar till danska staten 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 förskotts betalning 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 immunsvaret 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 att 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 2022. Ett dosintervall kommer att fastställas i studien och ytterligare investeringar görs sedan för att skala upp tillverkningskapaciteten inför fas 1-studien 2024. Investering i produktionskapacitet är en ofta kostsam del av all vaccnutvecklingen.

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