

Bavarian nära fas 3-start

Bavarian Nordic ändrar på fas 3-studie

Bavarian Nordic har fortfarande chans att starta en fas 3-studie med vaccinkandidaten ABNCoV2 i juni, vilket är den tidplan som har kommunicerats av bolaget. Studien har dock gjorts om jämfört med ursprungsplanen och kommer troligen inte att vara en del av de statliga påfyllnads-kampanjer mot coronainfektionen som pågår. I stället väntas en separat randomiserad studie på 4 000 patienter i EU och USA.

Det primära effektmåttet kommer att registrera ökningen av neutraliserande antikroppar mot Wuhan-stammen av SARS-CoV-2-viruset två veckor efter ett skott antingen av ABNCoV2 eller av Pfizer-vaccinet Comirnaty. Denna studiedesign ger oss gott hopp, 68 procent sannolikhet, att kandidaten kan lanseras i slutet av 2023.

Ökande konkurrens inom COVID-19 prevention

Den väntade fas 3-studien ska göra det möjligt för Bavarian Nordic att hävda non-inferiority (icke underlägset) för ABNCoV2, ett proteinbaserat vaccin, jämfört med marknadsledaren Comirnaty, ett mRNA-baserat vaccin. Detta kan medföra en utmaning i marknadsföringen, men bland fördelarna för ABNCoV2 märks att produkten kan förvaras i rumstemperatur.

Samtidigt byggs konkurrenstrycket upp med godkännande i EU av Nuvaxovid, det första godkända proteinbaserade vaccinet. Dessutom förväntas godkännande av effektiva omicron-riktade vacciner från Pfizer och Moderna, som bör dominera i vaccinationskampanjer i höst och vinter.

Fokus på helägd vaccinkandidat mot bröstcancer

Vi ser vidare med spänning fram emot mer data på den interna prekliniska utvecklingen av ES2B-C001, Expres²ions helägda vaccinkandidat mot HER2+ metastaserad bröstcancer. Programmet har försenats med cirka två år och konkurrens från andra liknande program finns. Data från ytterligare toxikologiska djurstudier under 2023 blir nästa milstolpe och en fas 1-studie kan starta 2024.

Motiverat värde sänks efter ökad konkurrens

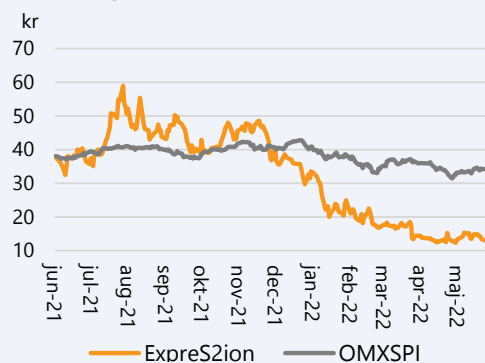
Expres²ion Biotechnologies har rätt till ca 1 procent av den framtida försäljningen av ABNCoV2. Dessutom äger bolaget 34 procent i AdaptVac, som innehar en andel på ca 10 procent från ABNCoV2-intäkterna. Ökad konkurrens på marknaden leder till att vi sänker förväntat antal doser under 2023-27 till 225 miljoner (260). Regulatoriska krav på säkerhet ska inte heller försummas framöver.

Expres²ion Biotech

Datum	13 juni 2022
Analytiker	Sten Westerberg
Basfakta	
Bransch	Vaccinutveckling
Styrelseordförande	Martin Roland Jensen
Vd	Bent U. Frandsen
Noteringsår	2016
Listning	First North Growth Market
Ticker	EXPRS2
Aktiekurs	14 kr
Antal aktier, milj.	37,2
Bolagsvärde, mkr	521
Kassa 2022p, mkr	113

Webbplats www.expres2ionbio.com

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2020	2021	2022p	2023p
Omsättning	15	14	10	51
Rörelseres. (ebit)	-29	-48	-82	-55
Nettoresultat	-36	-44	-86	-58
Vinst per aktie	-1,1 kr	-1,4 kr	-2,7 kr	-1,8 kr
Omsättningsstillväxt	11%	-10%	-31%	431%
Likvida medel	107	139	113	55
Nyemissioner	133	83	73	0

Källa: Bolaget, Analysguiden

Vi sänker det motiverade värdet i vårt huvudscenario för ExpreS²ion till 30 kronor per aktie (39), en följd både av nyemissionens utspädning och något lägre värdering för ABNCoV2 och ES2B-C001.

Tecken på COVID-trötthet

Bavarian Nordic har dröjt med den slutliga utformningen av sin fas 3-studie på ABNCoV2 något längre än vad vi ursprungligen förväntat oss. Vi ser dock fortfarande en chans för det danska vaccinsbolaget att påbörja rekrytering i sin pivotala studie i juni, vilket är den tidplan som bolaget satt upp.

Ursprungligen avsåg Bavarian Nordic att starta en studie som inkluderade ABNCoV2 i de olika statliga kampanjer för påfyllnadsdoser mot SARS-CoV2, som pågår runtom i EU och USA. Denna lösning var ett sätt att kringgå förbudet mot att upphandla godkända vacciner till en separat fas 3-studie eftersom de godkända mRNA-vaccinerna säljs direkt till statliga myndigheter och inte kan köpas från tillverkaren. Denna situation hotade att blockera inklusionen av Comirnaty som jämförelsevaccin i ABNCoV2-studien.

Den nu planerade studien ska omfatta 4 000 patienter och genomföras i USA och EU. Studien var på väg att inledas tidigare i Q2 men enligt Bavarian Nordic hade bolaget vissa svårigheter att hitta vaccinationskliniker där patienter kunde rekryteras. Bolaget refererade på en telefonkonferens till en allmän 'Covid-trötthet'. På samma telefonkonferens sades också att EU troligen öppnar för direkt försäljning av Pfizer-vaccinet till kliniska studier, vilket gör det möjligt att omforma studien till en klassisk randomiserad läkemedelsstudie.

Två veckor planerad studietid

Fyratusen patienterna ska randomiseras 3:1 till att få antingen 100 µg ABNCoV2 eller Pfizers mRNA-baserade vaccin Comirnaty 30 µg. De patienter som ingår i studien har fått sin primärvaccination antingen tre eller sex månader innan de inkluderas i Bavarian Nordic-studien. Två veckor efter vaccinationssprutan sker mätning i blodet av GMT (geometric mean titers) av neutraliserande antikroppar mot Wuhan-stammen av SARS-CoV2-viruset, studiens primära effektmått.

Det sekundära effektmåttet som sträcker sig längre än två veckor är säkerhetskontrollen, som utförs dag 8 och dag 29. Säkerhet övervakas sedan fram till februari 2023, vilket är studiens slutdatum, enligt clinicaltrials.gov.

Denna korta studietid talar för att Bavarian Nordic klarar sin målsättning att redovisa topline-data från studien redan under andra halvåret i år. Detta skulle också möjliggöra en rullande inlämning till tillsynsmyndigheter med start före årsskiftet. Vi förväntar oss att myndighetsgranskningen varar 10-12 månader med en lansering av ABNCoV2 i slutet av 2023.

Studien syftar till att bevisa 'non-inferiority' (icke-underlägsenhet) mot Comirnaty. Det är i detta skede osannolikt att Bavarian Nordic kan visa

data på bättre antikropps nivåer eller längre varaktighet i antikropps svaret för ABNCoV2, varför vi förväntar oss att ABNCoV2 inte får samma snabb-granskning, emergency use authorization, som varit fallet med mRNA-vaccinerna.

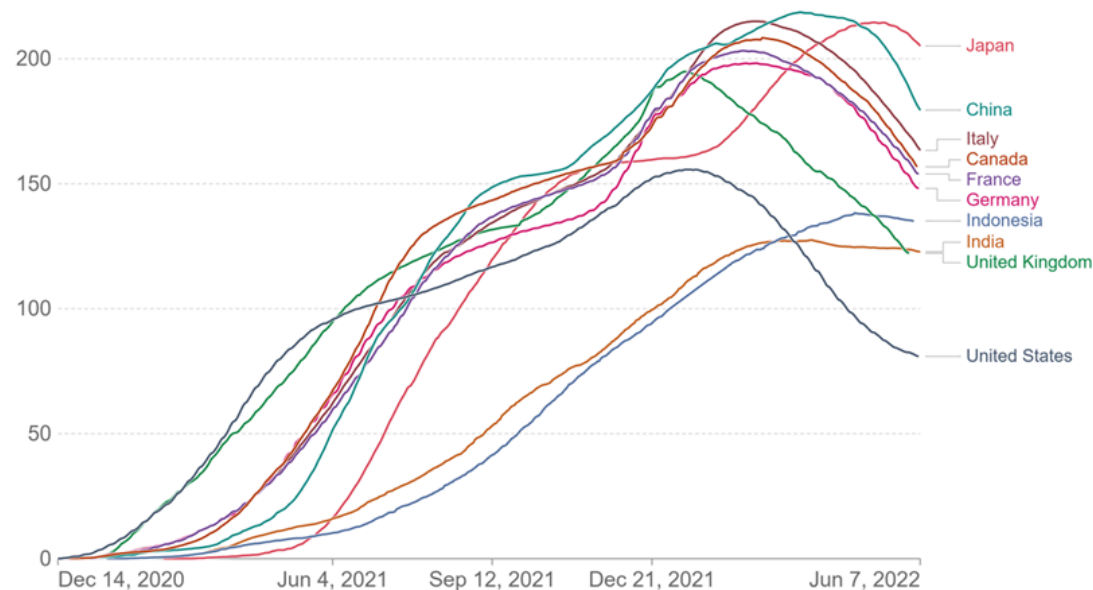
Möjliga risker för Bavarians tidplan

De statliga myndigheternas regelverk kring Covid-19-vaccination är komplexa och processen att hitta 4 000 patienter till fas 3-studien kan visa sig bli omständlig. Den nuvarande vaccinationsgraden i EU och USA minskar snabbt i sommar, vilket utgör ett hinder för rekrytering åtminstone under sommarperioden. Med hänsyn till denna "COVID-trötthet" kan en traditionell randomiserad studie behöva mer tid än 4-5 månader för att rekrytera alla patienter.

Vi sätter höga 80 procents sannolikhet att ABNCoV2 till slut visar non-inferiority jämfört med Comirnaty, baserat på de kliniska data på Wuhan-stammen som har presenterats för vaccinkandidaten i fas 2. Detta talar för att en rullande inlämning till tillsynsmyndigheter startar före årsskiftet. Efter detta vidtar en risk i myndighetsgranskningen som inte heller kan försummas. Vi spekulerar i att tillsynsmyndigheterna till exempel skulle ha svårt att nå en stark uppfattning om säkerhet baserat på de 3 000 patienter som behandlats med ABNCoV2 i fas 3. Denna risk är låg men vi väljer att sänka sannolikhet för en positiv behandling till 85 procent från den tidigare optimistiska nivån 95 procent. Sammantaget med fas 3-risken ser vi en LOA, likelihood of approval, på 68 procent jämfört med tidigare 71 procent.

Det proteinbaserade vaccinet Nuvaxovid från Novavax (NVX-CoV2373) godkändes i EU nyligen men har haft en lång och svår process hos FDA. Det har testats på mer än 50 000 individer och kommer att användas som påfyllnadsdos och möjligen som primärvaccin för mRNA-skeptiska personer. Det är ett proteinbaserat vaccin, precis som ABNCoV2, och har andra strukturella likheter med ABNCoV2. Till skillnad från ABNCoV2 används av ett adjuvans, MATRIX M, i Nuvaxovid medan ABNCoV2 är utan tillsatt adjuvans, endast BASERAT på VLP-tekniken för att resa ett snabbt immunsvaret mot SARS-CoV2-antigenet. En dos Nuvaxovid innehåller 5 µg av Wuhan-spikproteinet jämfört med 100 µg i ABNCoV2. Till detta tillsätter Nuvaxovid 50 µg per dos av MATRIX M-adjuvansen.

Antal vaccindoser/100 invånare, rullande 12 månader



Källa: Our World In Data, baserat på publik statistik

Långsamt upptag för Nuvaxovid i EU

Medan Nuvaxovid ännu inte har fått godkännande i USA, rekommenderade EMA godkännande i december förra året. Efter Q1 rapporterade Novavax att bolaget levererat 42 miljoner i hela världen med en omsättning på 586 MUSD, motsvarande genomsnittligt pris per dos om 14 USD, markant under Pfizers och Modernas. Vi tror att detta pris inkluderar en hög av försäljningen i låginkomstländer, som Indonesien och Indien.

När det gäller distribution i olika nationella vaccinationsprogram i EU har upptaget varit långsamt för Nuvaxovid. En rapport i april uppgav att endast 100 000 doser hade administrerats i EU trots att lagren var 47 miljoner doser. De flesta Nuvaxovid-doser gick till ovaccinerade individer, skeptiker till de dominerande mRNA-vaccinerna. En liten del av doserna gick till påfyllnadsdos åt redan primärvaccinerade individer.

Totalt har Novavax åtagit sig att leverera 2 miljarder doser över hela världen under 2022, varav mer än hälften är relaterade till GAVI-avtalet i utbyte mot tidigare utvecklingsstöd.

I ExpreS²ion Biotechnologies senaste prospekt uppskattar bolaget att ABNCoV2 kan nå en marknadsandel på mer än 500 miljoner doser under en längre period. I vårt basscenario har vi antagit att ABNCoV2 kan sälja 225 miljoner doser under perioden 2023-27. I ett endemiskt scenario, där COVID-19 övergår till att bli en lokal och återuppträdande säsongsinfluensa, förväntar sig bolaget att ackumulerat antal vaccinationer sannolikt att vara betydligt högre än 500 miljoner.

Pfizer / Moderna fortsätter dominera

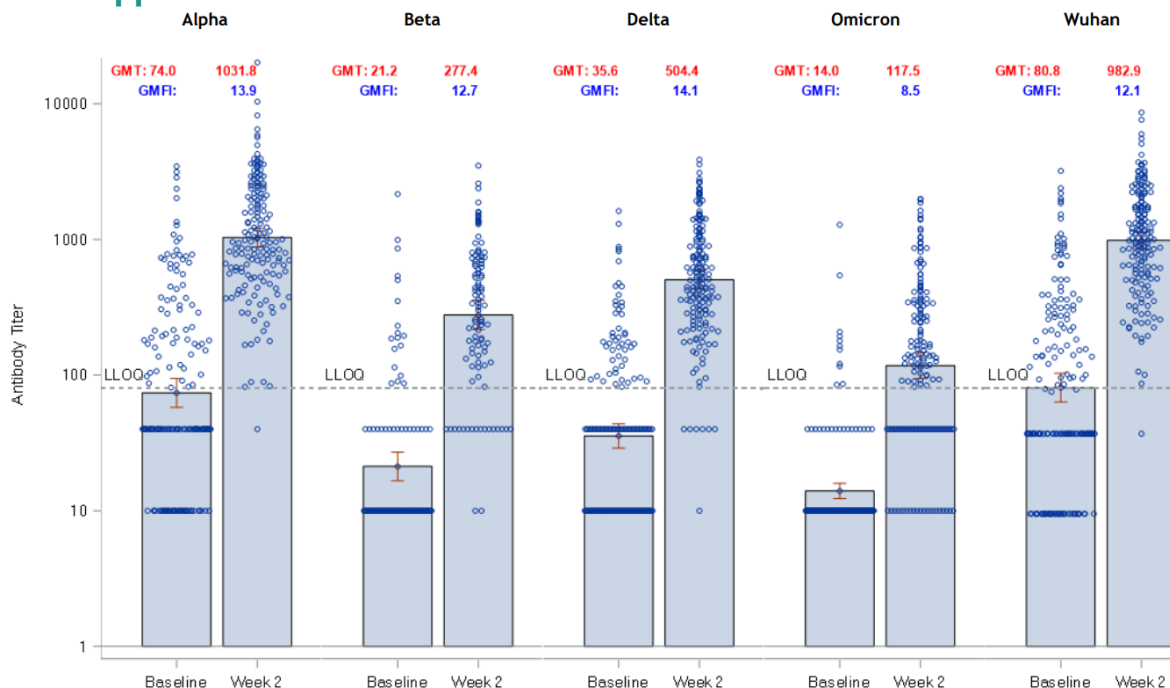
Den 8 juni presenterade Moderna fas 2/3-data för sin nya bivalenta påfyllnadskandidat, mRNA-1273.214, som ska skydda både mot omikron-typen och den ursprungliga Wuhan-typen av SARS-CoV2-viruset. Alla godkända mRNA-vacciner är baserade på Wuhan-data. En påfyllnads-dos 50 µg av Modernas mRNA-1273.214 klarade förutbestämda effektmått, inklusive starkt antikroppssvar (GMT) mot omikron-varianten vid blodprov en månad efter administrering. Biverkningsprofilen var jämförbar med en påfyllnadsdos av det godkända vaccinet.

Bland seronegativa (friska) deltagare en månad efter administrering av mRNA-1273.214 var neutraliserande antikropps nivåer mot omikron 2 372 GMT, jämfört med GMT för det sålda vaccinet på 1 473. Den nya kandidaten verkar alltså nästan fördubbla skyddet mot Omicron-stammen jämfört med det sålda vaccinet.

Moderna-siffrorna står sig positivt jämfört med Bavarian Nordics ABNCoV2-data efter två veckor som kan ses i diagrammet nedan. Som framgår av diagrammet noterade ABNCoV2 en GMT på 117 efter två veckor. Det är dock notoriskt svårt att jämföra olika studier av olika vacciner, delvis för att utgångsvärdena (baseline) skiljer sig väsentligt avseende patientpopulation och studiens utformning.

Vi förväntar oss dock att uppdaterade omikron-vacciner från Pfizer och Moderna kommer att dominera i en uppgång av vaccinationer i högriskpopulationer under den kommande hösten och vintern.

Antikroppssvar med ABNCoV2 i olika SARS-stammar



Källa: Bavarian Nordic, publicerad fas 2-data

Vaccin mot bröstcancer försenat

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 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 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.

Finansiell diskussion och olika scenario

I vår förra rapport uppskattade vi att AdaptVac kan erhålla en milstolpe på 15 MEUR från Bavarian Nordic vid start av fas 3-studien, vilket hade kunnat resultera i intäkt om 20 MSEK för ExpreS²ion Biotechnologies. Av försiktighets skull drar vi tillbaka detta antagande och förväntar oss inga betalningar till ExpreS²ion Biotechnologies från AdaptVac i år.

Fördelningen av milstolpsbetalningar som AdaptVac kan 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 potentiella milstolpar kommer att utbetalas som utdelning till aktieägarna i AdaptVac under 2022-24. Merparten kommer sannolikt att stanna kvar i AdaptVacs verksamhet, ett antagande som kan visa sig vara för konservativt.

Bavarian Nordic har bokfört en skuld i balansräkningen på 596 miljoner DKK, eller 75 miljoner EUR, ett nuvärde av framtida milstolpar inom utveckling och försäljning av ABNCoV2 att betalas till AdaptVac. Siffran är ett lägre belopp än det totala värdet på 136 miljoner EUR som presenterades i samband med affären 2020. Vi förväntar oss att de 75 miljoner euro kommer att betalas till AdaptVac under 2022-24 och att resten är beroende på försäljningsresultatet efter 2024.

Vi antar vidare att AdaptVac kommer att få en royalty på 11 procent på försäljningen av ABNCoV2, varav 11 procent blir en intäktsström till ExpreS²ion, dvs cirka 1 procent av Bavarian Nordics nettoförsäljning av ABNCoV2. Utöver detta har ExpreS²ion rätt att erhålla 2 miljoner EUR i kommersiella milstolpar från AdaptVac, sannolikt under 2023-24. Detta kan fortfarande vara tillräckligt för att ta ES2B-C001 in i klinisk utveckling 2024, men en nyemission 2024 kan inte uteslutas i dagsläget.

Ansats till värdering av AdaptVac

ExpreS²ion Biotechnologies äger 34 procent av aktierna i AdaptVac efter att förra året ha växlat sitt initiala innehav på 50 procent mot en exklusiv licens för ES2B-C001. Kontrollen av AdaptVac ligger hos NextGen Vaccines, som innehar resterande 66 procent av AdaptVac.

Vår nuvärdesberäkning av AdaptVac ligger på 1,6 miljarder kronor. I en värdering av ExpreS²ions AdaptVac-innehav förväntar vi oss att 85 procent av kassan kan delas ut till aktieägarna under 2026-27. Detta är ett grovt sätt att komma fram till ett värde och det kan visa sig vara fel. Att inkludera 100 procent vid denna tidpunkt är dock inte ett huvudscenario i dagsläget, eftersom vi förväntar oss att AdaptVac kommer att investera en viss del i egna projekt.

Vid en eventuell notering av AdaptVac i framtiden kan det visa sig att aktiemarknaden tilldelar ett högre värde till AdaptVacs teknikplattform. Tills vidare värderar vi dock ExpreS²ions innehav till 12,5 SEK/aktie, utöver 6,4 SEK / aktie i framtida royaltystrom.

Summering projektvärde ExpreS²ion Biotech

	Projektvärde (Mkr)	Värde per aktie (SEK)	Total försäljning (MEUR)	LOA*	WACC	Andel av NPV	
ES2B-C001	186	5,0	2 052	14%	14%	100%	
Royalty, ABNCoV2	238	6,4	4 591	68%	9%	100%	11% från Adaptvac
Adaptvac-innehav	464	12,5		68%	9%	34%	utdelas 2027
Plattform	65	1,7	1,4	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	1 093	30					

Antal aktier utspädd, utgången 2022, mln 37,2

**) Likelihood of approval Antal aktier utspädd, utgången 2024, mln 37,2*

Tillgångsbyte mellan ABNCoV2 till ES2B-C001

I februari 2021 utnyttjade ExpreS²ion sin rätt till optionen att förvärva exklusiv licens för ES2B-C001 i utbyte mot 16 procentenheter av sitt dåvarande 50-procentiga innehav i AdaptVac. Mot bakgrund av förseningen och den nyligen genomförda nyemissionen, som huvudsakligen kommer att finansiera den prekliniska utvecklingen av ES2B-C001, är vi ännu inte övertygade om att denna affär var gynnsam för ExpreS²ions aktieägarna. En andel om 16 procent i AdaptVac i vår värdering är värd cirka 220 miljoner kronor, jämfört med vår nuvarande värdering av ES2B-C001 på 185 miljoner kronor. Detta förhållande kan förändras om projektet går vidare till en fas 1-studie 2024.

ExpreS²ion Biotech-exponering mot ABNCoV2

	Svagt scenario	Huvud-scenario	Starkt scenario	Kommentar
Total försäljning , EURm	2 000	4 591	10 000	225 mln doser i huvudscenario
EUR per dos	17	17	17	Vårt antagande
AdaptVacs royalty från Bavarian	7%	11%	13%	Ensiffrig stigande till tvåsiffrig
Expres2ions 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>	
Expres2ions intäkter, EURm	15	56	143	Under perioden 2023-2027
<i>i SEKm</i>	<i>162</i>	<i>583</i>	<i>1 502</i>	
Milstole från Adaptvac, SEKm	20	20	20	EUR 2m under 2022-23
Expres2ions totala intäkter	182	603	1 522	
SEK/aktie	4,9	16,2	40,9	
Skattesats	18%	18%	18%	Förutsätter full beskattning
Sannolikhet godkänt (LOA)	68%	68%	68%	80% fas 3, 85% reg.risk
Riskjusterat ef skatt, SEK/aktie	2,7	9,1	22,8	Ej NPV-beräknat, se SOTP

Analysguidens antagande, price inflation of 1 percent included in main scenario

Optimistiskt scenario uppgår till SEK 60

Vårt huvudscenario för ABNCoV2 bygger på konservativa antaganden med tanke på konkurrenslandskapet, men också på att marknadsföringen baseras på 'non-inferiority' mot Comirnaty. I ett mer positivt scenario, där långtidsdata för ABNCoV2 visar förbättrat skydd mot viruset, kan det motiverade värdet mycket väl fördubblas till 60 kronor. Vi förväntar oss att långtidsdata börjar publiceras tidigast i slutet av 2023, vilket ger en möjlig ökning av försäljningen från 2025. Den aggregerade försäljningen av ABNCoV2 skulle då öka till cirka 10 miljarder EUR, mer än dubbelt så mycket som vårt huvudscenario på 4,6 miljarder EUR.

I ett negativt scenario, där ABNCoV2 inte kan visa non-inferiority för Wuhan-skyddet i fas 3-studien, kommer projektet möjligen att läggas med och aktiekursen falla under en nivå under 5 SEK per aktie, vilket motsvarar vår outspädda värdering av den prekliniska tillgången ES2B-C001.

Antaganden vid nuvärdesberäkning av ExpreS²ion Biotech

MSEK	2021	2022p	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p	2030p
Totala intäkter	13,7	9,6	51,0	83,0	98,7	13,4	14,1	14,1
<i>varav PREVENT-nCoV</i>	0	0	32	74	86	88	89	
<i>varav AV001</i>			0	-3	0	73	0	131
<i>varav plattform</i>	5	10	19	12	13	13	14	14
EBIT	-48,4	-82,1	-55,2	-23,2	-22,5	3,4	4,2	
Likvida medel	139	113	55	31	8			
ABNCoV2	2021	2022p	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p	2030p
Försäljning, MEUR		0	350	893	1 094	1 116	1 138	
<i>EUR/dose</i>		17	17	18	18	18	18	
<i>Antal doser, mln Totalt 225</i>		0	10	40	50	62	63	
Expres2ions milstolpar, MEUR		1						
Royalty, MEUR		0	2	7	12	12	13	
<i>motsvarande royalty</i>			0,6%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%	
Expres2ions intäkter (MSEK)	0	11	20	72	126	129	131	
<i>Risk-justering</i>	1,00	1,00	0,80	0,68	0,68	0,68	0,68	
Risk-justerade intäkter, nuvärde (MSEK)		0,0	13,8	49,1	85,9	87,6	89,4	
WACC	9%							
Nuvärde royalty, MSEK	238							
Nuvärde per aktie, SEK	6,4							
Sannolikhet för godkännande	68%							
AV001 - MSEK	2021	2022p	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p	2030p
Kostnader, prekliniska/kliniska studier	-36	-24	-20	-14	0	-50	0	-75
<i>varav milstolpe till Adaptvac</i>	-3,5	-3,5	0	-14	0	-50	0	-75
Försäljning, MEUR							0	946
Totala milstolpar, licensavtal	550 MEUR		0	0	0	100	0	150
<i>Royalty 15%</i>							0	142
Totala intäkter (MSEK)			0	-14	0	970	0	2 902
<i>Risk-justering</i>	0,85	0,64	0,64	0,29	0,16	0,14	0,14	0,14
Risk-justerade intäkter, nuvärde (MSEK)			0	-3	0	73	0	131
WACC	14%							
Nuvärde AV001, MSEK	186							
Nuvärde per aktie, SEK	5,0							
Sannolikhet för godkännande	14%							

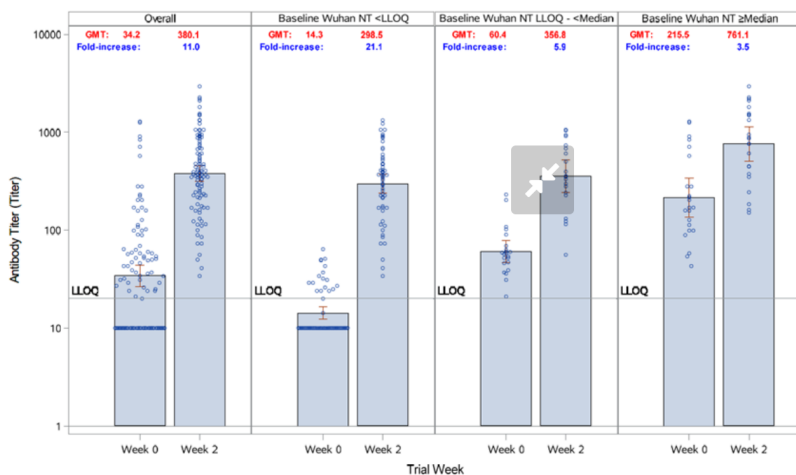
Analysguidens antaganden

Starka fas 2-data banar väg

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.

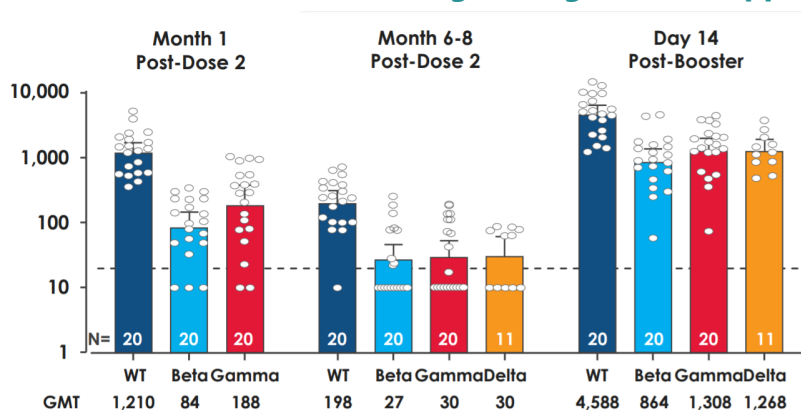
Modernas Spikevax 50 μ g-dos har i andra studier visat lika stark immunisering mot Delta som mot Beta och Gamma (se graf nedan). Dessa relativa beräkningar av antikroppssvar måste dock göras med stor försiktighet eftersom de är helt beroende av utgångsvärdet (baseline) och vilken metod som används. Generellt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

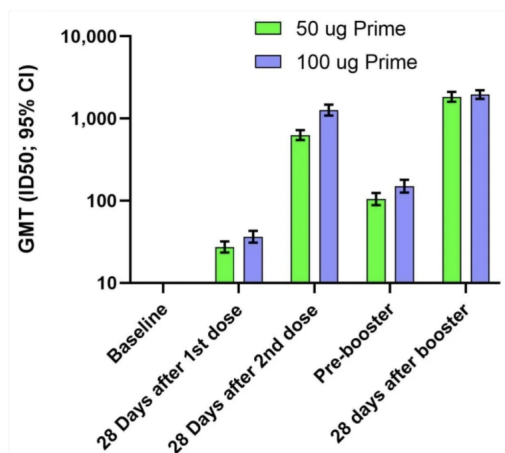
Moderna visar 23- till 40-faldig ökning av antikropp



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.

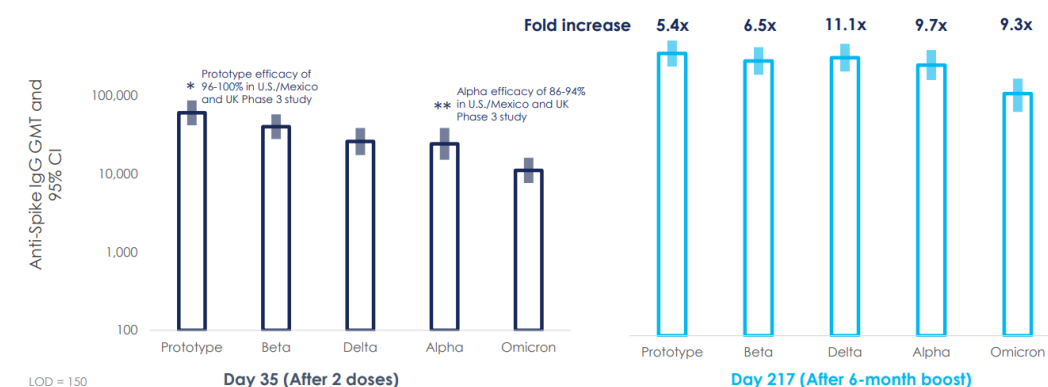
Påfyllnadseffekt med Spikevax 50 µg



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.

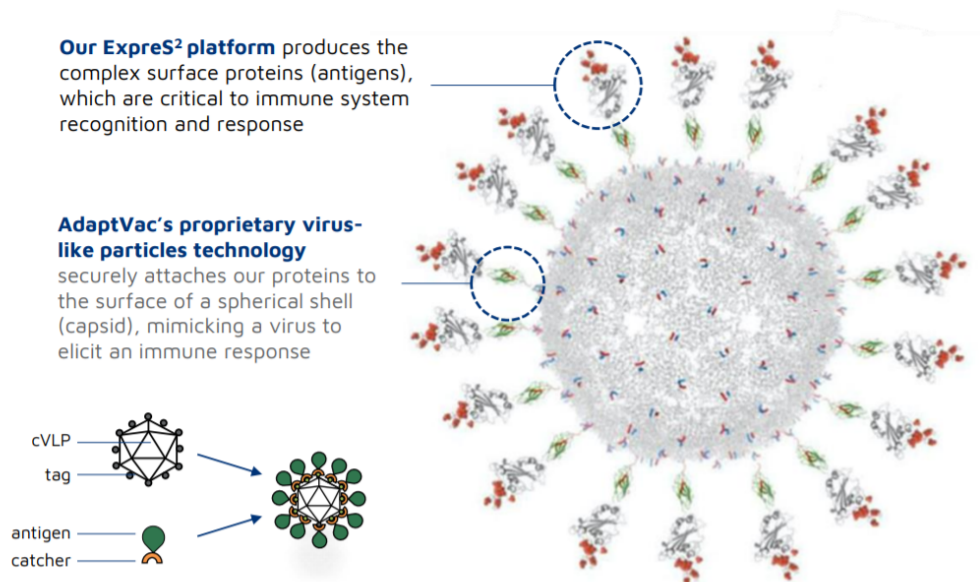
Vi är ändå förvånade över finansieringens storlek, som enligt vår mening är sparsam för att vara en fas 3-finansiering i ett nytt vaccin,

som också omfattar investeringar i tillverkningskapacitet. Hittills har Bavarian Nordic betalat en 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 immunsvaret från VLP-kapseln,
- Stabil förvaring i rumstemperatur, lätt att hantera

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