

Initieringsanalys

ABERA BIOSCIENCE

Abera Bioscience utvecklar vaccin- och läkemedelskandidater för allvarliga infektionssjukdomar och cancer. Teknologin bygger på bakteriedelar som kan modifieras och förses med skräddarsydda antigen och framställas med korta ledtider.

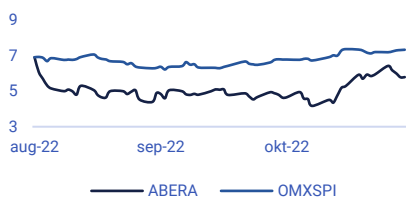
VD: Maria Alriksson
SO: Anders Ericson
www.aberabio.com

Bloomberg: ABERA:SS
Refinitiv Eikon: ABERA.ST

Lista: Spotlight

Aktie, senast: 5,6 SEK
Marknadsvärde: 72 MSEK

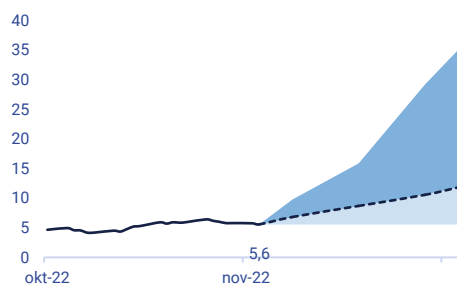
AKTIEUTVECKLING



	12M	YTD	6M	1M
Utveckling (%)	-70	-78	-47	-5

Källa: S&P Capital IQ

VÄRDERINGSINTERVALL



	BEAR	BAS	BULL
Aktiekurs (SEK)	5,7	11,5	35,0
Upp-/nedsida (%)	2	106	528

Källa: S&P Capital IQ and Carlsquare prognoser

CARLSQUARE EQUITY RESEARCH

Niklas Elmhammer
Senior Equity Analyst

Avancerar med ny vaccinteknologi

Carlsquare Equity Research inleder bevakning av vaccinbolaget Abera Bioscience. Bolagets vaccinteknologi har stor mångsidighet och ger förutsättning för en trovärdig satsning på mångmiljardmarknader som pneumokocker och cancer. Förväntad start av kliniska studier under nästa år är värdedrivande. Vi beräknar ett riskjusterat motiverat värde på cirka 12 SEK per aktie efter antagen utspädning.

Abera kan bli ledande inom ny vaccinteknologi

Abera utvecklar nya teknologier för att framställa såväl vacciner mot allvarliga infektionssjukdomar som individanpassade cancerbehandlingar. Den längst utvecklade teknologin BERA är baserad på bakteriedelar i form av membranvesiklar som bärare av antigen. Angreppsättet är känt sedan tidigare men Abera har utvecklat metoder för tätare uttryck av antigen i syfte att framställa kandidater med bredare och effektivare skydd än konkurrenterna. Teknologin har visat lovande resultat i prekliniska sjukdomsmodeller vid renommerade institutioner som Johns Hopkins.

Siktat på betydande infektionsmarknad

Pneumokocksjukdomar är en av de främsta dödsorsakerna bland barn under fem år och ligger bakom en stor del av antibiotikaanvändningen globalt. Marknaden för pneumokockvacciner är värd omkring sju miljarder USD, det vill säga näst störst efter Covid-19, trots att dagens vacciner inte ger skydd mot alla varianter. Aberas kandidat Ab-01.12 bygger på antigen som är gemensamma för flertalet serotyper vilket ger förutsättningar för bredare skydd än dagens vaccin. Den går därtill snabbt att tillverka och kan därmed potentiellt adressera några av de viktigaste utmaningarna på området. Under sommaren 2022 offentliggjorde läkemedelsjätten GSK ett bud värt minst 2,1 miljarder USD för forskningsbolaget Affinivax, vilket är ett konkret tecken på ett sug efter innovativa projekt inom pneumokocksjukdomar. Abera siktat på att inleda kliniska studier i pneumokocker under 2023. Framsteg i förberedelserna, inklusive en kommande toxstudie, kan ge ett viktigt nyhetsflöde i upptakten inför studiestart.

I början av 2022 tydliggjorde Abera också att teknologin ska breddas till att framställa terapeutiska individanpassade cancervaccin baserade på tumörspecifika neoantigen. Om lovande kombinationsmöjligheter med befintlig immunterapi inom cancer kan påvisas finns det en betydande potential i flera cancersjukdomar.

Steg in i klinik närmar sig

Vi anser att Abera har en imponerande mångsidighet för ett litet forskningsföretag vilket möjliggör för bolaget att sikta på flera stora marknader. Vaccin har även en högre chans till framgång i klinisk utveckling än läkemedel generellt. Investerare har i dagsläget en ljummen inställning till prekliniska bolag, men om och när Abera tar steget in i klinisk utveckling inom det närmaste året kan aktiesentimentet snabbt förbättras. För detta krävs ytterligare finansiering. Kapitalbehovet kan mildras genom möjliga forskningsstöd som historiskt varit viktiga finansieringskällor. Vi beräknar ett riskjusterat motiverat värde på cirka 12 SEK per aktie efter utspädning i ett basscenario då vi räknar med en blockbusterpotential inom pneumokocker. Vi bedömer att vårt motiverade ökar betydligt i ett bullscenario där den inledande kliniska utvecklingen är framgångsrik och stödjer utsikterna för att Ab-01.12 blir ett ledande vaccin.

Nyckeltal (MSEK)

	2020	2021	2022P	2023P	2024P	2025P
Nettoomsättning	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	124,0
Totala rörelseintäkter	0,7	1,2	1,8	0,0	0,0	124,0
Bruttoresultat	0,7	1,2	1,8	0,0	0,0	124,0
EBITDA	-3,5	-9,2	-22,2	-16,5	-21,1	107,4
EBIT	-3,5	-9,2	-22,2	-16,5	-21,1	107,3
EBT	-3,6	-9,2	-22,2	-16,5	-21,1	107,3
Vinst per aktie	-0,5	-0,9	-1,9	-1,1	-1,1	5,3
EV/Sales	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	0,4x
EV/EBITDA	NM	NM	NM	NM	NM	0,5x
EV/EBIT	NM	NM	NM	NM	NM	0,5x

Källa: Bolagsinformation och Carlsquare prognoser

Innehållsförteckning

Investment case	3
Abera redo att lämna labbänken	3
Antaganden och prognoser	5
Värdering	6
Risker och utmaningar	8
Introduktion till bolaget	9
Abera kan bli ledande inom ny vaccinteknologi	9
Ledning, styrelse och ägarskap	13
Marknad och konkurrens	15
Vacciner i strålkastarljuset	15
Pneumokocksjukdomar en betydande marknad	17
Immunonkologi	23
Sektorkollegor och företag i referensgruppen	29
Prognoser	32
Prognoser för intäkter och lönsamhet	32
Värdering	38
Motiverat värde 12 kronor i ett basscenario	38
Nyckeltal och räkenskaper	40
Friskrivning	43

Investment case

Tidig forskning visar att Aberas vaccinteknologi kan tillämpas framgångsrikt mot flera infektionssjukdomar. Satsningen på pneumokocker bådär gott då Aberas kandidat täcker fler bakterievarianter än befintliga vacciner, då det finns ett stort medicinskt behov och med hänsyn till en betydande kommersiell potential på en marknad värd sju miljarder USD. Neoantigenvaccin för individanpassad behandling är i fortfarande i sin linda men Abera kan ta en plats långt fram inom en potentiellt ny modalitet i cancervård. Vi beräknar ett riskjusterat motiverat värde på cirka 12 kronor och ser ett stort utrymme för ytterligare uppvärdering vid framsteg i kliniska studier och affärsutveckling.

Abera redo att lämna labbänken

Abera har sedan grundandet 2012 arbetat med utveckling av vacciner baserat på nya metoder att uttrycka och fästa antigen på exempelvis framrenade bakteriedelar.

- **Lovande teknologi för att adressera utmaningar i vaccinutveckling.** Pandemin har ökat acceptansen för ny vaccinteknologi och understrukt behovet av säkra vacciner som kan tillverkas snabbt och i stora volymer. Aberas BERA-plattform har mer än tio års utveckling i ryggen med dessa mål i sikte. Lovande resultat har uppnåtts i interna och externa prekliniska studier i infektionssjukdomar som pneumokocker och Covid-19 (det senare ett samarbete med mycket ansedda Johns Hopkins University School of Medicine).
- **Siktar på den näst största infektionsmarknaden.** Pneumokocker är en av de vanligaste orsakerna till bland annat lunginflammationer och ingår sedan ett femtontal år i nationella vaccinationsprogram för spädbarn. Abera gör förberedelser för att kunna inleda kliniska studier med ett pneumokockvaccin (Ab-01.12) under 2023. Marknaden är värd omkring sju miljarder USD, det vill säga näst störst efter Covid-19, trots att dagens vacciner inte ger skydd mot alla varianter. Aberas lösning utmärker sig då den täcker i princip alla varianter och då vaccinet är betydligt enklare att tillverka än de ledande vaccinerna på marknaden. Extern och intern (preklinisk) evidens ger stöd åt Aberas teknologi baserad på ofarliga renade delar av bakterier, så kallade membranvesiklar (OMV).
- **Cancervaccin en joker i leken.** Bolagets teknologi för att presentera antigen på membran, i kombination med att ledtiderna för gensekventiering har förkortats dramatiskt, ger stöd åt Aberas satsning på det andra benet, cancervaccin. Aberas koncept för ett cancervaccin baseras på specifika så kallade neoantigen - nya protein som bildas pga. tumörrelaterad mutation - från patientens egna tumörer. Syftet är att skapa en bättre immunrespons genom en individanpassad cancerbehandling. Neoantigenområdet är ännu i sin linda men externa projekt som drivs av t ex Moderna och BioNTech ger viss validering åt Aberas angreppssätt. En mycket viktig pusselbit för den vidare utvecklingen är det nyligen presenterade samarbetet med belgiska myNEO som tillhandahåller verktyg för att identifiera, välja ut och prioritera tumörspecifika neoantigen.
- **Start av kliniska studier kan trigga uppvärdering.** Aberas forskningsportfölj är i preklinisk fas och saknar klinisk evidens. Det gör projekten ännu svårbedömda och risken är hög. En jämförelse med noterade referensprojekt tyder i gengäld på stor uppvärderingspotential när Abera kan påbörja klinisk utveckling. Vi bedömer att det kan se under 2023. Under resan mot kliniska studier finns möjlighet till ett kursdrivande nyhetsflöde i form av resultat från prekliniska studier kring säkerhet och effekt. Finansiering av kliniska studier blir därtill en nyckelfråga.

Tänkt utvecklingsplan för Abera Bioscience

	Upptäckt	Prekliniskt PoC	Preklinisk tox	Fas I	Fas II	Fas III	BLA
Ab-01.12	→	→		2023			
Neoantigen	→			2024			
Klamydia	→	→					
SARS-Cov2	→	→	→				
EPEC	→	→					

Källa: Aber, Carlsquare.

- Storaffär understryker potential.** I början av juni 2022 offentliggjorde läkemedelsjätten GSK ett bud om 2,1 miljarder USD (+ möjlig tilläggsköpeskilling/milstolpesersättningar om 1,2 miljarder USD) för forskningsföretaget Affinivax, som utvecklar ett nytt pneumokockvaccin (fas II genomförd). Denna affär, tillsammans med värderingen av konkurrenten Vaxcyte (ett fas I-bolag med börsvärde > 1 miljard USD) understryker att det finns ett stort intresse bland strategiska och finansiella investerare för innovativa pneumokockvacciner som kan utmana marknadsledaren Pfizers Prevnar.

Antaganden och prognoser

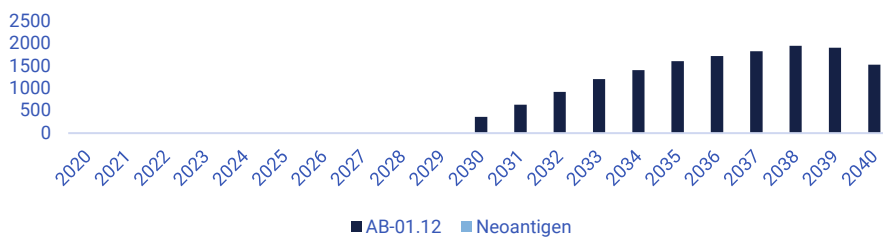
Siktat mot betydande slutmarknader

Abera utvecklar vaccin- och läkemedelskandidater för allvarliga infektionssjukdomar och cancer. Även om bolagets teknologi har utvärderats och fortsätter undersökas i Covid-19, Klamydia, TBE och ETEC i akademiska samarbeten fokuserar vi i denna analys på Aberas prioriterade områden, pneumokocksjukdomar och immunterapi för cancerbehandling. Dessa marknader uppgår till omkring sju miljarder respektive 100 miljarder USD (prognos 2026, källa Evaluate Pharma).

Vi ser en försäljningspotential på omkring 2,6 miljarder USD för Aberas portfölj med ytterligare uppsida i synnerhet om pneumokockerprojektet på allvar kan förväntas utmana det ledande vaccinet Prevnar. Än så länge saknas dock klinisk evidens vilket försvårar en bedömning av utsikterna.

Givet att en eller flera av de planerade kliniska studierna blir framgångsrika ser vi utsikter till att de interna projekten kan utlicensieras på några års sikt. I vårt basscenario räknar vi med att det sker från 2025 och att Abera då erhåller inledande intäkter i form av uppförbetalning. Vi antar att Aberas framtida intäkter framför allt kommer att utgöras av royalties från licensavtal. Nedan illustreras förväntade royaltyintäkter från försäljning.

Estimerade royaltyintäkter (MSEK) (icke riskjusterade)

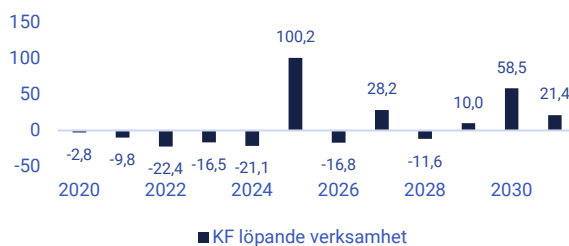


Källa: Bolagsinformation and Carlsquare prognoser

Plan att hitta partner i tidig klinisk fas

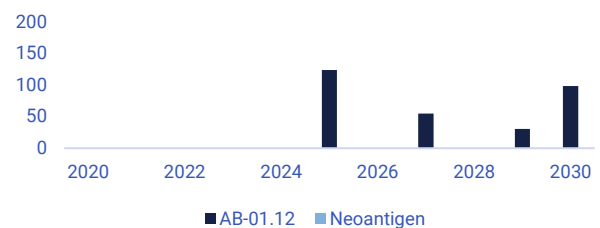
Abera har en slimmad organisation och låga fasta kostnader. Låga tillverkningskostnader underlättar i sammanhanget och ytterligare forskningsstöd är en realistisk möjlig finansieringskälla. Extern utveckling inom båda områdena pneumokocker och neoantigen kan öka intresset för Aberas projekt från potentiella licenstagare. Det behövs dock ytterligare kapital för att finansiera den inledande kliniska utvecklingen.

Kassaflöde löpande verksamhet (MSEK), riskjusterat



Källa: Bolagsinformation and Carlsquare prognoser

Riskjusterade nettointäkter (MSEK)



Källa: Carlsquare prognoser

Värdering

Steg in i klinik kan ge lyft

Vi anser att en relativvärdering inte ger särskilt god vägledning för Abera. Baserat på Enterprise Value värderas svenska forskningsbolag i preklinisk fas generellt sett lågt. Aktien värderas dock tydligt under vårt riskjusterade motiverade värde baserat på DCF och vi tror att steget in i klinisk utveckling och finansieringen av detta kommer bli viktiga pusselbitar för en potentiell uppvärdering.

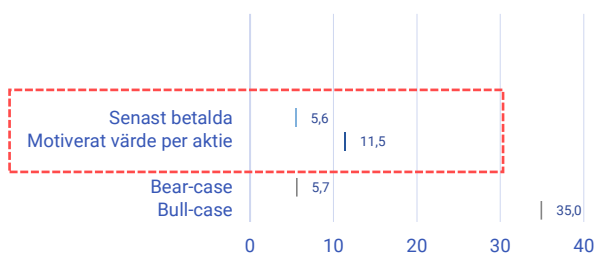
I ett basscenario beräknar vi ett EV på 167 MSEK eller cirka tolv kronor per aktie efter full utspädning. Vårt bullscenario på 35 kronor penslar in att Ab-01-12 går in i klinisk utveckling och på sikt får en ledande position inom vaccin mot pneumokocker. I ett bearscenario räknar vi med lägre penetration, tar bort cancerprojektet och antar sämre finansieringsvillkor och det motiverade värdet sjunker till mellan fem och sex kronor.

Sammanställning Sum-of-the-parts-värdering, basscenario, MSEK

Projekt	Indikation	LOA*, %	Royalty, %	Peak Sales, MUSD	Lansering	rNPV, MSEK
Ab-01.12	Pneumokocker	5,8%	12,5%	1 540	2030	313
Neo antigen**	mNSCLC, mCRC	2,9%	12,5%	1 070	2032	
Teknologivärde före skatt						313
Overhead och skatter						-146
EV						167
Nettokassa (22'Q4P)						12
Motiverat värde						179
Antal aktier						12,9
Per aktie, SEK						13,9
Rabatt för finansieringsbehov						17%
Motiverat värde per aktie, SEK						11,5

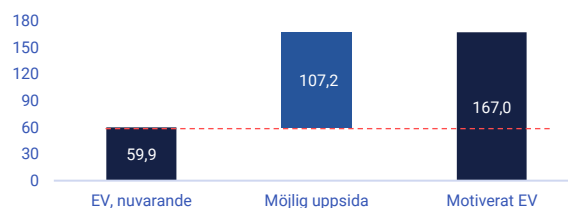
Källa: Carlsquare *LOA: Sannolikhet till lansering. ** Exkluderat från värderingen i basscenario

Motiverat värde inom ett intervall, SEK



Källa: Carlsquare prognoser

Visualisering marknadsvärde, basscenario (MSEK)



Källa: Carlsquare prognoser

Relativvärdering

Värdering referensgrupp (MSEK)

Bolag	EV (MSEK)	Fas
Vaxcyte, Inc.	33 978	2
ExpreS2ion Biotech Holding AB (publ)	282	2
Nykode Therapeutics AS	5 318	2
Sprint Bioscience AB (publ)	-3	0
Elicera Therapeutics AB (publ)	44	1
Eurocine Vaccines AB (publ)	10	0
CombiGene AB (publ)	38	0
Lipigon Pharmaceuticals AB (publ)	8	1
Toleranzia AB	66	0
Median	44	
Abera	52	

Källa: S&P Capital IQ

Vår referensgrupp ovan består av noterade internationella vaccin- och cancerbolag verksamma inom pneumokocker och neoantigen vacciner. Därtill ingår svenska bioteknikbolag i preklinisk fas och tidig klinisk fas. Det är svårt att dra slutsatser från ett begränsat urval men vi anser att en relativvärdering åtminstone ger stöd åt en uppvärdering när Abera närmar sig klinisk fas.

Risker och utmaningar

Tidig utvecklingsfas

Samtliga bolagets projekt är i preklinisk fas och per definition saknas klinisk evidens. Risken för att Aberas kandidater aldrig når marknaden eller genererar kommersiella intäkter är därför stor. Kliniska studier inom infektionssjukdomar är ofta omfattande och steget in i klinisk utveckling är utmanande för ett litet bolag. Ledningens erfarenhet av klinisk utveckling är begränsad.

Ytterligare finansiering behövs för kliniska studier

Abera har en slimmad organisation med relativt sett låga fasta kostnader. Vi bedömer emellertid att ytterligare finansiering kommer att krävas senast i samband med att kliniska studier påbörjas. Det är osäkert om de största ägarna kan finansiera steget in i klinik och som en följd kan finansiering och projektutveckling försenas. Behovet av nytt eget kapital kan mildras genom forskningsstöd och partnersamarbeten.

Hård konkurrens

Området vaccin för infektionssjukdomar domineras av läkemedelsjättar som Pfizer och GSK. Aberas pneumokockprojekt är en möjlig utmanare till Prevnar, vilket är ett av Pfizers bäst säljande läkemedel. Pfizer kan satsa betydande summor på att försöka behålla sin starka position vilket kan påverka Aberas möjligheter negativt. Det understryker behovet av starka partners, vilket Abera än så länge saknar. Därtill finns det lovande externa projekt i pipeline som kommit längre i den kliniska utvecklingen än Aberas Ab-01.12.

Inom immunterapi råder det hög klinisk aktivitet (exempelvis pågick 4 700 kliniska studier under 2021) samtidigt som de faktiska kliniska framgångarna än så länge är begränsade till några fåtal klasser, som checkpointhämmare (antikroppar) och CAR-T (cellterapi). Många bolag och läkemedelskandidater konkurrerar om resurser och att rekrytera patienter till kliniska studier.

Det finns andra bolag som utvecklar vacciner baserade på bakteriella membranvesiklar. Vi bedömer att Aberas metod att uttrycka och fästa antigen på membran-nytor är differentierad och innovativ men effekt och säkerhet har ännu inte bekräftats i kliniska studier. Det kan framkomma alternativa likvärdiga eller bättre metoder för att uttrycka antigen på bakteriedelar som kan minska fördelarna med BERA. Abera har dock en "back-up"-teknologi i form av proteinkroppar.

Introduktion till bolaget

Abera utvecklar vacciner baserade på bakteriedelar som kan modifieras och förses med skräddarsydda antigen. Bolagets teknologier har fördelar som inkluderar snabb framställning och potential till ett brett skydd riktat mot flera antigen samtidigt utan behov av att lägga till adjuvans. Abera är ett litet utvecklingsbolag men har mer än tio års vaccinutveckling i ryggen som letts av välrenommerade europeiska forskare på området och har tilldelats betydande forskningsstöd. Målet är nu att inleda klinisk utveckling under nästa år inom infektionssjukdomen pneumokocker samt även för individanpassade cancertvaccin.

Abera kan bli ledande inom ny vaccinteknologi

Abera utvecklar nya teknologier för att framställa vacciner dels mot allvarliga infektionssjukdomar, dels som cancerbehandlingar. Syftet är att på ett kostnadseffektivt sätt kunna ta fram vacciner som kan generera en bredare och starkare immunrespons än befintliga vacciner. Bolaget har ett nära samarbete med akademien, i första hand Vrije Universiteit i Amsterdam och Radboud Universiteit i Nijmegen. En stor del av bolagets utveckling har historiskt finansierats via forskningsstöd.

BERA – plattform för skräddarsydda vacciner

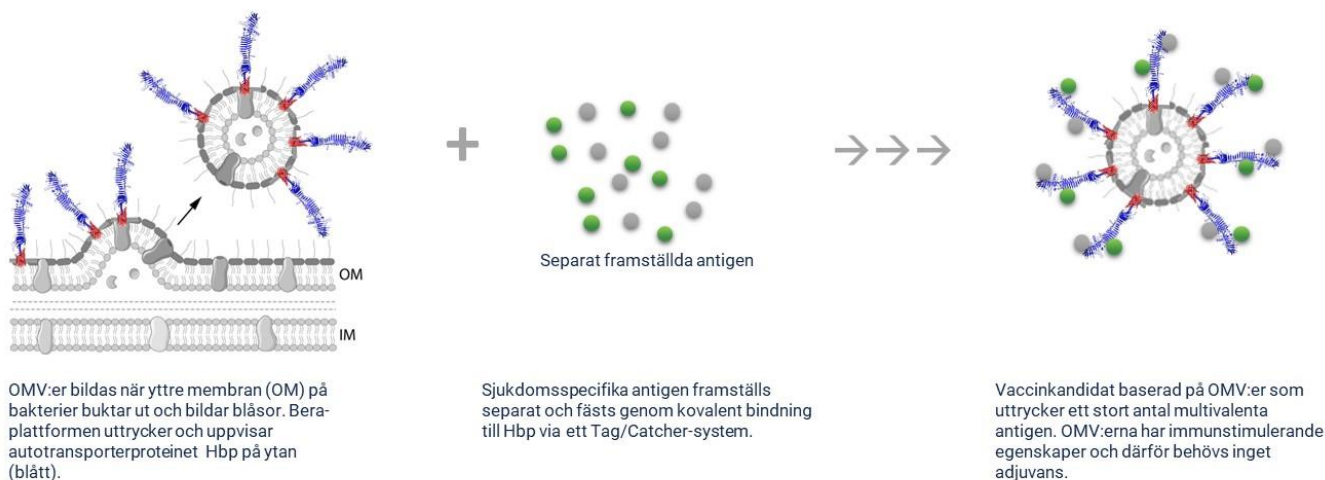
Bolagets längst utvecklade teknologi benämns BERA och bygger på bakteriella membranvesiklar (OMV) som bärare av skräddarsydda antigen.

OMV:er är små blåsor som finns på bakteriers yttercellmembran. Dessa blåsor avskiljs från så kallade gramnegativa bakterier (exempel e. coli, många patogena bakterier som salmonella). Det har spekulerats i att de i naturen har en roll exempelvis för att etablera en gynnsam mikromiljö för bakterierna eller för att vilseleda immunförsvaret t ex genom att antikroppar binder till avskiljade OMV-vesiklar i stället för till bakterien.

Det finns flera teoretiska fördelar med att använda OMV:er i vacciner. OMV kan inte replikeras och sprida smitta i den person som vaccineras vilket annars är en teoretisk risk med vaccin baserade på helceller. Andra potentiella fördelar med OMV är att de har en lämplig storlek, upp till 200 nm, (ungefär motsvarande ett virus) vilket bidrar till att de kan tas upp av immunförsvarets antigenpresenterande celler. Det finns förutsättningar för att förmedla såväl antikroppssvar som T-cellsmedierad immunrespons. Eftersom de påminner om bakterier har OMV:er också en inneboende immunresponsstärkande adjuvansaktivitet.

Bolagets teknologi för OMV-baserade vaccin rör modifiering av protein (Hemoglobin proteas eller Hbp) som kan transporteras genom cellmembran i bakterier och fästa på utsidan. Abera kan dels utveckla transportörernas förmåga att ta sig genom membranet, dels genetiskt koda de transporterande proteinerna att uttrycka antigen eller taggar på vilka antigen kan fästa. Denna teknik används för att dekorera OMV med antigen. Bolaget har optimerat teknologin för hög täthet av antigen på ytan.

Schematisk bild för vaccinframställning genom BERA



Källa: Abera

Det finns redan ett externt godkänt vaccin (Bexsero) där OMV:er används, vilket validerar angreppssättet i viss mån. Bexsero har utvecklats för att skydda mot en viss variant av invasiv meningokocksjukdom (bakterie som orsakar hjärnhinneinflammation).

En utmaning är tillverkningen då det kan vara svårt att få ut tillräckliga mängder vesiklar från vanliga så kallade "wild type" bakterier. Genom genteknik kan bakterierna modifieras och Aberas metod BERA möjliggör tätare dekoration med antigen. Därmed behövs det mindre mängder vesiklar per dos. OMV:er ger upphov till kraftig immunogenicitet vilket är en fördel för att fungera som adjuvans. Baksidan av myntet är att det finns risk för toxicitet.

BERA-plattformen har potentiella tillämpningar för många infektionssjukdomar. Abera utvärderar också Bera för att framställa individanpassade cancervaccin med OMV:er som bärare av antigen från tumörspecifika mutationer, så kallade neoantigen.

Övriga teknologier

Abera har även arbetat med vaccinutveckling baserad på andra modaliteter, som helcellsbakterier. Under 2021 presenterade forskare bakom bolaget också prekliniska framsteg med proteinkroppar bestående av proteinantigen från pneumokocker som fusioneras med delar av andra bakterier. Proteinkroppsvaccinet visade lovande skydd mot bakteriekolonisering i näsan i en musmodell.

Proteinkroppar har i likhet med OMV:er lovande egenskaper för vaccinutveckling, exempelvis är de förhållandevis lätta och billiga att framställa. I väntan på ytterligare besked kring strategin för proteinkroppar fokuserar vi emellertid på BERA-plattformen i vår analys då teknologierna i viss mån kan ses som konkurrerande. Proteinkroppar är dock en intressant backup-möjlighet och ett samarbete pågår med ett icke namngivet amerikanskt universitet.

Pipeline Abera Bioscience

Projekt	Modalitet	Antigen	Indikation	Fas
Ab-01.12	OMV	Proteinantigen	Pneumokocker	Preklinisk
Neoantigen	OMV	Individ-anpassat	Solida tumörer	Upptäcktsfas
Klamydia	OMV, proteinkroppar	Okänt	Klamydia	In vivo studier
SARS-Cov2	OMV	Spikeprotein	Covid-19	Preklinisk
ETEC	Okänd	Okänd	Bakteriell diarré	Upptäcktsfas

Källa: Abera, Carlsquare. OMV: Bakteriella membranvesiklar

Historik

Abera Bioscience bildades 2012 som en avknoppning av vaccinerksamheten från Xbrane Biopharma. Bolaget har en vetenskaplig grund i forskning kring vacciner och antigen som utförts av bolagets nederländska medgrundare. Patentansökan för BERA-plattformen lämnades in 2011. Mellan 2012 och 2019 vidareutvecklades teknologin och bolaget deltog i bidragsfinansierade forskningsprojekt, som EU:s ADITEC för framtagande av nya vaccinteknologier och BacVac.

En styrka är bolagets nätverk av akademiska samarbeten på vaccinområdet. Under 2021 använde ansedda Johns Hopkins University of Medicine Bera för att framställa en vaccinkandidat mot Covid-19. Prekliniska resultat utföll väl avseende immunsvaret och neutraliserande antikroppar och ger en validering åt Aberas teknologi och dess mångsiktighet.

Historiskt sett har vaccnutveckling kännetecknats av statliga stöd i en större omfattning än de flesta andra fall av läkemedelsutveckling. Bakgrunden är bland annat de omfattande kliniska studier som krävs för att utreda effekt och säkerhet och att tillverkningen ofta är storskalig. Bolaget uppger att bidragsstödda projekt, där Abera har deltagit, har finansierats med omkring 100 miljoner kronor. Aktieägare har därutöver investerat omkring 61 miljoner kronor i bolaget.

Finansiell position

Per den 30 september hade Abera cirka 12 MSEK i kassan. Vid årsskiftet genomfördes en riktad emission om 17 MSEK till en kurs om 15,3 SEK per aktie. Under det fjärde kvartalet genomförde bolaget en riktad emission om 7 MSEK till en kurs om 5,25 SEK per aktie. Vi bedömer att Abera har finansiering för att genomföra en preklinisk toxikologisk studie.

Aktier och teckningsoptioner

Per den 30 september 2022 fanns det 11 574 572 Aberaaktier. Efter den riktade emissionen i november uppgår antalet till 12 907 906.

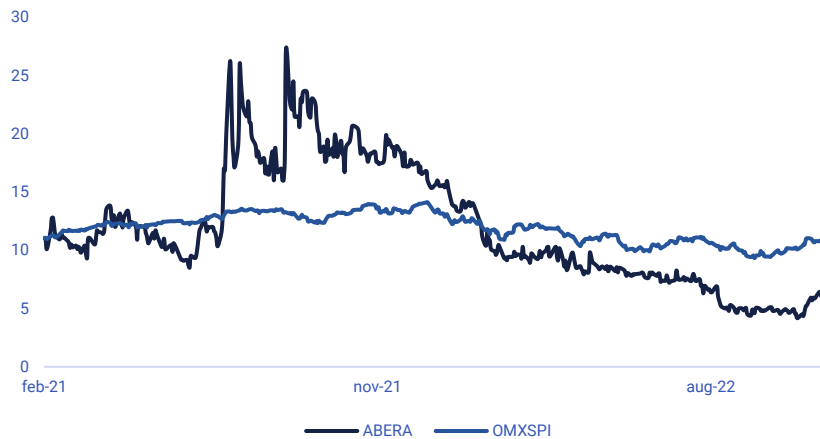
Det finns också utestående teckningsoptioner som totalt kan addera 220 000 aktier (två program med teckningskurs 24,50 SEK per aktie och teckningsperiod november till december 2023 respektive teckningskurs 32,90 SEK med teckningsperiod i juli till september 2025).

Aktie- och värderingsutveckling

Aberaaktien listades på Spotlight i slutet av februari 2021. Teckningskursen i listningsemissionen uppgick till 6,9 SEK per aktie. Kursen steg rejält redan första dagen. Under sensommaren 2021 fördubblades kursen ytterligare, till synes drivet av nyheten om lovande prekliniska resultat för Aberas teknologi i samarbetet med Johns Hopkins rörande Covid-19-vaccin. Under 2022 har aktien i gengäld haft en tydlig negativ utveckling vilket sannolikt till stor del beror på en svag generell aptit för risktillgångar, något som märkbart påverkat värderingen av inte minst

biotekniksektorn på börser runt om i världen. Under det senaste kvartalet har kursen återhämtat sig något men handlas fortfarande under teckningskursen i listningsemissionen.

Abera, aktieutveckling



Källa: S&P Capital IQ och Carlsquare

Ledning, styrelse och ägarskap

Liten erfaren organisation

Abera är en liten organisation med i dagsläget sex anställda. Forskning och utveckling bedrivs på Vrije Universiteit i Amsterdam där bolaget hyr utrymme i laboratorier. Organisationen är en blandning av långvägare inom Xbrane/Abera och personer som relativt nyligen har rekryterats till bolaget. Grundaren Joen Luirink är fortfarande aktiv i bolaget och är en förhållandevis stor ägare (cirka fem procent av kapitalet) vilket vi ser som positivt.

Ledning



Maria Alriksson tillträdde som VD i oktober 2020 och har en bakgrund inom biopharmasektorn, där hon varit VD på Xbrane Biopharma (2008 - 2012) och även arbetat på GSK. Hon är civilingenjör i Industriell ekonomi och civilekonom. Hon äger 259 214 aktier och 45 000 teckningsoptioner.



Professor **Joen Luirink** är Chief Technology Officer och styrelseledamot och leder även institutionen för molekylär mikrobiologi vid Vrije Universiteit i Amsterdam. Mellan 2013 och 2022 var han Chief Scientific Officer för bolaget och har lett en stor del av forskningen bakom Aberas vaccinteknologier. Ett specialområde är hur proteiner transporteras i bakterier. Han är medgrundare till Xbrane Biopharma. Professor Luirink äger 583 332 aktier och 25 000 teckningsoptioner.



Mats Lundgren har nyligen anställts som Chief Scientific Officer och har lång erfarenhet från forskning och utveckling inom biopharma med ett fokus på vaccinområdet. Han kommer närmast från Cytiva (hette tidigare GE Healthcare) från en roll som Applications Director med vaccinsbolag som kunder, och har tidigare haft roller som forskare, chef och vice president på Pharmacia och AstraZeneca. Han har en PhD i immunologi från Karolinska Institutet. Han äger 24 214 aktier och 40 000 teckningsoptioner.

Källa: Bolagsinformation

Styrelse

I styrelsen finns representanter från den störste ägaren och grundarna. Halva styrelsen är relativt nyttillträdd (2020). Det saknas en stor extern ägare i ägarbild och i styrelsen, vilket annars kan ses som en fördel för andra externa ägare och minoritetsaktieägare. Ägarbild måste samtidigt bedömas mot bakgrund av att bolaget är i en tidig utvecklingsfas.

Styrelse



Anders Ericsson är bolagets styrelseordförande sedan 2015 och är Aberas största enskilda ägare. Anders var tidigare VD för Abera. Han har erfarenhet som förvaltare och analytiker och från egen verksamhet inom finansiell kommunikation. Han äger 696 490 aktier och 25 000 teckningsoptioner.



Christina Glad är styrelseledamot sedan 2020 och har över 25 års erfarenhet från ledande positioner inom biotechindustrin. Hon sitter i styrelsen för flera listade bioteknikföretag, bland annat Rhovac. Hon äger inga aktier.



Fredrik Juserius är ledamot sedan 2020 och har lång erfarenhet från läkemedelsindustrin som landschef och kommersiell chef i GSK, Allergan och Takeda. Han äger 14 492 aktier och 25 000 teckningsoptioner.

Florence Viclaire är ny ledamot sedan 2022. Hon har en position som Global Business Leader inom Cytivas genterapiavdelning och har tidigare startat ett diagnostikföretag.

Källa: Bolagsinformation

De största ägarna

Det är osäkert i vilken mån de största ägarna kan delta pro rata i eventuella kommande kapitaliseringar för att finansiera den kliniska utvecklingen. Således är bolaget troligen beroende av att finna starka industriella partners eller kapitalstarka investerare för en framgångsrik projektutveckling.

Bolaget har en ganska kort historik som listat bolag men vi bedömer att styrelsen hittills har varit proaktiva och visat prov på god opportunist genom att ta in kapital genom en riktad emission i slutet av 2021, till en kurs som var betydligt över kursen i listningsemissionen. Vi anser att proaktivitet i finansiering i allmänhet kan bidra till att mildra spekulationer om kapitalbehov, något som i slutändan hämmar värderingen i många mindre bolag.

De tio största aktieägarna

Ägare	Andel av kapital	Andel av röster	Verifierat
Avanza Pension	13,8%	13,8%	2022-09-28
Nordnet Pensionsförsäkring	12,3%	12,3%	2022-09-28
Anders Ericsson	6,2%	6,2%	2022-05-17
Jan-Willem De Gier	5,2%	5,2%	2022-09-28
Joen Luirink	5,0%	5,0%	2022-09-28
Magnus Linderöth	3,8%	3,8%	2022-09-28
Johan Källstrand	3,3%	3,3%	2022-09-28
Anders Wall Stiftelser	2,8%	2,8%	2022-09-28
Maria Alriksson	2,2%	2,2%	2022-09-28
Peter Nilsson	2,0%	2,0%	2022-09-28

Källa: Holdings.se

Marknad och konkurrens

Nya typer av vacciner är på frammarsch och inte minst pandemin har accelererat utvecklingen och ökat acceptansen för ny vaccinteknologi. Inom infektionssjukdomar siktar Abera främst på pneumokocker som är en marknad värd sju miljarder USD trots att befintliga vacciner inte skyddar mot alla varianter. Konkurrensen har tilltagit och GSK:s förvärv av Affinivax visar att större aktörer vill stärka sina pipelines med innovativa projekt. Aberas cancerprojekt är ännu i ett tidigt skede men kan ligga rätt i tiden när utsikterna för individanpassade cancer vacciner får alltmer stöd av teknisk och klinisk utveckling.

Vacciner i strålkastarljuset

Nya tekniker vinner mark

Vacciner är biologiska produkter som är säkra att använda för att utlösa immunresponser som i sin tur ger skydd mot infektion och eller sjukdom vid efterföljande exponering mot patogen (smittämnen). För detta krävs det att vaccinet innehåller antigen (molekyler som kan upptäckas av immunförsvaret) som antingen kommer direkt från patogenet eller som är syntetiskt framställt för att representera delar av patogenet.

Det vanligaste är att antigen i vaccin består av protein, men även polysackarider fungerar som antigen exempelvis i pneumokockvaccin. Vacciner kan bestå av levande mikrober eller avdödade organismer/delar av mikrober. Det finns också andra typer av vacciner som inte tillhör dessa kategorier, exempelvis RNA eller DNA baserade vacciner. Icke-levande vacciner kombineras ofta med adjuvans för att förbättra förmågan att ge ett immunsvaret. Adjuvans är hjälpämnen som ofta inte har någon koppling till antigenet och ett vanligt adjuvans i vacciner är aluminiumsalter.

Levande, försvagade vacciner (hela virus eller bakterier)

Den klassiska formen av vaccin. Ger ofta ett starkt immunsvaret och ingen adjuvans behövs. Det finns en teoretisk risk att patogenet sprider sig. Denna typ av vaccin har använts mot till exempel mässlingen, rotavirus, influensa och gula febern.

Inaktiverade vacciner (hela mikroorganismer eller framrenade delar)

Omfattar många olika undergrupper som toxinbaserade vacciner, bakteriella membranvesiklar (OMV) och vaccinkonjugat. Nackdelar är att allt antigen måste levereras på en gång eftersom ingen replikering sker därefter. Det kan leda till ett lägre immunsvaret än för hela försvagade vacciner bland annat eftersom vaccinet aktiverar färre delar av immunförsvaret.

DNA/RNA-vacciner

Pandemin har inneburit ett genombrott för vacciner som bygger på nukleinsyra som DNA eller RNA. De kräver upptag i celler där de sedan kodar för att cellerna ska tillverka antigenet. En viktig fördel är att de kan tillverkas snabbt och därför är ett lämpligt försvar mot pandemier som Covid-19.

Virusvektorvacciner

Ett exempel är Astra Zenecas Covid-19 vaccin Vaxzevria. Virusvektorvacciner är baserade på rekombinanta virus där genomet har ändrats för att uttrycka det patogena antigenet. Vektorn infekterar celler som då producerar antigenet. Vanligen behövs ingen adjuvans då den virala infektionen imiterar en naturlig infektion. Samtidigt finns det risk att för att immunresponset mot själva virusvektorn kan begränsa användningsmöjligheter för vaccinering.

Antikroppar eller T-cellssvar

Antikroppar är den primära immunresponser för alla typer av vaccin och skyddar i första hand mot infektion (Pollard, A., et al., "A guide to vaccinology", *Nature Reviews Immunology*, 2021). De flesta vacciner ger även T-cellsrespons som i sin tur angriper en redan pågående infektion.

- Antikroppar neutraliserar patogen genom att fästa vid specifika antigen på deras yta. De blockerar receptorer hos bakterier och virus, drar till sig makrofager som kan attackera patogenet och aktiverar komplementsystemet.
- T-celler aktiveras genom att antigenpresenterande celler dels binder till T-cellsreceptorer, dels förmedlar co-stimulerande signaler.

Effekten av inaktiverade/avdödade vaccin är till stor del antikroppsmedierad. Immunologiskt minne är en viktig aspekt för den antikroppsmedierade responsen. Det innebär att antikroppar kan produceras på nytt vid förnyad exponering mot ett patogen även efter att det initiala antikroppssvaret har avtagit. Uppkomst av immunologiskt minne är i sin tur beroende av sjukdomens förlopp, där en längre inkubationstid förbättrar förutsättningarna. I de fall det immunologiska minnet är otillräckligt krävs det vanligen ytterligare kompletterande vaccineringar.

Pandemin närmast tredubblade vaccinmarknaden i ett slag

Enligt *Nature Reviews Drug Discovery* uppgick vaccinmarknaden till omkring 28 miljarder USD 2019. Pandemin har därefter förändrat spelplanen och Covid-19-vaccin har mycket snabbt blivit den överlägset största kategorin kommersiellt. Pfizers och BioNTechs Comirnaty sålde för nästan 37 miljarder USD under 2021 och blev därmed det överlägset snabbast säljande vaccinet någonsin. Modernas Spikevax sålde för knappt 18 miljarder USD. Även om försäljningen av Covid-19-vaccin väntas minska framöver förväntas i vaccinmarknaden i övrigt växa. Bland annat finns det goda förhoppningar på lanseringar av nya vaccin mot RS-virusinfektion.

Vaccinmarknaden domineras av några få stora aktörer. Förutom Moderna och Pfizer handlar det i huvudsak om GSK, Merck och Sanofi. Koncentrationen till större aktörer beror bland annat på att myndigheterna ställer höga krav på omfattande kliniska fas 3-studier för att fastställa säkerhet eftersom vaccinering oftast handlar om att behandla friska personer profylaktiskt. Processutveckling och tillverkning är dyrt och tidskrävande att få på plats. CMC-utveckling överstiger vanligen 50 MUSD (Plotkin, S. et al., "The complexity and cost of vaccine manufacturing – An overview" *Vaccine*, 2017), därtill tillkommer kostnader för klinisk utveckling. För Pevnar 13 (ett vaccin mot pneumokocker med en komplicerad produktion) investerade Pfizer 600 MUSD i en produktionsanläggning för den amerikanska marknaden.

Ett fåtal utvecklar vacciner med samma bärare som Abera

Det finns redan godkända vaccin baserade på bakteriella membranvesiklar. GSK marknadsför Bexsero som används för att skydda mot invasiv meningokocksjukdom. Bexsero innehåller emellertid även andra komponenter förutom OMV:er. Vaccinet omsatte 650 MGBP under 2021. GSK har en OMV-teknologi kallad GMMA. Den bygger på membranvesiklar från genetiskt modifierade bakterier för att öka vesikelavsöndring och minska toxicitet.

Det pågår även extern klinisk utveckling inom OMV:er. Intravacc är en CDMO sprunget ur ett statligt holländskt forskningsinstitut för utveckling av vaccin. Bolaget har ett nätverk med egen och extern tillverkningskapacitet och har en plattform bland annat för OMV-baserade vaccin. Bolaget har en OMV-kandidat mot meningokocksjukdom i klinisk utveckling (fas II). Intravacc har nyligen bolagiserats men ägs fortfarande av holländska staten.

Bolaget uppger att man har kapacitet att tillverka 50 000 doser OMV-baserade vaccin. Vidare uppger de att de med genteknik kan förbättra skörden av vesiklar och minska toxicitet relaterat till lipopolysackarider (LPS) utan att påverka vesiklarnas egenskaper som adjuvans. LPS är endotoxiner, dvs toxiner som frigörs när bakterien förstörs. LPS utgör större delen av det yttre cellmembranet i många bakterier och har därför en viktig roll för den strukturella integriteten. Det är det mest förekommande antigenet i gram-negativa bakterier.

Abera har en annorlunda teknik för att dekorera OMV med antigen. Vad vi förstår kan Intravacc länka upp till tre antigen till vesiklarna.

Pneumokocksjukdomar en betydande marknad

Många varianter en utmaning för vaccinutveckling

Pneumokocker är så kallade grampositiva bakterier som kan orsaka ett antal olika sjukdomar inklusive öroninflammation, lunginflammation och hjärnhinneinflammation. Grampositiva bakterier utmärker sig bland annat genom att de har tjocka cellväggar vilket gör dem motståndskraftiga mot uttorkning. De kan också färgas i ett gramfärgningstest.

Pneumokocker frodas ofta i människans näs- och svalgtrakter. De är mycket vanliga hos barn och i de flesta fall blir barn som bär på bakterien inte sjuka. När symptom uppstår sker det oftast hos mindre barn under två år eller vuxna över 65 år. Tio till 30 procent av alla lunginflammationer hos vuxna orsakas av pneumokocker och lunginflammationer orsakade av pneumokocker leder till 150 000 sjukhusinläggningar årligen i USA (källa: den amerikanska smittskyddsmyndigheten CDC). Invasiv pneumokocksjukdom (IPD), när exempelvis blod eller hjärna infekteras, är en svårartad form som drabbar omkring 30 000 årligen i USA. Pneumokocker kan behandlas med antibiotika, men mortaliteten vid IPD är upp till 14 procent.

En viktig drivkraft för marknaden är att minska antibiotikaanvändningen för pneumokocksjukdom för att motverka antibiotikaresistens.

Vaccinering mot pneumokocker utbredd bland barn och äldre

Pneumokockvaccin ingår i många länder i det allmänna vaccinationsprogrammet eller motsvarande för spädbarn. Det rekommenderas även för vuxna som antingen har nedsatt immunförsvar eller är 65 år eller äldre. En uppföljnings- eller "booster"-dos rekommenderas till alla som inte fått 20-valent konjugatvaccin. I USA uppskattas att 69 procent av befolkningen som är 65 år eller äldre har fått minst en dos pneumokockvaccin. Räknar vi andelen som fått minst två doser vaccin sjunker den till 32,3 procent.

Enligt CDC finns det 100 olika så kallade serotyper av pneumokocker. Med serotyper avses distinkta varianter av bakterier eller virus. Pneumokockbakterier har ett yttre lager eller hölje, en så kallad kapsel, som består av polysackarider (kolhydrater). Polysackarider är de antigen som befintliga pneumokockvaccin riktar sig mot. Mutationer i polysackariderna ger olika serotyper. De flesta serotyper kan orsaka infektion och symptom med historiskt sett har pneumokocksjukdomar varit koncentrerade till ett litet antal serotyper.

Det första vaccinet mot pneumokocker, Pneumovax, utgjordes av polysackarider. Det täcker ett relativt stort antal (23) serotyper och kategoriseras därför som "23-valent". Enligt Folkhälsomyndigheten har de serotyper som ingår i Pneumovax historiskt orsakat 75 till 85 procent av allvarliga pneumokocksjukdomar hos barn och vuxna. Nackdelen är att vaccinet inte är verksamt i barn och att enbart polysackarider inte ger upphov till ett immunologiskt minne. Dessutom är nyttan av upprepade vaccineringar ifrågasatt och rekommenderas bara för

högriskpopulationer. I dagsläget ges Pneumovax till vuxna som ett komplement till standarden konjugatvaccin.

Konjugatvaccin (polysackarider som binds till toxiner) utvecklades för att kunna vaccinera barn (exempel Pevnar (7-valent), Pevnar-13 och Pevnar-20). Enligt Medibas ger konjugatvaccin ett mer långvarigt skydd genom ett T-cellsmedierat immunsvaret och har bättre effekt i personer med nedsatt immunförsvar. Pevnar-familjen dominerar idag marknaden för pneumokockvaccin. Barn vaccineras med konjugatvaccinet Pevnar-13. Vuxna får Pevnar-13 följt av en dos 23-valent polysackaridvaccin tidigast efter två månader. I USA ges 15- eller 20-valent konjugatvaccin till vuxna.

I USA fyller omkring 10 000 personer 65 år varje dag (källa: AARP), således omkring 3,6 miljoner årligen. Enligt CDC har andelen vaccinerade bland 65+ ökat med ungefär 1,3 procentenheter per år mellan 2010 och 2018.

Vi har inga detaljerade uppgifter om storleken på marknaden för boosters bland äldre. Antar vi emellertid att 32 procent av alla 65-åringar får en booster, och att vaccinationstäckningen (boosters) därutöver ökar med mellan noll och en procent årligen av befolkningen över 65, hamnar vi på en årlig marknad på 1,2 till 1,7 miljoner vaccinationer årligen i USA, enligt vår uppskattning.

Barn utgör lejonparten av marknaden

Den största marknaden utgörs dock av barn då vaccinationstäckningen är högre och då de får fyra doser (av standardvaccinet Pevnar). Enligt Statista fick 82 procent av alla barn i USA mellan 19 och 35 månader alla doser av pneumokockvaccin under 2017. Vi uppskattar att det motsvarar över tre miljoner barn i USA. Studier tyder på att andelen fullvaccinerade barn ligger på ungefär samma nivå även i Tyskland (Laurenz, M., et al, "Vaccination rates and adherence in pneumococcal conjugate vaccination in mature born infants before and after vaccination schedule change – A claims database analysis", *Vaccine*, 2021.)

Det finns uppskattningar att barn utgör omkring 80 procent av marknaden för pneumokockvaccin (Dunleavey, K., "Racing rival Pfizer, Merck's Vaxneuvance makes its case for an FDA approval in children", *Fierce Pharma*, October 2021). I synnerhet på tillväxtmarknader är vaccinationsgraden bland vuxna mycket låg.

En mer svårbedömd grupp är riskgrupper av vuxna till och med 64 år. Riskfaktorerna är ganska generella och inkluderar rökare och diabetiker. Enligt en spansk studie så tillhörde hälften av befolkningen mellan 50 och 64 riskgrupper för pneumokocker. Det har pågått diskussioner åtminstone i USA om att rekommendera pneumokockvaccin redan vid 50 års ålder (inte bara riskgrupper) men några sådana riktlinjer har ännu inte antagits.

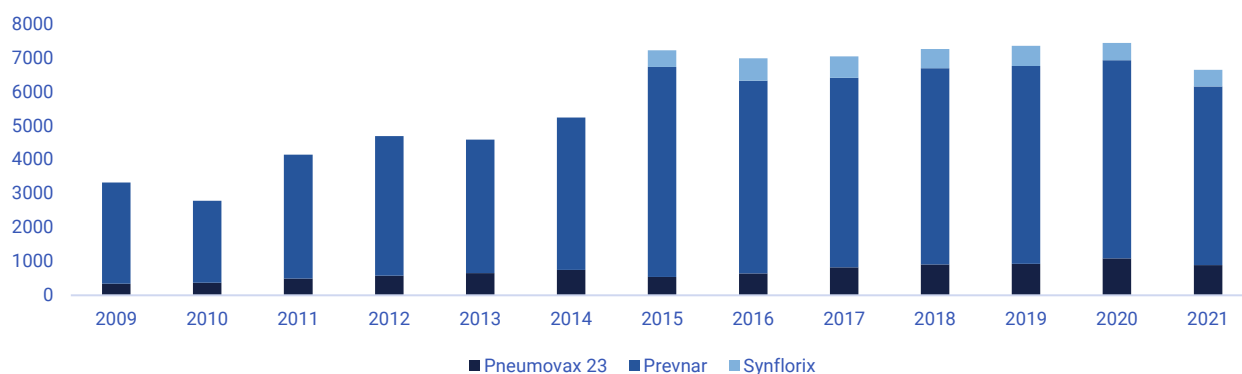
Kina sticker ut då pneumokocker, även om dödligheten är relativt hög i den kinesiska befolkningen, inte ingår i allmänna vaccinationsprogram. Trots det vaccineras omkring 50 procent av alla barn i större städer (Wang, J. et al, "Low vaccination coverage of pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) in Shanghai, China", *Vaccine*, 2021). Bland vuxna har vaccinationsgraden historiskt varit mycket låg.

Bredare vacciner och nya riktlinjer driver tillväxt

Försäljningen av Pevnar, Pneumovax och Synflorix uppgick till 6,7 miljarder USD under förra året. Det understryker att pneumokocker är den största enskilda vaccinmarknaden efter Covid-19. Försäljningen har drivits av Pevnar och att konjugatvaccin har rekommenderats till allt fler patientgrupper. Det illustreras av att marknaden tog fart 2014 när amerikanska ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices, en del av CDC) rekommenderade Pevnar-13 som tillägg till Pneumovax för vuxna i åldrarna 65+. Pevnar-13 godkändes i Kina 2016 men är sedan 2020 utsatt för inhemsk konkurrens. Försäljningen föll under 2021 och

sannolikt har pandemin påverkat viljan att besöka vårdinrättningar för vaccinering. Lanseringen av Pfizers 20-valenta konjugatvaccin Pevnar-20 och ACIP:s nya riktlinjer, där konjugatvacciner rekommenderas även för riskgrupper under 65, tycks dock ha bidragit till att försäljningen av Pevnar har tagit ny fart och Pfizer rapporterar en tillväxt om 16 procent under de första nio månaderna 2022. ACIP har även röstat för att rekommendera att vuxna som tidigare enbart har vaccinerats med PCV-13 vaccin bör ta en booster med 20-valent vaccin om ett år eller mer har förflutit sedan den senaste vaccineringen. Om rekommendationen hör-sammas bör det ge en förnyad skjuts åt marknaden och i första hand ytterligare gynna försäljningen av Pevnar.

Försäljning för Pneumokockvaccin (Pevnar, Pneumovax och Synflorix), MUSD



Källa: Bolagsinformation

Pevnar-13 har i en mycket stor klinisk "outcomes"-studie med 85 000 deltagare där faktiska kliniska utfall undersökts påvisat 46-procentig effekt mot lunginflammation och 75-procentig effekt mot IPD i personer som är 65 år eller äldre. Konjugatvaccinen har varit framgångsrika inte minst kommersiellt. De är emellertid mycket komplexa och dyra att framställa.

Enligt Smittskyddsmyndigheten har andelen IPD-fall orsakade av någon av de serotyper som täcks av Pevnar-13 sjunkit till 30 procent. Samtidigt har det inte skett någon tydlig minskning av antalet IPD-fall hos 65 år och äldre. Det tyder på att andra serotyper än vad som täcks av befintliga vaccin numera dominerar vid insjuknande, så kallad "serotype replacement". Exempelvis anses serotyp 3 vara en av de främsta orsakerna till invasiv sjukdom numera.

Det medicinska behovet är ett säkert vaccin som ger ett långvarigt och bredare skydd än vad som finns på marknaden i dagsläget.

En väg för den framtida utvecklingen är att addera ytterligare konjugat för att öka valensen och bredda skyddet mot flera serotyper för förbättrad effekt. Fler konjugat gör emellertid vaccinproduktionen ännu mer komplex. Med konventionell konjugat teknologi ökar också mängden bärare med ökat antal serotyper, till den grad att störningar i immunresponsen uppstår. Det gör att bredare täckning kan leda till avtagande "marginaleffekt", exempel att Pevnar-13 är mindre effektiv mot serotyp 6B än Pevnar-7 och att Pevnar-20 i sin tur är mindre effektiv mot samma serotyp jämfört med Pevnar-13, och så vidare.

Utmaningarna gör att utvecklingen av konventionella konjugatvaccin möjligen närmar sig vägs ände. Nya angreppssätt under utveckling fokuserar på bland annat nya bärare, förbättrad konjugering mellan antigen och bärare och nya antigen.

Uppstickare köps ut av GSK

ASP3772 är en vaccinkandidat som har utvecklats av Affinivax och Astellas. Det är ett kombinerat 24-valent protein- och polysackaridvaccin som syftar till förbättrad immunrespons då även bärarproteinet innehåller pneumokockrelaterade antigen.

Kliniska studier visar att ASP3772 tolereras väl och indikerar att vaccinkandidaten genererar liknande eller bättre immunrespons som prevnar-13 avseende de 13 gemensamma serotyperna samtidigt som det även genererar respons för ytterligare elva serotyper. Immunresponsen uppmättes som antikroppsaktivitet med OPA- och IgG-titrering. Värt att notera är att det hittills saknas tecken på avtagande effekt med fler serotyper.

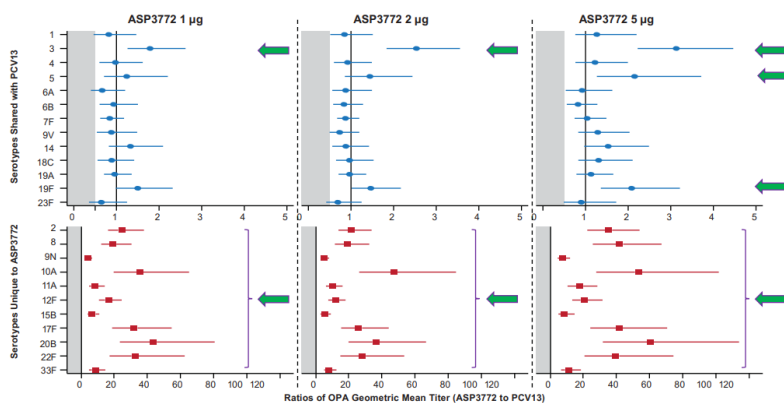
Under 2022 återtog Affinivax något överraskande rättigheterna till projektet i utbyte mot en upfrontbetalning om 65 MUSD och icke offentligtgjorda royalties och milstolpesersättningar. Affären fick sin förklaring när GSK i juni lade ett bud motsvarande 2,1 miljarder kontant plus ytterligare 1,2 miljarder USD i villkorade möjliga milstolpesersättningar. Affinivax har tidigare uppgett att de planerar för en fas III-studie som ska påbörjas under 2022.

Det återstår ännu att se om ASP3772 är mer effektivt än dagens pneumokockvaccin i pivotala studier, men resultaten hittills är över lag lovande. Produktionen förefaller komplex då det i likhet med konjugatvaccin krävs många individuella kombinationer av protein och polysackarider.

ASP3772 visar liknande eller bättre immunogenicitet än standardbehandlingen Pevnar 13 ("PCV13") och täcker fler varianter av bakterien

Immunogenicity of ASP3772 Was Better Than PCV13 for ST 3 at All Doses, STs 5 and 19F at ASP3772 5 µg, and All Unique STs: Similar to PCV13 for Remaining Shared STs

11



The point estimate is the ratio of the geometric means. Whiskers extend to the 95% confidence interval of the ratio. Gray area indicates ratio of 0.5 or below. Note different scales on ordinate axis.

Abbreviations: OPA, opsonophagocytic activity; PCV, pneumococcal conjugate vaccine.

Green arrows point to significantly higher ratio

Källa: Chichili, R., et al., "Safety and Immunogenicity of ASP3772, a Novel 24-Valent Pneumococcal Vaccine, in Older Adults", Presentation ECCMID July 2021.

Förbättrad konjugeringsteknologi gör snabba kliniska framsteg

Vaxcyte är ett amerikanskt forskningsbolag som utvecklar ett 24-valent konjugatvaccin för pneumokocker, VAX-24. Bolaget uppger att de har en teknik som möjliggör en mer specifik konjugering mellan bärare och antigen (polysackarider) jämfört med etablerade konjugatvaccin. Det möjliggör att värdens T-celler kan upptäcka fler epitoper på bärarproteinet vilket underlättar T-cellssvar. VAX-24 uppges också kräva en lägre mängd bärarprotein vilket är en fördel med multivalenta konjugatvaccin då det minskar risken för störningar i immunrespons enligt diskussionen ovan. Under hösten har Vaxcyte presenterat de första resultaten kring immunologisk effekt i människa (50–64 åringar) med bolagets vaccinkandidat VAX-24. Resultaten indikerar att VAX-24 åtminstone är "non-inferior" avseende immunogenicitet för samtliga serotyper som är gemensamma med

godkända vaccinet PCV-20. I tillägg tycks VAX-24 ge bättre respons för tre av de gemensamma serotyperna. Därtill mötes standardkriterierna för immunrespons för de fyra serotyper som är unika för VAX-24.

Sammantaget ger resultaten stöd för att VAX-24 är ett steg framåt för pneumokockerimmunisering och att vaccinet kan få en ledande roll på marknaden på ett par års sikt. Bolaget planerar att inleda kliniska studier i barn under nästa år. Vaxcyteaktien har ungefär dubblats sedan top-linerresultaten presenterades. Strax efter nyheten reste bolaget även omkring 600 MUSD i en riktad emission.

Vaxcyte har även ett 31-valent vaccin (VAX-XP) under utveckling som bolaget menar kan erbjuda immunisering för motsvarande över 90 procent av fallen av pneumokocksjukdomar i USA. Målet är att ansöka om klinisk prövning under andra halvåret 2023.

Måttlig men ökande affärsaktivitet

Förutom GSK:s storaffär ovan har det träffats ett begränsat antal licensaffärer rörande vaccinkonjugat inom pneumokockområdet. Affinivax har varit inblandad i flera. Det saknas uppgifter om det totala värdet på affärerna men upfrontbetalningarna har legat på 10 till 65 MUSD.

Samarbeten inom pneumokocker (vaccinkonjugat)

Licensgivare	Partner	Projekt	Fas	Värde (MUSD)	Upfront (MUSD)	Royalties
SK Chemicals	Sanofi	Vaccinkonjugat	Prekl.	Ospecc	23	Samutveckling
Affinivax	Astellas	MAPS	Prekl.	Ospecc	10	Ja, ospecc
Astellas	Affinivax	ASP 3772	Fas II	Ospecc	65	Ja, ospecc
Median				Saknas	23	

Källa: Bolagsinformation.

Nya typer av antigen kan vara nyckeln

I syfte att komma runt nackdelarna med polysackarider har det även utförts forskning på proteinvacciner som bygger på antigen som är konserverade över flera serotyper av pneumokocker. Exempel är:

- Pneumococcal histidine triad protein D (PhtD)
- Pneumolysin (Ply)
- Pneumococcal surface protein A
- Pneumococcal choline-binding protein A (PcpA)

Proteinbaserade vacciner är än så länge experimentella då effekt ännu inte har bekräftats i större kliniska studier. Ett exempel är GEN-004 (utvecklat av Genoccea) som innehöll tre proteinantigen från pneumokocker - SP0148, SP1912, och SP2108. I en fas II human challenge studie nåddes dock inte målsättningen om bättre skydd mot kolonisering i näsa och svalg jämfört med placebo.

Urval av godkända pneumokockvaccin och projekt i klinisk utveckling

Bolag	Vaccin	Teknologi	Serotyper	Bärare	Population
Merck	PPSV-23	Polysackarid	23	Nej	Vuxna
Pfizer	Pevnar-13	Konjugatvaccin	13	Modifierat difteritoxin	Barn/vuxna
GSK	Synflorix	Konjugatvaccin	10	Bakterie- och virusproteiner	Barn
Merck	Vaxneuvance	Konjugatvaccin	15	Modifierat difteritoxin	Vuxna
Pfizer	Pevnar-20	Konjugatvaccin	20	Modifierat difteritoxin	Vuxna
Serum institute of India	Pneumosil	Konjugatvaccin	10	Modifierat difteritoxin	Barn
GSK	AFX3772	Polysackarid + protein	24	Fusionsprotein	Fas II genomförd
Sanofi	PCV21	Konjugatvaccin	21	u.s.	Fas II
Vaxcyte	VAX-24	Konjugatvaccin	24	Modifierat difteritoxin*	Fas II
ImmBio	PnuBiovax	Proteinantigen	Universell	Nej	Fas I genomförd

Källa: Bolagsinformation. Clinicaltrials.gov, Carlsquare. *Specifikt utvecklad konjugeringsteknologi

Ab-01.12 potentiellt "first in class" vaccin inom pneumokocker

Aberas kandidat Ab-01.12 är modifierade membranvesiklar från salmonellabakterier som är taggade med två ännu inte offentliggjorda antigen från pneumokocker. Abera har valt ut antigen som är konserverade och gemensamma för alla serotyper. Ab-01.12 administreras nasalt bland annat med syfte att motverka kolonisering av bakterier i näsa och svalg.

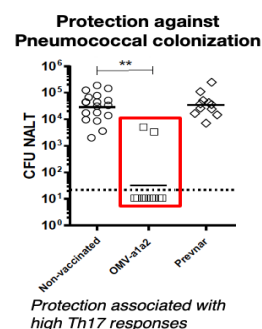
Prekliniska resultat visar att en tusendel så många bakterier lyckas kolonisera näsan jämfört med såväl ovaccinerade möss som möss vaccinerade med Pevnar (se nedan). Jämförelsen haltar visserligen något då Pevnar ges som en injektion och inte nasalt. Det finns också åtminstone en studie i människa som visar att Pevnar är väsentligt bättre än placebo mot kolonisering (serotyp 6B) vilket i viss mån motsäger det svaga utfallet för vaccinet i Aberas studie (Collins, A, et al, "First Human Challenge Testing of a Pneumococcal Vaccine", *Am J Respir Crit Care*, 2015). Dock understryker resultaten samtidigt att nasal administrering kan ge en viktig fördel som ett försvar i "första linjen".

Ab-01.12 ges nasalt...



Källa: Abera

... och skyddar bättre mot kolonisering i näsan än den ledande behandlingen Pevnar i musmodell (serotyp 4)



Källa: Abera

Abera har anlitat NorthX i Matfors för GMP-tillverkning för toxikologiska studier och studier i människa. Den anläggningen tillhörde tidigare Cobra Biologics men köptes nyligen av Flerie Invest. I samband med delårsrapporten för tredje kvartalet 2022 beskriver Abera processutvecklingen för Ab-01.12 som mycket lyckad. NorthX Biologics kommer att färdigställa material för den återstående prekliniska utvecklingen under hösten och Abera räknar med att kunna starta en tox-studie i början av 2023.

Liksom i all läkemedelsutveckling är säkerhet och effekt avgörande egenskaper. Toxiciteten för Ab-01.12 är inte fullt utredd och naturliga membranvesiklar

innehåller endotoxiner. Andra projekt baserade på membranvesiklar modifierar dessa för att mildra förmodad toxicitet. Det är också svårt att bedöma förutsättningarna för effekt på förhand eftersom vi inte vet vilka de utvalda antigenen är och de heller inte ingår i något godkänt vaccin.

Klinisk utveckling en utmaning men snabbspår kan aktualiseras

En stor knäckfråga för vaccinbolag är den kliniska utvecklingen. Ett exempel är Merck som genomförde sju studier med totalt 5 630 deltagare för VAXNEUVANCE (ett 15-valent konjugatvaccin) innan vaccinet förra året blev godkänt för immunisering av vuxna.

Konjugatvaccin gynnas av prejudikat av accelererade godkännanden

Då konjugatvaccin (PCV) är etablerade som guldstandard har nya PCV-vaccin något av en "gräddfil" då det tycks räcka med att visa att dessa åtminstone är lika bra som befintliga avseende immunogenicitet i friska deltagare. Sedvanliga fas III-studier behöver därmed inte utföras för att nå åtminstone ett preliminärt godkännande och lansering. För proteinbaserade vaccin finns risken att myndigheterna kan kräva kliniska prövningar med tiotusentals deltagare. Detta för att kunna påvisa åtminstone likartad effekt som den nuvarande standarden konjugatvaccin (i dagsläget Pevnar) avseende att förebygga verklig infektion och sjukdom. Bakgrunden är att det inte går att jämföra immunogenicitet för Pevnar med ett vaccin baserat på proteinantigen från pneumokocker och att enbart immunsvår/antikroppar därför inte kan användas som ett surrogatmått på effekt.

Vägen för Ab-01.12 ännu inte utstakad

Vi skönjer dock en ljusglimt då Ab-01.12s väg mot pivotala kliniska studier i stället kan gå via en större human challenge fas II-studie som genomförs antingen av Abera själva eller av en större partner. Abera har själva indikerat att upplägget kan komma att användas redan i den tidiga kliniska utvecklingen. Human challenge studier går ut på att utsätta vaccinerade deltagare för pneumokocker under kontrollerade former. Det vanligaste är i näsan, vilket torde passa ett nasalt vaccin som Ab-01.12 som hand i handsken. Genom att mäta förekomsten av bakterier, kan sådana studier ge en jämförelse hur väl olika vacciner skyddar mot kolonisering. En nackdel med human challenge är att det troligen är utmanande att testa för samtliga relevanta serotyper av pneumokocker. För det skulle mycket stora studier krävas. Eftersom Ab-01.12 inte riktar sig mot polysackarider är det dock möjligt att myndigheterna godtar att studien inkluderar endast ett mindre urval av serotyper.

Det går också att spekulera i att Ab-01.12 även skulle kunna gå hela vägen till ett Accelerated Approval/villkorat godkännande med kolonisering som en surrogatmarkör, vilket i så fall vore ett snarligt "snabbspår" som råder för konjugatvaccin.

Immunonkologi

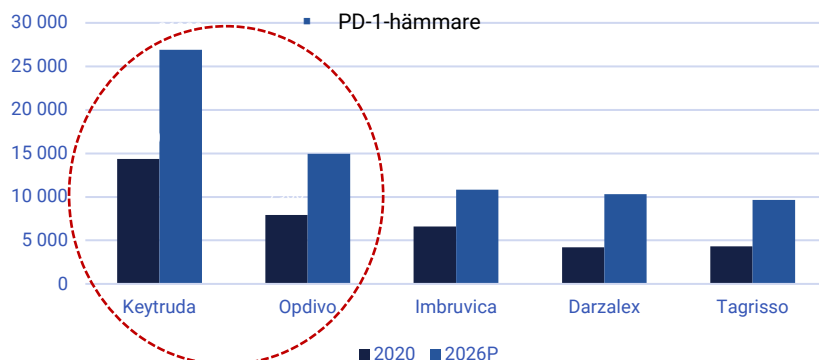
Hett område men framgång koncentrerad till få klasser

Det är ingen överdrift att hävda att immunonkologi har svarat för det viktigaste genombrottet för cancerbehandling, och kanske även för läkemedelsområdet i stort, under det senaste årtiondet. Försäljning av immunonkologiska läkemedel växer med i genomsnitt 20 procent per år och väntas uppgå till 100 miljarder USD år 2026 (Källa: Evaluate Pharma). Generellt handlar det om att förbättra immunförsvarets respons mot cancer. Beroende på om det är solida tumörer eller blodcancer som ska behandlas har olika strategier visat sig olika framgångsrika:

I **solida tumörer** har checkpointhämmare ("toleransbrytare") varit den överlägset mest framgångsrika modaliteten. De är antikroppar som blockerar tumörers förmåga att överföra immunvägblockerande signaler till immunförsvarets soldater, T-cellerna. Checkpointhämmare har medfört stora behandlingsfördelar i bland annat malignt melanom, lungcancer och njurcancer och kan kombineras med andra

cancerterapi som cellgifter. Den största subklassen, så kallade PD-1 hämmare, spås sälja för över 40 miljarder USD 2026. De ledande PD-1-hämmarna Keytruda och Opdivo kommer i det scenariot att vara de två bäst säljande cancerläkemedlen, se nedan.

De bäst säljande cancerbehandlingarna 2026P (miljoner USD)



Källa: Evaluate Pharma World Preview 2021

I **blodcancer** är det mest framgångsrika angreppsättet i stället att modifiera T-celler så att de blir mer målstyrda mot cancerceller. Konceptet benämns adoptiv T-cellsterapi och det främsta exemplet är "Chimeric Antigen Receptor T-cells" eller CAR-T. En CAR-T-cell kan förenklat beskrivas som en korsning av en T-cell och en antikropp. Marknaden för CAR-T-är i dag jämförelsevis liten, de fem behandlingar som är godkända säljer för ungefär 1,5 miljarder USD (rullande tolv månader per 3 kv. 2021). Den väntas dock växa mycket kraftigt till över sju miljarder USD 2024 enligt konsensusprognoser sammanställda av Evaluate Pharma som ett resultat av att nya behandlingar når marknaden och att CAR-T-terapi godkänns för nya indikationer.

Dagens immunonkologiska arsenal behöver kompletteras

Även om checkpointhämmarna stått för betydande framgångar kliniskt och kommersiellt så svarar majoriteten av patienterna inte på behandling. För effekt krävs att det finns ett visst mått av immunsvaret från början och att det kan återuppväckas med checkpointblockad. Det sätter ljuset på kombinationsbehandlingar. Enligt Informa pågår nästan 4 700 kliniska prövningar i immunonkologi (juli 2021).

Tumörer kategoriseras ofta som "heta" eller "kalla" beroende på om aktiverade T-celler är närvarande. Om tumörer kan göras heta förbättras förutsättningar för att patienterna kan gynnas av behandling med checkpointhämmare.

Det finns olika strategier för att uppnå detta. En är att förmå T-cellerna att känna igen tumörerna genom att exponera immunförsvaret mot antigen som uttrycks på tumörens yta (exempel vacciner, onkolytiska virus men också cellgiftsbehandling). Ett annat är att öka trafiken av T-celler till tumörer och där öka infiltrationen av T-celler. Ett tredje sätt är att expandera antalet T-celler som har tumörspecificitet (det främsta exemplet är CAR-T-cellterapi).

Nytt hopp för individanpassat cancervaccin

Förutom vaccin mot infektionssjukdomar utvecklar Abera även terapeutiska cancervaccin baserade på tumörantigen, i första hand så kallade neoantigen. Liksom för pneumokockprojektet är tanken att dessa ska uttryckas på OMV:er som fungerar som bärare och adjuvant.

Neoantigen är antigen (proteiner) som bär på mutationer som är unika för en patients tumör. Genom att rikta immunterapi mot neoantigen kan behandlingen i teorin komma runt central immuntolerans (dvs att antigen tolereras av immunförsvaret, framför allt om den tolkas som egen vävnad) och göras tumörriktad samtidigt som påverkan på frisk vävnad minimeras. Extern preklinisk forskning har visat att tumörantigen framgångsrikt kan uttryckas på ytan av OMV:er och utlösa en anti-tumörrespons hos immunförsvaret, visserligen med en annan teknik än BERA (Cheng, K., et al, "Bioengineered bacteria-derived outer membrane vesicles as a versatile antigen display platform for tumor vaccination via Plug-and-Display technology" *Nature Communications*, 2021).

En utmaning är att identifiera relevanta neoantigen som finns i tillräcklig mängd och som kan upptäckas av T-celler. Endast en bråkdel av alla tumörmutationer upptäcks naturligt av immunförsvaret (Lang, F., et al, "Identification of neoantigens for individualized therapeutic cancer vaccines", *Nature Reviews Drug Discovery*, 2022). En annan utmaning är att ett individanpassat cancervaccin baserat på neoantigen, riskerar att bli dyrt att tillverka. Individanpassningen kan också medföra en högre risk för att vaccinfremställningen misslyckas, vilket har varit ett visst problem med andra typer av individanpassade cancerbehandlingar, som CAR-T.

Cancervaccin baserade på mer generella tumörantigen har inte övertygat i den kliniska utvecklingen, vilket har bidragit till ett ökat intresse för neoantigen i stället. Det finns i dagsläget inga godkända cancerbehandlingar baserade på neoantigen. Det pågår dock klinisk utveckling, företrädesvis i kombination med annan immunterapi.

- Ett exempel är det neoantigenbaserade peptidvaccinet **NEO-PV-01** som har utvecklats av Neon Therapeutics (nu del av BioNTech), där T-cellsrespons mot neoantigen och lovande tumörrespons i kombination med checkpointhämmaren Opdivo har observerats (Zaidi, N. et al "Can Personalized Neoantigens Raise the T Cell Bar?", *Cell*, 2020). Studien var inte kontrollerad och de patienter som ingick i studien var relativt sett friska för att vara en fas I-studie i cancer.
- Det kanske mest lovande spåret tycks emellertid vara mRNA-teknik. Moderna Therapeutics utvecklar ett mRNA-baserat cancervaccin (**mRNA-4157**) som kan förse med 34 antigen. I ett litet urval av huvud-hals-cancerpatienter har uppmuntrande effektsignaler (50 procent objektiv tumörrespons) rapporterats när vaccinet kombinerats med checkpointhämmaren Keytruda. Resultaten ska tolkas med försiktighet mot bakgrund av det mycket begränsade urvalet men de är konkurrenskraftiga jämfört med behandling med enbart checkpointhämmare. Inga allvarliga biverkningar med mRNA-vaccin förefaller ha observerats i cancerpatienter.

Tyska BioNTech utvecklar individualiserade cancervaccin baserade på mRNA-teknik med en tillverkningsprocess kallad iNeST (Individualized Neoantigen Specific Immunotherapy). Den kliniska kandidaten **BNT122** kan laddas med upp till 20 antigen. Klinisk utveckling pågår i första linjens behandling av avancerat melanom i kombination med pembrolizumab, och som monoterapi i adjuvant kolorektalcancer. Uppföljning visar på T-cellsrespons, men tumörresponsen i de tidiga studier som slutförts har varit modest (dock i svårt sjuka patienter).

Urval resultat med neoantigenbaserade cancervaccin

Projekt	Fas	Patienter	N (patienter)	ORR %	PFS, mån
NEO-PV-01 + nivolumab	1	Melanom, lungcancer, blåscancer, m1-2L*	82	27-59%	5,8-23,5
mRNA-4157 + pembrolizumab	1	Spridd HPV-negativ huvudhalscancer	10	50%	9,8
BNT122 + atezolizumab	1	Solida tumörer, sent stadium, många tidigare behandlingar	132	8%	u.s.

Källa: Bolagsinformation. ORR: Tumörrespons, PFS: Progressionsfri överlevnad. * Spridd cancer, första eller andra linjens behandling

BioNTech uppger att ett individualiserat vaccin tar sex veckor att tillverka. Det är några veckor längre än för exempelvis andra individualiserade cancerbehandlingar, som adoptiv T-cellerterapi i form av CAR-T. Vid sidan av effekt är en snabb "turn-around" från tumörprov till vaccinering troligen avgörande för om neoantigenvaccin så småningom ska kunna nå ett genombrott.

Höga kontantersättningar i Neoantigensamarbeten

Trots att historiken för cancervaccin är ganska nedslående förefaller det fortfarande finnas en ganska utbredd tro på och intresse för angreppsättet. Det åskådliggörs av de samarbeten som har träffats på området inom neoantigenvaccin:

- 2016 upprättades ett joint-venture mellan BioNTech och Roche rörande utveckling av kandidater från iNeST. BioNTech erhöll 310 MUSD i upfrontbetalningar och tidiga milstolpesersättningar.
- 2018 inledde Moderna och Merck ett joint-venture rörande ett samarbete kring mRNA-baserade cancervaccin. Merck betalade 200 MUSD i en upfrontbetalning.

Båda dessa affärer träffades i preklinisk utvecklingsfas. De har karaktären av joint-ventures vilket påverkar villkoren jämfört med traditionella licensaffärer inom biotech, exempelvis är sannolikt upfrontbetalningen högre än normalt.

- En kanske mer iögonfallande affär är Roches samarbete med Vaccibody som träffades 2020 för ett neoantigenvaccin baserad på DNA-plasmid. I en mer konventionell licensaffär erhöll Vaccibody 200 MUSD i upfront- och tidiga milstolpesersättningar för VB10.NEO i tidig klinisk fas.

Samarbeten inom neoantigenbaserade cancervaccin

Licensgivare	Partner	Projekt	Fas	Värde (MUSD)	Upfront (MUSD)	Royalties	Datum
BioNTech	Roche	mRNA (iNeST)	Prekl.	Ospecc	310	Samutveckling	Sep-16
Moderna	Merck	mRNA	Prekl.	Ospecc	200	Ja, ospecc	Jun-16
Vaccibody	Genentech	DNA-plasmid vektor	1	715	200	låga tvåsiffriga	Oct-20
Median				715	200		

Källa: Bolagsinformation.

Samarbete med belgiska myNEO

Abera meddelade nyligen att bolaget tecknat avtal om ett samarbete inom Neoantigenområdet med myNEO som har utvecklat en tumorscreeningplattform för att identifiera, välja ut och prediktera neoantigen. Det senare är analyser för att bedöma sannolikhet för T-cellsrespons baserat på egenskaperna hos de peptider som utgör neoantigen. En fungerande screening är avgörande för att kunna framställa individanpassade cancervaccin och omfattar t ex förmåga att binda till MHC molekyler för att kunna upptäckas av T-celler.

Bakterier i cancerbehandling?

Att använda bakterier eller bakteriekomponenter som immunterapi vid cancer kan låta motsägelsefullt alternativt riskabelt, men är i själva verket långt ifrån någon

ny idé. En av de första dokumenterade immunterapierna bestod av försvagade bakterier (exempelvis "Coley's toxins" på 1890-talet). BCG är en försvagad form av *Mycobacterium bovis* som finns i boskap och som sedan 1970-talet har använts för att behandla tidiga former av blåscancer för att motverka återfall.

Bakteriella membranvesiklar har tydliga immunogena egenskaper, upptäcks lätt av immunförsvaret och triggar en immunrespons. En möjlig risk är att de "blir offer" för anti-drog-antikroppar och rensas ut av immunförsvaret innan en tillräckligt stark T-cellsrespons aktiverats. mRNA-vaccin kan administreras på flera sätt men injektion i lymfnoder är den föredragna administreringsmetoden delvis för att komma runt en sådan problematik och maximera chansen till effekt. Abera använder salmonellavesiklar, och salmonella är en bakterie som är mycket spridd i världen. Dock är salmonellabakterier "duktiga" på att trycka ned immunförsvaret och det är svårt att uppnå immunitet vilket i sin tur talar för att salmonellabaserade vaccin är en framkomlig väg.

Indikationer

Aberas arbete inom immunonkologi följer två parallella spår, dels utveckling av cancervaccin, dels som ett koncept för drug delivery att leverera immunterapi. Vi bedömer att den mest lukrativa vägen sannolikt är att utveckla egna neoantigen-vaccin snarare än att licensiera ut teknologin.

Neoantigenvaccin är teoretiskt sett "plattformer" som kan användas i många cancerformer. Utmaningen är att identifiera relevanta antigen för varje specifik patient och cancerform. Den potentiella nyttan är förmodligen störst i solida tumörer då det inom många blodcancersjukdomar redan finns relativt effektiva målstyrda behandlingar. Logiskt sett skulle tumörer som präglas av mycket mutationer ("high tumor mutational burden" - TMB) (som t ex lungcancer och melanom) kunna vara intressanta för cancervaccin men i forskning har inte något entydigt samband mellan TMB och svar på immunterapi kunnat påvisas. I den kliniska utvecklingen har fokus inte desto mindre legat på bland annat lungcancer och melanom.

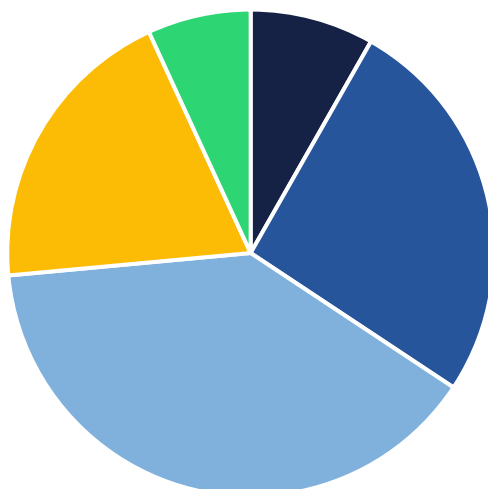
Abera har ännu inte specificerat vilka cancerindikationer den kliniska utvecklingen kommer att inriktas på. Vi antar preliminärt lungcancer och kolorektalcancer då vi förstår att Abera åtminstone utvärderar dessa som potentiella fokusområden. Vi väljer dock tills vidare att inte inkludera indikationer som melanom, där immunterapi visserligen ofta utvärderas i kliniska studier men där konkurrensen är stor från såväl godkända behandlingar som pipelineprojekt

Immunoterapi ger rational i lungcancer

Immunoterapi har fått ett stort genomslag i lungcancer, den till antalet dödligaste cancerformen. Ofta upptäcks den sent när kirurgi inte längre är möjligt. Den största marknaden är spridd icke-småcellig lungcancer, som motsvarar cirka 30 procent. Det är dock ett svårt område att ta sig in på då en ny behandling, som monoterapi eller kombination, måste vara bättre än guldstandarderna PD-1-antikropp i kombination med kemoterapi. Även om checkpointhämmare fördubblar femårsöverlevnaden i patienter med högt uttryck av PD-L1-liganden i tumörer, finns det dock fortfarande ett medicinskt behov av mer effektiva behandlingar i denna svåra och tyvärr relativt sett vanliga cancersjukdom.

Den mest logiska kombinationen är med PD-1 i första linjen (de med högt uttryck av PDL1) i patienter som annars får pembrolizumab som monoterapi. I viss mån är det ett krympande segment då allt fler får kombination PD-1 och kemoterapi direkt. I senare linjer används checkpointhämmare i gengäld sparsamt. En utmaning i den kliniska utvecklingen är att det kan vara svårt att rekrytera patienter i första linjen.

Uppskattad fördelning marknad för spridd icke-småcellig lungcancer (patienter)



- 2L efter PD-1 monoterapi
- 2L+ docetaxel
- 1L PD-(L)1 +/- kemo
- 1L övriga
- 2L+ övriga

Källa: Carlsquares bedömning. 1L, 2L: Första och andra linjens behandling

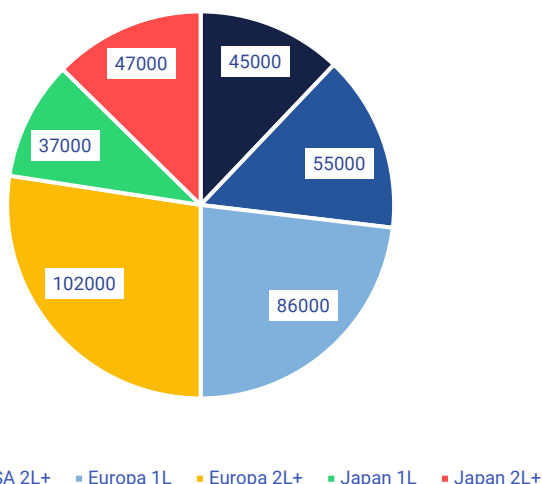
Vi uppskattar läkemedelsmarknaden inom spridd lungcancer för patienter som saknar drivande mutation till ~200 000 patienter i första linjen och ~140 000 patienter i andra och senare linjer (sett till de sju största läkemedelsmarknaderna i USA, Europa och Japan). Vi antar att ungefär 2/3 i första linjen får anti-PD-(L)1 antikroppar. En minoritet av dessa, kanske 30 procent, med högt tumöruttryck av PD-L1, antar vi får monoterapi. Det ger en målpopulation på 40 000 per år.

Framgångar för viss patientgrupp i spridd kolorektalcancer

Kolorektalcancer är den av de vanligaste cancersjukdomarna. I USA diagnostiseras 151 000 nya fall per år. Cellgiftsbehandlingar som FOLFOX eller FOLFIRI används oftast som adjuvant behandling efter kirurgi eller vid avancerad cancer, men målstyrda behandlingar som angiogeneshämmaren bevacizumab är även vanliga. Till skillnad från lungcancer har immunterapi endast haft begränsade framgångar. Detta i en subgrupp, med tumörer av typen microsatellite-instability-high (MSI-H). Denna genetiska undergrupp kännetecknas av oförmågan att reparera spontana mutationer och en hög tumörmutationsbörda. I kliniska prövningar har checkpoint-hämmare visat en fördel hos dessa patienter. År 2020 godkände FDA pembrolizumab som en förstahandsbehandling som monoterapi för patienter med inoperabel eller metastaserad mikrosatellitinstabilitet-hög (MSI-H) eller mismatch reparationsbrist (dMMR) kolorektal cancer. MSI-H representerar cirka 15 procent av alla kolorektalcancerpatienter och 5–6 procent av avancerade fall. För Aberas neoantigenprojekt ser vi avancerad cancer med återfall/refraktära patienter som målpopulation i första hand.

Vi uppskattar att den andra linjen representerar ungefär en tredjedel av läkemedelsbehandlade patienter med avancerad kolorektalcancer totalt. Om man antar en liknande fördelning för MSI-H-undergruppen, motsvarar den totala adresserbara marknaden cirka två procent av läkemedelsbehandlade patienter i stadium IV (eller knappt 8 000 patienter per år på de sju stora läkemedelsmarknaderna).

Marknad för spridd kolorektalcancer (läkemedelsbehandlade patienter)



Källa: Isofol Medical/Global Data, Carlsquare

Sektorkollegor och företag i referensgruppen

Listade branschkollegor

Kommersiellt domineras vaccinn marknaden av ett fåtal stora läkemedelsbolag, som GSK, Merck, Pfizer och Sanofi. Under pandemin har BioNTech och Moderna även gjort enorma språng i och med genombrottet för mRNA-baserade vacciner. Med kraftigt förstärkta finanser tack vare intäkter från Covid-19-vaccinerna Comirnaty och Spikevax utvecklar dessa bolag nu vacciner för en rad olika infektionssjukdomar, som influensa, RSV och HIV. Dessutom utvecklar de terapeutiska cancer vacciner.

Vaxcyte

Vaxcyte är ett amerikanskt bolag som utvecklar utmanare till dagens konjugatvaccin för pneumokocker. Detta baserat på en ny konjugeringsteknologi som syftar till att möjliggöra en mer effektiv presentation av antigen. Bolaget bedriver två kliniska studier i pneumokocker varav en fas II-studie i personer över 65 år. Vaxcyte värderas till motsvarande 26 miljarder SEK (Entreprise Value) och hade över 360 MUSD i kassan vid utgången av 3 kv. 2022.

Expres2ion Biotech

Expres2ion Biotech utvecklar och tillverkar komplexa protein för vacciner och diagnostik, med fokus på virusliknande partiklar. De längst utvecklade projekten är Covid-19-vaccin och bröstcancer vacciner i fas 2.

Nykode Therapeutics

Norska Nykode Therapeutics hette tidigare Vaccibody och utvecklar immunterapier. Det inkluderar VB10.NEO, ett neoantigenbaserat cancer vacciner. Således är Nykode en möjlig referens för Aberas cancerprojekt. Nykode har träffat en rad licensavtal och samarbeten med Genentech, Regeneron och Nektar. Bolaget bedriver för närvarande klinisk utveckling i fas 2.

Eurocine Vaccines

Eurocine är ett vaccinutvecklingsbolag med drygt 20 år på nacken. Tidigare har klinisk utveckling bedrivits med ett nasalt influensavaccin som dock avbröts 2018 efter motgångar i kliniska studier. Fokus ligger nu på ett vaccinprojekt rörande klamydia som är i preklinisk fas.

Sprint Bioscience

Sprint Bioscience är ett forskningsföretag med fokus på utveckling av nya läkemedelskandidater, företrädesvis småmolekyler som fungerar som kinashämmare för cancerbehandlingar. Bolaget har varit framgångsrikt med att sluta licensavtal för projekt redan före klinisk utveckling, med exempelvis Bayer, Deciphera och LG Chem.

CombiGene

CombiGene utvecklar genterapibehandlingar för CNS-sjukdomar och metabola sjukdomar. Forskningen befinner sig i preklinisk fas. Bolaget har redan träffat ett licensavtal i preklinisk fas med Spark Therapeutics rörande epilepsiprojektet CG01 med ett potentiellt värde om upp till 328 MUSD.

Elicera Therapeutics

Elicera utvecklar cancerbehandlingar i form av cellterapi (CAR-T) och onkolytiska virus. Bolaget har en teknologi för att förstärka immunrespons baserat på ett bakteriellt antigen. Klinisk utveckling (fas I) pågår.

Lipigon Pharmaceuticals

Lipigon Pharmaceuticals AB (publ) utvecklar läkemedel mot lipidrelaterade sjukdomar. Företagets produktportfölj består bland annat av Lipisense-projektet för behandling av svår hypertriglyceridemisjukdom och familjärt kylomikronemisyndrom och ett genterapiprojekt för lipodystrofi, en sällsynt sjukdom med förändrad fettfördelning i kroppen. En fas I-studie har nyligen inletts för Lipisense.

Värdering, referensgrupp

Referensgruppen ovan utgör en heterogen grupp där vi tagit hänsyn till indikation, verkningsmekanism och klinisk utveckling för att hitta någorlunda relevanta jämförelseobjekt. Värderingen är tydligt kopplad till utvecklingsfas och även extern validering i form av partnersamarbeten och ägarbild. Det indikerar enligt vår mening att Aberas värdering inte sticker ut jämfört med andra svenska bolag i motsvarande (preklinisk) fas. Dock talar jämförelsen för att steget in i klinisk fas kan bli en tydlig värdedrivare.

Värdering referensgrupp (MSEK)

Bolag	EV (MSEK)	Fas
Vaxcyte, Inc.	33 978	2
ExpreS2ion Biotech Holding AB (publ)	282	2
Nykode Therapeutics AS	5 318	2
Sprint Bioscience AB (publ)	-3	0
Elicera Therapeutics AB (publ)	44	1
Eurocine Vaccines AB (publ)	10	0
CombiGene AB (publ)	38	0
Lipigon Pharmaceuticals AB (publ)	8	1
Toleranzia AB	66	0
Median	44	
Abera	52	

Källa: S&P Capital IQ

Värderingsgapet mot Vaxcyte är anmärkningsvärd (även om data ovan från S&P Capital IQ inte inkluderar likvid från den senaste riktade emissionen – EV är snarare omkring 26 miljarder enligt vår uppskattning). Vi tror att flera faktorer spelar in.

- **Klinisk utveckling.** Vaxcyte utvecklar sitt pneumokockerprojekt i ett högt tempo och har redan presenterat fas II-resultat för vuxna mellan 50 och 65 år

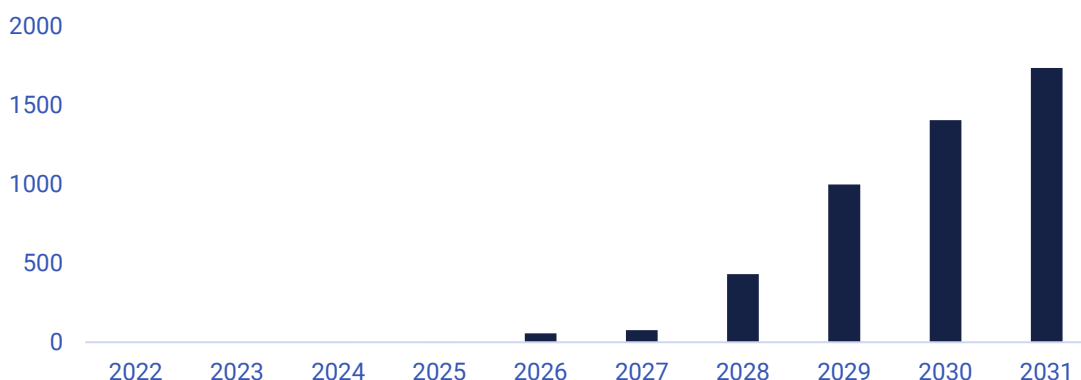
och inlett en randomiserad fas II-studie med målet att rekrytera 200 patienter i åldern 65 år och äldre. Förutom den ledande kandidaten VAX-24 i pneumokocker i klinisk utveckling har Vaxcyte flera projekt i preklinisk utveckling, vilket inkluderar ett ytterligare (31-valent) pneumokockvaccin.

- **Investerat kapital och finansiell ställning.** Aktieägare har hittills investerat motsvarande över 13 miljarder kronor i Vaxcyte. Den finansiella ställningen är stark med 366 MUSD i kassa och finansiella investeringar per den 30 september, exklusive 651 MUSD som restes i en riktad emission i slutet av oktober. Som en jämförelse finns det inget svenskt biopharmabolag med en lika stor nettokassa och det tyder på en stor finansiell uthållighet. Störste ägare är Fidelity. Därtill finns en rad specialistinvestorer inom Life Science som RA Capital och Abingworth i ägarlistan liksom Roche och Novo Holdings.
- **Validering.** Som vi beskrivit ovan har Vaxcyte nyligen presenterat lovande fas II-resultat i kontrollerade studier i en vuxen population. Konjugatvaccin är kliniskt och kommersiellt validerade i pneumokocker och de första kliniska resultaten tyder på att Vaxcytes konjugeringsteknologi kan innebära viktiga förbättringar jämfört med befintliga vacciner.

Vår slutsats är att den mycket stora värderingsskillnaden framför allt beror på att investerare ser en betydligt högre chans till lansering för VAX24 än för Ab-01.12. Det förefaller även som att marknaden bedömer att Vaxcyte kan gå till marknaden på egen hand eller i alla fall nå ett samarbete där bolaget kan erhålla höga royaltyandelar. Därmed skulle Vaxcyte få en större andel av kakan jämfört med fallet med en tidig utlicensiering. Därtill har Vaxcyte ett tidsmässigt försprång och de första stora försäljningsintäkterna kan därmed möjligen ligga närmare i tid.

Vaxcyte är som sagt ännu i klinisk utveckling men enligt konsensusestimater sammanställda av S&P Capital IQ förväntas intäkter på cirka en miljard USD redan 2029. Således värderas Vaxcyte till omkring en gång förväntade intäkter vid denna tidpunkt (EV).

Konsensusprognoser för Vaxcyte, intäkter (MUSD)



Källa: S&P Capital IQ

Prognoser

Historiskt har Aberas kostnader varit mycket låga tack vare forskningsstöd. Vi bedömer att bolaget är finansierat för att slutföra preklinisk utveckling. Vaccin-området är i snabb utveckling vilket kan gynna Abera och vi räknar med en möjlig licensaffär efter en genomförd fas I/II-studie. Totalt för portföljen ser vi en möjlig mångmiljardpotential, i dollar räknat.

Prognoser för intäkter och lönsamhet

Fokus på Ab-01.12

Fokus för den operativa verksamheten ligger på förberedelser inklusive prekliniska studier och produktion för att ansöka om start av kliniska studier för Ab-01.12, vilket vi räknar med sker under 2023. En stor post blir processutveckling och tillverkning av kliniskt material i samarbete med NorthX (se ovan).

Likartade projekt för biologiska läkemedelskandidater tenderar att vara ganska kostsamma, exempelvis uppåt 30 MSEK för antikroppar, ofta till och med högre för cell- och genterapier. Tillverkningen av modifierade membranvesiklar är dock relativt sett mindre komplicerad än t ex antikroppar då man använder bakterier. Produktiendelen har visserligen historiskt sett varit en utmaning, i gengäld krävs en ganska liten mängd vesiklar per dos. Vaccin ges också i lägre doser jämfört med till exempel terapeutiska antikroppsbehandlingar. Membranvesiklar används redan för vaccinering mot meningokocker vilket visar att storskalig tillverkning är möjlig. Abera antyder att kostnaden blir lägre än tidigare budgeterat genom NorthX-samarbetet men att det inbegriper att vissa kostnader för processutvecklingen skjuts på framtiden. Sammantaget tolkar vi det som att kostnaden för Abera blir klart lägre än benchmark för biologiska läkemedel.

En viktig post blir den första kliniska studien i pneumokocker. Vi utgår från att den första studien i människa utreder säkerhet och immunogenicitet i friska personer. I vaccnutveckling görs relativt stora, ofta randomiserade studier, redan tidigt i utveckling. Några relevanta exempel från området pneumokocker är:

- För ett trivalent proteinvaccin (riktat mot antigenen **PcpA, PhtD och PlyD1**) genomfördes en randomiserad studie i friska personer inkluderande vuxna, spädbarn samt barn i ettårsåldern. Totalt 260 personer ingick i studien.
- Affinivax och Takeda genomförde en fas I-studie med **ASP3772** i 126 friska vuxna deltagare med Pevnar-13 som kontroll. Doseringen uppgick till upp till 5 mikrogram per polysackarid som en singeldos.
- Vaxcyte genomförde en fas I-studie i vuxna friska frivilliga (18 till 49 år) med **VAX-24**, N=64 med Pevnar-20 som kontroll. Doseringen var bara 0,11 mikrogram per polysackarid.

Abera uppger att man kommer att arbeta med Radboud University för den inledande kliniska utvecklingen. I planen för samarbetet ingår bland annat en "human challenge" studie i fas IIa, det vill säga att friska deltagare som vaccinerats utsätts för smittämnen för att få tidig evidens kring klinisk effekt, med kolonisering som ett surrogatmått. Det finns exempel på att liknande studier har utförts på området för att mäta skyddet mot kolonisering från Pevnar-13 men även för experimentella vaccin baserade på proteinantigen. Abera uppger en förväntad kostnad på 14 till 18 MSEK för en fas I-studie i pneumokocker.

Inom onkologi har bolaget tidigare haft som mål att inleda klinisk utveckling under 2023, men det är troligen väl optimistiskt. Vägen dit går via utveckling av en screening- och upptäcktsmetod för att identifiera relevanta neoantigen, proof of concept-studier och prekliniska toxikologistudier. Som referens bedriver BioNTech och Roche tillsammans en fas Ia/Ib-studie i solida tumörer som är

färdigrekryterad (272 patienter). Moderna bedriver en fas I-studie i solida tumörer med mål att rekrytera 142 patienter. I båda fallen ingår doseskaleringsdel med pembrolizumab. I exemplen ovan är fas I-studierna ovanligt stora. Bolagen satsar uppenbarligen för att få fram ett övertygande proof of concept i ett relativt tidigt skede. Moderna använde sig dock av ett mer traditionellt upplägg för doseskaleringen med bara två armar om totalt 36 personer (en monoterapiarm och en kombinationsarm).

På cancerområdet tenderar studierna att vara mindre omfattande än t ex inom infektion, i gengäld är kostnaden per patient hög. Studier pekar på en genomsnittlig kostnad på 0,5 till 1 MSEK per patient.

Nedan redovisar vi förväntad kostnadsutveckling, där FoU-kostnader är riskjusterade då de är kopplade till att Abera får grönt ljus och kan erhålla resurser för klinisk utveckling från och med nästa år.

Forskningen bakom Aberas teknologi har historiskt till stor del finansierats genom anslag. Hittills under 2022 har Abera beviljats 1,3 MSEK från bland annat Vinnova för produktionsutveckling av ett pneumokockvaccin. Vi har inte räknat med något ytterligare stöd och vet inte vilka ansökningar som gjorts men vi tror att Abera är väl positionerade för att beviljas mer forskningsstöd. I delårsrapporten för det andra kvartalet meddelades dock att pneumokockprojektet trots lovord sållats bort i hård konkurrens vad gäller stöd från EU:s Horizon-program.

Givet att en eller flera av de planerade kliniska studierna blir framgångsrika ser vi utsikter till att de interna projekten kan utlicensieras på några års sikt. I vårt bas-scenario räknar vi med att det inträffar från och med 2025.

Kostnadsprognoser (MSEK) riskjusterade



Vi räknar med utlicensiering av projekt från 2025 och därefter en flack kostnadsutveckling

Källa: Bolagsinformation och Carlsquare prognoser

Projektantaganden

Pneumokockprojektet - Ab-01.12

I klinisk utveckling utvärderas vaccinkandidater för pneumokocker först i vuxna och blir därför vanligen också först godkända för en vuxen population. Vi räknar med att samma ordning även kommer att vara aktuell även för Ab-01.12.

Den lägst hängande frukten är att ersätta Pneumovax som används för den vuxna marknaden som komplement till konjugatvaccin. Den främsta fördelen med rena polysackaridvaccin som Pneumovax är att de täcker fler serotyper än dagens konjugatvaccin, även om gapet krymper allt mer. En tydlig nackdel är att antikroppssvar i gengäld förefaller sämre jämfört med konjugatvaccin för de serotyper som är överlappande. Framför allt är effekten inte särskilt långvarig.

Även om Ab-01.12 inte riktar sig mot polysackarider tycks den ha förutsättningar att skydda mot fler pneumokockvarianter än Pneumovax. Då molekylerna har proteiner som bärare och antigen borde den även ha bättre förutsättningar för att

skapar ett "immunologiskt minne" vilket är vad som eftersträvas med långtidsverkande vaccin.

Trots allt är det emellertid marknaden för tidigare ovaccinerade som så klart hägrar mest, i synnerhet vaccinering av spädbarn, då de blir vaccinerade i hög grad. Som vi diskuterat ovan finns det en risk att mer omfattande studier och myndighetsgranskning kan krävas för kandidater som baseras på antigen som inte ingår i tidigare godkända vaccin. Det skulle i sin tur påverka tidslinjer för, och sannolikhet att nå framgång i, utvecklingen av Ab-01.12.

Ett antagande om marknadsandel i detta tidiga skede är behäftad med stor osäkerhet. Även om Prevnar dominerar i dagsläget ökar konkurrensen successivt (om än långsamt), och det finns några potentiella utmanare i pipeline. För närvarande ser GSK/Affinivax med ASP3772, ett kombinerat protein- och polysackaridvaccin, ut att vara det starkaste kortet. Ingen fas III-studie har påbörjats, men Affinivax har tidigare angett som målsättning att inleda en sådan under 2022. En fas II-studie pågår för närvarande i spädbarn.

Frågan är hur marknadsstrukturen kommer att se ut på sikt och om ett vaccin kommer att fortsätta dominera, i likhet med Prevnar för närvarande, eller om marknaden kommer att vara mer jämnt fördelad på flera typer av vaccin. Vi tror på det sistnämnda och att nya vaccin kommer att kunna växa på Prevnars kostnad.

Antaganden om toppförsäljning Ab-01.12

2038P	USA	Europa	Kina	Totalt
65-åringar, incidens	4009000	5705000	15531000	25245000
Andel som vaccineras	69,0%	69,0%	25,0%	
Riskgrupper 18-64, incidens	1337000	1903000	5181000	8421000
Andel som vaccineras	23,3%	23,3%	23,3%	
Vuxna första vaccineringsår, per år	3077760	4379791	5089816	12547367
Ab-01.12 andel	30%	30%	15%	
Vuxna vaccinerade Ab-01.12	923000	1314000	763000	3000000
Nettointäkt per vaccinerad, USD	179	47	47	
Försäljning, MUSD	166	61	36	262
Födslar	4413000	6898000	18779000	11311000
Andel som vaccineras	82%	82%	82%	
Ab-01.12 andel	25%	25%	13%	
Barn vaccinerade Ab-01.12	909000	1421000	1934000	4264000
Nettointäkt per vaccinerad, USD	717	186	186	
Försäljning, MUSD	652	265	361	1278
Total försäljning, MUSD	820	330	400	1550

Källa: Carlsquare

Som vi tidigare beskrivit utgör den vuxna befolkningen en mindre del, kanske 20 procent, av pneumokockermarknaden. I USA har dock vaccinrekommendationer till äldre fått ett bra genomslag. Historiskt har vaccinationsgraden legat tydligt lägre i Kina jämfört med USA och Europa. Bland äldre har den varit närmast obefintlig. Vi antar att den kan förbättras med ett ökat utbud utländska och inhemska vaccin med bredare täckning men en sådan prognos är samtidigt behäftad med stor osäkerhet. Emellertid förefaller riskgrupper i Kina ha ungefär motsvarande benägenhet att vaccinera sig som i exempelvis USA.

Sammantaget gör vi i basscenariot antagandet att Ab-01.12 kan ta en marknadsandel om 20 respektive 25 procent i tidigare ej vaccinerade barn och vuxna. Vi har här utgått från att Ab-01.12 kan bli kontraindikerat vid astma och väsende andning vilket är ganska vanliga tillstånd hos barn.

Vi antar liknande prissättning som för Pevnar, vilket är 211 USD per dos i USA. Vi har antagit en nettointäkt på 179 USD. För Europa och övriga världen har vi antagit ett nettopris på 47 USD per dos. Pevnar har visserligen prissatts till 100 USD per dos i Kina men utsätts nu för inhemsk konkurrens.

Sammantaget har vi räknat med en möjlig toppförsäljning om 1 500 MUSD.

Neoantigen

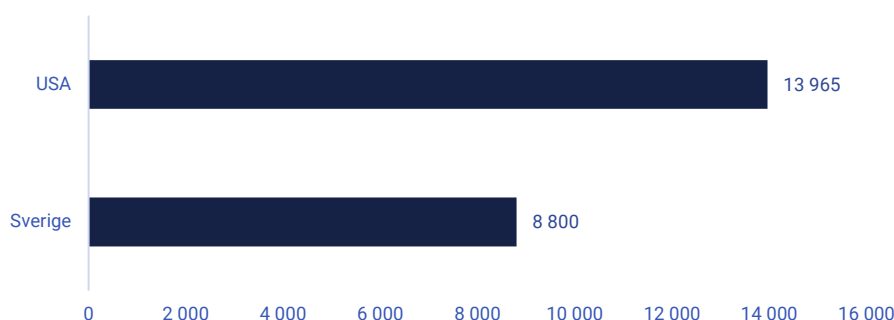
Som vi beskrivit ovan anser vi att spridd lungcancer och kolorektalcancer är rimliga exempel på möjliga utvecklingsspår för Aberas neoantigenprojektet. Den forskning som hittills gjorts inom neoantigen pekar på kombination med annan immunterapi som en framkomlig väg.

Inom lungcancer ser vi en primär målmarknad om 40 000 patienter årligen på de sju största läkemedelsmarknaderna som utgörs av patienter med spridd cancer, högt uttryck av PD-L1 i tumörerna och som i dagsläget får checkpointhämmare som monoterapi. Ribban ligger visserligen högt med en medianöverlevnad på 30 månader. Dock är inte denna behandling lika övertygande när det gäller progressionsfri överlevnad. Vi har antagit att Abera kan erövra en fjärdedel av denna undergrupp, som en kombinationsterapi med Keytruda.

För spridd kolorektalcancer ser vi en likartad behandlingspalett. Vi antar en penetration om 17 procent av läkemedelsbehandlade patienter med avancerad sjukdom (med tumörer av kategorin MSI-H).

Immunterapibehandlingar för cancer prissätts högt. Listpriset för Keytruda är omkring 14 000 USD per månad i USA (egentligen: 10 500 var tredje vecka (Källa: Merck)). Doseringen för ett individualiserat cancervaccin kan skilja sig från checkpointhämmare. Vi bedömer dock att Keytruda är ett rimligt riktmärke. Om vi antar att neoantigenvaccin som tillägg kan ge en tydlig förbättring i behandlingsvar och överlevnad jämfört med enbart checkpointhämmare bedömer vi att ett nettopris på 100 000 USD per behandling och patient inte är orimligt.

Bedömd kostnad per månad Keytruda, (USD), listpris



Källa: Bolagsinformation och TLV, Carlsquares beräkningar

Sammantaget antar vi en toppförsäljning om cirka 1 000 MUSD inom cancer.

Antaganden om toppförsäljning Neoantigen

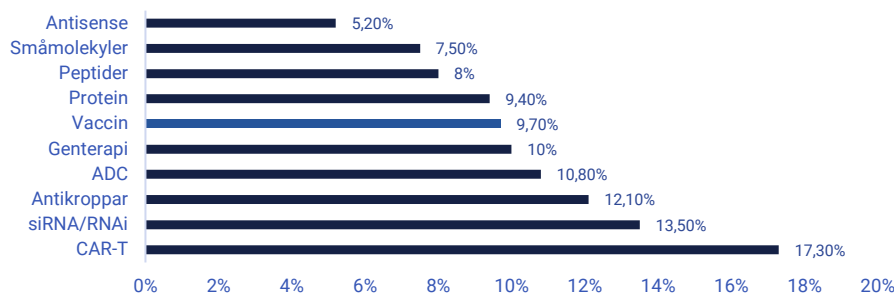
2041P	USA	EU+UK+JP	Totalt
Spridd lungcancer NSCLC	84183	146913	
Behandlade PD-1>50%	15229	26577	
Abera andel	25%	25%	
Abera patienter	3807	6644	10451
Pris per behandling	100 000	62 857	
Försäljning (MUSD)	381	418	798
Kolorektalcancer	1509558	2634431	
Behandlade spridd cancer	110267	272000	
MSI-H	6616	16320	
Abera penetration	17%	17%	
Abera patienter	1092	2693	3784
Pris per behandling	100 000	62 857	
Försäljning (MUSD)	109	169	278

Källa: Carlsquares beräkningar

Sannolikhet till marknad

Baserat på statistik om läkemedelsutveckling bedöms sannolikheten att nå marknaden vara 7,9 procent för ett genomsnittligt läkemedelsprojekt i fas I. För onkologi är motsvarande sannolikhet 5,4 procent ("Clinical Development Success Rates and Contributing Factors 2011–2020", Bio/Informa Pharma/QLS). Faktorer som påverkar möjligheterna är indikation, målmolekyl och modalitet. Exempelvis är infektioner och vacciner indikationsområden/modaliteter där det historiskt varit högre chans än genomsnittlig att nå framgång i klinisk utveckling.

Sannolikhet till godkännande från Fas I, per modalitet



Källa: Bio/Informa Pharma/QLS

I det här skedet antar vi en något lägre sannolikhet (20 procent) för Ab-01.12 jämfört med ett genomsnittligt vaccinprojekt. Inget vaccin baserat på proteinantigen har ännu blivit godkänt för pneumokocker och Aberas teknologi har ännu inte studerats i människa.

Cancervaccin som modalitet har fortfarande mycket att bevisa vad gäller klinisk utveckling eftersom endast ett projekt har blivit godkänt. Vi använder genomsnittliga historiska sannolikheter för onkologiområdet för vår värdering av neoantigenprojektet.

Antaganden sannolikhet till marknad

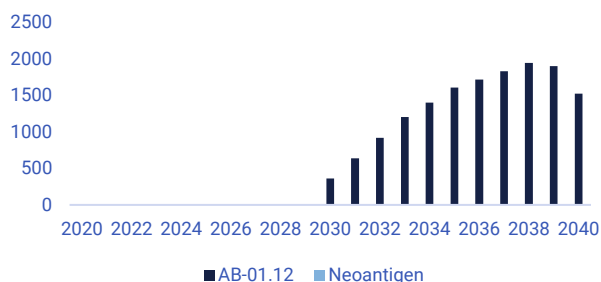
Projekt	Indikation	Prekl.	Fas I	Fas II	Fas III	NDA	LOA
AB-01.12	Pneumokocker	75%	49%	29%	55%	97%	5,8%
Neoantigen	Onkologi	50%	50%	25%	50%	92%	3%

Källa: Bio/Informa Pharma/QLS, Carlsquare LOA: Sannolikhet till lansering

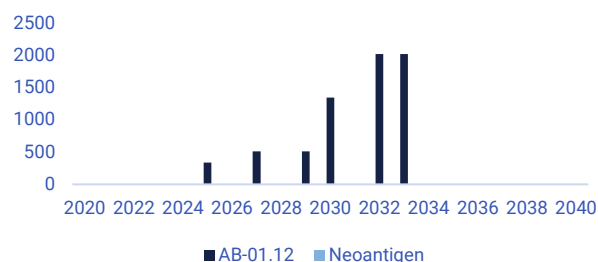
Våra prognoser bygger på utlicensiering från 2025

I våra prognoser räknar vi tills vidare enbart med Ab-01.12 i avvaktan på att ett "proof of principle" kan etableras för neoantigenprojektet och att frågan om finansiering av vidare utveckling av projektet klarnar. Ett möjlighet är ett joint-venture med en annan teknologipartner redan i ett tidigt skede för att minska kostnaden för Aberas del. Vi antar att Ab-01.12 utlicensieras efter genomförda fas IIa-studier, vilket vi bedömer kan ske 2025. Våra antaganden bygger på att tidiga effekt-signaler kan påvisas i en human challenge modell (pneumokocker).

Prognos royaltointäkter (MSEK)



Prognos milstolpesintäkter (MSEK)



Källa: Bolagsinformation och Carlsquare prognoser

Källa: Bolagsinformation och Carlsquare prognoser

Vi har antagit licensaffärer värda upp till 660 MUSD för Ab-01.12. Vi räknar med en upfrontbetalning motsvarande fem procent av möjligt totalt värde och en royaltysats om 12,5 procent. Våra antaganden påminner om utfallet för det (förvisso begränsade) urval av licensaffärer som vi sammanställt ovan och baseras även på att vi bedömer att Abera kommer att försöka hitta en licenstagare relativt tidigt i den kliniska utvecklingen vilket gör dealstrukturen baktung.

Värdering

Motiverat värde 12 kronor i ett basscenario

Ökad takt i projekten ger värderingsstöd

Vår värdering i ett basscenario bygger på de försäljningsantaganden som vi beskriver i prognosavsnittet ovan. Vi har använt oss av en riskjusterad DCF-värdering, enligt nedan. Riskjusteringen är baserad på utvecklingsrisker som vi tagit upp nedan, där vi räknar med sannolikheter att nå marknad på cirka sex procent. I vår modell har vi använt en diskonteringsränta på 15 procent. Detta baserat på en riskfri ränta på 1,9 procent, ett betavärde på 1,2 och en riskpremie på 14,7 procent. Den senare bygger på PwC:s *Riskpremiestudien 2022* och utgörs av en marknadsriskpremie på 6,6 procent och ett storleksbaserat tillägg på 4,3 procent.

Vi beräknar ett rörelsevärde på cirka 167 MSEK. Vi har räknat med utspädning till följd av ett väntat finansieringsbehov för den inledande kliniska utvecklingen. Vi antar en rabatt motsvarande 17 procent. Sammantaget blir ett motiverat värde cirka tolv kronor per aktie i vårt basscenario.

Sammanställning Sum-of-the-parts-värdering, basscenario, MSEK

Projekt	Indikation	LOA*, %	Royalty, %	Peak Sales, MUSD	Lansering	rNPV, MSEK
Ab-01.12	Pneumokocker	5,8%	12,5%	1 540	2030	313
Neo antigen**	mNSCLC, mCRC	2,9%	12,5%	1 070	2032	
Teknologivärde före skatt						313
Overhead och skatter						-146
EV						167
Nettokassa (22'Q4P)						12
Motiverat värde						179
Antal aktier						12,9
Per aktie, SEK						13,9
Rabatt för finansieringsbehov						17%
Motiverat värde per aktie, SEK						11,5

Källa: Carlsquare *LOA: Sannolikhet till lansering. ** Exkluderat från värderingen i basscenario

Värderingsintervall

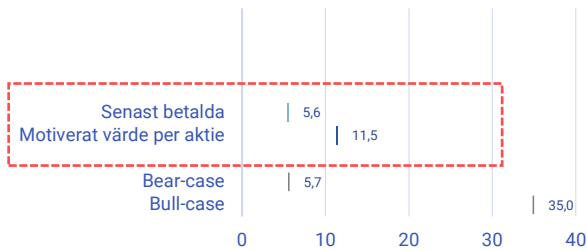
I ett **optimistiskt bullscenario** räknar vi med att

- Den prekliniska utvecklingen av Ab-01.12 slutförs framgångsrikt.
- Vi utgår från att Ab-01.12 kan ta över ledarpositionen som första vaccindos i både i barn och vuxna med en marknadsandel på över 40 procent och en toppförsäljning om 3,1 miljarder dollar (det vill säga dubbel så högt som i basscenario.)
- Vi inkluderar även Neoantigenprojektet i vår värdering.

Vi beräknar ett motiverat värde om cirka 560 MSEK eller omkring 35 kronor per aktie efter utspädning.

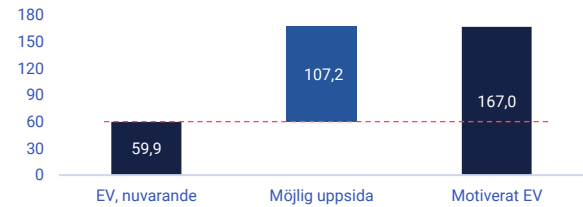
I ett **försiktigt Bear scenario** räknar vi med att Ab-01.12 endast används som en booster för vuxna patienter och når en toppförsäljning om 500 MUSD. Neoanti-genprojektet läggs ned. Vi räknar med sämre finansieringsvillkor och beräknar ett motiverat värde om cirka 5,7 kronor per aktie efter utspädning.

Motiverat värde inom ett intervall, SEK



Källa: Carlsquare prognoser

Visualisering marknadsvärde, basscenario (MSEK)



Källa: Carlsquare prognoser

Nyckeltal och räkenskaper

Resultaträkning (MSEK), kvartalsbasis

	2022, kv1	2022, kv2	2022, kv3	2022, kv4	2023, kv1	2023, kv2
Nettoomsättning	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Totala intäkter	0,3	0,5	1,0	0,0	0,0	0,0
Bruttoresultat	0,3	0,5	1,0	0,0	0,0	0,0
Totala rörelsekostnader	-4,3	-7,2	-5,2	-7,4	-4,1	-4,1
EBIT	-4,0	-6,7	-4,1	-7,4	-4,1	-4,1
EBITDA	-4,0	-6,7	-4,1	-7,4	-4,1	-4,1
EBT	-4,0	-6,7	-4,1	-7,4	-4,1	-4,1
Resultat per aktie	-0,36	-0,58	-0,36	-0,60	-0,32	-0,28

Källa: Bolagsinformation och Carlsquare prognoser

Resultaträkning (MSEK)

	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Nettoomsättning	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	124,0
Övr rörelseintäkter	0,7	1,2	1,8	0,0	0,0	0,0
Totala intäkter	0,7	1,2	1,8	0,0	0,0	124,0
Handelsvaror	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Bruttoresultat	0,7	1,2	1,8	0,0	0,0	124,0
Just. bruttoresultat	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	124,0
Övriga externa kostnader	-1,5	-5,9	-18,1	-9,3	-12,7	-8,0
Personalkostnader	-2,6	-4,5	-5,9	-7,2	-8,4	-8,6
Av- och nedskrivningar	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Övriga rörelsekostnader	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Totala rörelsekostnader	-4,1	-10,4	-24,1	-16,5	-21,1	-16,6
EBIT	-3,5	-9,2	-22,2	-16,5	-21,1	107,3
EBITDA	-3,5	-9,2	-22,2	-16,5	-21,1	107,4
Finansnetto	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
EBT	-3,6	-9,2	-22,2	-16,5	-21,1	107,3
Skatt	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-7,1
Periodens resultat	-3,6	-9,2	-22,2	-16,5	-21,1	100,2
Resultat per aktie	-0,5	-0,9	-1,9	-1,1	-1,1	5,3

Tillväxt	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Nettoomsättning	NA	NaN	NaN	NaN	NaN	#DIV/0!
Totala intäkter	NA	82%	54%	-100%	#DIV/0!	#DIV/0!
Bruttoresultat	NA	82%	54%	-100%	#DIV/0!	#DIV/0!
Just. bruttoresultat	NA	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
EBIT	NA	-160%	-143%	26%	-28%	608%
EBITDA	NA	-163%	-143%	26%	-28%	608%
EBT	NA	-156%	-143%	26%	-28%	608%
Periodens resultat	NA	-156%	-143%	26%	-28%	575%
Resultat per aktie	NA	-84%	-106%	41%	-2%	565%

Marginaler	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Bruttomarginal	100,0%	100,0%	100,0%	#DIV/0!	#DIV/0!	100,0%
Just. bruttomarginal	NaN	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	100,0%
EBIT-marginal	-539,1%	-770,7%	-1210,8%	#DIV/0!	#DIV/0!	86,6%
EBITDA-marginal	-533,8%	-770,7%	-1210,8%	#DIV/0!	#DIV/0!	86,6%
Vinstmarginal	-549,2%	-770,8%	-1210,8%	#DIV/0!	#DIV/0!	80,8%

Källa: Bolagsinformation och Carlsquare prognoser

Balansräkning (MSEK)

	2020	2021	2022	2023	2024	2025
TILLGÅNGAR						
Immateriella anläggningstillgångar	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9
Materiella anläggningstillgångar	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
Finansiella anläggningstillgångar	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Summa anläggningstillgångar	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9	2,0
Varulager	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Kundfordringar	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Övriga kortsiktiga fordringar	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Förutbetalda kostnader och upplupna intäkter	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Kassa och bank	0,9	2,0	12,0	11,5	6,3	106,5
Summa omsättningstillgångar	1,1	2,0	12,0	11,5	6,3	106,5
Summa tillgångar	3,0	3,9	13,9	13,4	8,2	108,4
EGET KAPITAL						
Summa eget kapital	0,5	3,9	13,9	13,4	8,2	108,4
SKULDER						
Skulder till kreditinstitut	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Summa långfristiga skulder	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Skulder till kreditinstitut	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Leverantörsskulder	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Övriga skulder	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Upplupna kostnader och förutbetalda intäkter	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Summa kortfristiga skulder	2,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Summa egetkapital och skulder	3,0	3,9	13,9	13,4	8,2	108,4
Likviditet						
Current ratio	0,4	13,3	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Cash ratio	0,4	5,4	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Belåning och soliditet						
Nettoskuld (-)/Nettokassa (+)	0,9	12,0	12,0	11,5	6,3	106,5
Nettoskuld/EBITDA	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.
Nettoskuld/EK	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.	N.M.
Skuld/EK	523%	8%	0%	0%	0%	0%
Soliditet	611%	108%	100%	100%	100%	100%
			12,0	11,5	6,3	106,5
Belåning och soliditet						
ROA	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	99,0%
ROE	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	99,0%
ROIC	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	78,6%

Källa: Bolagsinformation och Carlsquare prognoser

Kassaflöde (MSEK)

	2020	2021	2022	2023	2024	2025
KF löpande verksamhet	-3,5	-9,2	-21,4	-16,5	-21,1	100,2
KF investeringsverksamhet	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1
KF finansieringsverksamhet	1,0	20,8	23,2	16,0	16,0	0,0
Periodens kassaflöde	-1,8	11,1	0,8	-0,6	-5,1	100,1
Likvida medel, BoP	2,7	0,9	12,0	12,7	12,2	7,0
Likvida medel, EoP	0,9	12,0	12,7	12,2	7,0	107,2
Nyckeltal						
KF löpande verksamhet/Nettoomsättning	NaN	NaN	NaN	NaN	NaN	0,8
KF löpande verksamhet/Summa tillgångar	-1,2	-0,3	-1,5	-1,2	-2,6	0,9
Utdelning per aktie (kr)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Källa: Bolagsinformation och Carlsquare prognoser

Friskrivning

Carlsquare AB, www.carlsquare.se, nedan benämnt Carlsquare, bedriver verksamhet avseende Corporate Finance samt Equity Research och publicerar därvid bl.a. information om bolag och däribland analyser. Informationen har sammanställts utifrån källor som Carlsquare bedömer som tillförlitliga. Carlsquare kan dock inte garantera informationens riktighet. Ingenting som skrivs i analysen ska betraktas som en rekommendation eller uppmaning att investera i något som helst finansiellt instrument, option eller liknande. Åsikter och slutsatser som uttrycks i analysen är avsedd endast för mottagaren.

Innehållet får inte kopieras, reproduceras eller distribueras till annan person utan skriftligt godkännande av Carlsquare. Carlsquare ska 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.

Analysen riktar sig inte till U.S. Persons (så som detta begrepp definieras i Regulation S i United States Securities Act och tolkas i United States Investment Companies Act 1940) och får inte heller spridas till sådana personer. Analysen riktar sig inte heller till sådana fysiska och juridiska personer där distributionen av analysen till sådana personer skulle innebära eller medföra risk för överträdelse av svensk eller utländsk lag eller författning.

Analysen är en så kallad Uppdragsanalys där det analyserade Bolaget tecknat ett avtal Carlsquare för analystäckning. Analyserna publiceras löpande under avtalsperioden och mot sedvanlig fast ersättning.

Carlsquare kan eller kan inte ha ett ekonomiskt intresse avseende det som är föremål för denna analys. Carlsquare värdesätter säkerställandet av objektivitet och oberoende, och har för detta upprättat rutiner för hantering av intressekonflikter.

Analytikern Niklas Elmhammer äger inte och får heller inte äga aktier i det analyserade bolaget.