

Förbättrat kassa inför fas 1

Utdelning från AdaptVac utdrygar kassan

Expres²ion Biotechnologies vände tillfälligt kassaflödet under Q1 och ökade kassan. Vid utgången av kvartalet uppgick likvida medel till 60 MSEK, 2 MSEK över nivån vid årets slut. Ännu viktigare är att en utdelning på 22 MSEK under Q2 kommer att ytterligare förbättra kassan och ta företagets verksamhet in i 2025.

Kassaflödet under Q1 berodde på en grant i ett av bolagets många pågående explorativa program, möjligen VICI-konsortiet. Strikt kostnads kontroll och en hög jämförelse i 2023 minskade underliggande rörelseförlust till 13 Mkr från fjolårets nivå på 26 Mkr.

Ansökan om bröstcancerstudie möjlig i Q3

Strävan att ta den helägda vaccinkandidaten, bröstcancerprojektet ES2B-C001, till försök på människa gjorde tydliga framsteg under kvartalet. En ansökan om klinisk prövning (CTA) kan bli möjlig redan under Q3, en stor belöning efter en period av omfattande investeringar i djurstudier och tillverkningsprocesser, påbörjad redan under 2020.

Förutsatt ett snabbt svar från tillsynsmyndighet, möjligen det danska läkemedelsverket, bör studien kunna börja rekrytera bröstcancerpatienter under första halvåret 2025. Vi intar en konservativ hållning och sätter 75 procents chans att detta scenario förverkligas.

Marknad värd flera miljarder EUR inom räckhåll

Under en investerarkonferens preciserade ledningen en uppskattning av den möjliga marknaden för projektet till 2,8 bln EUR. Vaccinet är utformat för att behandla patienter med överuttryck av Human Epidermal Growth Factor 2 (HER2), som förekommer i cirka 25 procent av alla fall av bröstcancer.

Programmet är baserat på prekliniska data i transgena möss, medan detaljerade data om de senaste toxikologiska studierna på icke-mänskliga primater (NHP) ännu inte har släppts.

Utspädning sänker motiverat värde till 2,2 kr

I april offentliggjorde Expres²ion en nyemission som kommer att ge ytterligare ett tillskott om 60 MSEK, förutsatt full teckning på 1,0 SEK per aktie. Utöver detta emitterades två nya teckningsoptioner vederlagsfritt, varav en löper ut under Q4 i år. Likviden från nyemissionen är främst avsedd för start av den kliniska studien med ES2B-C001.

Vår uppdaterade prognos för antalet aktier efter utspädning vid utgången av 2025 höjs till 152 miljoner, en ökning med 85 procent. Vi sänker vårt motiverade värde till 2,2 SEK (3,0), en minskning med 27 procent givet nya framsteg i ES2B-C001-programmet.

Expres²ion Biotech

Datum	23 maj 2024
Analytiker	Sten Westerberg
Basfakta	
Bransch	Vaccinutveckling
Styrelseordförande	Martin Roland Jensen
Vd	Bent U. Frandsen
Noteringsår	2016
Listning	First North Growth
Ticker	EXPRS2
Aktiekurs, kr	1,3
Antal aktier, milj.	53,4
Bolagsvärde, Mkr	70
Kassa, Mkr	60
Motiverat värde, kr	2,2
Webbplats	www.expres2ionbio.com

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2023	2024p	2025p	2026p
Omsättning, riskjust.	9	29	10	58
FoU kostnader	-51	-37	-70	-65
Nettoresultat	-96	-30	-78	-26
Vinst per aktie	-1,8 kr	-0,6 kr	-1,5 kr	-0,5 kr
Omsättningstillväxt	43%	223%	-66%	478%
Likvida medel	58	122	84	58
Nyemissioner	58	82	40	0

Källa: Bolaget, Analysguiden

Motiverat värde är en uppfattning om vad bolaget borde vara värt givet Analysguidens huvudscenario. Det är inte samma sak som att aktiekursen ska spegla detta värde.

Fokus på projekt mot bröstcancer

Cancervacciner studeras i allt högre grad som möjlig strategi för att förebygga och behandla cancer. Flera förebyggande vacciner mot virus-orsakad cancer är godkända och används över hela världen. Vacciner ses också som ett potentiellt terapeutiskt alternativ till de monoklonala antikroppar mot HER2+ bröstcancer, som för närvarande dominerar behandlingen av denna sjukdom. Utvecklingen av vaccin mot bröstcancer har däremot inte resulterat i några godkända produkter.

Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2) är en ytreceptor i tyrosinkinase-familjen som spelar roll i många humana bröstkarinomer och även i några andra tumörtyper, som urinblåse-, kolorektal-, lung-, mag- och muskuloskeletala cancerformer. Vid bröstcancer sker förstärkning av HER-2-genen och/eller överuttryck av dess proteinprodukt i 20–25 % av bröstcancerfallen. Denna undertyp är förknippad med en dålig prognos för överlevnad.

Toxstudie på apor avslutad i april

ExpreS²ion Biotechnologies utvecklar ES2B-C001, en vaccinkandidat mot HER2+ bröstcancer. Under 2023 och början av detta år har ledningen genomfört toxikologiska studier i två djurmodeller, råttor och en icke-mänsklig primat (NHP). NHP är den närmaste homolog som finns för den mänskliga arten.

Detta bredare toxikologiprogram initierades i början av förra året efter återkoppling från ett vetenskapligt möte med det danska läkemedelsverket i februari 2022. Studierna har genomförts av en kontraktorsforskningsorganisation (CRO) och resultatet i studierna stadfästes i april.

Aktuell status för ES2B-C001 programmet

<p>GLP safety study</p> <ul style="list-style-type: none"> • Study completed early 2024 • Final report signed in April
<p>Chemistry, Manufacturing and Controls</p> <ul style="list-style-type: none"> • Viral Clearance Study completed early 2024 • Drug substance manufacturing completed in May • Drug product manufacturing initiated with completion and quality control expected in summer • Stability studies ongoing and will continue for several years to determine shelf life
<p>Clinical</p> <ul style="list-style-type: none"> • Design of Phase I clinical trial nearly completed • Selection of trial manager pending • Writing of Investigator's Brochure (IB) initiated
<p>Business Development</p> <ul style="list-style-type: none"> • Life science business development consultancy engaged • Actively marketing to potential partners around the world

Källa: ExpreS²ion Q1 investor presentation

Parallellt med nämnda djurstudier har ledningen investerat i en teknisk process i enlighet med Good Manufacturing Practice (GMP) av den substans som man avser att ta med sig till studien på människa. GMP beskriver den minimistandard som en tillverkare

måste uppfylla i sina produktionsprocesser, vilket i allmänhet är en mer krävande process för biologiska material som vacciner. GMP kräver att substansen är av jämn och hög kvalitet, lämplig för den avsedda användningen och uppfyller kraven som ställs i tillståndet för kliniska prövningar (CTA).

Under telefonkonferensen efter rapporten förklarade ledningen att tillverkningen av läkemedelssubstansen, det vill säga antigenet (hela längden av den extracellulära domänen av HER2-proteinet) monterad på en virusliknande partikel (VLP), slutfördes i maj månad. Nästa steg i processen är produktionen av den slutliga produkten, som även inkluderar inaktiva substanser samt formulering i en injektionsflaska (vial). Tillverkningen av den slutliga produkten har nyligen påbörjats och beräknas vara klar i sommar.

Ansökan om start av klinisk studie

När en slutlig läkemedelsprodukt är klar ska ExpreS²ion ansöka om att starta en first-in-human fas 1-studie, en klinisk prövningsansökan (clinical trial application, CTA). Innan dess antar vi att företaget behöver anställa en CRO, Contract Research Organization, som ska övervaka praktiska detaljer, som att rekrytera patienter och analysera data under studiens gång. Vi tolkar ledningens kommunikation så att en CTA kan lämnas in till en regulatorisk myndighet under Q3, eventuellt till det danska läkemedelsverket, som kontaktades för vetenskaplig rådgivning redan under 2022.

En CTA godkänns i allmänhet av tillsynsmyndigheten inom en tremånadersperiod. Givet den snäva tidsplanen för tillverkning av den slutliga produkten och de nyligen avslutade toxikologistudierna föredrar vi en konservativ hållning till chanserna för ett positivt regulatoriskt besked. Vi bedömer sannolikheten till 75 procent för ett positivt besked under Q4, vilket återspeglar en måttlig oro för att läkemedelsmyndigheten kan vilja se ytterligare data.

Godkännande av CTA möjligt i Q4

Det är vår tro att produktionen av vaccinnmaterial involverar en mer komplex process än traditionella småmolekylära läkemedel och möjligen också än monoklonala antikroppar. Vi noterar också att de toxikologiska studierna har genomförts med ett prototypvaccin som till någon del kan skilja sig från slutprodukten.

En CTA innebär utöver granskning av slutprodukten också ett utkast till designen av fas 1-studien som måste godkännas av myndigheten. Förutsatt ett godkännande av CTA under Q4 i år förväntar vi oss att en första patient behandlas med ES2B-C001 under första halvåret nästa år. Med tanke på den kostsamma karaktären av en CRO-ledd fas 1-studie, samt den höga tillverkningskostnaden av kliniskt material, spekulerar vi i att fas 1-studie kommer att omfatta ca tjugofem patienter. Detta kan göra det möjligt för bolaget att slutföra studien under 2027 efter att ha släppt interimdata under 2026.

Under Q1 gjordes en betalning på 3,5 MSEK till AdaptVac, substansens uppfinnare, som milstolpe efter att GMP-produkt färdigställts och ytterligare en betalning om 3,5 MSEK kommer att göras efter start av fas 1-studien.

Huvudscenariot att licensavtal tecknas 2026–27

Vid ett positivt utfall i fas 1-studie räknar vi med att bolaget ingår ett licensavtal under 2026–27. Vi har satt en aggregerad sannolikhet på 38 procent för en licensaffär med en initial handpenning på 25 MEUR. För att komma till en licensaffär har vi inkluderat delfinansiering från TO 10 och 11, utöver utspädning från företrädesemissionen i juni.

Vi har höjt sannolikheten för marknadsgodkännande (LOA) efter fas 2b- och 3-studier till 9 procent från tidigare 6 procent, baserat på framstegen i djurstudier och tillverkningsprocess. Vårt basscenario är ett godkännande till 2030, vilket kan se optimistiskt ut.

Uppskattad marknadspotential om 2,8 mdr EUR

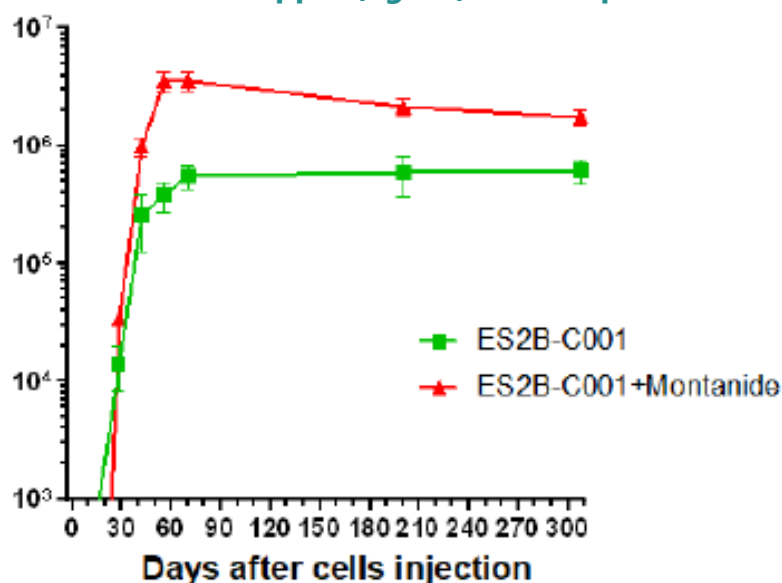
I Q1-presentationen definierar ledningen tillgänglig marknad för HER2+-vaccin till mer än 2,8 miljarder EUR. En tidigare siffra i årsredovisningen angav total marknad inom bröstcancer på mer än 10 miljarder euro, vilket ska ses som en bredare definition av marknaden.

Vår värdering är baserad på en peak sales-uppskattning på 2,7 miljarder euro, nära bolagets egen konservativa bedömning av den möjliga potentialen. Vi drar slutsatsen att vår prognos av toppförsäljningen ligger i ett realistiskt spann, förutsatt att inga andra konkurrerande HER2+-vacciner finns godkända.

Prekliniskt proof-of-concept i mus

Prekliniskt proof-of-concept av ES2B-001-programmet bygger på ett akademiskt samarbete med forskare vid universiteten i Bologna och Pavia i Italien¹. ES2B-C001 testades både profylaktiskt, på möss som senare injicerades med humana karcinomceller, och terapeutiskt på transgena möss med tumörceller som växer.

Anti-HER2 antikroppar (ng/ml) i försök på mus



¹ Ruzzi et al; Biomediciner 2022, vol 10, 2654

Alla obehandlade transgena möss som exponerats för HER2+ cancerceller utvecklade progressiva tumörer, medan möss som vaccinerats med ES2B-C001 plus adjuvans (Montanide ISA 51) förblev tumörfria. Sjuttio procent av mössen som vaccinerades med ES2B-C001 som monoterapi utan Montanide förblev tumörfria. Behandlade möss förblev tumörfria i mer än ett år efter cellinjektion, medan alla kontrollmöss utvecklade progressiv tumör inom 1–2 månader. Intressant nog hämmade ES2B-C001 lungmetastaser hos möss som exponerats för cancercellerna. När det gäller svar av anti-HER-2-antikropp sågs en markant förbättring i kohorten som fick Montanide plus ES2B-C001 jämfört med ES2B-C001 som monoterapi (se logaritmisk graf ovan).

Hos möss som redan var infekterade med cancerceller var ES2B-C001 och antikroppen trastuzumab effektiva i trastuzumab-responsiva tumörceller, medan ES2B-C001 ensamt visade en potent effekt i trastuzumab-resistent celler. Artikeln pekade också på potentialen för en längre varaktighet av det framkallade antikroppssvaret jämfört med den terapeutiska antikroppen trastuzumab. I immunterapeutisk terminologi klassificeras monoklonala antikroppar som passiv immunterapi, medan vacciner kallas aktiv immunterapi.

Potentiell mekanistisk fördel för ES2B-C001

En potentiell fördel med ES2B-C001 är att den mekanistiskt binder till alla fyra extracellulära domäner av HER2-proteinet, medan trastuzumab endast binder till en av fyra domäner. Å andra sidan kan VLP-partiklar teoretiskt störa antitumörimmuniteten negativt genom induktion av anti-VLP-antikroppar, en effekt som kallas bärarinducerad epitopisk suppression (CIES).² Vi noterar att inga sådana biverkningar rapporterades i fas 3-programmet med ABN-CoV2

Vaccinkandidaten ES2B-C001 som administrerades i Ruzzi-studien publicerad i *Biomedicine* 2022 var en omarbetad version för human administrering med 50 antigener per partikel, det maximala antalet HER2-antigener som kan fixeras på en VLP-monomer. I den första publicerade forskningen om ES2B-C001 från 2018 presenterades VLP-ställningen som bärande 360 HER2-peptider³. Vid den tiden hade inget Montanide-adjuvans adderas till musmodellen.

Något motsägelsefullt hänvisas det i den senaste postern som presenterades av Ruzzi vid förra årets AACR-möte till en ES2B-C001-version baserad på 180 antigener per partikel. Detta kan referera till statusen i programmet vid den tidpunkten och vi förväntar oss att det maximala antalet som är kopplat till en VLP-monomer begränsas till 50.

Akademisk forskning inom området

Den effektivitet som HER2 visar i metastaserande cancermiljö gör denna måltavla ett populärt mål för immunterapi inom bröstcancer.

² Vaccin, 2010 26 juli; 28(33):5503-1

³ Palladini et al; ONKOIMMUNOLOGI 2018, VOL. 7, NR 3,

Men på grund av förlusten av HER2-specifik immunitet har historiskt blygsamma adaptiva immunsvaret lett till avtagande läkemedelseffekt efter progression, trots att HER2 fortfarande är överuttryckt i tumören (Ritter et al. 2007).⁴

Olika vaccinförsök, baserade på både mRNA- och VLP-teknologier, pågår för närvarande inom olika onkologiområden. De längst framskridna mRNA-programmen befinner sig i sena kliniska tester. Flera anti-HER-2-vacciner baserade på VLP-plattformar har visat sig vara effektiva när det gäller att inducera specifika antikroppssvar och uppvisa effekt i prekliniska prövningar. Nedan följer ett tabellutdrag från en vetenskaplig artikel som publicerades förra året av samma forskargrupp som har varit involverad i ES2B-C001-programmet.

Akademiska försök med VLP-baserade HER2 vacciner

Cell Line	Mouse Model	Tumor Antigen	VLP Platform	Adjuvant or Combination Therapy
MamBo89 (HER2-positive cell line derived from a hHER2 transgenic mouse model)	FVB (FVB/NCrl) F1 HER2/Delta16 (FVB background)	HER2	AP205 phage	None
D16-BO-QD (HER2-positive cell line derived from a hHER2 transgenic mouse model)	FVB Delta16 (FVB background)	HER2	AP205 phage	Montanide ISA 51
DDHER2 (mouse cell line expressing rat HER2)	BALB/c	CH401 (rat HER2-derived epitope)	Physalis mottle virus (PhMV)	CpG (TLR-9 agonist loaded on VLPs)
TuBo (HER2-positive cell line derived from a NeuT transgenic mouse model)	BALB/c	HER2	Recombinant baculovirus (rBV)	Glycosylation patterns AdjuVax Poly (I:C)
TuBo	BALB/c	GP2 (HER2/neu derived peptide)	Bacteriophage lambda (λF7)	None
TuBo	BALB/c	E75 (HER2-derived peptide)	λF7	None
D2F2/E2 (mouse cell line transfected with hHER2)	BALB/c	GPI-HER2	rBV	None
TuBo 4T1	BALB/c	xCT	MS2	None
4T1	BALB/c	IL-33	HBcAg	None
4T1	BALB/c	P53 and MUC1	VP2 B19	None
4T1	BALB/c	NeoAG	Qβ	G10 (TLR-9 agonist loaded on VLPs)

Source: Ruzzi et al; Int. J. Mol. Sci. 2023, 24

Såvitt vi kan bedöma har ExpreS²ion tagit ledningen för att utveckla ett VLP-baserat HER2-vaccin för behandling och förebyggande av bröstcancer. Alla projekt som listas i tabellen ovan är exempel på publicerade djurförsök med vaccinkandidater baserade på en VLP-plattform. ES2B-C001-programmet representeras i de två övre citaten, som båda använder sig av generisk AP205 fag-display.

Som i all forskning och utveckling av cancerforskning, finansierad med antingen offentliga eller industriella medel, existerar omfattande konkurrens. Men vår uppfattning är att ingen av de andra akademiska grupperna har gått vidare till prövningar på människa med en VLP-baserad kandidat i HER2+ bröstcancer.

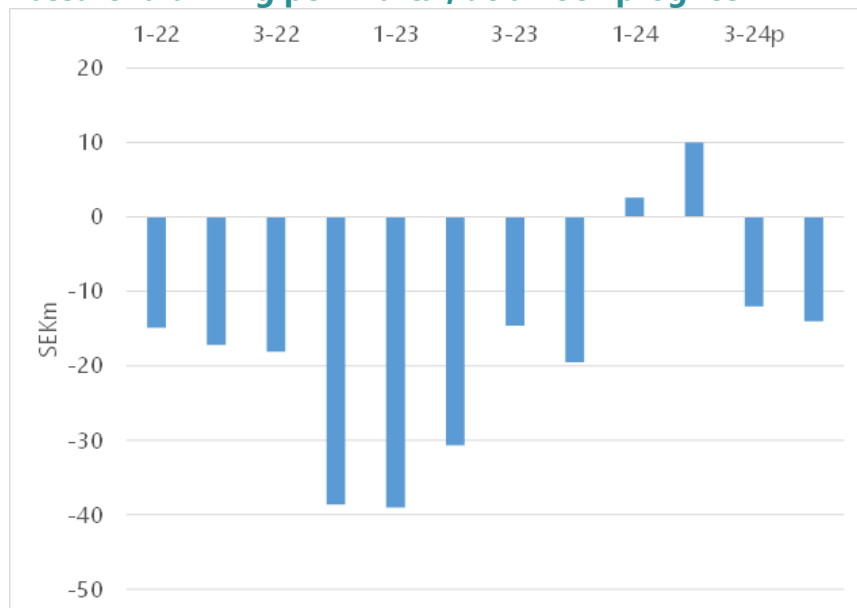
⁴ mRNA-vaccination vid bröstcancer; Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, Jiang et al; 2023.

Finansiell diskussion och värdering

Vi sänker ett motiverat värde på ExpreS²ion Biotechnologies till 2,2 SEK, en minskning med 0,8 SEK från vår föregående rapport. Teckningskursen i den nyligen föreslagna nyemissionen på 1,0 SEK, samt utspädning från TO10 och TO11 gör att vi höjer beräknat antal aktier i slutet av 2025 till 152 miljoner, upp 85 procent från vår senaste uppskattning på 82 miljoner aktier.

Utspädningen motverkas av framsteg inom preklinisk toxikologisk forskning samt investeringar i tillverkningsprocess för ES2B-C001. Vi har ökat sannolikheten för marknadsgodkännande för ES2B-C001 till 9 procent från tidigare 6 procent.

Kassaförbrukning per kvartal, utfall och prognos



Source: ExpreS²ion Biotechnologies, Analysguiden forecasts

Summering av projektvärde hos ExpreS²ion Biotech

	Projektvärde (Mkr)	Värde per aktie (SEK)	Topp försäljning (MEUR)	LOA*	WACC	Andel av NPV	
ES2B-C001	123	0,8	2 525	9%	15%	100%	Prekliniskt program
Adaptvac-innehav	92	0,6		100%	12%	34%	Minoritetsägare
Plattform	41	0,3	0,6	100%	10%	100%	av intäkterna
Malaria-projekt	30	0,2	175	10%		6%	av konsortiet
Indigo-projekt	17	0,1	952	3%		6%	av konsortiet
CMV-projekt	14	0,1	900	3%	20%	100%	CD-val under 2025
Nipha-projekt	20	0,1	100	3%		53%	av konsortiet
Administration	-20	-0,1					
Summering	317	2,2	<i>Antal aktier efter nyemission, TO 9,10,11 (mln)</i>	151,6			

*) Sannolikhet för godkännande

Nuvarande antal aktier, mln 53,4

Analysguidens prognoser

Detta scenario kan komma att vändas upp och ner av ett partnerskap inför eller under starten av fas 1-studien. Att samarbeta med en partner med tidigare erfarenhet av kliniska prövningar skulle komplettera ExpreS²ion-teamets kompetens inom biologiska processer och tillverkning. Men en affär med en preklinisk tillgång kan visa sig vara dyr, vilket skulle minska uppsida för ExpreS²ion jämfört med om ledningen bestämmer sig för att fullfölja fas 1 på egen hand.

Vi är fortsatt försiktiga till värderingen av AdaptVacs VLP-plattform så länge mRNA-programmen inte har visat sig ha sämre immunogen varaktighet. Covid-19-pandemin visade att mRNA-företagen har flexibilitet och snabbhet när det gäller att hantera virusmutationer. Denna konkurrensfördel kan dock visa sig mindre värdefull inom onkologi. Vi menar att data som nu rullas ut från ABNCoV2-programmet, tillsammans med robusta immunsvår, möjliggör alternativ till mRNA-plattformen, särskilt vid genetiskt mer stabila sjukdomar.

Antaganden i risk-justerad nuvärdesberäkning

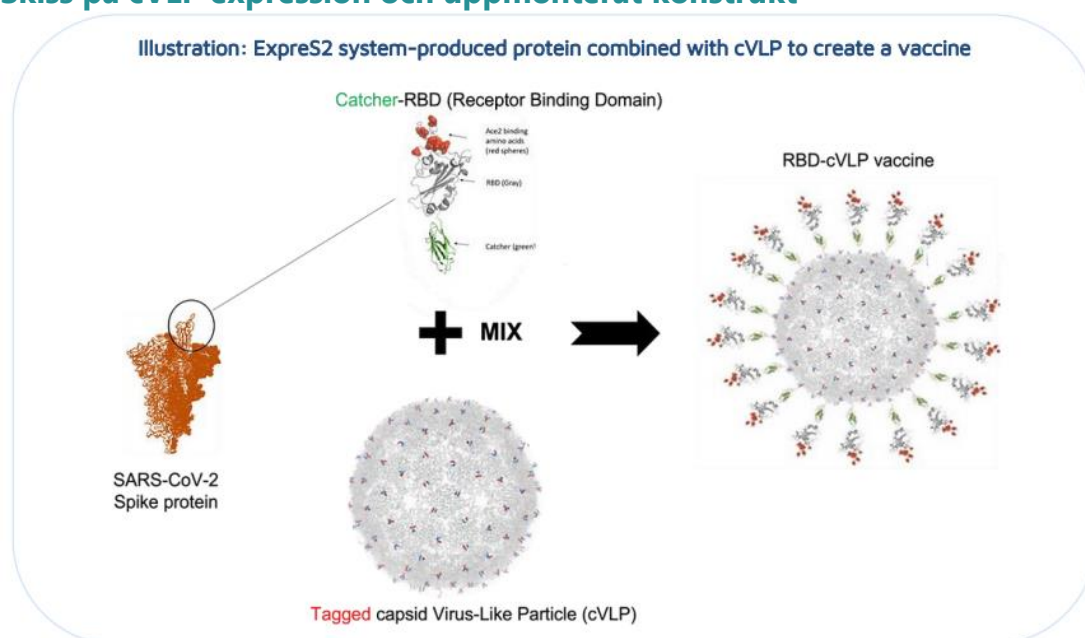
SEKm, ExpreS ² ion Bio	2022	2023	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2029p	2030p
Totala intäkter	6	9	29	10	58	8	480	9	754
<i>varav ABNCoV2</i>	0	0	23	0	0	0			
<i>varav ES2B-C001</i>		0	0	0	48	0	472	0	745
<i>varav plattform</i>	6	7	7	6	6	8	8	9	9
EBIT	-127	-106	-30	-78	-25	-50	477	6	
Likvida medel	111	58	122	84	58				
AdaptVac	2022	2023	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2029p	2030p
Intäkter, MEUR			10	0	5	75	0	0	
<i>varav milstolpar, MEUR</i>			10	0	5	75	0	0	
Risk-justering			1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	
Risk-justerat resultat, nuvärde (MSEK)			64,3	-2,4	19,5	254,3	-1,2	5,0	
WACC	12%								
Nuvärde AdaptVac, SEKm	29,1								
Sannolikhet för intäkter	100%								
ExpreS ² andel, SEK/aktie	0,6								
ES2B-C001, SEKm	2022	2023	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2029p	2030p
Kostnader, forskning o personal	-70	-60	-44	-54	-50	0	0	0	0
<i>varav milstolpe till Adaptvac</i>			-3,5	-3,5	0	-14	0		-285
Försäljning, MEUR									473
Totala milstolpar, licens	450 EURm				25	0	75	0	100
Royalty 12%									57
Totala intäkter (MSEK)	-70	-60	-44	-54	275	0	825	0	1 724
Risk-justering			0,75	0,38	0,38	0,19	0,10	0,10	0,09
Risk-justerade intäkter, nuvärde (MSEK)				-20	78	0	49	0	65
WACC	15%								
Nnuvärde, MSEK	123								
Utspätt per aktie, SEK	0,8								
Sannolikhet för godkännande	9%								

Analysguiden prognoser och antaganden

Appendix – Sammanfattning av teknologi

AdaptVac och ExpreS²ion plattformar kombinerar ExpreS²ions rekombinanta proteindels-teknik EXPRES2 för att framställa ett antigen med AdaptVacs plattform för att skapa en virusliknande kapsel (Virus Like Particle) som bärare av antigen. Den kapsidliknande partikeln är belagd med 60–80 partiklar av det rekombinanta RBD-proteinfragmentet. Efter exponering för ABN-vaccinet testades musserum för antikroppar mot den receptorbindande domänen för SARS-CoV-2. Forskare har i en artikel i Nature visat att RBD-proteiner limmade på CLP hade en 3–4 gånger högre immunogenicitet jämfört med lösliga RBD-proteiner som injicerades utan att monteras på den kapsidliknande partikeln, en stark motivering för tekniken bakom ABNCoV2 cVLP-vaccinet.

Skiss på cVLP expression och uppmonterat konstrukt



Source: Company presentation

Vaccin mot bröstcancer i preklinik

ES2B-C001 är ExpreS²ion Biotechnologies helägda program som går mot en klinisk prövning. I maj i år meddelade ExpreS²ion Biotechnologies positiva prekliniska proof-of-concept-resultat för denna HER2-bröstcancervaccinkandidat från en terapeutisk studie i HER2-transgena möss. I studien var alla transgena möss som vaccinerats med ES2BC001 formulerade i ett adjuvans metastasfria, medan alla kontrollmöss hade lungknölar. Dessutom var 73 % av mössen som vaccinerades med ES2B-C001 utan adjuvans metastasfria.

ExpreS²ion har fortfarande en bit kvar att genomföra detta interna program innan det går in i en klinisk fas 1-studie. Under 2020

förväntades programmet vara redo för en CTA, Clinical Trial Application, under första halvåret 2022. Denna CTA har av olika anledningar skjutits fram till 2024, samtidigt som projektet saknar finansiering för att initiera en fas 1-studie.

Under 2020 utvecklades programmet av AdaptVac och fick namnet AV001. I det optionsavtal som ExpreS²ion tecknade med AdaptVac i februari 2020 beskrivs AV001, senare ES2B-C001, som att ha visat proof-of-concept i djurförsök på möss i en artikel publicerad 2018 av forskare vid universitetet i Bologna. Denna studie baserades dock på en icke-proprietär taggfångarmetod och fick göras om med ett egenutvecklat taggfångarsystem utvecklat av AdaptVac.

Dessa nya proof-of-concept-studier på djur har nyligen publicerats i två separata artiklar. ES2B-C001 utvecklas som ett terapeutiskt vaccin för patienter med HER2-positiv bröstcancer, som har progredierat efter initial behandling med standardanti-HER2-terapin Avastin (trastuzumab). ES2B-C001 har i publicerad forskning visat en stark tumörtillväxthämmande effekt i en musmodell och när blodserum från vaccinerade möss applicerades på odlingar av HER2-positiva humana bröstcancertumörer. ES2B-C001 har också visat framgångsrika resultat i HER2-transgena förebyggande såväl som terapeutiska tumörmusmodeller, där ES2B-C001 visade effektiv hämning av tumörutveckling jämfört med kontrollgrupper.

Enligt nyligen publicerade prospektet gavs de första vaccindoserna två veckor efter inokuleringen av tumörcellerna. ES2B-C001 formulerad i adjuvans visade sig helt blockera tumörutvecklingen, medan kontrollgruppen gradvis expanderade med lungmetastaser och subkutant växande lokala tumörer. Dessutom visade sig ES2B-C001 utan adjuvans hämma, men inte förhindra, tumörutveckling.

Konkurrens inom utveckling mot HER2+ bröstcancer

Cirka 15–20 procent av all bröstcancer är HER2+, vilket gör varje ny behandling till en potentiell blockbuster. Vi noterar att det pågår flera vaccinstudier på HER2+ bröstcancer. Clinicaltrials.gov listar 19 pågående kliniska prövningar i databasen. En av dessa är en fas 3-studie med 598 patienter, FLAMINGO-01, sponsrad av Texas-baserade Greenwich Lifesciences, som nu är i gång med rekrytering.

Denna studie inkluderar patienter med HLA-A-positiv sjukdom som kan vara en något bredare population än strikt HER2-positiva. Studien förväntas publicera sina första resultat under 2026. Detta konkurrenslandskap måste undersökas för att förstå de potentiella fördelarna med ExpreS²ion Biotechnologies ledande program ES2B-C001.

Ett antal tidigare studier befinner sig också i olika kliniska faser med patienter som lider av HER2-positiv bröstcancer. Ett exempel visas i tabellen nedan:

Study Title	Study Phase	Stage of Disease	Study Population	Tumor Type	Study Treatment	NCT Number
A Phase II Study of Concurrent WOKVAC Vaccination with Neoadjuvant Chemotherapy and HER2-Targeted Monoclonal Antibody Therapy	Phase II	I, II, III	Patients with HER2+ breast cancer, regardless of hormone receptor status, who are planning to receive neoadjuvant cytotoxic chemotherapy and HER2-targeted monoclonal antibody therapy prior to planned surgery.	Breast	Vaccine + chemo+HER2-targeted monoclonal antibody	NCT04329065
A Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Adjuvant Therapeutic Cancer Vaccine (AST-301, pNGVL3-hICD) in Patients with HER2 Low Breast Cancer (Cornerstone-001)	Phase II	I, II, III	Patients with histologically or cytologically confirmed HER2 low expression (1+ or 2+) and hormone receptor-negative (both ER- & PR-) breast cancer who have completed neoadjuvant systemic chemotherapy and have residual disease.	Breast	Vaccine	NCT05163223
A Phase I Dose Escalation Trial of Alpha-tocopheryloxyacetic Acid (α-TEA) in Patients with Treatment Refractory HER2+ Metastatic Breast Cancer	Phase I	IV	Stage IV HER2+ breast cancer who have been treated with definitive therapy and received maintenance HER2-targeted monoclonal antibody therapy; and currently have measurable disease not considered curable by conventional therapies.	Breast	Vitamin E derivative + HER2 targeted monoclonal antibody	NCT04120246
Phase I trial of intravenous administration of TAEK VAC-HerBy vaccine alone and in combination with HER2 antibodies in patients with advanced cancer (Stage 2 only)	Phase I	II, III, IV	Patients with HER2+ breast or gastric/gastroesophageal junction cancer who have locally advanced metastatic tumors	Breast and gastric/gastroesophageal junction	Vaccine + chemo+HER2-targeted monoclonal antibody	NCT04246671

Source: Cancer Vaccine Institute, University of Washington

Vi noterar också att i andra linjens behandling av kvinnor med metastaserad återkommande bröstcancer efter att ha misslyckats med första linjens behandling med generisk trastuzumab, fick AstraZeneca/Daiichi nyligen en framgång med sitt fas 3-program Enhertu. I studien med 557 patienter överlevde de som tog Enhertu i 23,9 månader, jämfört med 16,8 månader för dem som fick standardkemoterapi. Detta anses vara ett mycket positivt resultat i en svårbehandlad patientmiljö och Enhertu förväntas förändra den nuvarande standardbehandlingen vid andra linjens HER2+ bröstcancer.

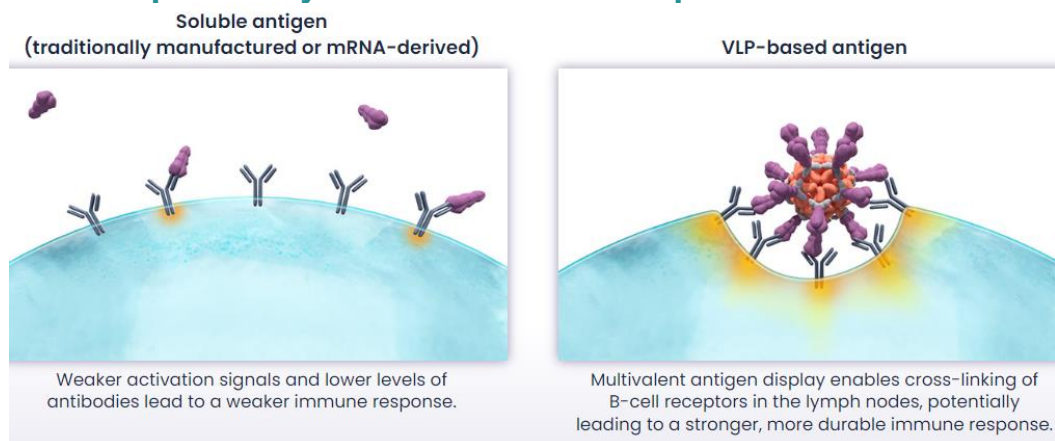
Potentiell lansering 2030

Vi ser för närvarande en potential för ES2B-C001 att nå marknaden 2030, en fördröjning jämfört med tidigare 2027–28. Vi har tilldelat programmet 6 procents chans att nå marknaden, inklusive 80 procents sannolikhet för CTA-godkännande. Vår värdering av programmet till 70 MSEK är troligen lägre än den investering som hittills genomförts. Vi uppskattar att bolaget inklusive den senaste kapitalanskaffningen på 58 miljoner kronor har investerat närmare 100 miljoner kronor i ES2B-C001.

AstraZeneca-förvärv av VLP-bolag

I december meddelade AstraZeneca förvärvet av den USA-baserade vaccnutvecklaren Icosavax som anses vara marknadsledande inom utveckling av vaccin på basis av virus-liknande partiklar (VLP). Icosavax längst framskridna projekt, IVX-A12, är redo att starta fas 3-studie för vaccination mot respiratoriskt syncytial virus (RSV) och humant metapneumovirus (hMPV). Antigenproteinet i vaccinet är monterat på en virusliknande partikelstruktur (VLP), liknande AdaptVacs kapsid-ställning (cVLP).

Icosavax-plattform jämfört med traditionell plattform



Source: Icosavax home page

AstraZeneca ska betala 838 MUSD för Icosavax, varav vi uppskattar att fas 3-programmet utgör ca 85 procent, en ansevärd investering från AstraZenecas sida. Ytterligare cirka 300 MUSD är beroende av framtida milstolpar i Icosavax pipeline.

Vi bedömer att AstraZenecas förvärv främst ska ses som ett sätt att stärka positionen på RSV-marknaden, där har tappat betydande marknadsandelar till nyare produkter. Men förvärvet signalerar också en tydlig tro på VLP-tekniken, vilket är ett viktigt förtroendeskapande för en vaccinindustri som annars fokuserar på mRNA-baserad teknik.

I ett pressmeddelande påpekar AstraZeneca att VLP-tekniken är en beprövad teknik med flera produkter på marknaden, bland annat vaccin mot humant papillomvirus och hepatit B. Hittills har denna teknik varit begränsad till ett mindre antal proteiner som naturligt kunnat veckas in i VLP-strukturen. Icosavax protein-VLP-plattform bygger vidare på denna framgång i avsikt att skapa ett mer differentierat svar.

Icosavax VLP-plattformsteknologi är utformad för att möjliggöra multivalent, partikelbaserad display (retning av immunsvaret) åt mer komplexa virus-antigen, vilket man tror kommer att inducera ett varaktigt viruskydd. Förvärvet av AstraZeneca stöder uppfattningen att VLP-tekniken kan inducera ett starkare och mer hållbart immunsvaret jämfört med traditionella fritt lösliga antigen såväl som mRNA-baserade metoder.

WHO rekommenderar nytt malaria-vaccin från Oxford

Malaria är ett stort folkhälsoproblem i utvecklingsländerna. Det är en myggburen sjukdom som lägger en särskilt stor börda på barn i den afrikanska regionen. År 2020 inträffade cirka 240 miljoner fall av malaria och 627 000 dödsfall i världen, främst barn.

I 20 år har University of Oxford bedrivit omfattande forskning inom detta område och flera program pågår. I oktober rekommenderade WHO användning av vaccinet R21/Matrix-M, som har sponsrats av University of Oxford i samarbete med Serum Institute of India och

Novavax. Novavax är ägare till Matrix-M-adjuvansen och kommer att marknadsföra vaccinet i icke-endemiska länder. Vaccinet förväntas lanseras av Serum Institute och Novavax nästa år.

Detta blir det andra malariavaccin som godkänts och rekommenderats av WHO efter RTS,S/AS01 (Mosquirix, GlaxoSmithKline), som utvecklades i slutet av 80-talet och fick en WHO-rekommendation först 2021. Båda vaccinerna har visat sig vara säkra och effektiva för att förebygga malaria hos barn.

R21/M-vaccinet visar en minskning av symtomatiska fall av malaria med 75 % under tolv månader efter en 3-dosserie. Mosquirix tros vara mindre effektivt i storleksordningen 50 procent. I en fas 3-studie var effekten av Mosquirix 56 % hos barn i åldern 5–17 månader.

Förra året betalade Unicef upp till 170 miljoner USD för att få tillgång till 18 miljoner doser av Mosquirix under en treårsperiod, vilket motsvarar ett pris per dos på USD 9,4. Vi uppskattar att Mosquirix säljer för cirka 75 MEUR per år. Låga enhetspriser kommer sannolikt att kvarstå, men lanseringen av ett andra mer effektiva vaccin bör avsevärt utöka marknaden. ExpreS²ion hänvisar till en Data Bridge-studie som förutspår en malariamarknad på 1,8 miljarder euro år 2029, vilket bör förutsätta att fler effektiva vacciner kommer in på marknaden.

ExpreS²ion-vaccin måste visa hög effektivitet

ExpreS²ion är för närvarande involverat i fyra olika kliniska studier sponsrade av University of Oxford. Alla dessa studier har gått vidare till klinisk fas eller förbereder rekrytering av patienter. Ett samarbete med en världsledande aktör inom utveckling av malaria-vaccin är en tillgång för ExpreS²ion. För att komma in på denna vaccinmarknad måste dock ett nytt vaccin uppvisa högre immunogenicitet än de två godkända produkterna.

Oxford-projekt som involverar ExpreS²ions protein

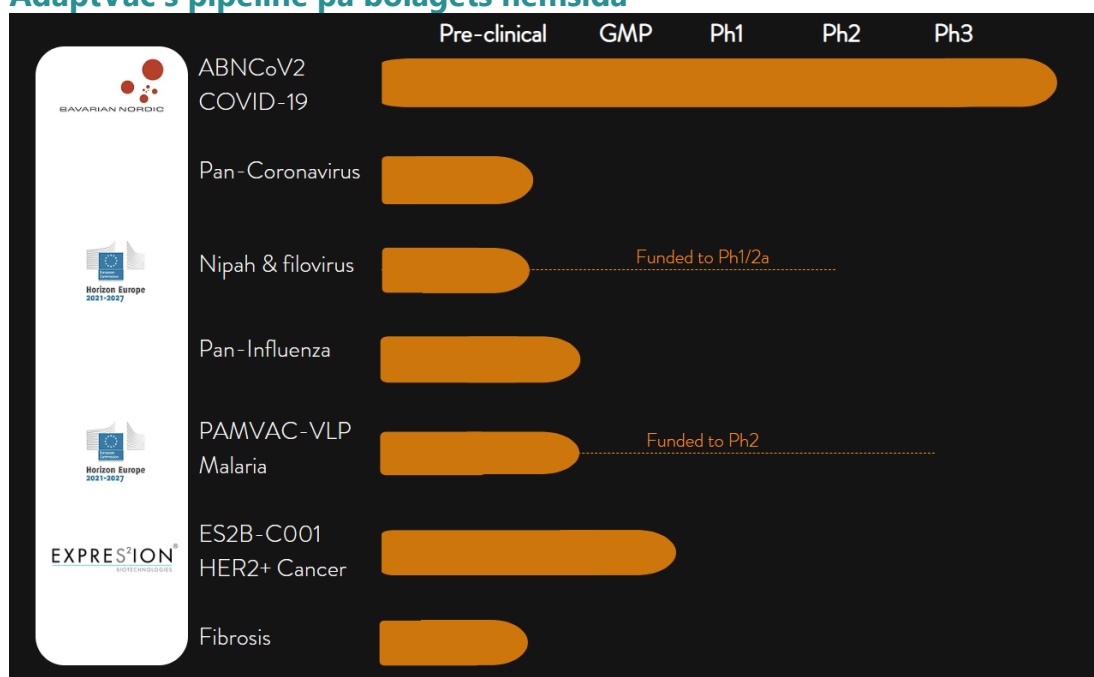
Trial abbreviation	Phase	Sites	Vaccines in trial	Trial status	Year started
VAC089	Ia	Oxford, UK	RH5.1 in Matrix-M R78C in Matrix-M	Vaccinations on-going	2023
VAC086	Ib	MRC Unit, The Gambia	RH5.2 VLP in Matrix-M R21 VLP in Matrix-M	Vaccinations on-going	2023
VAC091	Iib	IRSS CRUN, Burkina Faso	RH5.1 in Matrix-M RH5.2-VLP in Matrix-M	Vaccinations on-going	2023
BIO-001	I/IIa	Oxford, UK	RH5.2 VLP in Matrix-M RH5.1 in Matrix-M	Screening & vaccinations on-going	2023
BIO-002	I	Sheffield, UK	RH5.1 in Matrix-M	Vaccinations on-going	2023
BIO-003	I	IHI Bagamoyo, Tanzania	RH5.1 and R78C with Matrix-M	In set-up	N/A

Källa: ExpreS²ion Biotechnologies (participation in VAR2CSA and CyRPA discontinued)

Enligt clinicaltrials.gov sponsrar University of Oxford för närvarande 35 pågående försök med malariavaccinering. Fyra av dessa studier involverar alltså ExpreS²ion som underleverantör till RH5-proteinet.

Det mest framskridna är VAC091 (NCT05790889) som ska involvera 360–460 deltagare i Burkina Faso och rapportera resultat i slutet av nästa år. För närvarande har vi svårt att bedöma möjligheten för denna rad av program att nå framgång, men att fungera som underleverantör till University of Oxford är meriterande. Vi ser de kontinuerliga ansträngningarna från Oxford inom detta område som en andra eller tredje våg av nya botemedel mot sjukdomen. I avsaknad av ett kommersiellt avtal mellan University of Oxford och de inblandade parterna, såsom ExpreS²ion Biotechnologies, är vi dock fortsatt försiktiga när det gäller värdet av dessa program.

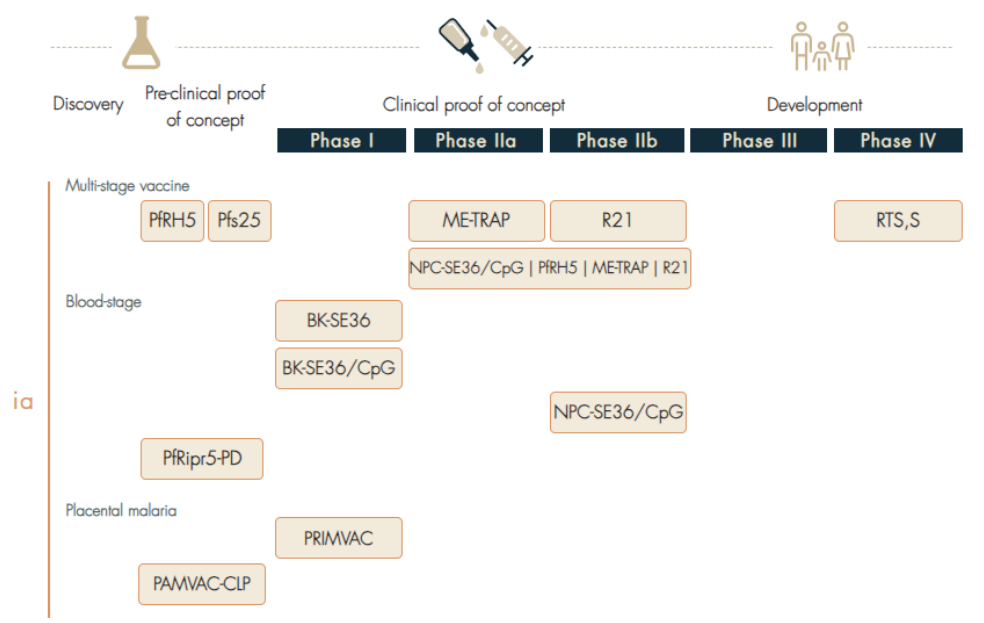
AdaptVac's pipeline på bolagets hemsida



Källa: AdaptVacs hemsida

En annan faktor bakom vår försiktiga inställning till värdet i AdaptVac är bristen på externa valideringar från andra än Bavarian Nordic. Det finns ett antal olika vaccinplattformar för virusliknande partiklar (VLP), som både involverar kapsider och andra konstrukt för display av antigen. VLP-tekniken beskrevs första gången i djurmodeller 2007 och sedan anses den allmänt, på grund av hög immunogenicitet och säkerhet, som ett lovande nanoverktyg för utveckling av vacciner. Den immaterial-rättsliga kunskapen inom AdaptVac är baserad på en metod för att applicera iso-peptiden (spikproteinet) på ytan av den virus-liknande partikeln (VLP), en metod som vi anser har särskiljande egenskaper jämfört med liknande generiska tekniker, såsom SpyTag/Catcher-systemet.

Malaria-projekt inom European Vaccine Initiative



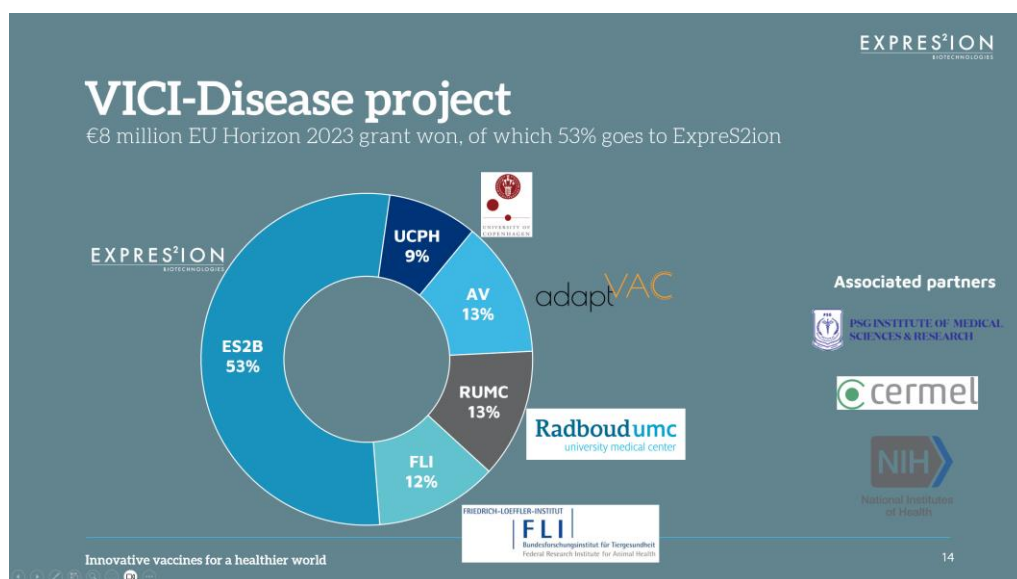
Källa: European Vaccine Initiative

Nytt vaccinprogram skapar värde

I december meddelade ExpreS²ion att man kommer att delta i ett nytt konsortium, VICI-Disease consortium, med målet att utveckla ett vaccin mot infektionen med pandemisk eller endemisk spridningsrisk. Första fasen är inriktade mot Nipah-viruset, som orsakar allvarliga infektioner som akut luftvägsinfektion och dödlig encefalit hos människor, främst i tropiska områden. Infektions dödlighet uppskattas till 40 % till 75 %.

Viruset överförs till människor från djur (t ex. fladdermöss eller grisar) eller förorenade livsmedel och kan också överföras direkt från människa till människa. Frukthfladdermöss av familjen *Pteropodidae* är den naturliga värden för Nipah-viruset. Det finns i dagsläget ingen behandling eller vaccin tillgängligt för vare sig människor eller djur.

Several vaccine institutions in VICI collaboration



Source: ExpreS²ion Biotechnologies

Horizon Europe beviljar 8 miljoner EUR, cirka 90 miljoner SEK, till konsortiet, varav 53% är ett direkt bidrag till ExpreS²ion för projektkostnaderna. Målet är att erhålla kliniskt proof-of-concept för en vaccinkandidat mot Nipah-virus (NiV) inom fyra år.

Vi förväntar oss att bidragen kommer att redovisas under raden Övriga rörelseintäkter under denna fyraårsperiod. Vi har tilldelat detta tidiga program ett kommersiellt värde om 20 Mkr i bolagets SOTP.

Det program som kommit längst hos AdaptVac efter ABNCoV2 är PAMVAC-VLP (även PAMVAC-CLP). Detta malaria-program är en vaccinkandidat som sponsras och koordineras av European Vaccine Initiative (EVI) i samarbete med Oxford University.

PAMVAC-programmet befinner sig fortfarande i en fas av preklinisk utveckling. Grunden för projektet lades hos Köpenhamns universitet och överfördes 2017 senare till AdaptVac. En randomiserad klinisk fas 1-studie genomfördes 2015–17 i Tyskland och Benin. Studien publicerades 2019⁵ och författarna drog slutsatsen att en uppföljande studie på kvinnor före första graviditeten i ett endemiskt område skulle komma härnäst. Sedan dess har programmet inte gått vidare till en ny klinisk prövning.

Projektet erhöll finansiering på 10 miljoner euro av Europeiska unionen under 2022 och förväntas pågå till 2027. PAMVAC-VLP-programmet är ett placenta-buret koncept i motsats till RH.5-programmen. I ExpreS²ions Q3-rapport meddelades att bolaget avbryter samarbetet i ett placentaburna malaria-projekt efter beslut av Köpenhamns universitet att kontraktera en annan tillverkare av spikproteinet.

Vår värdering av AdaptVac har inte tilldelat PAMVAC eller något annat av programmen värde förutom andelen i ES2B-C001. Värderingen bygger på en grov bedömning av plattformens unika metod att aktivera immunförsvaret med en VLP-monterad iso-

⁵ *Clinical Infectious Diseases*, volym 69, nummer 9, 1 november 2019, sidorna 1509–1511

peptid. I avvaktan på mer information har vi satt ett teknologi-värde för plattformen om 100 Mkr.

Disclaimer

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

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

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

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

Ansvarig analytiker:

Sten Westerberg