

# Vid porten till fas 1

## Fas 1-studie planerad i Österrike

Expres2ion Biotech har nyligen ansökt om att starta en 'first-in-human'-studie av sin cancertvaccinkandidat ES2B-C001 i kvinnor med en HER2-positiv bröstcancer. Ansökan är ett stort steg framåt i den egna portföljen och bolaget räknar med att den första patienten kan påbörja behandling under Q1 nästa år.

Ansökan om klinisk prövning (CTA) lämnades in till den österrikiska myndigheten för hälsa och livsmedelssäkerhet, BASG, som vi förväntar oss kommer att ge ett svar inom 35 dagar från inlämningsdatum. När studien har godkänts av myndigheten och en lokal etisk kommitté kommer den att genomföras vid Medical University of Vienna.

## Söker efter tecken på terapeutisk effekt

Studien omfattar i ett första steg 18 patienter. Deltagarna kommer att testas för toxicitet och säkerhet med eskalerande doser av ES2B-C001. Vid den högsta tolererade dosen blir det möjligt att utöka studien med ytterligare 18 patienter. Som i alla fas 1-studier är säkerhet det primära effektmåttet. Vaccinets immunogenicitet och dess preliminära effekt på HER2-positiva tumörer kommer att utvärderas som sekundärt respektive explorativt effektmått.

Studien förväntas pågå i 20 månader, vilket bör möjliggöra ett slutligt resultat i slutet av 2026. Under tiden förväntar vi oss att stegvisa resultat från olika etapper kommer att släppas regelbundet.

## Förhoppningar om potent cancertvaccin

I fas 1-studien kommer ES2B-C001 att studeras som ett terapeutiskt läkemedel, inte i den förebyggande roll som vanligtvis avses för vacciner. Antigen är utformad för att övervinna den resistens som begränsar nuvarande behandlingar, främst monoklonala antikroppar, genom att producera polyklonala antikroppar som binder till hela HER2-proteinet i stället för en enda epitop.

På sikt är förhoppningen att kan projektet också kan påvisa ett längre skydd mot återfall i sjukdomen. Om dessa egenskaper bevisas i en fas 3-studie av en framtida partner förväntar vi oss att försäljningen av ES2B-C001 kan överstiga 3 miljarder USD.

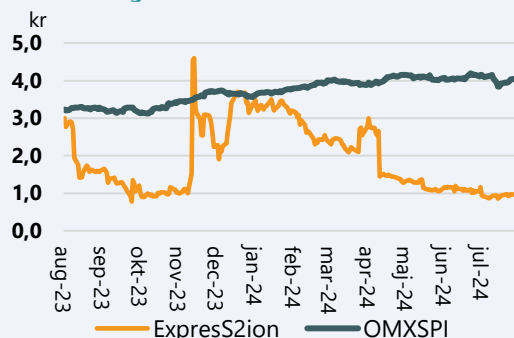
## Motiverat värde höjs till 2,4 kr

I vår förra rapport satte vi en 75-procentig sannolikhet att ES2B-C001 skulle inleda en klinisk fas 1-studie i början av nästa år. Vi höjer denna sannolikhet till 90 procent efter nyligen inlämnad CTA-ansökan och slutförda förberedelser av GMP-batcher. Denna positiva komponent dämpas av vår prognos för antalet aktier, som vi höjer till 162 miljoner (152) vid utgången av 2026. Detta basscenario ger ett motiverat värde på 2,4 (2,2) kronor.

## Expres2ion Biotech

Datum	22 augusti 2024
Analytiker	Sten Westerberg
<b>Basfakta</b>	
Bransch	Vaccinutveckling
Styrelseordförande	Martin Roland Jensen
Vd	Bent U. Frandsen
Noteringsår	2016
Listning	First North Growth
Ticker	EXPRS2
Aktiekurs, kr	1,0
Antal aktier, milj.	85,6
Bolagsvärde, Mkr	86
Kassa Q2, Mkr	69
<b>Motiverat värde, kr</b>	<b>2,4</b>
Webbplats	<a href="http://www.expres2ionbio.com">www.expres2ionbio.com</a>

### Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

### Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2023	2024p	2025p	2026p
Omsättning, riskjust.	9	7	9	9
FoU kostnader	-51	-49	-65	-72
Nettoresultat	-106	-76	-87	-96
Vinst per aktie	-2,0 kr	-1,4 kr	-1,6 kr	-1,8 kr
Omsättningstillväxt	43%	-17%	21%	0%
Likvida medel	58	95	85	16
Nyemissioner	58	56	45	30

Källa: Bolaget, Analysguiden

## Projekt med vaccin mot bröstcancer

Den 6 augusti lämnade ExpreS2ion Biotech in en ansökan om klinisk prövning för sin vaccinkandidat ES2B-C001. Ansökan lämnades in till det österrikiska läkemedelsverket BASG.

Enligt BASG:s hemsida har myndigheten en period på 35 kalenderdagar på sig att svara på ansökan. Denna period ska också innefatta ett beslut av den lokala etiska kommittén vid det Medical University i Wien, som kommer att ansvara för att genomföra studien.

Under tiden har ledningen tilldelat en kontraktsforskningsorganisation (CRO), som ska ansvara för de praktiska detaljerna i studien. En slutlig granskning av studieprotokollet, som i detalj beskriver studiens utformning, diskuteras för närvarande med vetenskapliga rådgivare vid olika medicinska myndigheter.

### Studie ska undersöka preliminär effekt

Ledningen räknar med att starta studien under första kvartalet nästa år. Studiens varaktighet beräknas till 20 månader, förutsatt att alla 36 patienter kommer att inkluderas. Den första delen av studien inkluderar 18 patienter uppdelade i två grupper, en med adjuvans och ES2B-C001 och den andra med ES2B-C001 utan adjuvans. Den sista patienten i studien förväntas rekryteras ca 15 månader efter den första patienten.

Den adjuvans som ska användas är Montanide, en mineralolja, som framkallar en tidig retning mot vaccinet antigen hos patientens immunförsvar. HER2-antigen är visas på AdaptVacs egenutvecklade teknologi med virus-liknande partiklar (cVLP), som också testades i fas 3-studien med covid-19-vaccinet ABNCoV2.

Inledningsvis kommer tre stigande engångs-doser att testas för att fastställa säkerhet, tolerabilitet och den maximalt tolererade dosen (MTD). Dosnivåerna har ännu inte meddelats. Som i alla fas 1-studier kommer det primära effektmåttet att vara säkerhet. Det sekundära effektmåttet är immunogenicitet, ett mått på mängden antikroppar som genereras av det adaptiva immunsystemet som svar på vaccinet antigen.

I en andra del av studien förväntas de sex kohorterna utökas med ytterligare 18 patienter för att samla in ytterligare data på säkerhet och immunogenicitet.

### Polyklont svar utmärker ES2B-C001

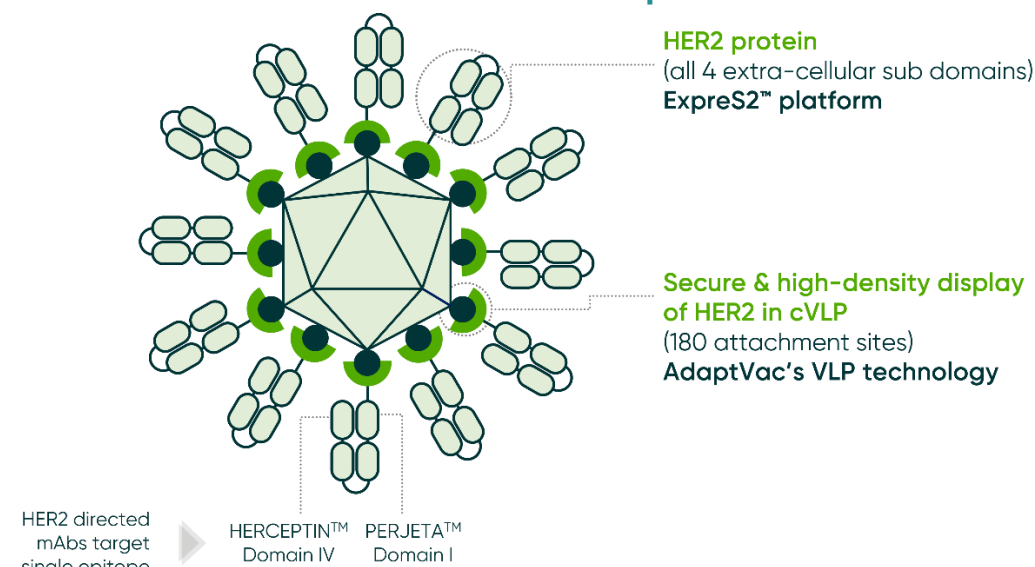
Existerande behandlingar av metastaserad HER2-positiv bröstcancer domineras av de monoklonala antikropparna trastuzumab (Herceptin) och pertuzumab (Perjeta), båda framtagna av Roche-ägda Genentech. Den monoklonala egenskapen innebär att antikroppen har uttryckts av en enda B-cellsklon, en säkerhetsåtgärd som också begränsar antikroppens verkan till en enda av HER2-proteinets totalt fyra domäner på cellens yta.

En utmaning för monoklonala antikroppar är bristen på varaktigt terapeutiskt svar och en förvärvad resistens på grund av mutationer i

HER2-receptorerna. Antikroppar tenderar också att uppreglera alternativa signalvägar för tumörtillväxt. Vacciner däremot kan inducera polyklonala svar från flera olika antikroppar, vilket kan ge bredare immunogen effekt mot målproteinet.

Det antigen som ingår i ES2B-C001 har därmed potential att involvera ett bredare B-cellssvar genom att binda till ett flertal epitoper på alla fyra extracellulära domänerna på HER2-proteinet.

### Illustration av ES2B-C001 och dess verkan på HER2



Källa: ExpreS2ion Biotech

Cancervacciner studeras i allt högre grad som en möjlig strategi för att förebygga och behandla cancer. Flera förebyggande vacciner mot virusorsakad cancer är godkända och används över hela världen. Utvecklingen av terapeutiska vaccin mot bröstcancer har ännu inte gett några godkända produkter. Vacciner ses som ett potentiellt terapeutiskt alternativ till monoklonala anti-HER2 antikroppar vid bröstcancer.

Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2) är ett ytreceptor-liknande tyrosinkinase-enzym som spelar en roll i många humana bröstcancer och även i några andra tumörtyper, såsom cancer i urinblåsan, kolorektalcancer, lungcancer, magcancer och muskuloskeletala cancerformer. Vid bröstcancer upptäcks amplifiering av HER2-genen och/eller överuttryck av dess proteinprodukt i 20–25 procent av alla bröstcancerfall. Denna cancerform är förknippad med en dålig prognos för överlevnad.

### Basscenario förutsätter licensavtal under 2027

Vi sätter en aggregerad sannolikhet på 43 procent för en licensaffär med en partner under 2027 efter ett positivt fas 1-resultat i slutet av 2026. I vår förra rapport spekulerade vi i att ett avtal skulle vara möjligt redan i slutet av 2026, men är inte längre ett huvudscenariom så länge slutliga kliniska data från studien saknas. Vi har inkluderat en initial betalning, downpayment, på 25 MEUR, vilket kan vara ett optimistiskt antagande för en fas 1-projekt, men motiverat av projektets innovationsnivå.

Vi har också antagit att ExpreS2ion kommer att erhålla en royalty om 10 procent på licenstagarens försäljning och att AdaptVac kommer att erhålla ytterligare 2 procent av försäljningen. AdaptVac har även rätt att erhålla ytterligare 3,5 MSEK vid initiering av fas 1-studien 2025.

För att nå till en licensaffär under 2027 har vi inkluderat full finansiering från TO 10 och 11, utöver den senaste företrädesemissionen i juni. Ytterligare en mindre bryggfinansiering i slutet av 2026 eller början av 2027 kan bli nödvändig.

Vi har höjt sannolikheten för marknadsgodkännande (LOA) fas 2- och fas 3-studier till 10 procent från 9 procent, baserat på CTA och etablering av tillverkningsprocesser. Vårt grundscenario är ett marknadsgodkännande av ES2B-C001 under 2030, vilket får ses som optimistiskt.

### Potential att sälja för över 3 mdr euro

Bolaget anger en möjlig försäljningsnivå för ett HER2+-vaccin till mer än 2,8 miljarder euro. Den totala marknaden för bröstcancer uppskattas till mer än 10 miljarder euro, vilket ska ses som en bredare definition av marknaden. Vår NPV-värdering är baserad på en uppskattning av toppförsäljningen på 3,2 miljarder euro.

## Oxford publicerar malaria studie

ExpreS2ion Biotech är en framstående leverantör av antigen till Oxford Universitys kliniska arbete inom ett mer potent och smidigt malariavaccin. I juni publicerade forskare knutna till universitetet resultat från ett av de tidiga projekten i den medicinska tidskriften Lancet Infectious Diseases.

### Oxford-projekt baserade på S2-antigen

Trial abbreviation	Phase	Sites	Vaccines in trial	Trial status	Year started
VAC-085	I	Oxford, UK	Pfs48/45	Vaccinations on-going	2023
VAC-086	Ib	MRC Unit, The Gambia	RH5.2-VLP in Matrix-M R21 in Matrix-M	Vaccinations on-going	2023
VAC-089	Ia	Oxford, UK	RH5.1 in Matrix-M R78C in Matrix-M	Vaccinations on-going	2023
VAC-091	Ib	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 in Matrix-M	In set-up	N/A

Källa: ExpreS2ion Biotech

Författarna drar slutsatsen att vaccinkandidaten RH5.1/Matrix-M visar en acceptabel säkerhets- och reaktogenicitetsprofil i båda grupperna. Vaccinet är tänkt att vara en andra försvarslinje vid blodburen malariainfektion efter vaccination med den nuvarande

typen av produkter. Antigen som riktar sig mot RH5.1-proteinet produceras av ExpreS2, ExpreS2ion Biotechs egenutvecklade plattform för proteinuttryck.

Artikeln nämner inte ExpreS2ion Biotechs roll i projektet och det finns för närvarande inget kommersiellt avtal mellan bolaget och Oxford University. Om produkten går vidare till en fas 3-studie har ExpreS2ion rätt att förhandla om licensavtal. Vi har hittills inte gjort något antagande om möjligheten att ett kommersiellt scenario blir verkligt i Oxford-samarbetet före 2027. ExpreS2ion Biotech är involverad som antigenleverantör till Oxford University i sju olika kliniska studier på fyra olika vaccinkandidater.

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 positiv 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.

## Finansiell diskussion och värdering

ExpreS2ion Biotech startar det tredje kvartalet med en solid kassa på ca 95 MSEK, inklusive bruttolikviden på 30 MSEK från nyemissionen i juni. Under det fjärde kvartalet löper teckningsperioden för teckningsoption TO10 ut, vilken totalt omfattar 32 miljoner potentiella nya aktier. Teckningsoptionen har ett lösenpris på 70 procent av den volymvägda genomsnittskursen (VWAP) under perioden 1–14 november. Vi antar ett VWAP under perioden på 1,1 SEK i kölvattnet av ett positivt beslut från den österrikiska myndigheten.

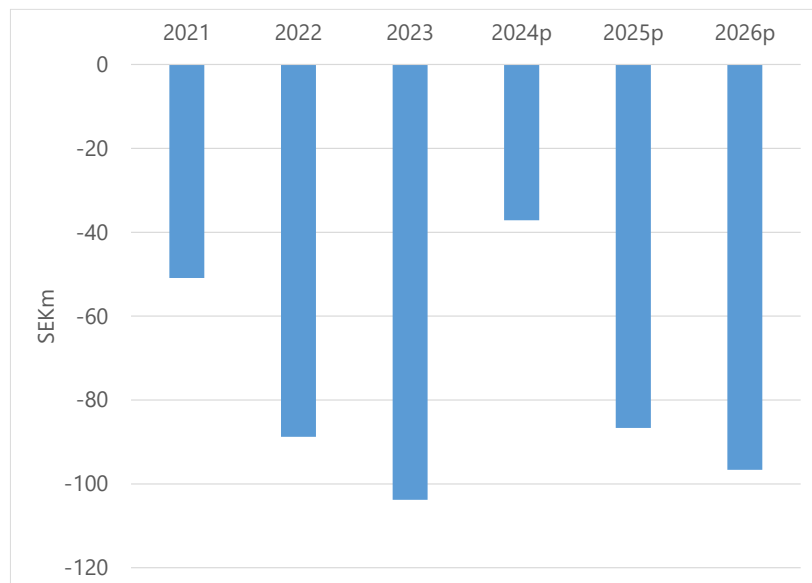
Förutsatt full teckning av TO10, långt över teckningsgraden på 50 procent i den nyligen genomförda nyemissionen, förväntar vi oss att denna teckningsoption kommer att ge en bruttolikvid på 26 MSEK. Det bör räcka för att ExpreS2ion Biotech ska behålla en kassa om cirka 95 MSEK vid ingången till 2025.

Vad gäller TO11, som förfaller till betalning i september-oktober 2025, har vi antagit en VWAP om 2,2 SEK efter en förutsatt positiv utveckling i fas 1-studien under nästa år.

### Antagen kostnad om 45 MSEK för fas 1

Vi har antagit en kostnad för fas 1-studien om cirka 45 MSEK, huvudsakligen utspridd över 2025 och 2026. Denna nivå är lägre än de beräkningar som gällde förra gången bolaget närmade sig fas 1 med ES2B-C001. I detta scenario ser vi ändå en risk att kassan inte räcker in i 2027 och att en mindre bryggfinansiering i slutet av 2026 kan bli nödvändig för att nå avläsning av studien.

### Kassaförbrukning i SEKm, utfall och prognos



Källa: ExpreS2ion Biotech, Analysguidens prognoser

### Prognos för antal aktier höjs ytterligare

Givet det scenario som skisserats ovan med full teckning i TO10/TO11, spår vi nu en utspädning om 64 procent av antalet aktier till 147 miljoner aktier vid utgången av 2025. Utöver detta antar vi 15

miljoner nya aktier i en mindre bryggfinansiering i slutet av 2026. I vår förra rapport antog vi 152 miljoner aktier vid utgången av 2026.

## Summering av projektvärde hos ExpreS2ion Biotech

	Projekt- värde (Mkr)	Värde per aktie (SEK)	Topp försälj- ning (MEUR)	LOA*	WACC	Andel av NPV	
ES2B-C001	168	1,0	3 248	10%	15%	100%	Inlämnad CTA
Adaptvac-innehav	92	0,6		100%	12%	34%	Minoritetsägare
Plattform	42	0,3	0,6	100%	10%	100%	av intäkterna
Malaria-projekt	40	0,2	175	10%		6%	av konsortiet
Indigo-projekt	17	0,1	952	3%		6%	av konsortiet
CMV-projekt	18	0,1	900	3%	35%	100%	CD-val under 2025
Nipha-projekt	25	0,2	100	3%		30%	av konsortiet
Administration	-20	-0,1					
Summering	382	2,4					

*Antaget antal aktier, utgången 2026 161,7*  
*Nuvarande antal aktier, mln 53,4*

\*) Sannolikhet för godkännande

## Diskussion om 10 procent LOA

I vårt basscenario antar vi VWAP på 1,1 SEK i TO 10-perioden och 2,2 SEK i TO 11-perioden. Vårt grundscenario bygger på en 10-procentig sannolikhet för godkännande (LOA) för ES2B-C001, vilket vi uppfattar som något över branschgenomsnittet för ett cancerläkemedel i ett tidigt skede av fas 1.

Branschgenomsnittet för en onkologiprodukt i början av fas 1 ligger mer i storleksordningen 5–6 procent. I vår värdering har vi antagit en LOA på 10 procent, vilket mer korrelerar med LOA för ett cancerprojekt som har avslutat fas 1. Vi motiverar denna nivå med att ES2B-C001 använder en vaccinteknologi, som kan vara förknippad med en lägre utvecklingsrisk än en TKI-hämmare eller en monoklonal antikropp.

Antal aktier vi har inkluderat i vår värdering, 162 miljoner, är det antal aktier vi förväntar oss att bolaget ska ha när avläsningen av fas 1-studien är genomförd i slutet av 2026, vilket alltså skulle placera fas 1-programmet i sitt slutskede.

Den nuvarande prissättningen av ExpreS2ion förutsätter en lägre LOA än 10 procent. Om det inte sker en förändring i detta sentiment kan det resulterande antalet nya aktier från teckningsoptionsprogrammen bli högre och trimma vårt basscenario med cirka 0,5 SEK.



## Antaganden i risk-justerad nuvärdesberäkning

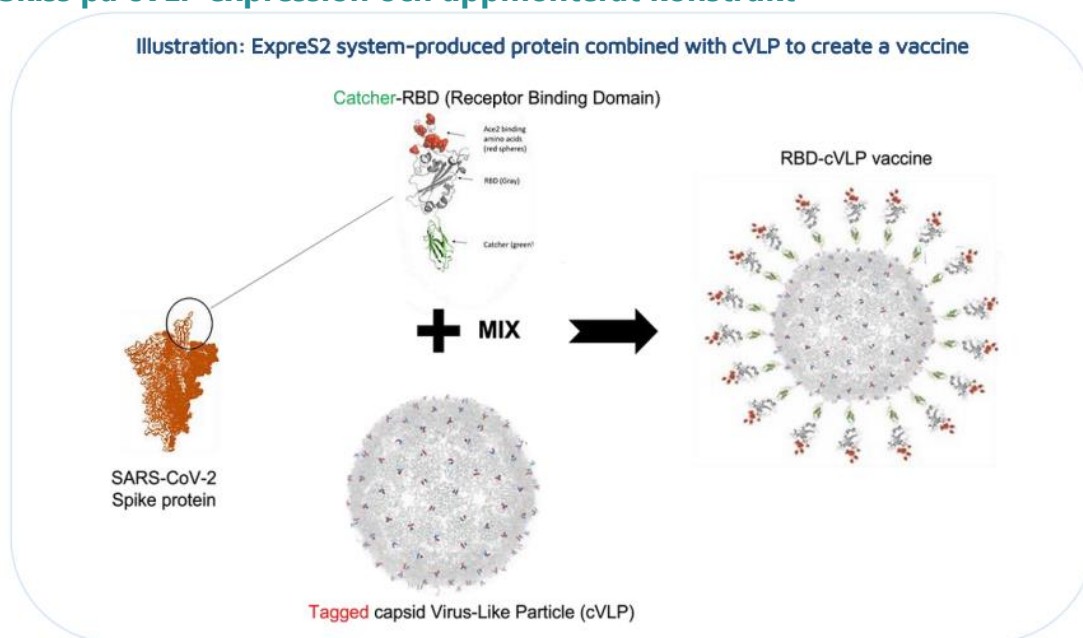
SEKm, ExpreS2ion Bio	2022	2023	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2029p	2030p
Totala intäkter	6	9	7	9	9	197	8	9	745
<i>varav ABNCoV2</i>	0	0	0	0	0	0			
<i>varav ES2B-C001</i>		0	0	0	0	190	0	0	736
<i>varav plattform</i>	6	7	6	6	6	8	8	9	9
EBT	-127	-100	-54	-87	-96	140	6	6	
Likvida medel	111	58	95	85	16				
<b>AdaptVac</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024p</b>	<b>2025p</b>	<b>2026p</b>	<b>2027p</b>	<b>2028p</b>	<b>2029p</b>	<b>2030p</b>
Intäkter, MEUR			10	0	5	75	0	0	
<i>varav milstoppar, 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%								
ExpreS2 andel, SEK/aktie	0,6								
<b>ES2B-C001, SEKm</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024p</b>	<b>2025p</b>	<b>2026p</b>	<b>2027p</b>	<b>2028p</b>	<b>2029p</b>	<b>2030p</b>
Kostnader, forskning o personal	-70	-60	-29	-19	-25	0	0	0	0
<i>varav milstoppe till Adaptvac</i>			-3,5	-3,5	0		0		
Försäljning, MEUR									473
Totala milstoppar, licens	475 EURm				0	25	0	50	100
Royalty 10%									47
Totala intäkter (MSEK)	-70	-60	-29	-19	0	190	0	575	1 694
Risk-justering			0,90	0,43	0,43	0,43	0,43	0,22	0,10
Risk-justerade intäkter, nuvärde (MSEK)				-8	0	82	0	62	73
WACC	15%								
Nnuvärde, MSEK	168								
Utspätt per aktie, SEK	1,0								
Sannolikhet för godkännande	10%								

Analysguiden prognoser och antaganden

## Appendix – Sammanfattning av teknologi och projekt

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.

En Clinical Trial Application (CTA) lämnades in till den österrikiska myndigheten den 6 augusti. Under 2020 förväntades programmet vara redo för en CTA, Clinical Trial Application, under första halvåret 2022.

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 prospektet 2023 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.

### Vaccin-projekt mot HER2+ i klinisk utveckling

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	<a href="#">NCT04329065</a>
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	<a href="#">NCT05163223</a>
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	<a href="#">NCT04120246</a>
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	<a href="#">NCT04246671</a>

Källa: Cancer Vaccine Institute, University of Washington

### 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.

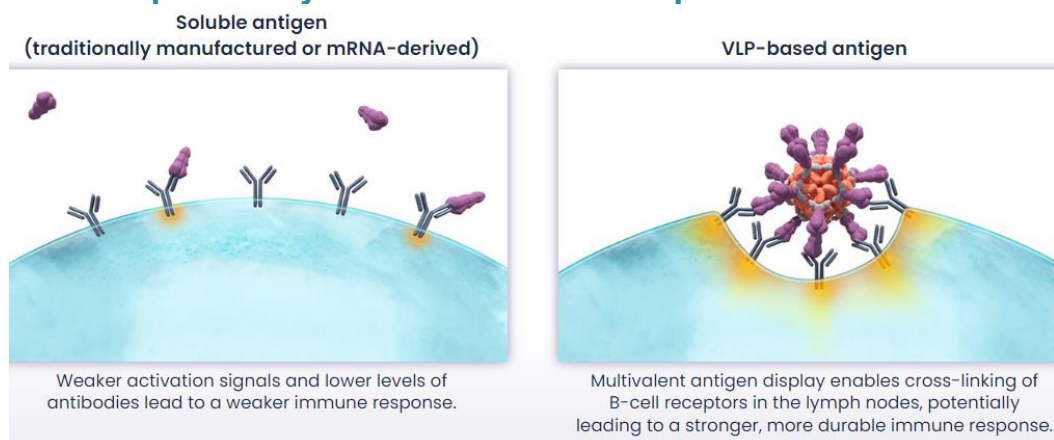
Denna studie inkluderar patienter med HLA-A-positiv sjukdom som kan vara en något bredare population än strikt HER2-positiva. Studien förväntas publicera sina första resultat under 2026. Detta konkurrenslandskap måste undersökas för att förstå de potentiella fördelarna med ExpreS2ion Biotechnologies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

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

## AstraZeneca-förvärv av VLP-bolag

I december meddelade AstraZeneca förvärvet av den USA-baserade vaccintvecklaren 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

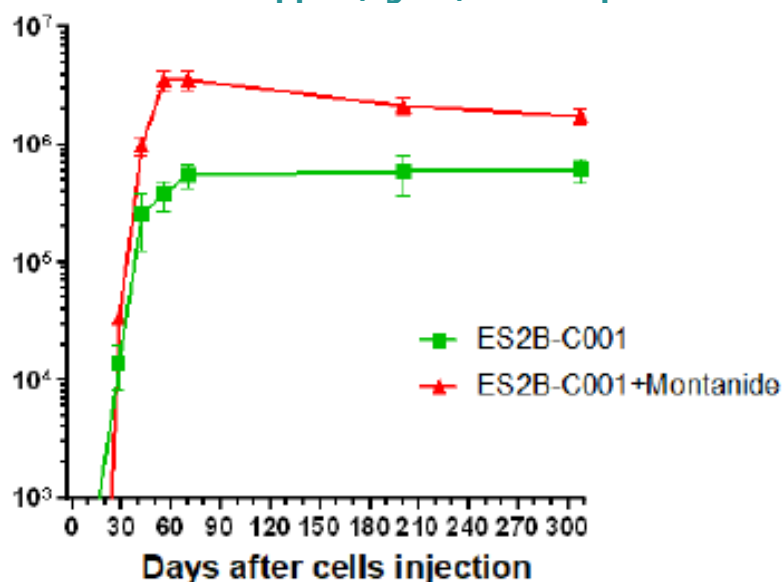
kunnat veckas in i VLP-strukturen. Icosavax protein-VLP-plattform bygger vidare på denna framgång i avsikt att skapa ett mer differentierat svar.

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.

## Preklinisk 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 Italien<sup>1</sup>. 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



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-

<sup>1</sup> Ruzzi et al; Biomediciner 2022, vol 10, 2654

responsiva tumörceller, medan ES2B-C001 ensamt visade en potent effekt i trastuzumab-resistenta 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).<sup>2</sup> 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-peptider<sup>3</sup>. 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 metastaserad cancermiljö gör denna måltavla ett populärt mål för immunterapi inom bröstcancer. 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).<sup>4</sup>

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.

<sup>2</sup> Vaccin, 2010 26 juli; 28(33):5503-1

<sup>3</sup> Palladini et al; ONKOIMMUNOLOGI 2018, VOL. 7, NR 3,

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

## 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 AddaVax 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.

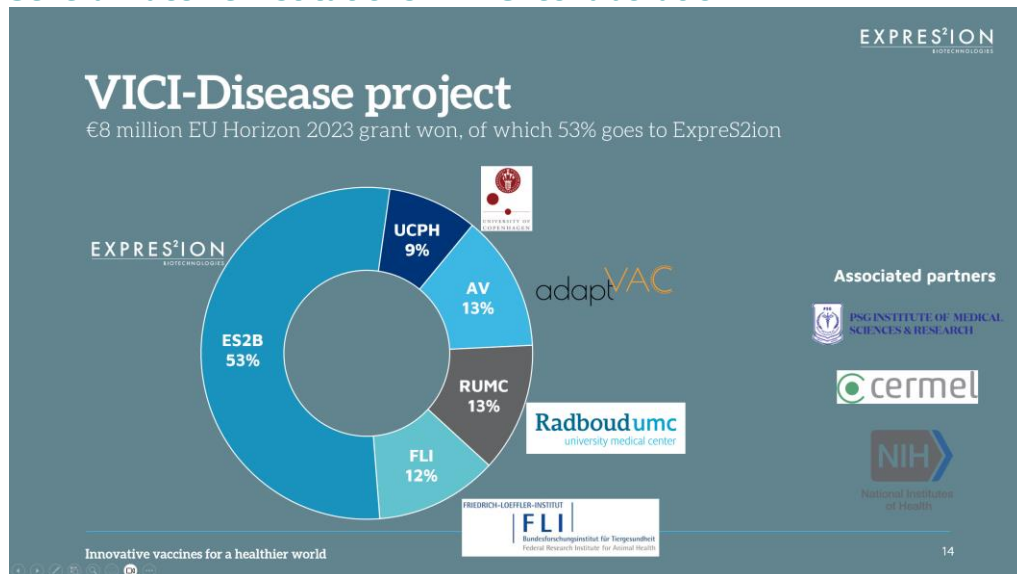
Som i all forskning och utveckling av cancerforskning, finansierad med antingen offentliga eller industriella medel, existerar omfattande konkurrens. Men vår uppfattning är att ingen av de andra akademiska grupperna har gått vidare till prövningar på människa med en VLP-baserad kandidat i HER2+ bröstcancer.

## 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



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.

## 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.

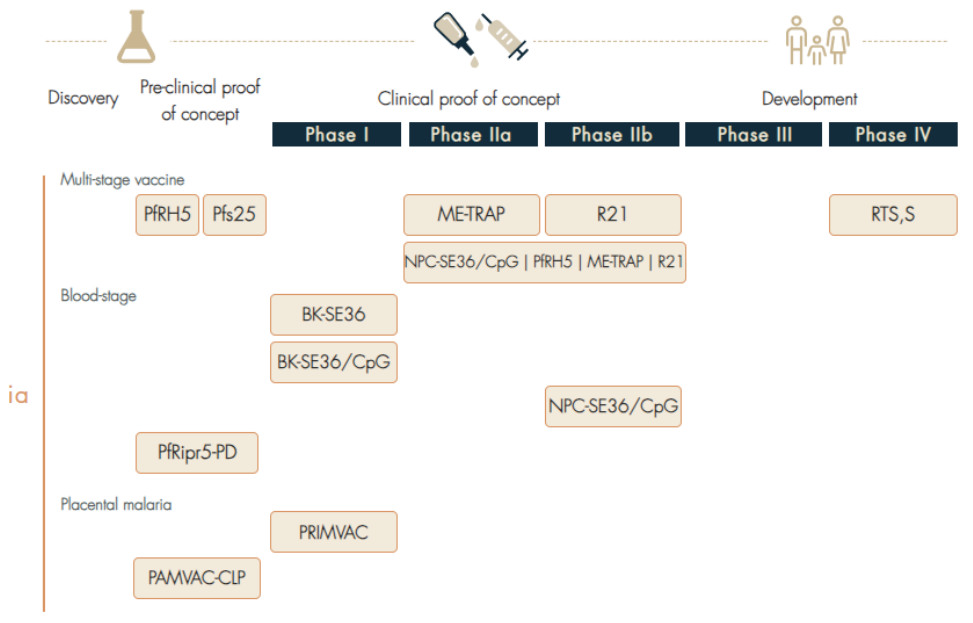
### Oxford-projekt som involverar ExpreS2ions protein

Trial abbreviation	Phase	Sites	Vaccines in trial	Trial status	Year started
VAC-085	I	Oxford, UK	Pfs48/45	Vaccinations on-going	2023
VAC-086	Ib	MRC Unit, The Gambia	RH5.2-VLP in Matrix-M R21 in Matrix-M	Vaccinations on-going	2023
VAC-089	Ia	Oxford, UK	RH5.1 in Matrix-M R78C in Matrix-M	Vaccinations on-going	2023
VAC-091	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 in Matrix-M	In set-up	N/A

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

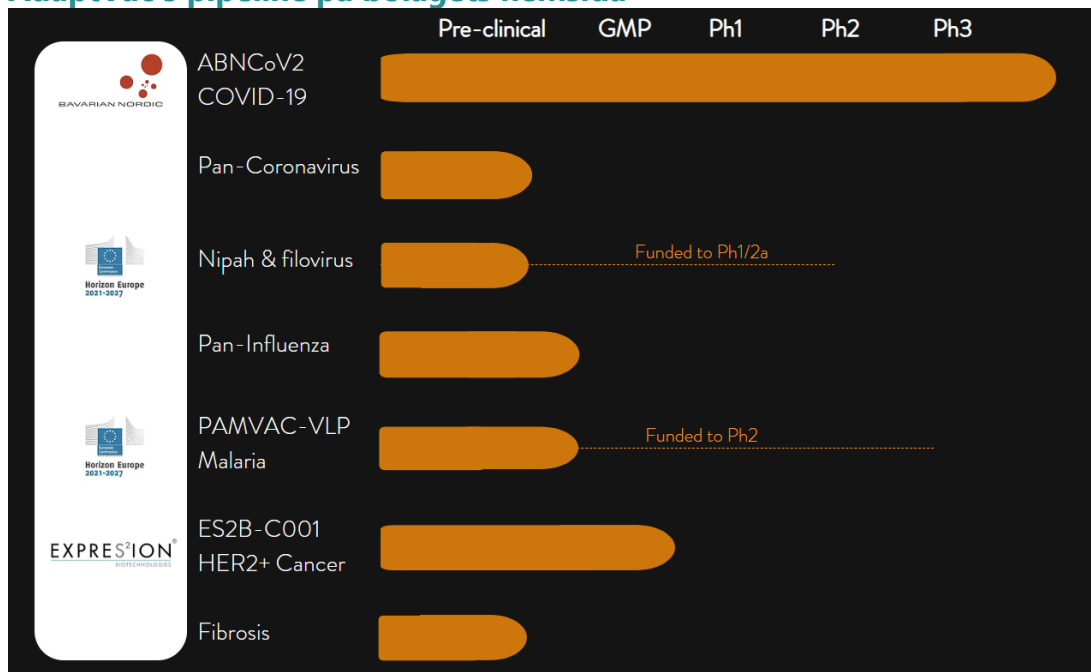
Enligt [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) sponsrar University of Oxford för närvarande 35 pågående försök med malariavaccinering. Fyra av dessa studier involverar alltså ExpreS2ion som underleverantör till RH5-proteinet. Det mest framskridna är VAC091 (NCT05790889) som ska involvera 360–460 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.

## Malaria-projekt inom European Vaccine Initiative



Källa: European Vaccine Initiative

## AdaptVac's pipeline på bolagets hemsida



Källa: AdaptVacs hemsida

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 2019<sup>5</sup> 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 isopeptid. I avvaktan på mer information har vi satt ett teknologi-värde för plattformen om 100 Mkr.

---

<sup>5</sup> *Clinical Infectious Diseases*, volym 69, nummer 9, 1 november 2019, sidorna 1509–151

## Disclaimer

Aktiespararna, [www.aktiespararna.se](http://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