

Start för fas 1 inom kort

Österrike godkänner start av fas 1-studie

ExpreS2ion Biotechnologies har fått godkännande av den österrikiska myndigheten för hälsa och livsmedelssäkerhet, BASG, att starta en fas 1-studie med ES2B-C001, bolagets längst framskridna vaccinkandidat.

Beslutet följer på en ansökan som lämnades in i augusti. Studien, som är en viktig milstolpe för bolaget, kommer att genomföras vid Medicinska universitetet i Wien.

Första studien på människa, HER2-positiva patienter

Deltagarna i studien har diagnosen metastaserad eller lokalt avancerad HER2-positiv bröstcancer och kommer att få fem doser av ES2B-C001, antingen med eller utan adjuvans. Deltagarna har återfallit i tumörprogression efter att inte längre svara på Herceptin, standardbehandlingen vid HER2-positiv bröstcancer.

Beroende på det slutliga antalet patienter i studien förväntar vi oss att rekryteringen pågår under hela 2025 och att ett topline-resultat är klart under första halvåret 2026. Det primära effektmåttet kommer att vara säkerhet och tolerabilitet, men tecken på klinisk effekt mot tumören kommer också att mätas.

Möjligheter för vaccinbaserad immunterapi

ES2B-C001 kommer att studeras som ett terapeutiskt läkemedel, inte i den förebyggande roll som vanligtvis tilldelas vacciner. Vaccinets antigen är polyklont och utformat för att övervinna den behandlingsresistens som begränsar dagens standardbehandlingarna. Immunförsvaret förväntas producera antikroppar som binder vid hela HER2-proteinet i stället för vid ett enda domän.

ES2B-C001 har också potential att visa ett längre skydd mot återfall i sjukdomen, vilket behöver studeras över en längre period. Om dessa egenskaper kan bevisas i en fas 3-studie av en framtida partner förväntar vi oss en försäljning överstigande 3 miljarder USD.

Stor uppsida med motiverat värde på 91 kr

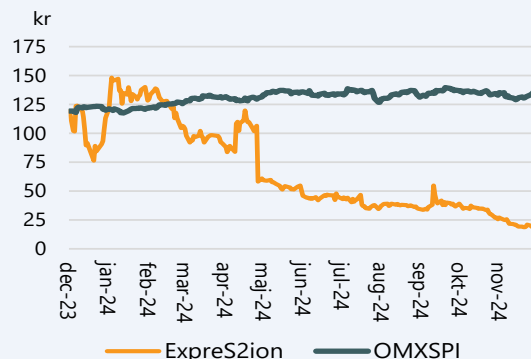
Den senaste tidens nedgång i aktiekursen för ExpreS2ion Biotechnologies gör utfallet av TO10 mindre imponerande. Bruttolikviden på 10 MSEK ska göra att bolaget går in i nästa år med en kassa på ca 70 MSEK, vilket bör räcka bortom nästa års TO11.

Vi antar att ES2B-C001 har 11 procents sannolikhet att nå godkännande, vilket återspeglar en bättre chans än för ett genomsnittligt cancerprojekt i inledningen av fas 1. Motiverat värde justeras till 91 SEK (96), vilket ger en betydande uppsida om fas 1-studien börjar generera positivt nyhetsflöde.

ExpreS2ion Biotech

Datum	9 december 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	22
Antal aktier, milj.	2,66
Bolagsvärde, Mkr	58
Kassa Q2, Mkr	70
Motiverat värde, kr	91
Webbplats	www.expreS2ionbio.com

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2023	2024p	2025p	2026p
Omsättning, riskjust.	9	7	9	14
FoU kostnader	-51	-39	-57	-62
Nettoresultat	-106	-65	-79	-81
Vinst per aktie	-50,5 kr	-30,8 kr	-37,4 kr	-38,4 kr
Omsättningsstillväxt	43%	-18%	22%	56%
Likvida medel	58	70	7	33
Nyemissioner	58	42	15	108

Källa: Bolaget, Analysguiden

Utformning av studie i immunterapi

Den nu godkända studien ska inkludera patienter med metastaserad eller lokalt avancerad HER2-positiv bröstcancer, en cancer som drivs på av ett överuttryck av HER2-protein. I detta framskridna skede av sjukdom är patienterna inte längre hjälpta av kirurgisk operation. Studien kommer också att ha möjlighet att inkludera patienter med låga nivåer av HER2.

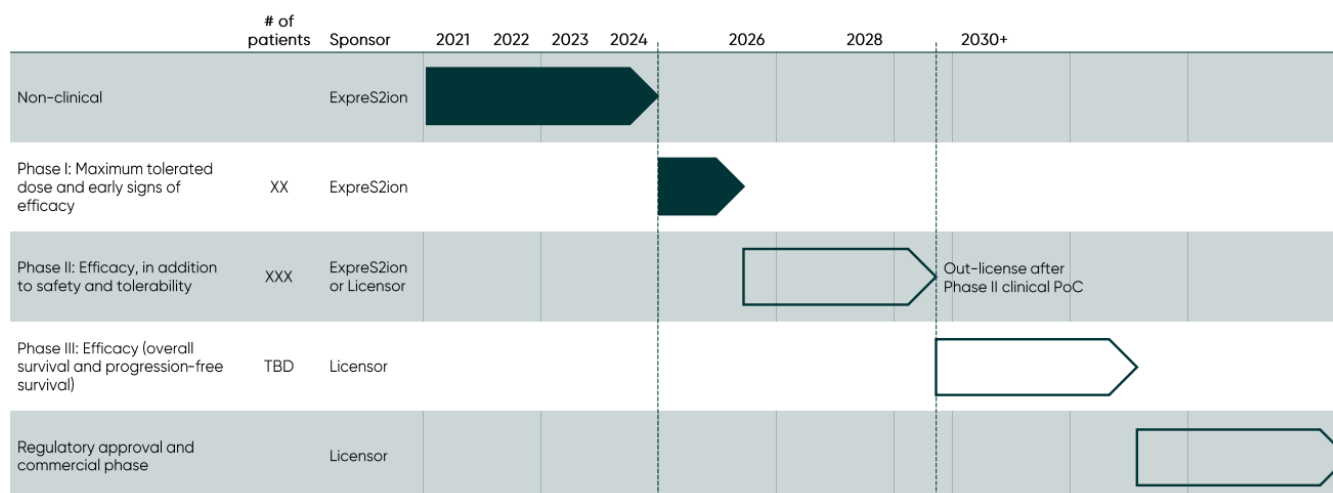
Inkluderade deltagare ska ha återfallit i tumörprogression efter underhållsbehandling med Herceptin, en monoklonal antikropp som har visat förbättrad överlevnad vid HER2+ bröstcancer men med en stigande risk att utveckla tumörresistens och progression.

ExpreS2ions vaccinkandidat ES2B-C001, i kombination med adjuvansen Montanide, kommer att läggas till standardbehandlingen och testas i tre olika dosstyrkor upp till 400 mg om inte dosbegränsande toxicitet uppstår vid en lägre dos. Studien ska också testa effekt av ES2B-C001 utan tillskott av adjuvans, liksom i ett par patienter med låga HER2-nivåer.

Flexibelt antal patienter i doseringen

Varje dosnivå kommer att inkludera tre patienter som får fem injektioner av ES2B-C001. I ett optimalt förlopp skulle detta resultera i att nio patienter testas i det första steget, förutsatt att ingen toxicitet uppträder. Så snart tecken på toxicitet visar sig, blir det möjligt att utöka kohorten med ytterligare tre patienter till dess maximalt tolererad dos (MTD) kan fastställas.

Möjligt tidplan för projekt ES2B-C001



Källa: Bolagspresentation 27 november

Studiedesignen gör det sedan möjligt att utöka kohorten vid MTD med ytterligare 6–9 patienter. Substansen kommer också att testas på deltagare utan Montanide, ett välkänt oljebaserat vaccinadjuvans, som antas förstärka effekten av ES2B-C001. Dessutom kan en drop-out ratio med ett par patienter göra att det slutliga antalet i studien hamnar runt 27–30 försökspersoner.

Studien kommer att vara öppen och inte inkludera kontroll från placebo. Som alltid i en first-in-human fas 1-studie kommer säkerhet och tolerabilitet att vara primärt effektmått, men en rad olika sekundära effektmått på signaler från terapeutisk aktivitet ingår.

Första slutsats möjlig i början av 2026

Som ett sekundärt effektmått kommer studien att leta efter tecken på klinisk effekt på tumören. Immunogenicitet, ett mätbart immunsvär, framkallas av ES2B-C001-antigen mot målproteinet HER2 genom uppmätning av antalet antikroppar som genereras av deltagarens adaptiva immunsystem.

Eftersom substansen är polyklonal och binder vid upp till fyra olika domäner på ytan av HER2-receptorn, är det troligt att den ger upphov till fyra olika kloner av antikroppar. Eftersom deltagarna fortfarande kan stå på underhållsbehandling med Herceptin trots återfall, är också av intresse att se hur ES2B-C001 interagerar med etablerade behandlingar.

Baserat på en tidigare företagspresentation antar vi att patienter kommer att följas upp till fem månader efter första dos. Den ursprungliga tidplanen inkluderade en rekryteringsperiod på 15 månader, vilket då innebar totalt upp till 36 patienter. Eftersom det är mer sannolikt att studien slutar vid 27–30 patienter, varav några med låga HER2-nivåer, spekulerar vi i att topline i bästa fall kan redovisas redan under första kvartalet 2026.

Proof-of-concept, fas 2-studie kan starta 2027

Förutsatt att ES2B-C001 har en säker profil och visar tecken på immunogenicitet räknar bolaget med att inleda en fas 2 proof-of-concept-studie med +100 patienter så tidigt som 2027, antingen på egen hand eller i samarbete med en partner. Se tidplan på föregående sida.

I denna tidplan skulle en potentiell lansering av vaccinkandidaten vara möjlig under 2032–33 efter en större fas 3-studie och regulatorisk granskning. I vårt basscenario förväntar vi oss att ExpreS2ion når en licensaffär under 2027 med en initial betalning om 25 MEUR.

Polyklonalt svar utmärker ES2B-C001

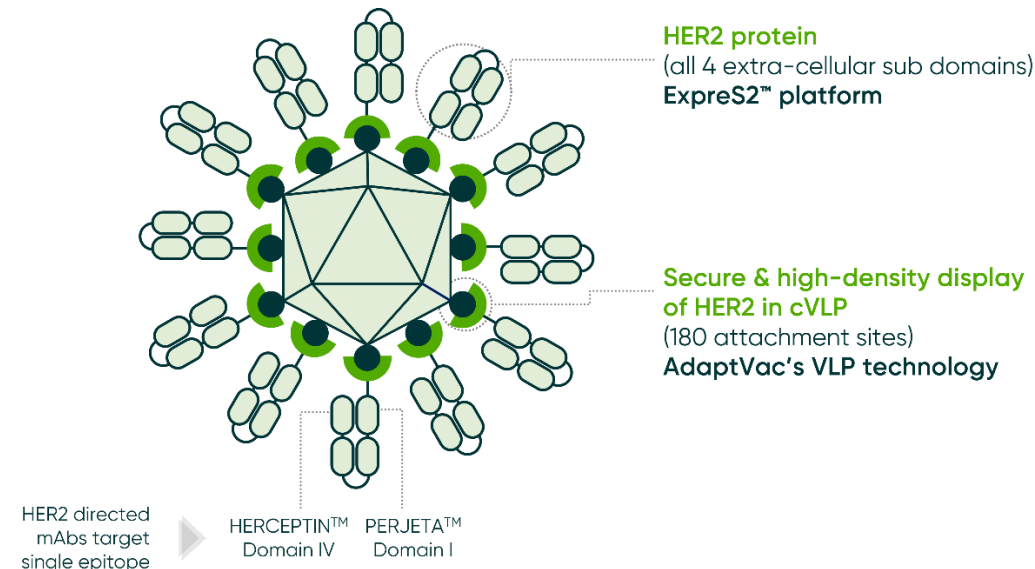
Existerande behandlingar av metastaserad HER2-positiv bröstcancer domineras av de monoklonala antikropparna trastuzumab (Herceptin) och pertuzumab (Perjeta). På senaste tid har ett par småmolekyler också godkänts som andra linjens behandlingar.

Den monoklonala tillverkningen av antikroppen Herceptin innebär att antikroppen har uttryckts av en enda B-cellklon, en säkerhetsåtgärd som också begränsar antikroppens verkan till en enda av HER2-proteinets totalt fyra domäner på cellytan.

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 typer av antikroppar, vilket kan ge bredare immunogen effekt mot målproteinet.

De antigen som ingår i ES2B-C001 har därmed potential att involvera ett bredare B-cellsvar 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 vacciner mot bröstcancer har pågått i över ett decennium men ännu inte resulterat i några godkända produkter. Vacciner ses fortsatt som ett potentiellt terapeutiskt alternativ till monoklonala anti-HER2 antikroppar i behandling av bröstcancer, men även i andra cancerformer som uttrycker proteinet.

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 sannolikhet på 55 procent för en licensaffär med en partner under 2027 efter ett positivt fas 1-resultat under 2026. Vi har inkluderat en initial betalning, downpayment, på 25 MEUR under 2027, 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 11. En bryggfinansiering i början av 2026 kan också bli nödvändig, beroende på hur kassaförbrukningen utvecklas under 2025. Vi har höjt sannolikheten för marknadsgodkännande (LOA) efter avklarat fas 2- och fas 3-studier till 11 procent från 10 procent. Vårt grundscenario är ett marknadsgodkännande av ES2B-C001 under 2032.

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 uppskattad toppförsäljningen om 3,2 miljarder euro.

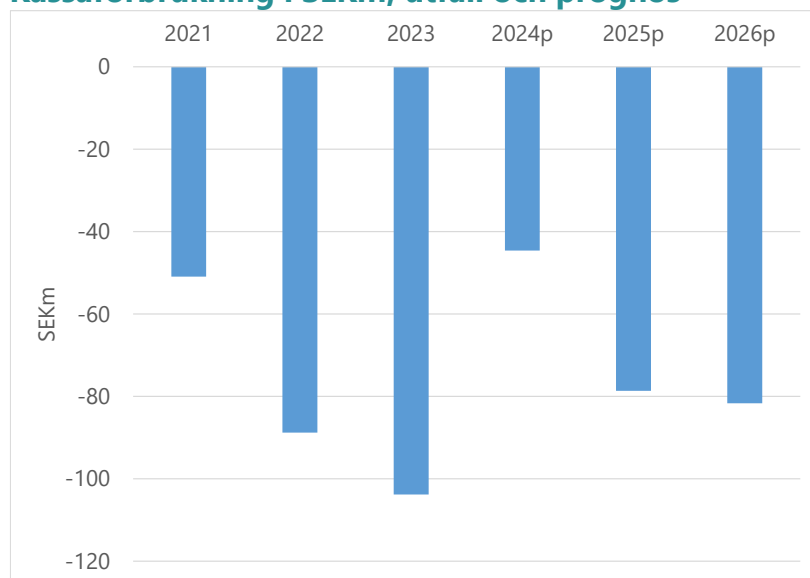
Finansiell diskussion och värdering

Vi förväntar oss att ExpreS2ion Biotech startar nästa år med en kassa på 70 MSEK, vilket skulle bära verksamheten bortom TO11 i september-oktober. Detta belopp ska ställas i jämförelse med börsvärde på 58 MSEK, vilket understryker de negativa utsikter som är inprisade i aktien.

Teckningsgraden av TO10 på 69 procent tillför en bruttolikvid om endast 10 MSEK. Den negativa kursutvecklingen sedan nyemissionerna i juli, som hade en teckningskurs på 40 kronor jämfört med 17,9 kronor i TO10, har försvagat bolagets finansieringskapacitet men vi förväntar oss ett positivt nyhetsflöde från fas 1-studien kan vända den negativa trenden under 2025.

När det gäller teckningsoptionen TO11 som förfaller i oktober nästa år har vi antagit en VWAP om 34 SEK, pådrivet av framsteg i patientrekryteringen i fas 1-studien, samt preliminära slutsatser om säkerhet på de lägre doserna. Detta scenario skulle ge bolaget ytterligare 19 Mkr i oktober.

Kassaförbrukning i SEKm, utfall och prognos



Källa: ExpreS2ion Biotech, Analysguidens prognoser

Vi förväntar oss en kassaförbrukning under 2025 på 76 MSEK, upp från årets beräknade 45 MSEK. Beroende på det slutliga antalet patienter i fas 1-studien räknar vi med att studien kommer att kosta 30–40 MSEK, med merparten under 2025.

Nästa tillfälle till finansiering kommer sannolikt att inträffa i början av 2026, möjligen innan de övergripande slutsatserna i fas 1-studien har redovisats. Vi bedömer att ExpreS2ion kommer att behöva förbereda sig för en kapitalanskaffning om 110 MSEK, vilket skulle innebära en 35-procentig utspädning till en teckningskurs om 60 SEK.

Detta scenario skulle ge oss ett motiverat värde på 91 kronor, en justering från tidigare 96 kronor i vår senaste rapport. I ett ännu mer

positivt scenario kan ExpreS2ion lyckas teckna ett licensavtal i slutet av 2026 med en handpenning på 100–200 MSEK, vilket innebär att en partner får ansvaret för fas 2-designen.

Summering av projektvärde hos ExpreS2ion Biotech

	Projektvärde (Mkr)	Värde per aktie (SEK)	Topp försäljning (MEUR)	LOA*	WACC	Andel av NPV	
ES2B-C001	222	43,5	2 838	11%	15%	100%	Fas 1 på gång
Adaptvac-innehav	92	18,0		100%	12%	34%	Minoritetsägare
Plattform	42	8,2	0,6	100%	10%	100%	av intäkterna
Malaria-projekt	70	13,7	175	15%		6%	av konsortiet
Indigo-projekt	17	3,3	952	3%		6%	av konsortiet
CMV-projekt	18	3,6	900	3%	35%	100%	CD-val under 2025
Nipha-projekt	25	4,9	100	3%		30%	av konsortiet
Administration	-20	-3,9					
Summering	465	91,3		<i>Antaget antal aktier utgången 2026, mln 5,10</i>			
				<i>Nuvarande antal aktier, mln 2,19</i>			

*) Sannolikhet för godkännande

Diskussion om 11-procentig sannolikhet

Som ett resultat av BASG-godkännande av fas 1-studien höjer vi vår sannolikhet för marknadsgodkännande (LOA) för ES2B-C001 till 11 procent från tidigare 10 procent.

Vårt grundscenario ligger över branschgenomsnittet inom utveckling av cancerläkemedel för ett fas 1-projekt i ett tidigt skede. Branschgenomsnittet för en onkologiprodukt som inleder en fas 1-process ligger snarare på 4–6 procent.

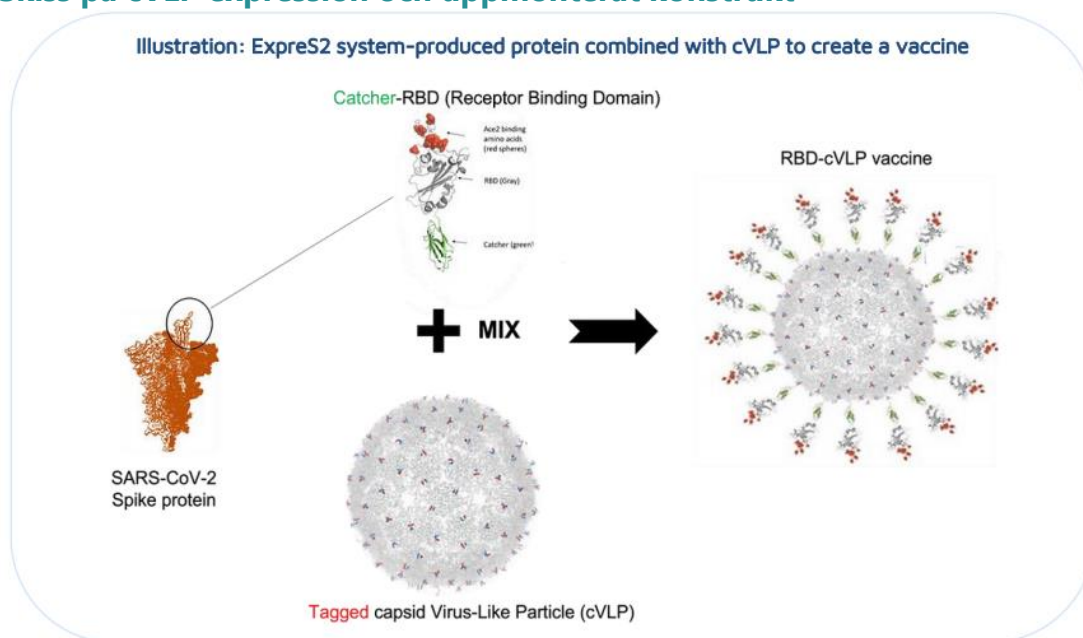
Vi motiverar denna optimism med att en vaccinmetod, som ES2B-C001, kan vara förknippad med en lägre utvecklingsrisk än en småmolekylär kinashämmare eller en monoklonal antikropp med ett tidigare okänt målprotein.

Befintlig preklinisk dokumentation och en omfattande förberedelse av tillverkningsprocess bidrar till vår optimistiska ståndpunkt.

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	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

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.

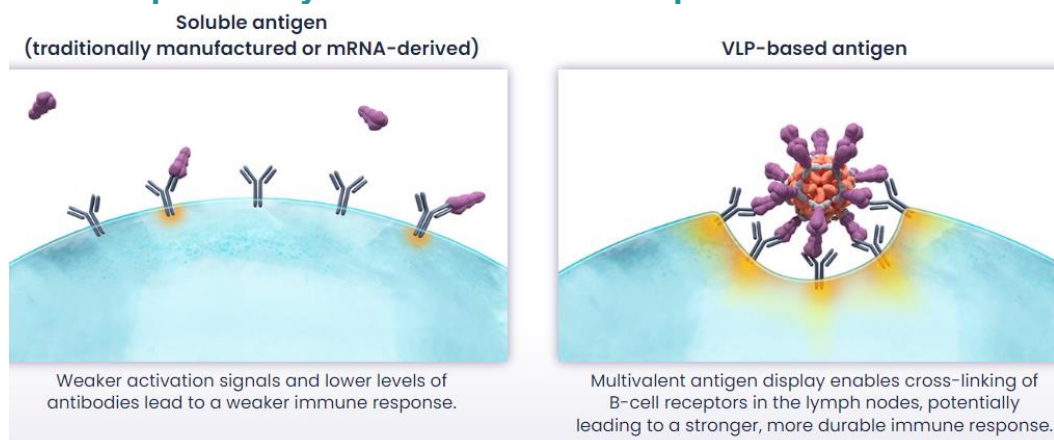
Denna studie inkluderar patienter med HLA-A-positiv sjukdom som kan vara en något bredare population än strikt HER2-positiva. Studien förväntas publicera sina första resultat under 2026. Detta konkurrenslandskap måste undersökas för att förstå de potentiella fördelarna med ExpreS2ion Biotechnologies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

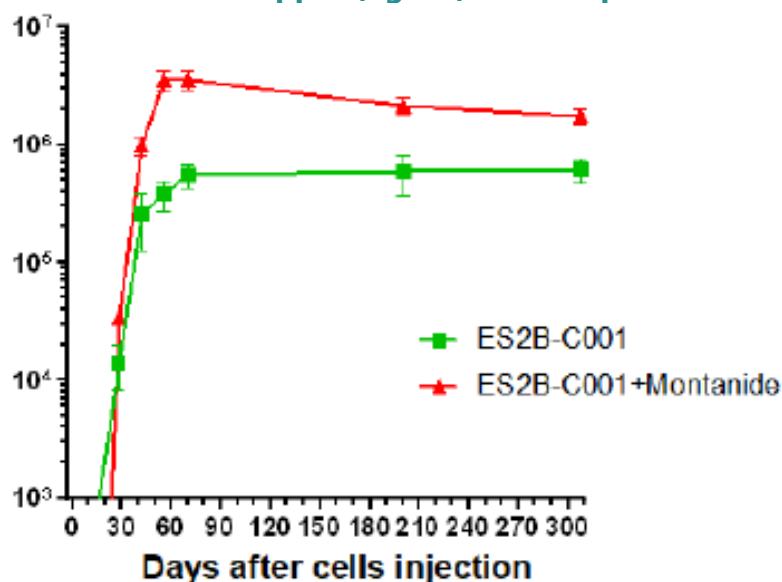
kunnat veckas in i VLP-strukturen. Icosavax protein-VLP-plattform bygger vidare på denna framgång i avsikt att skapa ett mer differentierat svar.

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 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



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-

¹ 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).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 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).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.

² Vaccin, 2010 26 juli; 28(33):5503-1

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

⁴ 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.

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	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 Biotech

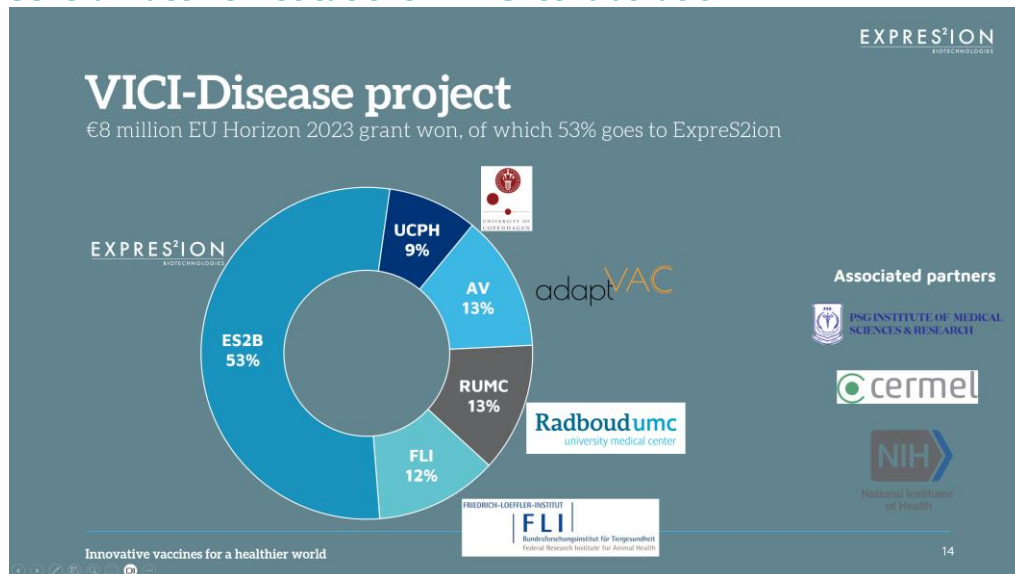
Författarna drar slutsatsen att vaccinkandidaten RH5.1/Matrix-M visar en acceptabel säkerhets- och reaktogenicitetsprofil i båda grupperna. Vaccinet är tänkt att vara en andra försvarslinje vid blodburen malariainfektion efter vaccination med den nuvarande typen av produkter. Antigen som riktar sig mot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

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.

Several vaccine institutions in VICI collaboration



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.

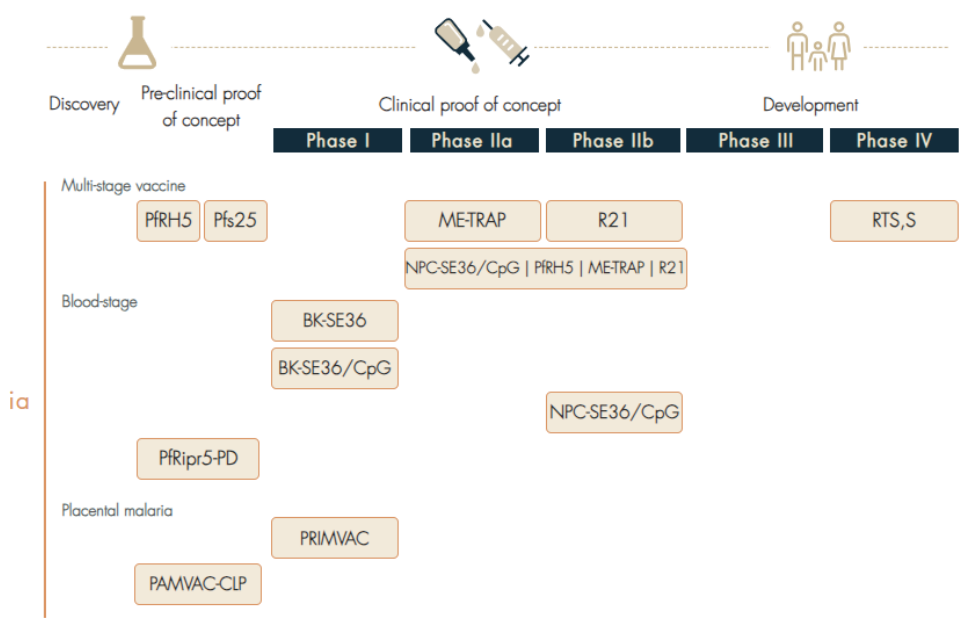
Oxford-projekt som involverar ExpreS2ions protein

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 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

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

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

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