

GENEVÄGEN

NYHETER FRÅN COMBIGENE AB

NUMMER 2 • 2023



LEDARE

CombiGene har en unik position med tre projekt som vänder sig till stora patientpopulationer

Det har nu gått drygt fyra månader sedan CombiGene inledde samarbetet kring smärtprogrammet COZY med det danska bolaget Zyneyro. Det har varit fyra månader av intensivt arbete där vi formerat det team som arbetar med projektet och påbörjat de omfattande förberedelserna inför det prekliniska toxikologiprogrammet.

Parallellt med detta har vi också genomfört en rad förberedande aktiviteter inför nästa steg i den studie av COZY01 som genomförs av National Institutes of Health (NIH, ett amerikanskt regeringsorgan), i ett av dem finansierat program (Preclinical Screening Platform for Pain, PSPP). Bakgrunden till NIH:s mycket tidiga intresse för COZY01 är utöver det mänskliga lidandet som kronisk smärta orsakar även de enorma kostnader som smärta ger upphov till för det amerikanska samhället i form av direkta och indirekta kostnader och den galopperande opioidkris som landet lider av. Beräkningar visar att smärta kostar det amerikanska samhället 635 miljarder USD varje år.

Att COZY01 redan har uppmärksammats av NIH är självfallet oerhört uppmuntrande och pekar på det stora behovet av nya former för smärtlindring. COZY01 har passerat den första av de tre nivåerna i PSPP-programmet och har gått vidare till nästa där substansen ska testas i olika smärtmodeller.

I och med vårt samarbete med Zyneyro har CombiGene nu fyra projekt där tre av projekten, epilepsiprojektet CG01 och smärtprojekten COZY01 och COZY02, riktar sig mot stora patientpopulationer. Det gör att CombiGene befinner sig i en unik situation. Nästan alla av de genterapi-projekt som drivs av andra bolag är fokuserade på sällsynta sjukdomar.

Vi kommer under 2023 att fortsätta utveckla alla våra projekt så framgångsrikt som möjligt och fortsätta att söka nya och lovande tillgångar för inlicensiering med ambitionen att bygga ett allt starkare genterapibolag.

Jan Nilsson
Vd

”Vi kommer under 2023 att fortsätta utveckla alla våra projekt så framgångsrikt som möjligt.”



GENEVÄGEN REDAKTION

Redaktion:
redaktionen@combigene.com
Ansvarig utgivare: Jan Nilsson

Produktion:
Form: WibergComm from Scratch
Text: Columbi Communications AB

CombiGene AB (publ)
Agavägen 52A, 181 55 Lidingö
info@combigene.com

Bolaget är publikt och noterat på
Nasdaq First North Growth Market.
www.combigene.com

INTERVJU MED ALVAR GRÖNBERG, SENIOR PROGRAM DIRECTOR PÅ COMBIGENE

Hög aktivitetsnivå i smärtprogrammet COZY inför det prekliniska toxikologiprogrammet



● I början av 2023 inledde CombiGene och det danska bolaget Zyneyro ett samarbete för att gemensamt utveckla smärtprogrammet COZY. Programmet består av en peptidbehandling och en genterapi som båda är baserade på samma unika verkningsmekanism. Målet med projektet är att utveckla effektiva behandlingar för svår kronisk smärta, ett vanligt och ofta svårbehandlat tillstånd. Både peptiden och genterapin utvecklas för behandling av svåra kroniska smärttillstånd där genterapin reserveras för patienter när möjligheterna för spontan minskning av smärtan bedöms som utesluten eller osannolik.

Genevägen kontaktade Alvar Grönberg, Senior Program Director på CombiGene, för att höra hur arbetet framskrider.

CombiGene och Zyneyro har nu arbetat tillsammans sedan i början av året. Kan du kort beskriva vad ni har fokuserat på och hur långt arbetet har kommit?

”Låt mig först säga att jag tycker att COZY-programmet är oerhört spännande. Kronisk smärta är en av de största utmaningarna som vården står inför idag och att få vara med att utveckla en ny och effektiv behandling utan de biverkningar som dagens behandlingsalternativ ofta ger upphov till är fantastiskt stimulerande.”

”Tillsammans med våra kollegor på Zyneyro har vi sedan vi inledde samarbetet i januari i år fokuserat på det kommande pivotala prekliniska toxikologiprogrammet inom peptidprojektet COZY01. Vi är för närvarande djupt engagerade i de omfattande förberedelserna av denna mycket viktiga del av utvecklingen. Arbetet utgörs bland annat av val av det bolag som ska producera material till de toxikologiska studierna och också det bolag som ska genomföra själva studieprogrammet. Att välja rätt partner för dessa uppgifter är ett omfattande arbete som har långsiktiga och viktiga konsekvenser och vi lägger mycket kraft på att hitta de absolut bästa samarbetspartnerna.”

”Utöver arbetet med att förbereda toxikologiprogrammet har vi också arbetat med en rad förberedande aktiviteter inför nästa steg i det program som National Institutes of Health (NIH) i USA driver. Programmet kallas Preclinical Screening Platform for Pain (PSPP) och syftar till att hitta smärtlindringsalternativ som inte är beroendeframkallande eller resulterar i toleransutveckling. COZY01 har genomgått den första nivån av tre och har valts ut för att gå vidare till nästa nivå där substansen ska testas i olika smärtmodeller.”

Hur skulle du beskriva behovet av nya behandlingsformer för kronisk smärta?

”Behovet är fullständigt enormt. Mellan sex och åtta procent av jordens befolkning uppskattas lida av svår kronisk smärta. Samtidigt är dagens läkemedel förknippade med en rad tillkortakommanden. De konventionella behandlingalternativen består främst av antiinflammatoriska läkemedel, antidepressiva medel, kramplösande läkemedel och opioider (en grupp ämnen med en morfinliknande verkningsmekanism). Problemet är att dessa behandlingar inte är specifikt utvecklade för att behandla kronisk smärta och att den smärtlindring som uppnås ofta har ett antal funktionsnedsättande biverkningar som missbruksproblematik, depression, ångest, trötthet, nedsatt fysisk och psykisk förmåga. Om vi lyckas med COZY-programmet skulle vi kunna hjälpa ett mycket stort antal människor till ett bättre liv.”

Att så många människor är drabbade av kronisk smärta måste leda till stora kostnader för samhället.

”Det är alldeles riktigt. Kronisk smärta är den enskilt dyraste sjukdomen för samhället. Enbart i USA beräknas samhällskostnaderna till ofattbara 635 miljarder USD om året, vilket är betydligt mer än kostnaderna för hjärt- och kärlsjukdomar, vilka uppgår till 309 miljarder USD och cancer, som kostar det amerikanska samhället 243 miljarder USD årligen.”

Hur ser den närmaste framtiden ut för COZY-programmet?

”Mer av det samma, skulle man kunna säga. Vi fortsätter arbetet med förberedelserna inför det pivotala prekliniska toxikologiprogrammet. Parallellt med det kommer vi också att fortsätta arbeta med att ta fram den finala genterapi-vektorn samt förberedelserna inför nästa steg inom PSPP.”

Om smärtprogrammet COZY

Kronisk smärta kan vara förödande för de som drabbas. Sjukdomen leder också till enorma kostnader för samhället. Mellan sex och åtta procent av befolkningen beräknas lida av svår kronisk smärta och samhällskostnaderna som kronisk smärta ger upphov till beräknas enbart i USA uppgå till 635 miljarder USD årligen.

Konventionell behandling består främst av antiinflammatoriska läkemedel, antidepressiva medel, kramplösande läkemedel och opioider (en grupp ämnen med en morfinliknande verkningsmekanism).

Problemet med dessa behandlingar är att de inte är specifikt utvecklade för att behandla kronisk smärta. Den smärtlindring som uppnås har därför ofta ett antal funktionsnedsättande biverkningar såsom missbruksproblematik, depression, ångest, trötthet, nedsatt fysisk och psykisk förmåga.

COZY-programmet utvecklas för att adressera dessa enorma utmaningar genom att erbjuda effektiv smärtlindring utan de problem som dagens läkemedel kan medföra.



¹ Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research. Appendix C. The Economic Cost of Pain in the US. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011

Zyneyros vd om samarbetet med CombiGene

● *CombiGene och Zyneyro ingick i början av året ett samarbete för utveckling av nya smärtbehandlingar. Smärtprogrammet COZY består av en peptidbehandling och en genterapibehandling. Både peptiden och genterapin utvecklas för behandling av svåra kroniska smärttillstånd där genterapin reserveras för patienter när möjligheterna för spontan minskning av smärtan bedöms som utesluten (eller osannolik). För BioStock berättar Zyneyros vd Peter Horn Møller om samarbetet och visionerna.*

Smärta är den vanligaste orsaken till att människor söker vård och den främsta orsaken till funktionshinder i världen. Kronisk smärta, som påverkar 20-25 procent av världens befolkning, definieras som smärta som kvarstår eller återkommer längre än tre månader. Enbart i USA beräknades den årliga kostnaden år 2011 för kronisk smärta i vuxna vara så hög som 635 miljarder USD per år.¹ Detta motsvarar en högre summa än de årliga kostnaderna för cancer, hjärtsjukdomar respektive diabetes. Kostnaderna inkluderar bland annat sjukvårdskostnader, förlorad produktivitet orsakad av missbruksproblem, depression, ångest, trötthet, nedsatt fysisk och psykisk förmåga.

Nuvarande behandlingsalternativ är otillräckliga

Exempel på vanliga behandlingar av kronisk smärta är opioider och antidepressiva medel. Dessa riskerar dock att leda till missbruk, överdoser och allvarliga biverkningar. Andra alternativ är så kallade icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs). Dessa ger dock inte långsiktig lindring och är otillräckliga alternativ för kroniska smärttillstånd.

Nytt samarbete inom kronisk smärta

I början av 2023 ingick svenska CombiGene och danska Zyneyro ett samarbete för att utveckla

mer effektiva behandlingar av svåra temporära och kroniska smärttillstånd. Bolagens gemensamma pipeline består av peptidbehandlingen COZY01 samt genterapibehandlingen COZY02. Genom att använda en helt ny verkningmekanism har såväl peptidbehandlingen som genterapin potential att erbjuda en effektiv smärtlindring.

Enligt bolagen är risken för biverkningar med båda terapierna potentiellt lägre jämfört med ett systemiskt och livslångt medicinerande med exempelvis smärtstillande preparat. Dessutom har varken peptidterapi eller genterapin de beroendeframkallande egenskaperna som är förknippade med bland annat opioider.

Zyneros vd kommenterar

För att få veta mer om samarbetsprojektet med CombiGene, kontaktade BioStock Zyneyros vd Peter Horn Møller.

Peter, ni vill rita om kartan för framtidens smärtbehandlingar. Vad har ni sett hittills i era studier som pekar på att ni är på rätt väg?

”Våra data visar flera saker. Vår peptidbaserade läkemedelskandidat kan ta bort kronisk smärta minst lika bra som kända smärtstillande läkemedel och vi kan återställa den normala smärtförmågan och inte bara ”bedöva” känslan av smärta.”

”Smärta är den vanligaste orsaken till att människor söker vård och den främsta orsaken till funktionshinder i världen.”





”Alla våra prekliniska data tyder på att COZY01 är en läkemedelskandidat som specifikt adresserar den patologiska smärtupplevelsen vid kronisk smärta.”

”Att ha en normal smärtförmåelse är oerhört viktigt eftersom det är vår kroppens varnings-system som talar om för oss att något är fel. Med en begränsad eller helt frånvarande smärtförmåelse, vilket ofta är en bieffekt av starka smärtstillande medel, kan vi inte vidta nödvändiga försiktighetsåtgärder för att skydda oss mot faror som kan leda till allvarliga skador. Dessutom ser vi inte de andra kända biverkningarna, såsom beroende, slöhet, nedsatt koordination och minnesproblem.

”Vår hypotes är helt enkelt att vi eliminerar den biologiska orsaken till kronisk smärta – som är en annan typ av smärta än till exempel akut smärta – utan att påverka den normala smärt- och känslupplevelsen.”

”Dessutom visar våra data att vår genterapikandidat ger fullständig smärtlindring på exakt samma sätt som peptidkandidaten, med fördelen att effekten förväntas bli livslång efter en eller ett fåtal behandlingar.”

Är målet att COZY01 skall bli ett komplement eller en direkt utmanare till dagens väletablerade NSAID-läkemedel?

”Målet är helt klart att COZY01 ska bli en konkurrent till de befintliga läkemedlen. NSAID är antiinflammatoriska. De minskar också smärta, men främst för att inflammationen minskar, dvs NSAID är inte specifikt smärtstillande läkemedel. Alla våra prekliniska data tyder på att COZY01 är en läkemedelskandidat som specifikt adresserar den patologiska smärtupplevelsen vid kronisk smärta.

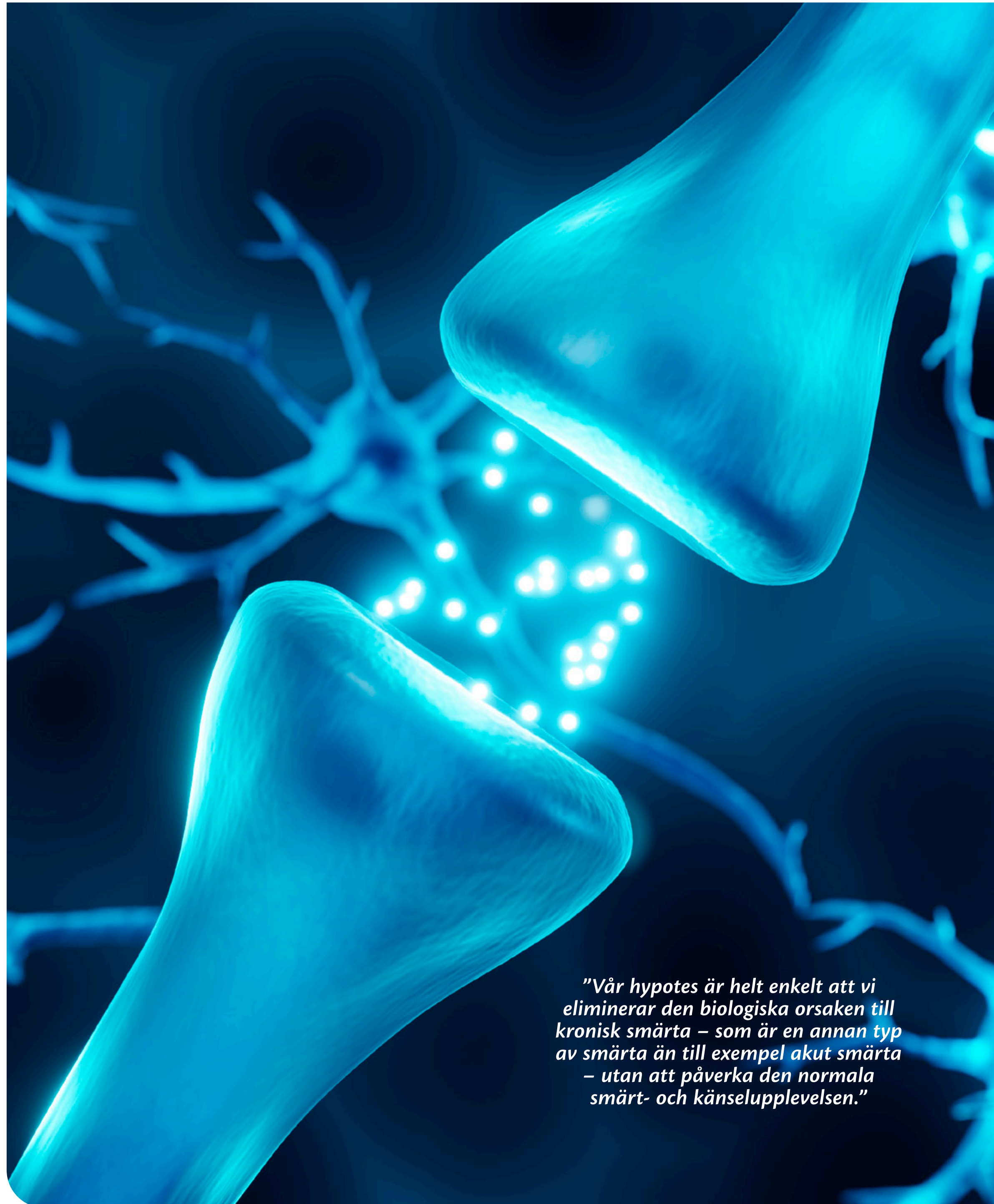
Ni förväntar er att såväl verkningsmekanismen som effekten av COZY02 är desamma som vid direkt administrering av peptiden. Kan du förklara detta lite närmare?

”Det är i grunden ganska enkelt. COZY02 – vår genterapikandidat – levererar exakt samma aktiva komponent som peptidbehandlingen COZY01. Den enda skillnaden är att genterapin instruerar kroppen att själv producera peptiden istället för att den måste injiceras.

Hur föll valet på att samarbeta med CombiGene och hur ser rollfördelningen ut i projektet?

”En av forskarna bakom våra läkemedelskandidater och medgrundare av Zyneyro hade under några år haft ett akademiskt samarbete med CombiGene i några andra projekt som inte är relaterade till kronisk smärta. Så det var naturligt att kontakta ledningen för CombiGene då vi kände oss redo att ingå ett utvecklingssamarbete. Från de första onlinemötena, som ägde rum i slutet av pandemin, var det tydligt att det fanns ömsesidig respekt, konstruktiv dialog och kompletterande kompetenser på båda sidor. Vi är skandinaver, vi förstår varandra (även om det finns en skillnad mellan svensk och dansk affärskultur), vi kan enkelt besöka varandra. Viktigast av allt – vi enades mycket snabbt om en samarbetsmodell där vi delar arbetsuppgifterna lika, allt från utvecklingsarbetet med läkemedelskandidaterna till att ta in nödvändigt kapital. En naturlig konsekvens av detta är att vi också delar på den framtida ekonomiska avkastningen. Med andra ord arbetar vi faktiskt som en enhet. Zyneyro har därmed fått en topprofessionell läkemedelsutvecklingsavdelning på mycket kort tid. Och eftersom tiden fram till godkännandet naturligtvis är väldigt viktig utgör denna samarbetsform den snabbaste vägen att ta projektet framåt.

”Vår hypotes är helt enkelt att vi eliminerar den biologiska orsaken till kronisk smärta – som är en annan typ av smärta än till exempel akut smärta – utan att påverka den normala smärt- och känslupplevelsen.”



National Institutes of Health i USA utvärderar CombiGenes och Zyneyros peptidbaserade smärtprojekt COZY01

● *National Institutes of Health (NIH) är ett amerikanskt regeringsorgan med en stolt historia med flera viktiga upptäckter som förbättrar hälsa och räddar liv. Genom åren har 169 vetenskapsmän som vunnit Nobelpriset antingen genomfört sin forskning vid NIH eller fått stöd av NIH. Bland de stora upptäckterna återfinns utvecklingen av MRI (magnetrontgen), förståelse för hur virus kan orsaka cancer och kunskap om hur hjärnan bearbetar visuell information. NIH:s rötter sträcker sig tillbaka till 1887.*

NIH består av 27 olika enheter. Varje enhet har sin egen specifika forskningsagenda, ofta med fokus på särskilda sjukdomar eller kroppsfunktioner. 24 av de 27 enheterna får sina anslag direkt från den amerikanska kongressen. NIH:s huvudkontor ligger i Bethesda, Maryland, USA. Viss forskning bedrivs vid campus i Bethesda, men mer än 80 procent av forskningsaktiviteterna bedrivs av forskare runt om i USA och i världen.

PSPP-programmet

Ett av de program som NIH driver kallas PSPP – Preclinical Screening Platform for Pain. Programmet är sprunget ur det akuta behovet att reducera användningen av opioidbaserade läkemedel genom utveckling av nya, icke-opioidbaserade farmakologiska och icke-farmakologiska behandlingar av smärta. Enligt NIH finns det idag 25 miljoner amerikaner som lever med daglig kronisk smärta och som förlitar sig på opioidbaserade läkemedel för smärtlindring. Målet för PSPP-programmet är att identifiera och karaktärisera icke-beroendeframkallande terapier för smärta.

Programmet erbjuder testning inklusive en bedömning av in vitro- och farmakokinetiska profiler, biverkningsprofiler, missbruksrisker och effekt i modeller som är relevanta för mänskliga smärttillstånd.

COZY01 och PSPP

En oberoende utvärdering av potentialen för COZY01 som en framtida smärtbehandling pågår för närvarande inom ramen för PSPP-programmet. COZY01 har genomgått den första nivån av tre och har valts ut för att gå vidare till nästa nivå där substansen ska testas i en beteendemodell för att undersöka eventuella effekter på det centrala nervsystemet och därefter i olika smärtmodeller. Under årets första kvartal har CombiGene och Zyneyro arbetat med förberedande aktiviteter inför detta nästa steg.

Källa: <https://www.nih.gov>



Bloomberg spår stark tillväxt för gen- och cellterapi marknaden

● I en artikel från den 3 maj 2023 spår Bloomberg en årlig tillväxt på 22,8 procent för cell- och genterapi marknaderna. Detta innebär att marknaden för cell- och genterapier kommer att uppgå till 62,5 miljarder USD år 2032. Artikeln är baserad på en studie av Prophecy Market Insights.

Enligt artikeln är det flera olika saker som kommer att driva tillväxt under de kommande åren. Antalet kliniska studier har ökat kontinuerligt under de senaste åren. Efter hand som allt större mängd av kliniska data blir tillgängliga kommer acceptansen för nya terapier att öka. De stora privata och offentliga investeringarna i cell- och genterapi har skapat förutsättningar för forskning och utveckling, vilket i sig kommer att accelerera innovationstakten. CombiGene är ett utmärkt exempel på att privat och offentligt kapital samverkar. Totalt har CombiGene erhållit 229 MSEK från bolagets aktieägare och 37 MSEK i olika former av offentliga medel. Bland övriga positiva faktorer nämns regulatorisk support.

Bland utmaningarna nämns framför allt den höga kostnaden för cell- och genterapi, både vad gäller utvecklingen av nya terapier och de höga tillverkningskostnaderna. Även osäkerhet inom det regulatoriska området nämns.

Bland de tio ledande bolagen inom cell- och genterapiområdet nämner artikeln Spark Therapeutics, CombiGenes samarbetspartner inom epilepsi-projektet CG01. Bland övriga bolag märks bland annat Gilead Sciences och Novartis.

Genevägen kontaktade Peter Ekolind, CombiGenes Chief Operating Officer, för en kommentar.

Peter, vilken är din spontana reaktion på artikeln i Bloomberg?

”Artikeln visar att CombiGene befinner sig i en mycket dynamisk del av läkemedelsmarknaden med fantastiska tillväxtpotentialer. Vi är självfallet djupt engagerade i alla delar av utvecklingen av våra egna projekt och vi har förvärvat viktiga kunskaper vad gäller behandlingen av de sjukdomar som vi är engagerade i. Genom epilepsi-projektet CG01 har vi också lärt oss otroligt mycket om de utmaningar och lösningar som finns inom tillverkningen. Vi är också engagerade i GeneNova-projektet som leds av KTH och som bland annat syftar till att hitta lösningar som gör att genterapier kan bli tillgängliga för ett större antal patienter. Genterapi är ett komplext område som kräver att vi arbetar inom en rad olika discipliner. Att artikeln särskilt nämner Spark Therapeutics som en av världens ledande aktörer är ingen nyhet för oss på CombiGene, men det är ändå väldigt uppmuntrande eftersom Spark är vår samarbetspartner inom CG01-projektet.”

Källa: <https://www.bloomberg.com/press-releases/2023-05-03/cell-and-gene-therapy-market-projected-to-grow-at-a-cagr-of-22-8-and-reach-us-62-5-billion-by-2032>

”Artikeln visar att CombiGene befinner sig i en mycket dynamisk del av läkemedelsmarknaden med fantastiska tillväxtpotentialer.”



 **combiGene**
The gene therapy explorer

CombiGenes vision är att ge patienter som drabbats av svåra livsförändrande sjukdomar möjlighet till ett bättre liv genom nya genterapier.

www.combigene.com