



Avslutande prekliniska studier under 2021 banar väg för första studien i människa under 2022

Läs Jan Nilssons ledare på sida 2



Epilepsiprojektet CG01 bedöms ha en årlig försäljningspotential om 750-1500 miljoner USD

Läs mer på sidan 7

GENEVÄGGEN

NYHETER FRÅN COMBIGENE AB

NUMMER 4 • 2020

Epilepsiprojektet CG01 går mot kliniska studier 2022

Glöm inte teckningsperioden för TO4

■ Snart börjar teckningsperioden för TO4. Teckningskursen kommer att tillkännages den 16 november 2020 och teckningsperioden löper från den 16 november 2020 till den 30 november 2020.

Du hittar fullständig information på CombiGenes hemsida: https://combigene.com/wp-content/uploads/2020/03/CombiGene-Villkor_TO_2020.pdf

 **combiGene**
The gene therapy explorer

LEDARE

Avslutande prekliniska studier under 2021 banar väg för första studien i människa under 2022

■ På CombiGene har vi precis lagt en mycket intensiv period bakom oss då vi etablerat en effektiv och framtidssäkrad produktionsplattform för vår läkemedelskandidat CG01, som utvecklas för fokal, läkemedelsresistent epilepsi.

Under hösten kommer vi nu att testa vår nya produktionsplattform för att dels kvalitetssäkra hela processen, dels producera material till de avslutande prekliniska studierna. Detta arbete beräknas vara klart någon gång runt årsskiftet 2020/2021, vilket innebär att vi kommer att kunna inleda de avslutande prekliniska studierna under inledningen av 2021.

Nästa år kommer därmed bli ett år då vi fokuserar på att färdigställa det prekliniska programmet med de viktiga biodistributions- och säkerhetsstudierna.

När det prekliniska programmet är avslutat kommer vi att ansöka om tillstånd att inleda de första studierna i människa, så kallade kliniska studier. Om allt går enligt plan, och på CombiGene har vi satt en ära i att hålla våra planer, kommer vi att kunna påbörja det kliniska programmet någon gång under 2022.

Eftersom det hänt så mycket inom CG01-projektet under den senaste tiden och eftersom vägen till den första studien i människa nu är så tydlig vill vi göra denna specialutgåva av Genevägen där vi presenterar detta mycket spännande projekt på ett sammanhållet sätt.

Jan Nilsson,
vd



EPILEPSIPROJEKTET CG01

AKTIVITETER 2020

Produktionsplattformen testad och klar

■ All produktion av läkemedel sker under ett strikt regelverk kallat Good Manufacturing Practice eller GMP. Syftet med denna reglering är att säkerställa att alla läkemedel håller samma kvalitet vid varje produktionstillfälle och att det därmed är säkert att använda i vården och att det har avsedd effekt. Detta gäller självfallet också för genterapeutiska läkemedel som CombiGenes läkemedelskandidat CG01 som utvecklas för behandling av läkemedelsresistent fokal epilepsi. Under 2020 har CombiGene lagt stor kraft på att bygga upp en sammanhållen och kvalitetssäker produktionsplattform som är enkel att skala upp för kommande kommersiella volymer.

Utmaningarna att etablera en produktion som kan leverera material till de avslutande prekliniska studierna, kommande studier i människa och framtida kommersiell klinisk användning har varit betydande och involverat flera olika leverantörer. I denna artikel går Genevägen igenom alla de steg som teamet på CombiGene

tagit under 2020 för att bygga en skalbar och framtidssäker produktionsplattform.

Startmaterial för produktionen

Innan man kan påbörja den egentliga produktionen av CG01 måste man producera de plasmider som utgör själva startmaterialet



EUROPEISKA UNIONEN
Europeiska regionala utvecklingsfonden

The CG01 project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 823282

GENEVÄGEN REDAKTION

Redaktion:

redaktionen@combigene.com

Ansvarig utgivare: Jan Nilsson

Produktion:

Form: Wiberg & Co Reklambyrå AB

Text: Columbi Communications AB

CombiGene AB (publ)

Medicon Village, SE-223 81 Lund

info@combigene.com

Bolaget är publikt och noterat på

Nasdaq First North Growth Market.

www.combigene.com



Att vi nu har en komplett och framtidssäker produktionsplattform är en mycket betydande milstolpe i CG01-projektet.

för produktionen. Tre olika plasmider (cirkulära DNA-molekyler) krävs för produktionen. En av dessa plasmider är bärare av DNA som kodar för CG01:s aktiva substanser neuropeptid Y och receptorn Y2. För att säkerställa att kvaliteten på plasmiderna är exakt den samma vid varje enskilt produktions-tillfälle har CombiGene tillsammans med Cobra Biologics utvecklat så kallade mastercellbanker som säkerställer att kvaliteten på plasmiderna är exakt densamma vid varje framtida produktions-tillfälle. Mastercellbankerna är med andra ord en grundpelare i kvalitetssäkringen av CG01.

Analysmetoder för kvalitetssäkring

Nästa steg i arbetet med att kvalitetssäkra produktionen av CG01 var att utveckla både generella och specifika analysmetoder och integrera dem i produktionsprocessen. De generella analyserna är gemensamma för liknande genterapier medan de specifika analyserna är speciellt utvecklade för CG01.

Under 2020 har CombiGene tillsammans med den brittiska organisationen

CGT Catapult utvecklat sju olika analyser för produktionen av CG01.

Val av produktionsmetod

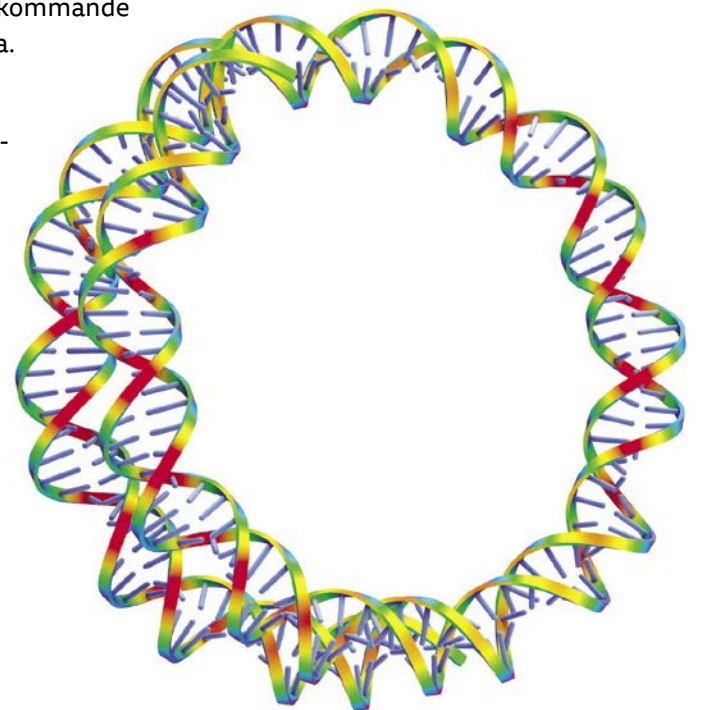
Det finns i huvudsak två olika sorters produktionsmetoder för virusbaserade genterapier, adherent produktion och suspensionsbaserad produktion. Den adherenta metoden lämpar sig väl för produktion av begränsade volymer. CombiGene har så här långt i CG01-projektet använt den adherenta produktionsmetoden för att producera material till de många prekliniska studier som genomförts. Eftersom CG01 utvecklas för behandling av epilepsi är det potentiella antalet patienter avsevärt mycket större än för de genterapier som utvecklas för behandling av sällsynta sjukdomar.

CombiGene räknar med att kunna behandla upp till 10 000 patienter om året med CG01. Att i det läget använda sig av en adherent produktionsmetod är inte praktiskt eller ekonomisk möjligt. CombiGene har därför beslutat att redan nu etablera en suspensionsbaserad produktionsmetod som kommer att kunna producera material inte bara för de avslutande

prekliniska studierna och studierna i människa utan också ha kapacitet att möta framtida kommersiella krav på volymer. Under inledningen av september tecknade CombiGene därför avtal om produktion av CG01 med den spanska tillverkaren Viralgen. Knappt en månad senare påbörjades produktion av den första batchen av CG01. Materialet från denna första tillverkning kommer att analyseras under årets avslutande kvartal för att säkerställa att den möter alla de högt ställda kvalitetskraven. När det omfattande kvalitetsarbetet är slutfört kommer det producerade materialet användas i de kommande säkerhetsstudierna.

”Att vi nu har en komplett och framtidssäker produktionsplattform är en mycket betydande milstolpe i CG01-projektet”, säger CombiGenes vd Jan Nilsson. ”Vi har nu kapacitet att producera

de volymer vi behöver för att möta en framtida kommersiell efterfrågan. Det är också mycket värdefullt ur en regulatorisk synvinkel att vi kan genomföra de avslutande prekliniska studierna och de kommande kliniska studierna i människa med samma produktionsplattform som vi kommer använda för kommersiell produktion.”



EPILEPSIPROJEKTET CG01

PLAN FÖR
2021

Avslutande prekliniska studier

■ Sedan 2014 har CombiGene genomfört ett flertal prekliniska studier som steg för steg fört epilepsiprojektet CG01 framåt. Samtliga studier har slutförts enligt plan och levererat positiva resultat.

Bland de viktigaste studierna finns screeningstudier för att välja slutgiltig läkemedelskandidat, en doseskaleringsstudie för att avgöra vilka nivåer av de aktiva substanserna neuropeptid Y och receptorn Y2 som krävs för att uppnå en medicinsk effekt och en konceptverifieringsstudie. Utfallen i dessa studier har genomgående varit positiva och visat på tydliga antiepileptiska effekter, precis som avsett. Försök med mänsklig hjärnvävnad visar också att CG01 uttrycks som det är tänkt.

CombiGene har också genomfört en farmakokinetikstudie som bekräftar att CG01 skapar ett långvarigt uttryck av de verksamma substanserna neuropeptid Y och receptorn Y2 samt en inlärnings- och minnesstudie som visar att CG01 inte har någon signifikant negativ påverkan på kognitiva funktioner.

Det prekliniska programmet slutförs under 2021

CG01:s prekliniska program avslutas med två stora studier – en biodistributionsstudie och en säkerhetsstudie – som kommer att genomföras tillsammans med CombiGenes CRO-partner Northern Biomedical Research (NBR).

Biodistributionsstudien genomförs för att se var i kroppen CG01 uppträder. CG01 injiceras direkt i det området i hjärnan där de epileptiska anfällen uppstår. Merparten av läkemedlet kommer att stanna kvar i den injicerade delen av hjärnan, men en mindre del förväntas komma ut i blodet och sprida sig i kroppen. Genom biodistributionsstudien kommer CombiGene få svar på var i vilka organ denna mindre del av CG01 uppträder. Denna kunskap kommer att vara central när behandlingsprotokollet för CG01 utarbetas.

Säkerhetsstudien genomförs för att upptäcka eventuella negativa effekter av en behandling med CG01. Två av de aspekter som kommer att studeras är det rent fysiska ingreppet, dvs att CG01 injiceras in i hjärnan, och eventuella immunreaktioner. I studien kommer man att följa både vad som händer momentant i samband med själva injektionen och vilka eventuella effekter man kan se över tid med att de två proteinerna, NPY och Y2 uttrycks. Studien genomförs för att säkerställa att CG01 kan ges till patienter på ett säkert sätt.

Både biodistributionsstudien och säkerhetsstudien kommer att genomföras med det material som Viralgen producerat under hösten 2020. Denna produktion kommer att slutföras under hösten 2020 och bedöms kunna frisläppas i början av 2021 efter slutförd kvalitets-säkring. Själva studierna tar cirka sex månader att genomföra. Därefter vidtar ett omfattande analysarbete innan resultaten kan presenteras.

”

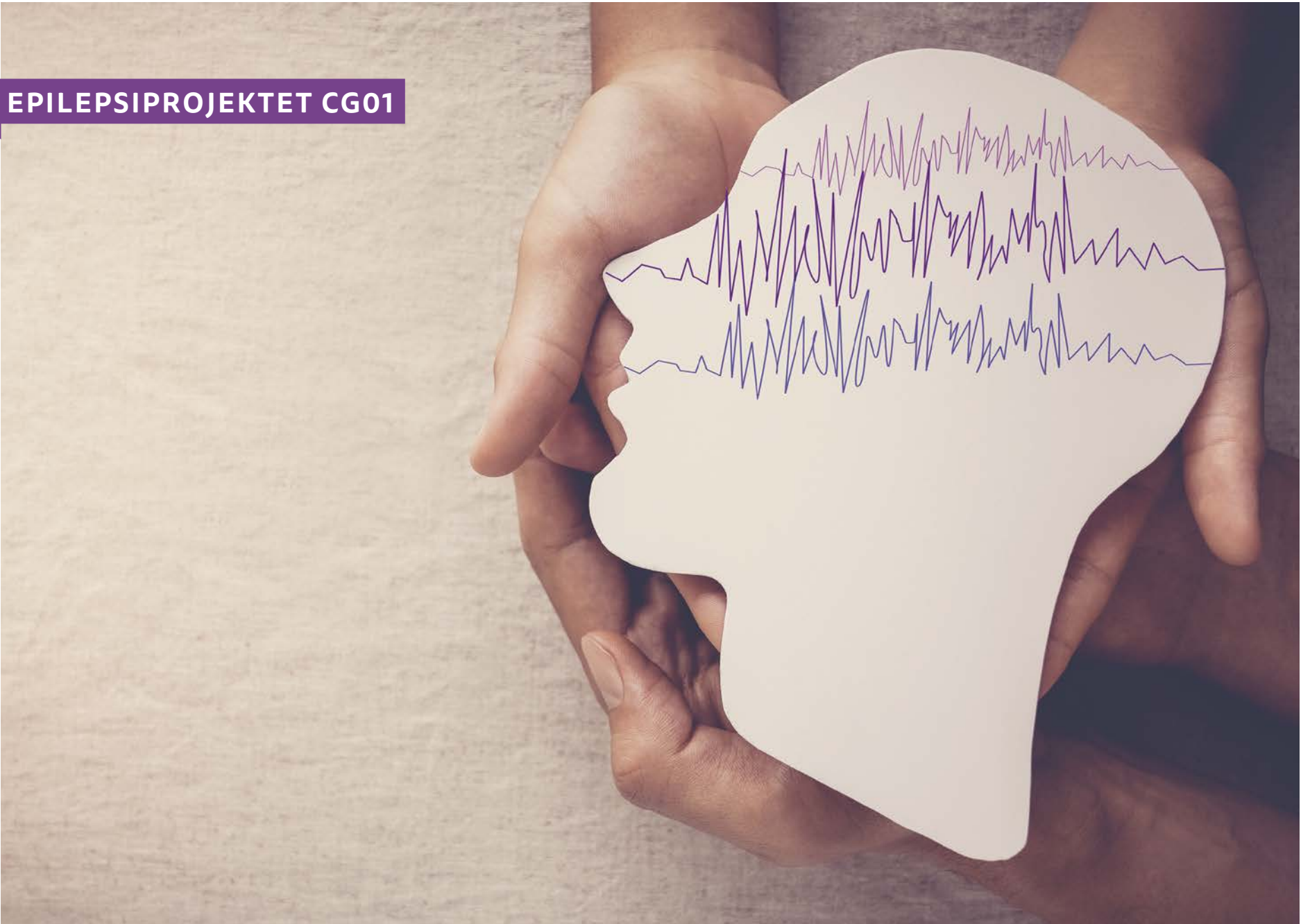
Med biodistributions- och säkerhetsstudierna avslutas CG01:s prekliniska program.



EUROPEISKA UNIONEN
Europeiska regionala utvecklingsfonden

The CG01 project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 823282

EPILEPSIPROJEKTET CG01



Första studien i människa

■ När CG01:s prekliniska program är slutfört med godkänd säkerhetsprofil är det dags för en av projektets viktigaste milstolpar: den första studien i människa, en så kallad klinisk studie som kan inledas efter det att CombiGene fått sin ansökan om klinisk prövning godkänd av myndigheterna. Ett kliniskt utvecklingsprogram innehåller som regel tre olika typer av studier (fas I – III) innan ett läkemedel kan lanseras på marknaden. Efter marknadsintroduktion genomförs vanligtvis ytterligare studier (fas IV).

Den första studien, fas I-studien, genomförs för att säkerställa läkemedlets säkerhetsprofil. Med traditionella läkemedel görs fas I-studier som regel med friska frivilliga, men CombiGene kommer att genomföra samtliga kliniska studier med patienter, vilket kommer innebära att bolaget på ett tidigt stadium får indikationer om effekten av CG01 i människa. Fas II-studien genomförs på ett större antal patienter för att visa att läkemedlet har avsedd effekt. Under fas II-studien fortsätter arbetet med att finna den optimala dosen och säkerhet och tolerabilitet fortsätter

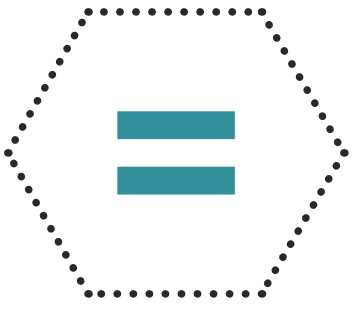
att dokumenteras. I fas III-studier är ett större antal patienter involverade och effekterna av läkemedlet jämförs med gängse behandlingar eller placebo.

Även om CG01:s kliniska program inte kommer att påbörjas förrän 2022 har bolaget redan börjat med de omfattande förberedelserna.

Den första studien i människa är en av de viktigaste milstolparna i all läkemedelsutveckling och innebär ofta en markant förbättring av värderingen av projektet.



MARKNADEN FÖR EPILEPSIPROJEKTET CG01



Enorm potential för CombiGene

Den globala marknaden för läkemedelskandidaten CG01 uppskattas till 750 – 1 500 miljoner USD årligen

Epilepsi är ett stort globalt problem. Undersökningar visar att 0,6 till 0,8 procent av jordens befolkning lider av sjukdomen. 2016 fanns det 5,7 miljoner diagnostiserade epilepsipatienter i USA, EU4 + UK och Japan. Cirka en tredjedel av dessa patienter svarar inte på traditionell medicinsk be-

handling. Av denna tredjedel har cirka 60 procent en fokal epilepsi, dvs en epilepsi där anfallet uppkommer i ett väldefinierat område i hjärnan. Det är denna grupp epileptiker som CombiGene avser att hjälpa med sin läkemedelskandidat CG01.

47 000 nya patienter varje år

Varje år beräknas cirka 47 000 läkemedelsresistenta patienter med fokal epilepsi tillkomma

i USA, EU4 + UK, Japan och Kina. CombiGene gör bedömningen att det är realistiskt att 10–20 procent av dessa patienter kommer att behandlas med bolagets CG01. Om man för exemplets skull antar att terapikostnaden per patient ligger någonstans mellan 134 000 USD och 200 000 USD (vilket jämfört med godkända genterapiläkemedel är lågt), ger det en försäljning mellan 750 – 1 500 miljoner USD årligen.

EPILEPSIPROJEKTET CG01



The CG01 project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 823282

Prata med oss på CombiGene!

■ Under de senaste månaderna har CombiGene gjort stora framsteg inom vårt epilepsiprojekt CG01. Efter en mycket intensiv period har vi nu en komplett produktionsplattform på plats. Detta innebär att vi nu planerar för att genomföra de avslutande prekliniska studierna under 2021 och påbörja de första studierna i människa under 2022.

Vår utveckling hade inte varit möjlig utan det förtroende som våra aktieägare har visat oss. Ni ska veta att vi uppskattar ert stöd ofantligt mycket. Under två dagar bjuder vi därför in er att ställa frågor till oss på CombiGene. Vi lovar att svara så gott vi kan på de första 30 frågorna.

Så här går det till:

Läs mer på fraga.combigene.com, ställ din fråga och läs våra svar när de publicerats.

Tänk på:

- Skriv frågan kort och så konkret som möjligt.
- Endast EN fråga per inlägg
- Tänk på att vi inte kan/får svara på kursdrivande eller regulatoriska frågor.

Jan Nilsson Vd
Karin Agerman Chief Research and Development Officer
Annika Ericsson Senior Project Manager



Alla nyheter på ett ställe

Vi vill gärna delge dig så mycket som möjligt om vad som händer i bolaget. Med CombiGenes digitala nyhetsbrev kan du ta del av alla våra nyheter – direkt från källan.

Anmälan för prenumeration sker på vår webbplats där du registrerar den e-postadress du önskar få nyheterna till. Det är helt kostnadsfritt, och du kan enkelt avsluta din prenumeration när du vill.

På vår webbplats finner du dessutom finansiella rapporter, pressmeddelanden och alla föregående nummer av Genevägen. Allt bekvämt samlat på combigene.com



Anmäl dig här!
<https://bit.ly/2wzacK4>