

GENEVÄGEN

NYHETER FRÅN COMBIGENE AB

NUMMER 1 • 2023

CombiGene etablerar samarbete med danska Zyneyro för att revolutionera behandlingen av kronisk smärta

INTERVJU MED COMBIGENES VD JAN NILSSON

En unik möjlighet för CombiGene och Zyneyro att minska smärtan i världen

● *CombiGenes samarbetsavtal med Zyneyro har precis blivit offentligt när Genevägen lyckas nå vd Jan Nilsson för en telefonintervju om det senaste tillskottet till bolagets projektportfölj. Det intensiva sorlet i bakgrunden skvallrar om god stämning och hög energi på CombiGenes kontor på Lidingö.*

Det verkar vara god stämning på CombiGene.

Jan skrattar till innan han svarar. "Det är det verkliga. Vi är väldigt glada över samarbetsavtalet med Zyneyro. Detta är en mycket viktig dag i CombiGenes historia. Tillsammans med våra nya kollegor på Zyneyro får vi nu möjlighet att utveckla terapier för behandling av svår smärta, ett verkligt gissel för stora delar av jordens befolkning. Det är också mycket tillfredsställande att kunna konstatera att vi varit framgångsrika i våra ansträngningar att hitta och inlicensiera ett nytt och oerhört intressant projekt."

Vad gjorde er intresserade av just detta projekt?

"Många saker! För det första så är smärta ett gigantiskt problem. Uppskattningar visar att mellan 15-25 procent av den vuxna befolkningen i Europa och USA lider av pågående smärtproblem och cirka 7 procent har kronisk smärta. Behovet av nya och effektiva terapier är därmed enormt. Dagens alternativ är i flera fall inte särskilt effektiva samtidigt som de är behäftade med en rad nackdelar. Problemet är att de inte är specifikt utvecklade för att behandla kronisk smärta och den smärtlindring som uppnås har ofta en rad handikappande biverkningar som depression, oro, trötthet, försämrad fysisk och mental förmåga samt beroendeproblematik. I USA beräknas 700 000 människor avlidit på grund av opioidmissbruk under de senaste 20 åren. Det hade varit fantastiskt om vi på CombiGene tillsammans med vår danska partner Zyneyro kunde vara en del av en framtida lösning på de problem som smärta orsakar."

Hur ser du på den utveckling som Zyneyro har bedrivit?

"Jag är otroligt imponerad! Våra kollegor på Zyneyro har utvecklat ett unikt koncept för att erbjuda effektiv smärtlindring utan de biverkningar som dagens behandlingar ofta ger upphov till. Utvecklingsprogrammet består av två läkemedelskandidater: en peptidbehandling och en genterapibehandling. Peptidbehandlingen är tänkt att användas vid svåra temporära smärttillstånd, medan genterapibehandlingen utvecklas för att behandla svåra kroniska smärttillstånd. Vad som imponerat mest på mig är just kombinationen av två terapier som adresserar såväl temporär som kronisk smärta. Tanken att dessutom kunna använda peptidbehandlingen som en screeningmöjlighet inför en eventuell AAV-behandling gör konceptet ännu starkare."

Hur långt har projektet kommit?

"Båda läkemedelskandidaterna befinner sig i preklinisk fas och det återstår ett flertal prekliniska studier innan projektet kan gå vidare till studier i människa."

Hur långt är det till marknad?

"Det är i princip omöjligt att ha en tydlig uppfattning om det just nu, så låt mig vända på perspektivet lite. Det utvecklingsprogram som vi nu kommer att driva tillsammans med Zyneyro omfattar två behandlingsmetoder, en peptidbehandling och en genterapibehandling. Peptidbehandlingen

bedömer jag ha möjlighet att inleda studier i människa, så kallad klinisk fas, under 2025 om allt går enligt plan. Vad gäller genterapibehandlingen så kommer kliniska studier i människa att kunna påbörjas ytterligare något eller några år efter det. Som all läkemedelsutveckling rymmer även detta utvecklingsprogram flera moment av osäkerhet och kommer att ta betydande tid även om allt går precis enligt plan."

Hur bedömer du den kommersiella potentialen?

"Givet att problemet med kronisk smärta är så stort finns det självfallet också en stor kommersiell potential. Undersökningen "Pain in Europe" uppskattar samhällets kostnader till 3-10 procent av bruttonationalprodukten. I USA beräknas kostnaden för smärtlindring årligen uppgå till 560-635 miljarder USD. Behovet av, och därmed marknaden, för en effektiv smärtlindringsbehandling är således stort."

Innebär avtalet med Zyneyro att ni nu lägger ansträngningarna att hitta ytterligare projekt på is?

"Inte alls. Detta arbete kommer att fortsätta med oförminskad styrka. Vår ambition är att bygga en bred portfölj med projekt i flera av läkemedelsutvecklingens olika faser, allt från projekt i riktigt tidig fas till projekt i preklinisk utveckling och därmed bidra till att genterapier kommer i klinisk användning."

Det hade varit fantastiskt om vi på CombiGene tillsammans med vår danska partner Zyneyro kunde vara en del en framtida lösning på de problem som smärta orsakar."

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

TEMA SMÄRTA

Några fakta om smärta

● Smärta är ett komplext område, inte minst som det finns flera olika typer av smärta och att smärtan kan ha många olika orsaker. Smärta rymmer också stor problematik och kan mer eller mindre ta över vardagen för de drabbade. Existerande behandlingar har en rad olika biverkningar.

Smärta kan bland annat uppstå vid hög värme eller vid tryck eller slag. Sådan smärta kallas nociceptiv smärta eller vävnadsskadesmärta. I vissa situationer kan kroppen ha svårt att lokalisera smärtan. Den kan då manifesteras i en annan kroppsdel och man talar då om refererad smärta. Ett exempel på detta är hjärtinfarkt där smärtan kan stråla ut i vänster arm.

Smärta kan också uppkomma vid skador eller sjukdomar i själva nervsystemet, både i det perifera nervsystemet (PNS) och det centrala nervsystemet (CNS). Även psykiatriska sjukdomar kan ge upphov till smärta, så kallad psykogen smärta. Det finns även smärttillstånd där man inte känner orsaken, man talar då om idiopatisk smärta.

Den smärta som CombiGene och Zyneyro avser att behandla är svåra kroniska smärttillstånd som neuropatisk smärta, fantomsmärta och smärta associerad till olika typer av ryggsador där smärtan orsakas av en ökad känslighet i nervbanorna.

Smärta är ett stort globalt problem

Mellan 15-25 procent av den vuxna befolkningen i Europa och USA lider av pågående smärtproblem och cirka 7 procent har kronisk smärta. I USA beräknas mellan fyra och åtta procent av befolkningen vara drabbade av svår kronisk smärta (High Impact Chronic Pain.)¹ Konventionell behandling utgörs främst av anti-inflammatoriska läkemedel, antidepressiva läkemedel, kramplösande läkemedel samt opioider (en grupp substanser med morfinliknande verkningsmekanism).

Problemen med dagens behandlingar

Problemen med dessa behandlingar är bland annat att de inte är specifikt utvecklade för att behandla kronisk smärta. Den smärtlindring som uppnås har därför ofta en rad handikappande biverkningar som depression, oro, trötthet, försämrad fysisk och mental förmåga samt beroendeproblematik. I USA beräknas 700 000 människor ha avlidit på grund av opioidmissbruk under de senaste 20 åren.

Smärta påverkar vardagen – varje dag

Att leva med ständig smärta är oerhört slitsamt. Långvarig/kronisk smärta riskerar att helt dominera livet med begränsningar i rörlighet och dagliga aktiviteter och oförmåga att arbeta med låg livskvalitet och en negativ social situation som följd. Det är inte ovanligt att smärtproblem leder till stress, sömnproblem, depression och ångest, vilket i sin tur kan förstärka smärtupplevelsen.

¹Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults — United States, 2016; CDC; Morbidity and Mortality Weekly Report Weekly / Vol. 67 / No. 36 September 14, 2018

Källor:

<https://sv.wikipedia.org/wiki/Smärta>

<https://www.1177.se/Halland/sjukdomar--besvar/hjarna-och-nerver/smarta-och-huvudvark/langvarig-smarta/>

Vad kostar smärta – egentligen?

● Smärta kostar mycket i form av dagligt mänskligt lidande. Det finns också stora ekonomiska kostnader kopplade till långvariga smärttillstånd. Vad kostar smärtan samhället om man tar med kostnad för vård, rehabilitering och sjukskrivningar?

För samhället innebär mängden av patienter med långvarig smärta en enorm belastning på sjukvården i form av läkarbesök, fysioterapi, psykologisk behandling och arbetsplatsrelaterad anpassning/träning. En nedsatt arbetsförmåga i varierande omfattning leder till stora produktionsbortfall för samhället.

SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) har beräknat kostnaden för Sverige till totalt ca 87,5 miljarder kronor för år 2003. Av dessa var 7,7 miljarder kronor direkta vårdrelaterade kostnader för besök hos läkare och andra vårdgivare samt läkemedel. Den övervägande delen av kostnaderna om cirka 80 miljarder kronor, eller >90% av den totala kostnaden, beror på indirekta kostnader dvs produktionsbortfall till följd av sjukdomsrelaterad frånvaro från arbetet. 40 procent av alla besök i primärvården sker på grund av smärta.

I USA (2010) uppskattas den årliga totala kostnaden för kronisk smärta till mellan USD 560-635 miljarder. Som jämförelse kan nämnas att motsvarande kostnad för hjärtsjukdomar uppgår till USD 309 miljarder och för cancer USD 234 miljarder.

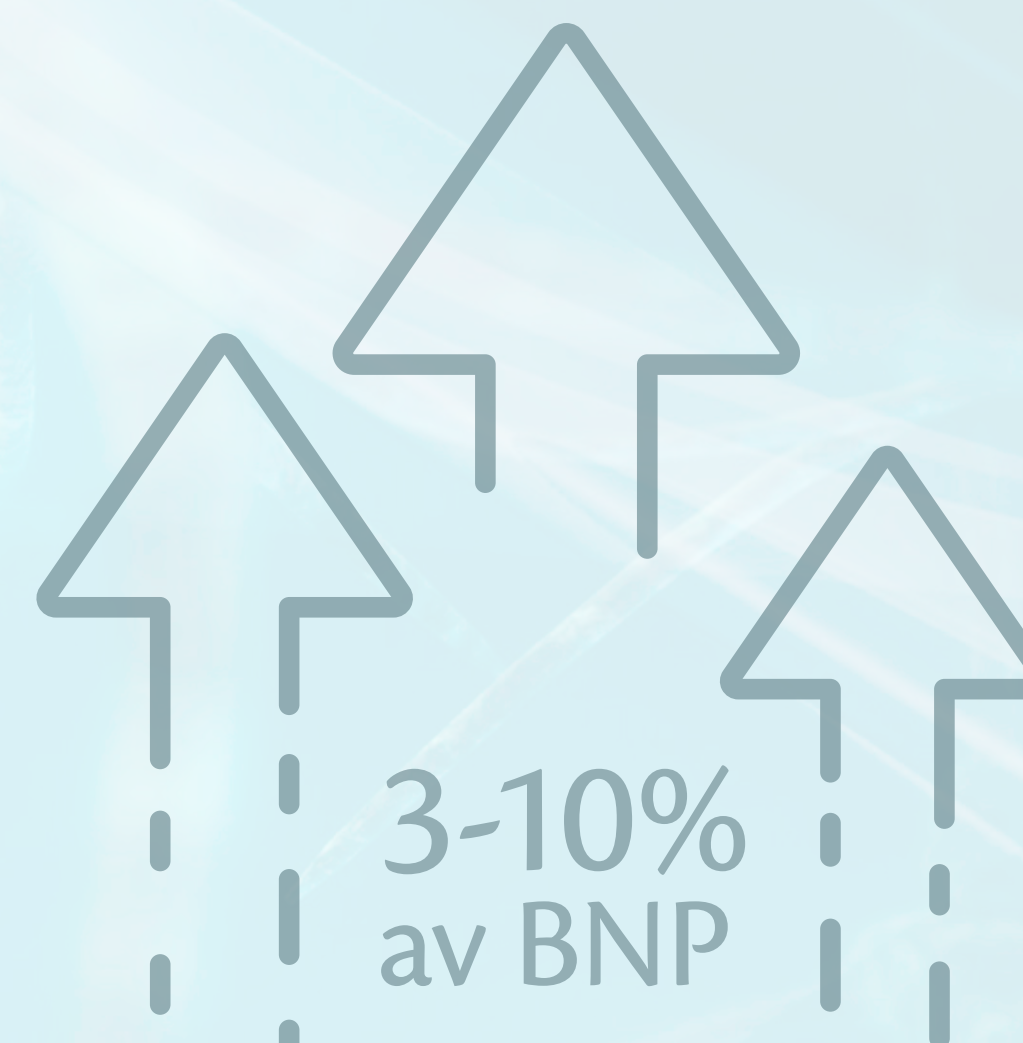
Undersökningen "Pain in Europe" uppskattar samhällets kostnader till 3-10 procent av bruttonationalprodukten.

Källor:

• Gaskin DJ, Richard P: *The economic costs of pain in the United States. J Pain* 2012, 13:715-724.

• Breivik et al. *BMC Public Health* 2013, 13:1229

• SBU. *Multimodala och interdisciplinära behandlingar vid långvarig smärta. Publikation nr: 341. ISBN: 978-91-88437-84-6. Publicerad: 15 december 2021. https://www.sbu.se/341*



INTERVJU MED ZYNEYROS VD PETER HORN MØLLER

20 års forskning har lett fram till en potentiellt banbrytande smärtbehandling

● Zyneyro grundades av en grupp forskare från institutionen för neurovetenskap vid Köpenhamns universitet och en grupp entreprenörer som tillsammans har lång erfarenhet av alla aspekter av tidig läkemedelsutveckling och företagande. Bolagets forskare har arbetat för att förstå hjärnans och nervsystemets förmåga att anpassa sig till påverkan från omgivande miljö. Zyneyros mål är att omsätta denna kunskap om modulering av neuronal interaktion för att utveckla ett antal läkemedelskandidater. Genevägen kontaktade Zyneyros VD Peter Horn Møller för en intervju om smärtprogrammet och bolagets samarbete med CombiGene.

Hur upptäckte ni den biologiska verkningsmekanism som ligger till grund för smärtprogrammet?

”Ordet upptäckt ger en bild av ett eureka-ögonblick, där insikten träffar från ett ögonblick till ett annat. I verkligheten var ”upptäckten” en process under nästan 20 år för professor Ulrik Gether, docent Kenneth Madsen och docent Andreas Toft Sørensen, där de fokuserade på att utveckla rätt substans som gör att vi kan blockera ett visst protein (PICK1) involverat i utvecklingen av kronisk smärta inklusive så kallad neuropatisk smärta, som ses efter ryggmärgsskador, amputationer (fantomsmärta) och operationer. I processen testade de många strategier och hamnat i flera återvändsgränder, och det faktum att de tre forskarna har kommit fram till två strategier med stor terapeutisk potential ser vi som summan av dessa erfarenheter. Jag minns när de tre forskarna berättade om ett specifikt ögonblick när de fick ett samtal från vår partner Christian Bjerggaard Vægter i Århus, som var den första som testade läkemedelskandidaten i en smärtmodell hos möss. Christian hade inte tid att säga sitt namn utan frågade bara vad i hela friden de hade kokat ihop, för det lindrade helt smärtsymtomen i hans musmodell. Från det ögonblicket var det tydligt att forskarna hade gjort en banbrytande upptäckt. Därefter har vi spenderat nästan fem år på att vidareutveckla och kvalificera läkemedelskandidaterna för det nuvarande stadiet, där de är redo för en fokuserad läkemedelsutvecklingsprocess.”

Varför är detta forskningsfält så intressant?

”Kronisk smärta drabbar otaliga människor på ett helt omänskligt sätt. Tyvärr är kronisk smärta mycket svår att behandla med befintliga läkemedel. Ofta måste man ta till opioider (morfin och morfinliknande läkemedel) som är mycket beroendeframkallande och kräver högre och högre doser. Detta har lett till den så kallade opioidkrisen i USA, där det har skett en dramatisk ökning av opioidmissbruk och relaterade dödsfall. Det finns därmed ett grundläggande behov av bättre smärtstillande medel.”

Vad gör konceptet unikt?

”Flera saker. För det första är vårt vetenskapliga team den grupp i världen som vet mest om det biologiska målet som är kärnan i vårt koncept, PICK1. Vi har arbetat med PICK1 och PICK1:s roll inom smärta under de senaste 20 åren vid Köpenhamns universitet.

Fortsättning nästa uppslag ▶

”Från det ögonblicket var det tydligt att forskarna hade gjort en banbrytande upptäckt.”

INTERVJU MED ZYNEYROS VD PETER HORN MØLLER

”Vi har en spännande resa framför oss innan vi har läkemedelskandidater redo för testning i patienter.”

Vi har bland annat funnit att PICK1 reglerar en speciell receptor som är av central betydelse för utvecklingen av kronisk smärta. Tyvärr kan du inte blockera denna receptor direkt på grund av livshotande biverkningar. PICK1 är dock nödvändigt för att flytta denna receptor till ytan av patienternas nervceller och vårt tillvägagångssätt är att blockera PICK1 och därigenom säkerställa att receptorn inte kommer till cellens yta alls. Detta är en unik princip och har visat sig vara exceptionellt effektiv för att lindra kronisk smärta i våra djurmodeller. Våra data visar att vi kan eliminera smärtan och återställa normal känslighet utan de vanliga biverkningarna och utan att skapa missbruk. Det är faktiskt banbrytande i sig. Samtidigt har vi utvecklat en terapeutisk variant, som kan ges som genterapi, där kroppen själv producerar läkemedlet. Detta innebär att du i slutändan bara behöver en behandling för att potentiellt uppnå livslång smärtlindring. Sammantaget kommer detta att vara livsavgörande för de många miljoner smärtpatienter som idag inte kan få någon effektiv behandling.”

Varför valde ni CombiGene som samarbetspartner?

”En av uppfinnarna bakom tekniken, Andreas Toft Sørensen, hade ett antal akademiska forskningsprojekt i samarbete med CombiGene som inte handlade om smärta, och en dag frågade Andreas mig om vi skulle ordna ett möte med CombiGene. Stämningen och dialogen vid det första mötet var exceptionellt öppen och konstruktiv och bara några veckor efter det första videomötet (under covid-19-elandet) började vi diskutera ett potentiellt samarbete – och därefter påbörjades förhandlingarna om formen för detta samarbete.”

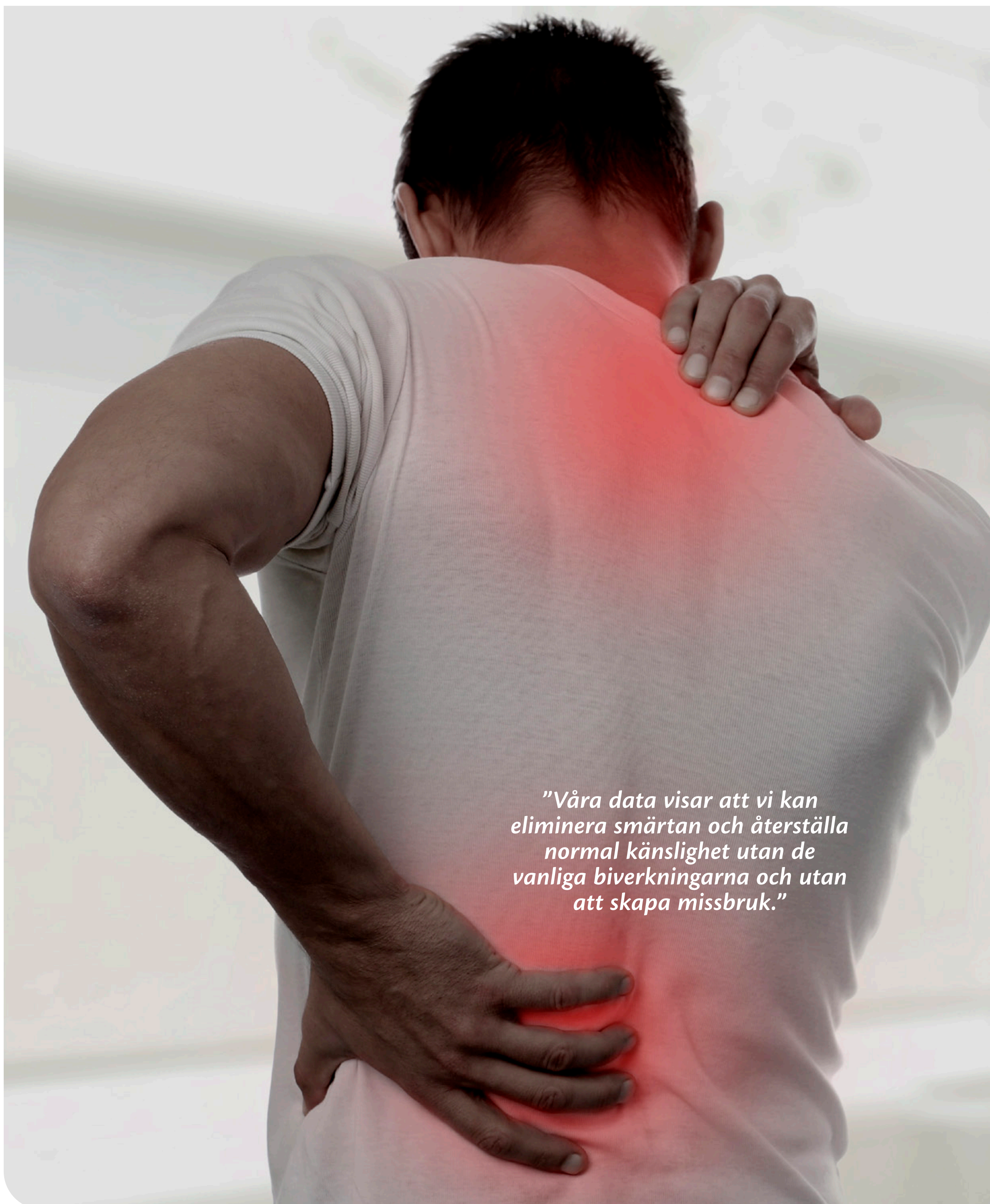
”Vid den tiden hade vi ett antal dialoger med andra branschpartners och investerare, men vi kom snabbt överens i Zyneyro om att vi i CombiGene hade träffat den optimala partnern för detta projekt. CombiGene och Zyneyro delar samma grundinställning till partnerskap och vi är glada över att samarbetet med CombiGene bygger på värderingar som förtroende, ömsesidig respekt och fokuserat arbete. Dessutom har CombiGene ett mycket erfaret läkemedelsutvecklingsteam som bygger vidare på och kompletterar Zyneryos mycket starka kompetenser i den tidiga läkemedelsutvecklingsfasen.”

”I samarbete med CombiGene kommer Zyneyro att ha unik tillgång till potentiella partners inom Big Pharma med resurser och kompetens att ta läkemedlen till patienter – utöver de partners Zyneyro själv har varit i kontakt med. På Zyneyro är vi därför glada över att dela ansvaret och affärsmöjligheterna i detta projekt med CombiGene.”

Hur ser du på framtiden?

”Vi har en spännande resa framför oss innan vi har läkemedelskandidater redo för testning i patienter. Gemensamt har vi ett väl sammansatt team med förmågan att nå målet så snabbt som möjligt – det är väldigt motiverande. Att vi redan har skapat ett gott samarbetsklimat mellan Zyneyro och CombiGene gör att det kommer att bli en rolig och inspirerande resa – det är också viktigt för oss.”

”Våra data visar att vi kan eliminera smärtan och återställa normal känslighet utan de vanliga biverkningarna och utan att skapa missbruk.”



Smärtveteran hjälpte CombiGene med utvärderingen av det nya utvecklingsprogrammet



Odd-Geir Berge

● *Odd-Geir Berge har tidigare, bland mycket annat, varit verksam som Senior Principal Scientist, Analgesia vid AstraZenecas forskningsavdelning i Södertälje. Han verkar nu som fristående konsult vid OGBConsulting AB. Odd-Geir Berge har varit delaktig i CombiGenes utvärdering av projektet. Genevägen kontaktade honom för en intervju med anledning av CombiGenes nyetablerade samarbete med danska Zyneyro.*

Hur kom du först i kontakt med CombiGenes/Zyneyros smärtprogram?

"Jag blev uppringd av Karin Agerman, CombiGenes Chief Scientific Officer, som visste att jag har en konsultverksamhet inom smärtområdet. Det hör väl till historien att vi känner varandra från AstraZeneca-tiden. Både projektet och samarbetsformen som Karin beskrev var så intressanta att jag inte kunde annat än att tacka ja när hon föreslog ett konsultuppdrag."

Du har själv lång erfarenhet från att arbeta med smärtlindring. Vilka skulle du säga är de största utmaningarna?

"Vi vet rätt så mycket om olika mekanismer som bidrar till akut och kronisk smärta, men hur mekanismerna samspelar vet vi mindre om. Det är därför en utmaning att förstå hur stor betydelse en specifik mekanism har för klinisk smärta och om den kan utnyttjas för smärtlindring utan problematiska biverkningar. Därtill kommer att vi är beroende av djurmodeller med begränsningar som måste förstås för att vi ska tolka data korrekt. Den övergripande utmaningen blir att översätta mellan de olika nivåerna i forskningsprocessen – från sjukdomsmekanismer hos patienter till biokemiska processer som kan studeras i laboratoriet, och tillbaka via olika djurförsök och tidiga studier i människa och slutligen till de patienter som är målet för behandlingen."

Hur vill du kommentera CombiGenes/Zyneyros smärtprogram?

"Kronisk smärta är ett stort medicinskt problem där bra behandling saknas för stora patientgrupper. Existerande läkemedel har begränsningar när det gäller smärtlindring och har ofta oacceptabla biverkningar. Behovet av nya former för behandling är därför stort. Det aktuella projektet baseras på ett nytt koncept med omfattande vetenskapligt stöd, bland annat med data från djurmodeller. I CombiGenes/Zyneyros koncept kan smärtan angripas på två sätt som kompletterar varandra: dels med en peptid med kortare verkan, dels med en genterapi som öppnar möjligheten för en livslång effekt. Patienter med olika behov skulle därmed få en optimalt anpassad behandling. Att kunna öka sannolikheten för en framgångsrik genterapibehandling genom att använda peptiden som screeningsmetod är oerhört intressant. Detta är ett lovande projekt som ger förhoppningar om betydande terapeutiska framsteg."

Alvar Grönberg vill bli smärtans fiende nummer ett



● Alvar Grönberg är Senior Program Director på CombiGene. Han har en doktorsavhandling från Karolinska Institutet (KI) i Stockholm och mångårig erfarenhet från såväl akademi som internationell läkemedelsindustri, bland annat från seniora positioner på bolag inom Karolinska Development och Abliva AB. Bland Alvars kompetenser märks ett djupt kunnande om peptider, vilket gör honom till en ideal person att leda smärtprogrammet från CombiGenes sida.

Genevägen kontaktade Alvar för att höra hur han ser på denna betydande arbetsuppgift och hur han ser på möjligheterna med projektet.

Du har en doktorsavhandling från KI och lång erfarenhet från arbete inom såväl akademi som industri. Vad är det framför allt som motiverar dig i ditt arbete?

”Det är först och främst att få vara med att ta fram nya läkemedel för att behandla svåra sjukdomar. Att vara med och leda utvecklingsprocessen i ett läkemedelsprogram, planera studier, tolka data och uppleva framgångar är mycket stimulerande. Som alla inom branschen vet så drabbas man också av motgångar och problem, men även det är motiverande, speciellt när man trots det hittar en väg framåt. När det handlar om läkemedelsutveckling så gränsar arbetet ofta till forskning och vetenskapliga frågeställningar, vilket gör arbetet extra spännande och intressant.”

Vilka erfarenheter och vilket kunnande kommer du ha störst nytta av i din roll som CombiGenes Senior Program Director för det nya smärtprogrammet?

”Det är framför allt mina tidigare erfarenheter av att arbeta med peptider och små molekyler samt min tidigare erfarenhet av projektledning inom läkemedelsutveckling som jag har nytta av. När det gäller utveckling av genterapier så håller jag fortfarande på att lära mig, men här kommer jag att ha ett mycket gott stöd och god hjälp av mina kompetenta och erfarna kollegor.”

Smärtprogrammet utvecklas för att erbjuda effektiv smärtlindring utan de biverkningar som dagens behandlingar ofta ger upphov till, vilket

gjorts möjligt tack vare att Zyneyros forskare identifierat en ny biologisk verkningsmekanism. Hur ser du på denna aspekt av programmet?

”Den nya verkningsmekanismen är mycket spännande och ger effektiv smärtlindring utan synbara biverkningar, speciellt risken för beroendeframkallande, i de prekliniska modeller som har använts. Den peptid-baserade läkemedelskandidaten, och därigenom verkningsmekanismen, är dessutom föremål för en speciell utvärdering för att säkerställa både effekt och avsaknad av risk för att utveckla beroende i ett pågående program sponsrat av den amerikanska regeringen. Det innebär ett potentiellt viktigt stöd i utvecklingsprocessen.”

Finns det andra delar av projektet som är särskilt intressanta ur ditt perspektiv?

”Ja, det faktum att programmet består av två delar. Dels kommer vi att ta fram ett peptid-baserat läkemedel för upprepad behandling som har möjlighet att kunna nå en bred grupp av patienter med temporär smärta. Baserat på samma verkningsmekanism utvecklar vi även en genterapi som är avsedd för en specifik grupp patienter med mycket svår handikappande kronisk smärta. Via genterapi så uppnår man en mycket långvarig effekt med endast en behandling. Det peptidbaserade läkemedlet kommer att ligga före genterapin i utvecklingsprogrammet och kan potentiellt finnas tillgängligt för att användas som en testbehandling för att se om genterapin kommer att fungera för en patient.”

En sista fråga. Hur är din danska?

”Jeg har nogle gange svært ved at forstå og jeg kan ikke snakke dansk, men det skal nok gå fint alligevel. Vi anvender engelska för säkerhets skull!”



 **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