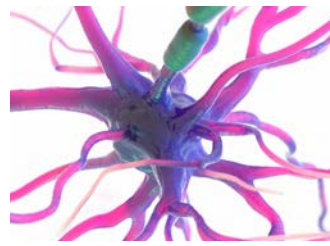




CGT2-projektet gör betydande framsteg

Meriterade forskare knutna till projektet
Läs mer på sidorna 2-3



Ljus marknad för CGO1 och CGT2

Monocl analyserar marknadspotentialen
Läs mer på sidan 4

GENEVÄGGEN

NYHETER FRÅN COMBIGENE AB

NUMMER 2 • 2020

I DETTA NUMMER:

Brasiliansk forskare till CGT2-projektetsidan 3

Positiva nyheter trots pandemi sidan 2

Genterapier motiverar hög prissättning sidan 5

 **combiGene**
The gene therapy explorer

LEDARE

Växande entusiasm. Ny värdering av våra projekt.

■ 2020 har, trots covid-19-pandemi, bjudit på många positiva nyheter för CombiGene. Vi har genom en företrädesemission och en riktad emission stärkt vår kassa med närmare 30 miljoner kronor före emissionskostnader. Detta gör att vi nu kan fortsätta arbetet med våra två lovande projekt, epilepsiprojektet CGO1 och lipodystrofi projektet CGT2.

Sedan det senaste numret av Genevägen har vi tillsammans med en extern konsult gjort en noggrann värdering av det potentiella värdet av våra projekt. Värderingarna beskrivs utförligt i en separat artikel i detta nummer, men jag vill gärna redan här nämna att vi nu uppskattar det potentiella årliga försäljningsvärdet av vårt epilepsiprojekt CGO1 till mellan 750 och 1500 miljoner USD. Det totala försäljningsvärdet för lipodystrofi projektet CGT2 beräknas till maximalt 1450 miljoner USD.

CGO1-projektet fortsätter att utvecklas i stort sett enligt plan. I år har vi så här långt publicerat positiva resultat från en preklinisk farmakokinetikstudie och en preklinisk inlärnings- och minnesstudie samt fått den första plasmidleveransen från Cobra Biologics. För varje steg vi tar växer vår entusiasm och tilltro till projektet. Epilepsiprojektet är mer spännande än någonsin och jag ser på sikt framemot en av de mest centrala milstolparna i all läkemedelsutveckling: den första studien i människa. Enligt min erfarenhet kan man då förvänta sig en markant värdestegring i projektet.

Covid-19-pandemin påverkar alla delar av vårt samhälle och kommer med all sannolikhet att göra så under lång tid. Exakt hur stora effekterna av denna unika situation kommer att bli är det ännu ingen som vet. Vårt lipodystrofi projekt, som för närvarande bedrivs vid laboratorier i Umeå och Stockholm, har så här långt inte påverkats av den pågående pandemin i någon nämnvärd utsträckning. Möten, projektavstämningar och dagliga kontakter sker på digital väg. Vad gäller vårt epilepsiprojekt CGO1 arbetar vi med två samarbetspartners i Storbritannien, CGT Catapult och Cobra Biologics. CGT Catapult, som hjälper oss att utveckla produktionsmetod för CGO1, har sin verksamhet i centrala London. Laboratorieverksamheten vid denna avdelning är i skrivande stund delvis fortfarande stängda. Om denna situation blir långvarig kan den potentiellt innebära förseningar för CGO1, även om Catapult verkligen gör sitt yttersta för att göra det bästa av situationen. Vår andra leverantör, Cobra Biologics som kommer att producera CGO1, bedriver sitt arbete enligt plan och är så här långt utan förseningar.

Vi följer löpande utvecklingen av covid-19-pandemin och dess konsekvenser för bolaget, men räknar i dagläget inte med några avgörande förseningar i något av våra projekt.

Jan Nilsson
Vd



CGT2 - UPPDATERING

Lipodystrofi projekt uppnår betydande milstolpe

■ Covid-19-pandemin sveper över världen. Stora delar av sjukvårdens resurser koncentreras för närvarande till vården av covidsjuka och det läggs enorma forskningsresurser på att utveckla vaccin mot sjukdomen och hitta läkemedel som kan lindra symtom och förkorta sjukhusvistelse. Samtidigt fortsätter forskarsamhället sitt viktiga och långsiktiga arbete inom en rad andra områden som inte är i nyhetssändningarnas fokus, men som kommer att få stor betydelse för sjukvård och patienter i framtiden. Ett exempel på detta är CombiGenes CGT2-projekt som har som målsättning att utveckla en genterapeutisk behandling mot den sällsynta sjukdomen partiell lipodystrofi.

CombiGene licensierade in CGT2 från det Umeå-baserade företaget Lipigon Pharmaceuticals hösten 2019. Sedan projektet inlicenserades har tempot i utvecklingen accelererat och man kan nu se de första resultaten i form av en färdig design av de så kallade expressionsplasmiderna som är själva utgångsmaterialet för de genterapivektorer som ska behandla sjukdomen. Detta är en betydande milstolpe för projektet.

Genevägen ringde upp Annika Ericsson, Senior Project Manager på CombiGene, för att prata om CGT2-projektet.

Kan du beskriva sjukdomen partiell lipodystrofi och CGT2-projektet så att en lekman förstår?

”Jag ska försöka”, svarar Annika. ”Lipodystrofi är ett medicinskt tillstånd som innebär att kroppens fettfördelning förändras. Detta leder i sin tur till en rad medicinska komplikationer i form av fettlever, diabetes och olika hjärt-kärlsjukdomar. Vad vi försöker göra i CGT2-projektet är att utveckla en genterapi för att behandla ansamlingen av fett i levern. Lyckas vi med det kommer vi troligtvis också att positivt påverka de övriga sjukdomstillstånden, alltså diabetes och hjärt-kärlsjukdomar.”

Kan du säga något om hur långt ni har kommit?

”CGT2 befinner sig i tidig preklinisk fas. Vi har genomfört ett antal experiment och vi har utformat expressionsplasmiderna som är själva utgångsmaterialet för de genterapivektorer som vi tänker behandla sjukdomen med. Detta är betydande framsteg, men ändå bara de första stegen på en lång resa.”

Har covid-19-pandemin påverkat sättet ni arbetar på eller dragit ner tempot i projektet?

”Nej, det kan jag inte säga. Vår projektorganisation var pandemianpassad redan innan covid-19. Organisationens kärna utgörs av fyra personer. Björn Eriksson och Ingela Bergqvist arbetar på Lipigons labb i Umeå och den brasilianske forskaren Ruda Feitosa är verksam på Stockholms universitet. Den fjärde personen är alltså jag, som har det övergripande ansvaret för projektet. Eftersom projektteamet är spritt över landet var det naturligt för oss att använda digital kommunikation redan från projektets början. Så här långt har allt fungerat mycket väl och jag är nöjd med den start som projektet fått”, avslutar Annika.

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

Lipigon stärker organisationen för CGT2-projektet

■ Tongångarna från Umeå är också mycket positiva. Genevägen fick tillfälle att samtala med Lipigons vd Stefan K Nilsson samt Ingela Bergqvist och Björn Eriksson som nyligen anställts på Lipigon för att arbeta med CGT2-projektet.

”Avtalet med CombiGene gör att Lipigon kan växa”, säger vd Stefan K Nilsson. ”Det känns väldigt kul för oss. Vi har rekryterat Björn Eriksson och Ingela Bergqvist, två väldigt erfarna personer som arbetar på CGT2-projektet för CombiGenes räkning. Det ska bli väldigt spännande att följa det fortsatta arbetet.”

”Det känns väldigt roligt att jobba med CombiGenes genterapiprojekt”, säger Ingela Bergqvist. ”Den tidiga utvecklingsfasen inom läkemedelsutveckling är väldigt laborativ och spännande och det känns mycket stimulerande att vara delaktig i projektet.

”Det känns utvecklande och spännande att ge sig in i genterapifältet. Både Ingela och jag har en bakgrund inom diabetesforskning och det passar som hand i handske för CGT2-projektet”, avslutar Björn Eriksson.

Lipodystrofi leder till en rad medicinska komplikationer som fett-lever, diabetes och hjärt-kärlsjukdomar. CombiGenes ambition är att utveckla en effektiv genterapeutisk behandling som förbättrar livskvaliteten för de som drabbats av lipodystrofi.

”Detta är betydande framsteg, men ändå bara de första stegen på en lång resa.”

Annika Ericsson, Senior Project Manager, CombiGene



Brasiliansk forskare har knutits till projektet

■ Under våren 2020 knöts den brasilianske forskaren Ruda Feitoza till CGT2-projektet. Han har doktorerat på hur mitokondriernas funktion kan påverkas av läkemedel och näringsupptag. Mitokondrierna brukar beskrivas som cellernas kraftverk och omvandlar näring till energi. Ruda är nu verksam vid Wenner-Grens institutet vid Stockholms universitet. Hans nuvarande fokus är att i detalj förstå de mitokondriella funktionerna och förutsättningarna i levern, det organ som står i centrum för CGT2-projektet.

Vilka är dina intryck av Sverige?

”Jag är imponerad av naturen och hur Stockholm byggts upp med stor hänsyn till omgivningarna. Jag tror att den största utmaningen för mig kommer att bli vädret, särskilt under vintern, men eftersom jag kom hit under våren har det än så länge varit enkelt att anpassa sig.”

Hur har det varit för dig att lämna Brasilien och komma till Sverige under pågående pandemi?

”Det är klart att det varit oroligt och att jag ofta tänker på min familj i Brasilien. Både Sverige och Brasilien har ju en stor spridning av viruset. Men jag håller kontakten med min familj och är övertygad om att vi alla vidtar rätt försiktighetsåtgärder. Vad gäller mitt dagliga liv så följer jag myndigheternas rekommendationer och har så här långt inte mött några större svårigheter. Projektet befinner sig ju i ett tidigt utvecklingskede och vi har ännu inte haft några större covid-19-relaterade problem och genomfört våra möten på digital väg.”

Genevägen kontaktar avslutningsvis CombiGenes vd Jan Nilsson för att höra hur han ser på utvecklingen av CGT2-projektet.

”Jag är mycket positiv till hur projektet har utvecklats sedan vi inlicensierade det från Lipigon”, säger Jan. ”Vi är fortfarande i tidig fas, men att vi nu har utgångsmaterialet för produktion av de framtida genterapivektorerna ser jag som ett betydande framsteg. Samarbetet med Lipigon fungerar utmärkt och Ruda Feitozas arbete vid Wenner-Grens institutet gör att vi får en detaljerad förståelse av hur vi kan styra leverns mitokondriella funktioner. CGT2-projektet med dess ambition att behandla partiell lipodystrofi är mycket intressant i sig. Jag är också övertygad att projektet kommer att generera stor kunskap om hur vi skulle kunna behandla andra metabola sjukdomar, vilket på sikt kan mynna ut i andra intressanta projekt.”



”Projektet befinner sig ju i ett tidigt utvecklingskede och vi har ännu inte haft några större covid-19-relaterade problem.”

Ruda Feitoza, forskare, Wenner-Grens institutet

MARKNADEN FÖR GENTERAPI

Betydande kommersiella möjligheter

■ Marknaderna för CombiGenes båda projekt CGO1 och CGT2 är båda mycket intressanta även om de sinsemellan är väldigt olika vad gäller antalet möjliga patienter. För att ge en aktuell och rättvisande bild över de kommersiella möjligheterna har CombiGene tillsammans med det internationella konsultbolaget Monoc analysat marknadspotentialen för respektive projekt.

Den globala marknaden för läkemedelskandidaten CGO1 uppskattas till 750 - 1 500 miljoner USD årligen

Epilepsi är ett stort globalt problem. Uppskattningar visar att 0,6 till 0,8 procent av jordens befolkning lider av sjukdomen. 2016 fanns det 5,7 miljoner diagnostiserade epilepsipatienter i USA, EU5 och Japan. Cirka en tredjedel av dessa patienter svarar inte på traditionell medicinsk behandling. Av dessa har cirka 60 procent en fokal epilepsi, dvs en epilepsi där anfallet uppkommer i ett väldefinierat område i hjärnan. Många av dessa har en så svår epilepsi att de utreds för att fastställa om de kan erbjudas en kirurgisk behandling. Det är främst denna grupp

som CombiGene avser att hjälpa med sin läkemedelskandidat CGO1.

Enorm potential för CombiGene

Varje år beräknas cirka 47 000 läkemedelsresistenta patienter med fokal epilepsi som utreds för kirurgibehandling tillkomma i USA, EU5, Japan och Kina. CombiGene gör bedömningen att det är realistiskt att 10–20 procent av dessa patienter skulle kunna behandlas med bolagets läkemedelskandidat CGO1. Om man för exemplens 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.

Totalmarknaden för lipodystrofi-projektet CGT2 uppskattas till 700 - 1450 miljoner USD

Med lipodystrofi-projektet, som inlicensierades från Lipigon hösten 2019, expanderar CombiGenes verksamhet till att omfatta även metabola sjukdomar. Det initiala målet för projektet är att utveckla en genterapibehandling för partiell lipodystrofi, en mycket ovanlig sjukdom som idag helt saknar adekvat behandling. Projektet befinner sig i ett tidigt utvecklingsstadium.

Partiell lipodystrofi är en mycket sällsynt sjukdom som idag saknar verkliga behandlingsmöjligheter. Man uppskattar att det idag finns cirka 500 patienter i USA och 300 patienter i EU

och att patientpopulationen förväntas växa med knappt fyra procent om året. Om man antar att CGT2 kommer att behandla mellan 25 och 50 procent av patienterna och att behandlingen per patient ligger på 1,5 miljoner USD i USA och 1,3 miljoner USD i Europa blir den totala försäljningspotentialen mellan 700 - 1 450 miljoner USD.

Det finns en annan grupp patienter med lipodystrofi som saknar ett ämne som heter leptin. Denna grupp av patienter kommer initialt inte att behandlas med CGT2, men det finns idag en medicinsk behandling som kostar 850 000 USD i USA per år och patient, vilket indikerar att det finns en hög betalningsvilja för denna typ av sjukdom.

CGO1 - UPPDATERING

Fortsatta framsteg i epilepsiprojektet CGO1

■ CGO1-projektet har tagit ytterligare steg framåt vad gäller kunskapsläge genom två avslutade prekliniska studier. Nedan sammanfattas de mest betydande framstegen.

Viktiga händelser första kvartalet 2020

- I kvartalet rapporterade vi utfallet av den prekliniska farmakokinetikstudien som genomförts för att se hur långvarig den förväntade effekten av en behandling med CGO1 kan tänkas bli. Utfallet från studien är mycket lovande och bekräftar att CGO1 skapar ett långvarigt uttryck av de verksamma substanserna NPY och Y2. Studien visar att uttrycket (förekomsten) av neuropeptid Y (NPY) och dess receptor Y2 ökar markant under

de tre första veckorna och därefter når en plattform som håller i sig under studiens hela längd, sex månader. En tumregel är att sex månader i den experimentella modell vi använt för vår farmakokinetikstudie motsvarar cirka 15 år i människa.

- Vi rapporterade även resultaten för CGO1:s inlärnings- och minnesstudie. Utfallet från studien är mycket tillfredsställande och visar att NPY och Y2 inte har någon signifikant negativ påverkan på kognitiva funktioner.

- Vi har också fört diskussioner angående utformningen av den första kliniska studien med ytterligare läkare som är intresserade av att vara med.

Viktiga händelser under inledningen av årets andra kvartal

- Under inledningen av andra kvartalet uppnådde vår produktionspartner Cobra Biologics en viktig milstolpe i CGO1-projektet genom leveransen av den första DNA-plasmiden.

CGT2 - UPPDATERING

Tempot ökar i lipodystrofi-projektet CGT2

■ CGT2, CombiGenes projekt för att utveckla en genterapeutisk behandling av partiell lipodystrofi befinner sig i tidig preklinisk utveckling. Sedan CombiGene licensierade in projektet från Lipigon 2019 har tempot i projektet accelererat och man börjar nu se de första frukterna av detta arbete.

Viktiga händelser första kvartalet 2020

- Vi har under årets första kvartal designat och beställt expressionsplasmider som är utgångsmaterial för de genterapeutiska vektorer vi avser att utveckla.
- Resurserna i projekt har också stärkts genom att en forskartjänst vid Stockholms universitet har tillsatts.





Genterapier motiverar hög prissättning

■ En av de stora diskussionerna kring genterapi är hur behandlingarna ska prissättas. En utmaning är att jämföra kostnaden för en livslång behandling med traditionella läkemedel med en genterapi som genom ett enskilt behandlingstillfälle kan bota eller långvarigt lindra ett sjukdomstillstånd. En annan frågeställning är hur man värderar en behandling med potential att bota en sjukdom som idag saknar behandlingsmöjligheter. Landskapet för olika ersättningsmodeller utvecklas för närvarande snabbt och det är tydligt att värdet av många genterapier bedöms som högt av sjukvårdsmyndigheter.

Ett exempel på detta är Novartis genterapeutiska läkemedel Zolgensma. Sjukvårdsmyndigheterna i Japan har satt priset för denna behandling till 167 miljoner yen, motsvarande 1,55 miljoner dollar. Zolgensma blir därmed det dyraste läkemedel som omfattas av landets försäkringssystem.

Zolgensma är utvecklat för att administreras vid ett enskilt tillfälle till patienter under två års ålder för att behandla den sällsynta sjukdomen spinal muskelatrofi (SMA) som kännetecknas av att motoriska nervceller i mellanhjärnan, förlängda märgen och ryggmärgen bryts ned.

Myndigheterna i Japan uppskattar att cirka 25 patienter kommer att behandlas varje år.

I EU, där Zolgensma nyligen erhållit ett villkorat godkännande, föds mellan 500 och 600 barn med SMA varje år. Vårdkostnaden för varje individ beräknas uppgå till mellan 2,5 och 4,0 miljoner euro för de första tio levnadsåren.

Källor: The Alliance for Regenerative Medicine (ARM), Socialstyrelsen, Novartis.

Kalendarium

TIDIGARE

18 mars 2020

Analysguiden – om CombiGenes framsteg med CG01

<https://combigene.com/nyheter/analysguiden-jan-nilsson-vid-pa-combigene-berattar-om-framstegen-med-cg01/>

16 mars 2020

Aktiedagen i Stockholm – Bolagspresentation

<https://combigene.com/vidpresentationer/bolagspresentation-pa-aktiedagen-i-stockholm-den-16-mars/>

6 februari 2020

Swiss Nordic Bio – partnering- och investerarkonferens

https://combigene.com/kalendarium_tidigare/6-februari-swiss-nordic-bio-2020-zurich-switzerland/

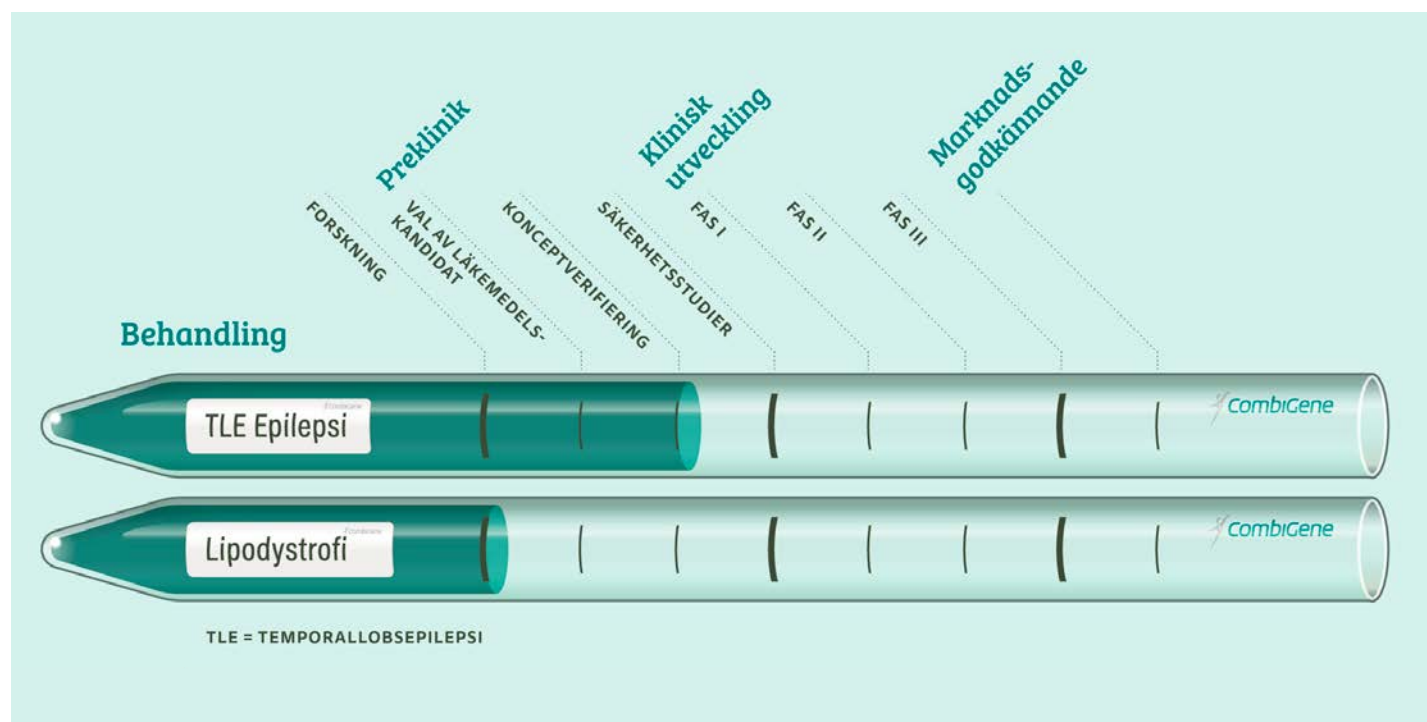
Alla nyheter på ett ställe

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>



PROJEKTÖVERSIKT

CombiGene går från ett utvecklingsstadium till nästa

I CG01-projektet utvecklar vi tillsammans med brittiska CGT Catapult en produktionsmetod för vår läkemedelskandidat och vi har valt både CDMO- och CRO-partner. Detta innebär att vi tagit flera riktigt betydande steg framåt i CG01-projektet.



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

CombiGene – The gene therapy explorer

CombiGene är Nordens ledande genterapiföretag med ett projekt som går mot kliniska studier och ett projekt i tidig preklinisk fas. Genterapi har under de senaste åren haft en snabb utveckling med flera godkända terapier och ett antal stora företagsaffärer. Under samma period har vi byggt upp en unik kunskapsposition i Norden. Vårt kunnande spänner över genterapins alla centrala områden: virusvektorer, prekliniska studier inklusive biodistributions- och toxikologistudier, utveckling av GMP-klassade tillverkningsmetoder, uppskalning av produktionsvolymerna och regulatoriskt arbete.

Det finns idag få saker inom läkemedelsutvecklingen som är lika spännande och lika lovande som genterapi och CombiGene befinner sig på många sätt i utvecklingens framkant. Under arbetet med vårt epilepsiprojekt CG01 har vi nästan dagligen dragit nya lärdomar, kommit till nya insikter och därmed expanderat vårt kunnande. Man skulle kunna säga att vi är på en expedition där vi utforskar genterapins fantastiska möjligheter. Vi fortsätter nu vår resa med ytterligare ett spännande projekt – lipodystrofiprojektet CGT2. Också här förväntar vi oss skapa ny och värdefull kunskap i takt med att vi utvecklar detta projekt vidare.

Så det är det vi är – utforskare – och det är därför vi valt att kalla oss the gene therapy explorer.



 **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