



Intervju med vd Jan Nilsson

2019 var ett händelserikt år
Läs mer på sidan 2



CGo1 - Närmare studier i människa

Studie bekräftar mycket långvarig effekt
Läs mer på sidan 4

GENEVÄGGEN

NYHETER FRÅN COMBIGENE AB

NUMMER 1 • 2020

I DETTA NUMMER:

Intervju med vd Jan Nilsson.....sid 2-3

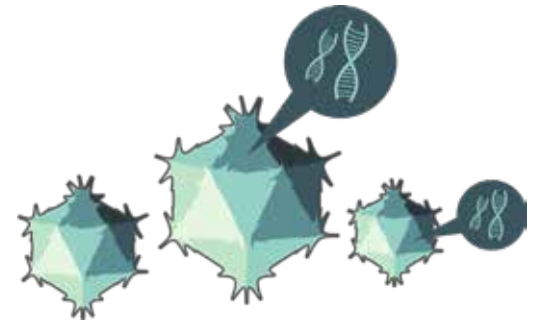
Närmare studier i människa..... sid 4

Starkt stöd för genterapi från FDA sid 5

 **CombiGene**
The gene therapy explorer

INTERVJU MED VD JAN NILSSON

År 2019 var ett händelserikt år för CombiGene. Vad anser du är de viktigaste skillnaderna hos CombiGene i år jämfört med för ett år sedan?



Vi flyttade fram bolagets positioner betydligt under förra året och i mina ögon är CombiGene ett helt annat företag idag än för ett år sedan. Den kanske mest märkbara skillnaden är att vi numera inte bara är fokuserade på epilepsi. Vår projektportfölj har breddats med ytterligare en lovande genterapi inom metabola sjukdomar där dagens behandling är otillräcklig och extremt högt prissatt. En annan mycket viktig skillnad, som kanske inte har uppmärksammats i samma utsträckning, är att vi är på väg att färdigställa det omfattande utvecklingsarbetet kring vår produktionsmetod för CGO1 och det faktum att vi slutit avtal med tillverkare för densamma. Alla som arbetar inom genterapi vet vilken stor utmaning produktionen är och detta betraktas som en betydande värdehöjare när vi talar med möjliga samarbetspartners.

Du nämner i bokslutet att CombiGene har tagit väsentliga steg framåt på partneringsområdet. Kan du utveckla vad du menar?

Det är alltid utmanande för oss att kommunicera kring vårt partneringsarbete eftersom vi enbart vill meddela marknaden väsentlig information utan att riskera feltolkningar eller rena spekulationer. Vi har under året genomfört en rad lyckade möten med läkemedelsbolag, både i den största kategorin (så kallade Big Pharma) och nischade läkemedelsbolag (så kallade Specialty Pharma), framförallt baserat på intresset kring vår kandidat CGO1. Den här typen av diskussioner pågår ofta under en längre period. De första kontakterna karaktäriseras som regel av ett försiktigt informationsutbyte, uppdateringar sker ofta i samband med större konferenser (t.ex. BioEurope). Under stegen därefter sker informationsutbytet i skydd av ett sekretessavtal där resultaten från studierapporter diskuteras och frågestunder arrangeras mellan de vetenskapliga teamen. Processen därefter kan se ganska olika ut beroende på vem motparten är men innebär typiskt access till ett datarum, frågorundor (vetenskaplig, kommersiell, regulatorisk och juridisk due diligence) och dialoger kring hur ett kommersiellt samarbete skulle kunna se ut. I vissa fall vill motparten se vissa data innan de kan fatta ett beslut. Flera av dessa typer av dialoger har skett under 2019 och pågår fortfarande, men för att undvika missuppfattningar väljer vi att inte delge någon specifik information kring var vi står just nu. Partneringsdialoger sker

som sagt oftast under många år och handlar om att skapa förtroende från bådars håll, både för data men också för medarbetarna inom företaget som är en viktig del för en partner.

CombiGene meddelade den 18 februari att bolaget avser att genomföra en företrädesemission. Hade ni räknat med att marknaden skulle reagera negativt?

CombiGene är ett utvecklingsbolag utan intäkter så jag tror inte att det kom som en överraskning för våra ägare att bolaget behöver ytterligare finansiering för att kunna driva våra projekt vidare. Vi har genomfört nyemissioner tidigare och vet förstås att det brukar resultera i kursfall. Denna gång finns det därtill en rad faktorer, huvudsakligen utbrottet av coronaviruset, som inverkar negativt på många börskurser för tillfället. Det är alltid svårt att försöka räkna ut på förhand hur marknaden kommer att reagera. Vi försöker därför att fokusera på långsiktigt värdeskapande genom att leverera på vår utvecklingsplan.

Hur ser CombiGenes strategi ut för att utforma villkoren för en emission?

Vi brukar genomföra en upphandling av rådgivare inför varje ny kapitalanskaffning då det är viktigt att vi identifierar samarbetspartners som tror på CombiGene och till vilka vi kan känna en god tilltro. Målet inför varje finansieringsrunda är förstås att anskaffa det belopp vi behöver till bästa möjliga villkor för våra aktieägare. Att hitta "bästa möjliga villkor" är dock svårare än vad man tror och



”Det är alltid svårt att försöka räkna ut på förhand hur marknaden kommer att reagera. Vi försöker därför att fokusera på långsiktigt värdeskapande genom att leverera på vår utvecklingsplan.”

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

man får vänja sig vid tanken att det tyvärr är omöjligt att tillfredsställa alla aktieägares viljor. Vi i ledningen och styrelsen är själva aktieägare vilket gör det naturligt att försöka hitta en bra balans. Vanligtvis brukar den första beslutspunkten röra vilken rabatt som ska erbjudas på aktiekursen för att skapa ett incitament att teckna aktier utan att urholka värdet för våra befintliga aktieägare. Detta kan vara svårt då man som bolag har svårt att påverka sitt börsvärde vid tidpunkten av ett kapitalbehov. För att minimera utspädning är det således logiskt att designa en finansiering där teckningsoptioner kan omvandlas vid framtida tidpunkter då bolaget uppnått utvecklingsmilstolpar och värdet ökat. På samma sätt som vana investerare i utvecklingsbolag brukar välja att skjuta till kapital i omgångar istället för en stor investering. Slutligen har vi sett att garanterade emissioner har en högre sannolikhet att attrahera intresse och därför brukar detta vara ett sätt att säkerställa att målet med emissionen uppnås.

Vad vill du säga till aktieägare som är oroliga för CombiGenes nuvarande börsvärde?

Jag tycker förstås att situationen är mycket beklaglig. Det är fullt förståeligt att känna en oro om aktiekursen är lägre än vad man själv en gång har betalat. Aktiepriset är bortom min kontroll och jag hoppas att våra aktieägare känner en trygghet i hur CombiGene har utvecklats under mina år som vd. Som jag nämnde inledningsvis har positionen för vårt utvecklingsprogram av CG01 flyttats fram betydligt och vår utvecklingsportfölj har breddats med ytterligare en läkemedelskandidat under det senaste året. Detta är värdeskapande aktiviteter för bolaget och bör på sikt resultera i ett ökat aktieägarvärde.

Hur skulle du beskriva motivet för emissionen?

Motivet för emissionen är att skapa resurser för att driva vårt epilepsiprojekt CG01 vidare med full kraft. Resultat från djurförsök och studier gjorda av våra grundare på NPY i donerad mänsklig hjärnvävnad visar en mycket lovande potential. Större delen av pengarna från emissionen kommer därmed att användas till att producera material av CG01 så att vi kan genomföra ett antal viktiga studier. Först ut är de säkerhets- och distributionsstudier som behövs innan man kan börja den första kliniska studien.

Hur ser tidslinjen ut för dessa aktiviteter?

Under 2020 kommer vi att producera material för att genomföra studier för att fastställa hur vi bäst administrerar CG01 in i den mänskliga hjärnan. Under 2021 planerar vi att genomföra de säkerhetsstudier (biodistribution och



”Våra beräkningar visar att marknadspotentialen för CG01 uppgår till 4-10 miljarder kronor om året även med försiktiga antaganden”

toxikologi) som krävs för att vi ska få myndigheternas tillstånd att genomföra studier i människa. Säkerhetsstudierna i sig tar cirka sex månader att genomföra och därefter behövs ytterligare cirka sex månader för att analysera resultaten. Parallellt med detta arbete kommer vi också att förbereda oss för att starta den första kliniska studien. Vi kommer till exempel att designa själva studien, ha möten med de regulatoriska myndigheterna och diskutera vårt projekt med de kliniker som visat intresse för att genomföra den kliniska studien.

När tror du att de första studierna i människa kommer att inledas?

Det finns alltid ett mått av osäkerhet när man utvecklar nya terapier, men vår plan och ambition är att vi så snart vi har slutrapporten från säkerhetsstudierna ska kunna skicka in en ansökan till de regulatoriska myndigheterna för att få tillstånd att starta den första studien i människa.

Det låter fantastiskt spännande!

Det är det verkligen. Att kunna jobba med projekt som i slutändan kan hjälpa människor är väldigt givande, men som med all läkemedelsutveckling också mycket tids- och resurskrävande. Det finns många betydelsefulla milstolpar längs vägen, men av de absolut viktigaste är självfallet när man inleder studier i människa. Enligt min erfarenhet är det också ett av de tillfällen då man verkligen kan se en markant värdestegring i projektet.

Många genterapiprojekt, både de som har nått marknaden och de som fortfarande är under utveckling tas fram för mycket sällsynta sjukdomar. Så är inte fallet med CG01.

Det är alldeles riktigt. CG01 kommer att adressera en betydande marknad. Enbart i USA tillkommer ungefär 14 000 läkemedelsresistenta patienter med en fokal epilepsi varje år. Vi gör bedömningen att det är realistiskt att 10-20 procent av dessa patienter skulle kunna behandlas med CG01 och våra beräkningar visar att marknadspotentialen för CG01 uppgår till 4-10 miljarder kronor om året även med försiktiga antaganden. Vårt lipodystrofi projekt är annorlunda då det riktar sig till en sällsynt patientgrupp där majoriteten idag står utan tillfredställande behandling. Den behandling som marknadsförs idag mot lipodystrofi heter Myalept och den kan tyvärr inte hjälpa den subpopulation som vi inriktar oss mot. Myalept är det absolut dyraste läkemedlet i USA, vilket visar att det finns en hög betalningsvilja att behandla lipodystrofi.

Hur långt kommer pengarna från företrädesemissionen att räcka?

Ju längre in i ett läkemedelsprojekt man kommer, desto mer kostar det. Pengarna från den pågående emissionen gör att vi kan driva CG01 med full kraft under hela 2020. Den tidshorisonten är lämplig då den möjliggör ett antal viktiga milstolpar

vilket vi tror är attraktivt för våra nuvarande aktieägare och nya tillkommande investerare i den här emissionen. Därefter kommer vi att behöva ytterligare kapital.

Innebär det ytterligare en företrädesemission under 2021?

Det är för tidigt att säga. En företrädesemission är ett av flera tänkbara alternativ. Vi har också möjlighet att söka olika typer av anslag, precis som vi framgångsrikt gjorde med Horizon 2020. Man kan också tänka sig att vi genomför en riktad emission eller att vi vid det laget har hittat en resursstark partner. För närvarande utesluter jag inga alternativ. Jag vill också gärna nämna att vi kontinuerligt arbetar på flera fronter för att säkra den långsiktiga finansieringen av våra projekt. Detta arbete omfattar alla de alternativ jag nämnde ovan.

Förstår jag det rätt att huvuddelen av pengarna från den pågående företrädesemissionen kommer att användas i CG01-projektet och inte lipodystrofi projektet?

Det är alldeles riktigt. Anledningen är att CG01 har kommit betydligt längre i sin utveckling och därmed kostar mer, precis som jag beskrev tidigare. Vår ambition med lipodystrofi projektet är däremot oförändrat hög. Projektet har fått en mycket bra start och vi driver det vidare precis som vi tänkt oss, men eftersom projektet fortfarande befinner sig i tidig utvecklingsfas är det ännu inte lika kostsamt som CG01.



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

CG01 - UPPDATERING

Ytterligare några steg närmare studier i människa

CombiGene har nyligen avslutat två planerade prekliniska studier inom CG01-projektet, en farmakokinetikstudie och en minnesstudie. Utfallet från båda studierna är positivt och innebär att CombiGene nu har svar på flera centrala frågor från såväl läkare som regulatoriska myndigheter.

Framgångsrik farmakokinetikstudie bekräftar att CG01 har en mycket långvarig effekt

CombiGenes läkemedelskandidat CG01 utvecklas för att behandla fokal epilepsi. Målsättningen är att behandlingen ska kunna ges vid ett enda tillfälle och därefter ha en mycket långvarig effekt. För att studera hur ett läkemedel tas upp i kroppen och hur länge effekten sitter i genomför man i läkemedelsutveckling något som kallas farmakokinetikstudier. CombiGene avslutade nyligen en studie av detta slag med mycket uppmuntrande resultat.

Den nu avslutade studien visar tydligt att uttrycket (förekomsten) av neuropeptid Y (NPY) och dess receptor Y2 ökar markant redan en vecka efter injicering av CG01 för att sedan stegras under de kommande två veckorna och nå en platta efter tre veckor. Det är särskilt glädjande att kunna konstatera att nivån som uppnåddes efter tre veckor var stabil under studiens hela längd, dvs sex månader.

”En fråga som ofta kommer upp i våra diskussioner med läkare är just hur länge vi förväntar oss att se effekt i människa efter en injicering och om det kommer krävas flera behandlingar för att upprätthålla effekten. Med denna studie visar vi att uttrycket eller förekomsten av NPY/Y2 håller i sig under lång tid. Det ger oss ytterligare evidens att en injektion bör ha effekt under många år. En tumregel är att sex månader i den experimentella modell vi använt för vår farmakokinetikstudie motsvarar 15 år i människa. Resultaten från studien är med andra ord oerhört uppmuntrande”, säger Annika Ericsson, Senior Project Manager på CombiGene, påtagligt nöjd med studieresultaten från farmakokinetikstudien.

Resultaten från farmakokinetikstudien är inte bara glädjande i sig. Att förstå hur CG01 uppträder i hjärnan är också viktig kunskap för att kunna planera de kommande säkerhetsstudierna

(toxikologi och biodistribution) på ett optimalt sätt. Kunskapen från farmakokinetikstudien kommer också ingå som en central del av kunskapsmassan när den första studien i människa utformas.

Ingen negativ påverkan på kognitiv förmåga

NPY, den verksamma substansen i CG01, är associerad med ett flertal fysiologiska processer i kroppen, bland annat minne och inlärningsförmåga. CombiGene har därför fått frågan från FDA och svenska LäkeMedelsverket om CG01 har någon påverkan på dessa kognitiva funktioner. Den minnesstudie som nu genomförts ger svar på den viktiga frågan: ett ökat uttryck av NPY och Y2 visar ingen signifikant negativ påverkan på minne eller inlärning i den experimentella modell som använts i studien.

David Woldbye, en av CombiGenes vetenskapliga grundare, kommenterar resultaten från studien. ”Resultaten från tidiga akademiska studier om NPY:s påverkan på minne och inlärning är tvetydiga. Det känns därför skönt att vi nu med CG01 kan visa att vi inte påverkar minne och inlärning i djur när vi injicerar CG01 i en av hjärnans två hippocampi, precis som vi tänkt göra i människa.”

Även Karin Agerman, CombiGenes Chief Research and Development Officer, är mycket nöjd med utfallet från de två studierna. ”Det känns tryggt att vi nu med farmakokinetikstudien och minnesstudien på ett mycket positivt sätt kan bocka av flera frågor från FDA och LäkeMedelsverket. Detta är ytterligare ett steg mot att vi ska kunna starta den första studien i människa. Fler och fler pusselbitar faller nu på plats i CG01-projektet.”



”Det känns skönt att vi med CG01 kan visa att vi inte påverkar minne och inlärning i djur”

DAVID WOLDBYE EN AV COMBIGENES VETENSKAPLIGA GRUNDARE



”Det känns tryggt att vi nu med farmakokinetikstudien och minnesstudien på ett mycket positivt sätt kan bocka av flera frågor från FDA och LäkeMedelsverket”

KARIN AGERMAN CHIEF RESEARCH AND DEVELOPMENT OFFICER

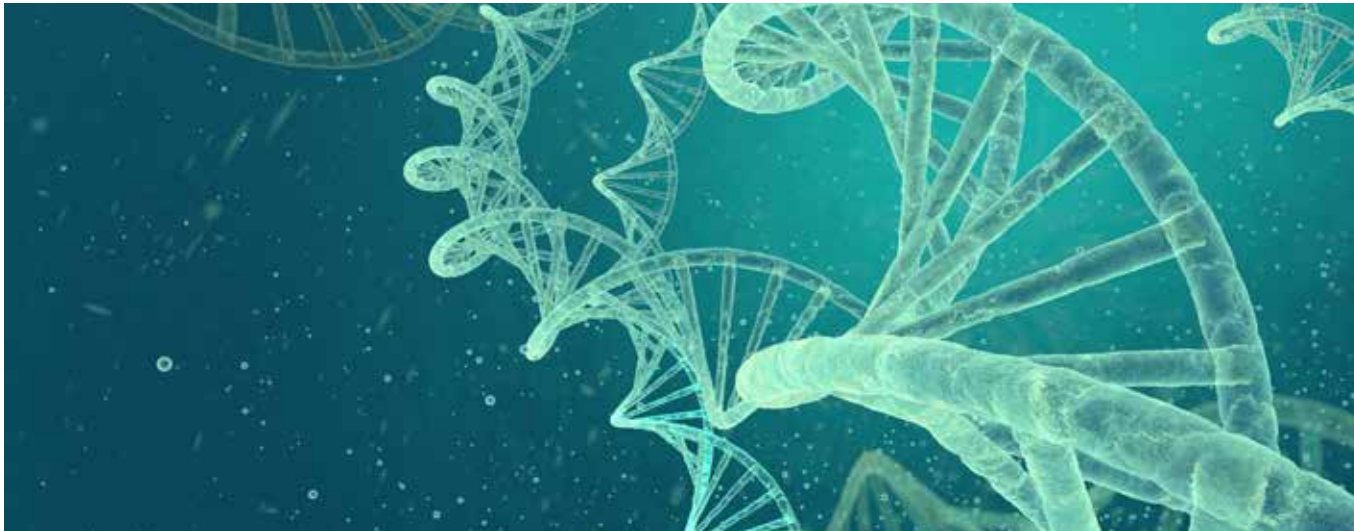


The CG01 project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 823282

MARKNADEN FÖR GENTERAPI

Fortsatt starkt stöd för genterapi från FDA

Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA fortsätter att visa starkt stöd för utveckling av nya genterapier.



Så här långt har FDA godkänt fyra genterapiprodukter och myndigheten förväntar sig många fler godkännanden under kommande år, inte minst med tanke på att det för närvarande finns 900 projekt som godkänts för kliniska studier. FDA menar att detta kommer att ge patienter och sjukvården ett ökat antal terapeutiska val.

I januari släppte FDA sex viktiga riktlinjer som omfattar centrala områden som tillverkning och klinisk utveckling av genterapiprodukter.

”Tillväxten inom innovativ forskning och produktutveckling inom genterapins område är spännande för oss som läkare, vetenskapsmän och myndighetspersoner”, säger FDA:s kommissionär Stephen M. Hahn, M.D.

Vi förstår och uppskattar den fantastiska betydelse som genterapi kan ha för patienter genom att vända sjukdomars negativa utveckling. Dessa behandlingar, som en gång bara fanns som koncept, blir nu snabbt en terapeutisk verklighet för ett växande antal patienter med ett brett spektrum av sjukdomar, inklusive sällsynta genetiska och autoimmuna sjukdomar.”

 **Hela pressmeddelandet från FDA kan läsas här:**

<https://bit.ly/2Jey88A>

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/vidoepresentationer/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/

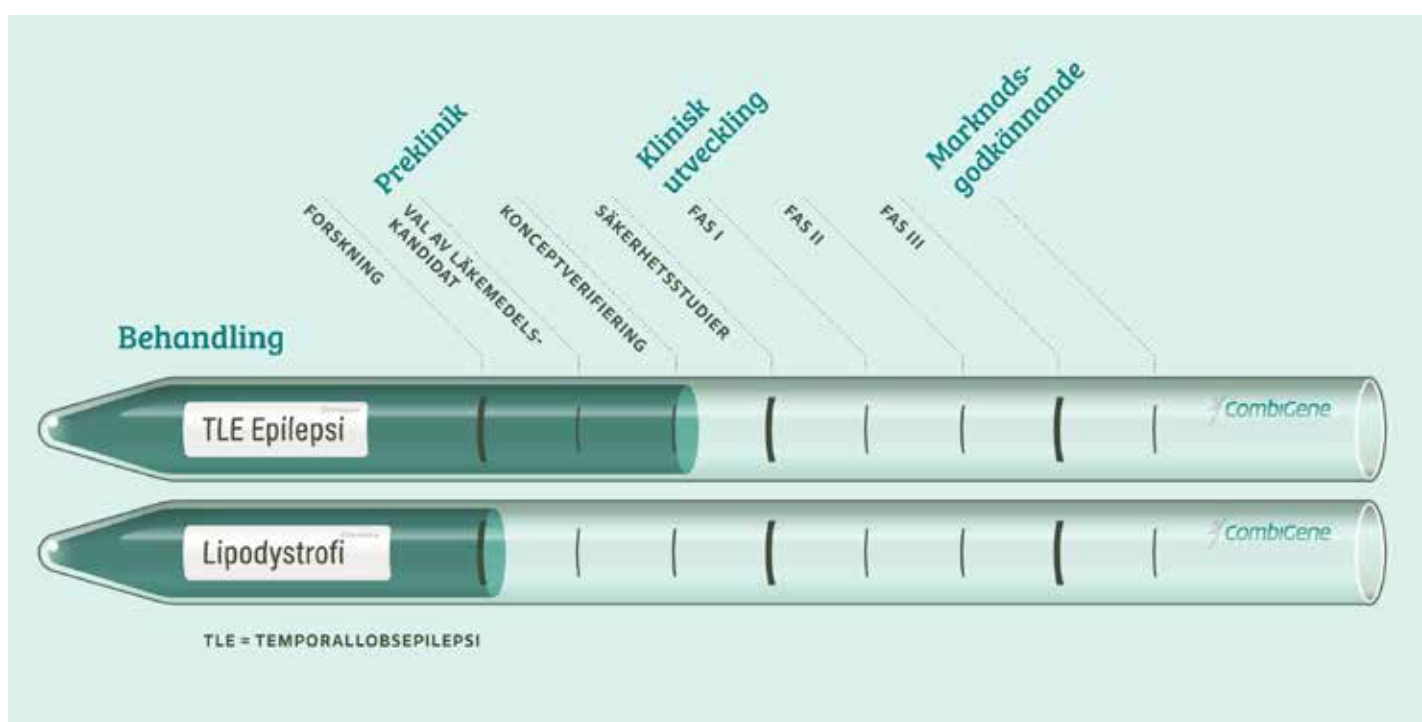
Alla nyheter på ett ställe

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 nyligen valt både CDMO- och CRO-partner. Detta innebär att vi tagit flera riktigt betydande steg framåt i CG01-projektet. Vi har också inlicensierat ett nytt genterapiprojekt som syftar till att utveckla en behandling för den sällsynta sjukdomen lipodystrofi.



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”

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 – lipodystrofi projektet. 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