

GENEVÄGEN

NYHETER FRÅN COMBIGENE AB

NUMMER 1 • 2022

I detta nummer:

2021 var ett verkligt märkesår för CombiGene	sid 2
Spark Therapeutics en perfekt partner	sid 4
Viktigt besök hos Viralgen	sid 7
Avtalet med Spark skapar nya möjligheter.....	sid 8
Samarbeten är nyckeln till CombiGenes framgångar.....	sid 11
CombiGene lanserar ny webbsajt	sid 12
Intervju med Peter Nilsson	sid 13

Intervju med CombiGenes vd Jan Nilsson

2021 var ett verkligt märkesår för CombiGene

”Det gångna året var ett mycket intensivt år och ett verkligt märkesår för CombiGene. När vi nu vänder blicken framåt kan man snabbt konstatera att det år vi har framför oss lovar lika mycket arbete.”

Efter många år av intensivt arbete blev 2021 ett verkligt märkesår som kröntes med vårt avtal med Spark Therapeutics. Det var också ett år som präglades av hårt arbete för CombiGenes medarbetare. Under slutet av sommaren och inledningen av hösten hade vi intensiva förhandlingar med Spark för att komma fram till det CG01-avtal som undertecknades i oktober 2021. Förhandlingarna präglades av stort ömsesidigt förtroende och en gemensam vilja att komma överens, men ett så stort avtal som detta tar ändå lång tid att förhandla fram eftersom det är en lång rad detaljer och eventualiteter som behöver beskrivas i avtalet. Det var därför med en alldeles fantastisk känsla av glädje och lättnad som jag kunde sätta min signatur på detta avtal tidigt på morgonen den 12 oktober. Jag har tillbringat en lång rad år i svensk och internationell läkemedelsindustri, men detta avtal är det största jag varit med att förhandla fram.

Det färdiga avtalet innebar emellertid inte att CombiGene har slagit av på takten, vi har om något ökat intensiteten för att säkerställa att överlämningen till Spark kommer att bli så smidig som möjligt. Under hösten 2021, efter avtalets tecknande, besökte stora delar av CombiGene-teamet Spark i Philadelphia. Under tre intensiva och produktiva dagar arbetade vi gemensamt med de fortsatta planerna för CG01. Det viktigaste resultatet av denna översyn är beslutet att utöka det kliniska utvecklingsprogrammet till att omfatta kliniker i USA såväl som i Europa. USA är världens största läkemedelsmarknad och att etablera en klinisk närvaro här stärker på ett betydande sätt CG01-projektet ytterligare.

För att förbereda CG01 för en utökad ansökan som även omfattar USA kommer det återstående prekliniska

programmet att expanderas och i vissa delar kompletteras med ytterligare studier. I praktiken innebär detta att den prekliniska delen av CG01-utvecklingen kommer att ta ytterligare tid i anspråk. Som tidigare kommunicerats kommer vi att genomföra de återstående delarna av den prekliniska fasen tillsammans med Spark medan Spark kommer att ta det fulla ansvaret för de efterföljande kliniska studierna och framtida kommersialisering.

Veckan innan besöket hos Spark träffade vi även det spanska företaget Viralgen som är vår tillverkare av CG01. Även detta besök var mycket givande. Viralgen har på relativt kort tid byggt upp en imponerande anläggning och är idag en ledande tillverkare av virala vektorer för gentterapi.

Det gångna året var ett mycket intensivt år och ett verkligt märkesår för CombiGene. När vi nu vänder blicken framåt kan man snabbt konstatera att det år vi har framför oss lovar lika mycket arbete.

Inom CG01-projektet kommer fokus att ligga på att tillsammans med Spark arbeta med de avslutande delarna av det prekliniska programmet. Inom CGT2-projektet är vår ambition att initiera en proof-of-concept-studie. Utöver detta kommer vi arbeta intensivt för att hitta nya spännande genterapiprojekt som avser att behandla sjukdomar där det medicinska behovet är stort och som har en hög kommersiell potential.

Så välkomna till ett nytt spännande CombiGene-år!

Jan Nilsson
Vd

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



Spark Therapeutics en perfekt partner

● *I november 2021 åkte hela CombiGene-teamet till Philadelphia för att för första gången träffa sina kollegor på Spark Therapeutics. Under tre dagar gick CombiGene och Spark gemensamt igenom vetenskapliga och kommersiella aspekter av projektet för att etablera den bästa vägen framåt. Det viktigaste resultatet av mötet var att bredda det kommande kliniska utvecklingsprogrammet (studier i människa) till att omfatta både USA och Europa.*

CombiGenes Chief Scientific & Development Officer Karin Agerman kommenterar tiden som gått sedan avtalet med Spark tecknades. ”Tiden innan avtalet med Spark tecknades var oerhört intensiv. Denna typ av avtal är ju mycket omfattande och det fanns många detaljfrågor som vi behövde komma överens om innan avtalet kunde skrivas under. Inget är ju klart förrän allt är klart. Tiden efter avtalet har varit minst lika intensiv. Det är ju nu det konkreta arbetet med Spark börjar. Efter ett stort antal Teams-möten var det fantastiskt trevligt och mycket produktivt att äntligen få träffa våra kollegor på Spark i verkliga livet. Våren 2018 hade CombiGene två anställda, jag själv och bolagets vd Jan Nilsson. Att vi drygt tre år senare skulle ha vuxit till sju anställda och ha tecknat ett avtal för CG01 med ett potentiellt värde om 328,5 miljoner USD var något av en utopi, samtidigt som det hela tiden varit ett avtal av detta slag som vi strävat mot. För mig illustrerar detta hur viktigt det är att ha ett tydligt mål och att det faktiskt är möjligt att nå hela vägen genom ett hårt och fokuserat arbete.”

CombiGene och Spark Therapeutics planerar att utöka det kliniska utvecklingsprogrammet till att omfatta såväl USA som Europa

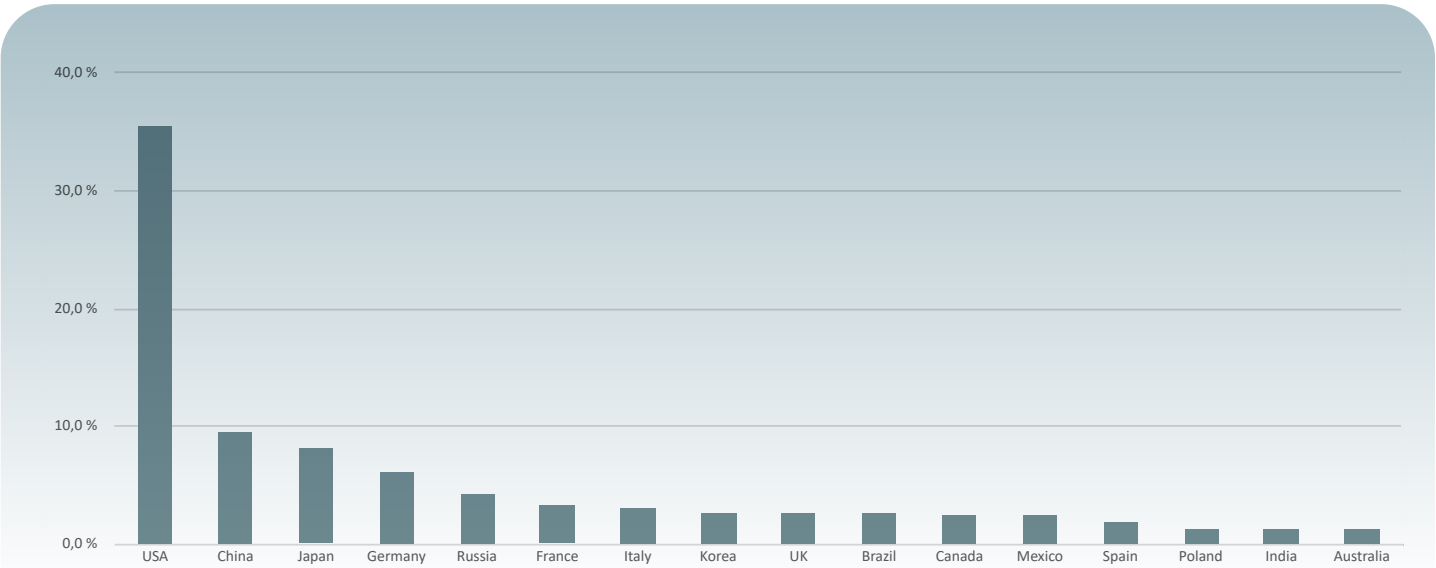
Det kliniska utvecklingsprogrammet för epilepsiprojektet CG01-projekt planerades ursprungligen att genomföras i Europa, CombiGenes hemmamarknad. Sedan CombiGene och Spark Therapeutics i oktober 2021 ingick ett exklusivt samarbets- och licensavtal för CG01 har de båda bolagen gemensamt sett över projektets framtida utveckling med ambitionen att etablera den bästa vägen framåt.

Det viktigaste resultatet av denna översyn är beslutet att utöka det kliniska utvecklingsprogrammet till att omfatta kliniker i USA såväl som i Europa. USA är världens största läkemedelsmarknad och att etablera en klinisk närvaro på denna marknad stärker på ett betydande sätt CG01-projektet ytterligare.

För att förbereda CG01 för en utökad ansökan som även omfattar USA kommer det återstående prekliniska programmet att expanderas och i vissa delar kompletteras med ytterligare studier. I praktiken innebär detta att den prekliniska delen av CG01-utvecklingen kommer att ta ytterligare tid i anspråk. Under återstoden av det prekliniska programmet kommer alla CG01-relaterade FoU-aktiviteter som CombiGene genomför, såväl interna som externa, att avtalas med och godkännas av Spark, som också tar alla kostnader för dessa aktiviteter.

”Jag är oerhört glad över att utöka CG01:s kliniska utvecklingsprogram till att också omfatta USA. Med detta beslut kommer projektet att få ett naturligt fotfäste på världens största läkemedelsmarknad, samtidigt som Spark kan utnyttja sina imponerande resurser, kunskaper och nätverk på ett optimalt sätt,” säger Jan Nilsson, CombiGenes VD. ”CombiGene och Spark kommer nu gemensamt att driva den återstående delen av det prekliniska programmet innan Spark, enligt vårt avtal, tar över det fulla ansvaret för det kliniska utvecklingsprogrammet och framtida global kommersialisering.”

CG01:s kliniska utvecklingsprogram planeras att omfatta såväl Europa som USA, världens största läkemedelsmarknad



USA är världens överlägset största läkemedelsmarknad. Det är därför oerhört positivt för CombiGene att Spark planerar att genomföra det kliniska utvecklingsprogrammet i såväl USA som Europa.
Källor: OECD och ABPI



Så här ser avtalet med Spark Therapeutics ut

Avtalet mellan CombiGene och Spark Therapeutics innebär att Spark får den globala och exklusiva rätten att utveckla, tillverka och kommersialisera läkemedelskandidaten CG01. CombiGene kommer att i samarbete med Spark genomföra de återstående delarna av det prekliniska programmet, främst studierna inom toxikologi och biodistribution. När det prekliniska programmet är klart kommer Spark att ta fullt ansvar för den kliniska utvecklingen från första studien i människa och vidare till global kommersialisering. Enligt avtalsvillkoren är CombiGene berättigat att erhålla upp till 328,5 miljoner USD exklusive royalties med 8,5 miljoner USD vid undertecknandet och upp till 50 miljoner USD vid prekliniska och kliniska milstolpar. Vid kommersialisering är CombiGene berättigat till stegvis ökande royalties upp till låga tvåsiffriga tal baserat på nettoomsättning. CombiGene kommer också att ersättas för överenskomna utvecklingskostnader.



Viktigt besök hos Viralgen

● En av CombiGenes viktigaste samarbetspartners och leverantörer är det spanska CDMO-bolaget Viralgen, som tillsammans med CombiGene och Cobra Biologics utvecklat produktionsplattformen för CG01. Efter att coronapandemin under en lång period gjort det omöjligt att genomföra fysiska möten kunde representanter för CombiGene till sist besöka sin spanska partner i mitten av november 2021.

För Martin Linhult, CombiGenes Project Manager CMC, var det första gången han fick tillfälle att träffa de människor han haft så intensiv kontakt med genom email och Teams-möten.

”Tillverkning av genterapier är en relativt komplicerad process som omfattas av strikta regelverk. För mig personligen var det därför mycket värdefullt att få lära känna teamet på Viralgen. Det kommer att göra ett redan väl fungerande samarbete ännu bättre.”

Under mötet i Spanien låg fokus på CG01-projektet där Viralgen producerat material för de avslutande delarna av det prekliniska programmet som ska bereda väg för kommande kliniska studier. Materialet producerades under 2021 och frisläpptes efter sedvanlig kvalitets-säkring under inledningen av januari 2022.

Under 2021 har Viralgen expanderat sin produktions-anläggning för att möta en växande efterfrågan. ”Viralgens nya anläggning är verkligen imponerande”,

säger Martin Linhult. ”De har nu tre enheter med kapacitet att producera upp till 3x2000 liter per enhet, vilket i genterapisammanhang är mycket betydande volymer.”

Under mötet diskuterades också CombiGenes andra projekt, lipodystrofiprojektet CGT2. Viralgen har stor erfarenhet av produktion med de serotyper av AAV som kan bli aktuella och kan bidra mycket till den fortsatta utvecklingen av CGT2-projektet.

”Att vi redan samarbetar kring vårt epilepsiprojekt CG01 gör att vi har goda förutsättningar att göra detsamma kring CGT2-projektet. Det är mycket tillfredsställande att kunna konstatera att CombiGene nu kommit så långt på sin resa att vi har etablerade samarbeten med en rad olika partners. Detta gäller inte minst inom CMC-området där det är ytterst värdefullt att arbeta med bolag som redan kan vår verksamhet”, avslutar Martin Linhult.



Avtalet med Spark skapar nya möjligheter till spännande affärsutveckling

● *CombiGene har under flera år arbetat långsiktigt för att etablera bolaget som en intressant aktör på den internationella läkemedelsmarknaden och har steg för steg byggt upp ett omfattande nätverk av partners med specifika kompetenser inom genterapi. Övergripande spänner CombiGenes affärsutveckling över tre områden: inlicensiering av nya projekt med hög kommersiell potential, förädling av inlicensierade projekt genom framgångsrik preklinisk utveckling samt utlicensiering av projekt som vänder sig till betydande patientpopulationer i sen preklinisk fas/tidig klinisk fas. Vad gäller läkemedelskandidater som vänder sig till begränsade patientpopulationer kan CombiGene komma att driva utveckling och kommersialisering i egen regi.*

Framgångsrik in- och utlicensiering

Så här långt har CombiGenes affärsutveckling varit framgångsrik. Bolaget har inlicensierat lipodystrofi-projektet CGT2 från Lipigon, etablerat samarbete med en rad CRO- och CDMO-bolag inom ramen för CG01- och CGT2-projekten samt utlicensierat epilepsiprojektet CG01 till Spark Therapeutics i ett avtal med ett potentiellt värde om 328,5 miljoner USD exklusive royalties.

Intensifierat arbete för att licensiera in nya projekt

Avtalet med Spark stärker CombiGene på flera olika sätt. CombiGenes kassa stärks med 8,5 miljoner USD och bolaget kan se fram mot ytterligare 50 miljoner USD från Spark i prekliniska och kliniska milstolpeersättningar. Under återstoden av det prekliniska programmet kommer alla CG01-relaterade FoU-aktiviteter som CombiGene genomför, såväl interna som externa, att avtalas med och godkännas av Spark, som också tar alla kostnader för dessa aktiviteter. Spark kommer också stå för samtliga projekt-kostnader när CG01 går in i klinisk fas. Avtalet kommer också att frigöra personella resurser hos CombiGene när CG01 går in i klinisk fas och Spark tar över hela ansvaret att driva projektet vidare.

Genom avtalet med Spark har CombiGene demonstrerat att bolaget har förmågan att teckna avtal med stora internationella spelare (Spark ingår i Roche-koncernen som är världens tredje största läkemedelsbolag), vilket bör göra CombiGene till en attraktiv partner för inlicensiering av ytterligare projekt.

Sammantaget innebär allt detta att CombiGene nu har goda förutsättningar att ta nästa steg i bolagets utveckling och inlicensiera ytterligare genterapiprojekt. När detta kommer att ske går inte att säga, men CombiGene deltar regelmässigt i viktiga partneringskonferenser samtidigt som bolaget för kontinuerliga dialoger med intressanta aktörer inom såväl akademi som industri för att identifiera nya intressanta projekt.

Projekt för sjukdomar inom det centrala nervsystemet och metabola sjukdomar står högt på dagordningen

CombiGene kommer framför allt att söka AAV-baserade projekt eftersom det är inom denna teknikplattform som bolaget har etablerad kunskap inom en rad centrala områden som vektordesign (utformning av läkemedelskandidat), säkerhetsaspekter och produktion. De sjukdomsområden som står i fokus är på motsvarande sätt de där CombiGene byggt upp en gedigen kunskap, dvs sjukdomar inom det centrala nervsystemet och metabola sjukdomar.

Med detta sagt kommer CombiGene samtidigt att ha en öppen attityd gentemot andra tänkbara projekt och utvärdera varje möjlighet på dess egna meriter.





Samarbeten är nyckeln till CombiGenes framgångar

● *Om det finns ett ord som präglar CombiGenes verksamhet så är det ordet samarbete. För ett ungt och relativt litet bolag som CombiGene är det självklart att man hjälps åt internt, men CombiGenes samarbetstanke sträcker sig betydligt längre än så – bolaget samarbetar med en rad olika aktörer inom såväl industri som akademi. CombiGenes största samarbetspartner är Spark Therapeutics som man tecknade ett samarbets- och licensavtal med den 12 oktober 2021.*

Bolaget har lagt ner ett omfattande och omsorgsfullt arbete för att hitta de absolut bästa partnerna inom olika områden. Detta har resulterat i att CombiGene har nära samarbeten med en rad aktörer inom preklinisk utveckling och produktion.

Samarbeten med ledande företrädare för akademien

CombiGenes samarbeten omfattar såväl industri som akademi. De industriella samarbetena är främst inriktade på prekliniska studier och produktion, medan de akademiska samarbetena främst fokuserar på mer tidig och grundläggande forskning.

Inom epilepsiprojektet har CombiGene sedan bildandet samarbetat med Lunds och Köpenhamns universitet där professor Merab Kokaia och docent David Woldbye gemensamt utvecklade den vetenskapliga grunden för CG01.

Inom CGT2-projektet samarbetar CombiGene med professorerna Barbara Cannon och Jan Nedergaard vid Wenner-Grens institut vid Stockholms universitet i ett projekt som syftar till att förstå mitokondriella funktioner i levern, det organ som står i centrum för CGT2-projektet. Det praktiska arbetet utförs huvudsakligen av den brasilianske forskaren Ruda Feitoza, som har en doktors-examen om hur mitokondriernas funktion kan påverkas av läkemedel och näringsupptag.

Under 2021 tilldelades lipodystrofiprojektet ett projektanslag om 885 000 EUR av EU:s Eurostars-program. Anslaget innebär bland annat att CombiGene nu också samarbetar med University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE). UKE forskar inom fem huvudområden: neurovetenskap, onkologi, kardiovaskulär forskning, hälsovetenskaplig forskning samt immunologi. Professor Jörg Heeren och hans team har betydande kompetens om CGT2:s målprotein, dess funktion i fettvävnaden och dess påverkan på lipidmetabolismen och de bedriver för närvarande prekliniska studier inom CGT2-projektet.

Viktiga industriella samarbeten

Bland CombiGenes industriella samarbeten märks framför allt samarbetet med Spark som kommer att driva epilepsiprojektet CG01 genom det kliniska programmet och vidare till global

kommersialisering. Men det finns även en rad andra företag som bidragit till att CG01 har haft en så snabb och framgångsrik preklinisk utveckling. Ett av CombiGenes viktigaste industri-samarbeten är samarbetet med Viralgen och Cobra Biologics. Tillsammans med dessa båda bolag har CombiGene utvecklat en skalbar produktionsplattform för genterapikandidaten CG01. Inom ramen för CG01 arbetar CombiGene även med CRO-bolagen Accelero Bioanalytics och Northern Biomedical Research.

Lipodystrofiprojektet CGT2 är inlicensierat från företaget Lipigon som fortsatt förser CombiGene med vetenskapligt stöd. Tack vare projektanslaget från Eurostars har CombiGene etablerat ett utökat samarbete med CRO-bolaget Accelero också inom detta projekt.

CombiGene i fint sällskap

I takt med att CombiGenes projekt, i synnerhet CG01, kontinuerligt har flyttat fram positionerna har CombiGene också börjat väcka uppmärksamhet bland kollegor i läkemedelsindustrin och representanter för CombiGene blir allt oftare inbjudna till centrala roller i olika event. Bland exemplen från 2021 kan nämnas att CombiGenes Chief Research & Development Officer Karin Agerman modererat diskussioner om tillverkning av genterapier för prekliniska och kliniska studier vid ATMP world tour och att CombiGene i samarbete med Dagens Medicin och tillsammans med Novartis och Pfizer arrangerade ett webinarium om genterapi samt att bolagets projektledare bjudits in att tala vid flera olika konferenser.

CombiGene är också aktivt i Swelife som verkar för en effektiv samverkan mellan akademi och industri och ATMP Sweden som är ett nationellt nätverk inom Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) i Europa och som har målet att främja det samarbete och den kommunikation som behövs för effektiva ATMP-baserade patientlösningar. CombiGene är också med i Visionsdriven hälsa som är Vinnovas initiativ för att stödja visionära innovationsmiljöer som engagerar aktörer i hela samhället för att tillsammans ge fler ett liv i hälsa.

CombiGene lanserar ny webbsajt

När CombiGene under hösten 2021 tecknade ett avtal med ett potentiellt värde om 328,5 miljoner USD med Spark Therapeutics togs ett stort språng i företagets utveckling. Avtalet är självfallet oerhört betydelsefullt och innebär att epilepsiprojektet CG01 nu har fått de allra bästa förutsättningarna att nå hela vägen till global kommersialisering och därmed nå epilepsipatienter som idag saknar behandlingsalternativ. Avtalet innebär också att CombiGene visat att företagets affärsmodell fungerar för att etablera samarbeten med de allra största spelarna inom den internationella läkemedelsindustrin. Spark ingår i Roche-koncernen, världens tredje största läkemedelstillverkare.

För att bättre spegla CombiGenes stärkta position har bolaget nyligen lanserat en ny webbsajt. Adressen är den samma som tidigare – combigene.com Besök den gärna!



Intervju med Peter Nilsson som suttit i CombiGenes styrelse sedan 2014



Berätta lite om dig själv och din bakgrund och när du valdes som ledamot i CombiGenes styrelse!

Jag är verksam som rådgivare åt ett antal klientföretag inom framför allt strategi och affärsutveckling. Tidigare var jag delägare samt affärsområdeschef på Mazars och arbetade som auktoriserad revisor med såväl ägarledda som publika bolag. Jag var också ansvarig för Corporate Finance inom Mazars med tyngdpunkt på förvärv och due diligence. Jag är utbildad civilekonom vid Lunds universitet och tidigare auktoriserad revisor. Jag har suttit i styrelsen för CombiGene sedan 2014. Mitt innehav i CombiGene AB uppgår till 77 227 aktier.

Vilka är de viktigaste milstolparna i företagets utveckling som du ser det?

Avtalet med Spark är det i särklass viktigaste som hänt bolaget men i kronologisk ordning för att ta oss dit anser jag de avgörande milstolparna vara följande:

- Val av slutlig läkemedelskandidat för CG01.
- Proof-of- concept-studien som bekräftar att CG01 leder till färre och kortare anfall och att vissa djur blir helt anfallsfria genom behandling med CG01.
- Förvärvet av Panion som ger bolaget fullständig kontroll över samtliga immateriella tillgångar hänförliga till CG01.
- GMP-produktion av CG01 för de avslutande delarna av det prekliniska programmet.
- Globalt och exklusivt samarbets- och licensavtal med Spark.

Vad betyder avtalet med Spark för CombiGene som bolag?

Framför allt innebär avtalet att projektet CG01 har en stark partner med erfarenhet, kunnande, ekonomiska resurser samt organisation som kan ta CG01 från preklinisk fas till marknad. Spark är ett av de första genterapibolagen i världen som lyckades ta en genterapi hela vägen till marknad när de fick Luxturna godkänt i december 2017. Att Spark väljer att satsa på CG01 visar verkligen vilken stor betydelse detta projekt kan förväntas ha ur ett terapeutiskt såväl som kommersiellt perspektiv. Det betyder även att CombiGene kan accelerera sin affärsutveckling byggd på vårt kunnande och våra erfarenheter av att utveckla genterapier och vår affärsmodell som validerats genom avtalet med Spark.

Hur tror du att CombiGene kommer att utvecklas under de närmaste tre till fem åren?

Inom den tidsrymden har CombiGene erhållit de första milstolpebetalningarna inom ramen för avtalet med Spark och CG01 har kommit ett flertal steg närmare marknad. Därmed har CombiGene ytterligare stärkt sin ställning som ett internationellt erkänt genterapibolag.

Jag räknar också med att vi, tack vare intensivt arbete, har inlicensierat ytterligare projekt och utvecklat dem i enlighet med vår affärsmodell.

Om CombiGene AB

● CombiGenes vision är att erbjuda patienter som drabbats av svåra livsförändrande sjukdomar möjligheter till ett bättre liv genom nyskapande genterapier. CombiGenes affärsidé är att utveckla effektiva genterapier för allvarliga sjukdomar som idag saknar adekvata behandlingsmetoder. Forskningstillgångar tas in från ett nätverk av externa forskare och utvecklas vidare fram till klinisk konceptverifiering. Läkemedelskandidater för vanligt förekommande sjukdomar kommer att samutvecklas och kommersialiseras genom strategiska partnerskap, medan CombiGene kan komma att driva utveckling och kommersialisering i egen regi för läkemedel som vänder sig till begränsade patientpopulationer.

Bolaget har ett exklusivt samarbets- och licensavtal med Spark Therapeutics för CG01-projektet.

Bolaget är publikt och noterat på Nasdaq First North Growth Market och bolagets Certified Advisor är FNCA Sweden AB, +46 (0)852 80 03 99, info@fnca.se.



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

www.combigene.com