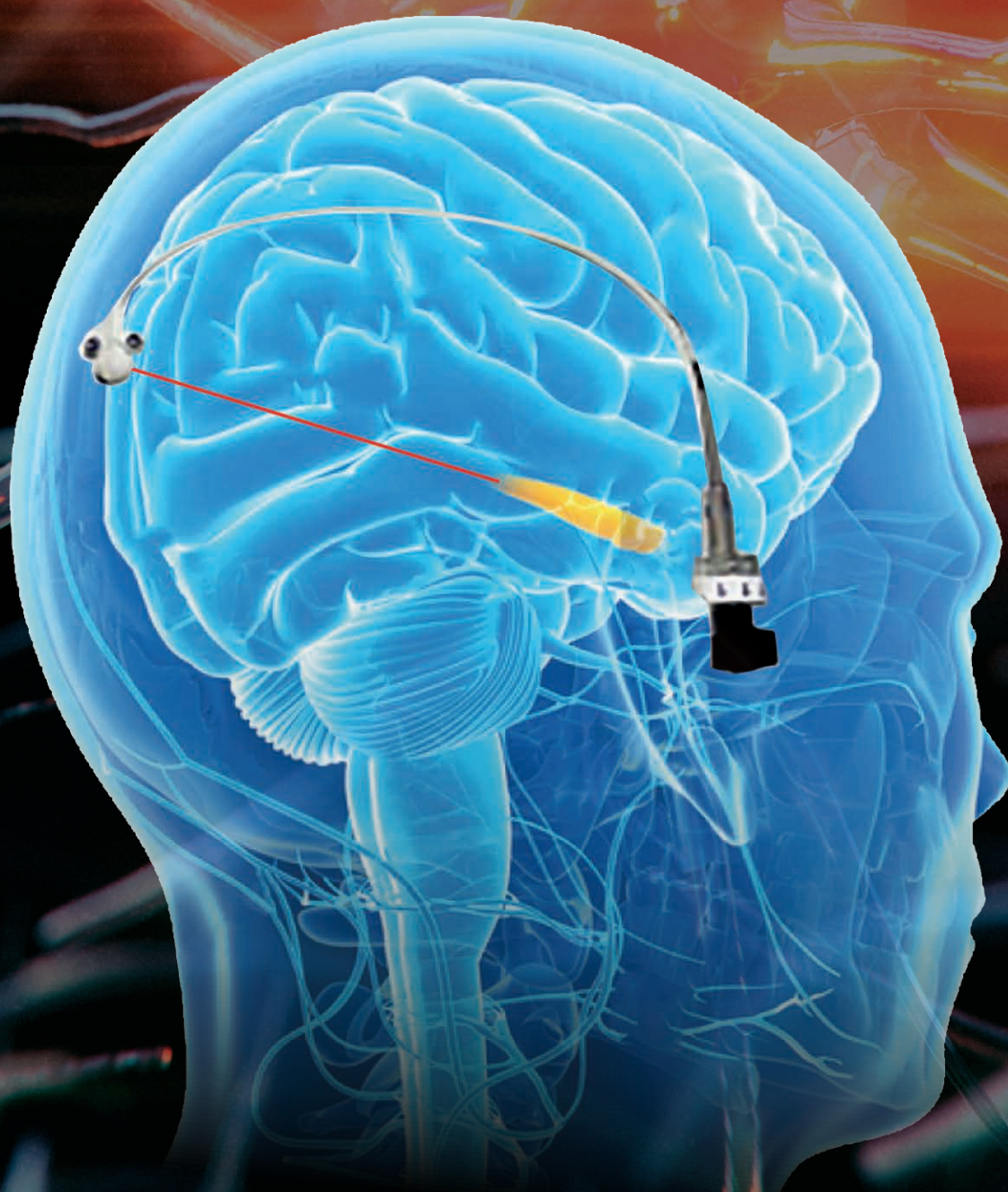


GENEVÄGEN

NYHETER FRÅN COMBIGENE AB

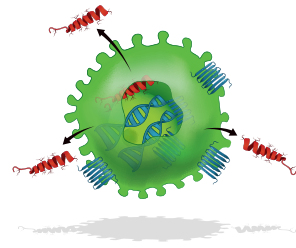
NUMMER 3 • 2021

**CombiGene och Spark Therapeutics
ingår exklusivt, globalt samarbets-
och licensieringsavtal för
genterapikandidaten CG01**



INTERVJU MED COMBIGENES VD JAN NILSSON

■ Så snart Genevägen nåtts av den fantastiska nyheten att CombiGene har tecknat avtal om klinisk utveckling och framtida global kommersialisering av bolagets epilepsiprojekt CGO1 kontaktade vi vd Jan Nilsson för att prata om vad avtalet betyder för bolaget.



Vilka är dina spontana kommentarer till avtalet med Spark Therapeutics?

”Låt mig första och främst säga att jag är otroligt stolt och glad över att CombiGene har nått fram till detta avtal med Spark. Jag har arbetat länge inom svensk och internationell läkemedelsindustri och detta avtal är en av de absoluta höjdpunkterna i min karriär.”

”Det är många människor som bidragit till att vi nu kan lämna över vårt epilepsiprojekt CGO1 i Sparks kompetenta händer. Först och främst vill jag nämna CombiGenes vetenskapliga grundare professor Merab Kokaia och docent David Woldbye. Deras upptäckter och hårda arbete är den grundläggande förutsättningen för hela CGO1-projektet. Vidare vill jag tacka alla anställda på CombiGene. CombiGene är ett litet företag, vilket ställer speciella krav på våra medarbetare vad gäller flexibilitet, uthållighet och – inte minst – djup och samtidigt bred kompetens. Jag är mycket tacksam över det oerhörda engagemang som dag för dag har tagit vårt epilepsiprojekt framåt.”

”Vidare vill jag självklart tacka våra aktieägare som också visat prov på stor uthållighet. All läkemedelsutveckling tar lång tid och präglas av stor osäkerhet. Att vi har aktieägare som fortsatt att tro på det vi gör och varit beredda att skjuta till nytt kapital när det behövs har varit helt avgörande för att vi kommit dit vi är idag.”

”Jag vill också ta detta tillfälle i akt och tacka människorna på Spark. Vi har under under de senare delarna av den prekliniska fasen haft en pågående och produktiv dialog med Spark och jag är imponerad av deras resurser, kunskaper och professionella organisation. Jag vill också gärna lyfta fram det ömsesidiga förtroende som präglat våra förhandlingar och som lett fram till det avtal som vi nu har på plats.”

Hur vill du beskriva avtalet?

”Om jag skulle välja ett ord för att beskriva avtalet, skulle jag säga att det är naturligt. Vad jag menar med det är att CombiGene får mer intäkter från avtalet ju fler milstolpar som uppnås och att de riktigt stora ersättningarna är knutna till framtida försäljning.”

”Konkret innebär detta att CombiGene enligt avtalsvillkoren är berättigad att erhålla upp till 328,5 miljoner USD exklusive royalties med 8,5 miljoner USD vid under-tecknandet, upp till 50 miljoner USD vid prekliniska och kliniska milstolpar. Vid kommersialisering är CombiGene berättigad till stegvis ökande royalties upp till låga tvåsiffriga tal baserat på nettoomsättning. CombiGene kommer också att ersättas för överenskomna utvecklingskostnader.”

Vilka är de största fördelarna med avtalet?

”Avtalet med Spark innebär att vi nu hittat en partner med kunskaper och resurser att driva CGO1-projektet vidare under de kostnadsintensiva kliniska studierna, alltså studier i människa. Att Spark har denna förmåga demonstreras bland annat av att de var bland de första företagen att få en genterapi godkänd för försäljning, nämligen Luxturna.”

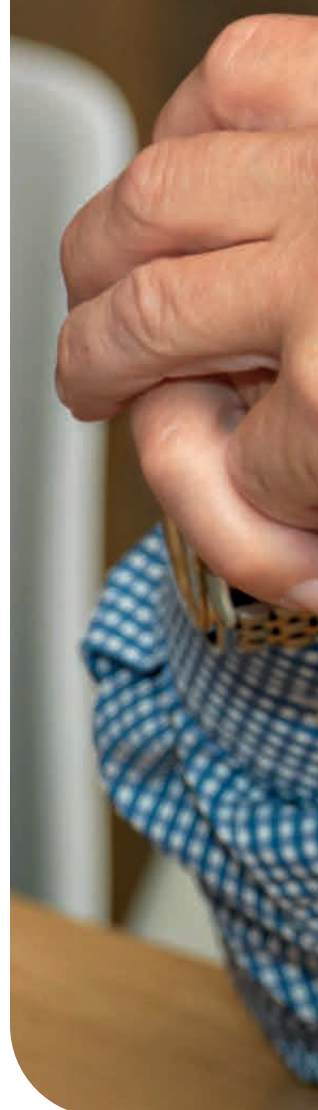
”För CombiGene innebär avtalet att vi får ett kvitto på att vår affärsmodell att utlicensiera projekt som vänder sig till stora patientpopulationer i sen preklinisk fas/tidig klinisk fas fungerar på det sätt vi tänkt.”

”Det allra viktigaste med avtalet är dock att CGO1 nu tar ytterligare ett steg närmare att bli en godkänd och verksam behandling för alla patienter med läkemedelsresistent fokal epilepsi som idag saknar adekvata behandlingsmöjligheter. Jag har personligen upplevt de förödande konsekvenserna av epilepsi hos familjemedlemmar och nära vänner och jag har sett hur djupt denna sjukdom kan påverka livskvaliteten. Det har varit vårt mål att erbjuda ett bättre liv för dessa patienter sedan CombiGene grundades!”

Vad händer med CombiGene nu?

”Vad gäller CGO1-projektet kommer vi att fortsätta att driva de avslutande prekliniska delarna precis som planerat med den skillnaden att vi nu gör det i samarbete med Spark. Detta är något vi ser mycket framemot. När CGO1 går in i den kliniska fasen kommer Spark att ta över ansvaret för projektet.”

”För CombiGene innebär detta att vi kommer få möjlighet att intensifiera vår affärsutveckling och ta in nya lovande projekt i bolaget. Genom den framgångsrika prekliniska utvecklingen av CGO1 och avtalet med Spark har vi demonstrerat att vi är ett kompetent bolag och en intressant partner för såväl akademi som industri.”



GENEVÄGEN REDAKTION

Redaktion:
redaktionen@combigene.com
Ansvarig utgivare: Jan Nilsson

Produktion:
Form: Wiberg & Co Reklambyrå AB
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



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, 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.



Så här presenterar sig Spark

Vi är Spark

På Spark Therapeutics – ett helt integrerat, kommersiellt företag som arbetar för att upptäcka, utveckla och leverera genterapier – utmanar vi de oundvikliga effekterna av genetiska sjukdomar, inklusive blindhet, hemofili, lysosomala lagringsstörningar och neurodegenerativa sjukdomar.

Spark etablerades i mars 2013 som ett resultat av den teknik och det know-how som ackumulerats under två decennier på Children's Hospital of Philadelphia (CHOP). Våra läkemedelskandidater har potential att ge långvariga effekter och därmed dramatiskt och positivt förändra livet för patienter med sjukdomstillstånd för vilka det inte finns några eller enbart palliativa behandlingar. Djup förståelse av människans genom och genetiska avvikelser har gjort det möjligt för våra forskare att skraddarsy läkemedelskandidater till patienter som lider av mycket specifika genetiska sjukdomar. Detta tillvägagångssätt ger stora möjligheter att utveckla effektiva behandlingar för en mängd ärftliga sjukdomar. Vårt främsta fokus ligger på att behandla sällsynta sjukdomar som saknar behandlingsalternativ.

Vårt huvudkontor ligger i den dynamiska staden Philadelphia. Vi är ett mångsidigt och erfaret team som förenas i vårt mål att bryta ner barriärer för människor och familjer som drabbats av genetiska sjukdomar. Som vårt namn antyder är våra läkemedelskandidater utformade för att tända gnistan (Spark = gnista) till ett friskt liv och leverera potentiellt livsförändrande behandlingar för människor och familjer som drabbas av genetisk sjukdom. Spark ingår i Roche-koncernen.

Vår mission

Att utmana den genetiska sjukdomens oundviklighet genom att upptäcka, utveckla och leverera behandlingar på sätt som varit otänkbara – fram till nu.

Vår vision

En värld där inget liv begränsas av genetisk sjukdom.



Du hittar mer information på företagets hemsida: <https://sparktx.com>

Hårt arbete och kontinuerliga framsteg har banat väg för avtalet med Spark Therapeutics

■ Sedan börsintroduktionen 2015 har CombiGenes epilepsiprojekt CG01 kontinuerligt uppnått den ena milstolpen efter den andra. Under de första åren gjordes stora framsteg i de tidiga prekliniska studierna som ledde fram till de mycket viktiga human expression- och proof-of-concept-studierna.

Efter den lyckade proof-of-concept-studien inleddes en intensiv fas då CombiGene genomförde ett noggrant arbete för att hitta rätt samarbetspartners för fortsatta och större prekliniska studier och för produktionen av CG01. Parallellt med detta arbete har CombiGene bedrivit ett strategiskt arbete för att bygga goda relationer med tänkbara partners för att sedan välja rätt partner för den fortsatta utvecklingen och globala kommersialiseringen av CG01.

”Det är resultatet av alla dessa ansträngningar – positiva prekliniska resultat som hela tiden levererats enligt plan, ledande partners inom prelinik och produktion och kontinuerlig affärsutveckling på ett internationellt plan – som lett fram till avtalet med Spark Therapeutics”, säger Karin Agerman, CombiGenes Chief Research & Development Officer i en kommentar till Genevägen.



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 – milstolpar

2016

- Första screeningstudie genomförd.
- Val av slutgiltig läkemedelskandidat.

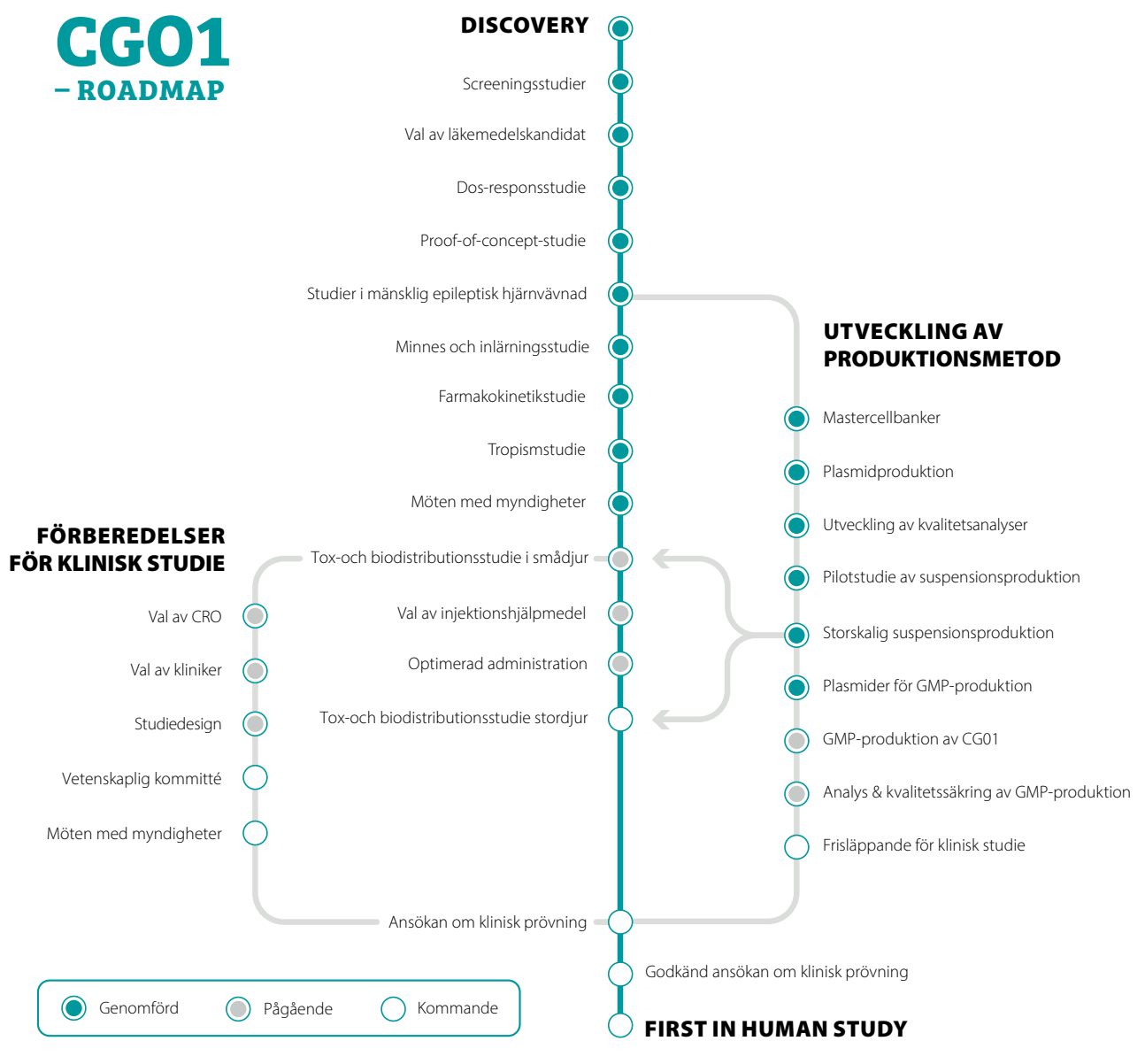
2017

- Data från dos-responsstudie visar dosberoende anti-epileptisk effekt.
- Preklinisk konceptverifieringsstudien i en modell av kronisk epilepsi inleds.
- Studie i mänsklig epileptisk hjärnvävnad från farmakoresistenta epilepsipatienter bekräftar att CG01 kan uttryckas i mänskliga celler.

2018

- Slutliga data från den prekliniska konceptverifieringsstudien bekräftar positiva behandlingsresultat i form av signifikant färre och kortare anfall.
- CombiGene inleder samarbete med brittiska CGT Catapult om att ta fram en GMP-klassad tillverkningsmetod för CG01.
- Horizon 2020, EU:s ramprogram för forskning och utveckling, anslår 3,36 miljoner EUR för utveckling och kommersialisering av CG01.

CGO1 - ROADMAP



2019

- Förvärv av Panion Animal Health ger CombiGene fullständig kontroll över samtliga immateriella tillgångar i CGO1-projektet.
- Avtal med CRO-bolaget Northern Biomedical Research som är specialiserat på prekliniska studier i centrala nervsystemet. Avtalet omfattar utvärdering av läkemedelskandidaten CGO1 i en mindre pilotstudie, en biodistributionsstudie samt en säkerhetsstudie, en så kallad toxikologistudie.
- CombiGene tecknar avtal med det svensk-brittiska CDMO-företaget Cobra Biologics angående produktion av plasmider för tillverkningen av läkemedelskandidaten CGO1.

2020

- Preklinisk farmakokinetik studie slutförd med positiva resultat. Studien bekräftar att CGO1 skapar ett långvarigt uttryck av de verksamma substanserna NPY och Y2.
- Inlärnings- och minnesstudie visar att NPY och Y2 inte har någon signifikant negativ påverkan på kognitiva funktioner.
- Leverans av de tre plasmider som behövs för att producera CGO1.
- Leverans av mastercellbanker för de tre plasmiderna.
- Framgångsrik pilotstudie av suspension som produktionsmetod.
- Positiva svar från tropismstudie.
- Avtal om GMP-produktion med Cobra avseende plasmider för CGO1.
- Analysmetoder för kvalitetskontroll av produktionen av CGO1 utvecklade i samarbete med CGT Catapult.
- Produktionsavtal med Viralgen för produktion av CGO1.
- Avtal med brittiska Neurochase om utveckling av optimerad administration av CGO1.
- Första storskaliga produktionen av CGO1 hos den spanska genterapitillverkaren Viralgen.

2021

- Materialet från den första storskaliga produktionen av CGO1 frisläppt för användning i de avslutande delarna av det prekliniska programmet.
- CGO1-projektet inleder prekliniska biodistributions- och toxikologistudier i smådjur.
- GMP-producerade plasmider (startmaterial för produktionen av CGO1) frisläppta för GMP-produktion av CGO1.
- GMP-produktion av CGO1 för första studien i människa.
- CGO1 får patent i USA och Ryssland.
- Globalt och exklusivt samarbets- och licensavtal med Spark Therapeutics.

Ett stort tack till CombiGenes aktieägare! Ni har gjort CombiGenes fantastiska resa möjlig!

Att läkemedelsutveckling tar lång tid, kräver stora finansiella resurser och rymmer ett stort mått av osäkerhet är ingen hemlighet. Sedan börsnoteringen av CombiGene 2015 har bolaget genomfört ett antal nyemissioner varav de flesta varit företrädesemissioner. Att nyemissionerna varit relativt frekventa är helt naturligt. Såväl bolaget som dess aktieägare har ett intresse av att se att projekten utvecklas positivt och i den takt man kan förvänta sig innan man går vidare och satsar ytterligare resurser. CombiGenes epilepsiprojekt CGO1 har ur detta perspektiv utvecklats fantastiskt bra. Definierade milstolpar har uppnåtts enligt plan, vilket steg för steg gjort projektet allt attraktivare. Det slutgiltiga beviset på detta är avtalet med Spark Therapeutics.

CombiGenes ledning och styrelse vill därför rikta ett stort och varmt tack till bolagets aktieägare. Det är ni som gjort utvecklingen av CGO1 möjlig. Avtalet med Spark Therapeutics är en fantastisk milstolpe i CombiGenes historia – efter att en kort stund glatts över denna fantastiska framgång kavlar vi nu upp ärmarna och återgår till arbetet. CombiGenes resa har bara börjat och vi kommer att göra allt för att den ska fortsätta att vara framgångsrik.



Vad betyder avtalet med Spark Therapeutics ur ett patientperspektiv?

Avtalet med Spark är mycket positivt för den fortsatta utvecklingen av CombiGenes epilepsiprojekt CGO1. CombiGene har nu en stark och kompetent partner som har resurser, kunskaper, organisation och erfarenhet att ta CGO1 hela vägen genom klinisk utveckling och vidare till den globala marknaden.

För patienter med fokal, läkemedelsresistent epilepsi är detta naturligtvis goda nyheter. Samtidigt måste man vara medveten om att mycket arbete återstår. CGO1 har genomgått en rad prekliniska studier med olika syften och de viktiga prekliniska studierna inom toxicologi och biodistribution har precis påbörjats. Därefter vidtar det kliniska programmet, dvs studier i människa, som syftar till att säkerställa att CGO1 är både säkert att använda och att behandlingen har avsedd effekt. Det finns inga garantier att CGO1 kommer att ta sig igenom hela det mycket omfattande kliniska programmet, men avtalet med Spark är ett stort och mycket betydande steg framåt.

CombiGenes styrelseordförande Bert Junno kommenterar avtalet med Spark

Vilka är dina första spontana kommentarer till avtalet med Spark?

” Först och främst är det ju oerhört glädjande – och mycket betydelsefullt för CombiGenes fortsatta utveckling som bolag. I Spark har vi funnit en partner som förstår de möjligheter som ryms inom vårt epilepsiprojekt CG01 och som inser värdet av det tekniskspår som CombiGene valt. Att vi nu utlicensierar CG01 till Spark innebär att detta viktiga projekt får de bästa förutsättningarna att nå patienterna på kortast möjliga tid.”



Vilka har varit de avgörande faktorerna för den lyckosamma affären med Spark?

”Här vill jag lyfta fram några olika saker. För det första har CombiGene en mycket hög kvalitet på sin forskning och utveckling. Den vetenskapliga kvaliteten i det arbete som bolagets vetenskapliga grundare professor Merab Kokaia och docent David Woldbye har genomfört är på en mycket hög nivå. Deras upptäckter är själva förutsättningen för den prekliniska utveckling av CG01 som bolaget så lyckosamt genomfört under de senaste åren.”

”Den andra saken jag vill lyfta fram är CombiGenes management som har utvecklat CG01 helt enligt plan och sedan kunnat förmedla kunskapen om projektets vetenskapliga bas, prekliniska framgångar och kommersiella möjligheter på ett väldigt stringent sätt till Spark.”

”Om vi lyfter blicken och betraktar läkemedelsbranschen lite mer övergripande kan man också snabbt konstatera att genterapi är ett mycket hett område just nu och det finns flera stora bolag som letar efter intressanta projekt. Att CG01 vänder sig till en i genterapisammanhang betydande patientpopulation gör självfallet projektet extra intressant.”

Vad betyder denna affär för CombiGenes framtid?

”Den betyder väldigt mycket. Denna framgång validerar CombiGenes teknologi, utvecklingsteam, kommersiella förmåga och affärsmodell på ett alldeles fantastiskt sätt. Bolaget har nu visat att det har kapacitet och förmåga att ta ett projekt från Discovery-fas till en framgångsrik utlicensiering och är nu väl positionerat för att utveckla nya värdeskapande terapier.”

CombiGenes vetenskapliga grundare talar om det stora språnget som epilepsiprojektet CG01 är på väg att ta

■ Det ursprungliga vetenskapliga arbetet med signalsubstansen NPY och dess receptor Y2 gjordes av CombiGenes vetenskapliga grundare professor Merab Kokaia och docent David Woldbye 2010. Under 2016 resulterade den prekliniska utvecklingen av epilepsiprojektet i valet av CG01 som genterapikandidat. Avtalet med Spark Therapeutics har potential att bli ett stort språnge för CG01-projektet, och vi kontaktade Merab och David för att få deras reaktioner på nyheten om avtalet.

Kan ni beskriva era känslor nu när er NPY/Y2-upptäckt som ligger till grund för CG01 går mot kliniska studier med Spark Therapeutics, ett stort och erfaret genterapiföretag?

Merab:

”Det här är som en dröm som går i uppfyllelse. Efter så många års forskning och utveckling ser vi äntligen en möjlighet att ta våra prekliniska studier till klinisk tillämpning för patienter med svårbehandlad epilepsi. Jag får e-post och samtal från sådana patienter och det är så frustrerande att det inte finns särskilt mycket man kan erbjuda dessa människor, som har uttömt alla dagens tillgängliga läkemedel i sin kamp mot epilepsi. Det känns bra att vi nu har hopp om att en ny behandlingsstrategi med genterapi ska testas i klinisk tillämpning, och att framtiden kan bli bättre för dessa patienter. Det har verkligen varit tillfredsställande att uppleva hela resan med att översätta vår forskning i labbet till en potentiell klinisk behandling som kan hjälpa många patienter. Jag har interagerat med teamet i Spark Therapeutics under våra diskussioner och jag har fullt förtroende för att detta är rätt människor att ta denna behandling hela vägen från klinisk prövning till en färdig produkt på marknaden.”

David:

”Jag är glad över att se att det banbrytande vetenskapliga arbetet med signalsubstansen NPY – den viktigaste komponenten i CombiGenes genterapi – nu kan komma att resultera i ny behandling för epilepsipatienter. Som forskare är det inte ofta ens resultat översätts till ny behandling för patienter. Jag är helt övertygad om att CombiGene i Spark Therapeutics har hittat en perfekt partner för att säkerställa framgång i projektet att utveckla den första genterapibehandlingen för läkemedelsresistenta patienter med temporallobsepilepsi.”

Vad skulle det betyda för patienterna om det kliniska programmet lyckas?

Merab:

”Om programmet blir framgångsrikt kommer det att betyda mycket för de patienter som lider av läkemedelsresistent epilepsi. Dessa patienter har mycket begränsad om ens några alternativa behandlingar, men genterapi kan ge

ett sådant alternativ till dem och förändra deras liv i grunden. Att uppleva okontrollerade anfall, som de gör, har en mycket negativ inverkan på livskvaliteten och denna nya behandlingsstrategi kommer, om den är framgångsrik, att förändra detta dramatiskt.”

David:

”Om CombiGenes genterapi, som selektivt riktar sig till området där anfallet uppkommer, visar sig vara framgångsrik hos läkemedelsresistenta epilepsipatienter, kommer detta också att öppna upp möjligheten att genterapi kan användas för den stora gruppen epilepsipatienter som för närvarande svarar på antiepileptiska läkemedel, men som upplever livslånga biverkningar. Således är det min förhoppning att genterapi kan minska användningen av traditionella läkemedel för behandling av anfall hos dessa patienter och också låta dem uppleva betydande förbättring av livskvaliteten.”

Något annat ni vill vi säga

Merab:

”Jag vill tacka alla människor som trott på vår forskning som något värdefullt för en potentiell behandling av patienter med epilepsi. Denna väg har inte varit lätt, men deras engagemang och hårda arbete har verkligen gjort detta möjligt. Jag hoppas verkligen att resultatet av de kliniska studierna kommer att vara av värde för epilepsibehandling, men också vara en känslomässig belöning för alla de människor som bidragit fram till denna punkt och alla dem som kommer att arbeta med projektet under kommande år.”

David:

”Det har varit en erfarenhet för livet att utveckla genterapiprojektet i samarbete med min långvariga vetenskapliga partner Prof. Merab Kokaia samt med det engagerade och mycket kompetenta teamet på CombiGene.”

David Woldbye

ora



Merab Kokaia

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.



 **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