



## Pressmeddelande

# BioArctic meddelar detaljerade resultat från Fas 2b-studien med BAN2401 i tidig Alzheimers sjukdom som rapporterats vid AAIC 2018

**Stockholm, 25 juli 2018** – BioArctic AB (publ) (STO:BIOA B) meddelade den 6 juli positiva resultat från BAN2401 Fas 2b-studien med 856 patienter med tidig Alzheimers sjukdom. BAN2401 är en antikropp mot protofibriller av amyloid-beta (A $\beta$ ). Den högsta dosen 10 mg/kg två gånger per månad, jämfört med placebo, uppnådde en statistiskt signifikant förbättring av de prioriterade effektvariablerna vid 18 månader med en minskad försämring av ADCOMS (Alzheimer's Disease Composite Score) och en minskad inlagring av amyloid-beta i hjärnan uppmätt med amyloid-PET (positronemissionstomografi).

Data presenterade vid Alzheimer's Association International Conference® (AAIC®) 2018 i Chicago, USA, den 25 juli visar dosberoende, kliniskt betydelsefulla och statistiskt signifikanta effekter av BAN2401 på flera kliniska effektvariabler med dosberoende och signifikanta effekter även på biomarkörer inklusive PET samt en god tolerabilitetsprofil.

Vid den finala analysen efter 18 månaders behandling visades en dosberoende minskad kognitiv försämring av ADCOMS. Den högsta dosen med BAN2401, 10 mg/kg två gånger per månad, visade en signifikant mindre grad av försämring på 30% jämfört med placebogruppen ( $p=0,034$ ). En statistiskt signifikant minskning av försämring på ADCOMS sågs även så tidigt som efter 6 månaders behandling ( $p<0,05$ ) samt efter 12 månaders behandling ( $p<0,05$ ). Dosberoende förändringar av ADAS-Cog sågs också med BAN2401, den högsta dosgruppen 10 mg/kg två gånger per månad uppnådde en signifikant minskad grad av försämring på 47% ( $p=0,017$ ). Vidare så sågs på CDR-SB en minskad grad av försämring i den hösta dosgruppen av BAN2401 som översteg 25%, vilket var förbestämt som en kliniskt betydelsefull skillnad jämfört med placebo. Vid 18 månader var skillnaden 26% ( $p>0,05$ ) jämfört med placebo. Graden av klinisk försämring i placebogruppen i studien var jämförbar med vad som observerats vid studier inom ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) i USA.

Höggradigt statistiskt signifikanta och dosberoende effekter på biomarkören amyloid PET sågs i alla behandlingsgrupperna. BAN2401 visade en dosberoende minskning av amyloid i hjärnan vid 18 månader, en minskning som var statistiskt signifikant för alla doserna. På den högsta dosen av BAN2401 (10 mg/kg två gånger per månad) var minskningen av amyloidinlagring i hjärnan 70 enheter vid 18 månader vid analys enligt MMRM-metoden (Mixed-effects Model with Repeated Measures) ( $p<0,0001$ ) och uppmätt med standardiserad PET enligt centiloid-skalan (medelvärde vid studiestart var 74,5 enheter, observerat värde vid 18 månader var 5,5 enheter). Vid amyloid PET-analyser med visuell avläsning påvisade BAN2401 efter 18 månader en dosberoende förändring från positiv till negativ status för amyloidförekomst hos 81% av patienterna ( $p<0,0001$ ).



Ytterligare belegg för effekt av BAN2401 på biomarkörer observerades vid analyserna av Abeta1-42 och Tau i ryggvätska hos det begränsade antalet patienter som lämnade ryggvätskeprover i en delstudie. Bindning till målproteinet visades med Abeta1-42 för alla doser av BAN2401. En kombinerad analys av de patienter som fick BAN2401 10 mg/kg en eller två gånger per månad visade en statistiskt signifikant minskning i totala Tau nivåer ( $p < 0,05$ ), en observation som är förenlig med en sjukdomsmodifierande behandlingseffekt.

BAN2401 tolererades väl under 18 månaders behandling. Biverkningar som är relaterade till studien förekom hos 26,5% i placebogruppen samt respektive 53,4% och 47,2% för BAN2401 10 mg/kg en och två gånger per månad. De vanligaste biverkningarna var reaktioner vid injektionsstället och ARIA (Amyloid Related Imaging Abnormalities). Reaktionerna vid injektionsstället var huvudsakligen av mild till måttlig svårighetsgrad. Förekomsten av ARIA-E (edema) översteg inte 10% för någon dosgrupp och var inte sammankopplad med några kliniska symtom för den övervägande majoriteten (43 av 48 patienter i studien, 90%). Förekomsten av ARIA-E (edema) var 9,9% i den högsta dosgruppen och förekomsten av ARIA-E för patienter med APOE4 var 14,6% på denna dos. I enlighet med protokollet så avbröts behandlingen för alla patienter med påvisad ARIA-E vid undersökning med MRI (Magnetic Resonance Imaging). Förekomsten av allvarliga biverkningar var 17,6% i placebogruppen samt respektive 12,3% och 15,5% för BAN2401 10 mg/kg en och två gånger per månad.

BioArctics samarbetspartner Eisai ansvarar för Fas 2b-studien och utvecklingen av BAN2401 för Alzheimers sjukdom. Presentationsmaterial som refereras till i detta pressmeddelande, och som tillhandahålls av Eisai, finns tillgängligt under Investerarfliken på Eisais hemsida, [www.eisai.com/ir/index.html](http://www.eisai.com/ir/index.html). Ytterligare resultat från analyserna av BAN2401 studien planeras att presenteras vid kommande vetenskapliga kongresser.

“De detaljerade resultaten av BAN2401 Fas 2b-studien med den konsistenta effekten på flera kliniska effektvariabler samt biomarkörer inklusive PET i kombination med en god tolerabilitetsprofil är mycket uppmuntrande. Dessa resultat är viktiga för BioArctic, forskningsfältet inom Alzheimers sjukdom och de ger nytt hopp för patienterna och deras anhöriga”, säger Gunilla Osswald, Ph.D., VD, BioArctic AB.

**För mer information, vänligen kontakta**

Gunilla Osswald, VD, BioArctic AB  
E-post: [gunilla.osswald@bioarctic.se](mailto:gunilla.osswald@bioarctic.se)  
Tel: 08 695 69 30

Christina Astrén, IR & Kommunikationsdirektör, BioArctic AB  
E-post: [christina.astren@bioarctic.se](mailto:christina.astren@bioarctic.se)  
Tel: 070 835 43 36

*Denna information är sådan information som BioArctic AB (publ) är skyldigt att offentliggöra enligt EU:s marknadsmissbruksförordning. Informationen lämnades, genom ovanstående kontaktpersoners försorg, för offentliggörande den 25 juli 2018 kl. 22.30 CET.*



### **Om BAN2401**

BAN2401 är en humaniserad monoklonal antikropp för Alzheimers sjukdom som är resultatet av det strategiska samarbetet mellan BioArctic och Eisai. BAN2401 binder selektivt till de lösliga, toxiska aggregaten av amyloid-beta som anses medverka i den neurodegenerativa processen i Alzheimers sjukdom och neutraliserar och eliminerar dessa. BAN2401 har därför potential att ha effekt på sjukdomspatologin och kunna bromsa sjukdomsförloppet. I december 2007 ingick BioArctic ett avtal med Eisai enligt vilket Eisai förvärvade de globala rättigheterna att studera, utveckla, tillverka och marknadsföra BAN2401 för behandling av Alzheimers sjukdom. I mars 2014 ingick Eisai och Biogen ett gemensamt utvecklings- och kommersialiseringsavtal avseende BAN2401 och parterna uppdaterade avtalet i oktober 2017.

### **Om studien**

Fas 2b-studien med BAN2401 (ClinicalTrials.gov identifier NCT01767311) är en placebokontrollerad, dubbelblind, randomiserad studie med parallella dosgrupper i 856 patienter med tidig Alzheimers sjukdom vilket innefattar mild kognitiv störning med Alzheimer patologi (MCI, mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease) eller mild Alzheimers sjukdom. Alla patienter hade positiva biomarkörer för amyloidpatologi i hjärnan vid studiens start. Effekt analyserades upp till 18 månader baserat på kognitionsskalan ADCOMS vilken kombinerar komponenter från följande skalor: ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale), CDR-SB (Clinical Dementia Rating Sum of Boxes) och MMSE (Mini-Mental State Examination). Skalan möjliggör en känslig mätning av förändringar i symtom vid tidig Alzheimers sjukdom. De förbestämda effektanalyserna genomfördes med konventionell statistisk metodik; Mixed-effects Models with Repeated Measures Analysis (MMRM) samt med Bayesiansk analys av ADCOMS.

Biomarköranalyserna inkluderade för de flesta patienterna förändringar i amyloid-beta inlagring i hjärnan uppmätt med amyloid PET samt för en del patienter även biomarköranalys av A $\beta$ 1-42 och Tau från ryggvätska.

Patienterna randomiserades mellan placebo och fem BAN2401 dosgrupper: 2,5 mg/kg två gånger per månad, 5 mg/kg en gång per månad, 5 mg/kg två gånger per månad, 10 mg/kg en gång per månad och 10 mg/kg två gånger per månad. Studien använde en Bayesiansk adaptiv randomiseringsdesign med en automatisk allokering av nya patienter i studien till de behandlingsgrupper som uppvisade högst sannolikhet för att ge positiv behandlingseffekt baserat på interimanalyser. Genom dessa interimanalyser identifierades tidigt under studiens förlopp bäst effekt i de två högsta dosgrupperna av BAN2401; 10 mg/kg en och två gånger per månad. Följaktligen blev större andel av patienterna allokerade till dessa dosgrupper; (placebo: 247 patienter; 2,5 mg/kg två gånger per månad: 52 patienter; 5 mg/kg en gång per månad: 51 patienter; 5 mg/kg två gånger per månad: 92 patienter; 10 mg/kg en gång per månad: 253 patienter; 10 mg/kg två gånger per månad: 161 patienter. Efter begäran i juli 2014 av en regulatorisk myndighet (utanför USA) begränsades allokeringen av patienter med APOE4 genotyp till 10 mg/kg två gånger per månad behandlingsgruppen. Detta orsakade att färre patienter med APOE4 genotyp allokerades till dosgruppen 10 mg/kg två gånger per månad och att fler patienter blev allokerade till dosgruppen 10 mg/kg en gång per månad.



I december 2017 kommunicerades att BAN2401 inte uppnådde de primära effektkriterierna vid 12 månaders interimanalysen. Dessa kriterier var baserade på en Bayesiansk analys som var utformad för att möjliggöra snabbare start av Fas 3. Med en Bayesiansk analys av ADCOMS vid 12 månader var den uppskattade sannolikheten att den högsta dosen av BAN2401 visade minskad grad av försämring jämfört med placebo 98%. Kriteriet för tidig framgång i studien vid 12 månader var förbestämt som minst 80% sannolikhet att påvisa en kliniskt betydelsefull skillnad (25% mindre försämring) jämfört med placebo, den uppskattade sannolikheten i enlighet med detta kriterium var 64% enligt Bayesiansk metodik. Studien fortsatte blindad, enligt ett förbestämt studieprotokoll, med omfattande finala analyser vid avslutad behandling vid 18 månader och med ytterligare en uppföljning vid 21 månader. Vid den finala analysen efter 18 månader baserat på förbestämda traditionella statistiska metoder uppnåddes en statistiskt signifikant minskning av försämring på den viktigaste kliniska variabeln ADCOMS även efter 12 månaders behandling hos de patienter som fick den högsta dosen 10 mg/kg två gånger per månad jämfört med placebo.

### **Om ADCOMS**

Eisais egenutvecklade skattningsskala ADCOMS (Alzheimer's Disease Composite Score) kombinerar komponenter från ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale), CDR-SB (Clinical Dementia Rating Sum of Boxes) och MMSE (Mini-Mental State Examination). Skalan möjliggör en känslig mätning av kognitionsförändringar vid tidig Alzheimers sjukdom. Fas 2b-studien med BAN2401 använder ADCOMS som den viktigaste effektvariabeln för att utvärdera kliniska symtom.

### **Om amyloid PET-avbildning**

Amyloid PET-avbildning (positronemissionstomografi) är en diagnostisk metod för att avbilda och kvantitativt utvärdera spridningen av amyloidplack och dess inlagring i hjärnan. Detta sker via tillförsel av en mikrodos av PET-ligand, som binder specifikt och visualiserar amyloidplack. Amyloid PET-avbildning möjliggör utvärdering av patologiska förändringar och underlättar vid diagnos av Alzheimers sjukdom också för patienter med mild kognitiv störning, samt bidrar till utvärdering av den kliniska effekten av sjukdomsmodifierande behandlingar baserade på amyloidhypotesen. SUVR (Standard Uptake Value Ratio) är ett värde som avspeglar den relativa förekomsten av amyloid i ett område av särskilt intresse jämfört med ett referensområde som har låg amyloid förekomst. SUVR värdena kan användas för att kvantitativt jämföra och utvärdera amyloidinlagring. Då man ska kombinera och utvärdera biomarkörer avseende inlagring av amyloid som uppmäts med olika PET-ligander så är det nödvändigt att kompensera för skillnader i uppmätta värden med olika PET-ligander. Detta har lett till utvecklandet av en skala med 100 enheter benämnd "Centiloid", vilken har ett genomsnittligt värde för amyloid negativa patienter på 0 och 100 för en "typisk" patient med Alzheimers sjukdom (GAIIN Centiloid project; Klunk et al, 2015). I denna studie användes Centiloid-skalan för att standardisera mätvärdena av SUVR för att kunna ytterligare utvärdera minskningen av amyloid. Visuellt avläsning är en metod där särskilt tränad personal får avgöra med stöd av ett metodprotokoll om det föreligger amyloidinlagring eller ej i relevanta hjärnområden. Ett negativt utfall vid en sådan visuell avläsning är således ej till stöd för en diagnos av Alzheimers sjukdom och en förändring från positiv till negativ status innebär en förbättring.



### **Om samarbetet mellan BioArctic och Eisai**

BioArctic har sedan 2005 ett långsiktigt samarbete med Eisai kring utveckling och kommersialisering av läkemedel för behandling av Alzheimers sjukdom. De viktigaste avtalen är utvecklings- och kommersialiseringsavtalet avseende antikroppen BAN2401 som ingicks i december 2007 och utvecklings- och kommersialiseringsavtalet avseende antikroppen BAN2401 back-up för Alzheimers sjukdom som ingicks i maj 2015. Eisai ansvarar för den kliniska utvecklingen, ansökan om marknadsgodkännande och kommersialisering av produkterna.

### **Om BioArctic AB**

BioArctic AB (publ) är ett svenskt forskningsbaserat biofarmabolag med fokus på sjukdomsmodifierande behandlingar och tillförlitliga biomarkörer och diagnostik för neurodegenerativa sjukdomar, såsom Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom. Bolaget utvecklar även en potentiell behandling för komplett ryggmärgsskada. BioArctic fokuserar på innovativa behandlingar inom områden med stort medicinskt behov. Bolaget grundades 2003 baserat på innovativ forskning vid Uppsala universitet. Samarbeten med universitet är av stor vikt för bolaget tillsammans med våra strategiskt viktiga globala partners i både Alzheimerprojektet (Eisai) och Parkinsonprojektet (AbbVie). Projektportföljen är en kombination av fullt finansierade projekt som drivs i partnerskap med globala läkemedelsbolag samt innovativa egna projekt med stor marknads- och utlicensieringspotential. BioArctics B-aktie är noterad på Nasdaq Stockholm (STO:BIOA B). För ytterligare information, besök gärna [www.bioarctic.se](http://www.bioarctic.se).

### **Om Eisai Co., Ltd.**

Eisai Co., Ltd. är ett ledande globalt FoU-baserat läkemedelsbolag med huvudkontor i Japan. Eisai formulerar bolagets uppdrag som "att i första hand tänka på patienterna och deras familjer och öka de fördelar som hälso- och sjukvården erbjuder", vilket man kallar sin "human health care" (hhc)-filosofi. Med cirka 10 000 anställda i Eisais globala nätverk av FoU-anläggningar, produktionsenheter och marknadsbolag arbetar bolaget för att förverkliga hhc-filosofin genom att leverera innovativa produkter och adressera ouppfyllda medicinska behov, med särskilt fokus på bolagets strategiska områden onkologi och neurologi.

Genom att utnyttja erfarenheterna från utveckling och marknadsföring av Aricept®, en behandling för Alzheimers sjukdom och Demens med Lewykroppar, har Eisai arbetat för att skapa en social miljö som omfattar patienter i alla samhällen i samverkan med olika intressenter, bland andra myndigheter och sjukvårdspersonal, och beräknas ha arrangerat över tiotusen evenemang runt om i världen för att öka medvetenheten om demens. Som en pionjär inom demensbehandling strävar Eisai inte bara efter att utveckla nästa generations behandlingar, utan också efter att utveckla diagnosmetoder och kunna erbjuda lösningar. För ytterligare information om Eisai Co., Ltd., besök gärna [www.eisai.com](http://www.eisai.com).