



Pressmeddelande

BioArctic meddelar ytterligare resultat från Fas 2b-studien med BAN2401 i tidig Alzheimers sjukdom presenterade av Eisai på CTAD-konferensen 2018

Stockholm, 25 oktober 2018 – BioArctic AB (publ) (Nasdaq Stockholm: BIOA B) meddelade tidigare den 6 juli 2018 positiva resultat från BAN2401 Fas 2b-studien med 856 patienter med tidig Alzheimers sjukdom. BAN2401 är en selektiv antikropp mot protofibriller av amyloid-beta (A β). 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 i hjärnan uppmätt med amyloid-PET (positronemissionstomografi). Förutbestämda analyser visade även en god tolerabilitet av BAN2401 samt dosberoende, kliniskt betydelsefulla och statistiskt signifikanta effekter på flera kliniska effektvariabler samt dosberoende och signifikanta effekter på biomarkörer inklusive PET.

Ytterligare resultat presenterades den 25 oktober vid 11th Clinical Trials on Alzheimer's Disease Conference (CTAD-konferensen) i Barcelona. Förutbestämda analyser av subgrupper av patienter visade att behandling med BAN2401 åstadkommer en genomgående och betydande minskning av amyloid i hjärnan såväl för patienter med eller utan ApoE4-genotyp, mild kognitiv störning med Alzheimer patologi (MCI) eller mild Alzheimers sjukdom och med eller utan symtomatisk behandling för Alzheimers sjukdom.

Analyser av kliniska effektmått (ADCOMS, ADAS-Cog och CDR-SB) ger genomgående stöd för behandlingseffekt i dessa subgrupper. Behandling med den högsta dosen BAN2401 minskade försämring mått med ADCOMS efter 18 månaders behandling såväl för patienter med olika stadier av Alzheimers sjukdom (MCI; 33% respektive mild sjukdom 35%), som för patienter med eller utan symtomatisk behandling (23%, 41%). På samma dos minskade försämringen på ADCOMS för patienter med och utan ApoE4-genotyp (63%, 7%). De förutbestämda analyserna var utformade för att bedöma statistisk signifikans i hela studien och var inte dimensionerade för att värdera statistisk signifikans i respektive subgrupper. Någon statistiskt signifikant skillnad sågs inte i sjukdomförloppet baserat på ApoE4-genotyp. De kliniska effekterna observerade på högsta dosen av BAN2401 (10 mg/kg två gånger per månad) visades inte bero på obalans i fördelningen av ApoE4-patienter och ses därför som drivna av behandlingseffekten av BAN2401.

Delstudien i patienter med PET-undersökningar bekräftade vidare att minskning av amyloid i hjärnan korrelerar med minskning av försämringsgrad på ADCOMS (Pearsons korrelationskoefficient 0,838). För patientgrupperna i delstudien sågs en mer uttalad minskning av försämringsgrad på ADCOMS vid 18 månader.

Biomarkörer för neurodegeneration från ryggvätska, som är förhöjda vid Alzheimers sjukdom, presenterades också från en delstudie i ett begränsat antal patienter. För att öka antalet patienter i



analysen kombinerades de två högsta dosgrupperna av BAN2401 (10 mg/kg en respektive två gånger per månad). BAN2401 visar tecken på effekter på aspekter av underliggande sjukdomsprocesser vid Alzheimers sjukdom för markörer av synapsskada (CSF neurogranin), tau patologi (CSF p-tau, fosforylerat tau) och axonal degeneration (neurofilament-light, CSF NfL). Ytterligare belägg för effekter över tid av BAN2401 visades med en regressionsanalys av graden av försämring på ADCOMS för den högsta dosen av BAN2401 jämfört med placebo vid 18 månader ($p < 0,001$).

BioArctics samarbetspartner Eisai ansvarar för Fas 2b-studien och utvecklingen av BAN2401 för Alzheimers sjukdom. Den fullständiga CTAD-presentationen finns tillgänglig under Investerarfliken på Eisais hemsida, www.eisai.com/ir/index.html.

Eisai diskuterar för närvarande nästa steg i utvecklingen av BAN2401 med regulatoriska myndigheter. En tilläggsstudie med fortsatt behandling av BAN2401 för deltagarna i Fas 2b-studien utan placebokontroll planeras vara påbörjad före årets slut.

“De kliniska resultaten ger ytterligare stöd för att BAN2401 är en potentiell behandling för hela den studerade populationen av tidiga Alzheimerpatienter, som kan adressera ouppfyllda medicinska behov hos patienter och deras anhöriga. De ytterligare biomarkörsfynden i den kliniska studien flyttar också fram positionerna i forskningsområdet inom Alzheimers sjukdom”, säger Gunilla Osswald, VD, Ph.D., BioArctic.

För mer information, vänligen kontakta

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

Christina Astrén, IR & Kommunikationsdirektör, BioArctic AB
E-post: 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 oktober 2018, kl. 14.30 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 sjukdoms patologin 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.



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. ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale) och CDR-SB (Clinical Dementia Rating Sum of Boxes) var ytterligare viktiga effektmått. De förutbestämda 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 biomarköranalyser från ryggsvätska.

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 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 begränsades allokeringen av patienter med ApoE4-genotyp till 10 mg/kg två gånger per månad behandlingsgruppen. Detta ledde till 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 interimanalys. 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 förutbestämt 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 förutbestämt studieprotokoll, med omfattande finala analyser vid avslutad behandling vid 18 månader. Vid den finala analysen efter 18 månader baserad på förutbestämda traditionella statistiska metoder (MMRM) 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. Studien kommer att generera data från ytterligare en uppföljning vid 21 månader, 3 månader efter avslutad behandling med BAN2401.



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 placebogrupperna ($p=0,034$). 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 sågs på CDR-SB en minskad grad av försämring i den högsta dosgruppen av BAN2401 som översteg 25%, vilket var förutbestämt 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 placebogrupperna 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 efter 18 månader observerades en 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 ryggsvätska hos det begränsade antalet patienter som lämnade ryggsvätskeprover i en delstudie. Bindning till målproteinerna 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 placebogrupperna 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%). Observerade symtom inkluderar huvudvärk, synförändring och förvirring. 60% av ARIA-E uppträdde inom de första 3 månaderna behandling och cirka 89% var av mild till måttlig svårighetsgrad. 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.

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 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 (GAILN 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 korrelationskoefficient

En korrelationskoefficient avspeglar styrkan av sambandet mellan fördelningen av två kvantitativa variablers data. Korrelationskoefficienten kan ha ett värde mellan -1 och +1, ju närmare den ligger 1 desto starkare är belägget för ett linjärt positivt samband. En korrelationskoefficient på 0,6 eller starkare brukar vanligen ses som belägg för ett samband emellan de utvärderade variablerna.

Om Apolipoprotein E

Apolipoprotein E (ApoE) transporterar fetter i blodet. ApoE finns i tre isoformer (ApoE2, ApoE3 och ApoE4). Människor som uttrycker ApoE4 utvecklar fler Alzheimerförändringar i form av plack och amyloid-beta i hjärnans kärlväggar. Dessutom är risken att drabbas av Alzheimers sjukdom fyra gånger högre hos ApoE E4-bärare jämfört med personer med ApoE3.



Påverkan på sjukdomsprogression eller effekten av läkemedelsbehandling hos personer med Alzheimers sjukdom har inte visat någon skillnad relaterad till ApoE-genotyp.

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 för Alzheimers sjukdom.

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 Mid Cap (ticker: BIOA B). För ytterligare information, besök gärna 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.