



Pressmeddelande

BioArctics partner Eisai presenterar resultat från fas 3-studien Clarity AD med lecanemab på Alzheimerkonferensen CTAD

Stockholm, den 30 november 2022 – BioArctic AB:s (publ) (Nasdaq Stockholm: BIOA B) partner Eisai meddelande idag att resultaten från den stora globala registreringsgrundande fas 3-studien Clarity AD av lecanemab (BAN2401), presenterats vid 2022 års CTAD-konferens (Clinical Trials on Alzheimer's Disease), i San Francisco, Kalifornien och digitalt. Lecanemab är en antikropp under utveckling, som är riktad mot protofibriller av amyloid beta (A β) för behandling av mild kognitiv störning (MCI) och mild Alzheimers sjukdom med bekräftad amyloidpatologi i hjärnan (gemensamt benämnt tidig Alzheimers sjukdom).

Sammanfattning av presentationerna under den vetenskapliga sessionen med lecanemab

Studiedesign

Fas 3-studien Clarity AD var en global registreringsgrundande placebokontrollerad, dubbelblind, randomiserad, parallellgruppsstudie av 1795 personer med tidig Alzheimers sjukdom (lecanemabgruppen: 898, placebogruppen: 897) som genomfördes på 235 kliniker i Nordamerika, Europa och Asien. Studiedeltagarna fördelades jämnt i två grupper som antingen fick en infusion av placebo eller lecanemab 10 mg/kg varannan vecka. Deltagarna i grupperna fördelades jämnt vad gäller klinisk subgrupp (mild kognitiv störning på grund av Alzheimers sjukdom (MCI) eller mild Alzheimers sjukdom), eventuell godkänd symptomatisk medicinering vid studiestart (t.ex. acetylkolinesterashämmare, memantin eller båda), ApoE4-status och geografisk region. Urvalskriterierna tillät patienter med ett brett spektrum av andra vanligt förekommande sjukdomar och behandlingar såsom hypertoni, diabetes, hjärtsjukdomar, övervikt, njursjukdom och blodförtunnande läkemedel. Som ett resultat av Eisais rekryteringsstrategi för Clarity AD-studien var 4,5% och 22,5% av de randomiserade deltagarna i USA afro-amerikanska respektive latinamerikanska personer.

Det primära effektmåttet var förändring från baslinjen vid 18 månader enligt CDR-SB¹ (Clinical Dementia Rating Sum of Boxes), en kognitiv och funktionell skala. Viktiga sekundära effektmått var

¹ CDR-SB är en numerisk skala som används för att kvantifiera olika svårighetsgrad av symtom på demens. Baserat på intervjuer av personer som lever med Alzheimers sjukdom och familj/vårdgivare bedömer kvalificerad vårdpersonal kognitiv och funktionell förmåga inom sex områden: minne, orientering, bedömningsförmåga och problemlösning, sociala funktioner, hem och fritid och personlig omvårdnad. Den totala poängen för de sex områdena är poängen för CDR-SB. Skalan används också för att utvärdera effekten av terapeutiska läkemedel som riktar sig mot tidiga stadier av Alzheimers sjukdom



förändringen från baslinjen vid 18 månader i amyloid-PET (i Centiloids), ADAS-Cog14² (AD Assessment Scale - Cognitive Subscale 14), ADCOMS³ (AD Composite Score) och ADCS MCI-ADL⁴ (AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment). Dessutom utvärderades förändringar i hjärnan över tid gällande tau-patologi mätt med tau-PET (n=257) och biomarkörer relaterade till Alzheimer-patologi uppmätt via CSF (ryggvätska)(n=281) i för patienterna valfria substudier.

Effekt

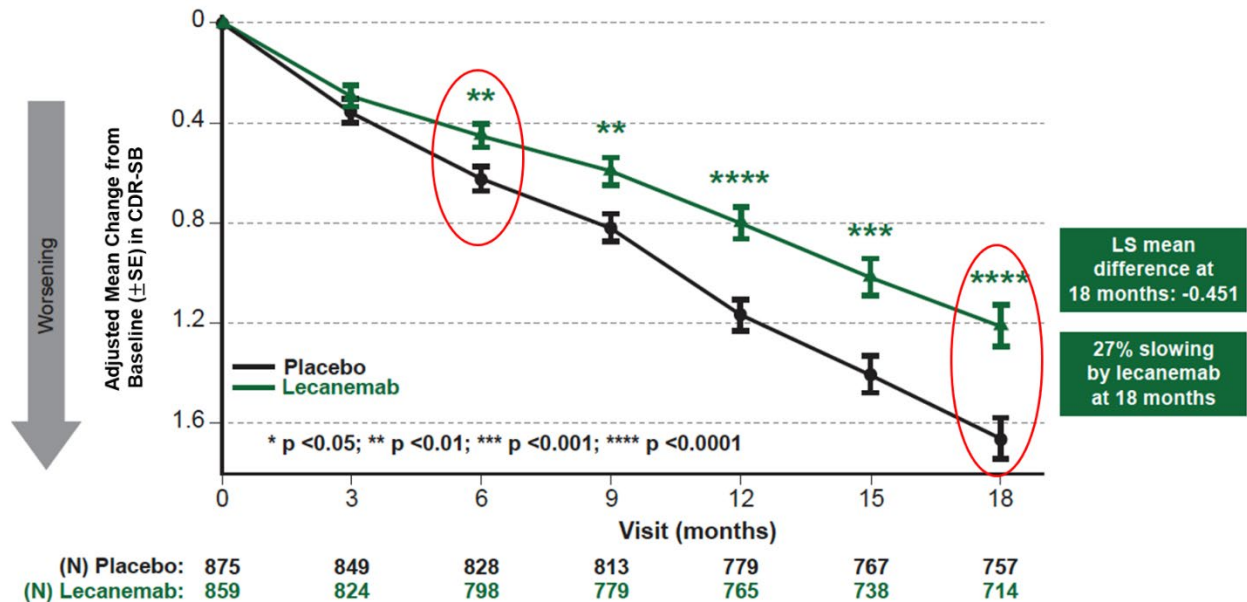
Genomsnittlig förändring från baslinjen av det primära effektmåttet CDR-SB vid 18 månader var 1,21 och 1,66 för lecanemab- respektive placebogruppen. Resultaten visade med statistiskt högt signifikans att behandling med lecanemab minskade den kliniska försämringen på den globala kognitiva och funktionella skalan, jämfört med placebo efter 18 månader med -0,45 (95% konfidensintervall (CI): -0,67, -0,23; P=0,00005), vilket motsvarar en inbromsning på 27%. Behandlingen visade statistiskt högt signifikanta förändringar i CDR-SB från baslinjen jämfört med placebo (samtliga p-värden <0,01) redan vid sex månader (skillnad: -0,17 [95% KI: -0,29, -0,05]; P<0,01), effektens storlek ökade stegvis över tid i absoluta tal vid alla mätillfällen (var tredje månad)(Figur 1).

Alla sekundära effektmått visade också statistiskt högt signifikanta resultat jämfört med placebo (P<0,001). I substudien av amyloid-PET visade behandling med lecanemab statistiskt signifikant minskning av de amyloida plackorna vid samtliga tidpunkter, med början vid 3 månader. Genomsnittlig förändring mätt i centiloid efter 18 månader var -55,5 och 3,6 för lecanemab- respektive placebogruppen (genomsnittlig skillnad: -59,1 [95% CI: -62,6, -55,6]; P<0,00001). Lecanemab bromsade försämringen i kognitiv funktion med 26% på ADAS-Cog14 efter 18 månader (genomsnittlig skillnad: -1,44 [95% CI: -2,27, -0,61]; P=0,00065). På ADCOMS-skalan bromsade lecanemab sjukdomsprogressionen med 24% efter 18 månader (genomsnittlig skillnad: -0,050 [95% CI: -0,074, -0,027; P=0,00002]). Lecanemab bromsade försämringen av dagliga aktiviteter (skalan ADCS MCI-ADL) med 37% efter 18 månader (genomsnittlig skillnad: 2,016 [95% CI: 1,208, 2,823]; P<0,00001). Dessutom visade den primära stratifierade analysen konsistenta resultat i CDR-SB, ADAS-Cog14 och ADCS MCI-ADL vid 18 månaders behandling med lecanemab för alla subgrupper avseende sjukdomsstadier (mild kognitiv störning på grund av Alzheimers sjukdom (MCI) och mild Alzheimers sjukdom), ApoE4-status (icke-bärare och bärare), användning av godkänd symptomatisk Alzheimerbehandling eller ej samt regioner (Nordamerika, Europa och Asien).

² ADAS-cog är det vanligaste kognitiva effektmåttet som används i kliniska prövningar av Alzheimers sjukdom över hela världen. ADAS-cog14 består av 14 dimensioner t.ex. språkförmåga, förståelse av talat språk, återgivande av instruktioner, förmåga (eller problem) att hitta ord, följa uppmaningar, namnge objekt, konstruera figurer, återgivande av ord, orientering, igenkännande av ord och har använts i kliniska studier vid tidiga stadier av Alzheimer sjukdom, inklusive mild kognitiv störning.

³ ADCOMS-skalan är utvecklad av Eisai och kombinerar delar från ADAS-cog-skalan för att bedöma kognitiva funktioner och delar från MMSE- och CDR-skalorna för att utvärdera svårighetsgraden av demens och möjliggöra upptäckt även av små förändringar i kliniska funktioner vid tidiga symtom och förändringar i minnet.

⁴ ADCS-MCI-ADL bedömer förmågan hos individer med mild kognitiv störning avseende aktiviteter i det dagliga livet (ADL), baserat på 24 frågor till patientens partner om nuvarande förmågor i det dagliga livet.



Figur 1. Det primära effektmåttet CDR-SB (förändring vid 18 månader)

Säkerhet

De vanligaste biverkningarna (>10%) i lecanemab-gruppen var infusionsreaktioner (lecanemab: 26,4%; placebo: 7,4%), ARIA-H (cerebrala mikrobiödningar, cerebrala makrobiödningar och ytliga järninlagringar; lecanemab: 17,3%; placebo: 9,0%), ARIA-E (svullnad/ödem; lecanemab: 12,6%; placebo: 1,7%), huvudvärk (lecanemab: 11,1%; placebo: 8,1%) och fall (lecanemab: 10,4%; placebo: 9,6%). Infusionsreaktionerna var i stort sett milda till måttliga (grad 1-2: 96%) och inträffade i samband med den första dosen (75%).

Under studiens gång inträffade dödsfall hos 0,7% och 0,8% av deltagarna i lecanemab- respektive placebogruppen och inga dödsfall var relaterade till lecanemab eller inträffade i samband med ARIA under den 18 månader långa dubbelblinda studieperiod. 14,0% av deltagarna i lecanemab-gruppen och 11,3% av deltagarna i placebogruppen upplevde allvarliga biverkningar. Behandlingsrelaterade biverkningar inträffade hos 88,9 % och 81,9 % av deltagarna i lecanemab- respektive placebogruppen. Behandlingsrelaterade biverkningar som ledde till avbruten behandling inträffade hos 6,9% och 2,9% av deltagarna i lecanemab- respektive placebogruppen.

Sammantaget var lecanemabs ARIA-incidensprofil i enlighet med förväntningarna, baserat på Fas 2b-resultaten. Fall med ARIA-E var till stor del radiografiskt milda till måttliga (91% av de som hade ARIA-E), asymtomatiska (78% av de som hade ARIA-E), inträffade inom de första 3 månaderna av behandlingen (71% av de som hade ARIA-E) och försvann inom 4 månader efter upptäckt (81% av de som hade ARIA-E). Hos de 2,8% av de lecanemab-behandlade försökspersonerna som fick symtomatisk ARIA-E var de vanligaste rapporterade symtomen huvudvärk, synstörningar och förvirring. Incidensen av symtomatisk ARIA-H var 0,7% i lecanemab-gruppen och 0,2% i placebogruppen. För de som bara hade ARIA-H (och inte också fick ARIA-E) var incidensen likartad



mellan lecanemabgruppen (8,8%) och placebogruppern (7,6%). ARIA-E och ARIA-H var mindre vanliga hos personer som inte är bärare av ApoE4 genen, jämfört med bärare av genen, med högre frekvens hos homozygota bärare jämfört med heterozygota bärare. I huvudstudien och den efterföljande öppna förlängningsstudien var andelen dödsfall med en samtidig större blödning i hjärnan 0,1% i både placebogruppern (1/897) och lecanemab-gruppern (2/1608). De två fallen med lecanemab inträffade i den öppna förlängningsstudien. I båda fallen fanns andra betydelsefulla sjukdomar och riskfaktorer, inklusive blodförtunnande läkemedel, som bidrog till den större blödningen i hjärnan eller död. Enligt Eisais bedömning kan dödsfallen därför inte hänföras till lecanemab.

Biomarkörer

Biomarkörer för amyloid, tau och neurodegeneration relaterade till behandling med lecanemab mättes via bildavläsning, plasma och CSF. Amyloid-biomarkörer i CSF och plasma visade tidig och bibehållen tillbakagång av A β 42/40-förhållandet vid lecanemab-behandling. Genomsnittlig amyloid-PET var 22,99 centiloid vid 18 månaders behandling med lecanemab, vilket var under tröskelvärdet för amyloidpositivitet på 30 centiloid. Tau-biomarkörer visade att borttagande av amyloid förbättrade p-tau (p-tau181) i CSF och plasma. Tau-förändringarna sker nedströms om amyloid-förändringarna under sjukdomsprocessen vid Alzheimers sjukdom. Dessutom visade tau-PET långsammare tau-ackumulering i tinningloben och ett förbättrat totalt tau (t-tau) med lecanemab-behandling jämfört med placebo. Vad gäller neurodegenerativa biomarkörer förbättrade lecanemab GFAP (glial fibrillary acidic protein) en markör för astrocytaktivering och neurogranin i CSF (en markör för synaptisk skada) normaliserades av behandling. Däremot sågs ingen signifikant förändring av NFL (neurofilament light chains) i CSF eller plasma mellan lecanemab och placebo.

Resultatens betydelse

Alzheimers sjukdom är en progressiv neurologisk sjukdom som allvarligt påverkar människor som lever med sjukdomen liksom deras nära och kära. Med en globalt växande åldrande befolkning har Alzheimers sjukdom blivit en viktig fråga för samhället och sjukvården. Nya behandlingar som påverkar den underliggande sjukdomen behövs. Behandlingsmålen för tidig Alzheimers sjukdom är att varaktigt påverka kognitionen, hur väl en person hanterar dagliga aktiviteter och psykiska symtom, att bibehålla patienters självständighet längre genom att bromsa utvecklingen av sjukdomen och att förbättra eller bibehålla livskvaliteten.

I Clarity AD-studien visade lecanemab konsistenta resultat över flera kognitions- och funktionsskalor, samt subgrupper (ras, etnicitet, komorbiditeter). Behandling med lecanemab visade 31% lägre risk att fortskrida till nästa sjukdomsstadium enligt CDR-skalan (Hazard Ratio: 0,69). En analys av lutningen av kurvan baserat på data för CDR-SB extrapolerat till 30 månader visade att det tar 25,5 månader för lecanemab att nå samma nivå som placebo når vid 18 månader. Detta tyder på en 7,5 månaders långsammare sjukdomsutveckling. Modellsimuleringar baserat på Fas 2b-studiedata tyder på att lecanemab kan bromsa sjukdomens progression med 2,5-3,1 år och har potential att hjälpa människor att stanna i de tidigare stadierna av Alzheimers sjukdom längre. Dessutom bibehölls den hälsorelaterad livskvaliteten i större grad och grad av ökad belastning på vårdgivare minskade med mellan 23-56%. Samstämmigheten av data sett till kognition och funktion, sjukdomsprogression, hälsorelaterad livskvalitet och upplevd börda för vårdgivare visar att behandling med lecanemab kan ge meningsfulla effekter för patienter, vårdgivare, läkare och samhälle.



Eisai ansvarar för utvecklingen av lecanemab och regulatoriska interaktioner globalt. De kommer att direktsända den vetenskapliga sessionen med lecanemab-presentationer på CTAD via [investerarsektionen på Eisai Co., Ltd:s webbplats](#). Innehållet kommer även att finnas tillgängligt i en bandad version i efterhand.

Detta pressmeddelande berör en läkemedelskandidat under utveckling och avser inte att förmedla några slutsatser gällande effekt och säkerhet. Det finns ingen garanti för att denna läkemedelskandidat kommer att erhålla godkännande av relevanta myndigheter.

Denna information är sådan information som BioArctic AB (publ) är skyldigt att offentliggöra enligt EU:s marknadsmissbruksförordning. Informationen lämnades, genom nedanstående kontaktpersoners försorg, för offentliggörande den 30 november 2022, kl. 01.50 CET.

För mer information, vänligen kontakta

Gunilla Osswald, vd, BioArctic AB

E-post: gunilla.osswald@bioarctic.se

Tel: +46 8 695 69 30

Oskar Bosson, VP Communications and Investor Relations

E-mail: oskar.bosson@bioarctic.se

Tel: +46 704 10 71 80

Om Clarity AD

Studiens titel	A Study to Confirm Safety and Efficacy of Lecanemab in Participants With Early Alzheimer's Disease (Clarity AD)
Studiepopulation	1 795 deltagare med mild kognitiv störning (MCI) och mild Alzheimers sjukdom (gemensamt benämnt tidig Alzheimers sjukdom) med bekräftad amyloidpatologi i hjärnan i en global studie. Ytterligare 111 deltagare har inkluderats i Kina där studien pågår
Behandling	10 mg/kg lecanemab eller placebo varannan vecka
Behandlingslängd	18 månader
Geografier	Japan, USA, Europa, Kina, Sydkorea, Kanada, Australien, Singapore
Primärt effektmått	Förändring från baslinjen i CDR-SB-poängen efter 18 månaders behandling
Sekundära effektmått	Förändring från baslinjen efter 18 månaders behandling av: Amyloid-PET (centiloids) ADAS-cog14 (Alzheimer Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale 14) ADCOMS (Alzheimer's Disease Composite Score) ADCS MCI-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment)
Analys	Effektanalysen utfördes i en modifierad intention-to-treat-population på 1734 försökspersoner (859 i lecanemab-gruppen och 875 i placebo-gruppen). Säkerhetsanalysen utfördes på alla 1795 randomiserade deltagare (lecanemab-gruppen: 898, placebo-gruppen: 897).



Om lecanemab (BAN2401)

Lecanemab är en humaniserad monoklonal antikropp för Alzheimers sjukdom under utveckling, som är resultatet av ett strategiskt forskningssamarbete mellan BioArctic och Eisai. Lecanemab binder selektivt till, neutraliserar och eliminerar de lösliga toxiska aggregaten av A β (protofibriller) som anses medverka i den neurodegenerativa processen i Alzheimers sjukdom. Lecanemab har därför potentialen att kunna ha effekt på sjukdomspatologin och bromsa sjukdomsförloppet. Lecanemab är för närvarande den enda anti-A β -antikroppen i sen utvecklingsfas för behandling av tidig Alzheimers sjukdom utan dositrering, vilket möjliggör full effektnivå av behandling från start.

Den öppna förlängningsstudien av Clarity AD pågår för att ytterligare utvärdera säkerheten och effekten av lecanemab och behandlingen påbörjades efter avslutad huvudstudie. Vidare pågår fas 3-studien AHEAD 3-45 för individer med preklinisk (asymtomatisk) Alzheimers sjukdom, vilket innebär att de kliniskt sett är normala, men har medelhöga eller förhöjda nivåer av A β i hjärnan. AHEAD 3-45-programmet bedrivs som offentlig-privat samverkan mellan med Alzheimer's Clinical Trials Consortium (ACTC), finansierat av United States National Institute on Aging som är en del av National Institutes of Health, och Eisai. 2021 valde DIAN-TU-konsortiet, som leds av Washington University School of Medicine i St. Louis, USA, lecanemab till Tau NexGen-studien. Det är en klinisk studie för individer med dominant ärftlig Alzheimers sjukdom. Lecanemab ges som anti-amyloid-bakgrundsbehandling i kombination med olika behandlingar riktade mot tau. Vidare har Eisai genomfört en fas 1-studie för subkutan dosering av lecanemab och den subkutana formuleringen utvärderas just nu i den öppna förlängningsstudien av Clarity AD.

I juli 2022 accepterade den amerikanska läkemedelsmyndigheten, FDA, registreringsansökan för lecanemab under ett accelererat förfarande (Accelerated Approval Pathway) och beviljade en prioriterad granskning (Priority Review). Datumet när ett besked gällande registreringsansökan senast kommer att ges (ett så kallat PDUFA-datum) fastställdes till den 6 januari 2023 (Prescription Drug User Fee Action date). FDA har godkänt att Clarity AD kan tjäna som den bekräftande studien för att säkerställa den kliniska nyttan av lecanemab. I syfte att så snart som möjligt säkra ett fullständigt FDA-godkännande för lecanemab, lämnade Eisai in registreringsansökan via FDA:s accelererade förfarande så att myndigheten kan slutföra sin granskning av alla lecanemab-data, med undantag för data från den bekräftande Clarity AD-studien. Eisai inledde i mars 2022 en inlämning av ansökningsdata för lecanemab, med undantag av data från Clarity AD-studien, till den japanska hälsovårdsmyndigheten Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) enligt processen "prior assessment consultation". Eisai kommer att diskutera resultaten från Clarity AD med regulatoriska myndigheter i USA, Japan och EU, med målet att ansökan om fullständigt godkännande i USA, och ansökningar om marknadsföringstillstånd i Japan och EU ska lämnas in senast under det första kvartalet 2023.

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 lecanemab som ingicks i december 2007 och utvecklings- och kommersialiseringsavtalet avseende antikroppen BAN2401 back-up för Alzheimers sjukdom som ingicks i maj 2015. I mars 2014 ingick Eisai och Biogen ett gemensamt utvecklings- och kommersialiseringsavtal som innefattar lecanemab. Eisai ansvarar för den kliniska utvecklingen, ansökan om marknadsgodkännande och kommersialisering av produkterna för Alzheimers sjukdom. BioArctic har rätt att kommersialisera lecanemab i Norden under vissa förutsättningar och förbereder för närvarande kommersialisering i Norden tillsammans med Eisai. BioArctic har inga utvecklingskostnader för lecanemab i Alzheimers sjukdom och har rätt till ersättning i samband med inlämning av ansökningar till regulatoriska myndigheter, godkännanden och försäljningsmilstolpar, samt royalty på global försäljning.

Om BioArctic AB



BioArctic AB (publ) är ett svenskt forskningsbaserat biofarmabolag med fokus på sjukdomsmodifierande behandlingar för neurodegenerativa sjukdomar, såsom Alzheimers sjukdom, Parkinsons sjukdom och ALS. 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 dess strategiskt viktiga globala partner Eisai inom Alzheimers sjukdom. 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 (kortnamn: BIOA B). För ytterligare information, besök gärna www.bioarctic.se.