

## Pressmeddelande

14 juni 2018

### Operativ uppdatering ISR Holding AB

Inom kort startar studien ISR-003. Studien är en fas IIa-studie godkänd av läkemedelsverket och etikkommittén. Studien kommer genomföras av infektionsklinikerna på Huddinge sjukhus och på Södersjukhuset. ISR:s GnRH-behandling är ett helt nytt angreppssätt som inriktar sig på immunsystemet istället för att direkt påverka enzymer från HIV-viruset. Klinikerna har redan identifierat över 50 patienter som stämmer in på inklusionskriterierna för studien, patienter som kommer att kallas för att erbjudas deltagande i studien efter screening. Den totala längden på studien är 6 månader och ISR beräknar att resultaten från studien kan analyseras under Q1 2019.

”Intresset är stort för studien. Vår GnRH behandling är ett helt nytt angreppssätt som inriktar sig på immunsystemet istället för att direkt påverka enzymer från HIV-viruset. Syftet med studien är att undersöka om HIV reservoarerna minskar med GnRH terapi och till och med om de kan slås ut helt och ge bot,” säger Professor Ola Winqvist, VD för ISR.

ISR-003 studien kommer att inkludera patienter med stabil HIV sjukdom som står på en kombination av antiretrovirala läkemedel (ART) och har låga eller omätbara nivåer av HIV RNA i blodet, och detta under en längre tid. Trots att man inte kan mäta HIV virus i blodet så finns det en reservoar av HIV DNA, som har nästlats sig in i världens arvs massa, och integrerats i CD4 T hjälpar cellers DNA. Dessa reservoarer är måltavlan för GnRH behandlingen i studien. GnRH verkar på CD4 T cellen, aktiverar den och stimulerar den att presentera HIV peptider i en sorts ”flagga”, HLA-klass I, som gör att cellen signalerar för killer celler att den är infekterad och bör avlägsnas. I studien kommer 52 patienter inkluderas som står på ART medicin med stabila nivåer av HIV DNA i reservoarerna. Patienter kommer att lottas till att stå på GnRH+ART eller att endast följas med ART. Patienterna med GnRH+ART erbjuds testosteron för att motverka känd biverkan med impotens. I den aktiva gruppen får patienterna en injektion var 4:e vecka under 3 månader, därefter, tar de endast sin normala ART medicin, där vi följer effekten av behandlingen i ytterligare 3 månader. Den totala längden på studien är 6 månader och vi beräknar att resultaten från studien kan analyseras under Q1 2019. Syftet med studien är att undersöka om HIV reservoarerna minskar med GnRH terapi och till och med om de kan slås ut helt och ge bot.

#### Tidigare positiv studie i Sydafrika

I den första studien, ISR-001, så behandlades 26 patienter med obehandlad HIV sjukdom under endast 1 månad med en månads ytterligare uppföljning. Resultaten från ISR-001 visade att HIV virus mängd gick ner, T celler aktiverades och specifika T celler mot HIV virus ökade i blodet, en ökning som fortsatte en månad efter utsatt medicin. Detta är anmärkningsvärt eftersom utsättning av ART ger ökad virusmängd i blodet redan efter 10-12 dagar utan medicin. Det ser ut som att GnRH ger upphov till aktivering av T cells försvaret och en sorts vaccinering mot HIV viruset. Det är denna effekt vi nu vill undersöka i ISR-003 studien där behandlings- och uppföljningstid förlängs.

#### Ny HIV studie

Ett annat stort problem med HIV infektion är att resistens mot ART läkemedel kan uppstå, speciellt om medicin inte tas regelbundet enligt ordination. Vi planerar därför ytterligare en HIV studie, ISR-004, en studie där HIV infekterade patienter som utvecklat resistens mot ART kommer att behandlas med GnRH för att slå ut resistenta HIV stammar. Vi undersöker nu var en sådan studie kan äga rum och det kliniska prövningsprotokollet är under framtagande i samarbete med key opinion leaders, och våra

vetenskapliga rådgivare. Antalet patienter kommer bli omkring 15 st och sannolikt en behandlingstid under 3-6 månader där utfallet kommer att utvärderas på minskningen av mängden resistent HIV stammar efter behandlingsperioden. Syftet är att undersöka om det går att återställa patienter med ART resistent HIV infektion med GnRH behandling och se om känslighet kan återfås.

### **Utveckling av nya läkemedelsplattformar**

ISR arbetar, parallellt med kliniska studier, med två stycken utvecklingslinjer för framtagande av nya immunstimulerande läkemedel. Den första plattformen är ett kemiskt bibliotek med Immunoreliner, derivat från GnRH I och GnRH II hormoner. ISR har idag över 40 st GnRH agonister där arbete pågår för att få fram en serie som inte påverkar könskörtlarna utan har specificitet för immunceller. Detta skulle vara ett stort steg framåt och säkerställa en ny kemi, längre patentskydd och bygga värde för samarbeten med stora läkemedelsbolag.

I det andra programmet arbetar ISR med att ta fram immunostimulerande makrolider, immunolider. Immunolider har som utgångsmaterial antibiotika preparaten erytromycin och azitromycin. Med hjälp av en patentskyddad process där genetiskt förändrade bakteriestammar matas med t ex azitromycin bildas immunoliden 397. 397 är en av 20 olika immunolider som ISR tagit fram och har undersökt för avsaknad av bakteriedödande egenskaper och förstärkta immunstimulerande egenskaper. Immunoliden 397 är mycket bra på att stimulera makrofager, en vit blodkropp som specialiserat sig på att aktivera T celler. Som en logisk följd har vi tittat på 397 i immunonkologiska sammanhang och visat att den stimulerar makrofager till aktivering och produktion av T cells stimulerande faktorer såsom cytokiner och kostimulerande faktorer.

Biologiska läkemedel som stimulerar T celler har tagits fram av läkemedelsbolag, så som Check point blockare. De verkar genom att frisläppa hämmade T cellers förmåga att döda cancerceller. Effekten vid behandling av malignt melanom, icke småcellig lungcancer och urinblåsecancer är ca 20-30%. Därför letar alla bolag med check point blockare efter kombinationspreparat, preparat som påverkar makrofager. Då 397 stimulerar makrofager har vi testat 397 i kombination med check point blockad (CPI) i en djurmodell av malignt melanom, där 397+CPI har överlägsen effekt. Vi planerar nu att ta 397 igenom ett Investigational New Drug (IND) program för att genomföra klinisk studie i stadium IV urinblåsecancer patienter i kombination med CPI.

### **Nytt Cancer bolag**

Då immunonkologi inte är kärnan i ISR ABs verksamhet, beslöt styrelsen i våras att bilda ett helägt dotterbolag till ISR Holding AB, ISR Oncology AB. ISR Oncology AB har som uppgift att driva utvecklingsarbetet i kring immunolider för cancerterapi och ta fram en IND som kan testas i en klinisk studie. Planen är att påbörja en fas I/II studie under Q1 2019, och sedan söka samarbete med läkemedelsbolag som utvecklar CPI.

”ISR är ett bolag i en spännande utvecklingsfas med pågående fas II studier och en pipeline med en stor potential inom immunonkologi”, säger Anders Milton, styrelseordförande ISR.

### **För mer information, vänligen kontakta:**

Ola Wingvist

VD, ISR Immune System Regulation Holding AB (publ)

E-post: [ola.wingvist@israb.se](mailto:ola.wingvist@israb.se)

Telefon: +46 (0)70 5427939

*Denna information är sådan information som ISR Immune System Regulation Holding AB (publ) är skyldigt att offentliggöra enligt EU:s marknadsmissbruksförordning. Informationen lämnades, genom ovanstående kontaktpersons försorg, för offentliggörande den 14 juni 2018 kl. 08:07 CET*

**Om ISR Immune System Regulation Holding AB (publ)**

*ISR är ett innovationsdrivet läkemedelsutvecklingsbolag inom immunterapi. Bolaget har fokus på klinisk och preklinisk forskning med syfte att utveckla en bredspektrum antiviral terapiplattform inom immunreglerande läkemedel. Erik Penser Bank är bolagets Certified Adviser och nås på 08-463 80 00.*

[www.israb.se](http://www.israb.se)