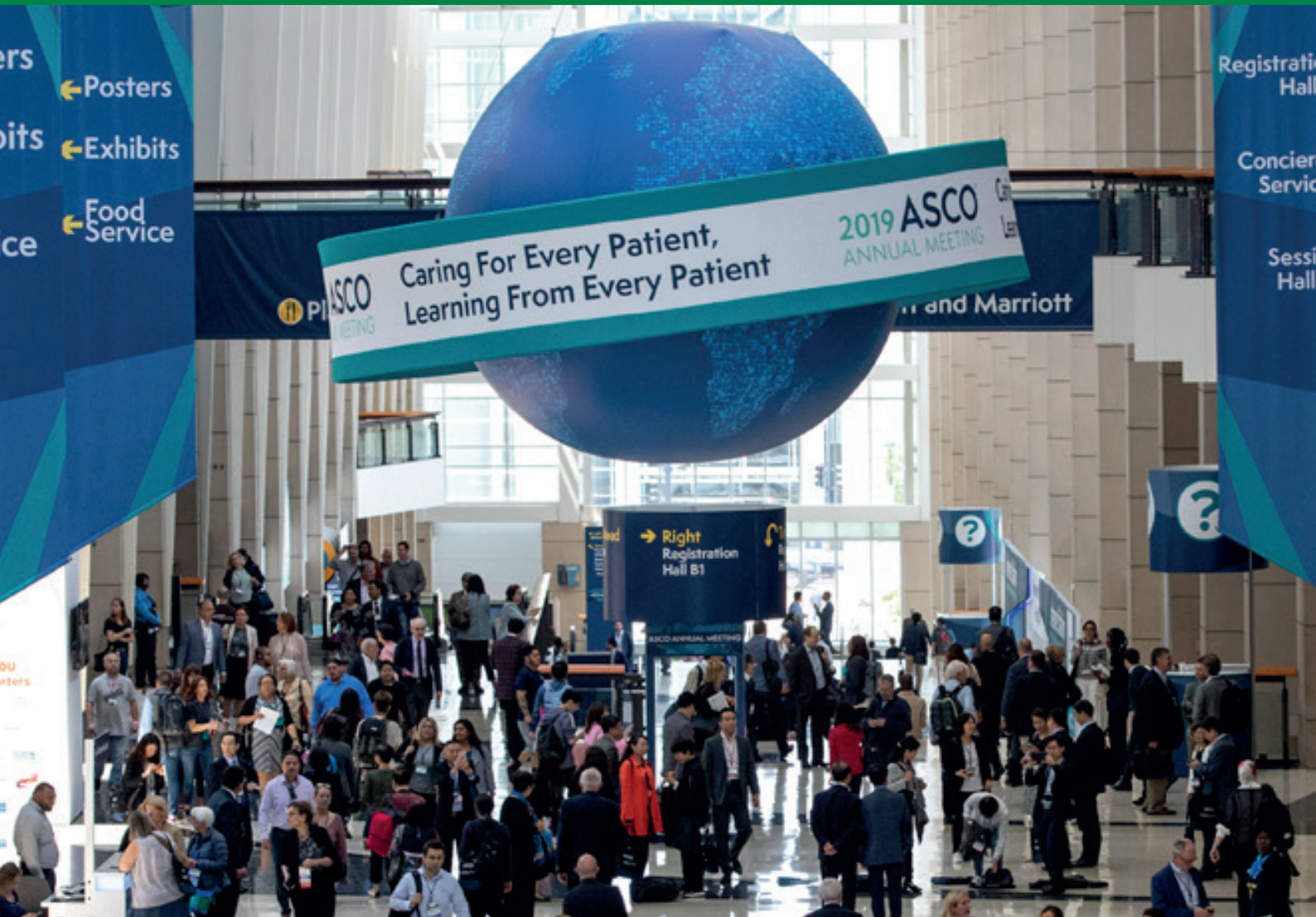


FRONTIER

ETT MAGASIN OM ALLIGATOR BIOSCIENCE OCH IMMUNONKOLOGI

#1, 2019



Alligator på ASCO

Två av Alligators fem projekt presenterades vid en av världens absolut största vetenskapliga kongresser.

Intervju med Jeffrey Yachnin

Jeffrey Yachnin är huvudprövare för Alligators fas I-studie av läkemedelskandidaten ATOR-1015.

Nya styrelsemedlemmar

FRONTIER samtalar med de nya medlemmar i Alligators styrelse, Kirsten Drejer och Graham Dixon.

rmation

ALLIGATOR
bioscience



Två av Alligators projekt presenterade på ASCO.

American Society of Clinical Oncology (ASCO) är en organisation som representerar cancerläkare och forskare världen över. Sedan organisationen grundades 1964 har antalet medlemmar vuxit till nästan 45 000. ASCO ger ut en rad publikationer, bland annat Journal of Clinical Oncology, och organisationens årliga möte är en av världens absolut största vetenskapliga kongresser med över 40 000 besökare. Vid årets möte (31 maj till 4 juni) presenterades två av Alligators projekt, det till Janssen utlicensierade ADC-1013 och ATOR 1015. Att våra projekt uppmärksammas vid onkologibranschens största vetenskapliga möte säger mycket om vilken stark position vi har uppnått i fältet immunonkologi.

Janssen presenterar data för JNJ-7107 (ADC-1013) på ASCO

Den kliniska fas I-studien för ADC-1013 som drivs av Janssen Biotech, Inc. (Janssen) närmar sig nu sin avslutande del. Studiens primära mål är att visa läkemedelskandidatens säkerhet i cancerpatienter och fastställa rekommenderad dosnivå för kommande fas II-studie. Resultaten som Janssen presenterade på ASCO visar att ADC-1013 kan ges i betydligt högre doser än någon av de andra CD40-antikropparna i klinisk utveckling. De doser som använts är säkra och tolerabla, och man konstaterar också att den maximalt tolerabla dosen ännu inte uppnåtts i studien. Detta är mycket positivt och indikerar att ADC-1013 har en god säkerhetsprofil på dessa höga dosnivåer. Detta är i linje med resultaten från Alligators första studie med ADC-1013, och pekar i min mening på att vi har lyckats i vår ambition att skapa en CD40-antikropp som aktiverar immunsystemet samtidigt som de systemiska biverkningarna hålls nere. Studien visar även tidiga tecken på klinisk effekt: tio patienter stabiliserades i sin cancersjukdom under minst sex månader. Detta innebär att sjukdomsförloppet har hejdat och att tumörerna inte längre ökar i storlek i någon större omfattning. Utöver detta sågs en så kallad partiell respons i en patient, vilket innebär att cancertumören har minskat i storlek. Resultaten som presenterades på ASCO är lovande och stärker min tilltro till CD40-fältet och till ADC-1013 i synnerhet.



Fas I-studien påbörjades vid årsskiftet 2018/2019 med en inledande doseskaleringsstudie i patienter med spridd cancer. Det primära målet med studien är att undersöka säkerhet och tolerabilitet och fastställa maximalt tolererbar dos med syfte att kunna välja rätt dos för efterföljande fas II-studier. Den första patienten doserades i mars 2019. Rekrytering till studien fortlöper väl med tre dosnivåer utvärderade för initial säkerhet vid sjukhusen i Lund, Stockholm och Uppsala. ATOR-1015 utvecklas för behandling av solida tumörer och fas I-studien kommer totalt att omfatta upp till 53 patienter. Resultat från studien planeras att presenteras under andra halvåret 2020. Alligators medicinska chef Charlotte Russell presenterade studieupplägg och studieprogress för ATOR-1015 på ASCO under programpunkten *Developmental Immunotherapy and Tumor Immunobiology*.

Per Norlén
vd Alligator Bioscience

Om Alligator

Alligator Bioscience utvecklar antikroppsbaseade läkemedel för behandling av cancer. Bolaget är specialiserat på utveckling av tumörriktade immunterapier och är verksamt i de tidiga faserna av läkemedelsutvecklingen, från idé till kliniska fas II-studier.

Besök gärna vår hemsida:
alligatorbioscience.com

Om Frontier

Målsättningen med *Frontier* är att på ett överskådligt sätt samla och presentera Alligators forskning och utveckling.

Redaktion

Cecilia Hofvander
Lotten Almén
Michael Vallinder

Distribution

Frontier distribueras till prenumeranter och finns även tillgänglig på Alligators hemsida.



KORT OM KLINISKA STUDIER

En klinisk studie är en undersökning på friska eller sjuka människor för att studera effekten av ett läkemedel eller behandlingsmetod. Kliniska studier delas upp i fyra faser.

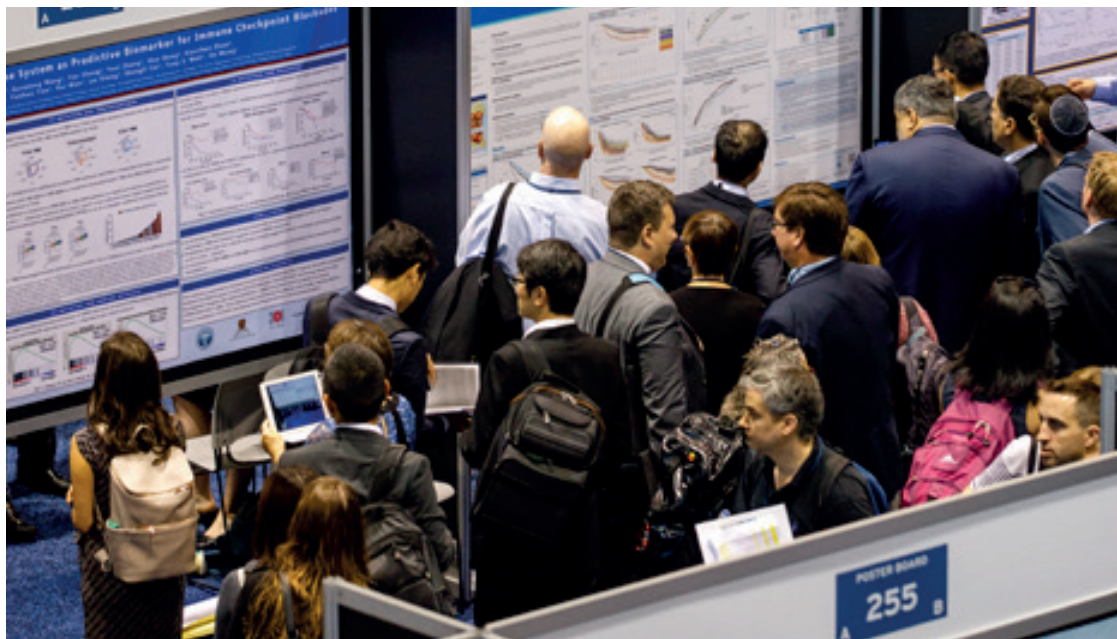
Fas I syftar till att klargöra att substansen kan ges till människor med en acceptabel säkerhetsprofil samt att definiera de doser som ska ges.

Fas II testas substansen på patienter som lider av den sjukdom man vill behandla i syfte att visa att den har avsedd effekt.

Fas III genomförs effektstudier på ett större antal patienter. Parallellt görs en hel rad andra studier avseende säkerhet, påverkan på andra läkemedel, beredningsformer etc. Efter de kliniska studierna görs en sammanställning av dokumentationen i en registreringsansökan som lämnas in till myndigheter i aktuella länder.

Fas IV. Efter godkännande görs så kallade fas IV-studier för att dokumentera hur läkemedlet fungerar i den kliniska vardagen.

Den första kända kliniska studien genomfördes av skeppsläkaren James Lind (1716-1794). Ombord på fartyget *HMS Salisbury* genomförde han ett test av behandling av skörbjugg. Han testade sex olika behandlingar på tolv besättningsmän. Bland annat behandlades två sjömän med citrusfrukter vilket visade sig att hjälpa.



ADC-1013 på världens största cancerkonferens, ASCO.

Lovande säkerhets- och tolerabilitetsdata från en andra fas I-studie av ADC-1013 i cancerpatienter presenterades på ASCO:s årliga möte som hölls i Chicago den 31 maj- 4 juni. Resultaten visade att biverkningarna över lag var milda och övergående.

ADC-1013 är en immunaktiverande antikropp avsedd för behandling av spridd cancer. Läkemedelskandidaten är sedan 2015 utlicensierad till Janssen Biotech, Inc. (Janssen) som driver all fortsatt klinisk utveckling. ADC-1013 (av Janssen benämnt JNJ-7107) har så här långt genererat närmare 400 miljoner kronor i intäkter för Alligator. Licensavtalet med Janssen omfattar fördefinierade delmålsbetalningar med ett potentiellt totalt värde om cirka 6 miljarder kronor (695 miljoner dollar). Vid en lyckosam kommersialisering av ADC-1013 är Alligator även berättigat till stegvisa royaltybetalningar baserade på den globala nettoförsäljningen.

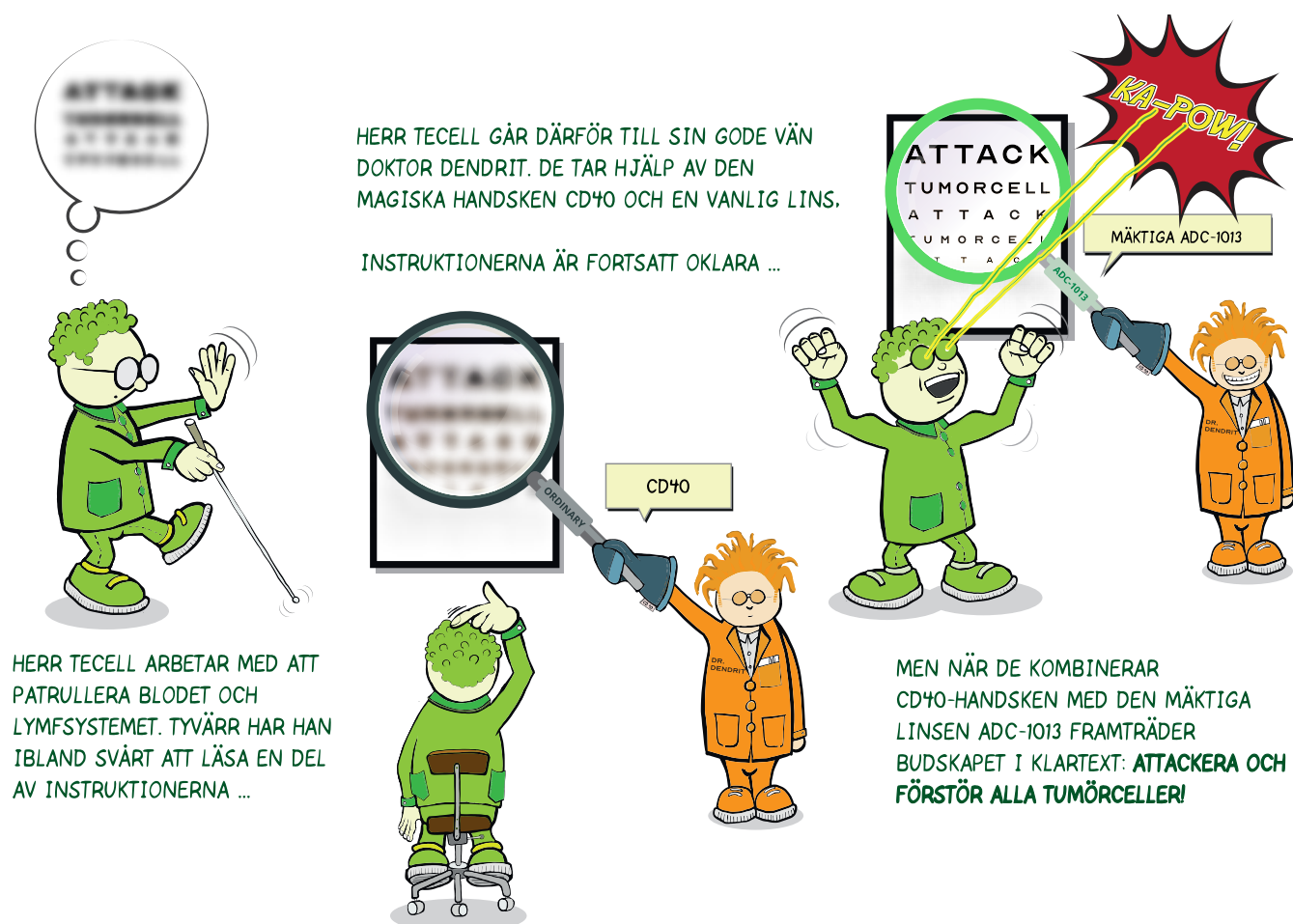
Det kliniska programmet för ADC-1013 innefattar så här långt två kliniska fas I-studier. Den första studien genomfördes av Alligator med fokus på intratumoral dosering (direkt i tumören). Resultaten visade att ADC-1013 tolereras väl vid kliniskt relevanta doser.

Den andra fas I-studien genomförs av Alligators licenspartner Janssen och resultat presenterades på ASCO i juni i år. Totalt 95 patienter fick ADC-1013 intravenöst, med eller utan förbehandling med kortikosteroider som ett sätt att förebygga eventuella infusionsrelaterade biverkningar. Doser upp till 2000 µg/kg med och 1200 µg/kg utan förbehandling visades säkra och tolerabla. Dessa dosnivåer är

avsevärt högre än de som andra CD40-preparat i utveckling lyckats åstadkomma. Värt att notera är dessutom att den maximalt tolerabla dosnivån för ADC-1013 ännu inte uppnåtts.

Efter en behandling görs mätningar för att studera hur patienten svarar på det potentiella läkemedlet. Om en sjukdomsminskning om 30% eller mer kan mätas kliniskt eller via röntgenundersökningar, kallas det partiell respons. Termen stabil sjukdom betyder att tumörbördan inte förändrats. Stabil sjukdom kan ändå betyda att cancer har svarat på behandling, exempelvis i de fall där prognosen faktiskt var en försämring.

Resultaten från den andra fas I-studien med ADC-1013 gav även indikationer på klinisk aktivitet. En njurcancerpatient uppvisade partiell respons och tio patienter förblev stabila i sin sjukdomsutveckling under minst 6 månader. För denna patientgrupp ses det som väldigt lovande att uppnå stabil sjukdom. De här patienterna är svårt sjuka med kort förväntad överlevnad, vilket gör det svårt att bekräfta någon behandlingseffekt. Målet med studien är att utvärdera säkerhet och den rekommenderade dosen för fas II.

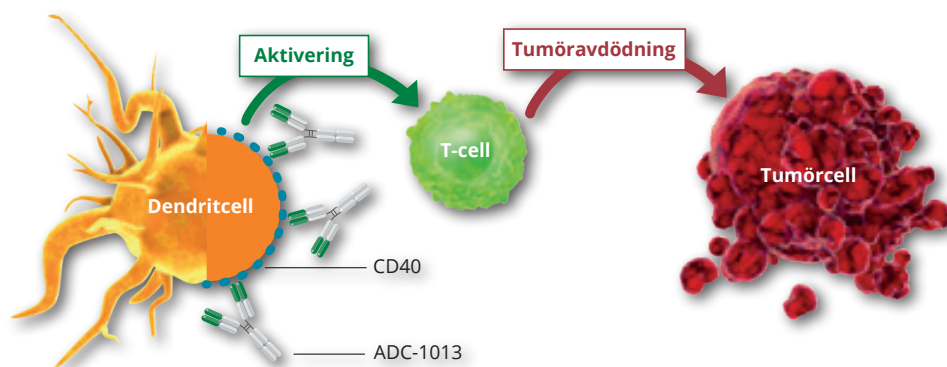


Rätt styrka med ADC-1013.

T-celler är en typ av vita blodkroppar som utgör en viktig del av kroppens immunförsvar. T-cellerna utbildas för att känna igen specifika fiender, till exempel virus. T-celler har också förmågan att angripa cancerceller, bland annat genom att läsa av instruktioner från dendritcellerna. Problem är bara att T-cellerna har svårt att uppfatta och tolka informationen på dendritcellen. Det är här receptorn CD40 och Alligators antikropp ADC-1013 kommer in i bilden.

Vad är det då ADC-1013 gör? I steg ett fäster ADC-1013 på dendritcellens receptor CD40. Dendritcellen angriper inte själv fiender i kroppen, men kan peka ut dem för immunförsvarets T-celler som i sin tur kan angripa och förgöra fiender, till exempel cancertumörer. Ett problem är att T-cellerna inte alltid kan "se" den information

som dendritcellen presenterar. Informationen finns där, men är inte tillräckligt "läsbar". Det är här ADC-1013 kommer in i bilden. När ADC-1013 fäster på dendritcellens receptor CD40 klarnar plötsligt bilden och T-cellen förstår vad det är den ska göra, nämligen angripa och förgöra cancertumören.



Antikroppen ADC-1013 har i kliniska fas I-studier visat den goda tolerabilitet och tidiga signaler på klinisk effekt. ADC-1013 är utlicensierad till Janssen Biotech, Inc. Hittills har utlicensiering genererat intäkter om närmare 400 miljoner kronor för Alligator.



KLINISK STUDIEDESIGN FÖR ATOR-1015 PÅ ASCO

Charlotte Russell, Chief Medical Officer på Alligator Bioscience, presenterade den kliniska studiedesignen för den bispecifika läkemedelskandidaten ATOR-1015 på ASCO i Chicago under programpunkten *Developmental Immunotherapy and Tumor Immunobiology*.

Fas I-studien är en inledande doseskaleringsstudie i patienter med spridd cancer (NCT03782467). Det primära målet med studien är att undersöka säkerhet och tolerabilitet samt att fastställa maximalt tolererbar dos/rekommenderad dos för efterföljande fas II-studier. Första patienten doserades i mars 2019 och resultaten förväntas kunna avläsas under andra halvåret 2020.

Studien inleds med en accelererad dositeringsfas med en patient per dosnivå, vilket följs av en modifierad 3+3 design med minst tre patienter per dosnivå. Vid den högsta tolerabla dosnivån, alternativt vid en lägre nivå, planeras utvärdering av ytterligare 14 patienter avseende säkerhet och effekt.

Läs postern här.



Intervju med Jeffrey Yachnin på Karolinska Universitetssjukhuset.



Jeffrey Yachnin, MD, PhD, är huvudprövare för Alligators fas I-studie av läkemedelskandidaten ATOR-1015, en tumörlokalisering CTLA-4 antikropp. Jeffrey Yachnin är onkolog och seniorkonsult vid urologisk cancer, sektionschef fas I-enheten, centrum för kliniska studier, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm.

Vilka är de största landvinningarna inom cancerbehandling de senaste åren?

"För mig är det uppenbart. De framsteg vi sett med immunterapi de senaste åren är betydande. Längesågs immunterapi mer som en hägring. Jag minns de förhoppningar vi hade under 1980-talet, som sen följdes av en rad besvikelser. Idag är metoden att använda sig av kroppens eget immunsystem en alltmer effektiv behandlingsstrategi, med fantastiska resultat – för vissa patienter".

Ur ditt perspektiv – vad är för- och nackdelarna med immunterapi?

"Immunsystemet har två egenskaper som ger fördelar vid behandling av cancer – en är minne och den andra plasticitet, dvs att immunsystemet kan anpassa sig till förändringar i en och samma tumör. Dagens immunterapibehandling av solida tumörer har potentiellt allvarliga biverkningar, men enbart hos en minoritet av patienterna. Den positiva säkerhetsprofilen som ses hos de patienter som svarar på behandlingen innebär också att den inte påverkar livskvaliteten lika negativt som cellgiftsbehandling."

"Den största nackdelen med immunterapi är att den inte fungerar för alla patienter – och vi vet inte exakt varför det är så. Det är fortfarande en minoritet av patienterna som får en signifikant tumörminskning som varar över tid. Vi har några verktyg som hjälper oss att välja ut rätt patienter för immunterapi, men här finns mycket forskning kvar att göra."

"En annan sak jag vill nämna är utvecklingen av nya sorters immunterapier. Många av de tidiga kliniska studierna fokuserar på patientpopulationer där vi redan sett effekt av immunterapi, t ex lungcancer, melanom, njurcancer osv. Vi vill såklart utvidga antalet indikationer för denna typ av behandling och då måste studier göras även i patientgrupper där man hittills inte lyckats visa tillräcklig effekt. Jag vill här framföra min uppskattning av Alligators förhållningssätt, de sätter i sina tidiga studier inte några restriktioner gällande vilken typ av cancer som patienten har."

Hur ser dagens behandlingsmöjligheter ut, dvs vilken är standardbehandlingen för en patient med spridd cancer?

"Det beror väldigt mycket på vilken typ av cancer vi pratar om. Olika diagnoser kräver olika behandlingsmetoder, allt från kirurgi till strålning och cellgiftsbehandling. I framtiden kan jag se en kombination av strålning och immunterapi som en framkomlig väg, precis som att immunterapi framgångsrikt kan kombineras med cellgifter. Det kommer att bli väldigt spännande att utforska dessa tänkbara synergier."

Självklart är det absoluta målet att helt bota cancer – hur nära är vi att uppnå det målet?

"Med undantag för testikelcancer och några cancerformer med begränsad spridning, kan vi idag inte bota solida tumörer som spritt sig vidare i kroppen. Dock har vi de senaste åren sett behandlingsframgångar där canceren blivit som en kronisk sjukdom för vissa patienter. Men den effekt av immunterapi vi kunnat bevitna i ett begränsat antal patienter, där canceren fullständigt försvinner och effekten varar över tid, indikerar att vi faktiskt botar några av dem."

Vad skulle du vilja se i framtidens cancerbehandling?

"Det första kriteriet är såklart att läkemedlet är effektivt. Det andra är att det inte ger några, eller endast få, negativa biverkningar. Det är också en fördel om läkemedlet är enkelt att administrera. Det hälsoekonomiska läget blir tuffare för varje dag, så nästa sak på önskelistan är billigare läkemedel."

"Jag är optimistisk inför hur vi kommer kunna behandla cancer i framtiden. Med immunterapi är vi redan i en position där vi kan rädda liv som för bara ett par år tillbaka skulle gått förlorade. Vi behöver bättre förstå varför vissa patienter svarar så bra, och andra inte. Men på det hela taget menar jag att immunterapi är det största genombrottet i cancerbehandlingens historia, som kan ge långtgående positiva återverkningar i framtiden", avslutar Jeffrey Yachnin.

Intervju med de nya styrelsemedlemmarna Kirsten och Graham.



Kirsten Drejer har en doktorsexamen i farmakologi från Köpenhamns universitet. Drejer är medgrundare av Symphogen och var dess vd under mer än 16 år.

Vid årsstämman den 9 maj invaldes två nya styrelseledamöter till Alligator, Kirsten Drejer och Graham Dixon. Vi har pratat med dem för att få deras syn på den nya rollen som styrelseledamot och hur de ser på Alligators framtid.



Graham Dixon har en doktorsexamen i biokemi från universitetet i Swansea och är Head of R&D inom Zaluvida-koncernen samt vd för dotterbolaget Neem Biotech.

Alligator är ett mycket spännande bolag och som dessutom fokuserar på cancer vilket är ett ytterst angeläget område.

Vad fick dig att tacka ja till styrelseuppdraget i Alligator?

Alligator är ett väldigt spännande bolag med teknologiplattformar i forskningens framkant, med dynamiska medarbetare och styrelse. Och viktigast av allt, med det yttersta målet att bota cancer.

Projektportföljen med all dess outnyttjade potential. Det ska bli oerhört spännande att få vara med och förverkliga dessa projekt.

Vad är det mest spännande med bolaget?

Jag tycker först och främst teknologiplattformarna ger en tydlig differentiering jämfört majoriteten av andra immunonkologibolag. Och att bolaget fokuserar på områden med stora medicinska behov.

Att leverera uppsatta projektmål på utsatt tid och på att göra rätt prioriteringar mellan programmen, om det skulle behövas ur finansiell synvinkel. Jag vill också medverka till en bra process kring licensavtal för de program vi, helt eller delvis, väljer att utlicensiera. Slutligen kan jag bidra med kontakter från mitt nätverk för att säkerställa tillgången till rätt kompetens.

Vilka frågor kommer du, med din bakgrund, att fokusera på i styrelsearbetet?

Min högsta prioritet från start kommer att vara forskningsportföljen och vetenskapen där bakom. Jag vill också lägga tid på affärs- och forskningsstrategin som maximerar sannolikheten för framgång. Sist men inte minst vill jag bidra med nyckelkontakter i fältet.

Jag har lång erfarenhet från operativt arbete som vd för ett bioteknikbolag – Symphogen – som är fokuserat på onkologi (cancer). Under denna 16-årsperiod etablerade jag ett starkt nätverk i onkologisfären som jag ser fram emot att kunna nyttja i min roll som styrelseledamot i Alligator Bioscience.

Vad tar du med dig till styrelsen från dina tidigare roller?

Jag har lång erfarenhet av hur man inom biotekniksektorn framgångsrikt arbetar strategiskt med forskning och levererar på uppsatta mål, med cancerområdet som expertområde. Jag har framgångsrikt medverkat till ett antal licens- och samarbetsavtal, vilket gett mig ett stort kunnande inom due diligence- och utlicensieringsprocesser.

Att säkerställa att vi har tillräckliga resurser (finansiellt och personellt) att ta en produkt fram till marknadsgodkännande.

Vilka ser du som de största utmaningarna?

Att fortsätta skilja ut oss från konkurrenterna och kunna leverera på ambitiösa tidslinjer. Att kunna få till stånd en optimal finansiering av en så bred portfölj av tillgångar.

Jag tror att vi då har en bred onkologiportfölj, ett antal partnerskap med internationella läkemedelsbolag, och förhoppningsvis också en produkt på marknaden – vilket på så vis gett Alligator Bioscience ett avsevärt högre marknadsvärde.

Var tror du att Alligator är om 5 år?

Då har vi en bred portfölj av kliniskt validerade "first-in-class"-projekt. Vi har också levererat på målet att teckna ytterligare framgångsrika licensavtal.

ALLIGATOR-NOTISER

Se filmen om Alligator!

Alligators ambition är att besegra cancer. Vårt verktyg är immunterapi, dvs att stimulera kroppens eget immunförsvar att angripa och förgöra cancer-tumörer. Titta gärna på filmen om du vill veta mer om hur vi arbetar och hur immunonkologi fungerar.

<https://www.youtube.com/watch?v=cLRlKp85QN4>

**Intervju med Alligators vd**

BioStock uppmärksammarde nyligen Alligator i en stor artikel. Dessutom intervjuades Alligators vd Per Norlén vid *BioStock Dealmaker Forum*. Klicka på länken om du vill läsa artikeln och höra intervjun med Per. Artikeln är på svenska och intervjun på engelska.

<https://www.biostock.se/2019/05/alligator-bioscience-tar-sikte-pa-nya-avtal/>

**Statsbesök på Irland**

Alligator hade den stora äran att få följa med när en svensk affärsdelegation besökte Irland i samband med kung Carl Gustav och drottning Silvias statsbesök i maj 2019.

**Positivt från Analysguiden**

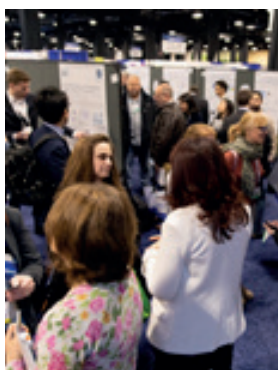
I maj publicerade Aktiespararna Analysguidens senaste genomgång av Alligator. De skriver bland annat att "resultaten från partnern Janssen och nya rön i branschen bådär gott för Alligators längst framskridna projekt".

<https://www.aktiespararna.se/analysguiden/nyheter/analys-alligator-lovan-de-ron-till-ytan>

**Alligator presenterar på PEGS**

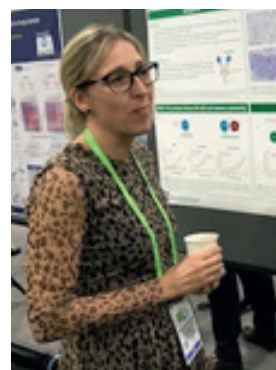
Alligator hade bråda dagar på PEGS Boston i april. Dr Anna Säll presenterade den nya teknologiplattformen RUBY™ och Dr Karin Enell presenterade läkemedelskandidaten ATOR-1017, som förväntas ta steget in i kliniska studier senare under 2019.

<https://alligatorbioscience.se/forskning-utveckling/vetenskapliga-publikationer/>

**Första presentationen av ATOR-1144**

I april höll Dr Anne Månsson Kvarnhammar den första presentationen av Alligators nya läkemedelskandidat ATOR-1144 på AACR.

<https://alligatorbioscience.se/forskning-utveckling/vetenskapliga-publikationer/>

**Nyttillskott på bevakningssidan:**

Nederländska banken Kempen & Co med analytiker Ingrid Gafanhao inledde i maj 2019 bevakning av Alligator. Se hela listan av analytiker som följer Alligator: <https://alligatorbioscience.se/investerare/analytiker/>

Alligator Bioscience AB
Medicon Village, Scheelevägen 2
223 81 Lund
Telefon: 046 540 82 00
www.alligatorbioscience.com

Följ oss gärna på [in](#) [tw](#)