



Pressmeddelande den 12 januari 2021

Metaanalys uppdaterad med DIAGNODE-2-resultat ger ytterligare stöd för precisionsmedicin med Diamyd®

Den storskaliga metaanalysen, publicerad i augusti 2020, baserad på data från fas III- och fas II-studier i Europa och USA med diabetesvaccinet Diamyd® (GAD/alum) har nu uppdaterats med data från den i september 2020 meddelade europeiska fas IIb-studien DIAGNODE-2. Metaanalysen omfattar data från 627 enskilda patienter och ger ytterligare stöd för ett positivt och statistiskt signifikant dosberoende behandlingssvar vid bevarande av egen insulinproduktion hos individer med typ 1-diabetes som bär HLA DR3-DQ2-haplotypen.

Metaanalysen visar också att effekten av Diamyd®-behandling inte verkar påverkas av glykemisk status, (långtidsblodsocker (HbA1c) och insulindos), vid studiestart och att intralymfatisk administrering är mer effektiv än subkutan administrering hos individer som har HLA DR3-DQ2-haplotypen. Positiva trender sågs i alla utvärderade sekundära effektparametrar; förändring i HbA1c, insulindos och insulinjusterad HbA1c, hos individer som bär DR3-DQ2-haplotypen, med bäststöd för intralymfatisk administrering.

- Det är uppmuntrande att denna analys ytterligare stärker vårt utvecklingsfokus på att behandla den genetiskt definierade patientpopulationen med intralymfatisk administrering, säger Ulf Hannelius, vd för Diamyd Medical. Analysen stöder också robustheten i behandlingen när hänsyn tas till individuella skillnader i blodsocker och insulindos vid studiestart, vilket stärker bevisvärdet för den antigenspecifika immunterapin Diamyd. En större studie i den genetiskt utvalda patientpopulationen med intralymfatisk administrering bör därför med hög sannolikhet kunna uppnå både det primära och de sekundära effektmåtten.

HLA och dos påverkar effekten av Diamyd®

Den storskaliga metaanalysen, som meddelades i december 2019 och publicerades i Diabetologia i augusti 2020, uppdaterades med data från den europeiska fas IIb-studien DIAGNODE-2. DIAGNODE-2, där huvudresultaten meddelades i september 2020, nådde inte det primära effektmåttet i hela patientpopulationen men visade signifikant behandlingseffekt i en prespecificerad patientpopulation positiv för HLA DR3-DQ2.

Analysen, vilken omfattar data från 627 individer nyligen diagnostiserade med typ 1-diabetes, visar i linje med den ursprungliga metaanalysen och DIAGNODE-2 resultaten att individens HLA-genotyp signifikant påverkar effekten av Diamyd®-behandlingen.

En statistiskt mycket signifikant behandlingseffekt på bevarandet av egen insulinproduktion kunde ses hos individer som var positiva för HLA DR3-DQ2, en grupp som innefattar ungefär 50% av alla analyserade individer. Inom den här gruppen behöll individer som behandlats med tre eller fyra doser av Diamyd® i genomsnitt 49% (p <0,0001) mer av egen insulinproduktion 15 månader från studiestart jämfört med placebobehandlade individer i samma grupp. Individer som samtidigt var negativa för HLA DR4-DQ8-haplotypen, ungefär 25% av samtliga analyserade individer, och behandlade med tre eller fyra doser av Diamyd® verkade få bäst nytta av Diamyd®, med cirka 85% (p <0,0001) mer bibehållen egen insulinproduktion jämfört med placebobehandlade individer i samma grupp.

Lägre HbA1c (-4,74 mmol / mol, cirka -9%), insulinanvändning (-0,044 IU / kg kroppsvikt per dag, cirka -9%) och insulinjusterad HbA1c (-0,48, cirka -5,5%) sågs också hos individer som var positiva för HLA DR3-DQ2 behandlade med tre eller fyra doser Diamyd® jämfört med placebobehandlade individer i samma grupp. I denna mindre subgrupp nåddes statistisk signifikans för HbA1c men inte för de andra sekundära effektparametrarna efter justering för antal statistiska test.

Den uppdaterade analysen visar också, i linje med den ursprungliga metaanalysen, att individer som är negativa för HLA DR3-DQ2 inte tycktes dra nytta av Diamyd® via de behandlingsregimer som utvärderats hittills, vilket betonar vikten av precisionsmedicin för antigen-specifik immunterapi.

Intralymfatisk administrering mer effektiv än subkutan administrering

För att utvärdera om intralymfatisk administrering är mer effektiv än subkutan administrering jämfördes en analys baserad på data från individer som behandlats med tre subkutana injektioner med data från individer som behandlats med tre intralymfatiska injektioner. Analysen indikerade att med mer än 98% sannolikhet är tre intralymfatiska injektioner med låga doser antingen bättre vad gäller effekten på att bevara egen insulinproduktion jämfört med tre högre doser subkutana injektioner hos individer som är positiva för HLA DR3-DQ2.

Analysen indikerar också att sannolikheten för en bättre effekt av intralymfatiska injektioner jämfört med subkutana injektioner avseende sekundära effektparametrar är 99% för HbA1c, 43% för insulindos och 79% för insulinjusterad HbA1c.

Hos individer negativa för HLA DR3-DQ2 observerades ingen fördel med intralymfatiska injektioner jämfört med subkutana.

Resultaten stöder uppfattningen att effekten av ett antigen förstärks när behandlingen riktas direkt mot ytliga lymfkörtlar, särskilt mot individer med en specifik HLA-haplotyp. Medan tidigare data kunnat visa ett starkare immunsvar efter intralymfatiska injektioner jämfört med subkutana, leder användningen av en lägre dos samtidigt till en lägre individuell exponering samt ger tillverkningsfördelar jämfört med den högre dos som används för subkutan administrering.

Effekten av Diamyd® är oberoende av glykemisk status vid studiestart

Individer som nyligen diagnostiserats med typ 1-diabetes kan variera avsevärt vad gäller glykemisk status, dvs långtidsblodsocker HbA1c och insulin dos, när de går in i en studie, något som har visats påverka vissa sjukdomsmodifierande terapier som utvärderats i individer med typ 1-diabetes.

Då den aktuella analysen med Diamyd® justerades för dessa variabler visades ingen negativ påverkan på effekten av Diamyd® vilket indikerar att effekten av Diamyd® är robust mot eventuella skillnader i HbA1c och insulindos vid studiestart.

Om HLA

HLA-molekyler (från engelskans Human Leukocyte Antigen) utgör proteinkomplex som visar upp korta sekvenser av proteiner (peptider) på professionella antigenpresenterande celler till andra immunceller, framförallt T-lymfocyter, och är avgörande för att styra kroppens immunförsvaret och immunologiska tolerans. HLA DR3-DQ2 och DR4-DQ8 utgör uppsättningar av förknippade HLA-genvarianter och är båda kända för att medföra hög risk att utveckla typ 1-diabetes. DR3-DQ2 har tidigare associerats med autoimmunitet mot GAD medan DR4-DQ8 har associerats med autoimmunitet mot insulin.

Om intralymfatisk administration

Syftet med att administrera direkt i lymfkörtel är att på ett säkert och enkelt sätt öka effekten av antigen-specifik immunoterapi, en terapi som baseras på att använda kroppsegna substanser till att skola om kroppens immunförsvaret vid autoimmuna sjukdomar. Antigen-specifik intralymfatisk immunoterapi (AS-ILIT) skiljer sig från den traditionella metoden där antigen injiceras under huden för att sedan transporteras av immunceller till lymfkörtlarna. Istället görs injektionen direkt in i lymfkörtel där immuncellerna lärs upp i syfte att agera mot specifika antigen. Därifrån tar cellerna sig vidare i kroppen, bland annat till bukspottkörteln där de omskolade cellerna är ämnade att skapa en förändrad reaktion på den autoimmuna attacken på de insulinproducerande betacellerna. Intralymfatisk administration har tidigare utvärderats inom allergiområdet där man sett att det leder till en starkare klinisk och immunologisk effekt. Här har flera studier visat att mycket små mängder allergen som administreras direkt i lymfkörtel ger lika god effekt och säkerhet som betydligt större mängder allergen som under en flera år lång behandlingsperiod injiceras under huden. DIAGNODE-1, som rapporterade positiva top-line resultat i december 2019, är den första kliniska studien som utvärderat administrationsättet i en autoimmun sjukdom med syftet att inducera immunologisk tolerans mot ett kroppseget antigen. DIAGNODE-1 har lagt grunden för den dubbelblindade och placebokontrollerade DIAGNODE-2 som rapporterade topline resultat i september 2020.

Om Diamyd Medical

Diamyd Medical utvecklar läkemedel mot typ 1-diabetes. Diabetesvaccinet Diamyd® är en antigenspecifik immunoterapi för bevarande av kroppens insulinproduktion. En större metastudie samt bolagets europeiska fas IIb-studie DIAGNODE-2, där diabetesvaccinet administrerats direkt i lymfkörtel i barn och unga vuxna med nydiagnostiserad typ 1-diabetes har visat statistisk signifikant effekt i en genetiskt fördefinierad patientgrupp i att bevara egen insulinproduktion vid 15 månader. En ny anläggning för vaccintillverkning inrättas nu i Umeå för

tillverkning av rekombinant GAD65, den aktiva ingrediensen i det terapeutiska diabetesvaccinet Diamyd®. Diamyd Medical utvecklar även det GABA-baserade prövningsläkemedlet Remygen® för att återskapa kroppens insulinproduktion samt som ett läkemedel för att förebygga kraftigt sänkt blodsocker. En prövarinitierad Remygen®-studie med patienter som haft typ 1-diabetes i minst fem år pågår vid Uppsala Akademiska Sjukhus. Diamyd Medical är en av huvudägarna i stamcellsbolaget NextCell Pharma AB.

Diamyd Medicals B-aktie handlas på Nasdaq First North Growth Market under kortnamnet DMYD B. FNCA Sweden AB är Bolagets Certified Adviser; tel: +46 8-528 00 399, e-mail: info@fnca.se.

För ytterligare information, kontakta:

Ulf Hannelius, vd

Tel: +46 736 35 42 41

E-post: ulf.hannelius@diamyd.com

Diamyd Medical AB (publ)

Kungsgatan 29, SE-111 56 Stockholm, Sverige. Tel: +46 8 661 00 26, Fax: +46 8 661 63 68

E-post: info@diamyd.com Org. nr: 556242-3797 Hemsida: <https://www.diamyd.com>

Denna information är sådan information som Diamyd Medical är skyldigt att offentliggöra enligt EU:s marknadsmissbruksförordning. Informationen lämnades, genom ovanstående kontaktpersons försorg, för offentliggörande den 12 januari 2021 kl 08.35 CET.