



ISR förtydligar bolagets strategier för kliniska prövningar vid HIV

ISR:s primära affärsidé är att positionera och utveckla ett gammalt och beprövat läkemedel för nya indikationer och att genom detta utvecklingsarbete lägga grunden för framtagandet av nya och mer specifika och effektiva läkemedelskandidater inom immunterapi. Konkret utgör en ny indikation av ett på marknaden redan godkänt läkemedel ett mer kostnads- och tidseffektivt sätt att erhålla marknadsgodkännande.

Att identifiera och utveckla nya användningsområden för existerande läkemedel har blivit ett sätt för läkemedelsindustrin att korta ledtider fram till marknadsgodkännande och på så sätt spara in på kostnader för lång och krävande läkemedelsutveckling. Antalet lyckade repositioneringar av gamla läkemedel har ökat betydligt de senaste tio åren (*Ashburn and Thor, Nature 2014*). De faktum att kliniska prövningar of tast kan omfatta färre patienter och sträcka sig över kortare tidsintervall än traditionella kliniska prövningar och att myndigheter är väl förtrogna med säkerhetsaspekter rörande läkemedlet som repositioneras, gör denna typ av läkemedelsutveckling attraktiv för industrin. Utmaningarna ligger i design av kliniska prövningar samt i utvecklandet av hållbara patentstrategier (*Oprea and Mestres, The AAPS Journal 2012*). Tabellen nedan demonstrerar på ett tydligt sätt skillnaden mellan traditionell läkemedelsutveckling och repositionering av redan marknadsförda läkemedel för nya indikationer.

Accelerated Drug Development

	Typical drug development	Drug repositioning
Average cost to bring new drugs to market*	USD 1.24 billion	USD 30-80 million
Time required	10 – 17 years	3 – 12 years
Failure rates in later stages	High	Low
Increasing focus on	Drugs to treat chronic and complex diseases	Drugs for rapidly emerging and re-emerging infectious diseases
	Key messages;	Key messages;
	<ul style="list-style-type: none">▪ Expensive▪ Time consuming▪ Risky	<ul style="list-style-type: none">▪ To accelerate drug development▪ Reduced risk of failure▪ Lower costs

J.W. Scannell et al., "Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency," *Nat Rev Drug Discov*, 11:191-200, 2012.

Mot bakgrund av nya riktlinjer för behandling av patienter med konstaterad HIV infektion (WHO 2016), har ISR tagit fram ett kliniskt prövningsprogram med syfte att förkorta tiden till marknad för bolagets produkter samt adressera de kliniska, etiska och regulatoriska utmaningar som föreligger vid HIV smitta. Programmet kommer att ligga till grund för diskussioner med regulatoriska myndigheter och möjliggör enligt bolagets bedömning en tidseffektiv implementering av kliniska studier vid HIV.

Det primära syftet med ISR:s kliniska prövningsprogram är att föra i bevis och bekräfta bolagets resultat från bland annat den tidigare fas IIa studien, att GnRH baserade läkemedel (ISR48) och bolagets nya läkemedelskandidater, vilka är under utveckling i preklinisk fas (ISR49 och ISR50), utgör effektiva terapier vid olika typer av virusinfektioner såsom HIV.

Läkemedelsindustrins stora utmaning i arbetet med att ta fram nya behandlingsformer och läkemedelskandidater för patienter med HIV infektion ligger på flera plan. Den kliniska utmaningen i ett långtidsperspektiv är att nå HIV reservoarea med nya läkemedel, kontrollera viruset och eliminera HIV viruset för att därmed i slutändan bota patienten (*Archin and Margolis, Curr Opin Infect. Diseases, 2014*). Nya läkemedel måste belysas ur ett säkerhetsperspektiv, vilket gör att kombinationsbehandling med antiretroviral terapi (ART) gör de kliniska utvärderingarna av nya läkemedelskandidater svårtolkade då rekommendationen nu är att alla patienter ska erbjudas ART vid konstaterad HIV infektion.

Från ett regulatoriskt perspektiv innebär de nyligen lanserade riktlinjerna att alla patienter med konstaterad HIV infektion ska erbjudas behandling från första dagen oavsett immunologiskt status, vilket skapar nya förutsättningar för optimal design av studier. En nyligen publicerad artikel i *Journal of Virus Eradication* (*Gamer et al., 2017*), belyser medicinska och etiska aspekter att dels vänta med insättandet av ART behandling dels avbryta ART behandling när nya läkemedelskandidater ska testas i kliniska prövningar. Frågan är inte helt enkel att adressera och ställer krav på en noggrann planering av studiedesign och klinisk uppföljning av patienter som inkluderas i kliniska prövningar. Slutsatsen är emellertid att etiska krav på avbruten ART terapi kan uppfyllas vid en väl genomtänkt studiedesign och noggrann uppföljning av patienterna. Artikeln beskriver etiska standarder för kliniska studier av nya läkemedel där syftet är potentiell bot av HIV vid avbruten ART terapi.

ISR har med utgångspunkt från de nya behandlingsriktlinjerna och publicerade arbeten tillsammans med bolagets advisory board och Professor Anders Sönerborg tagit fram ett kliniskt prövningsprogram med alternativa studiedesign. Regulatoriska myndigheter har idag olika syn på hur de nya behandlingsriktlinjerna ska tolkas och implementeras, vilket gör att ISR även har tagit fram alternativa strategier för en geografisk spridning av bolagets kliniska prövningar. Nedan följer en sammanfattning av ISR:s kliniska prövningsprogram för 2017-2018.

- **ISR002 (SA)** - Behandling av naiva HIV patienter med GnRH agonist (ISR48), vilka inte tidigare har stått på ART behandling. Planerad klinisk prövning fas IIb i Sydafrika.
- **ISR002 (CN)** - Behandling av naiva HIV patienter med GnRH agonist (ISR48), vilka inte tidigare har stått på ART behandling. Diskussioner pågår om strategiskt och operativt samarbete med partner i Kina. Samma protokoll som för den kliniska prövningen fas IIb i Sydafrika.
- **ISR003** - Behandling av HIV patienter som redan står på ART terapi där GnRH agonist (ISR48) läggs till som kombinationsbehandling. Studier av HIV reservoarer (*Descours et al., 2017*) och effekter på immunsystemet. Planerad fas IIa studie i Sverige på en mindre patientgrupp.
- **ISR004** - Behandling av HIV patienter som redan står på ART terapi och där denna terapi sätts ut efter en tids kombinerad behandling med GnRH agonist (ISR48) (*Chun et al., Nature 1999*). Studier av virusmängd över tid, av reservoarer med HIV virus, samt av effekter på immunsystemet. Planerad fas IIa studie i Sverige på en mindre patientgrupp. Kan av etiska skäl endast göras om positiva resultat erhålles efter ISR003.
- **ISR005** - Behandling av ART resistent HIV patienter med GnRH agonist (ISR48). Planerad fas IIa studie i Sverige/Europa på en mindre patientgrupp.
- **ISR006** - Behandling med GnRH agonist (ISR48) av patienter med genital herpes simplex virus. Planerad terapeutisk fas IIa studie i Sverige med syftet att bredda terapikonceptet till indikationer utöver HIV.

De kliniska prövningarna kommer att ge svar på frågeställningen om GnRH (ISR48) efter en längre behandlingstid (6 månader) åstadkommer ett effektivt immunologiskt svar över tid med signifikanta effekter på virusmängd och HIV reservoarer. De kliniska fas IIa studierna kommer även att adressera huruvida GnRH (ISR48) vid kortare tids behandling hos redan ART behandlade patienter når HIV reservoarer och således potentiellt kan åstadkomma eliminering av viruset. Det planerade kliniska prövningsprogrammet kommer vid positiva resultat att bekräfta resultaten från den tidigare fas IIa studien, att utgöra språngbrädan för en accelererad marknadsintroduktion av ISR48, att motivera tester på patienter med andra virusjukdomar såsom genital herpes samt att lyfta fram bolagets nya läkemedelskandidater i preklinisk fas för första dosen i människa. Resultaten kommer även att bygga värde för utlicensieringsaffärer inom immunterapi och cancer samt för säräkemedelsindikationer inom HIV fältet.

Finansierings- och tidsplan för ISR:s kliniska prövningsprogram.

- ISR002 (SA) finansieras fullt ut genom bolagets fastställda budget för åren 2017-2018
- ISR002 (CN) finansieras fullt ut genom samarbete med industripartner där diskussioner pågår. Studien beräknas att genomföras under 2018-2019
- ISR003 finansieras genom bolagets fastställda budget för åren 2017-2018. Studien görs på en mindre patientgrupp. Studiestart beräknad till hösten 2017.
- ISR004 och ISR005 genomförs vid positiva resultat från ISR003. Resursallokering ej fastställd.
- ISR006 finansieras genom bolagets fastställda budget för åren 2017-2018. Studien görs på en mindre patientgrupp. Studiestart beräknad till hösten 2017.

För ytterligare information, vänligen kontakta:

Mikael Brönnegård, VD, ISR Immune System Regulation Holding AB

E-post: mikael.bronnegard@israb.se

Tel +46 (0)70 299 62 64

[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.]

ISR pressmeddelande 8 maj 2017