



CDNF – mahdollinen tulevaisuuden Parkinson-lääke

Parkinson-yhdistys, Tapiola 18.3.2015

Pekka Simula, toimitusjohtaja, Herantis Pharma Oyj

Tärkeää tietoa

- Herantis Pharma Oy ("Yhtiö") on laatinut tämän esityksen Yhtiöstä vain taustatiedoksi
- Tässä esityksessä ei pyritä antamaan kokonaiskuvaa tai sijoitusta varten riittäviä tietoja Yhtiöstä, eikä pelkästään esityksen tai siinä olevien tietojen perusteella voida tehdä sijoituspäätöksiä
- Tämä esitys saattaa sisältää tulevaisuutta koskevia lausumia, arvioita ja laskelmia Yhtiöstä ja markkinoista, joilla se toimii. Tällaiset lausumat, arviot ja laskelmat heijastavat niitä varten tehtyjä oletuksia, jotka voivat pitää paikkansa tai osoittautua virheellisiksi. Tulevaisuutta koskevat lausumat, arviot ja laskelmat sisältävät tunnettuja ja tuntemattomia riskejä, epävarmuustekijöitä sekä muita tärkeitä tekijöitä, joiden johdosta Yhtiön todellinen tulos, toiminta ja saavutukset tai toimialan kehitys voivat poiketa olennaisesti tällaisissa tulevaisuutta koskevissa lausumissa, arvioissa ja laskelmissa nimenomaisesti tai välillisesti esitetyistä seikoista. Yhtiö ei anna vakuutuksia tai sitoumuksia tällaisista lausumista, arvioista ja laskelmista. Yhtiön tulevaisuudennäkymiin ja toimialaan liittyvät riskit on kuvattu Yhtiön Finanssivalvonnan hyväksymässä listalleottoesitteessä.

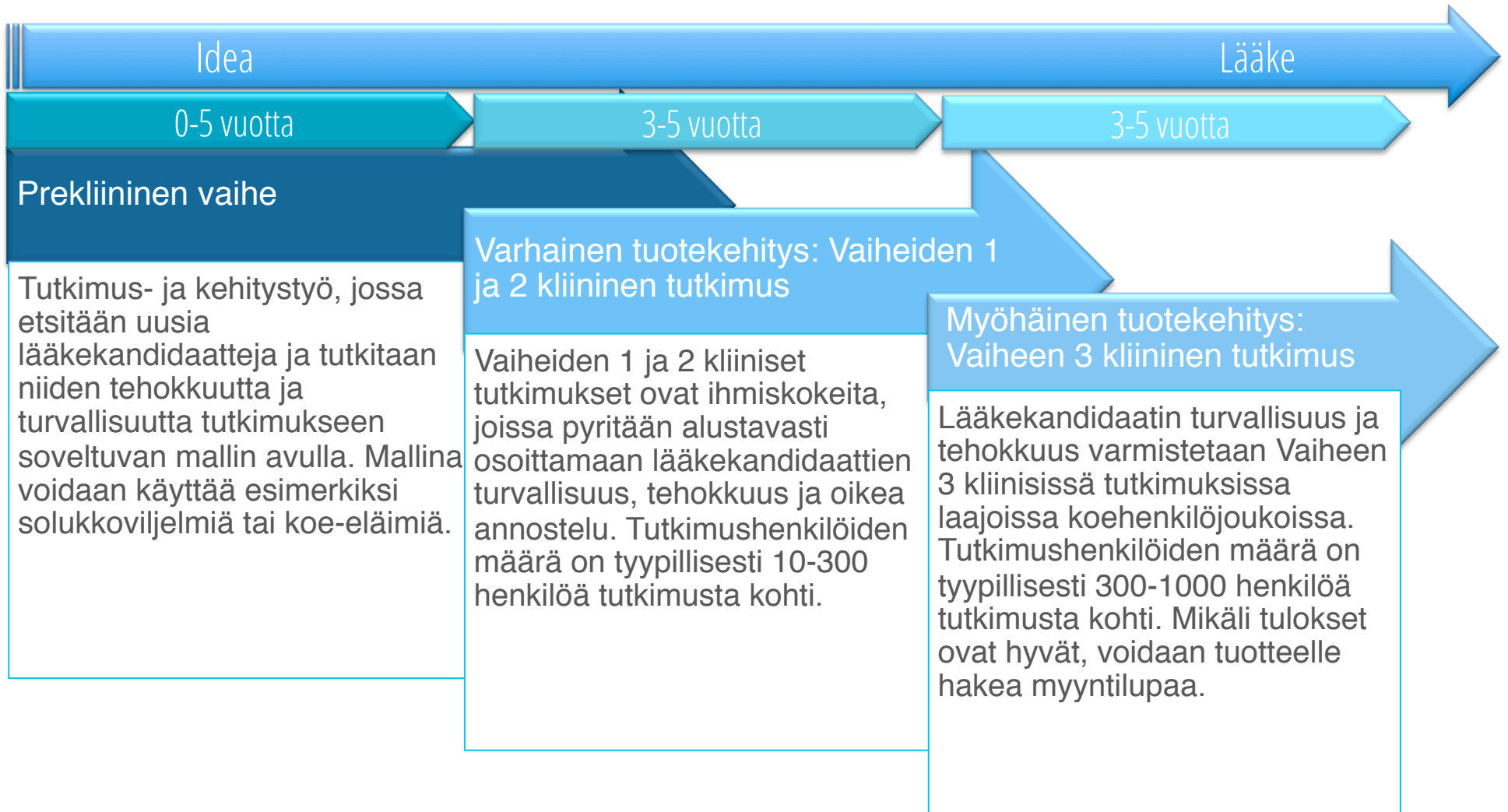
Herantis Pharma Oyj

- Lääkekehitysyhtiö, joka tutkii ja kehittää lääkkeitä erityisesti tulehdus-, keskushermosto- ja imusuoniston sairauksiin
 - Painopiste sairauksissa, joissa on selkeä tarve paremmille hoidoille
 - Lääkeaihiot pohjautuvat suomalaisten yliopistojen pitkäjänteiseen tutkimukseen (mm. kaksi huippuyksikköä) ja kotimaiseen yhteistyöhön
- Erityisosaaminen varhaisen vaiheen lääkekehityksessä: ensimmäiset kliiniset tutkimukset uudella lääkeaihiolla

Herantis Pharma – millainen yhtiö?

- Ketterä 7 hengen asiantuntijaorganisaatio
 - Valtaosa tutkimustyöstä yhteistyössä yliopistojen ja asiantuntijoiden kanssa: ”alansa paras osaaja kuhunkin tehtävään”
- Yhtiö on perustettu kaupallistamaan yliopistotutkimusta
 - Tulovirtaa voidaan odottaa vain mikäli jokin kehitysprojekti onnistuu
 - Kehitystyö rahoitetaan pääomasijoituksin ja apurahoin (Tekes, Michael J. Fox)
- Listautuminen Helsingin pörssin First North –listalle kesäkuussa 2014
 - Tavoitteena rahoitustilanteen vahvistaminen
 - Listautumisanti tuotti 14,3 miljoonaa euroa ennen kulujen vähentämistä, mikä mahdollistaa kolme kliinistä tutkimusta

Johdanto lääkekehitykseen



Herantiksen kehityshankkeet: kolme riippumatonta lääkeaihiota

Pyrkimys kaupallistamis-
sopimukseen

Lääkeaiho	Sairaus	Preklii- ninen	Vaihe 1	Vaihe 2	Vaihe 3	Myynti- lupa
Cis-UCA-silmätipat	Kuivasilmäisyys	▲	▲	▲		
CDNF-hermokasvutekijä	Parkinsonin tauti	▲	*			
Lymfactin	Sekundäärinen lymfaturvotus	▲	*			
CDNF-hermokasvutekijä	ALS (Lou Gehrigin tauti)**	▲				

*Tämän vaiheen kliininen tutkimus valmisteilla

**Ei kuulu Yhtiön päätuotteisiin. Hankkeen jatkoa päätetään myöhemmin, eikä sen rahoittamista priorisoida.

HERANTIS
PHARMA

Mitä tapahtuu matkalla
ideasta apteekin hyllylle?
Case: CDNF ja Parkinsonin tauti

Parkinsonin tauti

Parantumaton, hitaasti etenevä neurologinen sairaus. Motoriset oireet pysyvät usein vuosia hallinnassa lääkkeillä. Parantavaa hoitoa ei ole.



- Arviolta 7.000.000 potilasta maailmassa
- Oireina mm liikkeiden hitaus, vapina ja lihasjäykkyys
- Ei-motoriset oireet kuten univaikeudet, masennus ja ahdistuneisuus pahenevat taudin edetessä – tunnetut Parkinson-lääkkeet eivät auta
- Taudin etenemistä ei osata pysäyttää tai hidastaa

Tieteellisten tutkimusten perusteella Herantis uskoo, että sen patentoitu CDFN-lääkeaihiö saattaa auttaa sekä taudin oireisiin että hidastaa taudin etenemistä.

Esimerkki lääkekehityksestä: CDNF ja Parkinsonin tauti

Tieteellisten tulosten perusteella Herantis uskoo, että CDNF on yksi lupaavimmista uusista lääkeaihioista Parkinsonin taudin hoitoon

1. Uusi tieteellinen löydös

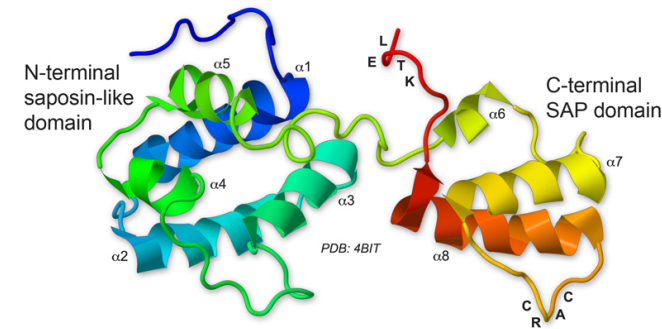
- Professori Mart Saarman tutkimusryhmä, Helsingin yliopisto
- CDNF-proteiinin tunnistaminen, julkaisu vuonna 2007 Nature-lehdessä

2. Mahdollinen sovellus

- Parkinsonin tauti johtuu dopamiinia tuottavien hermosolujen tuhoutumisesta; CDNF suojaa niitä
- CDNF saattaisi siis auttaa Parkinsonin taudin hoidossa

3. Kehitysvaiheen valmistelu: soveltuvuuden arviointi

- Onko CDNF turvallinen? Millaisia haittavaikutuksia siitä saattaisi teoriassa olla?
- Voiko CDNF:ää tuottaa riittäviä määriä turvallisesti, jotta valmiste kelpaisi lääkkeeksi?
- Miten CDNF annosteltaisiin potilaisiin?



Esimerkki lääkekehityksestä: CDNF ja Parkinsonin tauti

4. Varhainen kehitysvaihe

- CDNF:n tuottaminen lääketeollisuuden laatuvaatimusten mukaisesti
- Lupahakemusten edellyttämä turvallisuuden ja tehokkuuden testaus

5. Ensimmäisen kliininen tutkimus

- CDNF:n annostelu pienelle joukolle Parkinsonin tautia sairastaville potilaille
- Onko hoito turvallista, onko tehokkuudesta viitteitä?

6. Vaiheen 2-3 kliiniset tutkimukset

- Laaja tutkimukset, jossa mukana vähintään satoja potilaita
- Tilastollinen totuus hoidon hyödyistä ja haitoista, tähtää myyntiluvan hakemiseen

7. Kaupallistaminen

- Lääkeaineen tuotanto kaupallisessa mittakaavassa
- Jakelukanavat, markkinointi, lääkäreiden oppimiskäyrä



CDNF:n kehitysvaihe

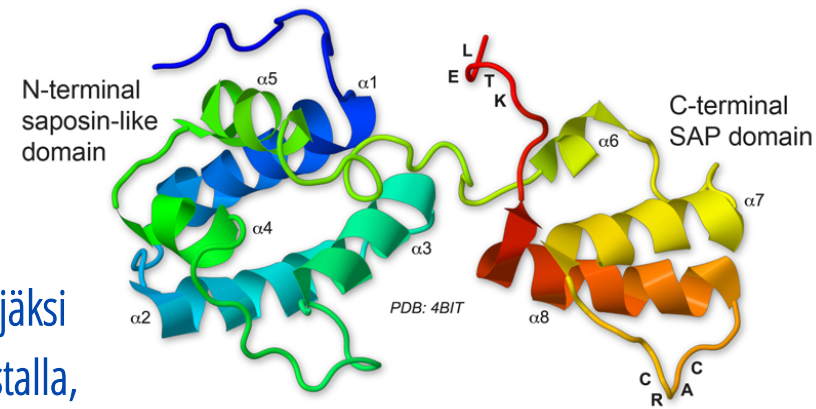
Tieteellinen näkökulma:
CDNF mahdollisena lääkkeenä
Parkinsonin taudin hoitoon

CDNF (Cerebral Dopamine Neurotrophic Factor)

- CDNF on solua ER-stressiltä (solulimakalvoston stressiltä) suojaava proteiini

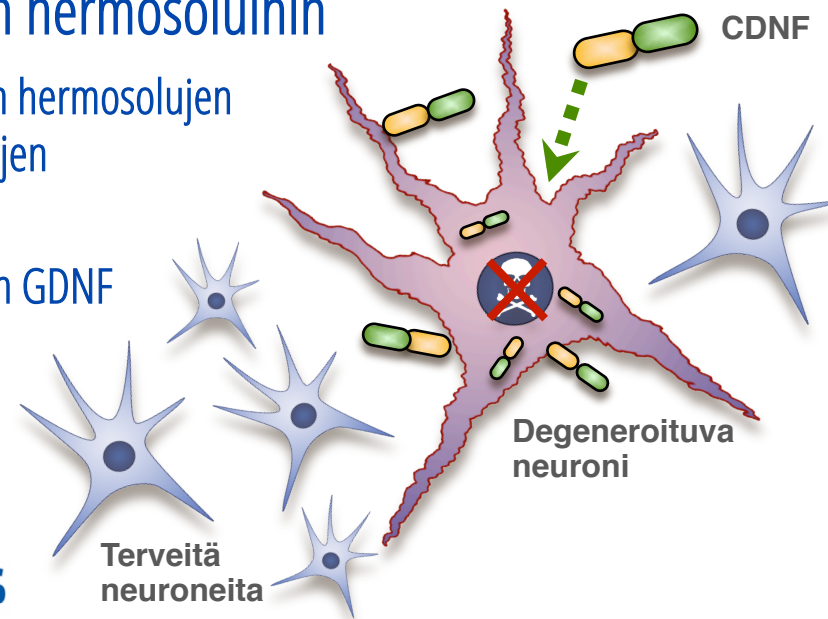
(Lindholm et al, Nature 448: 73-77, 2007)

- ✓ CDNF:ää ilmenee luontaisesti ihmisen aivoissa ja verenkierrossa
- ✓ CDNF on tunnistettu keskushermostolle spesifiksi hermokasvutekijäksi
- ✓ ER-stressi vaikuttaa monien kroonisten rappeumasairauksien taustalla, myös Parkinsonin taudissa hermosolukuolema on liitetty ER-stressiin



- CDNF:llä on selkeä suojavaikutus dopamiinia tuottaviin hermosoluihin

- ✓ Parkinsonin taudin eläinmalleissa CDNF on pystynyt palauttamaan hermosolujen kyvyn tuottaa dopamiinia ja kasvattaa mustatumakkeen menetettyjen hermosyiden tilalle uusia
- ✓ Prekliinisissä malleissa CDNF on tehokkaampi kuin kilpailijat kuten GDNF
- ✓ CDNF päätyy stressaantuneihin soluihin suojaten niitä ER-stressiltä ja solukuolemalta

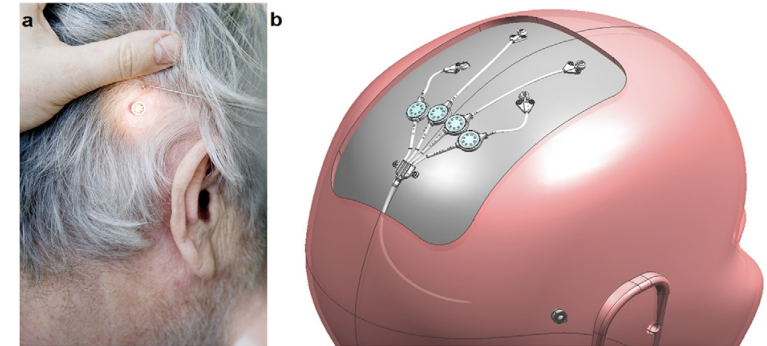


HERANTIS
PHARMA

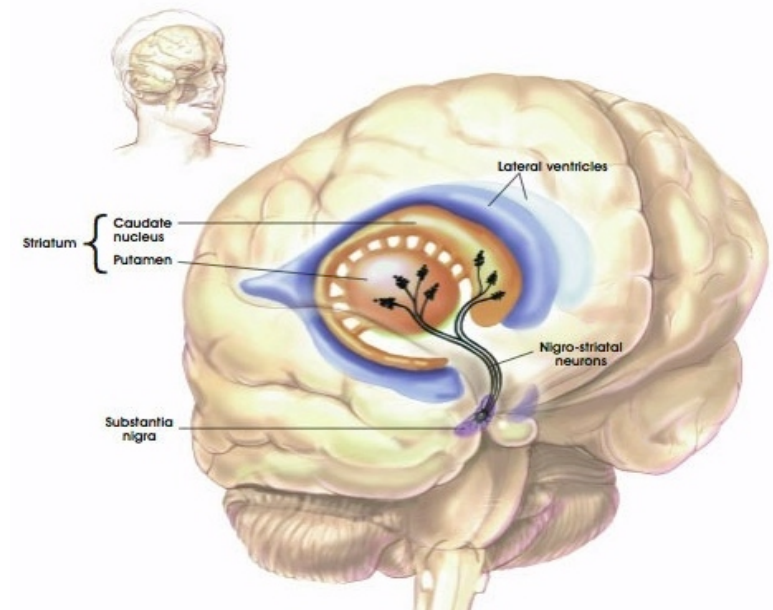
CDNF-proteiiniterapia Parkinsonin tautiin

- Terapeuttinen proteiini ei läpäise aivoveriestettä, joten se vaatii erityisen annostelutekniikan – suonensisäinen annostelu ei toimi
 - ✓ Parkinsonin taudissa dopamiinia tuottavat neuronit rappeutuvat pienellä alueella aivoissa: paikallinen annostelu mahdollista
- Ensimmäisessä CDNF-tutkimuksessa lääke on tarkoitus annostella neurokirurgisesti asennetun katetrin avulla
 - ✓ Varmistetaan, että lääkeproteiini päätyy sinne minne pitää
 - ✓ Kirurginen operaatio käytännössä sama kuin DBS-operaatio (Deep Brain Stimulation)
 - ✓ Myöhemmässä kehitysvaiheessa pyritään käyttämään potilasystävällisempiä antoreittejä
- CDNF leviää hyvin aivokudoksessa, toisin kuin kilpailijansa
 - ✓ Mahdollisen tehokkuuden kannalta kriittinen tekijä

Kuva: mahdollinen CDNF-antoreitti kehityksen 1. vaiheessa



Barua et al. J. Neurosci. Methods 214: 223-232, 2013.

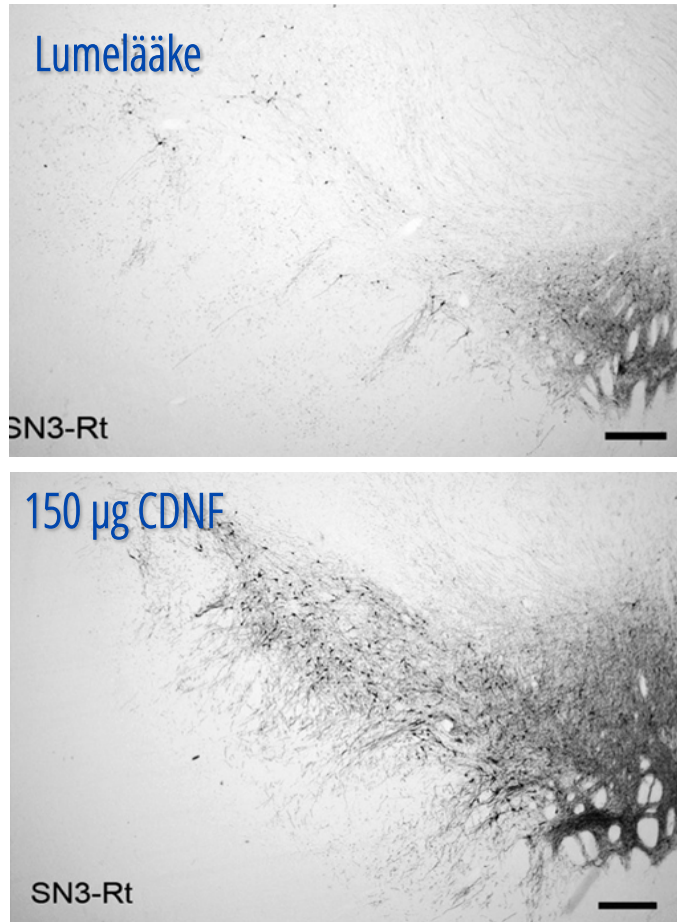


HERANTIS
PHARMA

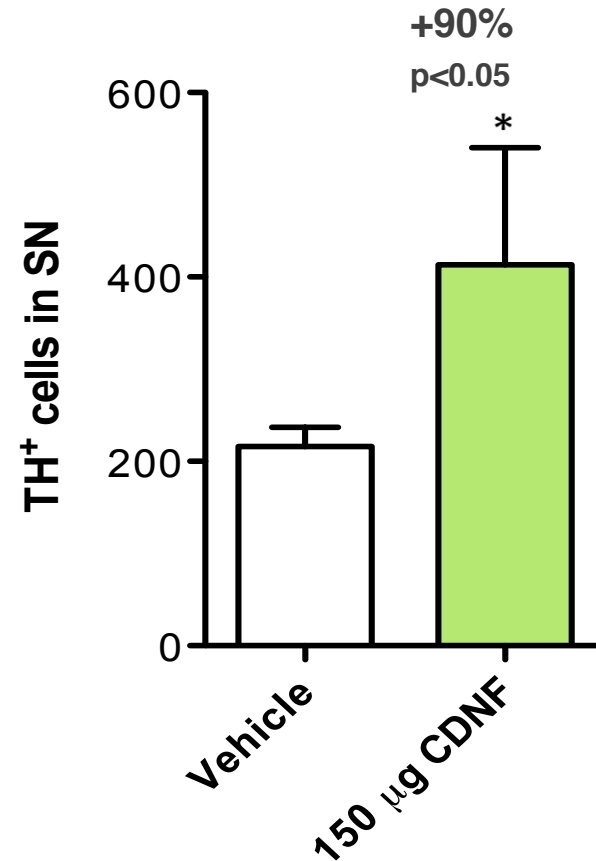
Parkinsonin taudin reesus-apinamalli ja CDNF

- Yhteisprojekti Pittsburghin yliopiston, Kentuckyn yliopiston ja Helsingin yliopiston kanssa
- Tutkimusta rahoitti mm. Michael J. Fox -säätiö
- Kuukausittainen CDNF-annostelu kolmen kuukauden ajan reesus-apinoille, joilla MPTP-syntyinen parkinsonismi
 - ✓ Vertailuryhminä lumelääke ja GDNF
- Seurattavia asioita mm:
 - ✓ Motoristen toimintojen parantuminen
 - ✓ Ei-motoriset oireet (tunkeutujatesti, motivaatio, kognitiiviset muutokset)
 - ✓ Muutokset dopamiinin ja dopaminergisten hermosyiden/solujen määrissä

CDNF lisäsi merkittävästi dopamiinia tuottavien hermosolujen määrää vaurioituneessa mustatumakkeessa (substantia nigra)



Vaurioituneen mustatumakkeen tyrosiinihydroksylaasi-värjäyksessä tumma väri näyttää dopamiinia tuottavat hermosolut



Vaurioituneessa mustatumakkeessa oli menetetty noin 80% dopamiinia tuottavista hermosoluista

Kolmen kuukauden CDNF-hoito kaksinkertaisti niiden määrän

CDNF paransi motoristen toimintojen lisäksi ei-motorisia toimintoja: motivaatio kasvoi, depressio väheni

- CDNF:llä hoidettujen eläinten depressiivinen käytös aleni merkittävästi “tunkeutujatestissä”
 - ✓ Mikään aiempi tunnettu hoito ei ole vaikuttanut depression tässä Parkinsonin taudin mallissa
- CDNF paransi motivaatiota
 - ✓ Wisconsin General Apparatus -analyysi
 - ✓ Alentunut motivaatio liittyi motorisiin ongelmiin
 - ✓ GDNF-hoito ei vaikuttanut motivaatioon, vaikka sekin paransi motorisia toimintoja jonkin verran
 - ✓ CDNF-hoito paransi motorisia toimintoja enemmän kuin GDNF, ja paransi motivaatiota ainoana tunnettuna hoitona
 - ✓ CDNF leviää aivoissa paremmin kuin esim. GDNF; annosteltua CDNF:ää löytyi motivaation kannalta keskeiseltä aivoalueelta (nucleus accumbens)

Valmistautuminen kliiniseen tutkimukseen

- Lääkeaine CDFN on tuotettu Suomessa lääketeollisuuden virallisten tuotantovaatimusten mukaisesti (“GMP” eli Good Manufacturing Practices)
- Viimeinen viranomaisten vaatima toksikologiatutkimus meneillään
- Lääkeaineen ja annostelulaitteen yhteensopivuuden varmistaminen käynnissä
- Tämän jälkeen kaikki viranomaisten vaatima aineisto lääkeaineen turvallisuudesta ja oletetusta potilashyödyistä on olemassa, jotta tutkimuslupaa voidaan hakea
- Tutkimuslupaa kliiniselle tutkimukselle haetaan heti kun tulokset on saatu, vuoden 2015 aikana sekä Suomessa että Ruotsissa

Alustava kliininen tutkimussuunnitelma

- Faasin 1(-2) satunnaistettu, sokkoutettu turvallisuustutkimus Suomessa ja Ruotsissa noin 18 Parkinsonin tautia sairastavassa potilaassa
 - ✓ Monissa lääketutkimuksissa on ensin terveitä vapaaehtoisia
 - ✓ Tässä tapauksessa ei eettisesti perusteltua, koska tutkimus vaatii kirurgisen toimenpiteen
- CDFN:n oletetun toimintamekanismin takia tutkimukseen haetaan potilaita, joiden tauti ei ole edennyt liian pitkälle (Hoehn & Yahr scale ≤ 3)
 - ✓ CDFN:n uskotaan suojaavan neuroneita ER-stressiltä ja auttamaan niitä toipumaan siitä
 - ✓ Mikäli tauti on edennyt pitemmälle, solukuolemaan ajautuneiden neuronien määrä voi olla liian suuri jotta CDFN:stä olisi hyötyä
- CDFN:n annostelu 4 viikon välein esimerkiksi 12 kuukauden ajan
 - ✓ Alkuvaiheessa osa potilaista saa lumelääkettä, jotta tehoa ja turvallisuutta voidaan verrata
 - ✓ Jatkossa kaikki potilaat saavat CDFN:ää, jotta kaikilla potilailla on mahdollisuus hyötyä tutkimuksesta

CDNF:n tulevaisuus

- Lääkekehityksessä tulevaisuuden ennustaminen on erittäin vaikeaa
 - ✓ Riippuu täysin ensimmäisen tutkimuksen tuloksista
 - ✓ Tällä toimialalla yllätykset ovat tavallisia ja ne voivat aiheuttaa viivästyksiä
 - ✓ Ensimmäiseen potilastutkimukseen sisältyy aina riskejä
 - ✓ Ihmiselle luontaisena CDNF:n riskejä voi pitää alhaisina – toisaalta kaikissa hoidoissa on haittansa
- Ensimmäisen kliinisen tutkimuksen tuloksia odotetaan vuonna 2017
 - ✓ Tutkimuksen varsinainen tarkoitus on osoittaa hoidon turvallisuus sekä nähdä viitteitä hyödyistä
 - ✓ Mikäli tutkimuksessa ei saada viitteitä tehokkuudesta, seuraavaa tutkimusvaihetta on vaikea perustella eettisesti ja taloudellisesti – ja voi olla mahdotonta löytää sille rahoitusta
 - ✓ Tulokset 18 potilaasta ovat tilastollisesti epävarmoja, joten tarvitaan laajempia tutkimuksia
- CDNF:n annostelutapoja kehitetään samaan aikaan
 - ✓ Tulevaisuudessa CDNF voidaan toivottavasti annostella ilman kirurgista toimenpidettä – kehitys kuitenkin vasta alussa

HERANTIS

PHARMA

Kiitos

18.03.15

www.herantis.com

20

© 2014 HERANTIS PHARMA Plc. All rights reserved.