



Aptahem mot kliniska studier med nästa generations blodproppshämmare

Publicerad 4 januari 2017

Aptahem utvecklar läkemedel som hämmar de biologiska mekanismer som kan ge upphov till blodproppstillväxt, koagulation och orsaka allvarliga tillstånd som t.ex. stroke. Dagens behandling av blodproppar utgörs generellt av läkemedel som också kan ge upphov till dödliga blödningar. Det finns således en mycket stor marknad för nya typer av anti-koagulativa läkemedel utan dessa allvarliga biverkningar. Tidiga resultat från prekliniska djurstudier tyder på att Aptahems primära läkemedelskandidat Apta-1 har potential att kunna bli en sådan ny behandling, och erbjuda en betydligt gynnsammare säkerhetsprofil än de läkemedel som finns idag. Bolaget planerar nu för att inleda kliniska studier i människa under 2017.

Stroke – en potentiellt dödlig konsekvens av blodpropp

Stroke är ett samlingsbegrepp för skador på hjärnan som orsakas av en blodpropp eller en blödning i hjärnan och sammantaget orsakar hjärt- och kärlsjukdomar så mycket som 30 procent av alla dödsfall i världen. Stroke är ett livshotande tillstånd som kräver omedelbar vård eftersom syrebrist i hjärnan kan ge bestående skador där den drabbade förlorar olika kroppsfunktioner som tal, rörelser, känsel och syn. De flesta som får en stroke är över 65 år, men inte heller yngre personer är helt förskonade. Risken att drabbas ökar till exempel vid högt blodtryck, om man lider av förmaksflimmer, har höga halter av blodfetter, är drabbad av diabetes eller är rökare.

Blödningsrisk en allvarlig bieffekt av blodproppsläkemedel

För att förebygga och behandla stroke, som i hög utsträckning har sin grund i välfärdssjukdomar, används olika läkemedel i stora doser. Dagens behandlingsalternativ är dock ofta förknippade med en ökad risk för allvarliga blödningar. Aptahems läkemedelskandidat Apta-1 skiljer sig här på ett positivt sätt gentemot befintliga blodproppshämnande läkemedel på marknaden genom att ha en potentiellt låg risk för att orsaka blödningar. Detta indikeras av de tidiga prekliniska studieresultat i djurförsök som gjorts under året. Bolaget har som målsättning att kunna bekräfta resultaten i kommande fas I-studier i människa under 2017.

Apta-1 visar lovande resultat i prekliniska studier

I de prekliniska djurstudier som genomförts med Apta-1 har man bland annat kunnat konstatera att inte ens doser som är 100 gånger högre än den tänkta behandlingsdosen i människa – omräknat från studie i musmodell – gav negativa sidoeffekter eller toxicitet. Resultat från de prekliniska studierna indikerar också andra positiva nyckelegenskaper som att Apta-1 kan reducera blodproppars storlek och potentiellt även lösa upp befintliga blodproppar.

Flera tillämpningsområden

Apta-1 har, utöver stroke, även potential att behandla och förebygga sjukdomar som orsakas av blockering av blodkärlen såsom hjärtsvikt och -infarkt liksom lungemboli, men skulle också kunna användas vid kirurgiska ingrepp och s.k. traumasjukvård, där blodets koagulationsmekanism ibland kommer

i obalans. Vid sådana ingrepp övervakas patienten för att man snabbt ska kunna motverka koagulering med blodproppshämmande medel. Även medicinsk behandling vid t.ex. cancer kan ge upphov till onormal koagulering av blodet, liksom även cancersjukdomen själv.

Aptahems initiala målsättning är dock att effektivt kunna motverka och behandla hjärt- och kärlsjukdomar, i synnerhet stroke, med få eller inga biverkningar jämfört med de behandlingar som idag finns tillgängliga. I utvecklingsarbetet med Apta-1 ligger fokus nu på att utvärdera och dokumentera kandidatens verkningsmässiga egenskaper och säkerhetsprofil fullt ut, vilket är ett regulatoriskt krav som måste uppfyllas innan man kan genomföra kommande kliniska studier.

Positiva anti-inflammatoriska egenskaper undersöks

En mycket intressant egenskap hos Apta-1, utöver att utvärdera de koaguleringshämmande effekterna är substansens anti-inflammatoriska effekter. I prekliniska in vitro- och in vivo-studier, tillsammans med bolagets amerikanska samarbetspartner Hooke Laboratories i Boston, har man kunnat visa goda anti-inflammatoriska effekter av Apta-1 i jämförelse med ett av de globalt mest föreskrivna läkemedlen mot inflammatoriska sjukdomstillstånd, dexametason.

De prekliniska resultat man sett hittills tyder på att Apta-1 har en fördelaktig verkningsprofil och tydligt skiljer sig från det jämförda läkemedlet dexametason genom att hämma ett antal inflammatoriska faktorer. Man har även noterat en starkt stimulerande verkan på vissa delar av kroppens egna antiinflammatoriska respons.

Dubbla verkningsmekanismer höjer potentialen

För Aptahem som bolag vore det en enorm framgång om man kan bekräfta de positiva indikationer man sett i prekliniska studier. Utmaningen ligger i att lyckas överföra resultaten och verifiera dessa i kommande studier i människa. Om bolaget kan fastslå att Apta-1 både har potential att motverka och behandla

blodproppar, samt dessutom hämma den skadliga inflammationen som startar efter blodproppslösningen – kombinerat med en gynnsammare säkerhetsprofil än befintliga läkemedel på marknaden – är förutsättningarna goda för att skapa ett överlägset läkemedel och uppnå ett gynnsamt avtal med Big Pharma. Allt fler vetenskapliga bevis läggs fram för att många koagulationsrubbningsinitieringar av inflammatoriska mekanismer, m.a.o. kan Apta-1 vara unik med att motverka initiala inflammatoriska mekanismer, liksom de sekundära koagulationsproblemen. Ännu återstår dock en hel del datainsamling innan sådana bevis, som givetvis måste vara statistiskt säkerställda, kan presenteras.

Xarelto – marknadsledare som kan leda till allvarliga biverkningar

För att sätta perspektiv på marknadspotentialen för Apta-1 vid en framgångsrik fortsatt utveckling är det intressant att titta på några av dagens befintliga behandlingsalternativ på marknaden. Läkare ordinerar i dagsläget till exempel blodförtunnaren Xarelto (rivaroxaban) till patienter för att minska risken för blodproppar som kan orsaka en stroke. Läkemedlet tillverkas av Bayer och marknadsförs av Johnson & Johnsons pharma-enhet Janssen.

Enligt Pharmaceutical Market drog Bayer år 2013 in drygt 2 miljarder dollar från försäljningen av Xarelto. 2014 hade försäljningen ökat till drygt 3,6 miljarder dollar. Mycket lite talar för att man kommer tvingas sänka denna prognos under de kommande åren – såvida inget bättre och säkrare läkemedel tar sig in på marknaden.

Stora risker för inre blödningar

Xareltos stora försäljningsframgångar bromsas uppenbarligen inte av att läkemedlet har allvarliga sidoeffekter och är förknippat med ökad risk för inre blödningar. 2014 kunde Institute for Safe Medicine Practices rapportera att nästan 700 personer drabbats av biverkningar från Xarelto, inklusive blödningar, enbart under det första kvartalet året

dessförinnan. Stämningansökningar har lämnats in mot läkemedelsjätten Bayer som tillverkar läkemedlet, av patienter som menar att de inte hade blivit nog varnade om riskerna. Enligt en av dessa stämningansökningar dog en man av hjärnblödning då han tog Xarelto och läkarna inte klarade att stoppa blödningen. Sammantaget menar många målsägande att man blivit vilseledda om riskerna för att drabbas av livshotande blödningar.

Ytterligare en risk med att ta Xarelto, är att patienter som skall genomgå en operation måste sluta ta läkemedlet åtminstone 24 timmar före ingreppet för att undvika komplikationer. Dessutom ökar risken att gravida kvinnor får blödningar om de tar detta läkemedel. Även i detta hänseende har Apta-1 en konkurrensfördel genom att det är mer lämpat att tas vid just kirurgiska ingrepp och akutsjukvård, men som sagt även samt vid sjukdomar som cancer där blod riskerar att koagulera.

Pradaxa – ytterligare en storsäljare förknippad med blödningsrisker

Ett annat läkemedel som Aptahems läkemedelskandidat Apta-1 kan benchmarkas mot är Boehringer Ingelheims Pradaxa. För sex år sedan erhöll denna blodförtunnare grönt ljus av FDA efter en jämförelse med det generiska warfarin (Waran) hos personer med oregelbunden hjärtrytm vid förmaksflimmer. Pradaxa visade sig vara minst lika effektivt som warfarin för att förhindra stroke orsakat av blodproppar. Möjligen – trodde man då – orsakade läkemedlet också färre blödningar. Dessutom var det lättare att använda.

Sedan dess har studier av Pradaxa dämpat entusiasmen för läkemedlet. En undersökning publicerad i JAMA Internal Medicine visade så sent som förra året att av 9400 patienter, varav 1300 hade ordinerats Pradaxa och resterande tog warfarin, fick den förra gruppen 9 procent större blödningar jämfört med warfaringruppen. Å andra sidan visade en ny jämförande studie omfattande över 118000 patienter som behandlats med antingen Xarelto eller Pradaxa, och som publicerades så sent som i oktober i år i samma

tidskrift, att risken för blödningar var signifikant högre för patienter som tog Xarelto.

Fortsatt miljardförsäljning – trots rättstvist efter 500 dödsfall

I augusti 2012 gick fler än 3,7 miljoner amerikanska patienter på behandling med Pradaxa. Året dessförinnan spenderade Boehringer Ingelheim 464 miljoner dollar på att marknadsföra läkemedlet, vilket lönade sig. Enbart under det första kvartalet 2012 nådde den globala försäljningen 209 miljoner dollar. Men bara två år efter att Pradaxa började säljas klandrades tillverkaren för över 500 dödsfall efter okontrollerbara blödningar. Under 2014 förlikades Boehringer Ingelheim med fler än 4000 av dessa patienter och betalade totalt 650 miljoner dollar till deras dödsbon. Företaget medgav dock inte att läkemedlet hade orsakat dödsfallen utan framhöll snarare dess fördelar kontra riskerna för negativa biverkningar.

Dessa risker till trots fortsätter Pradaxa säljas, och en årsförbrukning av läkemedlet kostar drygt 3000 dollar i USA. Enbart under första halvåret 2016 uppgick Boehringers försäljning av Pradaxa till 650 miljoner euro.

Andra blodförtunnande medel

Under årtionden har det bästa sättet att förebygga stroke från förmaksflimmer varit att ta warfarin (Waran). Behandling med warfarin kräver dock regelbundna blodprov för att se till att koncentrationen av läkemedlet i blodet antingen inte är för högt, vilket ökar risken för blödningar, eller för lågt, vilket riskerar att leda till en stroke. Dessutom måste patienten vara uppmärksam på sitt födointag, eftersom för mycket vitamin K kan motverka warfarin.

Ett annat läkemedel Aptahem jämför sin läkemedelskandidat mot, är Heparin. Heparin används för att förebygga och behandla blodproppar i venerna, artärerna, eller lungorna, och ges ofta till personer med förmaksflimmer, djup ventrombos, lungemboli, vissa blodproppssjukdomar, och säng- eller rullstolsbundna personer. Det används vid dialys, blodtransfusioner och

blodprovstagning. Det ges även före operation för att minska risken för blodproppar. Heparin godkändes av Food and Drug Administration (FDA) redan 1939.

Immunologiska biverkningar

En allvarlig bieffekt av heparin är heparininducerad trombocytopeni (HIT), som orsakas av en immunologisk reaktion som gör blodplättarna till ett mål för det immunologiska svaret, vilket resulterar i nedbrytningen av blodplättar, som orsakar trombocytopeni. Detta tillstånd går vanligen tillbaka då man slutar ta läkemedlet, och kan i allmänhet undvikas med hjälp av syntetiska hepariner. Som med många läkemedel, kan överdoser av heparin vara dödlig. Även Heparin kan orsaka blödningar.

BioStocks kommentar: Hög riskfaktor hos marknads godkända läkemedel ger stor marknadspotential

Apta-1 delar vissa egenskaper med det marknadsledande läkemedlet Xarelto och även med Heparin, som är ett av de mest använda läkemedlen för förebygga blodproppar. Aptahem menar dock att deras läkemedelskandidat har helt nya egenskaper jämfört med konkurrenterna, och en av de viktigaste är som tidigare nämnts frånvaron av biverkningar.

En gynnsam biverkningsprofil kopplad till den verk samma substansen i ett läkemedel är alltid en viktig konkurrensfaktor gentemot andra godkända läkemedel, samtidigt som det kan vara en starkt bidragande faktor för att erhålla ett positivt besked efter ansökan om marknadsstillstånd hos respektive marknadsregulatoriska myndighet.

Att kunna påvisa en minst lika god, eller optimalt sett

ännu bättre effektivitet än konkurrenterna är också starkt värdehöjande och naturligtvis potentiellt avgörande för att lyckas attrahera en licenspartner eller locka en större aktör till ett uppköp av en lovande läkemedelskandidat.

Aptahem informerade i sitt senaste nyhetsbrev om att man har introducerat Apta-1 och dess anti-trombotiska effekter till ett antal nya läkemedelsföretag under det senaste året, såväl större aktörer som mindre specialiserade bolag. Man upprätthåller dialogen med de bolag man har kontakt med genom återkommande uppdateringar av utvecklingsläget, och enligt uppgift är intresset från bolagen som följer utvecklingen av Apta-1 mycket stort. Bolaget arbetar parallellt med den fortsatta utvecklingen med att träffa och knyta kontakter med nya intressenter, och bland annat har man under den gångna hösten genomfört ett stort antal möten och medverkat på branschevenemang, konferenser och partneringevent där man träffat såväl möjliga samarbetspartners som internationella investerare i både USA och Europa.

De positiva prekliniska resultat som Apta-1 uppvisat ger tydliga indikationer om att Aptahem är något intressant på spåren. Bolaget arbetar nu målmedvetet för att underbygga, bekräfta och dokumentera dessa resultat inför nästa värdehöjande steg i utvecklingen – steget in i klinik och kommande studier i människa, samtidigt som man aktivt underhåller sina kontakter med möjliga tagare av projektet. Framåtskridandet in i kliniska studier i människa torde följas med stort intresse av dessa aktörer, och även BioStock följer med spänning den fortsatta utvecklingen för bolaget under 2017.