

# Nyhetsbrev

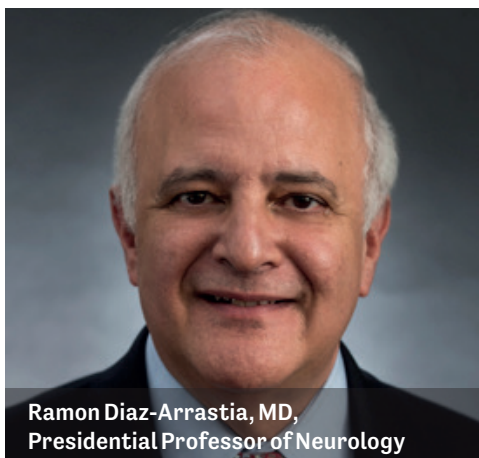
Juli 2017

## Traumatiska hjärnskador – ett växande problem

*Traumatisk hjärnskada, TBI, är ett stort folkhälsoproblem som drabbar individer i alla åldrar, även i Nordamerika och Europa där förekomsten av TBI är lägre än i fattigare områden. Enligt världshälsoorganisationen WHO förespås TBI, genom att antalet fall ökar brant i låg- och medelinkomstländer (majoriteten till följd av trafikolyckor), att 2020 vara den tredje vanligaste orsaken till dödsfall eller funktionsnedsättning.*

Antalet personer som drabbas av TBI ökar stadigt och den personliga inverkan är alltid svår att bedöma då varje olyckstillbud har ett individuellt förlopp. TBI kan ge allt från en lätt neuropsykologisk nedsättning till ett allvarligt neurologiskt handikapp. Därutöver kan epilepsi, depression och huvudvärk förekomma med behov av livslång behandling. TBI påverkar även närstående och försäkringssystem.

I samband med den pågående NeuroTrauma-konferensen pratade vi med Ramon Diaz-Arrastia, MD, Presidential Professor of Neurology på Penn's Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, USA. Hans banbrytande forskning fokuserar på förståelsen av de molekylära, cellulära och vävnadsspecifika mekanismerna kring sekundär nervskada och neuroregeneration, speciellt genom utveckling av biomarkörer. Hans senaste arbete utforskar med hjälp av MRI (magnetkameraundersökning), funktionell MRI och PET-scanning, multipla komplexa mekanismer involverade i traumatisk hjärnskada. Han studerar även kombinationen av olika biomarkörer för att bättre förutsäga patientens prognos efter en traumatisk hjärnskada och för att utveckla nya behandlingar.



Ramon Diaz-Arrastia, MD,  
Presidential Professor of Neurology

Ramon Diaz-Arrastia är huvudförfattare av fler än 135 vetenskapliga originalartiklar och över 30 översiktsartiklar och bokkapitel. Diaz-Arrastia har lett stora forskningsprojekt finansierade av bland annat National

Institutes of Health (NIH) och Department of Defence (DOD) deltagit i expertpaneler vid amerikanska Institute of Medicine, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institute of Aging och DOD.

### – Vilka tillgängliga behandlingar finns i dagsläget för en person som drabbats av TBI?

I dagsläget ges enbart symptomlindring. Det amerikanska läkemedelsverket har hittills

inte godkänt någon behandling som kan förändra naturlförloppet vid återhämtning efter en traumatisk hjärnskada.

### – Hur skulle en TBI-behandling såsom NeuroSTAT förändra nuvarande behandlingsmöjligheter i området?

En behandling som kan minska nervcellsöd och/eller stimulera återkomst av nervcellsfunktion vore omvälvande. Detta har under de senaste 25 åren varit den heliga gralen i fältet, sedan det först visades i djurförsök att en farmakologisk behandling kan begränsa

nervcellsdöd efter TBI (och efter andra akuta neurologiska skador). Även om dessa prekliniska resultat visar på en effekt, har resultatet ännu inte kunnat upprepas i kliniska studier. Detta är sannolikt till följd av att de prekliniska modellerna inte till fullo speglar den heterogenitet och komplexitet som finns vid TBI i människa. Det går inte att fullt ut översätta kritiska parametrar såsom doser, tidpunkt och behandlingstid mellan djur och människa utan att introducera felkällor. Det vi (och andra) gör nu är att använda olika imaging-tekniker och biomarkörer för att identifiera patienter med en viss typ (endofenotyp) av skada och på så sätt visa att vi slår mot rätt mål molekyl och kan uppmäta en fysiologisk effekt.

**– Har ni sett några effekter på förekomsten av TBI givet att säkerhetssystemen i trafik och sportsammanhang ständigt förbättras?**

Det har under de senaste 25 åren skett en dramatisk nedgång i i-länderna vad gäller TBI-orsakade dödsfall, framförallt på grund av mer trafiksäkra bilar, bilbältesanvändning, airbags etc. Antalet TBI-patienter som behövs läggas in på sjukhus är dock oförändrad (cirka 300 000/år i USA). De senaste tio åren har det skett en dramatisk ökning av akutfall (från cirka 2 miljoner/år till 3 miljoner/år i USA), vilket speglar en ökad medvetandegrad om vikten att behandla även lättare TBI. Majoriteten av de ökade antalet akutfallen härrör från lätt TBI. I utvecklingsländerna har man inte kunnat mäta någon minskning i antal dödsfall eller funktionsnedsättning efter svår TBI, utan där förekommer det dubbelt så ofta som i i-länderna.

**– Vad skulle du säga är NeuroSTATs största konkurrensmässiga fördel?**

Det finns omfattande preklinisk dokumentation kring cyklosporins effekt. Det finns även betydande dokumentation runt dess verkningsmekanism, vilket kan underlätta utvecklingen och valideringen av prediktiva och farmakologiska biomarkörer. Vidare är cyklosporin en välkänd substans med en etablerad och fördelaktig säkerhetsprofil.

**– Hur tror du att utformningen av de kliniska studierna kommer att förändras de närmaste åren?**

Förbättringar avseende utformning av kliniska prövningar har varit fokus för den kliniska forskningen i TBI-fältet de senaste 10+ åren, efter att stora och väl

genomförda kliniska studier misslyckats med att visa effekt för substanser som dessförinnan visats effektiva i prekliniska modeller. Kontentan av flertalet workshops och expertkommitté-sammanträden med NIH och Department of Defence genom åren, är att biomarkörer skall användas i redan tidiga kliniska studier för att studera substansers effekt. Dessa tidiga kliniska studier bör använda biomarkörer för att visa att behandlingen riktas rätt och för att påvisa biologisk effekt. Eftersom en biomarkör bättre speglar substansens biologiska effekt än motsvarande kliniska studieparametrar, kan sådana studier uppnå statistiskt säkerställda resultat redan vid ett lägre patientantal. Biomarkörer kan även vara användbara för att finjustera viktiga parametrar såsom dos, tid och behandlingstid innan man startar stora, dyra fas III-studier.

**– Rent generellt, vad mer kan göras för att förbättra patienters prognos och minska den globala förekomsten av TBI?**

Givet den heterogenitet (olika typer av skador) och multipla patologi man ser vid TBI, vilken bidrar till att nervcellerna bryts ner efter skadan, är det troligt att kombinationsbehandling kan komma behövas för att optimera tillfrisknandet. Sådana behandlingar bör vara individuellt anpassade till den specifika typen av skada hos den enskilda patienten. Läkemedelsutveckling måste ske parallellt med utvecklingen av prediktiva och farmakodynamiska biomarkörer.

**Om TBI**

Traumatisk hjärnskada (TBI) uppkommer efter externt våld mot huvudet där nervcellerna tar omedelbar skada. Skadan förvärras under flera dagar efter traumat, vilket i många fall får en väsentligt negativ effekt på den totala skadeverkningskraften. För närvarande finns det inga godkända behandlingar för att förebygga dessa sekundära skador. I USA drabbas årligen cirka 2,2 miljoner människor, vilket ger upphov till mer än 50 000 dödsfall och 280 000 sjukhusvistelser. De direkta och indirekta kostnaderna i samband med TBI uppskattas till cirka 60 miljarder dollar, och ett stort antal patienter drabbas av en måttlig eller svår funktionsnedsättning som kräver intensivvård och olika former av stöd ([www.nih.gov](http://www.nih.gov)). Förhoppningen är att bättre förebyggande behandlingsformer, exempelvis NeuroSTAT, av de sekundära skadorna vid TBI kan leda till ökad överlevnad och betydligt förbättrad livskvalitet och funktion efter skada.

# NeuroVive presenterar på 35th Annual NeuroTrauma Symposium

**Michael Karlsson**, läkare och forskare på NeuroVive presenterar på konferensen NeuroTrauma resultat från prekliniska studier, genomförda i samarbete med University of Pennsylvania, Penn, relaterade till TBI-projektet med NeuroSTAT.



NeuroVive har i samarbete med Penn utvärderat effekten av läkemedelskandidaten NeuroSTAT i en icke-klinisk experimentell modell av TBI. Information erhöles om NeuroSTATs farmakokinetik i denna sjukdomsmodell genom prover från blod, ryggmärgsvätska och hjärna, vilka visar att NeuroSTAT passerar blod-hjärnbarriären.

Studierna innefattade såväl mätning av olika effektparametrar kopplade till mitokondriell funktion och metabolism som avancerade translationella magnetkameramätningar, viktiga i utformningen av nästa kliniska studie. De positiva resultaten visar att adekvata, dos-beroende koncentrationer kan mätas i blod och att NeuroSTAT når sitt målorgan, det centrala nervsystemet (CNS). I de experimentella TBI-studierna minskade omfattningen av hjärnskadan, mätt med magnetkamera, signifikant (35% minskning) efter behandling med NeuroSTAT.

Därutöver påvisade dessa studier positiva förändringar i hjärnans energimetabolit-nivåer och förbättrad mitokondriell funktion samt minskad produktion av fria radikaler.

## Om TBI

Traumatisk hjärnskada (TBI) uppkommer efter externt våld mot huvudet där nervcellerna tar omedelbar skada. Skadan förvärras under flera dagar efter traumat, vilket i många fall får en väsentligt negativ effekt på den totala skadeverkningen. För närvarande finns det inga godkända behandlingar för att förebygga dessa sekundära skador. I USA drabbas årligen cirka 2,2 miljoner människor, vilket ger upphov till mer än 50 000 dödsfall och 280 000 sjukhusvistelser. De direkta och indirekta kostnaderna i samband med TBI uppskattas till cirka 60 miljarder dollar, och ett stort antal patienter drabbas av en måttlig eller svår funktionsnedsättning som kräver intensivvård och olika former av stöd ([www.nih.gov](http://www.nih.gov)). Förhoppningen är att bättre förebyggande behandlingsformer, exempelvis NeuroSTAT, av de sekundära skadorna vid TBI kan leda till ökad överlevnad och betydligt förbättrad livskvalitet och funktion efter skada.

# NeuroVive välkomnar nya styrelseledamöter

Vid årsstämman den 27 april invaldes två nya styrelseledamöter, Jan Törnell och David Beijer. I detta nyhetsbrev talar vi med Jan Törnell, docent, adjungerad professor och läkare med 20 års erfarenhet, för att få hans syn på den nya rollen som styrelseledamot och hur han ser på NeuroVives framtid.



## Vad fick dig att tacka ja till styrelseuppdraget i NeuroVive?

– Det känns spännande att vara med och öppna upp bolaget mot ett nytt terapiområde – onkologi – där det finns stora medicinska behov och många nya spännande möjligheter. Isynnerhet när vi kan arbeta både ur ett mitokondriellt och ett metaboliskt perspektiv.

## Vad är det mest spännande med bolaget?

– Jag har sett utifrån, och än mer nu när jag är på väg ”in”, att den vetenskapliga kompetensen i bolaget, både internt och i form av externa partners, är mycket hög. Det fina med NeuroVive är att detta kombineras med ett starkt management med ett utvecklat och affärsmässigt driv.

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

– I första hand strategifrågorna där det gäller att kombinera den medicinska kunskapen med både de vetenskapliga rönen och den kommersiella insikten. Med min bakgrund och erfarenhet som läkare, vetenskapare och strategiansvarig i industrin, blir det naturligt att fokusera på skärningspunkten mellan medicinska behov, vetenskaplig rön och affärsmässiga förutsättningar.

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

– På AstraZeneca satt jag i ledningsgruppen för affärsområdena onkologi och infektion. Där handlade det både

om att bedöma potentialen i de egna projekten och att bedöma och värdera projekt för inlicensiering eller förvärv. Det gör att jag har ett utvecklat affärsperspektiv ifrån ”tagarsidan”. Sedan har det också medfört att jag har ett mycket omfattande och relevant internationellt kontaktnätverk att tillföra NeuroVive.

## Vilka ser du som de största utmaningarna?

– Det handlar om att ständigt balansera utvecklings- och affärsmöjligheterna på kort och lång sikt.

## Vad tror du NeuroVive är om fem år?

– Då har vi någon eller några produkter färdiga ute på marknaden i någon nischindikation. Det kommer att vara inom områden där både marknadsföring, distribution och logistik kring produkterna går att hantera utan att NeuroVive blir ett jätteföretag rent organisatoriskt. Jag är också övertygad om att vi då har genererat ett flöde av projekt, där somligt licencierats ut eller sålts och somligt har tillkommit.

**Jan Törnell**, född 1960, är docent, adjungerad professor och läkare med 20 års erfarenhet från olika seniora positioner inom läkemedelsindustrin, såväl i Sverige som internationellt. Jan var tidigare Vice President på AstraZeneca Oncology & Infection (2009–2011) och Vice President Translational Medicine (2006–2008). Direktör på AstraZeneca Discovery 1999–2005 och på Astra 1996–1999. Jan är chefredaktör för Drug Discovery Today – Disease Models som publiceras av förlaget Elsevier. Huvudhandledare till flertalet doktorander, författare till över 80 vetenskapliga publikationer samt uppfinnare till 6 stycken patent. Jan är idag adjungerad professor på institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska Akademin, Göteborgs Universitet. Styrelseordförande i LIDDS AB, Glactone Pharma AB och Glactone Pharma Development AB. Styrelseledamot i Stayble AB och Diaprost AB. VD för Oncorena AB och Innoext AB. Partner i P.U.L.S. AB.

#### Konferensdeltagande juli – september 2017

- *35th Annual NeuroTrauma Symposium*: Snowbird, Utah, USA, 9-12 juli. TBI-posterpresentation av Michael Karlsson, forskare på NeuroVive.
- *Military Health System Research Symposium (MHSRS)*, August 27-30. Muntlig TBI-posterpresentation av Michael Karlsson.
- *Rodman & Renshaw*, New York, USA, 10-12 september. Företagspresentation och möten.
- *Nordic Life Science Days*, Malmö, 12-14 september.



#### OM NEUROVIVE

NeuroVive Pharmaceutical AB är ett ledande företag inom mitokondriell medicin, med ett projekt i klinisk fas II för behandling av måttlig till allvarlig traumatisk hjärnskada (NeuroSTAT®) och ett projekt i klinisk fas I (KL1333). Forskningsportföljen omfattar ett flertal projekt i sen upptäcktsfas vilka spänner över områden som genetiska mitokondriella sjukdomar och cancer samt neurologiska och metabola sjukdomar såsom NASH. Bolagets strategi

innefattar egen utveckling av läkemedel för sällsynta sjukdomar, genom den kliniska utvecklingsfasen hela vägen ut på marknaden. För de av bolagets projekt som riktar sig mot stora indikationer med hög potential är strategin utlicensiering i preklinisk fas. NeuroVive är noterat på Nasdaq Stockholm (kortnamn: NVP). Aktien finns även tillgänglig för handel i USA på marknadsplatsen OTCQX Best market (OTC: NEVPF).