

Shape the future of healthcare.



Celuj w innowacje

perspektywa firmy farmaceutycznej na
rynku kapitałowym

8.12.2016r.



Wyniki Q3 2016

Strategie R&D w firmie biofarmaceutycznej

CP R&D 2016





Agenda

Wyniki Q3 2016

Strategie R&D w firmie biofarmaceutycznej

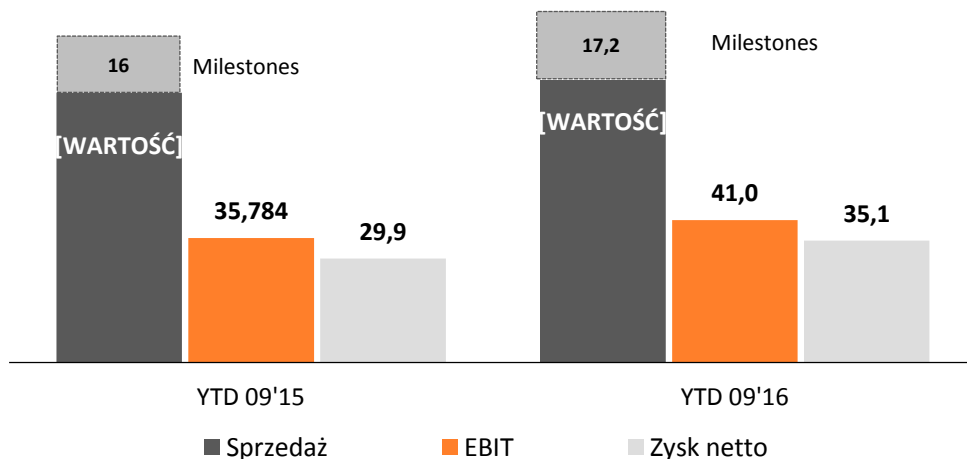
CP R&D 2016





Wyniki po 3-ch kwartałach 2016

Kontynuacja dynamiki wyników finansowych



- Wzrost przychodów ze sprzedaży wynikający ze zwiększenia skali działalności oraz rozpoczęcia produkcji i sprzedaży leku Salmex na rynkach zagranicznych
- Znaczące pozycje milestone z tytułu zawartych umów partneringowych na lek Salmex poza granicami Polski (Lupin, Glenmark, Simcere)
- Dodatkowe wartości milestones do zrealizowania w kolejnych okresach w zależności od tempa procesów rejestracji Salmex na rynkach zagranicznych
- Znaczący wzrost EBIT i zysku netto
- Spółka wygenerowała 35,1 mln zł zysku netto w ramach 3-kwartałów 2016 roku



Stabilny portfel produktowy

Wyłącznie leki o statusie Rx

Leki refundowane

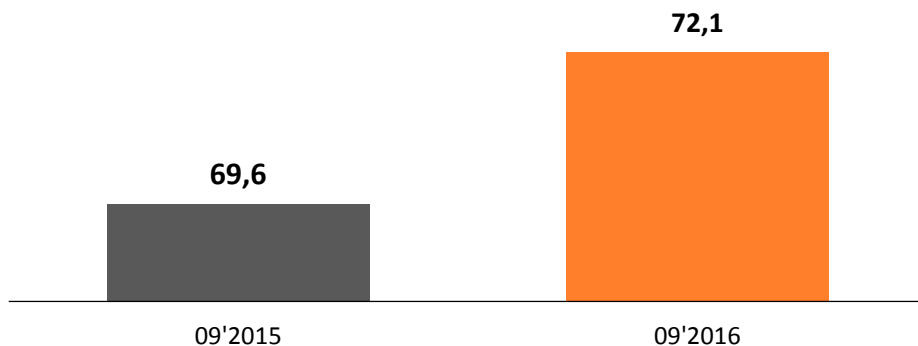
~ 4 % wzrost wartości

Obniżki poziomów cen urzędowych na początku 2016 roku

Konkurencyjne środowisko biznesowe

Działalność regulowana prawnie

Dynamika sprzedaży krajowej (YTD 09'16)





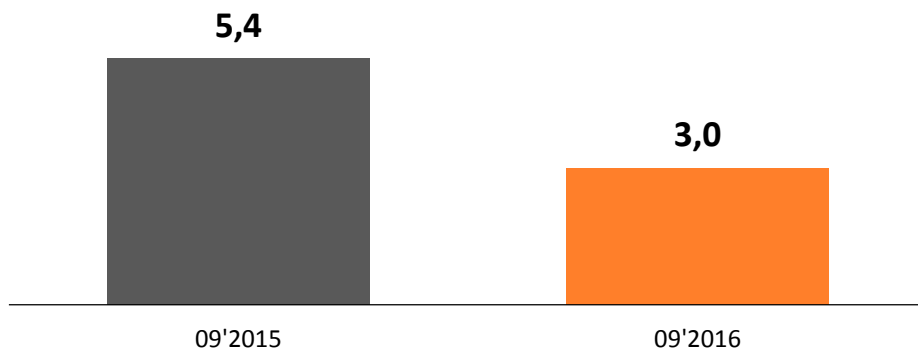
Współpraca z Polfarmex S.A.

Asaris, Donepezil, materiały

Wartości neutralne dla P&L

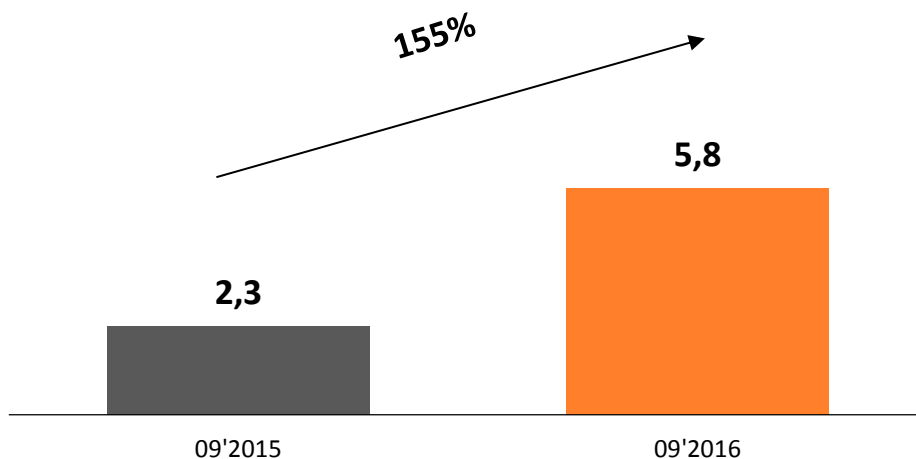
Działalność wygasająca

Dynamika produkcji i sprzedaży kontraktowej (YTD 09'16)





Dynamika sprzedaży eksportowej (YTD 09'16)



Kluczowy obszar rozwoju

Aromek – Pakistan, Turcja

Salmex – Austria, Litwa, Chorwacja, Gruzja, Bośnia

Salmex - ok. 200.000 inhalatorów

Efekt kuli śnieżowej

EUR, USD

Dynamika zmian

Oczekiwane rejestracje na znaczących rynkach w 2017 roku



Ekspansja na rynki zagraniczne

 Polska 2012	 Gruzja 2015	 Chorwacja 2015	 Austria 2015	 Litwa 2015	 Francja 2017	 Hiszpania 2017	 Portugalia 2017
--	---	--	--	---	--	--	---



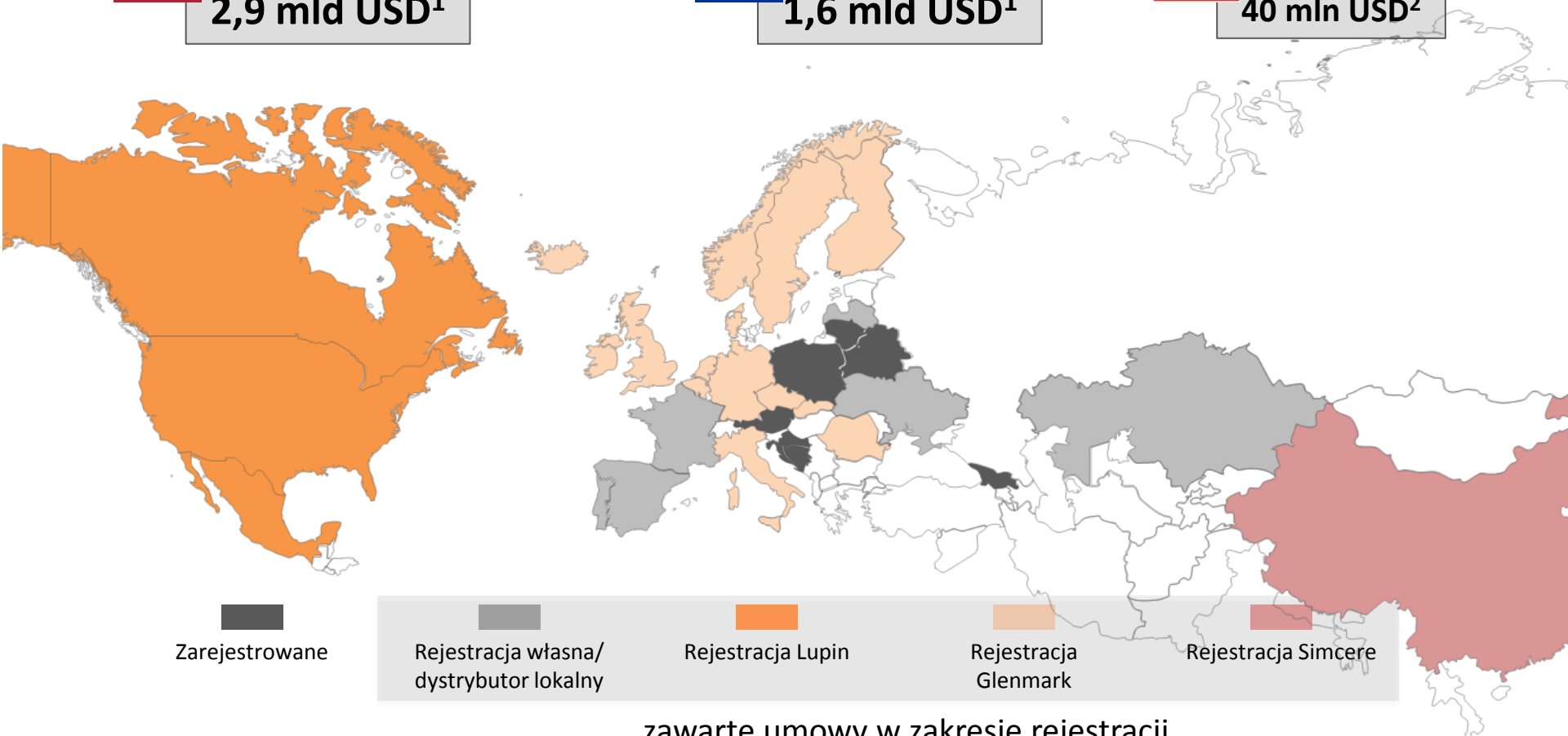
2,9 mld USD¹



1,6 mld USD¹



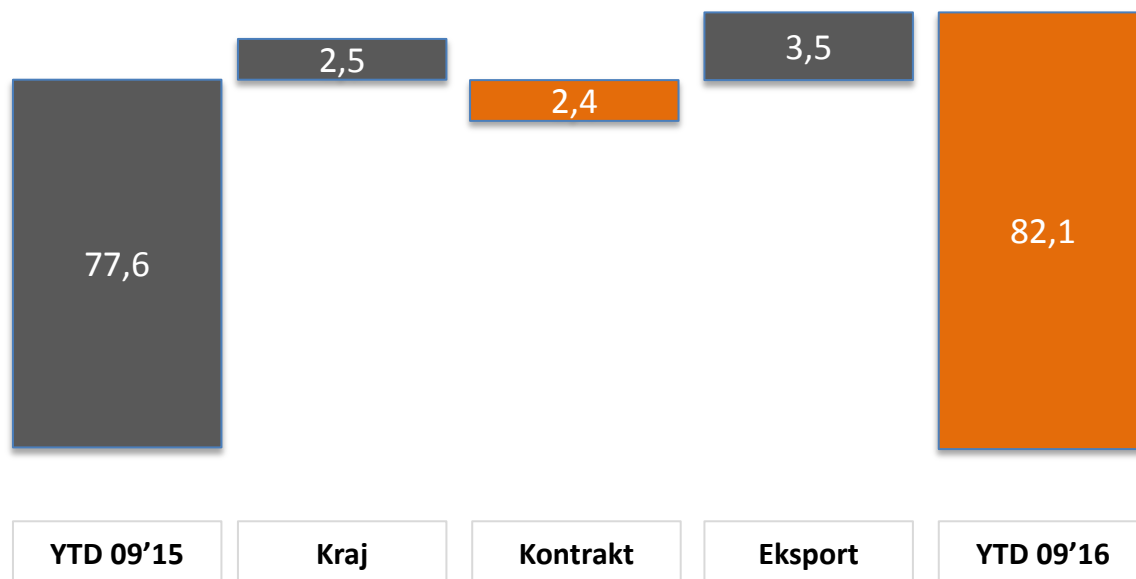
40 mln USD²



¹ Raport roczny GlaxoSmithKline za 2015 r., ² Dane od Spółki



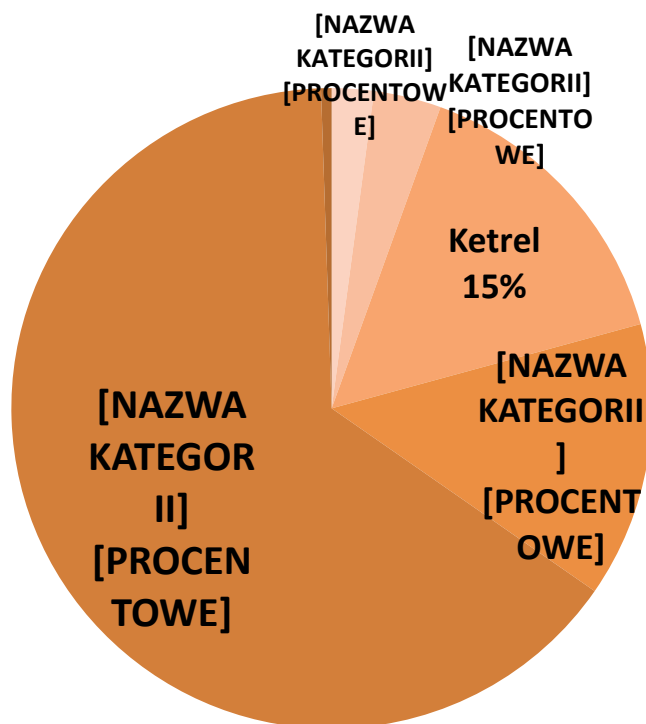
Kierunki dynamiki sprzedaży (YTD 09'16)





Stabilna sprzedaż krajowa

Struktura sprzedaży krajowej (YTD 09'16)



Trzon

Salmex 46,3 M

Stabilizacja

Ketrel 11,2 M

Valzek 10,2 M

Dopełnienie

Donepex 2,5 M

Aromek 1,5 M



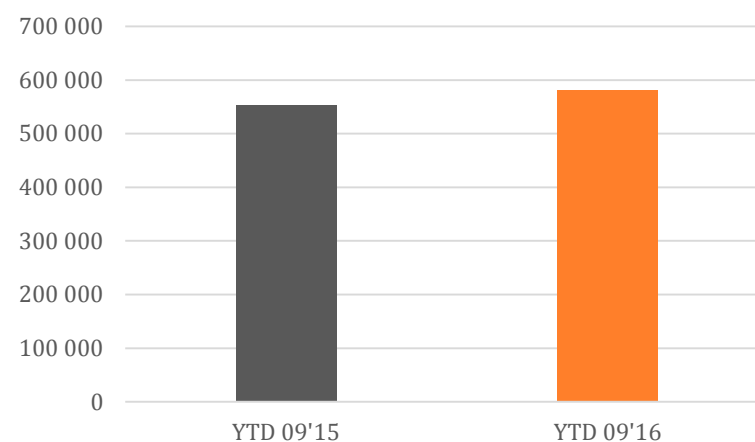
Salmex dynamika sprzedaży (YTD 09'16)

Salmex - wartości (Mln PLN)



4% spadek wartości

Salmex - ilości (opakowania)



5 % wzrost ilości

**580.000
inhalatorów**

Zmiana ceny na początku roku za sprawą odpowiednika innej kombinacji

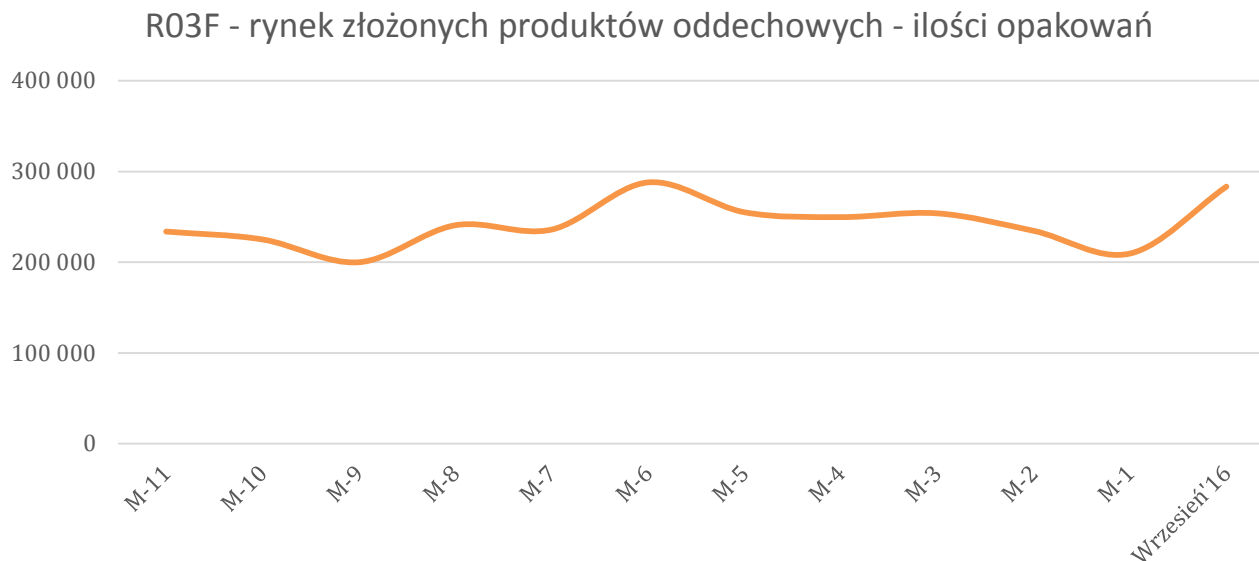
Terapia dla pacjenta na ryczałt tj. 3,20 za miesięczną terapię

Salmex
Fluticasoni propionas + Salmeterolum



Miejsce kombinacji oddechowych na rynku leków

Rynek kombinacji leków oddechowych (10'15 - 09'16)



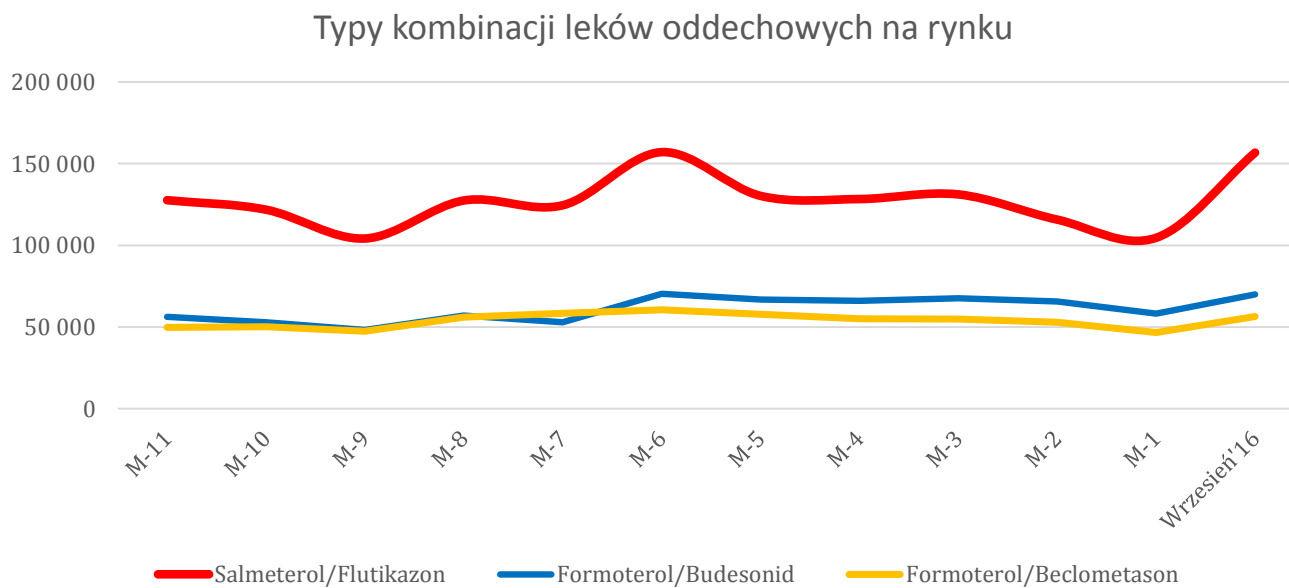
Stabilna populacja **250.000** pacjentów na przestrzeni ostatniego roku

MAT'09_16 + 3%



Typy kombinacji na rynku leków oddechowych

Rynek kombinacji leków oddechowych (10'15 - 09'16)



Salmeterol/Flutikazon najważniejszą kombinacją leków wziewnych na rynku

Salmex najczęściej stosowanym lekiem w ramach dostępnych kombinacji



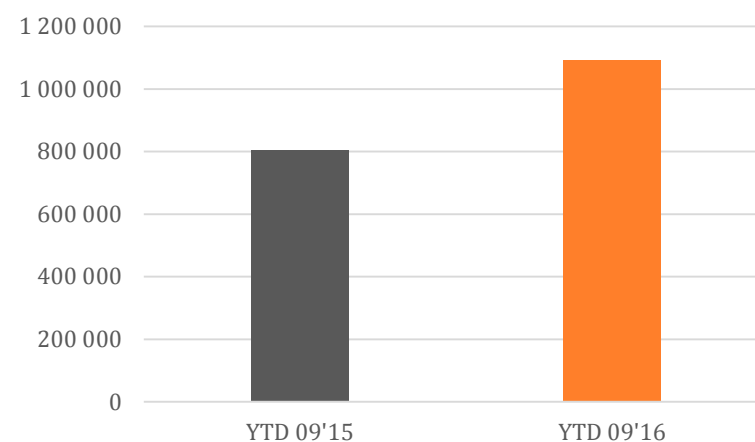
Ketrel dynamika sprzedaży (YTD 09'16)

Ketrel - wartości (Mln PLN)



2% spadek wartości

Ketrel - ilości (opakowania)



35 % wzrost ilości

Ponad
1.000.000
opakowań

Znacząca obniżka ceny dawki 25mg na przełomie roku

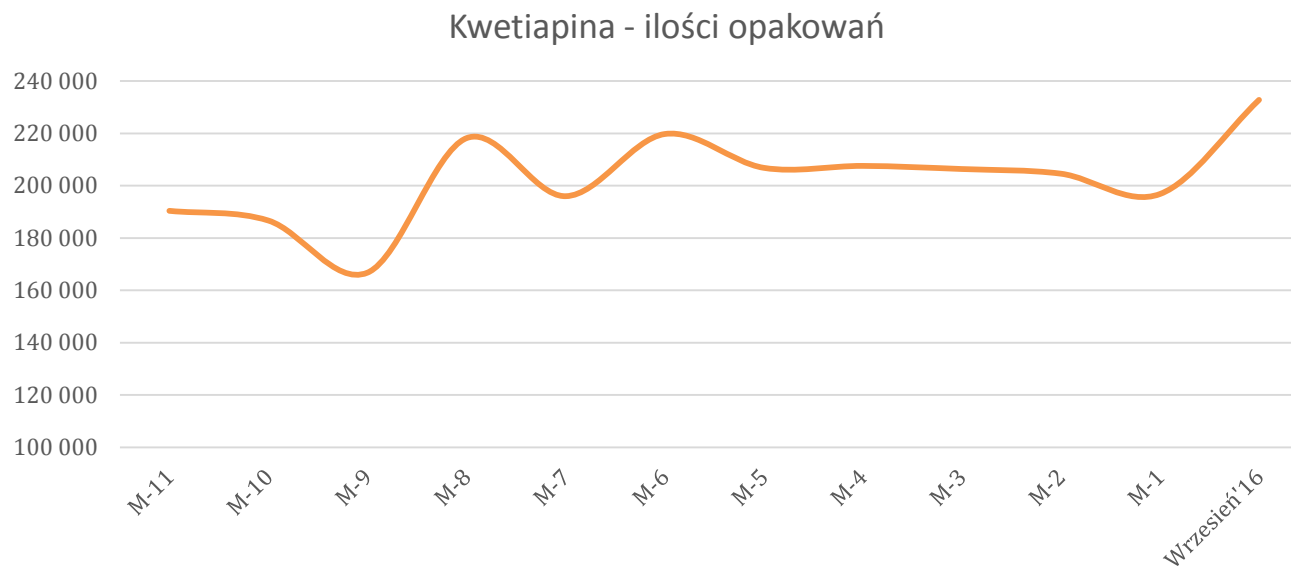
Terapia dla pacjenta w akceptowalnej cenie





Pozycja kwetiapiny na rynku farmaceutycznym

Rynek kwetiapiny (10'15 - 09'16)



Widoczny ilościowy wzrost rynku molekuly

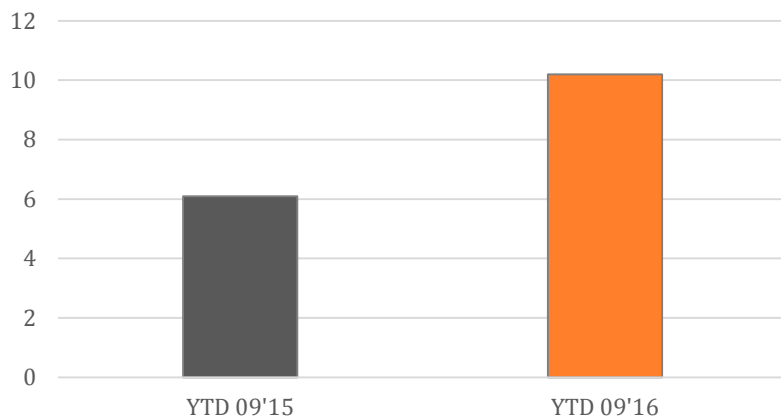
MAT'09_16 +16%



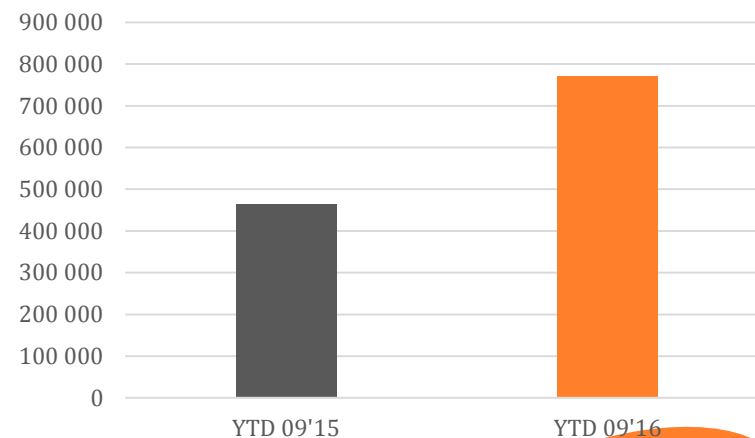
Valzek – nadciśnienie tętnicze

Valzek dynamika sprzedaży (YTD 09'16)

Valzek - wartości (Mln PLN)



Valzek - ilości (opakowania)



Ponad
770.000
opakowań

Wzrost spowodowany przesunięciem sprzedaży z 2014 roku.

Stabilna pozycja

Stabilne poziomy cen

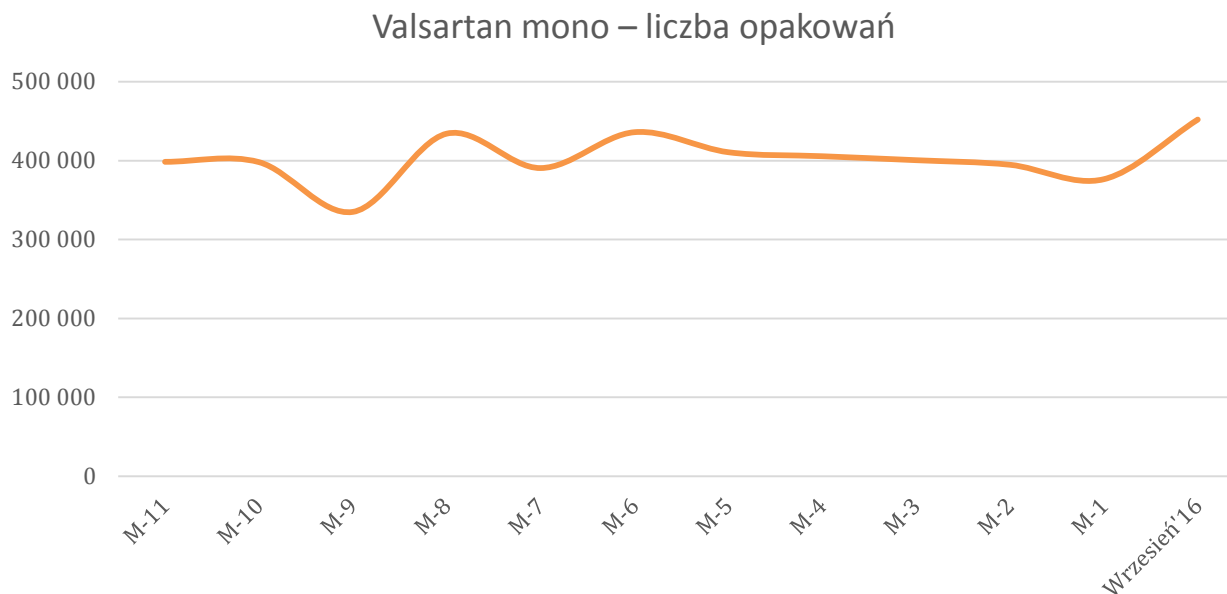
Terapia dla pacjenta w niskiej odpłatności





Pozycja valsartanu mono na rynku

Rynek valsartanu (10'15 - 09'16)



Stabilna wielkość rynku molekuly **400.000** pacjentów

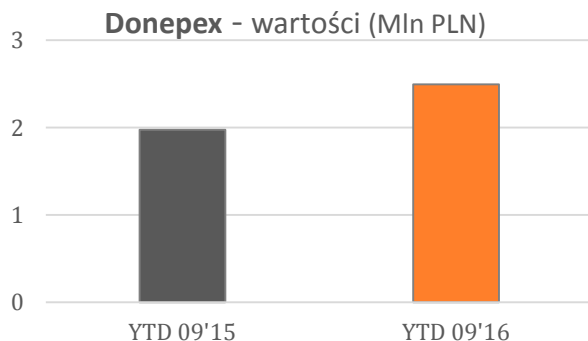
MAT'09_16 +3%



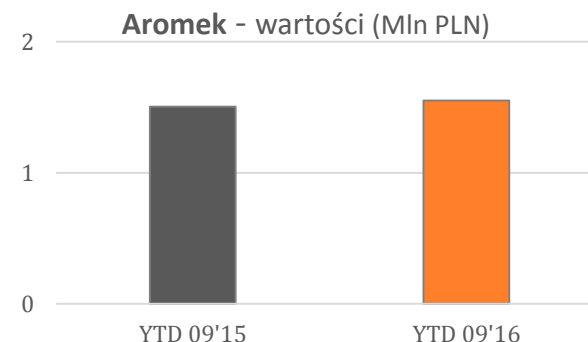
Donepex – Alzheimer; Aromek – rak piersi

Dynamika sprzedaży (YTD 09'16)

Donepex
donepezyl hydrochloridum



AROMEKTM
Letrozol, tabletki powlekane 2,5 mg



Specjalistyczne produkty Rx

Stosowane masowo od lat

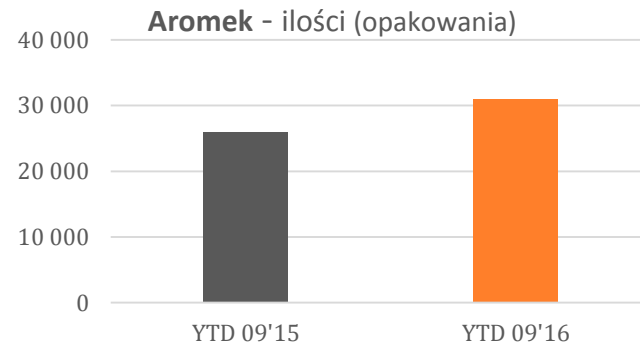
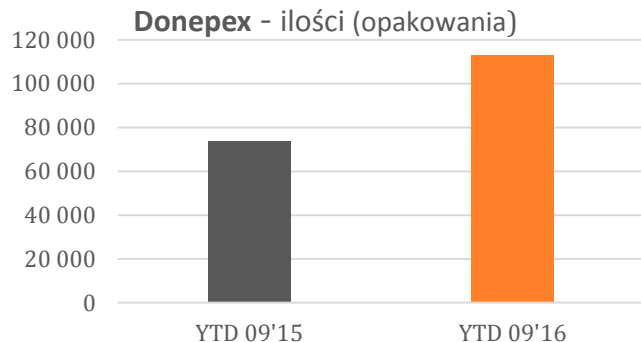
Znane marki handlowe

Sprawdzona skuteczność

Dostępne w aptekach

Refundowane

Niskie poziomy cen





Agenda

Wyniki Q3 2016

Strategie R&D w firmie biofarmaceutycznej

CP R&D 2016





Czynniki zewnętrzne

Niespełnione potrzeby terapeutyczne

Regulacje

Rynek płatnika

Czynniki wewnętrzne

Nauka - translacja

Produktywność R&D

Strategia

Reputacja





Spersonalizowana medycyna – co to jest?



Spersonalizowana medycyna to taka, która polega na dopasowaniu leczenia do pacjenta w całym zakresie decyzji i stosowanych praktyk i interwencji w tym biologicznych, fizjologicznych i genetycznych

Dla poprawy skuteczności
Dla poprawy bezpieczeństwa
Dla poprawy współpracy pacjenta/zadowolenia



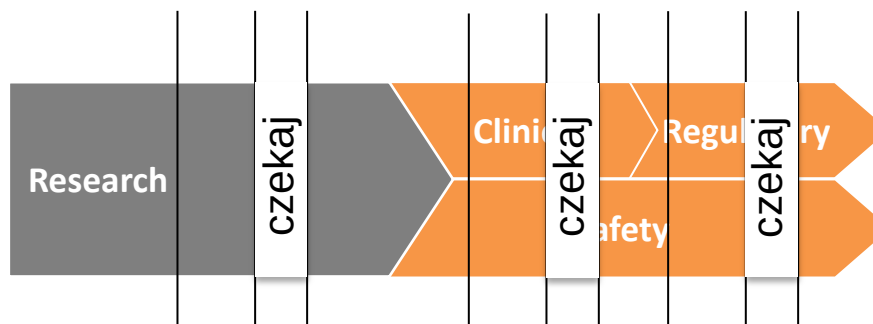
Dla poprawy
kosztowej-efektywności
leczenia



Model ciągły/adaptacyjny modelem przyszłości?

Aktualny Model

R&D (start - stop – czekaj)



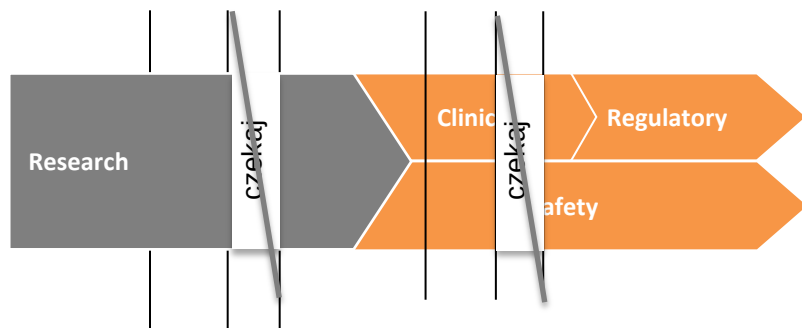
- Sekwencyjne procesy (sub-optymalne)
- Koszt i czas
- Jakość



Model ciągły/adaptacyjny modelem przyszłości?

Aktualny Model

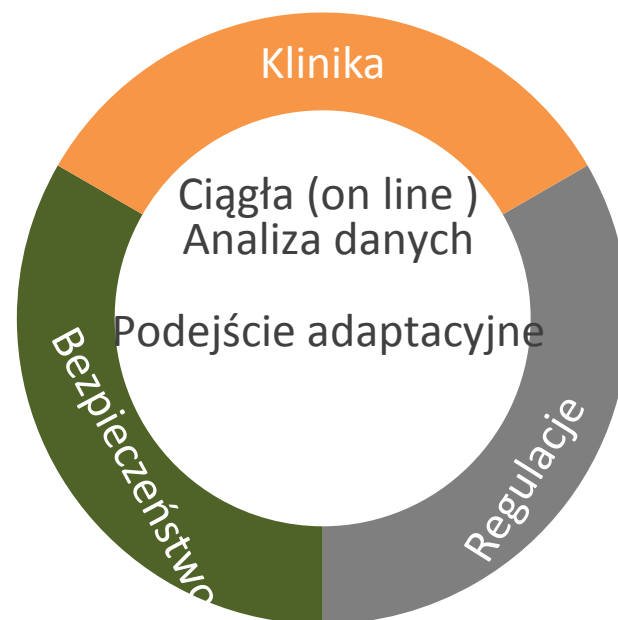
R&D (start - stop – czekaj)



- Sekwencyjne procesy (sub-optymalne)
- Koszt i czas
- Jakość

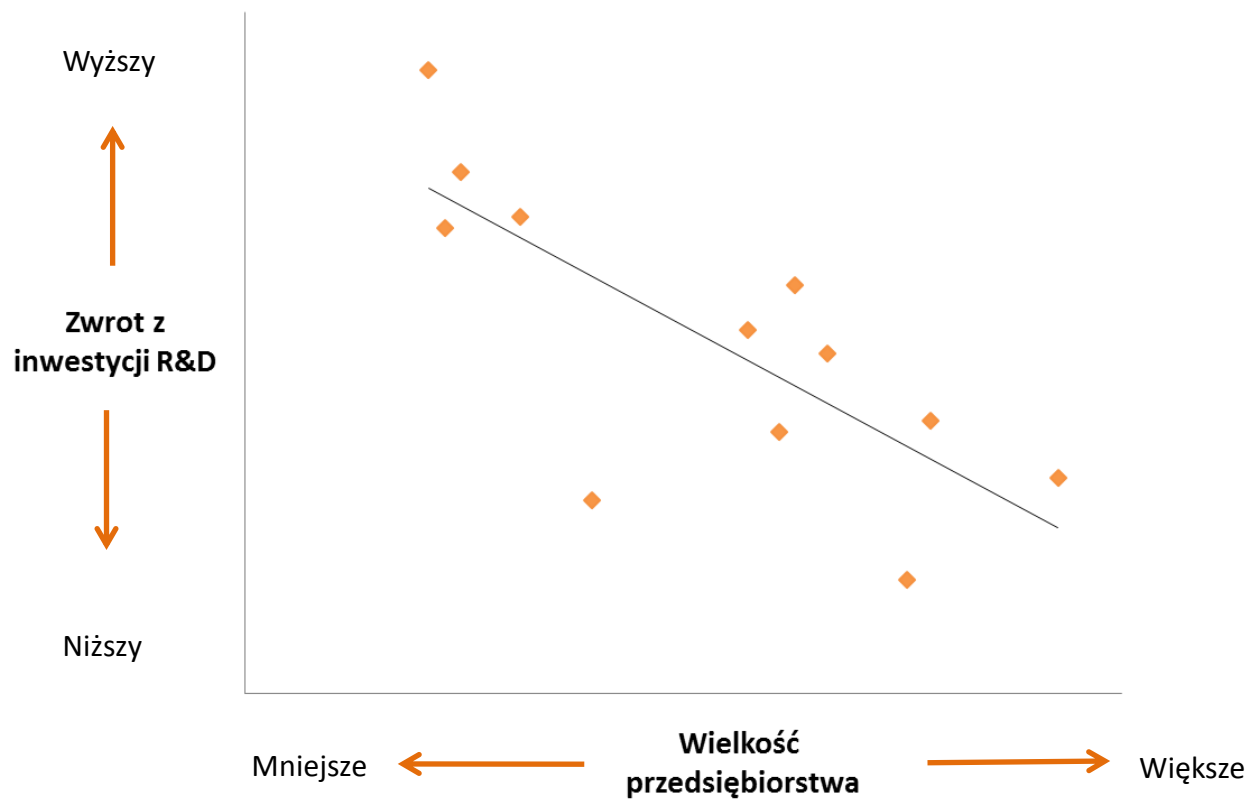


Model przyszłości



Model ciągły/adaptacyjny

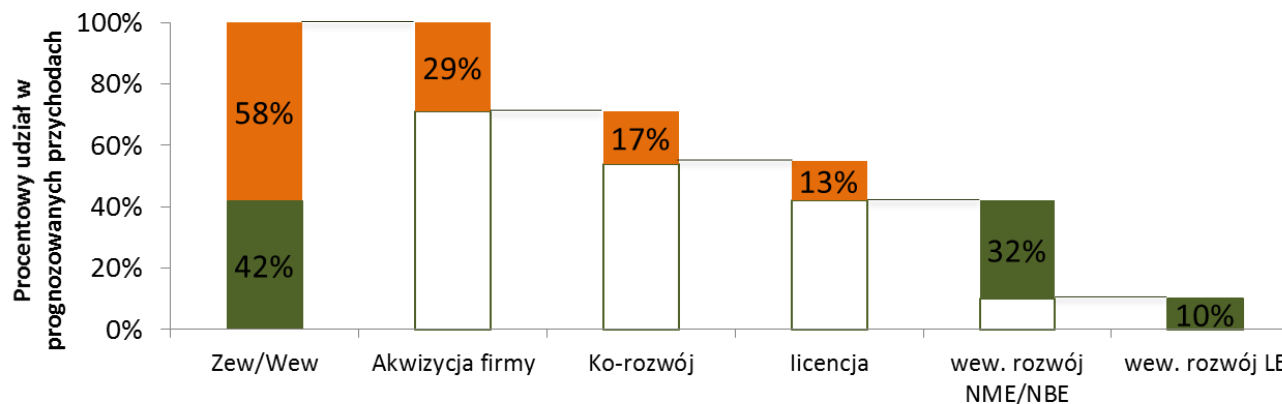
- 30-40% niższy koszt
- 10-15% krótszy czas do rynku
 - Jakość
- Transparentność



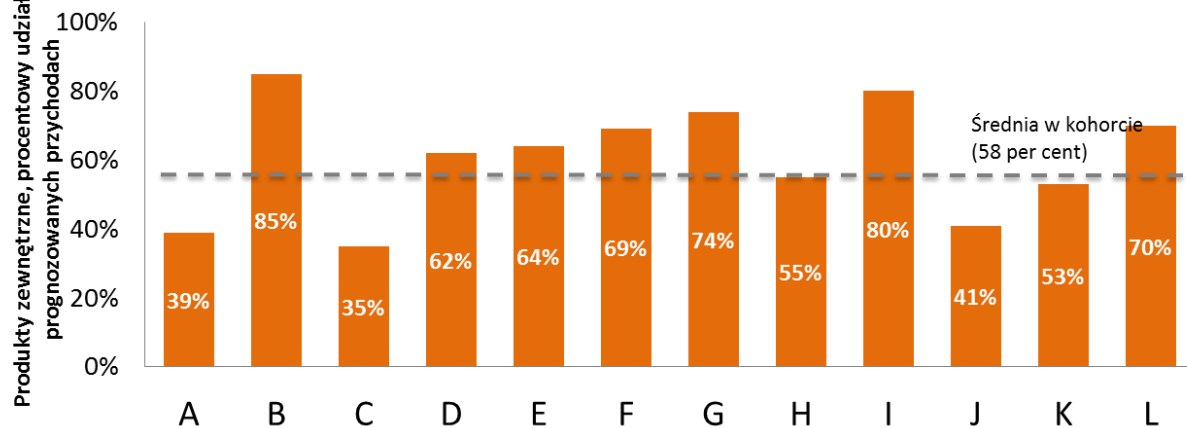


Zdaje sobie z tego sprawę „big pharma”

Źródła pochodzenia produktów w pipeline „big pharma”, 2014



Dystrybucja dla kohorty kilkunastu przedsiębiorstw „big pharma”, 2014

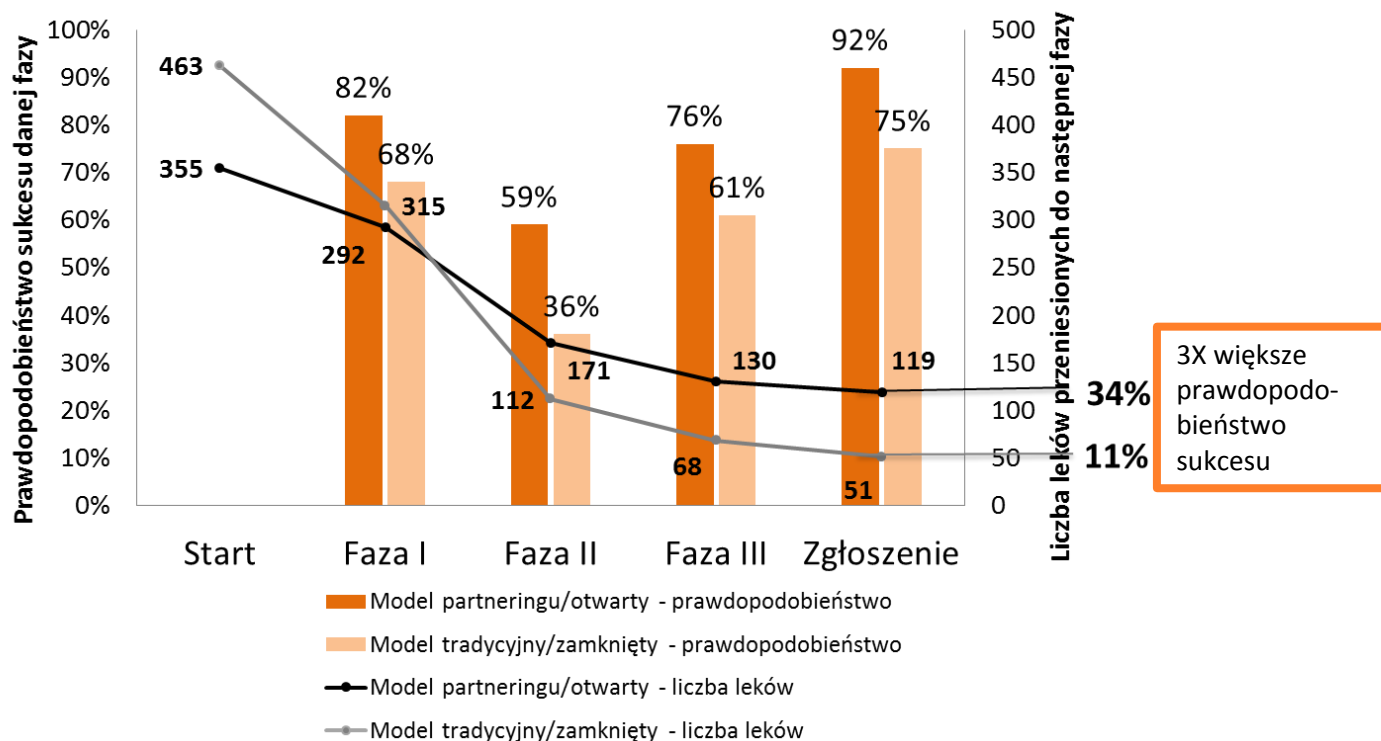




Uzyskując korzyści finansowe przy mniejszym ryzyku

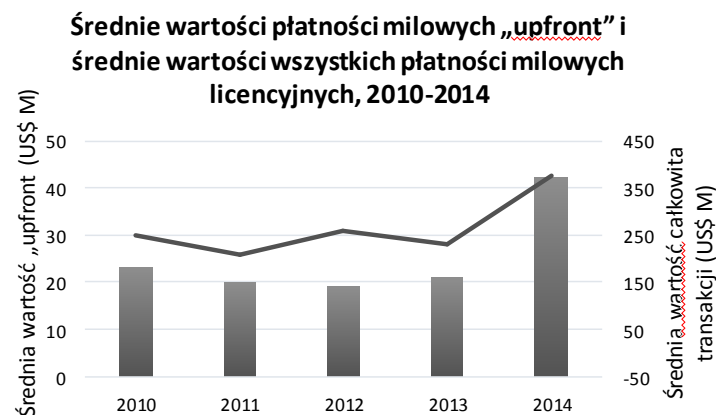
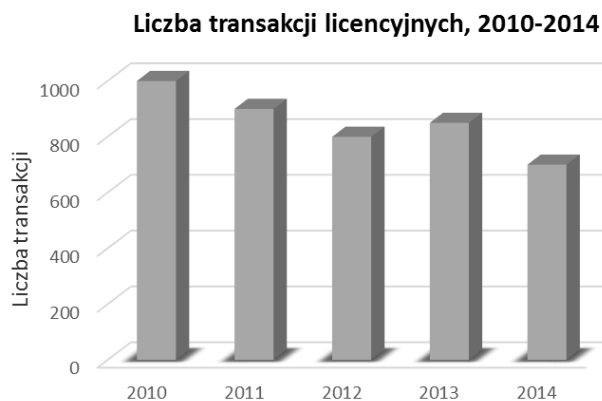
Leki rozwijane w oparciu o model partneringu/otwarty mają istotnie wyższe prawdopodobieństwo sukcesu

badanie na 281 przedsiębiorstwach biofarmaceutycznych, 1988-2012

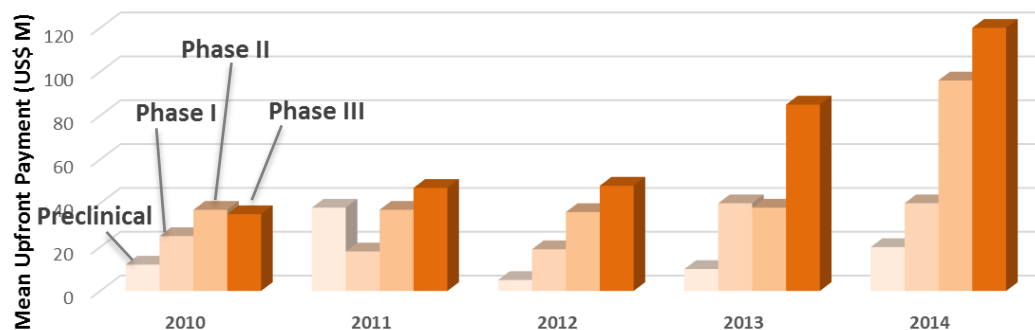




Dlatego rynek licencji i partneringu rośnie

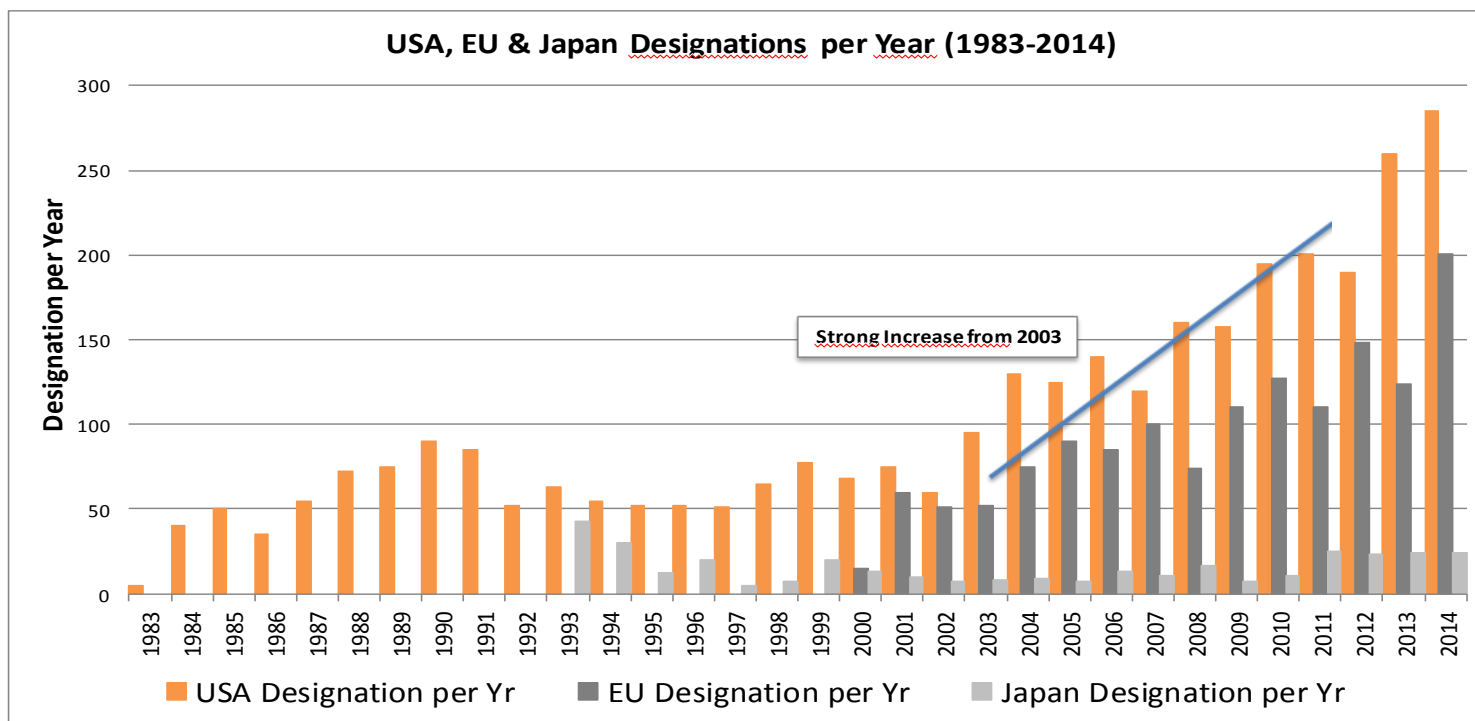


Średnie wartości płatności milowych „upfront” w zależności od fazy rozwoju, 2010-2014



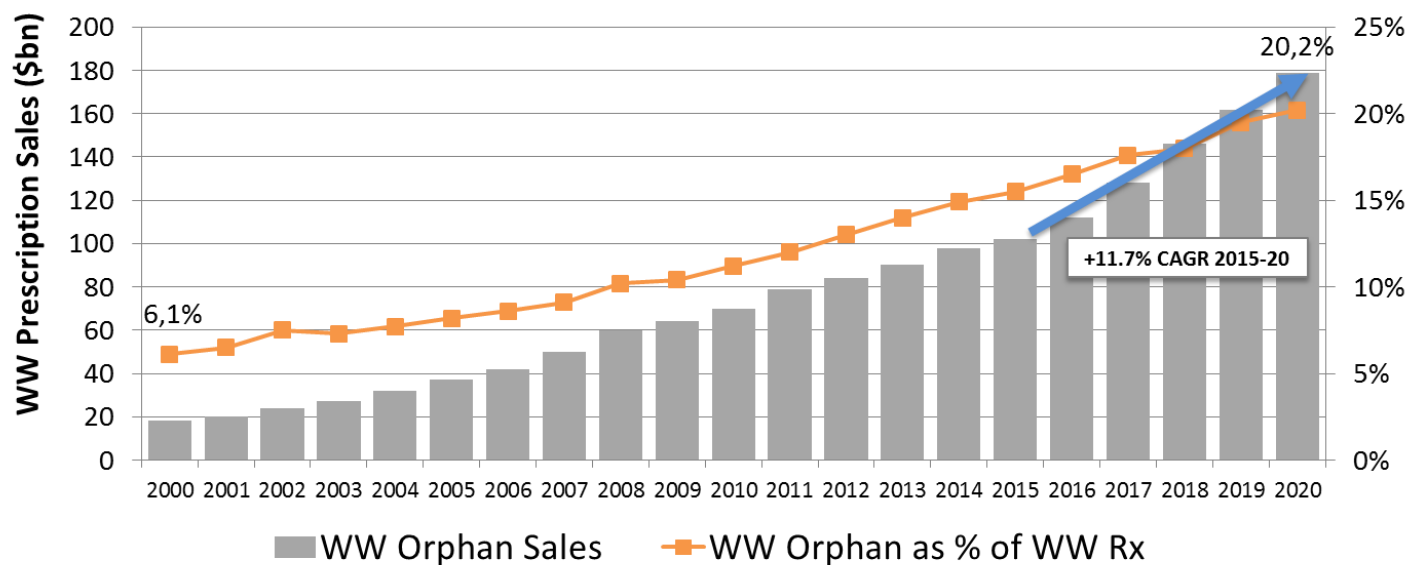


Leki sieroce. Branża je polubiła.





Worldwide Orphan Drug Sales & Share of Prescription Drug Market (2000-2020)

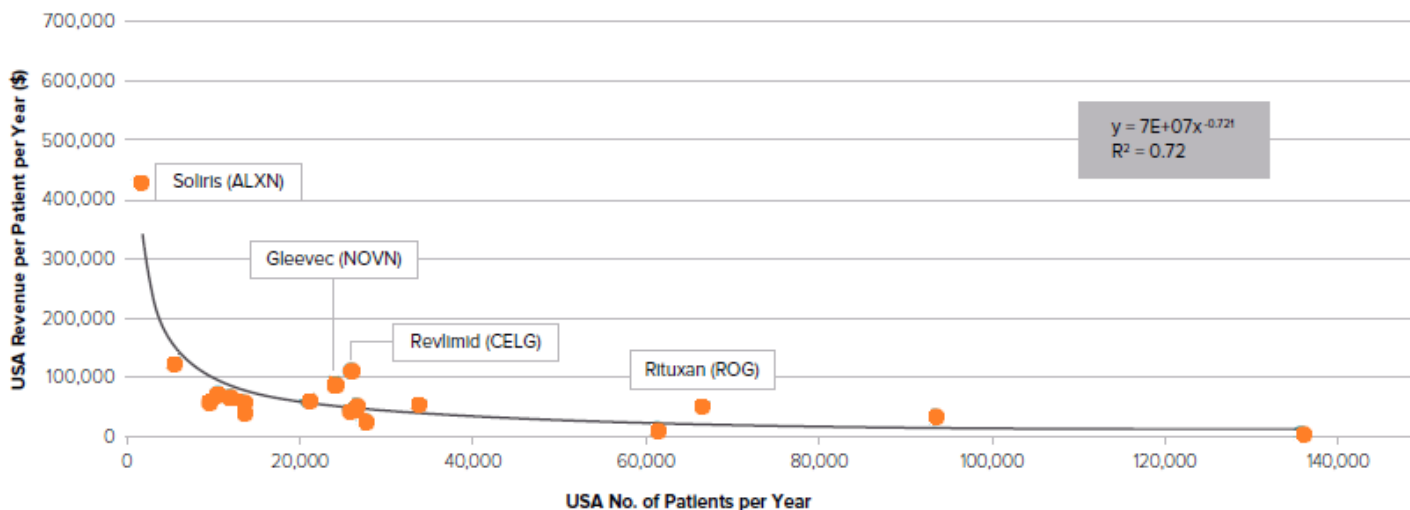




Leki sieroce. Stanowią znaczący udział w blockbusterach

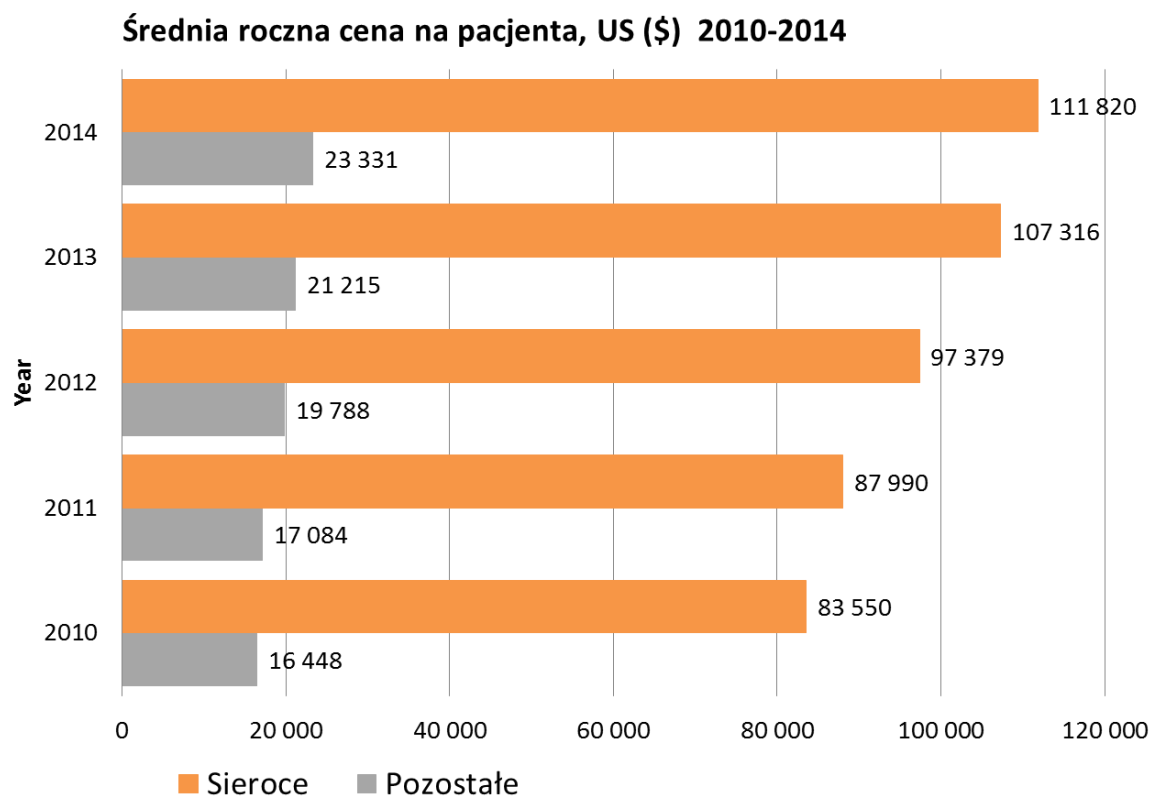
Top 20 USA Orphan Drugs in 2014 by Sales; Revenue per Patient vs. No. of Patients Treated

Source: EvaluatePharma* 30 September 2015





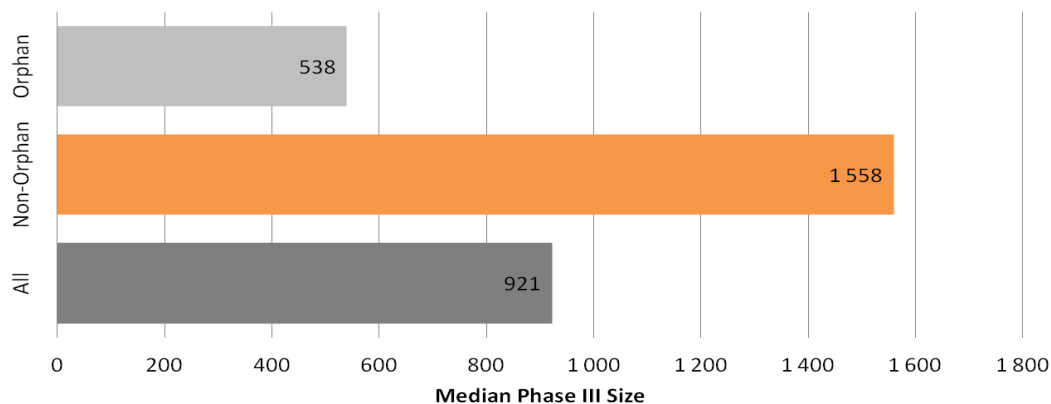
Leki sieroce – 5-krotnie droższe



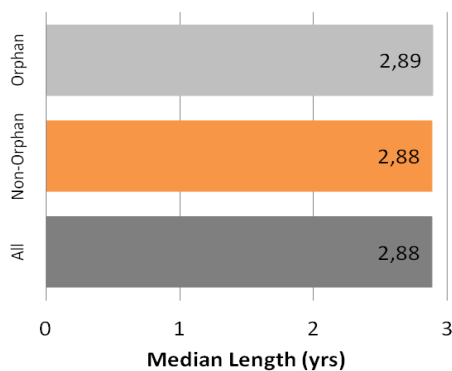


Leki sieroce – szybciej i taniej na rynek

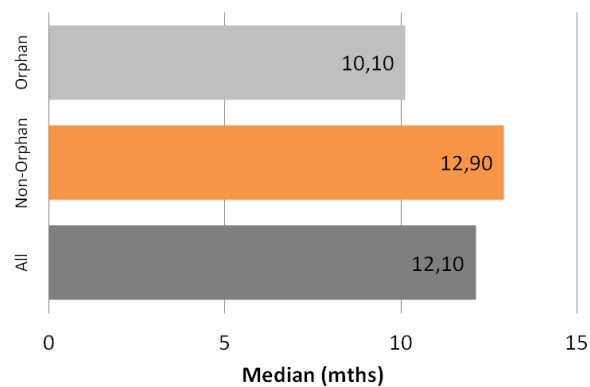
Phase III Trials Sizes: Orphan vs. Non-Orphan



**Phase III Trials Length (yrs):
Orphan vs. Non-Orphan**



**FDA Approval Time:
Orphan vs. Non-Orphan**





ROZWÓJ KLINICZNY

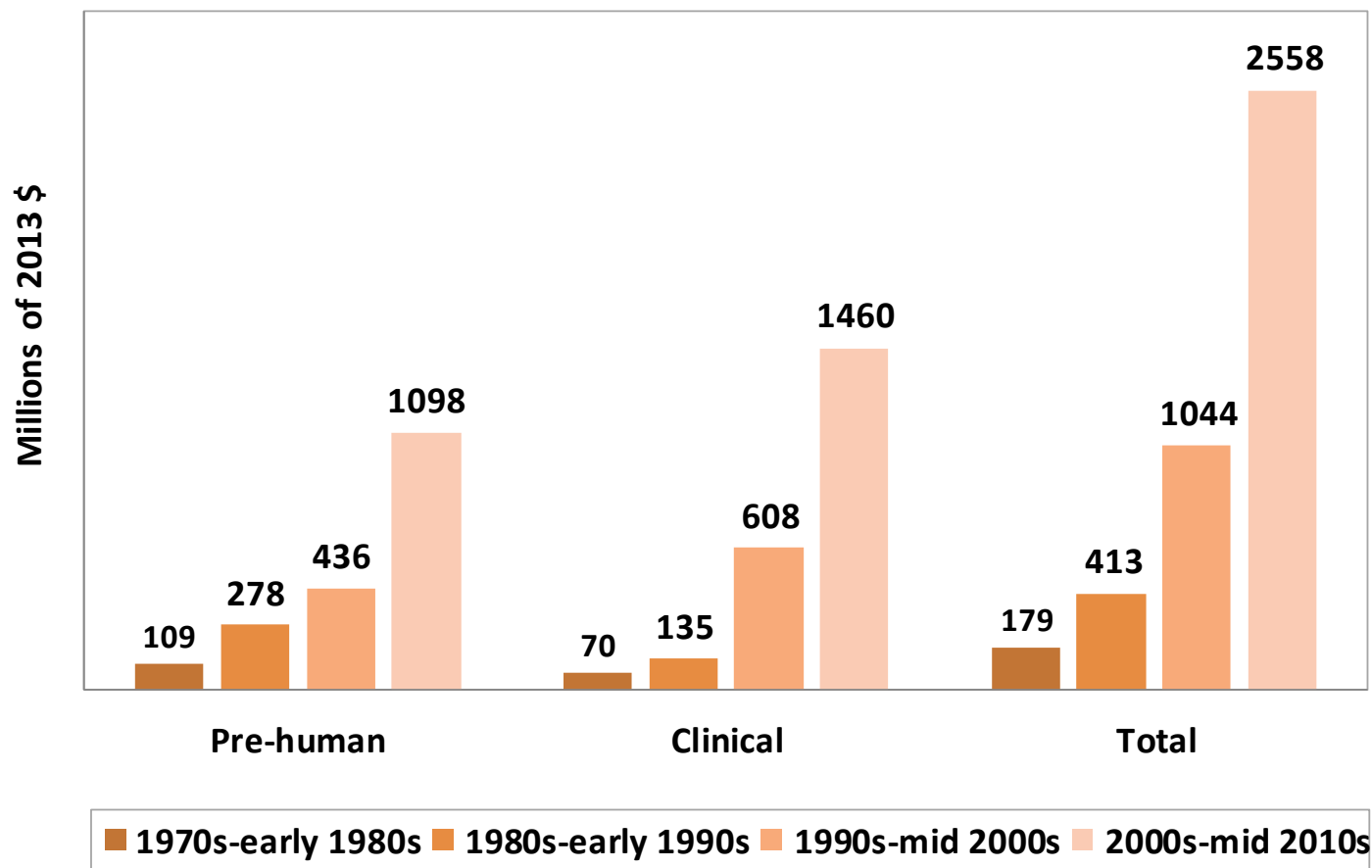
- Główny pożeracz funduszy R&D

Źródło	Badany okres	Prawdopodobieństwo sukcesu	Koszt kapitału	Baza finansowa	Koszt całkowity
DiMasi et al. (2003)	First in humans, 1983-1994	21.5%	11.0%	2000 dollars	\$802 million
Adams and Brantner (2006)	First in humans, 1989-2002	24.0%	11.0%	2000 dollars	\$868 million
Adams and Brantner (2010)	Company R&D expenditures, 1985-2001	24.0%	11.0%	2000 dollars	\$1.2 billion
DiMasi and Grabowski (2007)	First in humans, 1990-2003 (large molecule)	30.2% (large molecule)	11.5%	2005 dollars	\$1.2 billion
Gilbert et al. (2003)	2000-2002 (launch)	8.0%	NA	2003 dollars	\$1.7 billion
O'Hagan and Farkas (2009)	2009 (launch)	NA	NA	2009 dollars	\$2.2 billion
Paul et al. (2010)	≈2007	11.7%	11.0%	2008 dollars	\$1.8 billion
Mestre-Ferrandiz et al. (2012)	In clinical development, 1997-1999	10.7%	11.0%	2011 dollars	\$1.5 billion



ROZWÓJ KLINICZNY

- Główny pożytek funduszy R&D

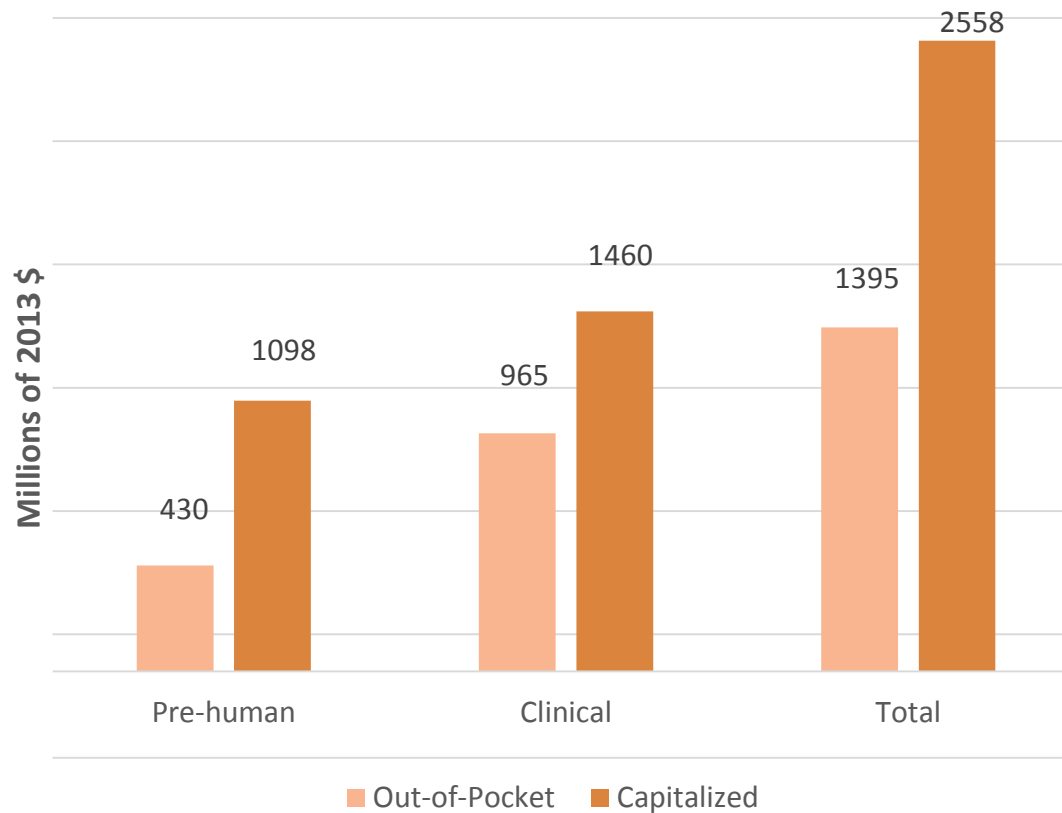


Sources: 1970s-early 1980s, Hansen (1979); 1980s-early 1990s, DiMasi et al. (1991);
1990s-mid 2000s, DiMasi et al. (2003); 2000s-mid 2010s, Current Study



ROZWÓJ KLINICZNY

- Główny pożytek funduszy R&D





ROZWÓJ KLINICZNY

- Główny pożeracz funduszy R&D



Average out-of-pocket clinical period costs for investigational compounds (in millions of 2013 dollars).^a

Testing phase	Mean cost	Median cost	Standard deviation	Standard error	N ^b	Probability of entering phase (%)	Expected cost
Phase I	25.3	17.3	29.6	3.0	97	100.0	25.3
Phase II	58.6	44.8	50.8	6.6	78	59.5	34.9
Phase III	255.4	200.0	153.3	34.1	42	21.1	54.0
Total							114.2

^a All costs were deflated using the GDP implicit price deflator. Weighted values were used in calculating means, medians, and standard deviations.

^b N = number of compounds with cost data for the phase. ^a

Phase times and clinical period capitalized costs for investigational compounds (in mlns of 2013 dollars).^a

Testing phase	Mean phase length	Mean time to next phase	Capitalized mean phase cost ^{b,c}	Capitalized expected phase cost ^{b,c}
Phase I	33.1	19.8	49.6	49.6
Phase II	37.9	30.3	95.3	56.7
Phase III	45.1	30.7	314.0	66.4
Total				172.7

^a All costs were deflated using the GDP implicit price deflator. Weighted values were used in calculating means for costs and phase times. Phase times are given in months.

^b The NDA/BLA approval phase was estimated to be 16.0 months on average (2000–2012).

^c Costs were capitalized at an 10.5% real discount rate.



Agenda

Wyniki Q3 2016

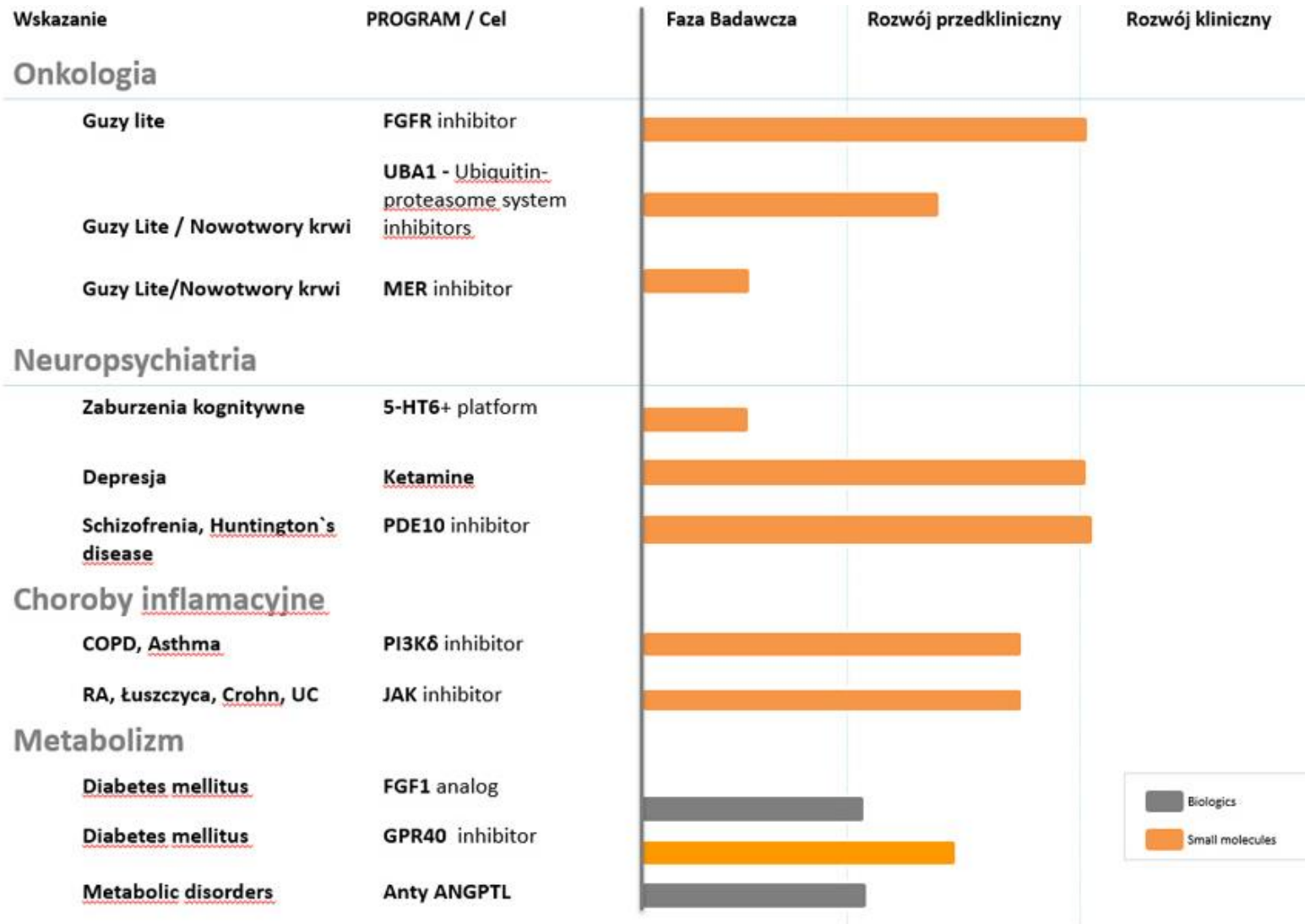
Strategie R&D w firmie biofarmaceutycznej

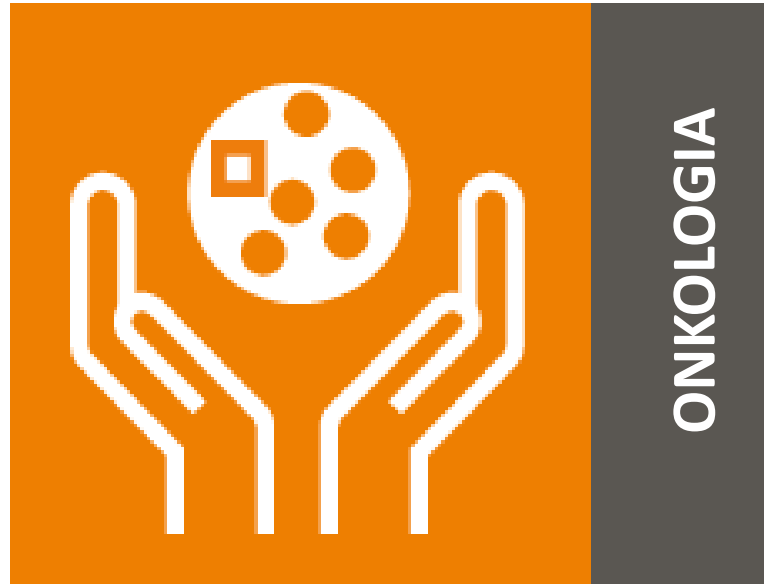
CP R&D 2016





Celon Pharma - nasze portfolio 2016

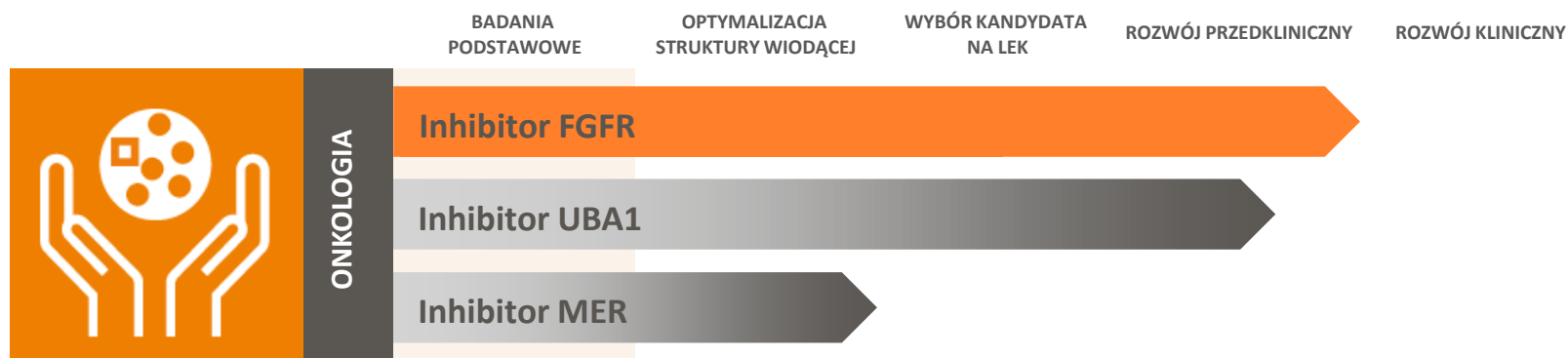




 **CELON**
P H A R M A

CPL 304-110 - Inhibitor FGFR

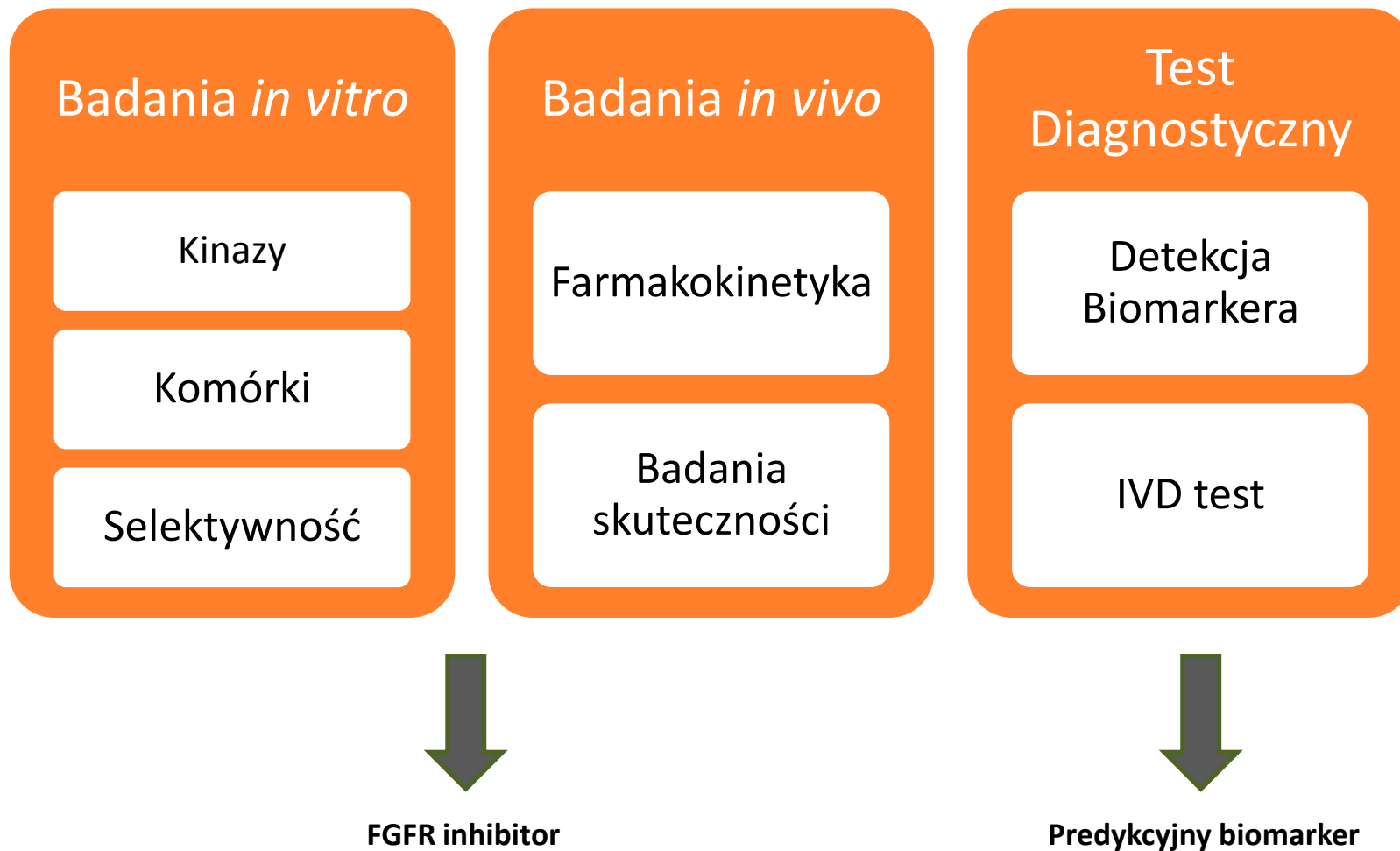
Spersonalizowane leczenie nowotworów



FGFR – powszechna aberracja genetyczna w guzach litych

Table 3 Examples of FGFR mutations and copy number alterations in cancer

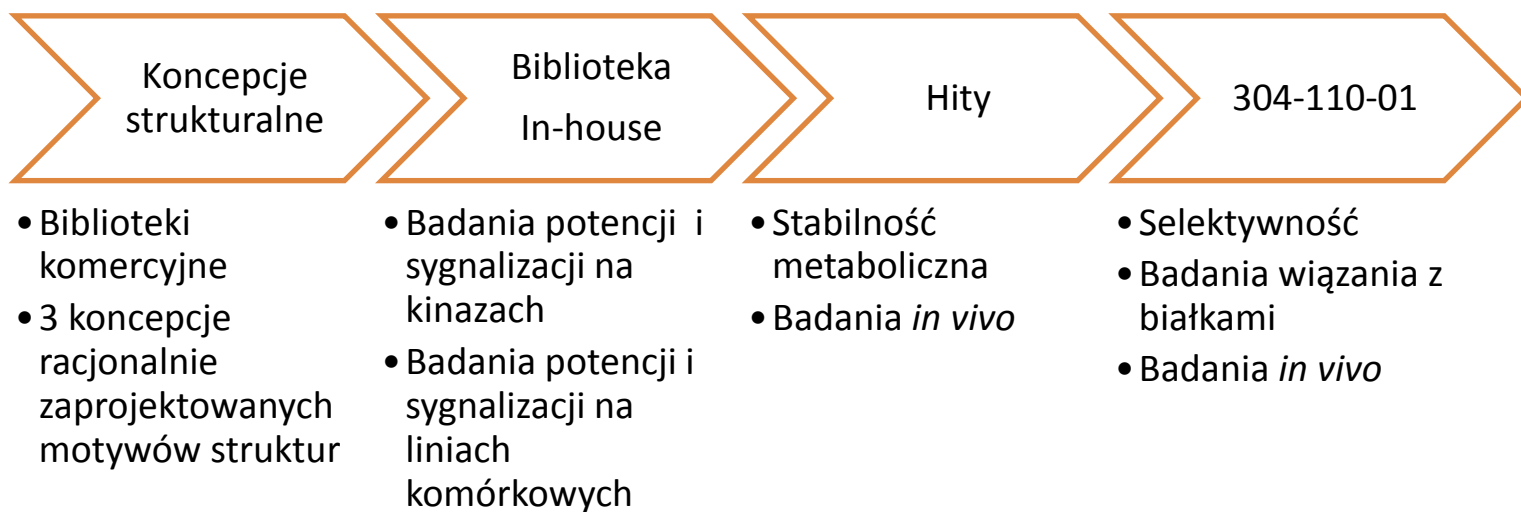
Type of cancer	Approximate frequency	Approximate frequencies by FGF receptor ^a	Comments	References
Bladder urothelial carcinoma	35 %	FGFR1 14 % FGFR3 19 % FGFR2 3 % FGFR4 6 %	FGFR1 almost all amplifications FGFR3 mostly amplification and mutations	[56, 124]
Lung, squamous cell carcinoma	27 %	FGFR1 18 % FGFR3 4 % FGFR2 4 % FGFR4 2 %	FGFR1: Almost all are gene amplifications	[56, 142]
Uterine corpus endometroid carcinoma	24 %	FGFR1 7 % FGFR3 5 % FGFR2 14 % FGFR4 4 %	FGFR1 approximately 50 % amplification and 50 % mutations FGFR2 almost all mutations	[56, 133]
Gastric adenocarcinoma	23 %	FGFR1 6 % FGFR3 4 % FGFR2 10 % FGFR4 5 %	Approximately 50 % amplifications/deletions and 50 % mutations	[56, 127]
Breast adenocarcinoma	20 %	FGFR1 14 % FGFR3 2 % FGFR2 3 % FGFR4 2 %	Almost all are amplifications	[56, 120, 143–145]
Melanoma	20 %	FGFR1 5 % FGFR3 5 % FGFR2 11 % FGFR4 5 %	FGFR2 mostly mutations	[56]
Ovarian serous cystadenocarcinoma	20 %	FGFR1 5 % FGFR3 8 % FGFR2 4 % FGFR4 4 %	Almost all amplifications, rare mutations	[56, 130]
Head and neck squamous cell carcinoma	17 %	FGFR1 10 % FGFR3 4 % FGFR2 1 % FGFR4 1 %	Majority of amplification with about 20 % deletion and mutations (each), and few fusions	[56, 146, 147]
Lung, adenocarcinoma	14 %	FGFR1 6 % FGFR3 2 % FGFR2 4 % FGFR4 4 %	Approximately 50 % amplifications and 50 % mutations, with predominance of FGFR1 amplification	[56, 148–150]
Prostate adenocarcinoma	11 %	FGFR1 6 % FGFR3 1 % FGFR2 3 % FGFR4 1 %	Approximately 50 % amplification, 50 % deletions, mutations rare	[56, 151]
Renal cell carcinoma, clear cell	11 %	FGFR1 2 % FGFR3 1 % FGFR2 <1 % FGFR4 7 %	Majority amplifications	[56, 152]
Sarcoma	10 %	FGFR1 4 % FGFR3 4 % FGFR2 1 % FGFR4 2 %	Majority amplifications (n=2 deletions)	[56, 131]
Renal papillary cell	9 %	FGFR1 4 % FGFR3 2 % FGFR2 1 % FGFR4 3 %	All mutations, only 2 cases had amplification	[56]
Colorectal adenocarcinoma	8 %	FGFR1 5 % FGFR3 1 % FGFR2 1 % FGFR4 1 %	FGFR1 about 60 % amplification, rest mutations/deletion	[56, 153]
Glioblastoma	6 %	FGFR1 0 % FGFR3 2 % FGFR2 3 % FGFR4 1 %	FGFR2 mostly deletions	[56, 154]
Adenoid cystic carcinoma	5 %	FGFR1 3 % FGFR3 0 % FGFR2 0 % FGFR4 2 %	FGFR1 amplification and deletion (1 each) FGFR4 mutation (n=1)	[56, 155]
Brain, lower grade gliomas	5 %	FGFR1 0 % FGFR3 1 % FGFR2 3 % FGFR4 1 %	Most are deletions, with few amplifications and mutations	[56, 156]
Acute myeloid leukemia	1 %	FGFR1 <1 % FGFR3 0 % FGFR2 0 % FGFR4 <1 %	1 amplification, 1 deletion, no mutations	[56, 157]
Thyroid carcinoma	<1 %	FGFR1 0 % FGFR3 <1 % FGFR2 <1 % FGFR4 <1 %	Two amplifications, one mutation	[56]





Odkrycie CPL 304-110

potentny i selektywny inhibitor FGFR - strategia

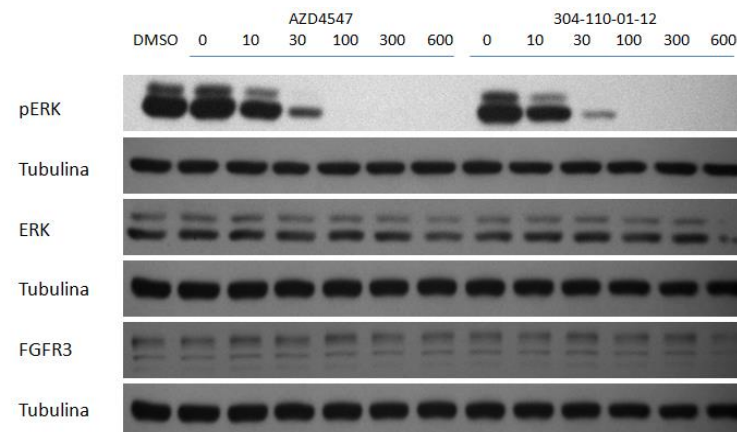
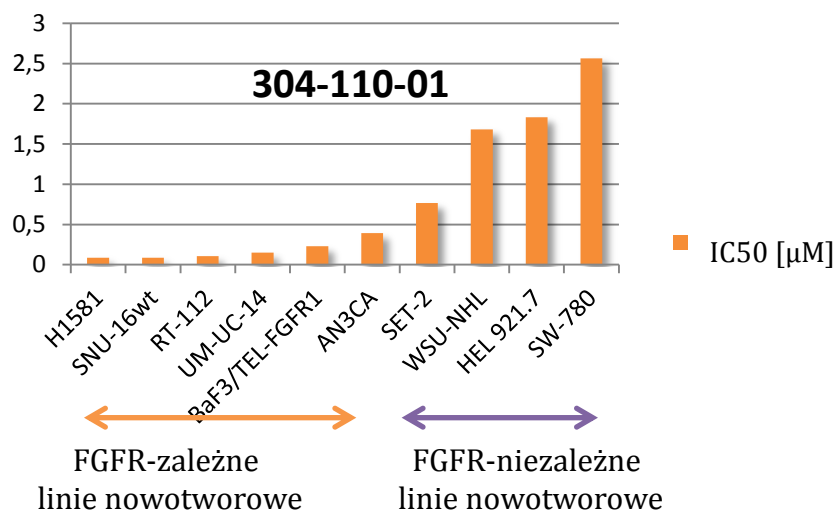




• Na kinazach

	Kinazy			
związek	IC ₅₀ [nM]			
	FGFR1	FGFR2	FGFR3	KDR
304-110-01-01	4,08	1,46	10,55	66,27
AZD4547	0,88	0,42	4,37	15,68

• Na liniach komórkowych



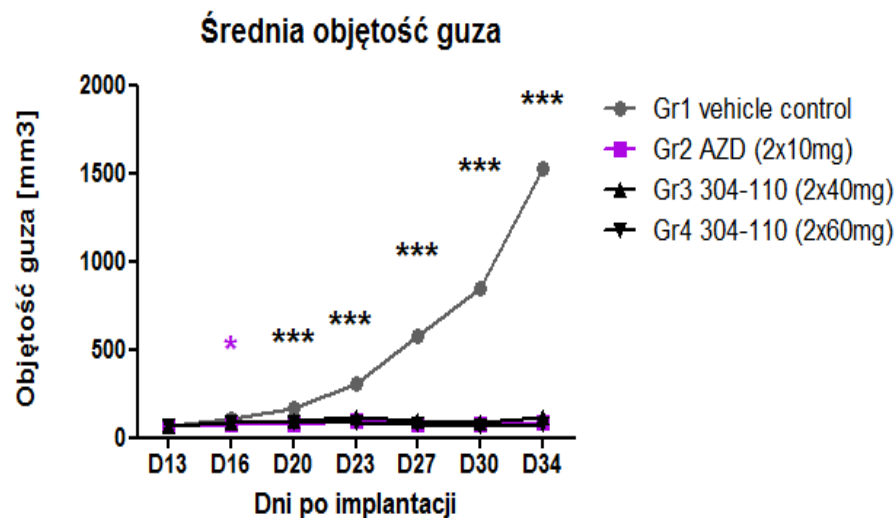
Aktywność CPL-304110 porównywalna do AZD4547



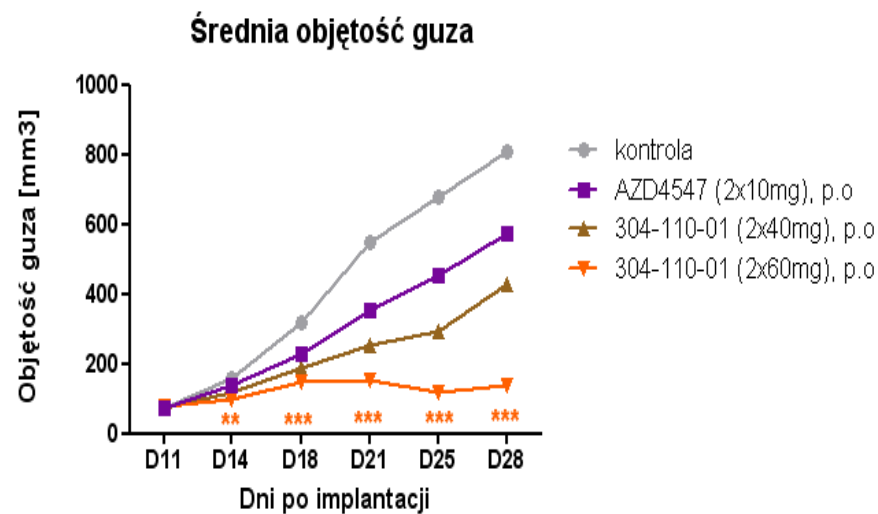
CPL 304-110 wyniki

- in vivo na model nowotworowych (przykłady)

TGI – H1581



TGI – RT112

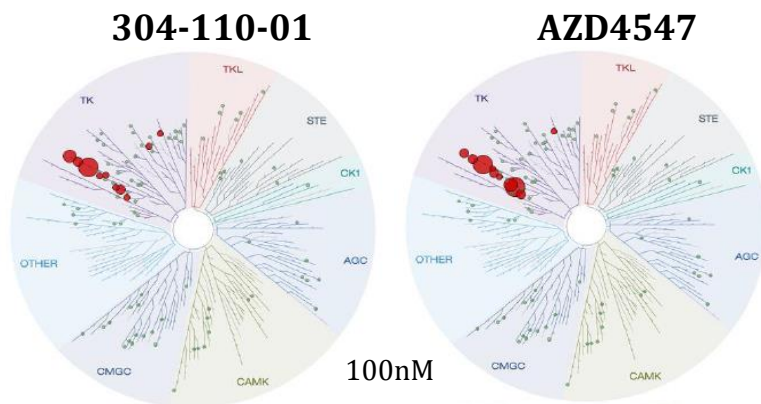


Aktywność CPL-304110 porównywalna
bądź większa od AZD4547



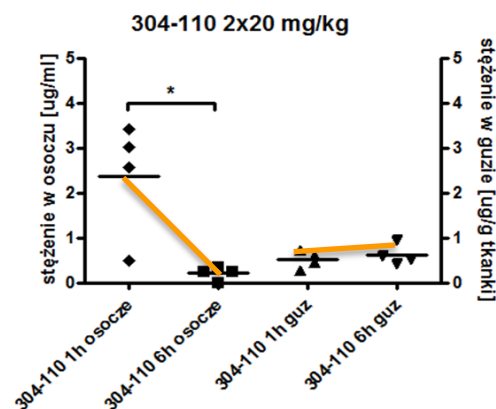
Czy jest miejsce dla CPL 304-110 na rynku?

- lepsza selektywność –
mniej działań ubocznych ?



- optymalna farmakokinetyka –
większe okno terapeutyczne?

Stężenie leku – *in vivo* SNU-16



- zróżnicowana odpowiedź na oporność

Pomimo kilku konkurencyjnych inhibitorów FGFR w rozwoju klinicznym, CPL-304110 posiada cechy potencjalnie przekładające się na uzyskanie przewag konkurencyjnych



Projekt „CELONKO”



- Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology, Warsaw and Gliwice
- Military Institute of Medicine, Warsaw
- National Institute of Tuberculosis and Lung Diseases, Warsaw
- Medical University of Gdańsk



„Development of novel biomarkers and innovative FGFR kinases inhibitor as an anti-cancer therapy” The project received funding from the National Centre for Research and Development under the STRATEGMED II programme.



Wartość projektu: 54 717 125 zł

Dofinansowanie: 38 613 623 zł



Projekt sprawnie realizowany od 2 połowy 2015.
W ramach projektu przewiduje się testy kliniczne od 2017r. w guzach litych z aberracją FGFR a od 2018 administrację leku w ramach fazy 2a w zaawansowanych guzach **pęcherza, płuca i żołądka.**



Inhibitory FGFR jako nowa klasa leków przeciwnowotworowych – Estymacja potencjału rynku



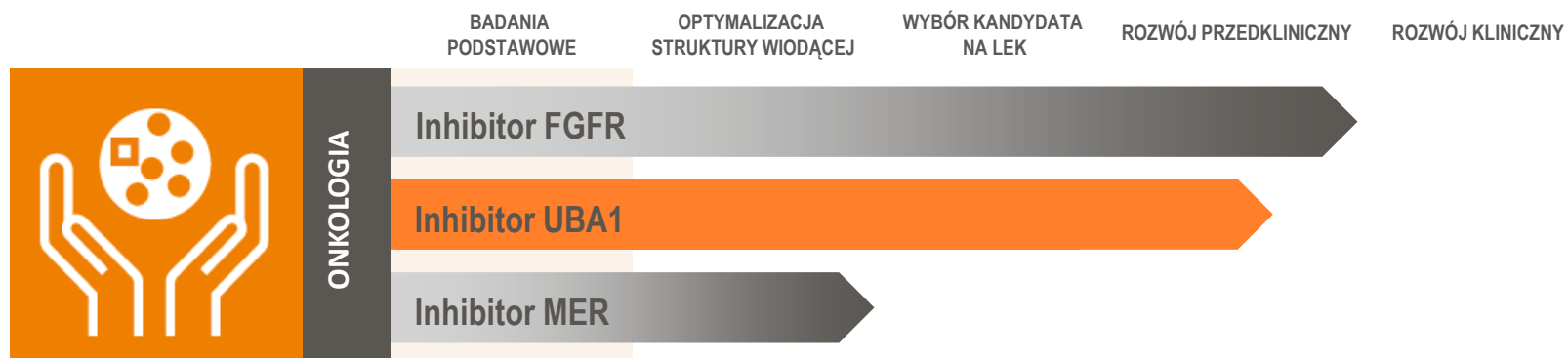
guz	Aberracja Genetyczna FGFR	Liczba pacjentów (US +EU) szac	Prawdopodob. rejestracji	Wielkość rynku*
Pęcherz (zaawansowany)	10-15%, głównie FGFR3mut	100.000	>70%	1,5-2,25mld \$
Pęcherz (wczesny)	50-75%, Głównie FGFR3mut	140.000	50-70%	2-3 mld \$
Płuco (Zaawansowany, sq)	20% głównie FGFR1amp	200.000	30-50%	3 -4 mld \$
Żołądek (zaawansowany)	10%-15% głównie FGFR2amp	100.000	30-50%	1,5-2,25mld \$
Trzon Macicy (zaawansowany)	10-15% głównie FGFR2mut	70.000	20-40%	1-1,5 mld \$
Pozostałe (zaawansowane)	1-10% Różne FGFR		<20%	

* Przyjęto koszt rocznej terapii w wysokości 100,000 USD na pacjenta

**Rynek inhibitorów FGFR wynosi 3,6-7,2 mld \$
CPL-304110 ma potencjał „blockbustera” (Sprzedaż >1mld \$)**

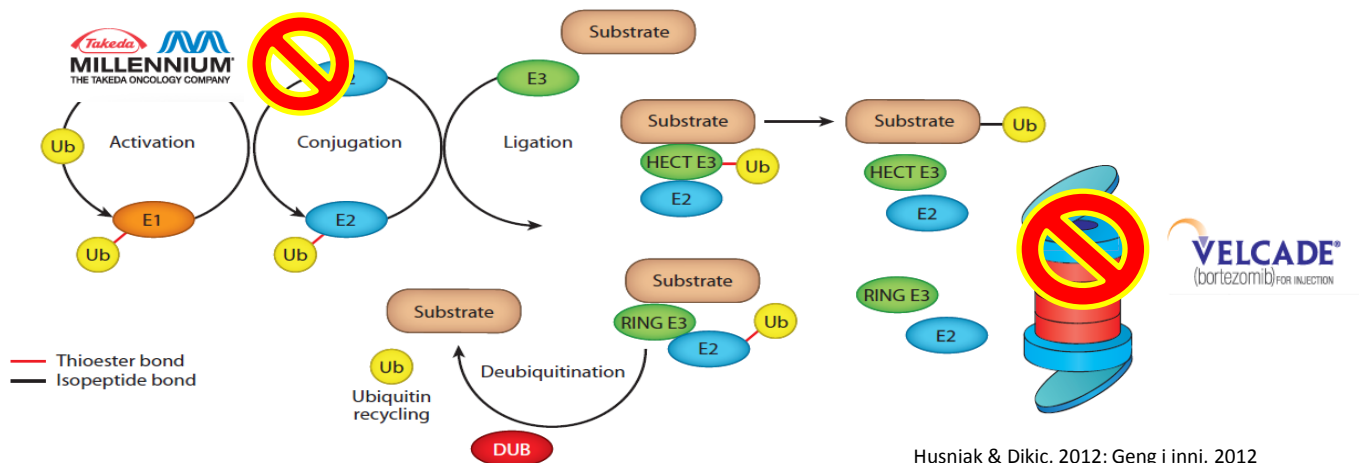
Inhibitor UBA1

Eksplorując nową terapię
przeciwnowotworową



Hamowanie inicjacji szlaku degradacji białek – innowacyjne i skuteczne podejście terapeutyczne

- enzym UAE=Uba1=Ube1=E1 (ubiquitin activating enzyme) jest inicjatorem szlaku UPS (Ubiquitin Proteasom System) komórkowej degradacji białek – **jednego z podstawowych i powszechnie występujących procesów komórkowych**



Inhibitory UAE:

- brak zarejestrowanego leku,
- wiodący inhibitor: **MLN7243** (faza I, Millenium/Takeda Pharmaceuticals),
- podanie dożylnie,
- mała konkurencja,
- **szeroki zakres wskazań: n. krwi; g. lite**

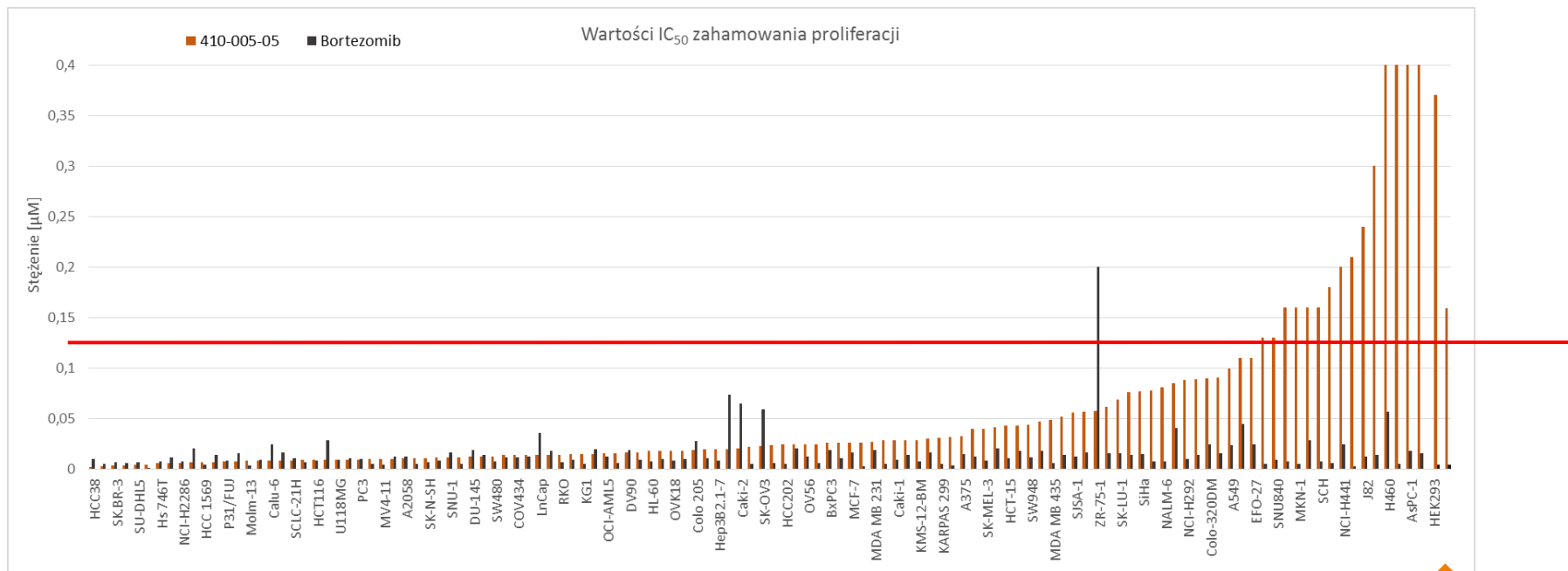
Inhibitory proteasomu:

- **zarejestrowany lek bortezomib (VELCADE),**
- wskazania Szpiczak mnogi & chłoniaki (FDA, EU),
- duża ilość skutków ubocznych (neuropatia),
- podanie dożylnie,
- **wysoka skuteczność**



I lepsze okno terapeutyczne od bortezomibu

- opracowywany związek w przypadku 102 linii na 120 testowanych ma efektywność na poziomie kilkudziesięciu nanomoli



85% testowanych linii nowotworowych ma $IC_{50} < 100nM$

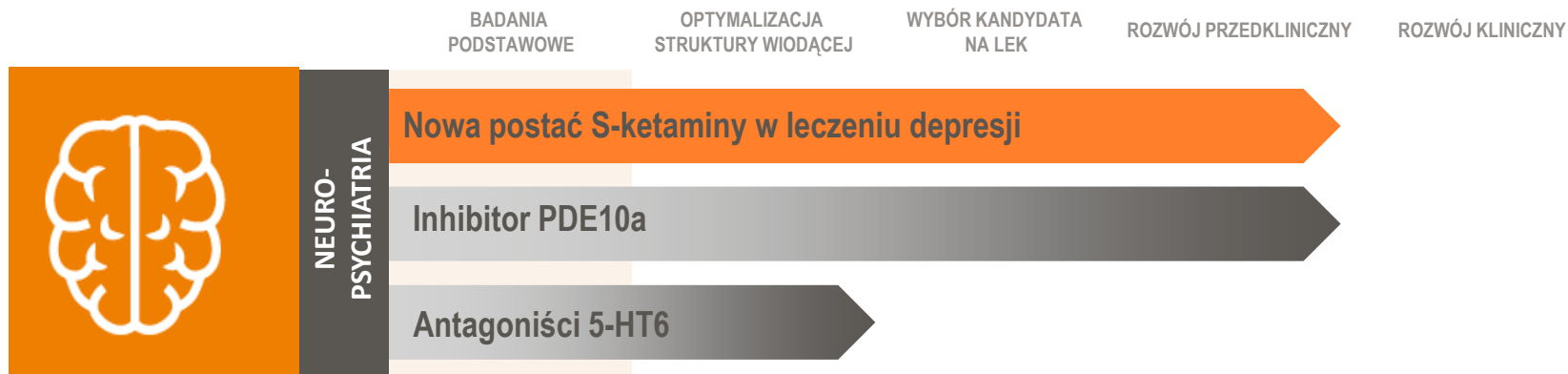
Bortezomib – IC_{50} na liniach prawidłowych porównywalne z kom.
Nowotworowymi
CPL-410-005-05 – IC_{50} wyższe na liniach prawidłowych
porównywalne z kom. nowotworowymi



NEUROPSYCHIATRIA

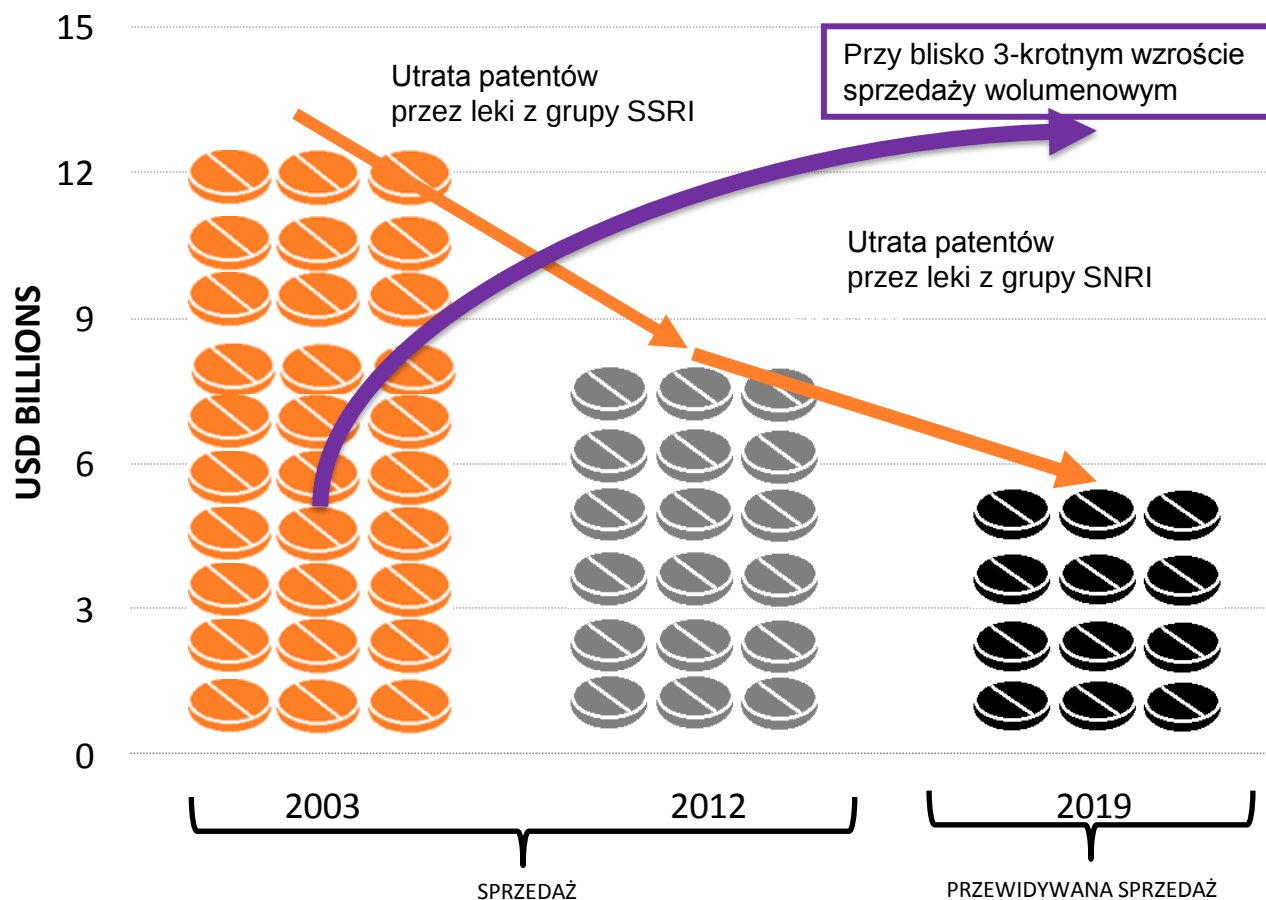
 **CELON**
P H A R M A

S-Ketamina – nadzieja w leczeniu depresji lekoopornej





Rynek leków przeciwdepresyjnych





Ok. **30% pacjentów nie odpowiada na leczenie**
pomimo stosowania 2 i więcej leków przeciwdepresyjnych
przez odpowiednio długi czas i w odpowiedniej dawce

Pacjenci ci są przeszło **2-krotnie częściej hospitalizowani**

Koszt całkowity leczenia tej grupy pacjentów jest przeszło
6 krotnie wyższy od pacjentów odpowiadających na leczenie
(42 tys USD vs 6 tys USD)

Zwiększone ryzyko samobójstw

Strategie terapeutyczne:
Augmentacje farmakoterapii, ECT (elektrowstrząsy)





Ketamina: anastetyk, analgetyk, ... przeciwdepresant

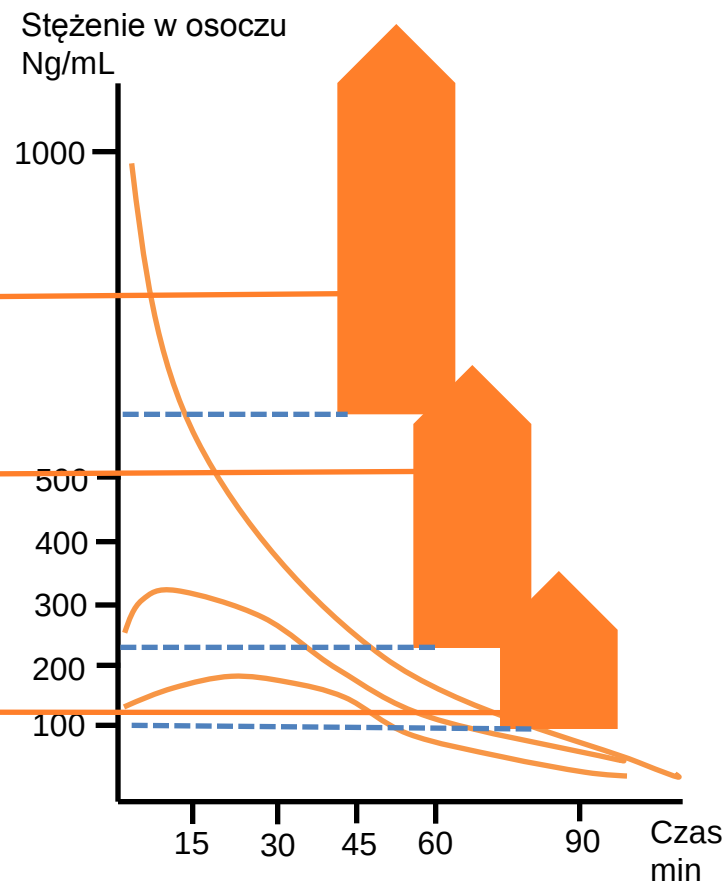
Ketamina to antagonist receptorów NMDA, dysocjacyjny anastetyk

Stosowana od 50 lat w **anestezji**, współcześnie bardzo rzadko u ludzi, powszechnie w weterynarii

W ostatnich dwóch dekadach odkryto właściwości **analgetyczne** ketaminy.

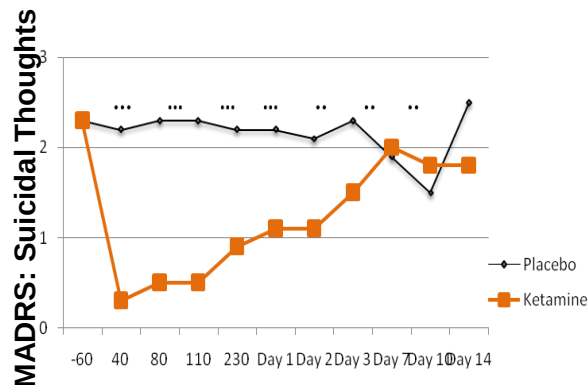
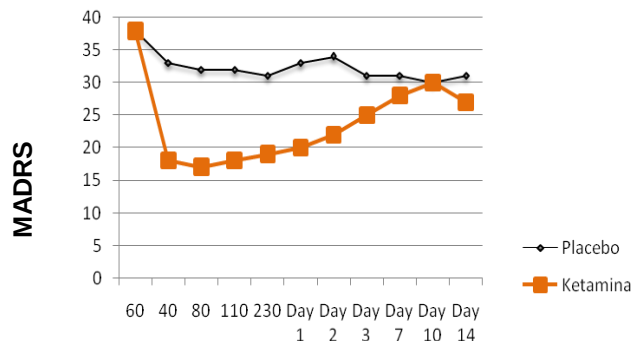
Testowany w wielu badaniach w porównaniu z opioidami i innymi lekami przeciwbólowymi

W ostatnich latach odkryto wyjątkowe właściwości **przeciwdepresyjne** ketaminy



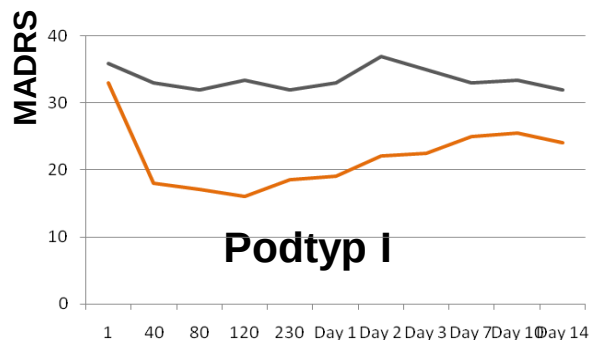


Ketamina: co wiemy - skuteczność



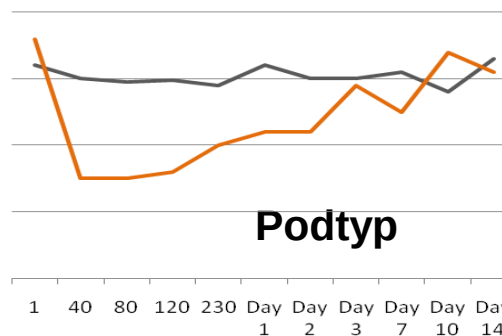
**depresja
jednobiegunowa**

Kilkanaście badań w depresji jednobiegunowej wykazały skuteczność Ketaminy w **lekoopornej depresji jednobiegunowej (MDD)**.
Badania te były jednak na niewielkich populacjach i na różnym poziomie jakościowym.



Podtyp I

II



Podtyp

**depresja
dwubiegunowa**

2 małe randomizowane badania wykazały skuteczność Ketaminy w **lekoopornej depresji dwubiegunowej (BD)**.



Ketamina: czego wiemy

– uwarunkowania farmakologiczne

Po podaniu doustnym lek ulega znacznemu metabolizmowi pierwszego przejścia do nieaktywnej i zasadniczo niepożądaney Norketaminy (biodostępność doustna na poziomie kilkunastu %)

Izomer S, esketamina jest znacznie bardziej aktywna farmakologicznie od izomeru R

Efekt przeciwdepresyjny nie jest skorelowany z efektami **psychomimetycznymi/dysocjacyjnymi** (przedmiot dyskusji i badań)

Istnieje dość wąskie okno farmakokinetyczne pomiędzy efektem przeciwdepresyjnym a akceptowalnym efektem psychomimetycznym /dysocjacyjnym (100-200 ng/ml dla ketaminy)

Potrzeba medyczna i okazja rozwoju nowego, wygodnego dla pacjenta, pozaparanteralnie podawanego i precyzyjnie dawkowanego leku – esketaminy w depresji lekoopornej





Ketamina: czego nie wiemy – długoterminowe bezpieczeństwo

Ryzyko uzależnienia

Ketamina jest powszechnie stosowana rekreacyjnie jako „club drug”.
Wieloletnie stosowanie ketaminy może doprowadzić do uzależnienia

Ryzyko tolerancji na lek

Jest możliwe że część pacjentów może potrzebować coraz większe dawki leku by móc utrzymać początkowe odpowiedzi na lek

Długoterminowe toksyczności

Neurotoksyczność, toksyczności narządowe

W retrospektywnych badaniach wśród długoterminowych użytkowników

Ketamina związana była ze zwiększonym ryzykiem toksyczności
narządowych, np. układu moczowego, wątroby

Rozwój nowego leku – esketaminy, musi w programie klinicznym wykazać akceptowalny balans korzyści i ryzyka





**Fundusze
Europejskie**
Inteligentny Rozwój

POIR Konkurs 1/1.1.1/2015
„Szybka ścieżka”

**Nowa terapia S-ketaminą w leczeniu depresji lekoopornej
DISK**

Opracowanie innowacyjnego produktu, zawierającego S-ketaminę, wykorzystującego nową drogę jej podania, jako leku dla chorych na depresję nieodpowiadających na obecnie stosowane leczenie.

Wartość projektu: 23 386 704 zł

Dofinansowanie: 12 670 168 zł

Projekt sprawnie realizowany od 1 połowy 2016.
W ramach projektu przewiduje się testy kliniczne I fazy – I połowa 2017r.
Od drugiej Połowy 2017r rozpoczęte zostaną 2 badania fazy II fazy 2a w zaawansowanych, jedno lekoopornej depresji jednobiegunowej, drugie w lekoopornej depresji dwubiegunowej. Każde na grupie ok. 80 pacjentów.

Wyniki 2 fazy – koniec 2018



Ketamina – Estymacja potencjału rynku

wskazanie	Subpopulacja	Liczba pacjentów (US +UE)*	Prawdopodob. rejestracji	Wielkość rynku**
Lekooporna depresja w przebiegu MMD	Pacjenci nie odpowiadający na 2 i więcej leków p- depresyjnych (30%) i z podwyższonym ryzykiem samobójstw (10-15%)	200-300 tys	>70%	3-4,5mld \$
Lekooporna Depresja w Przebiegu CHAD	Pacjenci nie odpowiadający na 2 i więcej leków p- depresyjnych (30%) i z podwyższonym ryzykiem samobójstw (10-15%)	130-200 tys	50-70%	2-3 mld \$

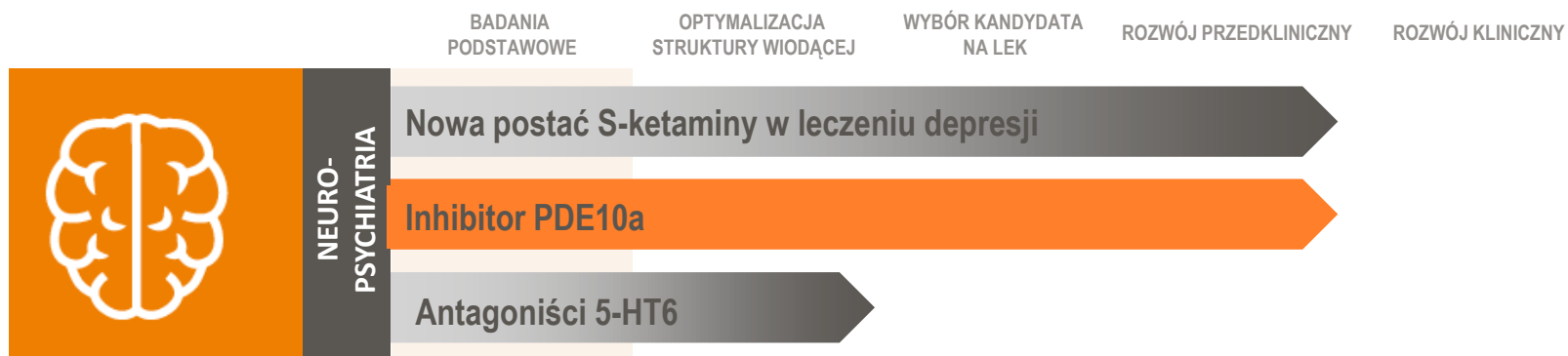
* Na podstawie badań własnych. Celon Pharma, Data on File 2015

** Przyjęto koszt rocznej terapii w wysokości 15,000 USD na pacjenta

**Rynek leczenia depresji ketaminą szacowany jest na 2,5-4 mld \$
Ketamina CP ma potencjał szacowany na co najmniej 0,5 mld \$**

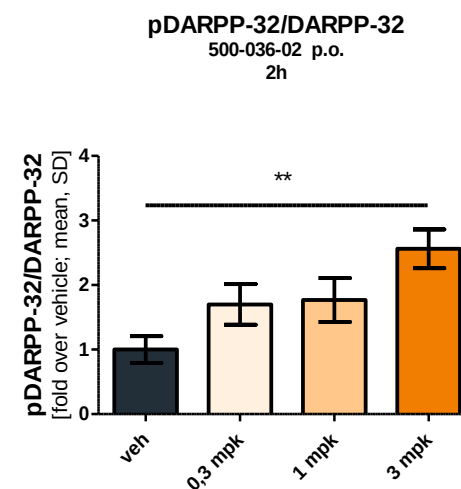
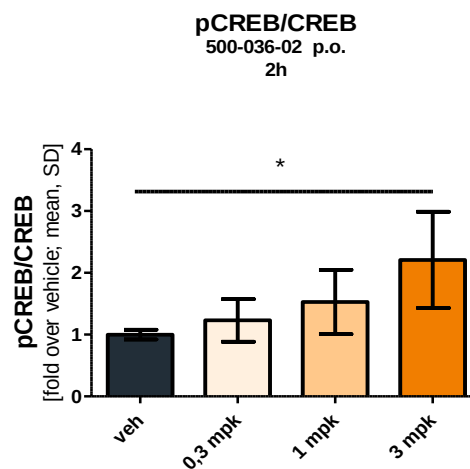
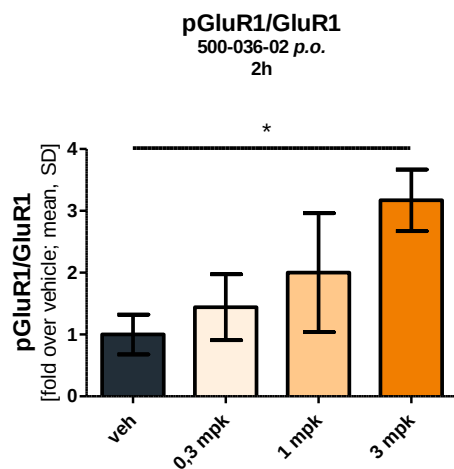
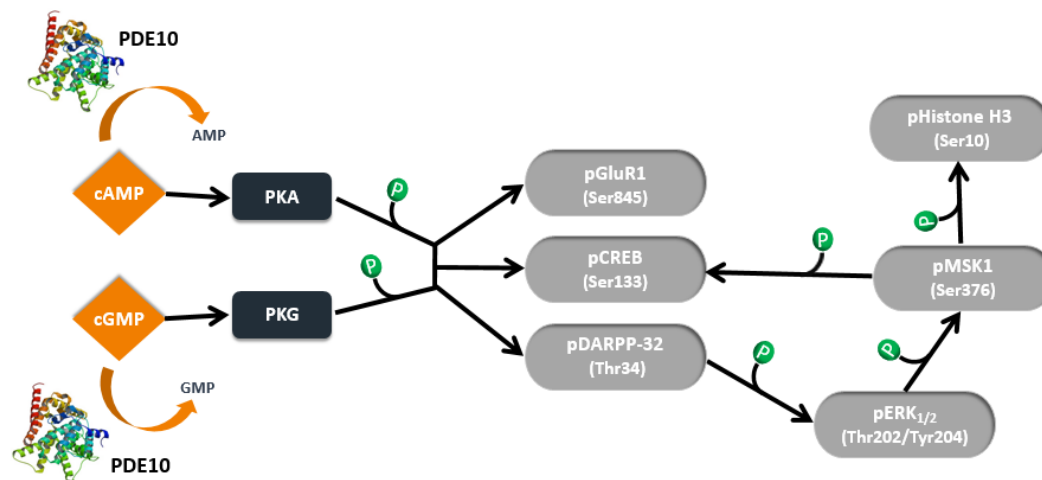
Inhibitor PDE 10a

Nowa nadzieja w schizofrenii od przeszło 2 dekad





Inhibicja PDE10a – nowy mechanizm działania w chorobach psychicznych



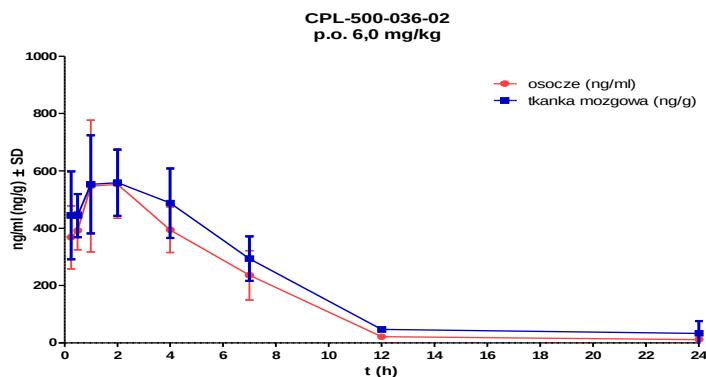
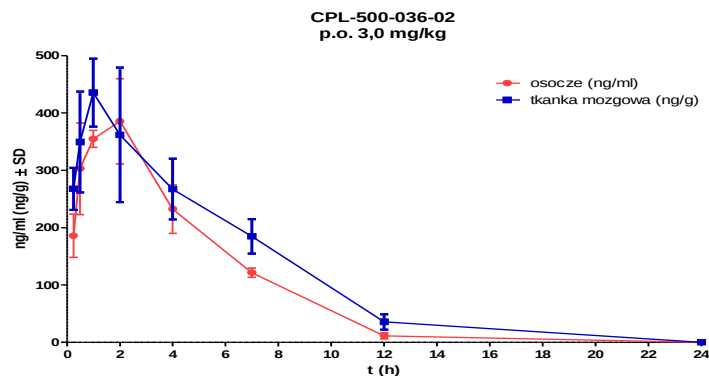
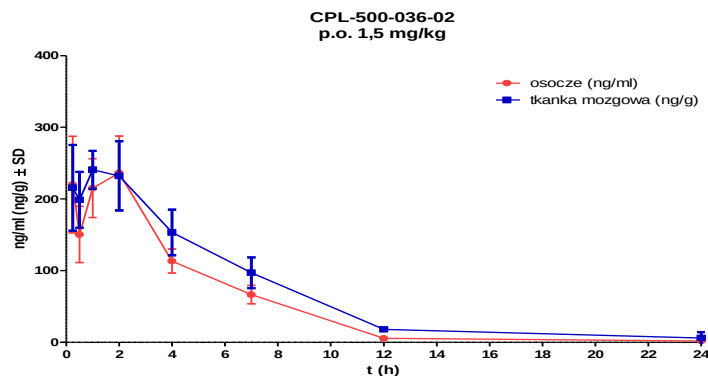


CPL-500036 ma dobry profil farmakokinetyczny we wszystkich modelach zwierzęcych

Parametr	Psy	Szczury	Myszy	jednostka
dawka	0,5	0,3	0,3	mg/kg
C _{max} IV (osocze)	363,6	188,1	135,7	ng/ml
Predicted Cp ₀	345,0	186,8	117,9	ng/ml
k _{el}	1,30	0,40	0,48	1/h
T _{1/2}	0,53	1,72	1,44	h
CL _{tot}	1,81	0,6	1,2	l/(kg*h)
V _d	1,45	1,5	2,54	l/kg
AUC	277	435	235	ug*h/l
F	~25%	>70%	>78%	
HED	20	6	3	
Cl _{int}	7,4	5,6	0,7	



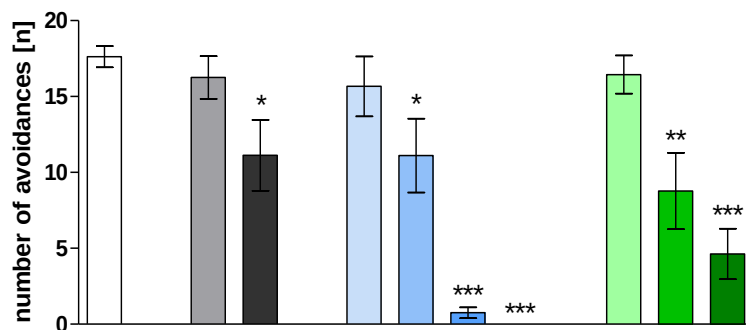
Przy efektywnej penetracji do mózgu – miejscu działania leku



dawka	B/P AUC
1,5 mg/kg	1,32
3,0 mg/kg	1,28
6,0 mg/kg	1,24

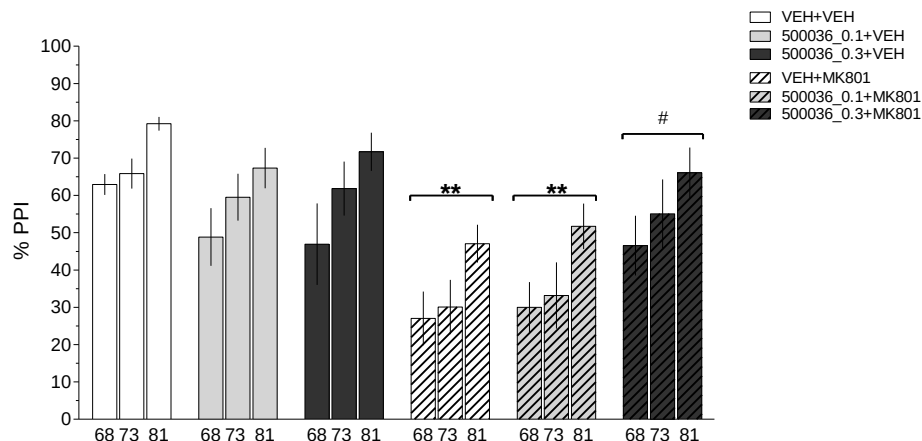


CPL-500036 jest wyjątkowo skuteczny w eksperymentach przeciwpsychotycznych in vivo



Test przeciwpsychotyczny „CAR”

nośnik +
MP 10 [mg/kg] 1 3
500-012 [mg/kg] 0.3 1 3 10
500-036 [mg/kg] 0.1 0.2 0.3



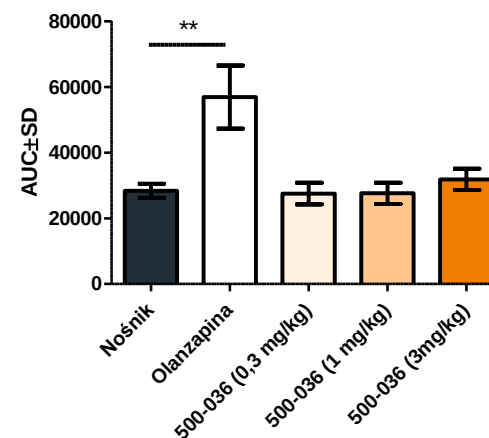
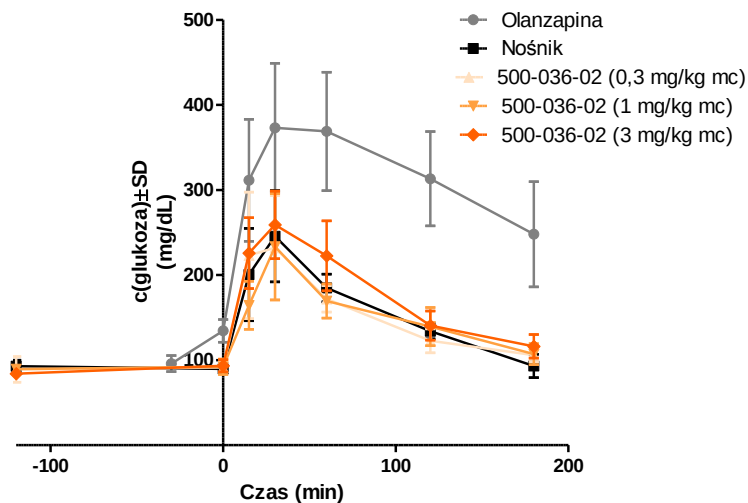
Test przeciwpsychotyczny „PPI”

Mixed ANOVA; Newman-Keuls test
*vs VEH+VEH
#vs VEH+MK801



CLP-500036 jest wolny od typowych dla atypowych neuroleptyków metabolicznych działań ubocznych

- Szczur Wistar
- PO – 120 min - 0,3; 1; 3 mg/kg m.c.,
- Olanzapina – 30 min – s.c. 0,5 mg/kg m.c.





Projekt „NoteSzHD”



- Intytut im. Nenckiego, Warszawa
 - Instytut Farmakologii, Kraków
- Instytut im. Mossakowskiego, Warszawa
 - Uniwersytet Medyczny w łodzi
- Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Lider :



„Nowa terapia zaburzeń psychiatrycznych oraz w chorobie Huntingtona ze szczególnym uwzględnieniem deficytów poznawczych”



Wartość projektu: 40 279 820 zł

Dofinansowanie: 26 730 836 zł



Projekt sprawnie realizowany od 2 połowy 2015.
W ramach projektu przewiduje się testy kliniczne 1 fazy w 2017r.
2 badanie fazy 2a, jedno w schizofrenii, drugie w chorobie Huntingtona rozpoczną się w 2 połowie 2017r. Wyniki - koniec 2018.



 **CELON**
P H A R M A

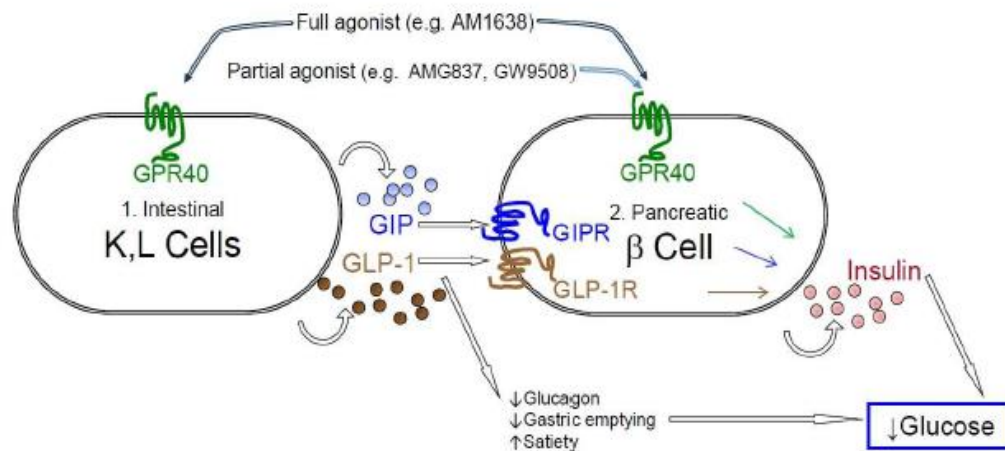
Agonista GPR40

Na dobrej drodze by zastąpić pochodne
sulfynolomocznika w cukrzycy





Agoniści GPR40 mają sprytny mechanizm działania



Wydzielanie insuliny z trzustki tylko w obecności glukozy



Niskie ryzyko hipoglikemii w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika



TAK-875 (fasiglifam) był blisko rynku, ale...

W 3 fazie badań klinicznych (2013) okazał się hepatotoksyczny

2013,2014,2015

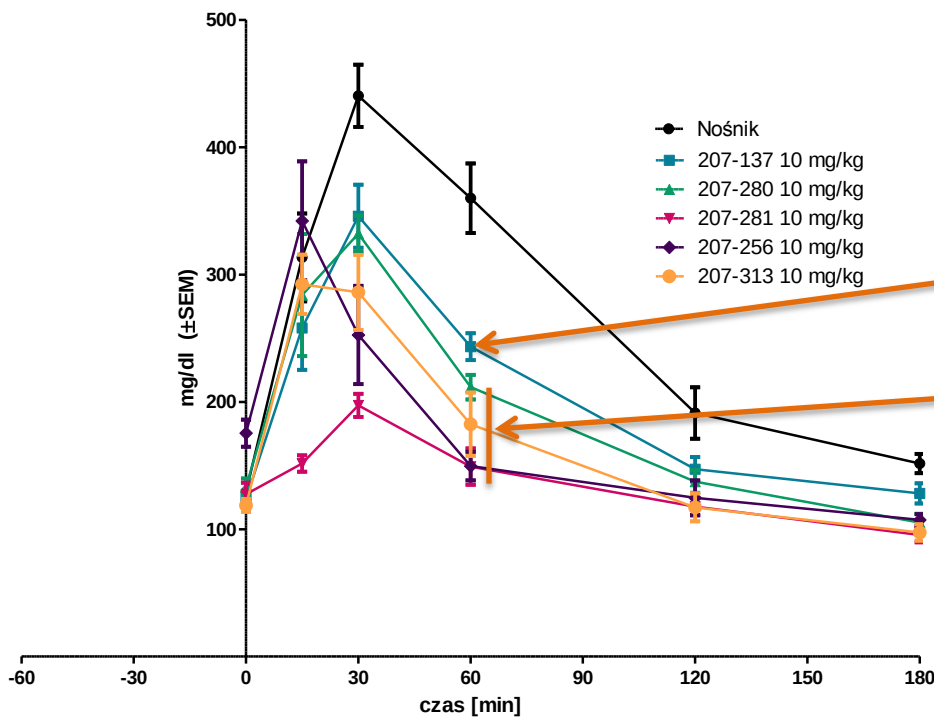
**W 2016 ukazał się praca naukowa , która wiarygodnie dowodzi
że hepatotoksyczność fasiglifamu jest wynikiem:**

1. Długiego okresu półtrwania (ok 50h)
2. Akumulacji leku w wątrobie
3. Inhibicji w wątrobie transporterów kwasów żółciowych





Nasze najlepsze związki, inhibitory GPR40 są bardziej potentne od fasiglifamu



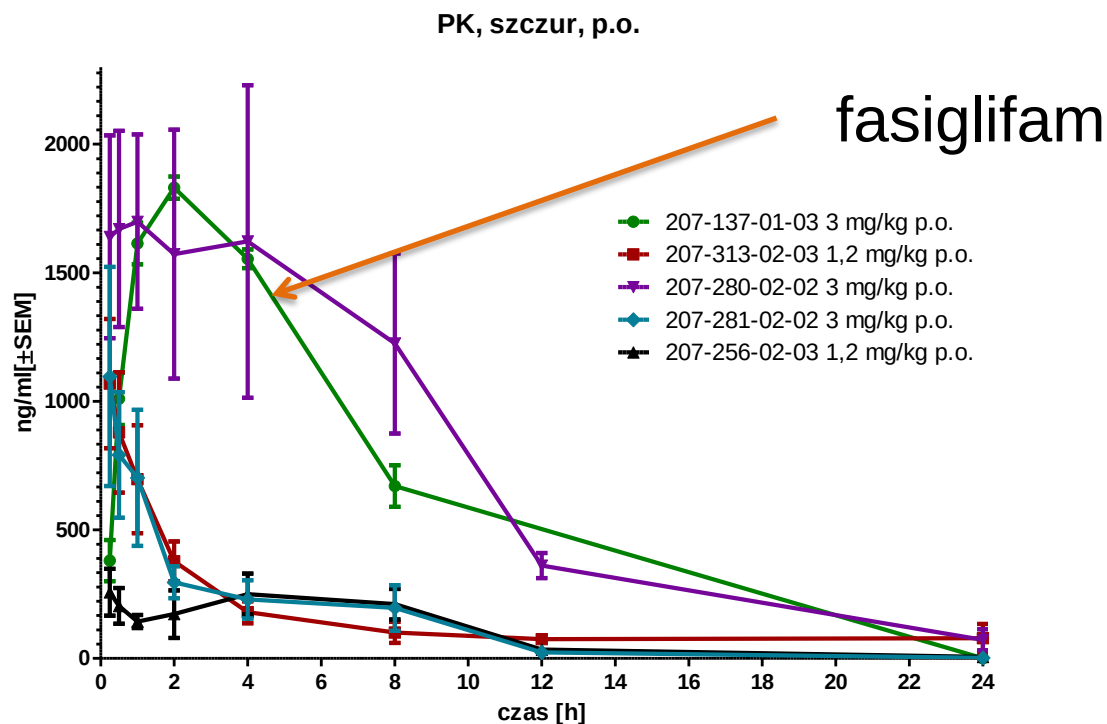
Obniżenie poziomu
glukozy:

fasiglifam

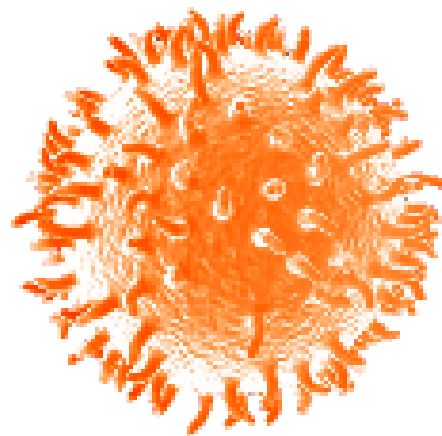
Najlepsze związki
celon pharma



Przy farmakokinetyce zmniejszającej ryzyko akumulacji w wątrobie



wstępne wyniki wskazują również na niskie ryzyko inhibicji
transporterów kwasów żółciowych

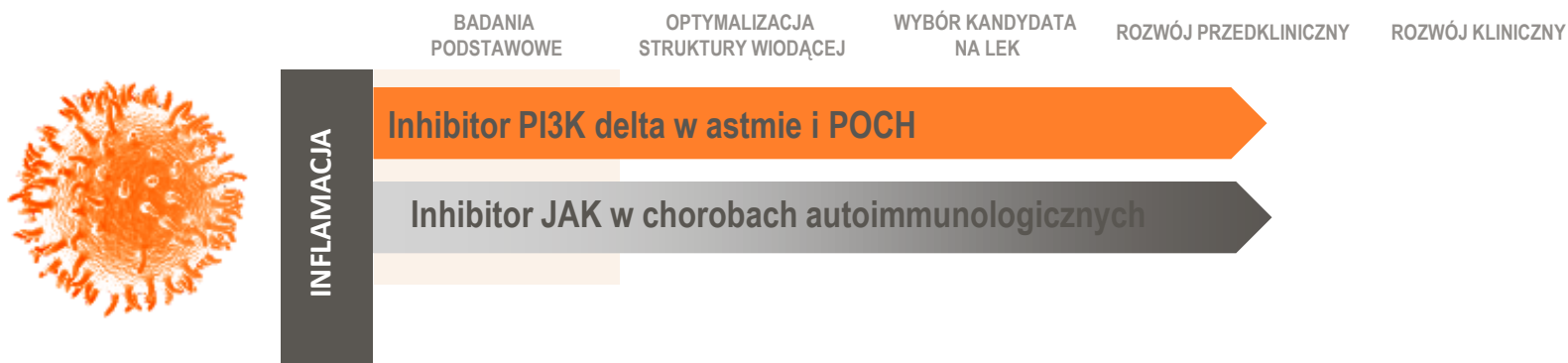


INFLAMACJA

 **CELON**
P H A R M A

Wziewny Inhibitor PI3K delta

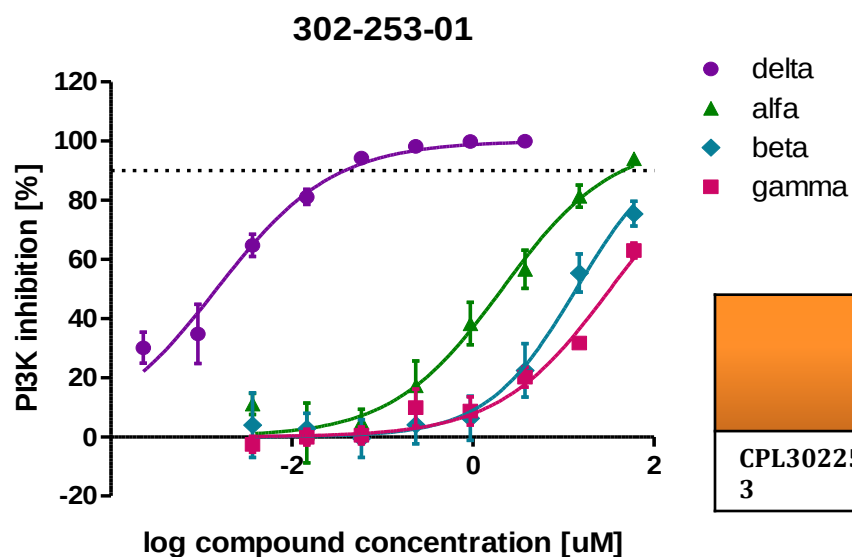
Przełamać steroidooporność w astmie i POCH





CPL302253 – potentny i selektywny inhibitor PI3Kδ

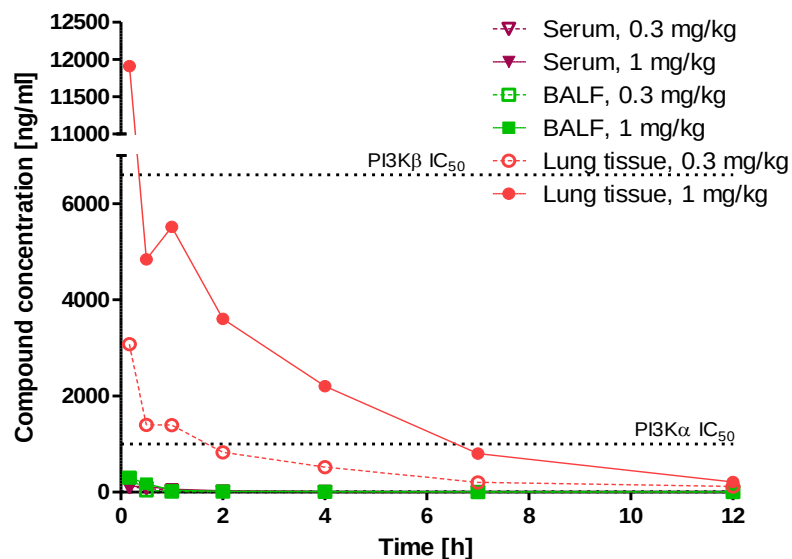
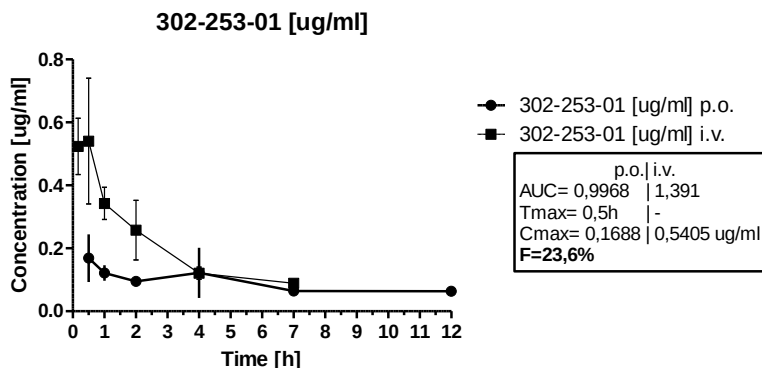
- Drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy lipidowej
- Wysoka potencja związku w testach biochemicznych ($IC_{50}^{PI3K\delta} = 3nM$)
- Wysoka selektywność związku (brak kinaz hamowanych w znacznym stopniu do stężeń $>3\mu M$)



	IC_{50} PI3K δ [μM]	IC_{50} PI3K α [μM]	<i>Sel.</i> PI3K α [fold X]	IC_{50} PI3K β [μM]	<i>Sel.</i> PI3K β [fold X]	IC_{50} PI3K γ [μM]	<i>Sel.</i> PI3K γ [fold X]
CPL302253	0,003	3,9	1300	21,64	7728	34,43	>10000



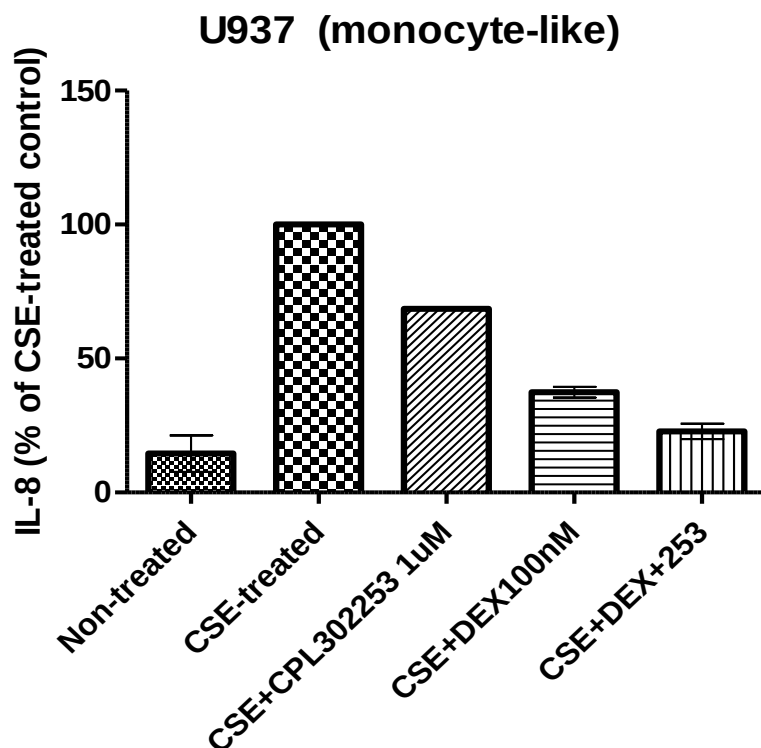
CPL-302253 – modelowy związek do podania inhalacyjnego



- **niska biodostępność po podaniu doustnym** predysponuje związek do podania inhalacyjnego,
- **wysokie stężenia i długa retencja związku w tkance płuca**, przy jednoczesnej małej ekspozycji systemowej,
- **korzyść dla pacjenta: minimalizacja ryzyka efektów ubocznych** wynikających z działania systemowego,
- **szybki efekt terapeutyczny** (stężenie maksymalne w miejscu docelowym osiągnane w kilka sekund po inhalacji),



CPL302253 – zwiększa efektywność i bezpieczeństwo terapii sterydowej



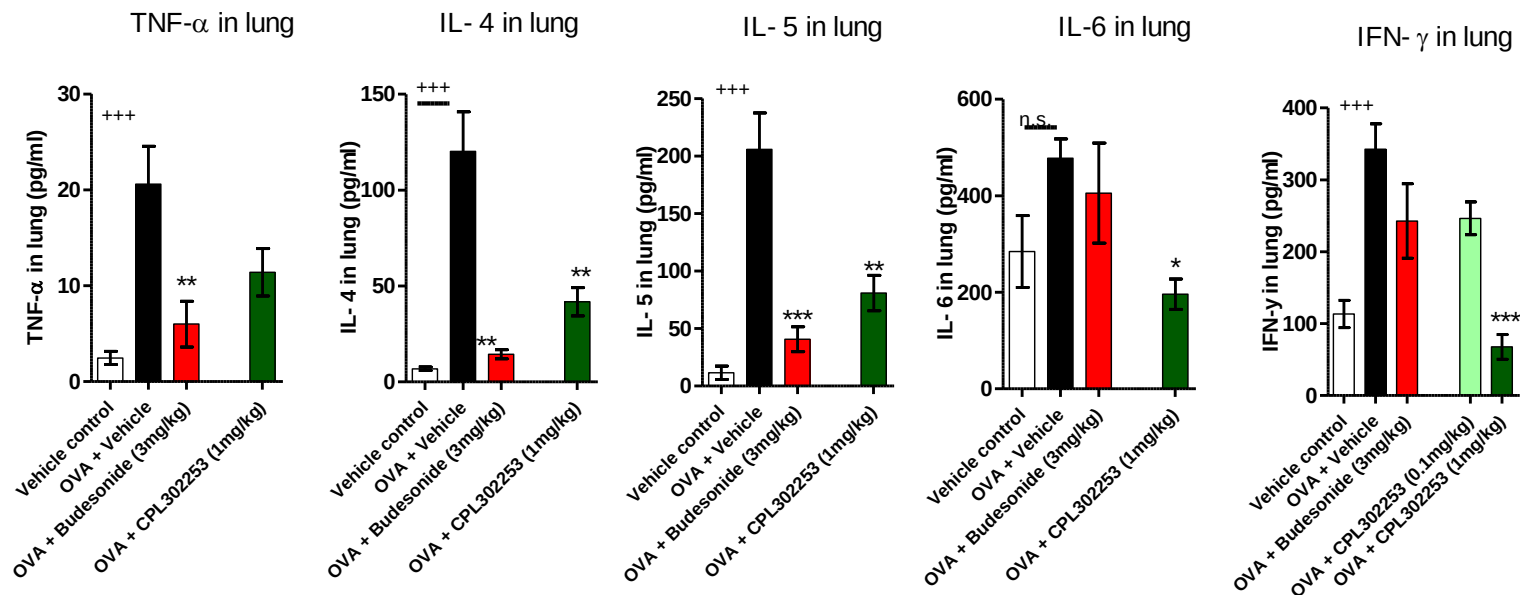
**Korzystny efekt działania związku na
inhibicję wydzielania IL-8 przy użyciu
kortykosterydów:**

Potencjał dla:

- efektywna współpraca w terapii sterydowej,
- redukcja dawek sterydów,
- redukcja efektów ubocznych sterydów,
- przejście z wysokich dawek sterydów doustnych do niższych wziewnych przy zachowaniu wysokiej efektywności,



CPL302253 wykazuje wysoką efektywność in vivo w modelu astmy



CPL302253 wydajniej niż (glikokortykosteryd) budesonid obniża poziom patogennej IL-6 oraz IFN-γ w tkance płuca – **wyższa efektywność działania przy trzykrotnie niższej dawce**



**Rozwój przedkliniczny i kliniczny innowacyjnego inhibitora kinaz lipidowych jako kandydata
w terapii sterydoopornych i ciężkich postaci chorób płuc o podłożu zapalnym**

Wartość projektu: 23 508 985 PLN

Dofinansowanie: 15 373 271 PLN

Projekt sprawnie realizowany od 1 połowy 2016.

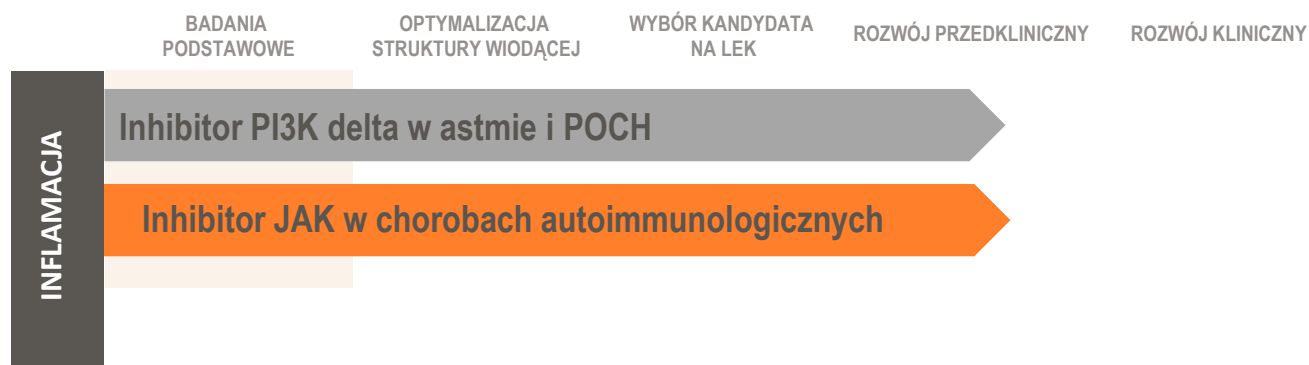
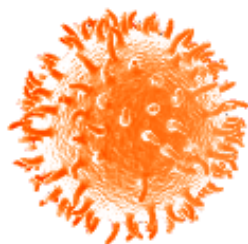
W ramach projektu przewiduje się testy kliniczne I fazy – przełom 2017/2018r.

Od drugiej Połowy 2018r rozpoczęte zostaną 2 badania fazy 2a (PoC) we wskazaniu astma steroidoporna i POCHP każde na grupie ok. 80 pacjentów

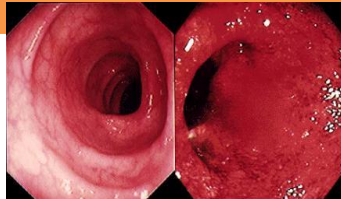


Inhibitor kinazy Jak

Dobrze zbalansowany lek przeciwinflamacyjny
z potencjałem kardioprotekcyjnym

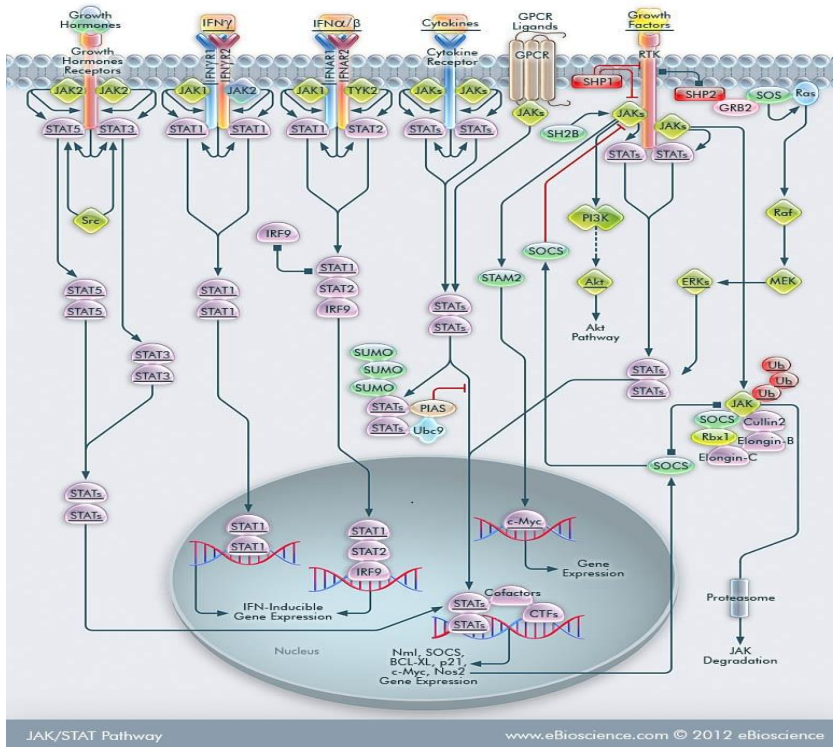


Choroby autoimmunologiczne – problem medyczny współczesnej cywilizacji...

	Łuszczyca + ŁZS	Reumatoidalne zapalenie stawów	Toczeń rumieniowaty układowy	Nieswoiste zapalne choroby jelit
				
Chorzy na świecie	~218mln osób, w 2014r 42,3mln nowych przypadków	~70mln osób 2015: 7,5mln nowych przypadków	~35mln osób	30 mln osób
Częstość występowania	3% populacji, niezależnie od płci czy rasy	1% populacji	0,5% populacji	0,4% populacji
Skutki choroby	hospitalizacje, depresje, upośledzenie ruchowe w przypadku ŁZS. wiele innych chorób stowarzyszonych, m.in. kardiologicznych, metabolicznych. Chory na łuszczycę żyje nawet 15-20 lat krócej.	Niemожność pracy, upośledzenie ruchowe, niesprawność manualna, Skrócenie życia od 3-12 lat	Uszkodzenia wielonarządowe. Może prowadzić do śmierci.	Niemожność pracy, poważne anemie, przy długotrwałych stanach ryzyko RJG
Koszt terapii	Leki biologiczne: 5-6tyś.USD/miesiąc/pacjenta Tofacitinib (USA): 2-2,6tyś.USD/miesiąc/pacjenta Klasyczne (mało skuteczne): 0,1tyś.USD/miesiąc/pacjenta			



Kinazy JAK – zwalidowane klinicznie i efektywny cel terapii *chorób immunologicznych*



- JAK1 – kinaza tyrozynowa biorąca udział w przekazywaniu sygnałów od receptorów cytokin i chemokin do czynników transkrypcyjnych – **uniwersalność celu terapeutycznego**,
- JAK1 bierze udział w regulacji odpowiedzi immunologicznej, aktywacji i chemotaksji poszczególnych populacji komórek układu immunologicznego – **wysoka efektywność**,
- aktywacja ścieżek JAK/STAT znaleziona w wielu chorobach immunologicznych – **wielość wskazań dla leku**,
- potwierdzono rolę kinaz JAK w schorzeniach onkologicznych (JAK2: MDS - ruxolitnib), oraz w chorobach o podłożu inflamacyjnym (JAK1, JAK3: m.in. łuszczyca i RZS) – **walidacja kliniczna celu terapeutycznego**,

Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system.

Shuai K., *Nature reviews. Immunology* 2003

Janus Kinases: An Ideal Target for the Treatment of Autoimmune Diseases

Gadina M., *J. Investig. Dermatology Symp. Proc.* 2013.

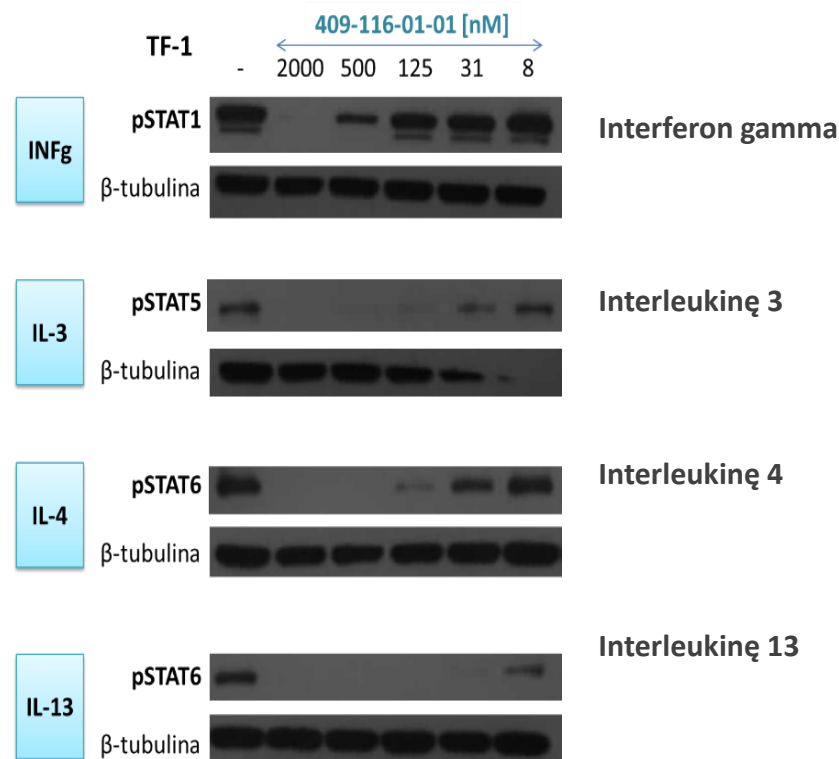


CPL-409116 - potężny i specyficzny lek

- CPL409116 w bardzo niskich stężeniach blokuje selektywnie kinazy JAK 1/3,
- wysoko specyficzny wobec celu molekularnego – **minimalne efekty uboczne**,

IC50/ Kd[nM]	CPL-409116	Tofacitinib
JAK1	0,047/ 0,64	19,3/ 2,4
JAK2	1,2/ 1,5	2,3/ 0,19
JAK3	0,03/ 0,3	1,1/ 0,065
Selektywność	2/100 - kinaz z panelu	11/443 - kinaz z panelu

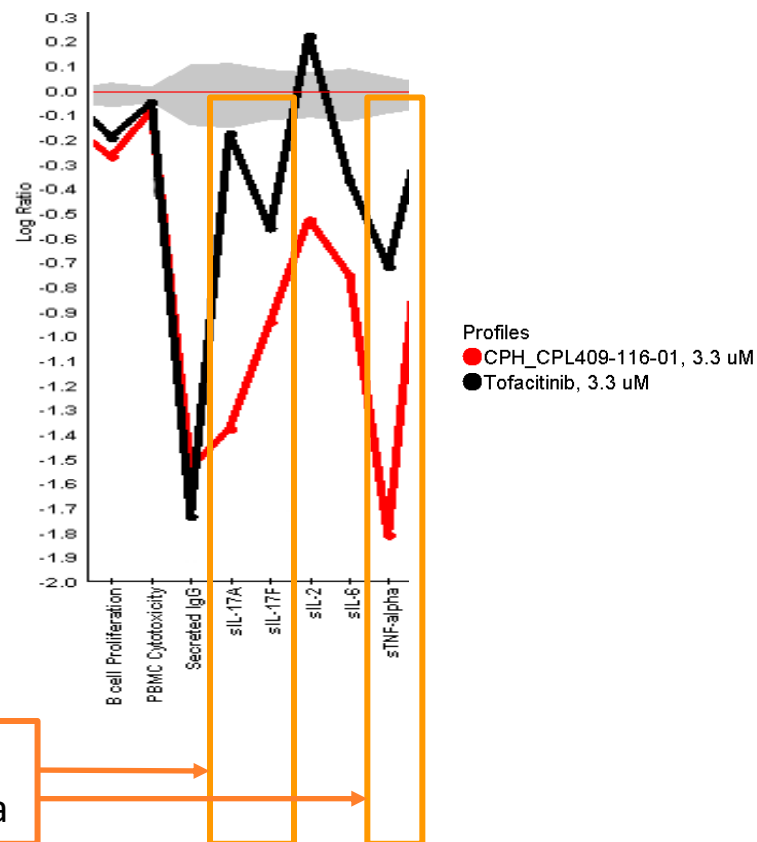
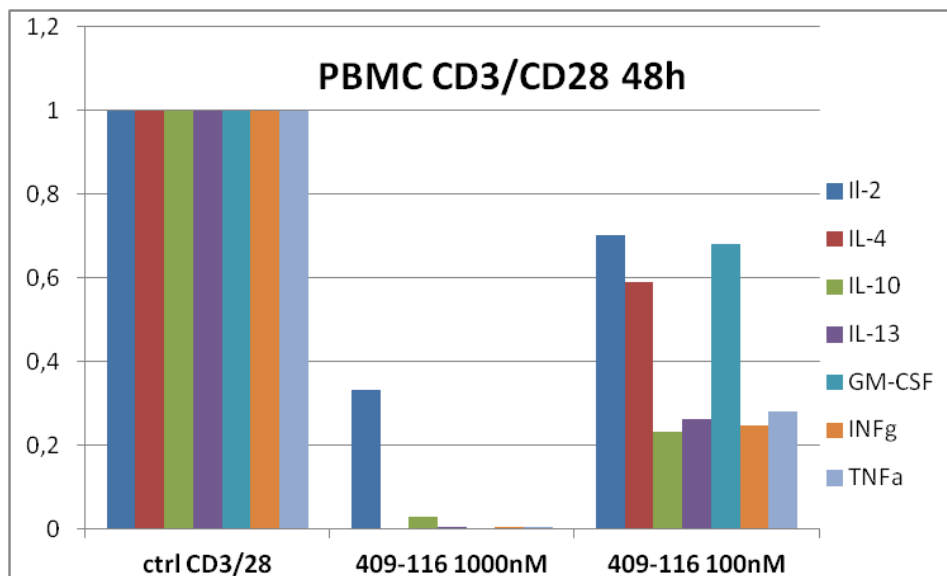
- CPL409116 efektywnie hamuje mediatory lokalnych stanów zapalnych – **wysoka skuteczność w terapii chorób immunologicznych**,





CPL-409116 – hamowanie wydzielania mediatorów zapalnych

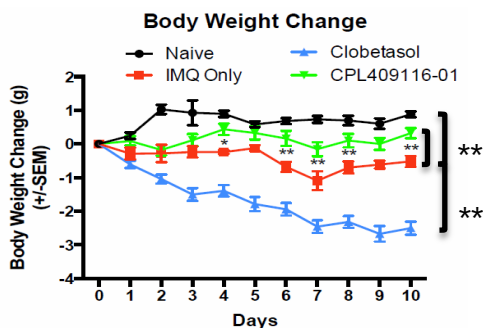
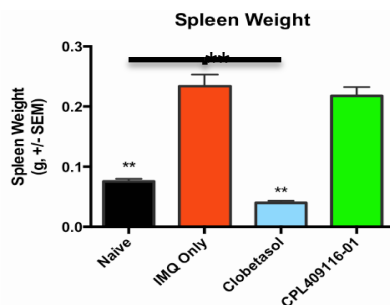
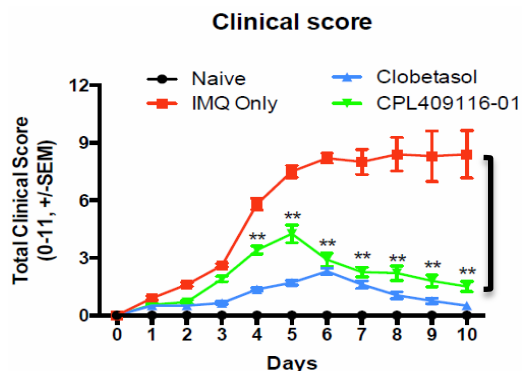
- Badanie na jednojądrzastych komórkach krwi (PBMC)
 <- aktywowane CD3/CD28



CPL-409116 wykazuje korzystny profil cytokinowy,
Jest bardziej potentny od tofacitinibu na IL-17 i TNFalpha



CPL-409116 wykazuje wysoką efektywność in vivo w modelu łuszczycy



- CPL409116 wykazuje **wysoką aktywność w hamowaniu zmian łuszczycowych indukowanych imikwimodem** u myszy, podobnie jak klobetazol (jeden z najsilniejszych sterydów) a pozbawiony jest typowych dla sterydów efektów ubocznych,
- CPL409116 podany doustnie **nie wykazuje immunosupresji (masy komórek śledziony)** obserwowanej przy miejscowo stosowanym klobetazolu,
- **CPL409116 nie powoduje zmniejszenia masy ciała zwierząt**, obserwowanej przy miejscowo stosowanym klobetazolu – działanie niekorzystne,



Selektywny inhibitor kinaz JAK w terapii chorób o podłożu immunologicznym

Wartość projektu: 32 761 042 PLN

Dofinansowanie: 21 712 490 PLN

Projekt sprawnie realizowany od 2 połowy 2016.

W ramach projektu przewiduje się testy kliniczne I fazy – I połowa 2018r.

W drugiej Połowie 2018r rozpoczęte zostanie badanie fazy 2a (PoC) w jednym ze wskazań autoimmunologicznych na grupie ok. 80 pacjentów



Inhibitory Jak jako nowa klasa leków w chorobach autoimmunologicznych – Estymacja potencjału rynku

Lek (producent)	Etap rozwoju	Mechanizm działania	Ryzyka, cechy	Szac. sprzedaż*
Tofacitinib (Pfizer)	RA zarejestrowany US, Łuszczyca, UC – 3 faza	Jak3>Jak1>jak2	Jak3-ryzyko Immunosupresji	2015: 0,8 mld \$ 2022: 2-3 mld \$
Baricitinib (Incyte, Lilly)	RA złożony, Toczeń, Łuszczyca – faza 2	Jak1=Jak2>>Jak3	Jak2 – ryzyko hematologiczne	2-3 mld \$
Filgotinib (Galapagos, Gilead)	RA, Crohn, UC 2 faza zakończona	Jak1>Jak2>Jak3	Mniejsza skuteczność od pozostałych, ryzyko interakcji (metabolizm przez CES)	2-3 mld \$
ABT-494 (Abbvie)	RA, Crohn – 2 faza w trakcie	Jak1=>Jak2>Jak3	Jak2 – ryzyko hematologiczne	2-3 mld \$
CPL 409116 (celon Pharma)	1 faza -2017 2 faza 2018,2019	Jak1=Jak3>jak3	Dobrze zbalansowany, ale? Inhibicja ROCK2 -potencjał kardioprotekcyjny	

**Szacowany rynek inhibitorów JAK wynosi 8-12 mld \$
CPL-409116 ma potencjał „blockbustera” (Sprzedaż >1mld \$)**

* Na podstawie szacunków producentów



Inhibitory JAK. Czy powtórzą sukces rynku Anty TNFalpha? Anty TNFalpha – przykład dużego rynku

Table 1. FDA approved anti-TNF α for the treatment of rheumatoid arthritis

Name	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Certolizumab pegol	Golimumab
Trade name	Remicade®	Enbrel®	Humira®	Gimzia®	Simponi®
Description	A human-mouse chimeric monoclonal antibody	A fusion protein of two TNF α receptor extracellular domains and a Fc portion of human IgG	Fully human monoclonal antibody (IgG1) to TNF α	Human polyethyleneglycolated Fab fragment to TNF α	Fully human monoclonal antibody (IgG1) to TNF α
Route	Intravenously	Subcutaneously	Subcutaneously	Subcutaneously	Subcutaneously
Frequency	Every 8 weeks	Once or twice a week	Every 2 weeks	Every 2 weeks	Every 4 weeks
Approved dosage	100 mg	25 mg	40 mg	200 mg	50 mg
Approval time for RA treatment by the FDA	August 1998	November 1998	December 2002	May 2009	April 2009

FDA = Food & Drug Administration, Ig = immunoglobulin

Sprzedaż 2015: 10 mld \$ 9 mld \$ 13 mld \$ 1,2 mld \$ 0,7 mld \$

Shape the future of healthcare.



Dziękujemy za uwagę
i zapraszamy do zadawania pytań