



**Initial Coverage Research**

**Cardiol Therapeutics Inc.**



**Ein Produkt in zwei Formulierungen,  
Medikamente zur Behandlung für Herzkrankheiten  
in der Entwicklung**

**Kursziel: 15,77 CAD**

**Rating: Kaufen**

**WICHTIGER HINWEIS:**

Bitte beachten Sie den Disclaimer/Risikohinweis  
sowie die Offenlegung möglicher Interessenskonflikte nach § 85 WpHG und Art. 20 MAR

Hinweis gemäß MiFID II Regulierung für Research „Geringfügige Nichtmonetäre-Zuwendung“: Vorliegendes Research erfüllt die Voraussetzungen für die Einstufung als „Geringfügige Nichtmonetäre-Zuwendung“. Nähere Informationen hierzu in der Offenlegung unter „I. Research unter MiFID II“

## CARDIOL THERAPEUTICS INC. \*5a,5b,6a,6b,7,11

**Rating: Kaufen**  
**Kursziel: 15,77 CAD**

Aktueller Kurs: 3,07 CAD  
22/06/2021 / FINRA / 22:00  
Currency: CAD

### Stammdaten:

ISIN: CA14161Y2006  
WKN: A2PA9E  
Börsenkürzel:  
TSX: CRDL  
OTCQX: CRTPF  
NASDAQ: laufender Antrag  
FSE: CT9  
Number of shares<sup>3</sup>: 53,1 Mio.  
Marketcap<sup>3</sup>: 180,84 Mio. CAD  
<sup>3</sup> in m / in m CAD / verwässert  
Free float: 78%

Primärnotierung: Canada TSX  
Zweitnotierung: Frankfurt

Rechnungslegung:  
IFRS

Geschäftsjahr: 31.12.

### Analysts:

Julien Desrosiers  
desrosiers@gbc-ag.de

Felix Haugg  
Haugg@gbc-ag.de

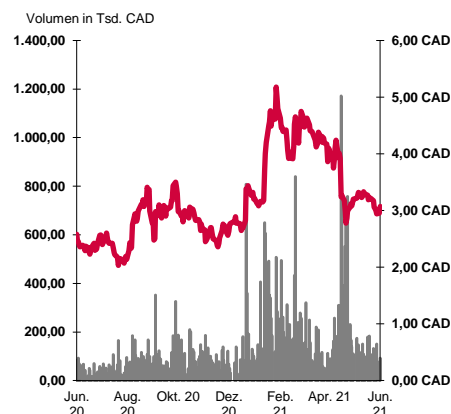
### Unternehmensprofil

Branche: Biotechnologie

Fokus: Cannabidiol-Therapien bei entzündlichen Herzerkrankungen

Management: David Elsley (President & CEO, Director), Andrew Hamer (CMO), Chris Waddick (CFO), Thomas Moffatt (CCO), Bernard Lim (COO)

Gründung: 2017  
Firmensitz: Oakville, Canada



Cardiol Therapeutics ist ein Biotechnologie-Unternehmen, das sich auf die Entwicklung innovativer entzündungshemmender Therapien zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen konzentriert.

Das Unternehmensportfolio besteht aus drei Therapien, die sich in der Entwicklung befinden und von CardiolRx™ und Cortalex™ unterstützt werden. Cortalex™ ist Ende 2020 auf den Markt gekommen und ist jetzt in ganz Kanada exklusiv über das Online-Portal Medical Cannabis by Shoppers, Teil der größten Einzelhandelsapothekenkette Kanadas, erhältlich.

Das Unternehmen hat derzeit ein klinisches Phase-II/III-Programm bei der FDA laufen, um die kardioprotektiven Eigenschaften von Cannabidiol für COVID-19-Patienten mit einer Vorgeschichte von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD) zu untersuchen. Das Unternehmen plant, in Kürze (geplant 3. Quartal 2021) die IND-Einreichung für die Phase-II-Studie für sein klinisches Entwicklungsprogramm für akute Myokarditis zu beantragen. Das Unternehmen entwickelt auch eine subkutane Cannabidiol-Formulierung für diastolische Herzinsuffizienz.

Cardiol hat vor kurzem einen Antrag auf ein Uplisting an der NASDAQ Capital Market gestellt und eine 22M\$

In Mio. \$	31/12/2018	31/12/2019	31/12/2020	31/12/2021e
Umsatz	0	0	0	0
EBIT	-15,33	-13,78	-20,68	-18,73

Kennzahlen				
EV/EBITDA	-5,54	-8,18	-3,78	-4,69

### \*\* Letzter research von GBC:

Datum: Veröffentlichung / Kursziel in EUR / Rating

\*\* oben aufgeführte Researchstudien können unter [www.gbc-ag.de](http://www.gbc-ag.de) eingesehen, bzw. bei der GBC AG, Halderstr. 27, D86150 Augsburg angefordert werden

### Finanztermine

## EXECUTIVE SUMMARY

- Cardiol Therapeutics ist führend bei therapeutischen Versuchen mit Cannabidiol, um die großen Chancen von CBD bei entzündlichen Herzkrankheiten zu nutzen.
- Das Unternehmen hat eine exklusive Herstellungsvereinbarung für eine pharmazeutische Cannabidiol-Formulierung, die hochkonzentriert und THC-frei ist (<10 ppm).
- Es gibt eine beträchtliche Menge an wissenschaftlichen Beweisen, die zeigen, dass die Verwendung von Cannabidiol als entzündungshemmendes Mittel von Vorteil sein kann.
- Das Management hat eine nachgewiesene Erfolgsbilanz von starker Führung gepaart mit erheblicher Branchenkenntnis und Kompetenz in der Vermarktung von proprietären Medikamenten.
- Das Team rekrutierte im April 2021 die ersten Patienten in LANCER, einer Phase II/III-Outcomes-Studie bei Hochrisikopatienten, die mit COVID-19 behandelt werden.
- Die klinische Phase I-Studie mit einer und mehreren aufsteigenden Dosen zeigte im April 2021 erfolgreiche Topline-Ergebnisse für CardiolRx™.
- Das Unternehmen beantragte im März 2021 das Listing an der NASDAQ.
- Cardiol Therapeutics hat in Kanada ein Produkt auf dem Markt, Cortalex™ CBD, das exklusiv online bei Medical Cannabis by Shoppers Inc. erhältlich ist.
- Das Unternehmen hat in den letzten 12 Monaten mehr als 50 Mio. CAD eingenommen, wobei etwas mehr als 53 Mio. Aktien im Umlauf sind, was eine maximale zukünftige Wertschöpfung für die Anteilseigner ermöglicht.
- Unsere Schätzungen gehen im Erfolgsfall von beträchtlichen potenziellen kumulierten Erträgen von 2,98 Mrd. CAD für die nächsten 10 Jahre aus, mit einer durchschnittlichen Marge von 85%.
- Das Unternehmen hat die einmalige Chance, die gut dokumentierten und diskutierten Vorteile von Cannabidiol für drei verschiedene Märkte für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu nutzen, die alle dringend eine wirksame Behandlung benötigen.
- Wir halten das Unternehmen für ein frühes Übernahmeziel im Falle positiver Ergebnisse ihrer COVID-19 Phase II/III-Studien.
- Kursziel: 15,77 CAD, Rating: Kaufen

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>Executive Summary .....</b>	<b>2</b>
<b>Unternehmen .....</b>	<b>4</b>
1. Factsheet .....	4
1.1. Unternehmensstruktur .....	4
1.2. Social Media-Footprint .....	4
2. Geschäftsmodell .....	5
2.1. Cannabidiol und das Herzkrankheiten.....	5
2.2. CBD, Konzentration und Reinheit.....	9
2.3. Produkte der Cardiol Therapeutics .....	10
2.4. Historische Unternehmensentwicklung .....	11
2.5. Unternehmensstrategie .....	12
2.6. Key Management and Direktoren .....	17
<b>PRODUKTPIPELINE .....</b>	<b>20</b>
1. Cardiol-Covid-19 Behandlung .....	20
1.1. COVID-19: Wie wirkt es sich auf den Körper aus?.....	20
1.2. Aktuelle Forschung zu Cannabidiol und dem Corona-Virus .....	20
1.3. COVID-19 FDA-zugelassene Behandlungen: ein Überblick.....	21
1.4. COVID-19 und Herzerkrankungen .....	23
1.5. Cardiol Therapeutics vorgeschlagene Behandlung: COVID-19 CardiolRx25	
2. Akute Myokarditis Behandlung.....	27
2.1. Orphan Drug-Status .....	28
2.2. Eine Krankheit, die einen hohen Preis hat .....	29
2.3. Frühere Forschung für CBD und akute Myokarditis .....	32
2.4. Cardiol Rx gegen akute Myokarditis.....	34
3. Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz.....	36
3.1. Herzinsuffizienz .....	36
3.2. Diastolische Herzinsuffizienz.....	39
3.3. Aktuelle Behandlungen gegen diastolische Herzinsuffizienz.....	40
3.4. Subkutane Cannabidiol-Formulierung .....	41
<b>UNTERNEHMENSENTWICKLUNG UND PROGNOSE .....</b>	<b>44</b>
1. Current Financial Situation.....	44
2. Prognosen und Modellannahmen .....	45
2.1. Prognosebasis - Cardiol COVID-19.....	46
2.2. Prognosebasis - CardiolRx Akute Myokarditis.....	48
2.3. Prognosebasis - Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz .....	50
2.4. Prognosebasis - Cortalex .....	51
3. Umsatz- und Ergebnisprognosen.....	52
<b>DCF Modell – Cardiol Therapeutics Inc. ....</b>	<b>54</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>55</b>

## UNTERNEHMEN

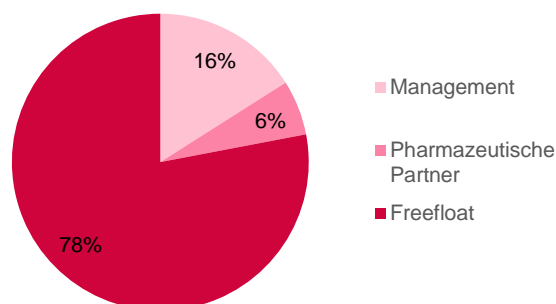
### 1. Factsheet

#### 1.1. Unternehmensstruktur

Cardiol Therapeutics ist ein Biotechnologie-Unternehmen mit Büros in Oakville, Ontario. 22 Mitarbeiter arbeiten vor Ort und außerhalb. Sie betreiben auch Forschung und Entwicklung auf der ganzen Welt durch Partnerschaften mit Universitäten und privaten Unternehmen. Das Unternehmen wurde am 19. Januar 2017 gegründet. Es ging am 20. Dezember 2018 an die Börse. Es gibt keine Tochtergesellschaften.

Aktionärsstruktur	In %
Management	16%
Pharmazeutische Partner	6%
Freefloat	78%

Quellen: Cardiol Therapeutics Inc., GBC AG

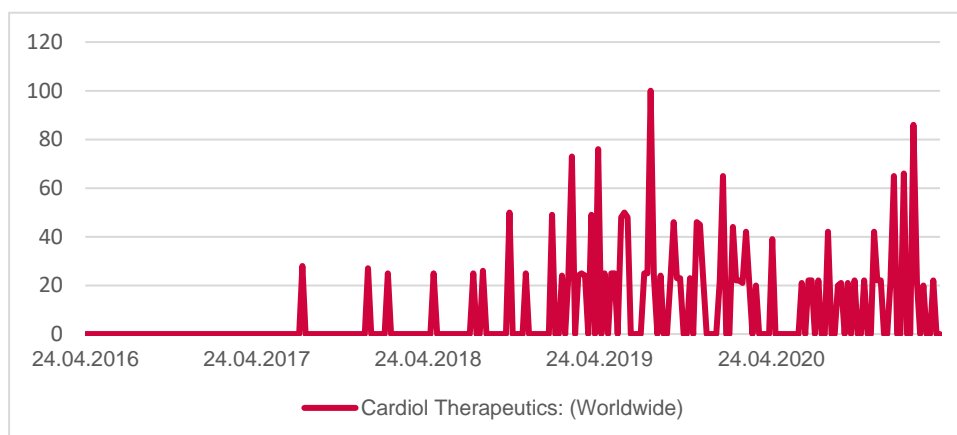


Stammaktien	42,946,594
Optionsscheine (für \$3,25)	1.070.048
Optionsscheine (für \$2,50)	55.182
Optionsscheine (für \$4,00)	824.000
Optionsscheine (für \$4,60)	3.489.400
Optionen (für \$2,12/5,77)	3.401.300 / gewichteter Durchschnitt \$4,43

Börsenkürzel: WKN: A2PA9E, TSX: CRDL, OTCQX: CRTPF, FSE: CT9  
NASDAQ: laufender Antrag

#### 1.2. Social Media-Footprint

##### Google Trends

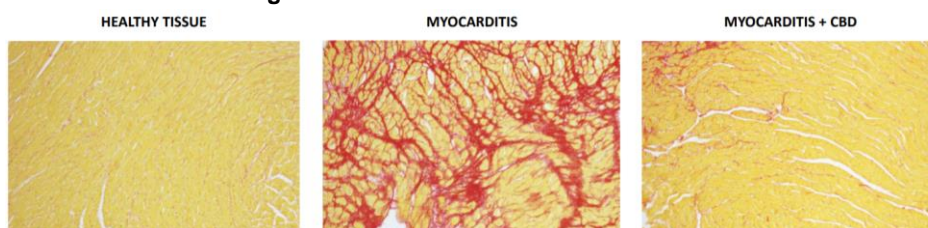


## 2. Geschäftsmodell

### 2.1. Cannabidiol und das Herzkrankheiten

Im Jahr 2016 veröffentlichten Lee W-S et al. eine Forschungsarbeit im "Molecular Medicine", in der sie ihre Erkenntnisse über die Wirkung von Cannabidiol auf Herzentzündung und Fibrose präsentierte. Ihre Ergebnisse zeigten, dass "die CBD-Behandlung die Autoimmun-Myokarditis deutlich abschwächt und die myokardiale Dysfunktion und Herzinsuffizienz in erster Linie durch seine entzündungshemmenden und antifibrotischen Effekte verbessert."

#### Schnitt durch das Herzgewebe - Fibrose



Quelle: *Molecular Medicine*<sup>1</sup>

Darüber hinaus kamen die Autoren zu dem Schluss, dass "diese Ergebnisse in Verbindung mit der nachgewiesenen Sicherheit von CBD in klinischen Studien am Menschen und seiner aktuellen Zulassung als Orphan Drug durch die FDA für verschiedene neurologische Erkrankungen darauf hindeuten, dass es ein enormes therapeutisches Potenzial für die Therapie von Myokarditis unterschiedlicher Ätiologie und verschiedener Autoimmunerkrankungen hat".

Das Führungsteam von Cardiol Therapeutics beschloss, nicht nur diesem Hinweis zu folgen, sondern ihr Unternehmen auf den möglichen Vorteilen der entzündungshemmenden und antifibrotischen Wirkungen von Cannabidiol aufzubauen. Im Jahr 2017 begannen sie mit der Entwicklung von CardiolRx, einem pharmazeutischen Produkt, das bei der Behandlung einer Reihe von Erkrankungen im Zusammenhang mit Herzentzündungen eingesetzt werden kann. Derzeit entwickelt das Unternehmen drei verschiedene Behandlungen: CardiolRx COVID-19, CardiolRx Akute Myokarditis und CardiolRx Diastolische Herzinsuffizienz.

CardiolRx ist eine pharmazeutische Formulierung von Cannabidiol (CBD) in hoher Konzentration (100mg/mL) und hoher Reinheit (der THC-Gehalt beträgt weniger als 10 ppm), die unter cGMP-Richtlinien hergestellt wird.

Es hat die gleiche Konzentration, aber eine höhere Reinheit, wie die erste von der FDA zugelassene pharmazeutische Form von CBD, die als Orphan Drug für die Behandlung seltener Formen der pädiatrischen Epilepsie entwickelt wurde, Epidiolex®.

#### Warum Cannabidiol?

Die exklusive Behandlungsentwicklung von Cardiol Therapeutics auf Basis von Cannabidiol basiert auf jahrelanger historischer Forschung zu den spezifischen Eigenschaften dieses Moleküls, die den möglichen Nutzen von Cannabidiol bei kardiovaskulären Erkrankungen unterstreicht und in der oben erwähnten Publikation von 2016 gipfelte.

<sup>1</sup> <https://molmed.biomedcentral.com/articles/10.2119/molmed.2016.00007>

## Auswahl von Belegen für eine therapeutische Rolle von CBD bei kardiovaskulären Störungen

Disorder	Model	Conc/Dose of CBD	Summary of findings
	Precontracted, Wistar rat aortae	10 µM, 2 h incubation	Vasorelaxation mediated by PPAR $\gamma$ receptor, $\uparrow$ SOD and $\downarrow$ Ca $^{2+}$ entry
	Precontracted human mesenteric arteries	0.1–100 µM	Acute vasorelaxation mediated by CB $_1$ receptor, TRPV channels, the endothelium, and nitric oxide
Diabetes	STZ-induced diabetic SD rats	10 mg kg $^{-1}$ i.p. for up to 4 weeks	$\downarrow$ in diabetes-induced hyperpermeability $\downarrow$ inflammation $\downarrow$ oxidative stress $\downarrow$ VEGF
	High glucose treated human coronary artery endothelial cells	0–6 µM, 48 h incubation	$\downarrow$ ICAM-1 and VCAM-1 $\downarrow$ monocyte adhesion and trans-endothelial migration $\downarrow$ disruption of endothelial barrier $\downarrow$ superoxide production $\downarrow$ inflammation
	STZ-induced diabetic mice	20 mg kg $^{-1}$ i.p. for 11 weeks	$\downarrow$ Left ventricular dysfunction $\downarrow$ myocardial oxidative stress $\downarrow$ myocardial inflammation $\downarrow$ myocardial fibrosis $\downarrow$ myocardial nitrative stress
Myocardial infarction	LAD ligation in the SD rat	5 mg kg $^{-1}$ i.p. (pre- <i>ischaemia</i> and for 7 days)	$\downarrow$ infarct size $\downarrow$ infiltrating leucocytes $\downarrow$ circulating IL-6
	LAD ligation in the SD rat	50 µg kg $^{-1}$ i.v. 10 min pre- <i>ischaemia</i> or 10 min pre-reperfusion	$\downarrow$ infarct size $\downarrow$ ventricular ectopic beats (only when given pre- <i>ischaemia</i> ) $\downarrow$ platelet aggregation
Stress	Conditioned fear, Wistar rats	10 mg kg $^{-1}$ i.p., 30 min before testing	$\downarrow$ HR and MAP response to stress
	Restraint stress, Wistar rats	10 or 20 mg kg $^{-1}$ i.p., 30 min before testing	$\downarrow$ HR and MAP response to stress Inhibited by a 5HT $_{1A}$ antagonist
Stroke	Bilateral carotid occlusion, male Mongolian gerbils	5 mg kg $^{-1}$ i.p., 5 min after surgery	Inhibited EEG flattening Inhibited hyperlocomotion $\uparrow$ survival of CA1 hippocampal neurons
	MCAO, mice	3 mg kg $^{-1}$ i.p., immediately before and 3 h after MCAO	$\downarrow$ infarct size $\uparrow$ CBF Independent of TRPV1 Inhibited by 5HT $_{1A}$ antagonism $\uparrow$ CBF
	MCAO, mice	3 mg kg $^{-1}$ i.p., immediately before and 3 h after MCAO Repeated treatment 3 mg kg $^{-1}$ for 14 days	$\uparrow$ cerebral blood flow $\uparrow$ antioxidant power Independent of CB $_1$ Inhibited by 5HT $_{1A}$ antagonism
	MCAO, mice	3 mg kg $^{-1}$ i.p., immediately before and 3 h after MCAO; 1, 2 or 4 h after MCAO	Inhibited neutrophil activity $\downarrow$ infarct size $\uparrow$ CBF Improved motor coordination Effective both pre- or post- <i>ischaemia</i> Independent of CB $_1$ or CB $_2$
Encephalitis	LPS-treated mice	3 mg kg $^{-1}$ i.v. at the same time as LPS	$\downarrow$ vasodilator effect of LPS on CBF $\downarrow$ LPS-induced BBB permeability $\downarrow$ LPS-induced expression of TNF $\alpha$ and COX-2

Quelle: *British Pharmaceutical Society*<sup>2</sup>

Gleichzeitig hat die wissenschaftliche Gemeinschaft versucht, nicht nur die Wirkungen von CBD zu identifizieren, sondern auch den Mechanismus und die molekularen Wege von CBD im kardiovaskulären System zu verstehen.

### Wirkung von Cannabidiol

Die wissenschaftliche Gemeinschaft arbeitet immer noch daran, den gesamten Lebenszyklus von CBD im menschlichen Körper und seine Interaktion mit den verschiedenen Komponenten zu verstehen. Die bestätigten Eigenschaften, basierend auf der verfügbaren Forschung, sind beträchtlich. Betrachtet man seine entzündungshemmenden Eigenschaften, so ist CBD an der Regulierung mehrerer Signalwege beteiligt, schützt Kardiomyozyten vor Entzündungen und oxidativem Stress, reguliert die Ca $^{2+}$ /K $^{+}$  Aufnahme, verringert die Immunproliferation und fördert das zelluläre Überleben.

<sup>2</sup> <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2125.2012.04351.x>

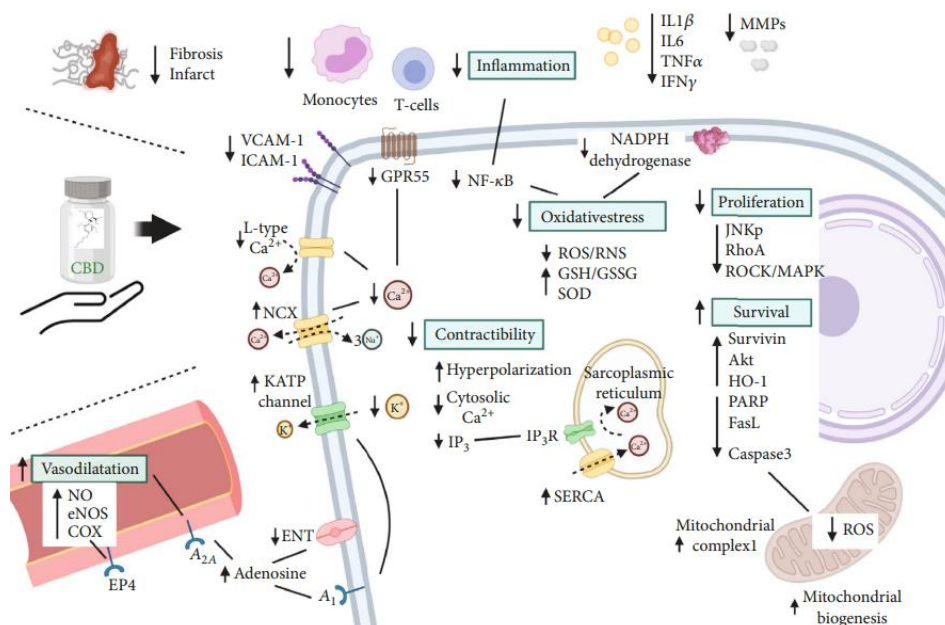
CBD trägt auch zum Schutz der Mitochondrien bei und reguliert deren Biogenese, wodurch die zelluläre Energieversorgung verbessert wird. In den Gefäßen bewirkt CBD eine Vasodilatation, senkt den Blutdruck und schützt das Herz.

Eine genaue Beschreibung, wie die Moleküle mit dem menschlichen Körper interagieren und zu diesen Eigenschaften führen, steht noch aus. Es gibt viele einzelne vorgeschlagene Mechanismen, aber die wissenschaftliche Gemeinschaft hat noch keine Einigung erzielt.

Die Autoren einer Studie<sup>3</sup>, die 2020 veröffentlicht wurde, haben alle bisherigen relevanten Forschungsarbeiten zu CBD und Herzerkrankungen zusammengefasst und einen Mechanismus und einen molekularen Wirkungsweg von CBD vorgeschlagen, der auf aktuellen kardiovaskulären Modellen basiert. Ihre Hypothese lautet wie folgt:

"Basierend auf der gesammelten Evidenz in den untersuchten Modellen, die auf CBD als vielversprechende kardioprotektive Therapie hinweist, haben wir eine gründliche Analyse der beteiligten pleiotropen Mechanismen sowie der molekularen Pfade und Zielmoleküle durchgeführt, die in gewissem Maße durch die CBD-Verabreichung beeinflusst werden. Wir identifizierten fünf Hauptmechanismen, die durch CBD moduliert werden und die für die beobachteten positiven Effekte bei kardialer Dysfunktion und Herzinsuffizienz verantwortlich sind: (a) oxidativer und nitrosativer Stress, (b) der Entzündungszustand, (c) die Wirkung auf die Vasorelaxation, (d) die Regulation der kardialen Kontraktilität und (e) anti-proliferative und antiapoptotische Eigenschaften." Alle diese Mechanismen sind in der folgenden Abbildung<sup>4</sup> zusammengefasst (Pfeile zeigen Veränderungen in der Aktivität für jedes Molekül/jeden Mechanismus/jede Entzündungszelle an):

### Mechanismen und molekulare Wege der im kardiovaskulären System



Quellen: J. A. Garza-Cervantes et al<sup>5</sup>, GBC AG

### Sicherheit von Cannabidiol

Im Gegensatz zu anderen Cannabinoiden hat CBD ein außergewöhnliches Sicherheitsprofil und stellt kein wesentliches Risiko für den Anwender dar. Das Medikament

<sup>3</sup> <http://europepmc.org/article/MED/33194003>

<sup>4</sup> <https://hindawi.com/journals/omcl/2020/4587024.pdf>

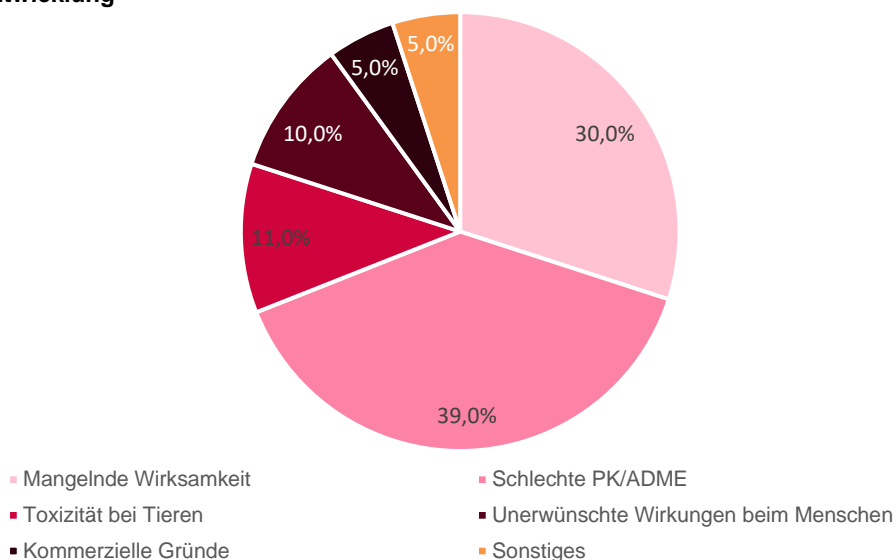
<sup>5</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33194003/>



wurde sogar als sicher in der Anwendung für pädiatrische Patienten nachgewiesen, ein weiterer wichtiger Indikator für die Sicherheit des Produkts.

Wie in der Abbildung unten zu sehen ist, gibt es mehrere Gründe, warum ein Medikament als unsicher eingestuft und in der Folge von der FDA und anderen Gesundheitsbehörden abgelehnt werden könnte. Die wichtigsten davon sind Toxizität und unerwünschte Wirkungen, Arzneimittelinteraktionen sowie schlechte PK (Pharmakokinetik)/ADME (Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung).

### Gründe für das Scheitern eines Medikamentenkandidaten in der klinischen Entwicklung



Quellen: DDW-Online, GBC AG

Während ein Medikament vom Körper aufgenommen werden muss, um dauerhaft positive Effekte zu haben, möchte man auch die langfristige Anhäufung eines Fremdprodukts im Körper vermeiden. Neuere Studien haben gezeigt, dass oral eingenommenes CBD und seine Metaboliten nach der Verabreichung in zufriedenstellender Menge im Blut der Patienten zu finden sind. Darüber hinaus wird es schnell in die Gewebezellen und aus dem Blutkreislauf transportiert. CBD ist stark lipophil und kann sich langfristig im Fettgewebe anreichern.

Bislang haben Studien mit CBD keine der unerwünschten Wirkungen gezeigt, die mit anderen Cannabinoiden wie THC in Verbindung gebracht werden. Das Molekül ist generell gut verträglich. Im Vergleich zu Cannabis zeigt CBD auch keine Anzeichen von Missbrauchsgefahr. Oral eingenommenes CBD verhielt sich in allen Tests zur Beurteilung der Abhängigkeit wie ein Placebo.

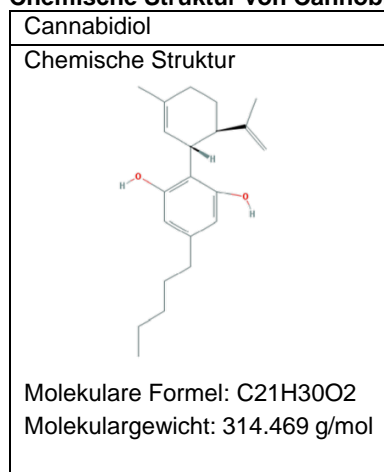
Die meisten potenziellen toxischen Wirkungen von CBD wurden in der Vergangenheit von Wissenschaftlern erforscht und überprüft. Cannabidiol hat generell eine geringe Toxizität, keine Auswirkungen auf die meisten Nicht-Tumorzellen, auf psychologische oder biochemische Parameter und keine signifikanten Auswirkungen auf das Verhalten von Tieren.

Auswirkungen auf hormonelle Veränderungen und das Immunsystem bedürfen weiterer Forschung, bevor klare Aussagen gemacht werden können, aber niedrigere Konzentrationen von CBD könnten zu einer Stimulation des Immunsystems führen. Weitere Forschung ist auch erforderlich, um mögliche Wechselwirkungen von CBD mit anderen Medikamenten zu untersuchen.

## 2.2. CBD, Konzentration und Reinheit

Cannabidiol kann entweder aus der Cannabispflanze stammen, biosynthetisch z. B. mit Hefe hergestellt werden oder pharmazeutisch synthetisiert werden. Das Management von Cardiol Therapeutics hat Cannabidiol nie nur als Extrakt der Cannabispflanze betrachtet, sondern als pharmazeutischen Wirkstoff. Dies führte dazu, dass sie im Juni 2017 eine exklusive Liefervereinbarung mit Dalton Pharma Services aus Toronto (Dalton) unterzeichneten, um Cardiol Therapeutics mit einer eigenen pharmazeutischen Cannabidiol-Formulierung zu versorgen: CardiolRx.

### Chemische Struktur von Cannabidiol



Quelle: World Health Organization

Dalton ist ein führender nordamerikanischer cGMP-Pharmahersteller. Zum Zeitpunkt der Vereinbarung war Dalton das einzige von Health Canada zugelassene und von der FDA registrierte Unternehmen in Kanada, das eine Lizenz zur Herstellung von pharmazeutischem Cannabidiol besitzt.

Die einzigartige Herstellungsmethode von Dalton ermöglicht unseres Wissens nach den **höchsten Reinheitsgrad für hochkonzentrierte orale CBD-Formulierungen mit praktisch nicht nachweisbarem THC-Gehalt (<10ppm) auf dem Markt.**

Die Vereinbarung mit Dalton ist einer der Eckpfeiler des Geschäftsplans von Cardiol Therapeutics. Sie versorgt sie mit Cannabidiol, das zwei unverwechselbare Spezifikationen aufweist: hohe Konzentration und große Reinheit.

### Hohe Konzentration von CBD

Alle Behandlungen des Unternehmens basieren auf CardiolRx, das 100 mg Cannabidiol pro ml enthält. Die Verwendung von CBD in hoher Konzentration kann Stress und Ängste reduzieren, hat einen hohen Gehalt an Antioxidantien und eine erhöhte antiarthritische und entzündungshemmende Wirkung, die helfen kann, entzündliche Schmerzen zu lindern.

Die neueste Forschung, die über 35 Studien mit Cannabidiol in unterschiedlichen Dosierungen analysierte, kam zu dem Schluss, dass Studien mit positiven Ergebnissen tendenziell höhere CBD-Dosen<sup>6</sup> verwendet haben.

<sup>6</sup> <https://doi.org/10.1111/bcp.14038>

Nach der Analyse von weiteren 27 Studien<sup>7</sup> zeigte eine weitere Studie, dass einerseits die maximale CBD-Konzentration im Körper relativ schnell erreicht werden kann, wenn die Substanz inhaliert, chronisch oder in höheren Dosen verabreicht wird oder die Aufnahme im gefütterten Zustand oder in einer Lipidformulierung erfolgt. Andererseits, obwohl eine Erhöhung der Dosis mit einem Anstieg der maximalen Konzentration (C<sub>max</sub>) korrespondiert, unterscheidet sich die C<sub>max</sub> zwischen den höheren CBD-Dosen nicht stark, was auf einen Sättigungseffekt hindeutet (z.B. zwischen 400 und 800 mg).

### Reines CBD ohne Spuren von THC

In seiner traditionellen Form aus Cannabis können CBD-Medikamente mit der Möglichkeit verbunden sein, durch Rest-THC berauschend zu wirken. Für Kinder, junge Erwachsene unter 25 Jahren, Arbeiter, die bei der Arbeit nicht berauscht werden dürfen, oder ältere Menschen ist es von größter Bedeutung, Zugang zu einer CBD-Formulierung zu haben, die keine berauschenden Mengen an THC enthält. Diese Konsumenten stellen einen wichtigen Teil des medizinischen CBD-Marktes dar.

Eines der Hauptthemen auf dem medizinischen Cannabinoid-Markt ist die Reinheit. Wenn Kunden auf der Suche nach einer hohen CBD-Konzentration sind, opfern sie oft die Produktreinheit, da der Gehalt an THC und anderen Verunreinigungen deutlich ansteigt, je höher die CBD-Konzentration ist. Dieses Problem kann sich für die oben genannten Patienten als echte Herausforderung erweisen.

Die firmeneigene CBD-Formulierung von Dalton gewährleistet nach unserem Wissen das Produkt mit der höchsten Reinheit. Da außerdem keine Cannabispflanzen, sondern nur eine pharmazeutische Synthese involviert ist, ist der Inhalt von Flasche zu Flasche vollkommen ähnlich. Dadurch wird sichergestellt, dass bei der Verabreichung des Medikaments keine anderen Verbindungen außer Cannabidiol im menschlichen Körper interagieren. Dies ist entscheidend für eine zukünftige FDA-Zulassung.

## 2.3. Produkte der Cardiol Therapeutics

### Cortalex - kommerziell erhältliches CBD-Formulierungsprodukt



Quelle: Shoppers drug mart<sup>8</sup>

Cortalex ist das kommerzielle orale CBD-Formulierungsprodukt des Unternehmens. Es wird pharmazeutisch hergestellt und formuliert, um von Charge zu Charge konsistent zu sein, mit nachgewiesener Reinheit und Stabilität. Da es weniger als 10 Teile pro Million THC enthält, gilt es als THC-frei. Der exklusive Produktionspartner des Unternehmens, Dalton Pharma Services, ist cGMP-konform und erfüllt die höchsten Standards der pharmazeutischen Industrie.

<sup>7</sup> <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.01365/full>

<sup>8</sup> [https://cannabis.shoppersdrugmart.ca/en\\_CA/products/Cortalex-Cardiol-Therapeutics-Cortalex-100-CBD-Oil-Hybrid/222](https://cannabis.shoppersdrugmart.ca/en_CA/products/Cortalex-Cardiol-Therapeutics-Cortalex-100-CBD-Oil-Hybrid/222)

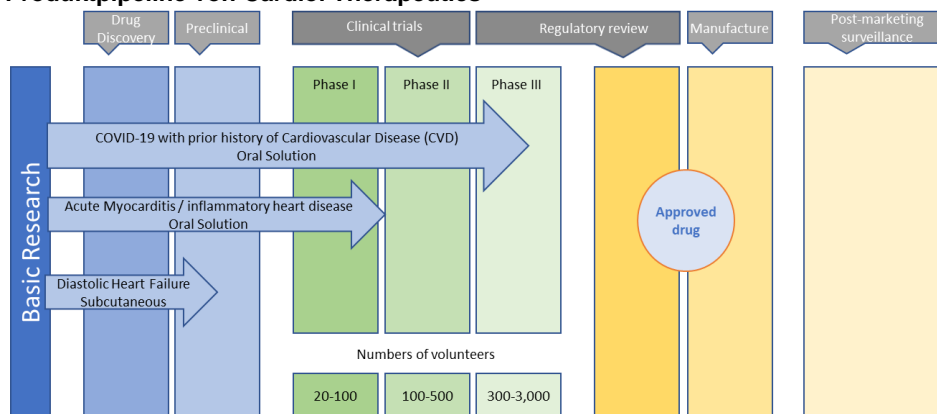
Nach unserem besten Wissen ist Cortalex von den hochkonzentrierten oralen CBD-Formulierungen, die derzeit auf dem kanadischen Medizinmarkt erhältlich sind, bei weitem die reinste und enthält praktisch nicht nachweisbare Mengen an THC (<10ppm).

### CardiolRx - der Eckpfeiler der Produktpipeline des Unternehmens

Cardiol Therapeutics' Schwerpunkt ist CardiolRx, ein medizinisches Produkt, das auf hochkonzentriertem, pharmazeutisch synthetisiertem Cannabidiol basiert. Das gleiche Produkt wird in einer Vielzahl von Behandlungen gegen verschiedene Krankheiten eingesetzt werden können. Derzeit erforscht das Unternehmen Behandlungen für akute Myokarditis, diastolische Herzinsuffizienz und sogar COVID-19-Fälle mit einer Vorgeschichte von oder Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Während sich die Entwicklung des Medikaments zur Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz noch in der präklinischen Phase befindet, haben die klinischen Studien für die beiden anderen Forschungsvektoren begonnen. Die Phase I zur Behandlung der akuten Myokarditis wurde gerade abgeschlossen. Die klinische Studie zur Behandlung von COVID-19 bei Patienten mit einer Vorgeschichte von oder Risikofaktoren für CVD ist eine potenzielle Zulassungsstudie der Phase II/III. Phase-III-Studien sind der letzte Schritt vor der behördlichen Überprüfung und dem Zulassungsprozess.

### Produktpipeline von Cardiol Therapeutics



Quelle: Cardiol Therapeutics, GBC AG

## 2.4. Historische Unternehmensentwicklung

Cardiol Therapeutics wurde im Januar 2017 gegründet. Die Idee hinter dem Unternehmen entstand durch eine von Lee W-S et al. veröffentlichte Arbeit, die die positiven Auswirkungen von Cannabidiol auf Herzentzündungen und Fibrose beschrieb. Das Management sah, dass es eine einmalige Gelegenheit gab, Behandlungen von Herzinsuffizienz-Erkrankungen auf der Grundlage dieser Forschung zu entwickeln.

Sie legten daraufhin den Grundstein für ein solides Fundament, auf das sich das Unternehmen bis heute stützt: Sie unterzeichneten eine weltweite Exklusivlizenz für Nanotechnologie und einen exklusiven Liefervertrag für pharmazeutisches Cannabidiol in hoher Konzentration und Reinheit.

Die Eigentümer brachten das Unternehmen Ende 2018 an die Börse und haben seitdem wichtige Erfolge für ihre Behandlungen in der Entwicklung erzielt.

Genauer gesagt hat das Unternehmen in den letzten 15 Monaten die folgenden Meilensteine erreicht:

- ✓ Einführung und Vermarktung von Cortalex, dem kommerziellen Cannabidiol-Produkt des Unternehmens, auf dem kanadischen Cannabinoid-Medizinmarkt mit einem möglichen Umsatz von mehr als 600 Millionen US-Dollar
- ✓ Beginn der Entwicklung einer subkutanen Formulierung von CardiolRx zur Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz, einer der Hauptursachen für Todesfälle und Krankenhausaufenthalte in Nordamerika
- ✓ Beantragung des Listings an der NASDAQ mit dem Ziel, die Bekanntheit bei US-Investoren deutlich zu erhöhen

Wie in unserer Research Note (veröffentlicht am 29.03.2021) beschrieben, hat das Unternehmen inzwischen folgende Ziele erreicht:

- ✓ Daten der kürzlich abgeschlossenen und von Health Canada genehmigten Phase-I-Studie zur Behandlung der akuten Myokarditis bekannt gegeben
- ✓ Der erste Patient wird in die Phase II/III-Lancer-Studie von CardiolRx für COVID-19-Patienten mit einer Vorgeschichte von oder Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen aufgenommen.

### Aktienkursentwicklung in den letzten 12 Monaten (in CAD)



Quellen: Cardiol Therapeutics Inc., GBC AG

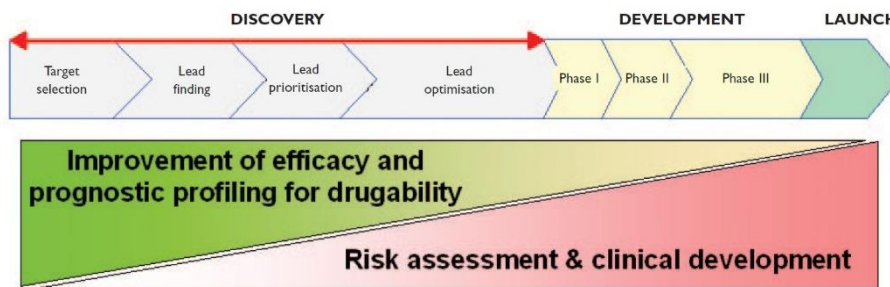
## 2.5. Unternehmensstrategie

### Entwicklungskonzept

Das übliche pharmazeutische Geschäftsmodell trifft auf Cardiol Therapeutics nicht zu. Normalerweise umfasst die Medikamentenentwicklung die folgenden Schritte: Entdeckung, Entwicklung und Markteinführung des Medikaments.

Das Unternehmen wählte einen anderen Ansatz, indem es sich auf die bekannten entzündungshemmenden Eigenschaften von Cannabidiol konzentrierte und so die gesamte Entdeckungsphase effektiv eliminierte. Cardiol Therapeutics zielte dann auf Entzündungszustände des Herzgewebes ab und entwickelte Therapeutika-Kandidaten, die diese Herzverletzungen korrigieren oder ausgleichen können.

## Gemeinsame Strategie für die Medikamentenentwicklung



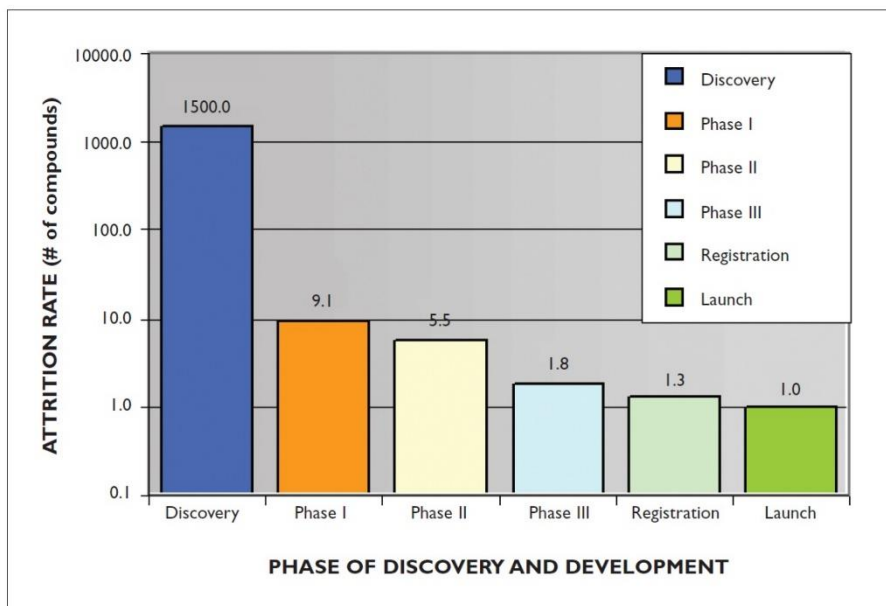
Quellen: DDW, GBC AG

Die Vorteile für Investoren beim Überspringen von Entdeckungen sind erhebliche Einsparungen bei der jahrelangen Forschung und Entwicklung zur Bewertung verschiedener Leads und Ideen sowie eine erhebliche Kostenreduzierung. Dies führt zu einer geringeren Verwässerung der Aktionäre und einer kürzeren Ausstiegsstrategie sowohl für das Management als auch für die Investoren im Falle einer Übernahme. Durch die Entwicklung von Behandlungen aus einem bekannten und gut erforschten Molekül kann sich das Unternehmen auf historische Ergebnisse verlassen und von den kollektiven Bemühungen der wissenschaftlichen Gemeinschaft profitieren, die die pharmazeutischen Aspekte von Cannabidiol untersucht. Dadurch werden die unbekannt Faktoren, mit denen ein Unternehmen konfrontiert ist, das ein neues Medikament nach dem traditionellen Geschäftsmodell selbst entwickelt, erheblich reduziert. Diese Strategie begünstigt die potenziell positiven Ergebnisse der aktuellen und zukünftigen Studien.

### Derisking Behandlung Entwicklung

Wenn man die folgende Grafik mit dem aktuellen Entwicklungsstadium der Cannabidiol-basierten Behandlungen von Cardiol Therapeutics vergleicht, zeigt sie deutlich, dass die Tatsache, die Phase der Medikamentenentdeckung übersprungen zu haben, es dem Unternehmen ermöglicht hat, das Risiko für sein Vorhaben stark zu reduzieren. Die Schwundrate (und damit die Risiken) ist in der Entdeckungsphase am höchsten und nimmt mit dem Fortschreiten der Studienphasen stark ab. In Anbetracht der Tatsache, dass die Behandlung für akute Myokarditis die Phase I der klinischen Studien durchlaufen hat und die Behandlung für COVID-19-Patienten mit einer Vorgeschichte von kardiovaskulären Erkrankungen die Phase II/III erreicht hat, kann man davon ausgehen, dass die Abbruchrate, die Kosten und die Risiken, denen sich Cardiol Therapeutics gegenüber sieht, stetig abnehmen.

### Abbruchrate von Medikamentenkandidaten



Quelle: DDW, GBC AG

### Peer Group

Wir haben zwei Unternehmen identifiziert, mit denen die Behandlungen und die Geschäftsstrategie von Cardiol Therapeutics verglichen werden können: GW Pharmaceutical und MyoKardia Inc.

Beide Unternehmen wurden in den letzten 8 Monaten übernommen, nachdem GW Therapeutics eine FDA-Zulassung und MyoKardia Inc. eine abschließende Phase-III-Studie erhalten hatte.

### Jüngste M&A-Aktivitäten

	MyoKardia Inc.	GW Pharmaceuticals PLC
<b>Käufer</b>	Bristol Myers Squibb	Jazz Pharmaceuticals
<b>Kaufdatum</b>	Oktober 2020	Februar 2021
<b>Kaufpreis</b>	13,1 Mrd. \$ (Cash)	7,2 Mrd. \$ (93% Cash)
<b>Kaufabschluss</b>	November 2020	Mai 2021
<b>Führende Behandlung</b>	<b>Mavacamten</b>	<b>Epidiolex (Cannabidiol)</b>
<b>Ziel</b>	Behandlung der obstruktiven hypertrophischen Kardiomyopathie ("HCM")	Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS), dem Dravet-Syndrom und dem Tuberoöse-Sklerose-Komplex (TSC)
<b>Patienten in den USA</b>	66.000 diagnostiziert	32.000
<b>Phase bei Kauf</b>	Phase III abgeschlossen	FDA genehmigt
<b>Führendes Produkt</b>	Danicamtiv	Nabiximols
<b>Phase bei Kauf</b>	Phase IIa abgeschlossen	Phase III läuft
<b>Ziel</b>	Genetische DCM und Vorhofflimmern bei HFrEF	Behandlung von Spastizität im Zusammenhang mit Multipler Sklerose und Rückenmarksverletzungen

Wenn wir die aktuelle Situation von Cardiol Therapeutics und die Transaktionsmetriken für GW Pharmaceuticals und MyoKardia vergleichen, können wir den möglichen Anstieg der Marktkapitalisierung abschätzen, der das Unternehmen im Falle einer erfolgreichen CardiolRx COVID-19 Phase II/III-Studie erwartet. Diese Studie ist ein Proof of Concept für die derzeit in der Entwicklung befindliche Behandlung. Sollte die Studie erfolgreich verlaufen, würde Cardiol Therapeutics u.E. zu einem Übernahmeziel werden.

#### Bedeutung der Akquisition bei großen Pharmafirmen

	Pfizer	J&J
<b>Produkte insgesamt</b>	44	18
<b>Produkte eines Drittanbieters</b>	34	16
<b>Umsätze, die mit Akquisitionsprodukten erzielt wurden (in %)</b>	86%	89%

Untersuchungen zeigen, dass große Pharmafirmen wie Pfizer oder J&J sich fast ausschließlich auf F&E-Firmen verlassen, um neue Behandlungen zu entwickeln. In gewissem Sinne könnte man sagen, dass selbst große Pharmafirmen es vorziehen, die Phase der Medikamentenentwicklung zu überspringen und lieber ein Produkt mit Proof of Concept zu erwerben. Die Existenz von Pfizer und J&J als profitable Pharmahersteller hängt im hohem Masse von der Akquisition von Medikamenten ab, die von Dritten<sup>9</sup> erfunden wurden.

#### Kontinuierliche F&E

Ein weiterer Vorteil, den Cardiol Therapeutics in seine Unternehmensstrategie integriert hat, sind die exklusiven Partnerschaften, die es dem Unternehmen erlauben, sich auf die Entwicklung neuer möglicher Behandlungen zu konzentrieren, anstatt kostspielige F&E zu betreiben und die vorteilhafte Position zu behalten, die Entdeckungsphase zu überspringen.

#### Exklusive Partnerschaften

	Firmen	Aktueller Status
<b>Entwicklung von hochkonzentriertem, hochreinem Cannabidiol</b>	Dalton	Abgeschlossen
<b>Nanoformulierungen von entzündungshemmenden Medikamenten</b>	University of Alberta	Läuft
<b>CBD-Nanoformulierungen</b>	University of Alberta	Läuft
<b>Forschung und Entwicklung eigener Therapeutika zur Behandlung der Herzinsuffizienz</b>	TecSalud del Tecnologic de Monterrey & Nano4Heart (3M CAD research program)	Läuft
<b>Untersuchung des therapeutischen Potenzials von Cannabidiol-Formulierungen, die auf Entzündungen abzielen, in einem Modell der hypertensionsinduzierten Herzinsuffizienz</b>	TecSalud del Tecnologic de Monterrey & Nano4Heart	Die Forschung wird voraussichtlich im Jahr 2021 abgeschlossen
<b>Untersuchung der Funktionalität der vom Unternehmen einlizensierten patentierten Nanotherapeutika</b>	Houston Methodist DeBaakey Heart & Vascular Center	Abgeschlossen
<b>Ausbau der anfänglichen Forschung in einem experimentellen Modell der Herzinsuffizienz</b>	Houston Methodist DeBaakey Heart & Vascular Center	Die Forschung wird voraussichtlich im Jahr 2021 abgeschlossen

<sup>9</sup> Analysis: Large pharma companies do little new drug innovation - STAT (statnews.com)



<b>Erforschung der Alterung und ihrer Auswirkungen auf die Entzündung, insbesondere die Neuroinflammation</b>	School of Medicine at Trinity College	Die Forschung wird voraussichtlich im Jahr 2022 abgeschlossen
---	---------------------------------------	---

### Patent-Portfolio

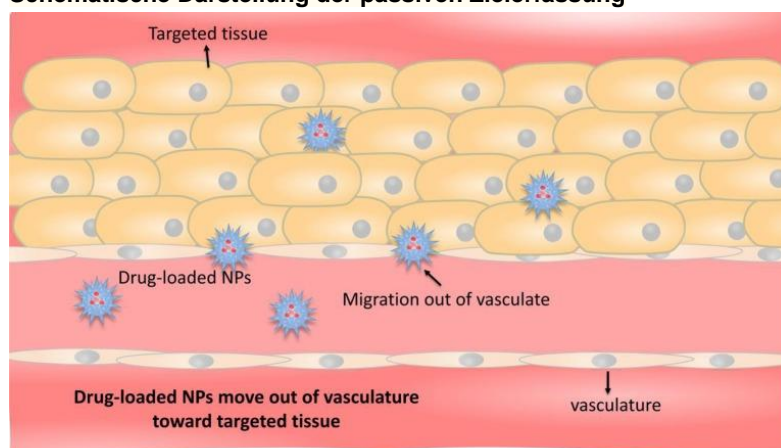
Das Unternehmen baut ein umfangreiches Patentportfolio auf, wie in der Tabelle unten zu sehen ist:

	Beschreibung
<b>Patent Familie 1</b>	Poly(ethylenoxid)-Blockpoly(ester)-Blockcopolymeren (die "Blockcopolymerfamilie")
<b>Patent Familie 2</b>	Amphiphile Blockcopolymeren, Mizellen und Verfahren zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Herzversagen
<b>Patent Familie 3</b>	Stabile medizinische Cannabidiol-Zusammensetzungen
<b>Patent Familie 4</b>	Stabile orale Cannabidiol-Zusammensetzung
<b>Patent Familie 5</b>	Parenterale Cannabidiol-Zusammensetzungen zur Behandlung von Herzerkrankungen
<b>Patent Familie 6</b>	Injizierbare Cannabinoid-Formulierungen
<b>Patent Familie 7</b>	Cannabidiol zur Verwendung bei der Verbesserung der Ergebnisse bei Patienten mit Covid-19

Es ist wichtig zu betonen, dass Cardiol Therapeutics derzeit eine alleinige, exklusive, weltweite, unwiderrufliche, gebührenpflichtige Lizenz zur Nutzung der Block-Copolymer-Familie für die folgenden Anwendungsgebiete besitzt:

- Die Abgabe von Cannabinoiden für alle Indikationen von Krankheiten bei Mensch und Tier und deren Derivate.
- Die Verabreichung von Medikamenten oder Klassen von Medikamenten, die derzeit verwendet werden oder in Zukunft entwickelt werden, um kardiovaskuläre und/oder kardiopulmonale Erkrankungen, Herzversagen und/oder Herzrhythmusstörungen bei Menschen und Tieren zu diagnostizieren oder zu behandeln, einschließlich Sildenafil, Pirfenidon, Rapamycin, Methotrexat, Amiodaron, Cannabinoide, Blocker der HSP60-Aktivität oder Inhibitoren der Produktion und/oder des Transports von HSP60 und jegliche Derivate davon.

### Schematische Darstellung der passiven Zielerfassung



Quelle: National library of Medicine <sup>10</sup>

Aufgrund der Größe und Oberflächenbeschaffenheit eines Teils der Nanomaterialien werden diese bei der intravenösen Injektion schnell im Blut abgebaut, was

<sup>10</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32083068/>

Nanomaterialien für Medikamente, die lange Zykluszeiten benötigen, ungeeignet macht. In diesem Fall kann die Nanobeschichtungstechnologie auf das Nanosystem angewendet werden, um eine gewisse Verschleierung zu erreichen, und die Verabreichungsrate des Beschichtungsmittels kann ebenfalls kontrolliert und angepasst werden.

Nano-Drug-Delivery-Systeme (NDDS) werden als ein wichtiger Teil der Zukunft der Medikamentenverabreichung für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD) gesehen, da sie effizienter auf das Zielgewebe abzielen könnten und gleichzeitig Biokompatibilität, Nicht-Toxizität und keine Teratogenität aufweisen. Ihre Abbauprodukte, einschließlich Oligomerisierung und Endprodukte, haben keine toxische Wirkung auf Zellen und können stabil mit den meisten Medikamenten<sup>11</sup> koexistieren.

## **2.6. Management and Direktoren**

### **David Elsley, MBA – Präsident und Chief Executive Officer**

Herr Elsley hat einen MBA der Richard Ivey School of Business, University of Western Ontario, und verfügt über umfangreiche Erfahrung in der Entwicklung, Finanzierung und Führung von wachstumsstarken Biotech-Unternehmen. Er gründete 1990 Vasogen Inc., ein Biotech-Unternehmen, das sich auf die Entwicklung von Therapien zur Behandlung von Herzversagen und anderen entzündlichen Erkrankungen spezialisiert hat. Herr Elsley leitete das Wachstum von Vasogen von einem Startup zu einem Unternehmen mit über 250 Mitarbeitern und Niederlassungen in Kanada, den USA und Europa. Unter seiner Leitung schloss Vasogen Inc. internationale multizentrische klinische Phase-III-Studien für zwei entzündungshemmende Therapeutika ab. Vasogen wurde an der TSX und der Nasdaq gelistet, sammelte 200 Millionen Dollar ein und war mehr als 1 Milliarde Dollar wert. Im Jahr 2017 war er Mitbegründer von Cardiol Therapeutics, dessen Präsident und CEO er heute ist.

### **Andrew Hamer, MB, ChB – Chief Medical Officer**

Dr. Andrew Hamer hat einen Bachelor of Medicine and Surgery von der University of Otago in Neuseeland. Nach einer klinischen Forschungsausbildung in Neuseeland und London, Großbritannien, absolvierte er eine Ausbildung in Kardiologie am Deaconess Hospital der Harvard Medical School in Boston. Dr. Hamer praktizierte 19 Jahre lang Kardiologie und Innere Medizin und arbeitete vor allem als Chefkardiologe am Nelson Hospital, während er gleichzeitig als Vorsitzender des New Zealand Cardiac Network fungierte. Ab 2013 war Dr. Hamer zwei Jahre lang als VP Medical Affairs für Capricor Therapeutics Inc. tätig, wo er an der Entwicklung neuartiger Therapeutika für Herzerkrankungen und der Überwachung des klinischen Betriebs beteiligt war.

Von 2015 bis März 2021 war er als Global Development Medical Director, Cardiometabolic und Global Development Executive Director, Cardiometabolic bei Amgen Inc. tätig, wo er die Entwicklung des 900-Millionen-US-Dollar-Umsatz bringenden Medikaments Repatha beaufsichtigte. Er konzipierte und führte mehrere multizentrische klinische Studien zur Unterstützung von FDA- und internationalen Zulassungsanträgen durch.

Darüber hinaus war Dr. Hamer im Laufe der Jahre an mehreren prominenten klinischen Studien beteiligt, viele davon zur Behandlung von akutem Koronarsyndrom, Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Cholesterinstörungen, Vorhofflimmern und Diabetes. Seit März 2021 ist er Chief Medical Officer bei Cardiol Therapeutics.

### **Eldon R. Smith, OC, LLD (Hon), MD, FCAHS, FCCS, FRCPC – Chairman**

Dr. Eldon R. Smith schloss sein Studium an der Dalhousie University mit Auszeichnung ab. Nach seiner Ausbildung in Kanada, Großbritannien und den USA trat er 1973 der Fakultät in Dalhousie bei. Seit 1980 war er Leiter der Kardiologie, Vorsitzender der Medizin, stellvertretender Dekan für klinische Angelegenheiten und Dekan der Medizin an der Universität von Calgary.

---

<sup>11</sup> doi:10.3389/fbioe.2019.00489

Dr. Smith hat viele Auszeichnungen erhalten, darunter die Medal of Service der Canadian Medical Association und 2005 wurde Dr. Smith zum Officer of the Order of Canada ernannt. Er hat über 250 Arbeiten veröffentlicht und war in zahlreichen Institutionen tätig; er war Präsident der Canadian Cardiovascular Society (CCS) und der Association of Canadian Medical Colleges. In den letzten zwei Jahrzehnten war er Mitglied in mehreren öffentlichen Aufsichtsräten und Direktor von mehr als zehn verschiedenen börsennotierter Unternehmen. Bei zwei Unternehmen war er Vorsitzender und bei zwei weiteren ein leitender Direktor.

Er gründete und leitet derzeit die Peter Lougheed Medical Research Foundation. Im Jahr 2006 wurde er zum Vorsitzenden des Lenkungsausschusses für die Canadian Heart Health Strategy ernannt. Gegenwärtig ist er Direktor von Zenith Capital Corp und Vorstandsvorsitzender von Cardiol Therapeutics.

#### **Guillermo Torre-Amione, MD, PhD – Director**

Dr. Guillermo Torre-Amione ist ehemaliger Leiter der Abteilung für Herzinsuffizienz und ehemaliger medizinischer Direktor der Herztransplantation am Houston Methodist DeBakey Heart & Vascular Center. Er ist außerdem leitendes Mitglied des Methodist Hospital Research Institute, Professor für Medizin an der New Yorker Cornell University und Präsident von TecSalud, einem akademischen medizinischen Zentrum und der medizinischen Fakultät des Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey (ITESM) in Mexiko.

Im Gene and Judy Campbell Laboratory for Cardiac Transplant Research konzentriert sich Dr. Torre-Amione auf die Forschung über Herzinsuffizienz, Herztransplantation und den Einfluss der Immunantwort auf das Fortschreiten der Herzinsuffizienz. Er leitete eine Reihe von klinischen Studien, die zu einer klinischen Phase-II-Studie für eine neue Methode der Neurostimulation bei Herzinsuffizienz führten.

Dr. Torre-Amione hat mehr als 170 Manuskripte in begutachteten Fachzeitschriften veröffentlicht.

#### **Deborah Brown, MBA – Director**

Frau Deborah Brown hat einen MBA von der University of Western Ontario's Ivey School of Business, einen B.Sc. (Hons). von der University of Guelph und absolvierte das Merck Executive MBA Program an der University of Hong Kong, INSEAD. Sie ist Managing Partner bei Accelerera Canada Ltd., einer Beratungsfirma, die Marktstrategien für biopharmazeutische Unternehmen in Kanada entwickelt. Sie war Executive Vice President für den Bereich Neuroimmunologie in den USA und President und General Manager der kanadischen Sparte von EMD Serono (eine Sparte der Merck KGaA, Merck Serono). Frau Brown führte EMD Serono Kanada durch eine Periode beispiellosen Wachstums von einer kleinen 10-Millionen-Dollar-Gesellschaft zu einem mittelgroßen Pharmaunternehmen mit einem Portfolio von 150 Millionen Dollar Umsatz.

Frau Brown war von 2007 bis 2014 Mitglied des Vorstands der National Pharmaceutical Organization (jetzt Innovative Medicines Canada) und hatte 2012 den Vorsitz inne. Derzeit ist sie Mitglied der Verwaltungsräte von Oncolytics Biotech Inc. und Sernova Corp. sowie des Strategic Executive Advisory Council für die Canadian Cancer Trials Group und ihres lokalen SPCA.

#### **Peter Pecos, BSc, MSc – Director**

Herr Pecos hat einen Doppelfachabschluss in Chemie/Biochemie mit einem Nebenfach in Biologie von der University of Toronto und einen Masterabschluss in synthetischer Chemie von der York University.

Herr Pecos gründete Dalton Pharma Services 1986 in einem Inkubator an der York University, wo er Spezialchemikalien herstellt. Dalton bietet Kunden aus der Pharma- und Biotechnologiebranche ein breites Spektrum an integrierten Dienstleistungen. Dazu gehören die Erforschung spezieller Inhaltsstoffe, analytische Unterstützung, medizinische Chemie, Formulierung, cGMP-Herstellung fester Darreichungsformen und cGMP-

aseptische Abfüllung in Fläschchen und Spritzen. Das Unternehmen bietet auch kundenspezifische Peptide und die Konjugation von pharmazeutischen Wirkstoffen und Fluorophoren mit Polymeren und Antikörpern an. Zu den Kunden von Dalton gehören heute die größten Pharmaunternehmen der Welt.

1992 gründete Herr Pekos Ashbury Biologicals, Inc. ein phytopharmazeutisches Unternehmen und seitdem mehrere andere Unternehmen, die sich auf fortschrittliche Materialien und pharmazeutische Entwicklungswerkzeuge konzentrieren.

Herr Pekos war in den Vorständen von Lab Business und Critical Outcome Technologies, Inc. Seit 2011 ist er Gründungsvorsitzender von ventureLAB, einem regionalen Innovationszentrum, das Dienstleistungen für das Biotechnologie-Innovations-Ökosystem in Süd-Ontario anbietet.

**Colin G. Stott, BSc (Hons) – Director**

Herr Stott hat einen Abschluss von der Loughborough University of Technology, U.K., sowie der Welsh School of Pharmacy, Cardiff University, U.K. Er hat über 20 Forschungsarbeiten veröffentlicht und ist bei 17 internationalen Patentanmeldungen als Erfinder genannt. Darüber hinaus verfügt er über klinische F&E-Erfahrung in einer Vielzahl von Bereichen: Kardiologie, Onkologie, Urologie, Dermatologie, Stoffwechselstörungen, Neurologie, Hämatologie und Organtransplantation.

Herr Stott verfügt über fast 30 Jahre Erfahrung in der präklinischen und klinischen Entwicklung, mit besonderer Expertise in der Entwicklung von Medikamenten auf Cannabinoid-Basis.

Von 2001 bis 2019 war er R&D Operations Director und Scientific Affairs Director, International, bei GW Pharmaceuticals plc, einem Unternehmen, das sich auf cannabinoidbasierte Behandlungen konzentriert. Dort war er an der Einreichung des Zulassungsantrags und der Zulassung von Sativex sowie an der Einreichung des Antrags auf ein neues Medikament für Epi-Diolex, ein Orphan-Medikament zur Behandlung seltener Formen der pädiatrischen Epilepsie, beteiligt. Zuletzt war er Teil des Medical Affairs Teams, das für die internationale Markteinführung von Epidiolex verantwortlich war.

Von 2019 bis 2020 war er Chief Operating Officer bei Alinova Biosciences Ltd und gründete im Dezember 2020 Phytotherapeutix Ltd.

## PRODUKTPIPELINE

### 1. Cardiol-Covid-19 Behandlung

#### 1.1. COVID-19: Wie wirkt es sich auf den Körper aus?

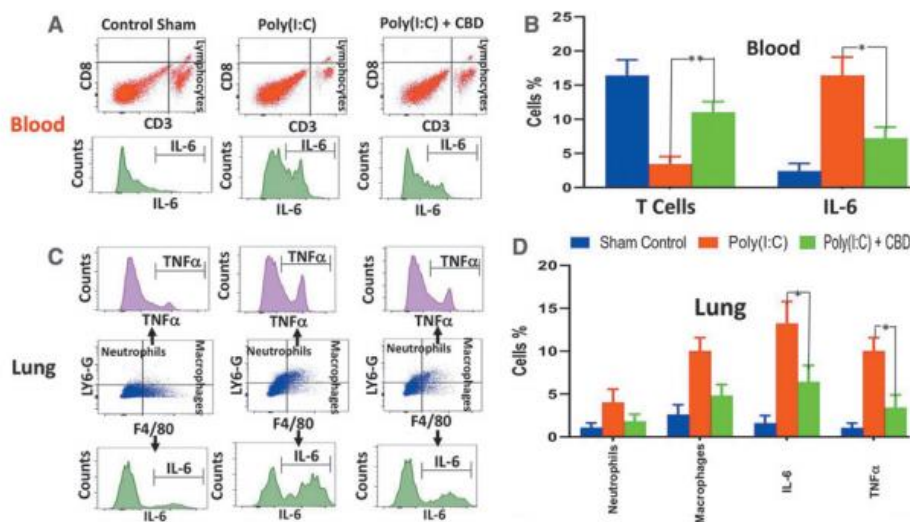
Die aktuelle Pandemie wird durch ein Coronavirus, SARS-CoV-2, verursacht, das im menschlichen Körper in zwei unterschiedlichen Phasen der Immunantwort wirkt. Die erste Phase löst bei COVID-19-positiven Patienten eine milde Reaktion aus und kann in die zweite Phase übergehen, die ein durch das Virus induziertes Zytokinsturmsyndrom hervorruft. Dies ist die akute Phase der Erkrankung. Die Forschung hat erhöhte Spiegel vieler Zytokine identifiziert, insbesondere von Interleukin (IL)-6 und IL-8, Tumornekrosefaktor alpha (TNF $\alpha$ ) und C-C-Motiv-Chemokin-Ligand 2 (CCL2).

#### 1.2. Aktuelle Forschung zu Cannabidiol und dem Corona-Virus

Unter allen Cannabinoiden hat Cannabidiol (CBD) starke entzündungshemmende Effekte bei einer Vielzahl von pathologischen Zuständen gezeigt. Daher ist es logisch zu erforschen, ob CBD den Zytokinsturm reduzieren und das akute respiratorische Stresssyndrom (ARDS)<sup>12</sup> behandeln kann.

Hesam Khodadadi zeigte in seiner Publikation vom November 2020, "Cannabidiol Modulates Cytokine Storm in Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Simulated Viral Infection Using Synthetic RNA"<sup>13</sup>, dass die Verabreichung von CBD zu einem niedrigeren Niveau der proinflammatorischen Zytokine, einem niedrigeren Niveau von IL-6 und einem höheren Niveau der T-Zellen führte. Dies legt nahe, dass der Zytokinsturm bei COVID-19-Patienten reguliert werden könnte.

#### Antiinflammatorische Wirkung von CBD nach intranasaler Poly(I:C)-Behandlung.



Quelle: Cannabis and Cannabinoid Research<sup>14</sup>

In ihren folgenden Untersuchungen diskutierte das Team die Möglichkeit, dass CBD die Symptome des ARDS durch die Hochregulierung von Apelin, einem Peptid mit einer

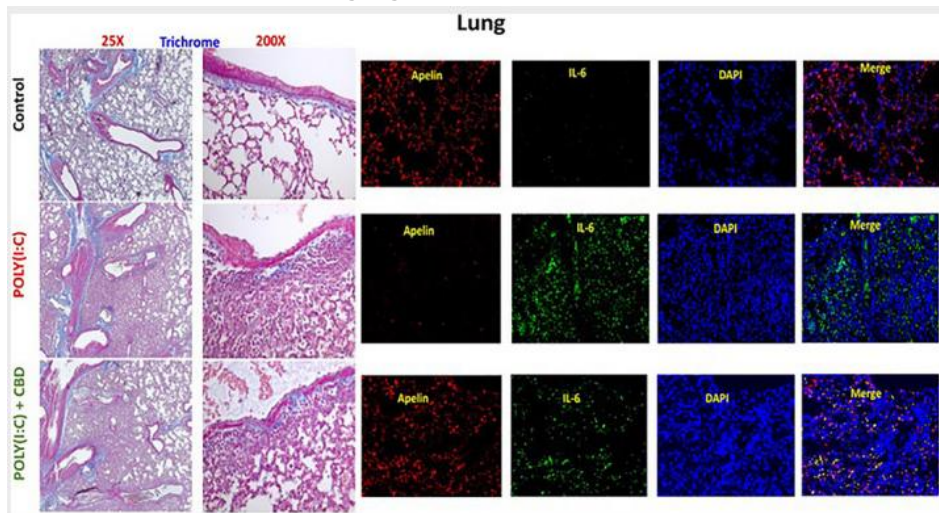
<sup>12</sup> J Cell Mol Med. 2020 Nov;24(21):12869-12872. doi: 10.1111/jcmm.15883. Epub 2020 Oct 15.

<sup>13</sup> Khodadadi H, Salles E L, Jarrahi A, Chibane F, Costigliola V, Yu JC, Vaibhav K, Hess DC, Dhandapani KM, Baban B (2020) Cannabidiol modulates cytokine storm in acute respiratory distress syndrome induced by simulated viral infection using synthetic RNA, Cannabis and Cannabinoid Research 5:3, 197–201, DOI: 10.1089/can.2020.0043

<sup>14</sup> <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/can.2020.0043>

bedeutenden Rolle in der zentralen und peripheren Regulierung der Immunität, des ZNS, des Stoffwechsels und des kardiovaskulären Systems<sup>15</sup>, lindern kann.

### **CBD verbesserte die Symptome des Poly(I:C) -induzierten ARDS und normalisierte die Apelin-Expression im Lungengewebe**



Quelle: *J Cell Mol Med.*<sup>16</sup>

### **1.3. COVID-19 FDA-zugelassene Behandlungen: ein Überblick.**

Die FDA hat zwei verschiedene Arten von Zulassungen. Sie kann eine Notfallzulassung oder eine FDA-Zulassung ausstellen. Diese beiden sind nicht gleichwertig und haben unterschiedliche Zwecke und Anwendungen.

#### **(Regulärer) FDA-Zulassungsprozess**

Die FDA stellt fest, ob die klinischen Daten und andere Informationen zeigen, dass das Medikament für die vorgesehene Verwendung sicher und wirksam ist und ob das Produkt gemäß den staatlichen Qualitätsstandards hergestellt werden kann. Die FDA hat auf der Grundlage stichhaltiger Beweise festgestellt, dass das Medikament für die vorgesehene Verwendung wirksam ist und dass der Nutzen des Medikaments die Risiken überwiegt, wenn es gemäß der genehmigten Kennzeichnung des Produkts verwendet wird. Dies ist eine vollständige FDA-Zulassung, die die Kommerzialisierung des Medikaments in den USA ermöglicht und als Grundlage für die Kommerzialisierung des Medikaments in Kanada und Europa dient.

#### **Notfall-Zulassung (EUA)**

In bestimmten Notfällen kann die FDA eine EUA ausstellen, um den Zugang zu medizinischen Produkten zu ermöglichen, die möglicherweise verwendet werden können, wenn es keine angemessenen, zugelassenen und verfügbaren Optionen gibt. Die FDA stellt der Öffentlichkeit ein Produkt auf der Grundlage der besten verfügbaren Beweise zur Verfügung, ohne auf alle Beweise zu warten, die für eine vollständige FDA-Zulassung erforderlich wären. Bei der Bewertung einer EUA wägt die FDA sorgfältig die potenziellen Risiken und Vorteile der Produkte auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Daten ab. EUAs sind so lange gültig, bis die Notstandserklärung endet. EUAs können von der FDA auch jederzeit überarbeitet oder widerrufen werden, da sie die verfügbaren Daten und die Patientenbedürfnisse während des öffentlichen Gesundheitsnotfalls kontinuierlich auswertet.

<sup>15</sup> (DOI): 10.1111/jcmm.15883

<sup>16</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7686987/>

### Derzeit zugelassene Behandlungen von COVID-19 positiven Patienten.

Behandlung	COVID-19 positive Patienten	COVID-19 Behandlungsgenehmigung	Behandlung COVID-19 Bewährt wirksam <sup>17</sup>
Casirivimab und Imdevimab (monoklonale Antikörper)	Schwere Symptome, nicht hospitalisiert	Schwere Symptome, nicht hospitalisiert	Nein
Bamlanivimab und Etesevimab (monoklonale Antikörper)	Schwere Symptome, nicht hospitalisiert	Notfall-Zulassung (EUA). keine FDA-Zulassung	Nein. Negative Erwartung gegen südafrikanische und brasilianische Variante <sup>18</sup>
Dexamethason (Kortikosteroide)	Schwere Symptome und Krankenhausaufenthalt	Die NIH-Behandlungsrichtlinien für COVID-19 empfehlen die Verwendung von Dexam-Thason bei bestimmten Personen, die mit schwerer COVID-19 hospitalisiert sind.	Nein. Kein nachgewiesener Nutzen bei Patienten, die keine Beatmungsunterstützung benötigten. Nebenwirkungen.
Remdesivir	Schwere Symptome und Krankenhausaufenthalt	Notfall-Zulassung (EUA). keine FDA-Zulassung	Nein. Klinische Studien deuten darauf hin, dass Remdesivir bei diesen Patienten die Genesungszeit geringfügig beschleunigen kann.
Baricitinib in Kombination mit Remdesivir	Schwere Symptome und Krankenhausaufenthalt	Schwere Symptome und Krankenhausaufenthalt Notfall-Zulassung (EUA). keine FDA-Zulassung	Notfall-Zulassung (EUA). Behandlung nicht FDA-zugelassen
Gerinnungshemmende Medikamente ("Blutverdünner") niedrig dosiertes Heparin oder Enoxaparin	Schwere Symptome und Krankenhausaufenthalt	FDA-Zulassung gegen Bluttuch.	Verhindern Blutgerinnsel
Rekonvaleszenz-Plasma	Schwere Symptome und Krankenhausaufenthalt	Notfall-Zulassung (EUA). Behandlung nicht FDA-zugelassen	Nein <sup>19</sup> Im Vergleich zu Placebo und Standardbehandlung verbesserte Rekonvaleszenzplasma das Sterberisiko, die Dauer der Krankenhausaufenthalte oder die Notwendigkeit eines Beatmungsgerätes nicht signifikant.
Hydroxychloroquin	Alle positiven Patienten	Die NIH-Behandlungsrichtlinien raten von der Verwendung von Hydroxychloroquin bei COVID-19 ab, sowohl bei hospitalisierten als auch bei nicht-hospitalisierten Patienten.	Die Forscher berichteten, dass Hydroxychloroquin im Vergleich zu einem Placebo keine klinischen Vorteile für Erwachsene brachte, die mit einer Atemwegserkrankung durch COVID-19 hospitalisiert wurden.

Quelle: Harvard Medical School<sup>20</sup>

<sup>17</sup> <https://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/treatments-for-covid-19> (consulted 08.05.2021)

<sup>18</sup> Fact Sheet For Health Care Providers Emergency Use Authorization (Eua) Of Bamlanivimab And Etesevimab (fda.gov) (consulted 08.05.2021)

<sup>19</sup> Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges | Infectious Diseases | JAMA | JAMA Network

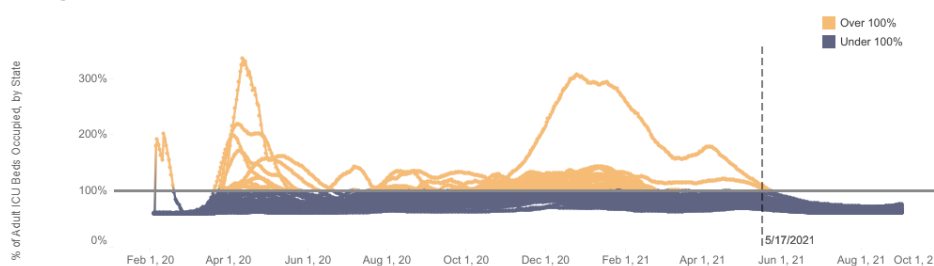
<sup>20</sup> <https://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/treatments-for-covid-19>

Wie in der obigen Tabelle zu sehen ist, gibt es keine von der FDA zugelassene Behandlung für COVID-19-positive Patienten, sondern nur EUAs. Darüber hinaus haben Behandlungen mit EUA-Medikamenten bestenfalls eine begrenzte, wenn überhaupt, Wirksamkeit gegen die Krankheitssymptome und können zu erheblichen Nebenwirkungen führen, wie das Medikament Dexamethason zeigt.

#### 1.4. COVID-19 und Herzerkrankungen

Auch wenn sich die aktuelle Krise in einigen Teilen der Welt abschwächt, wütet COVID-19 in anderen Teilen der Welt weiter. Eine Behandlung der akuten Symptome, die Betten auf der Intensivstation (ICU) entlastet, ist eine der wichtigsten Antworten auf diese Pandemie.

##### Belegte Intensivbetten für Erwachsene (in %)



Quellen: American hospital association<sup>21</sup>, GBC AG

Die neueste Untersuchung<sup>22</sup>, die über 900.000 COVID-19-Krankenhausaufenthalte bis November 2020 analysiert, hat gezeigt, dass die Vorstufe der Herzinsuffizienz mit 12 % die viertgrößte Ursache für COVID-19-Krankenhausaufenthalte in den USA ist, nach Diabetes mellitus, Adipositas und Bluthochdruck. Diese Statistiken variieren je nach den verschiedenen Metriken, insbesondere dem Alter. Ältere Erwachsene mit Diabetes, Herzinsuffizienz oder Bluthochdruck wurden häufiger ins Krankenhaus eingeliefert als jüngere Menschen mit den gleichen Erkrankungen.

Die Hauptursache für die COVID-19-Mortalität ist Atemversagen aufgrund eines akuten Atemnotsyndroms<sup>23</sup>. Es wurde festgestellt, dass COVID-19-positive Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen eine höhere Sterblichkeitsrate aufwiesen als Patienten ohne kardiale Schädigung<sup>24</sup>. Patienten mit Herzvorerkrankungen mussten zudem häufiger mechanisch beatmet werden, und Komplikationen traten bei diesen Patienten während des Krankenhausaufenthalts häufiger auf.

<sup>21</sup> <https://metricvu.aha.org/dashboard/covid-bed-shortage-detection-tool>

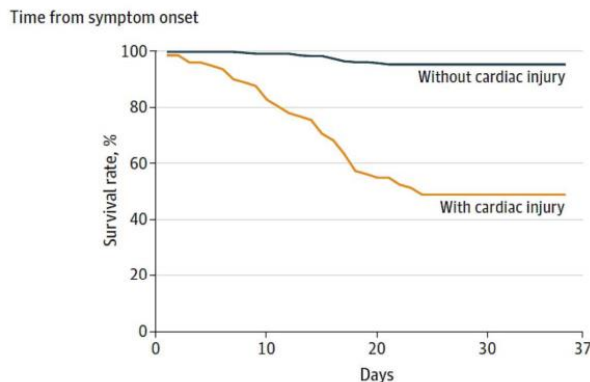
<sup>22</sup> <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019259>

<sup>23</sup> Mehta, P. et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 395, 1033 (2020).

<sup>24</sup> Shaobo Shi et al., 'Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China', *JAMA Cardiology*, 25 March 2020



## Sterblichkeitsrate für Patienten mit und ohne vorherige Herzerkrankungen



Quelle: National Library of Medicine<sup>25</sup>

Eine weitere aktuelle Studie<sup>26</sup> untersuchte 100 deutsche Patienten, die sich kürzlich von einer COVID-19-Infektion erholt hatten. Kardiale Blutmarker und kardiovaskuläre Magnetresonanz (CRM) zeigten bei 78 Patienten (78 %) eine kardiale Beteiligung und bei 60 Patienten (60 %) eine anhaltende myokardiale Entzündung, unabhängig von Vorerkrankungen, Schwere und Gesamtverlauf der akuten Erkrankung und der Zeit seit der ursprünglichen Diagnose.

*"Diese Befunde können einen Hinweis auf eine möglicherweise erhebliche Belastung durch entzündliche Erkrankungen in großen und wachsenden Teilen der Bevölkerung geben [...]. Obwohl die langfristigen gesundheitlichen Auswirkungen dieser Befunde noch nicht bestimmt werden können, wurden mehrere der beschriebenen Anomalien zuvor mit einem schlechteren Ergebnis bei entzündlichen Kardiomyopathien in Verbindung gebracht."*

Auch wenn die COVID-19-Krise angesichts der geringeren Anzahl positiver Fälle möglicherweise bald abklingen könnte, könnten die entzündlichen Verletzungen des Herzens, denen die Patienten ausgesetzt waren (sowohl mit akuten Symptomen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten, als auch mit milden Symptomen, die keinen Krankenhausaufenthalt erforderten), noch lange anhalten und eine besondere Pflege erfordern, um solche Verletzungen zu behandeln oder zu resorbieren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der aktuelle Stand der Pandemie immer noch drei Lösungen erfordert: eine präventive Behandlung, um die Hospitalisierung von COVID-19-positiven Patienten zu reduzieren (Phase 1 der Krankheit), eine Behandlung der akuten Phase der Infektion (und der Sterberate) sowie eine Behandlung, um die langfristigen Folgen der durch COVID-19 verursachten Entzündung des Herzgewebes auch bei nicht hospitalisierten Patienten zu reduzieren.

<sup>25</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211816/>

<sup>26</sup> JAMA Cardiol. 2020;5(11):1265-1273. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557



Primäre Maßnahmen	Outcome-Metrisch	Zeitraumen
<b>Gesamtmortalität</b>	Anteil der Patienten, die nicht überleben	28 Tage nach Randomisierung
<b>Erfordernis der Aufnahme auf der Intensivstation und/oder der Beatmungsunterstützung</b>	Anteil der Patienten, die auf die Intensivstation aufgenommen werden müssen und/oder Beatmungsunterstützung benötigen	28 Tage nach Randomisierung
<b>CV-Komplikationen</b>	HF, AMI, Myokarditis, neue anhaltende Arrhythmie oder Schlaganfall	28 Tage nach Randomisierung

Als sekundäre Outcome-Maße wurden die CV-Komplikationen 28 Tage nach der Randomisierung, der Anstieg des kardialen Verletzungsmarkers (hs-Troponin) und die Veränderung des Inflammatory-Markers (TNF-alpha) untersucht.

Im Rahmen der Studie werden die folgenden Tests durchgeführt: EKG einschließlich QTc-Intervall-Bewertung, Echokardiogramm zur Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), Röntgenaufnahme des Brustkorbs, lokale Laboruntersuchungen (einschließlich CBC, AST/ALT, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Kreatin/eGFR, INR, Schwangerschaftstest (nur bei Frauen im gebärfähigen Alter), Lymphozytenzahl und LDH. EIN C-SSRS. Gefrorenes Plasma wird für die zentrale Analyse der CardiolRx™-Werte, hs-Troponin, NT-proBNP, D-Dimer sowie der Entzündungsmarker (hs-CRP, Ferritin, TNF-alpha, IL-1 beta, IL-6, IL-10) aufbewahrt.

Wir sind sehr zuversichtlich, dass aufgrund der früheren Ergebnisse des Unternehmens bei der Verabreichung dieser Behandlung an Mäuse und angesichts der Gen-Crossover-Charakteristik von Cannabidiol, die Ergebnisse eine Verbesserung in den folgenden Metriken zeigen werden: BNP, Kollagen, Fibrose, Myozytenfläche, GAPDH, IL1, IL6, IL10, CD69 Marker.

Der Zeitplan des Unternehmens sieht vor, die Studie im 4. Quartal 2021 abzuschließen. Da 422 Patienten in diese Studie eingeschlossen sind, erwarten wir, dass die Ergebnisse einen klaren Hinweis auf die gemessenen Ergebnisse geben werden. Darüber hinaus wird Cardiol Therapeutics eine beträchtliche Menge an Daten sammeln, die dem Unternehmen helfen werden, das Verständnis für das Innenleben von Cannabidiol innerhalb des entzündeten kardiovaskulären Gewebes von COVID-19 zu vertiefen und bei der Entwicklung ihrer anderen Behandlungen von Nutzen sein werden.

**CardiolRx ist bereit, bei der gegenwärtigen Krise zu helfen und ist langfristig gut aufgestellt.** Man darf jedoch nicht vergessen, dass bereits vor der COVID-19-Pandemie ein weltweiter Anstieg von Diabetes, Bluthochdruck und Fettleibigkeit zu einer Zunahme der Herzinsuffizienz führte. Die weite Verbreitung von COVID-19 mag angesichts eines Marktes, der verzweifelt nach neuen pharmazeutischen Behandlungen für Herzinsuffizienz sucht, sogar unbedeutend erscheinen. Sollte sich COVID-19 als endemisch erweisen, wird es noch viele Jahre lang einen Bedarf an kardioprotektiven Medikamenten für Hochrisikopatienten geben.

## 2. Akute Myokarditis Behandlung

Die Myokarditis ist eine entzündliche Erkrankung des Herzmuskels, deren Verlauf sehr unterschiedlich ist und von der Ursache und dem Ausmaß der Entzündung abhängt. Unter Myokarditis versteht man eine akute oder chronische Entzündung des Herzmuskels.

Die akute Myokarditis ist eine seltene Form der Herz-Kreislauf-Erkrankung, die durch plötzliche Sterblichkeit, Brustschmerzen und Herzversagen gekennzeichnet ist. Die Entzündung des Herzmuskels (Myokard) ist die häufigste Ursache, die oft nach einer Virusinfektion auftritt. Die meisten Patienten erholen sich innerhalb von sieben Tagen, bei anderen setzt sich die Entzündung jedoch fort und führt zu Herzversagen. Die akute Myokarditis ist für 0,5 bis 3,5 Prozent der Einlieferungen mit Herzinsuffizienz in US-Krankenhäuser<sup>27</sup> verantwortlich. Die meisten Myokarditis-Fälle treten bei jungen Erwachsenen auf, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Sie bleibt die häufigste Ursache für den plötzlichen Herztod bei Personen unter 35 Jahren.

Angesichts des hohen Risikos einer Herzinsuffizienz, das mit der akuten Myokarditis verbunden ist, umfasst die Therapie Medikamente, die üblicherweise bei Herzinsuffizienz verabreicht werden. Es gibt jedoch keine bekannte Behandlung für die akute Myokarditis. Einige Patienten hatten positive Ergebnisse bei der Anwendung von Immunsuppressiva (Azathioprin) in Kombination mit Steroiden oder einer Immunmodulationstherapie mit Immunglobulin. Dennoch ist die Evidenz nicht ausreichend, um beides als empfohlene Behandlung zu akzeptieren.

Angesichts dieser Tatsachen gibt es genügend Anreize und eine Basis von experimentellen Beweisen, die die entzündungshemmende Wirkung von Cannabidiol in Modellen für kardiovaskuläre Erkrankungen zeigen, um CardiolRx als potenzielle Therapie für akute Myokarditis zu entwickeln.

Basierend auf den neuesten Daten der 'Global Burden of Disease Study' wird die Prävalenz von Myokarditis auf etwa 22 Personen pro 100.000 geschätzt, was einer Gesamtzahl von etwa 73.000 möglichen Patienten allein in den USA entspricht. Da es derzeit keine bekannten Behandlungsmöglichkeiten gibt und weniger als 200.000 Menschen von dieser Krankheit betroffen sind, könnte Cardiol Therapeutics im Falle erfolgreicher Phase-III-Studien den Orphan-Drug-Status beantragen.

---

<sup>27</sup> <https://rarediseases.org/rare-diseases/myocarditis/>

## 2.1. Orphan Drug-Status

In den Vereinigten Staaten werden Medikamente, die für medizinische Probleme entwickelt werden, die weniger als 200.000 Menschen betreffen, als Orphan Drugs (seltene Krankheiten) bezeichnet. Orphan-Krankheiten sind Störungen, für die es keine bekannte Behandlung gibt. Unsere Recherchen haben ergeben, dass im Zeitraum von 2003 bis heute 4088 Orphan Drug Anträge von der FDA genehmigt worden sind<sup>28</sup>.

### Anzahl der in den USA genehmigte Anträge für Orphan Disease Drugs 2003-2021



Quelle: EvaluatePharma, GBC AG

Damit ein Medikament den Orphan-Drug-Status erhält, müssen sowohl das Medikament als auch die Krankheit oder das Leiden bestimmte Kriterien erfüllen, die von der FDA festgelegt wurden (21 CFR Part 316). Anstatt die Gründe zu untersuchen, warum die FDA eine Behandlung genehmigen würde, haben wir die Gründe untersucht, um die Wahrscheinlichkeit der Ablehnung des Orphan-Drug-Status im Falle von abschließenden Phase-III-Studien und unter der Annahme, dass es keine administrativen Probleme im Prozess gibt, zu bestimmen.

#### Ablehnung der Ausweisung als Arzneimittel für seltene Krankheiten/Leiden.

Die FDA lehnt einen Antrag auf Ausweisung als Orphan-Drug ab, wenn einer der folgenden Gründe zutrifft:

- Unzureichender Nachweis, dass das Arzneimittel zur Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose einer Krankheit oder eines Zustands bei weniger als 200.000 Menschen in den Vereinigten Staaten bestimmt ist.
- Unzureichende Informationen über die Wirksamkeit des Medikaments.
- Das Medikament ist ansonsten das gleiche Medikament wie ein bereits zugelassenes Medikament für dieselbe seltene Krankheit, ohne Erklärung der möglichen klinischen Überlegenheit des nachfolgenden Medikaments.
- Der Antrag auf Ausweisung enthält eine unwahre Aussage über wesentliche Tatsachen oder lässt wesentliche Informationen aus.

<sup>28</sup> EvaluatePharma Orphan Drug Report 2019 | Evaluate

Die Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden bringt dem Arzneimittelhersteller vor allem die folgenden Vorteile:

- Sieben Jahre Marktexklusivität ab dem Datum der Orphan-Status-Zulassung
- Berechtigung zur beschleunigten Zulassung durch die FDA
- Verzicht auf die Gebühr für die New Drug Application.

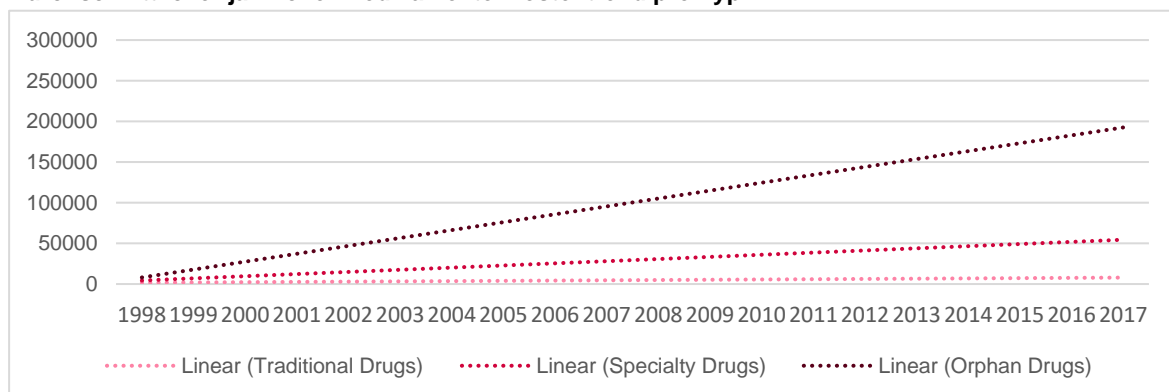
### Projektion der Top 10 Orphan Drugs nach weltweitem Umsatz 2025 in Mrd. USD



Quellen: Statista, GBC AG

Ein weiterer wichtiger Vorteil der Erlangung des Orphan-Drug-Status ist der mögliche hohe Marktpreis, der es dem Unternehmen ermöglicht, erhebliche Margen zu erzielen. Wie unten dargestellt, hat sich der Preisunterschied zwischen Orphan Drugs und traditionellen und spezialisierten Medikamenten in den letzten drei Jahrzehnten stark beschleunigt.

### Durchschnittlicher jährlicher Medikamentenkostentrend pro Typ



Quellen: Statista, GBC AG

## 2.2. Eine Krankheit, die einen hohen Preis hat

Das Journal of American College of Cardiology veröffentlichte 2019<sup>29</sup> einen Artikel, der Einblicke in die Kosten von Krankenhausaufenthalten für Patienten mit akuter Myokarditis gibt. Sie analysierten Daten aus den Jahren 2005 bis 2014. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

<sup>29</sup> J Am Coll Cardiol. 2019 Mar, 73 (9\_Supplement\_1) 935

Indikator	2005	2014	Änderungsrate
<b>Jährliche akute Myokarditis-Hospitalisationen (AMH)</b>	3.470	4.865	+40,20%
<b>Mittlere Aufenthaltsdauer (LOS)</b>	7,4	7,4	0%
<b>Mittlere Krankenhauskosten</b>	68.849 \$	110.568 \$	+60,59%
<b>Entlassung mit häuslichen Pflegediensten</b>	6,5%	9,5%	+46,15%
<b>Folgende Komplikationen</b>			
<b>Herzstillstand</b>	2,7%	4,6%	+70,37%
<b>Kardiogener Schock</b>	7,5%	12,6%	+68%
<b>Vorhofflimmern und Vorhofflattern</b>	7,9%	10,2%	+29,11%
<b>Akuter Myokardinfarkt</b>	9,7%	12%	+23,71%
<b>Herzinsuffizienz (überwiegend systolische Dysfunktion)</b>	5,9%	32,5%	+550,84%
<b>Stationäre Sterblichkeit</b>	6,3%	6,3%	+0%

Quellen: *Journal of the American College of Cardiology*<sup>30</sup>

Im Durchschnitt bleiben die Patienten 7,4 Tage im Krankenhaus, bevor sie entlassen werden. Allerdings haben die Folgekomplikationen in diesem Neun-Jahres-Zeitraum massiv zugenommen, was unsere früheren Erkenntnisse bestätigt, dass die anfänglichen Kosten der HF zwar wichtig sind, aber wenn man die Folgekomplikationen mit einbezieht, stellen sie eine massive Belastung dar und erreichen im Durchschnitt über 185.000 \$.

Akute Myokarditis ist sowohl für junge als auch für ältere Patienten eine Herausforderung. Ein deutlicher Anstieg der Komplikationen, der Kosten für die medizinische Versorgung und der Inzidenz macht die Suche nach einer Behandlung für diese schwere Erkrankung mehr als attraktiv für jedes große Pharmaunternehmen. Darüber hinaus könnte der Preis angesichts des potenziellen Orphan-Drug-Status bemerkenswert hoch angesetzt werden, mit Margen von über 95 %, und dennoch massive Einsparungen sowohl für die Patienten als auch für das Gesundheitssystem bedeuten. Wie bereits gesehen, stellen die Komplikationen oft mehr als die Kosten für den ersten Krankenhausaufenthalt dar und erfordern wichtige Ressourcen, sowohl an Personal als auch an Spezialausrüstung. Eine Studie aus dem Jahr 2017 hat die intravenöse Medikation, die bei der Aufnahme von insgesamt 1145 analysierten Patienten verwendet wurde, vergleichend dargestellt:

<sup>30</sup> <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/S0735-1097%2819%2931542-6>

Variabel	Total	Non-MCS	IABP	ECMO
<b>Intravenöse Medikation während der Aufnahme</b>				
Dobutamin	32	23	58	54
Milrinon	3	0	3	15
Dopamin	49	37	73	88
Noradrenalin	21	10	40	61
Epinephrin	26	13	37	79
Hohe Dosis eines Steroids	5	2	5	26
IVIg	2	1	2	11
Heparin	48	34	73	93
Enoxaparin	11	11	12	6
<b>Orale Medikamente zur Aufrechterhaltung des Gebrauchs</b>				
ACEi/ARB	44	45	49	35
Betablocker	33	33	39	27
Digoxin	18	17	24	19
K-sparende Diuretika	13	11	28	2
Statin	5	6	8	3
Thrombozytenaggregationshemmer	45	47	51	29

Source: *International Journal of Medical Sciences*<sup>31</sup>

Wie in der vorherigen Tabelle zu sehen ist, gibt es eine wichtige Mischung von Medikamenten, die den Patienten verabreicht werden. Einige dieser Medikamente sind sehr giftig für den menschlichen Körper und können erhebliche Schäden verursachen (z. B. hohe Dosis an Steroiden).

### Komplikationen im Krankenhaus

Variable	Anzahl der Ereignisse (%)		
	Non MCS (n = 851)	IABP (n = 99)	ECMO (n = 195)
<b>Kammertachykardie/Ventrikelflimmern</b>	50 (5,9%)	12 (12,1%)	34 (17,4%)
<b>Hochgradiger atrioventrikulärer Block</b>	61 (7,2%)	8 (8,1%)	11 (5,6%)
<b>Akutes Nierenversagen</b>	61 (7,2%)	13 (13,1%)	50 (25,6%)
<b>Notwendigkeit der Hämodialyse</b>	20 (2,4%)	6 (6,1%)	24 (12,3%)
<b>Neu aufgetretener Schlaganfall</b>	19 (2,2%)	1 (1,0%)	13 (6,7%)
<b>Pneumonia</b>	114 (13,4%)	12 (12,1%)	24 (12,3%)
<b>Sepsis</b>	115 (13,5%)	24 (24,2%)	36 (18,5%)
<b>Tod im Krankenhaus</b>	71 (8,3%)	19 (19,2%)	76 (39,0%)

Quelle: *International Journal of Medical science*<sup>32</sup>

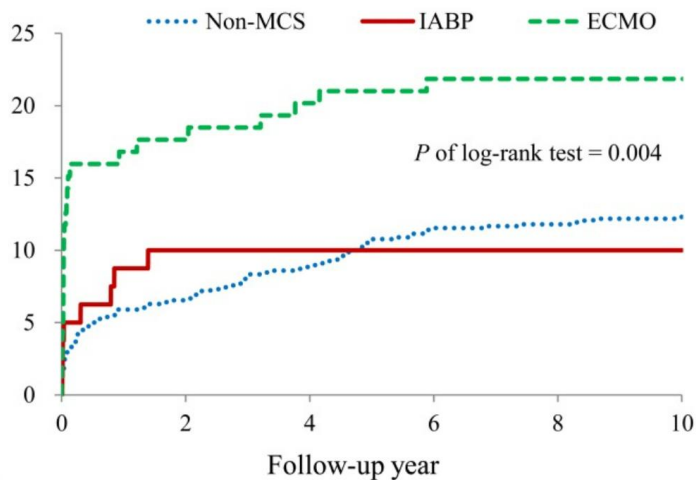
Die große Anzahl von Komplikationen, die bei den hospitalisierten Patienten auftraten, und insbesondere die Anzahl der Todesfälle im Krankenhaus zeigen deutlich die Schwere der Erkrankung. Zusätzliche Analysen, die von derselben Forschergruppe durchgeführt wurden, weisen auf eine noch alarmierendere Sterblichkeitsrate in den Folgejahren hin, die bei Patienten, die erneut eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) benötigten, über 20 % und bei Patienten ohne Komplikationen etwas über 10 % erreichte.

<sup>31</sup> Heart Failure and Mortality of Adult Survivors from Acute Myocarditis Requiring Intensive Care Treatment - A Nationwide Cohort Study (nih.gov)

<sup>32</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5666557/>



### Kumulatives Auftreten von kardiovaskulärem Tod (%)



Quelle: *International Journal of Medical Science*<sup>33</sup>

Auch wenn es sich bei der akuten Myokarditis um eine seltene Erkrankung handelt, von der in den USA nur 72.000 Patienten pro Jahr betroffen sind, hat das Fehlen sowohl geeigneter sicherer und effektiver Behandlungsmethoden als auch der Forschung in den letzten Jahrzehnten zu alarmierenden Konsequenzen geführt. Ein Anstieg der Komplikationen in den Krankenhäusern, eine hohe Sterblichkeitsrate sowohl während der Krankenhausaufnahme als auch im Folgejahr sowie erhöhte Kosten für die Versorgung der Patienten erfordern eindeutig eine sichere und wirksame Behandlung, die für den menschlichen Körper nicht toxisch ist.

### 2.3. Frühere Forschung für CBD und akute Myokarditis

Auf der Suche nach einer Behandlung der akuten Myokarditis ist ein vielversprechender Weg die Verwendung von Cannabidiol. Die Verwendung von CBD zur Behandlung der akuten Myokarditis wurde bereits ausgiebig erforscht, aber es wurden noch keine bedeutenden klinischen Studien am Menschen durchgeführt, abgesehen von der von Cardiol Therapeutics erwarteten Studie. Das therapeutische Potenzial von CBD bei einer Vielzahl von Kardiomyopathien wurde untersucht, von der Reparatur von Schäden, die durch eine Vielzahl von Zellstressoren induziert wurden, bis hin zur Reduzierung des Auftretens von Herzscheiden. Diese Effekte wurden in einer Vielzahl von Modellen, einschließlich Zellen, Gewebe und Tieren, beobachtet. Eine umfassende Überprüfung der Cannabidiol-Effekte auf Herzerkrankungen wurde 2020 durchgeführt.

Biologisches Thema	CBD-Konzentration	Experimentelles Modell	CBD-Behandlung Hauptergebnisse
<b>In-vitro-Modelle</b>			
Glatte Muskelzellen der menschlichen Nabelschnurarterie	0.1-10 $\mu\text{M}$	ROS-Modulation mit NAC	Schützende Wirkung gegen aberrante Proliferation und Migration durch eine erhöhte Expression von HO-1
Menschliche Aorten-Endothelzellen	10 $\mu\text{M}$	Hoher Blutzucker/Insulin	Verringert entzündliche ( $\downarrow\text{NF-}\kappa\text{B}$ ,) Proliferation ( $\downarrow\text{JNK}$ , $\downarrow\text{p70s6K}$ ) und erhöhtes Überleben ( $\uparrow\text{Akt}$ ) Signalwege
Menschliche Koronararterien-Endothelzellen	1.5, 3, 4.5, 6 $\mu\text{M}$	Hohe Glukose-induzierte endotheliale Zell-Entzündungsreaktion	Reduzierte mitochondriale Superoxid-Generation, NF- $\kappa\text{B}$ -Aktivierung und ICAM-1- und VCAM-1-Expression
Primäre menschliche Kardiomyozyten	4 $\mu\text{M}$	Diabetische Kardiomyopathie durch Hochglukosekultur	Verminderung von oxidativem/nitrosativem Stress und NF- $\kappa\text{B}$ -Aktivierung
Ventrikuläre Myozyten der Ratte	1-10 $\mu\text{M}$	Normale Bedingungen	Hemmung von L-Typ Ca $^{2+}$ -Kanälen

<sup>33</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5666557/>

<b>Kardiomyozyten(IPSC)</b>	1 $\mu$ M	Ischämie/Reperfusion und LPI-Verabreichung	Reduzierte Ca <sup>2+</sup> -Überladung, die einen Schutz vor Ischämie/Reperfusion bietet ( $\downarrow$ GPR55-Aktivierung, $\downarrow$ RhoA, $\downarrow$ ROCK)
<b>Ex-vivo-Modelle</b>			
<b>Aorta der Zucker-diabetischen Ratte</b>	10 $\mu$ M	Diabetische Kardiomyopathie	Verbesserte Acetylcholin-induzierte Vasorelaxation
<b>Mesenterial-Arterien der Ratte</b>	10 mg/kg	Diabetische Kardiomyopathie	Endothel COX- und NO-abhängige verstärkte Vasorelaxation von Ach
<b>Menschliche Mesenterialarterien</b>	10 $\mu$ M	Vasorelaxation	Fördert die Vasorelaxation über CB1 und die TRP-Aktivierung und erhöhte eNOS-Expression
<b>Ratte Aorta</b>	10 $\mu$ M	Kontraktionsstress durch eine Kombination von U46619 und Methoxamin	Erhöhung der Vasorelaxation der präkontrahierten Aorta durch Hemmung von Kalziumkanälen und erhöhte Transkriptionsaktivität von PPAR $\gamma$
<b>In-vivo-Modelle</b>			
<b>Primäres und sekundäres Hypertensions-Rattenmodell</b>	10 mg/kg	Spontane und Deoxycorticosteron-Acetat-Salz-Hypertonie	Reduzierung des oxidativen Stresses im Herzen und Plasma (erhöhtes GSH und vermindertes GSSG) sowohl im Herzen als auch im Plasma
<b>Spontan hypertensive Ratten</b>	3, 10 und 30 mg/kg	Bluthochdruck	Eine dosisabhängige Senkung der Herzfrequenz und des Blutdrucks, vermittelt über TRPV1
<b>In vivo Ratte I-R Modell</b>	5 mg/kg	LAD-Ligatur-Ischämie/Reperfusionsverletzung	Eine Abnahme der Infarktgröße und eine Reduktion von Entzündungsmolekülen wie IL-6
<b>In vivo I-R-Kaninchenmodell</b>	100 $\mu$ g/kg	Akuter Reperfusions-Myokardinfarkt	Reduzierte Infarktgröße und erleichterte Wiederherstellung der linksventrikulären Funktion
<b>In vivo Ratte I-R Modell</b>	10, 50 $\mu$ g/kg	LAD-Ligatur-Ischämie/Reperfusionsverletzung	Reduktion der Infarktgröße und ventrikulärer Arrhythmien Hemmung der Kollagen-induzierten Thrombozytenaggregation
<b>In vivo I-R Rattenmodell</b>	50 $\mu$ g/kg	LAD-Ligatur ischämie/reperfusion -induzierte ventrikuläre Arrhythmien	Verminderte Inzidenz und Dauer von ventrikulären Tachykardien und die Gesamtdauer von Arrhythmien durch Aktivierung des Adenosinrezeptors
<b>Zucker diabetische Ratte</b>	10 $\mu$ M	Diabetische Kardiomyopathie	Verbesserung der Vasorelaxation durch Beteiligung des CB2-Rezeptors und die Steigerung der COX- und SOD-Aktivität
<b>Modell der diabetischen Kardiomyopathie-Mäuse</b>	1, 10, 20 mg/kg	Streptozotocin-induzierte diabetische Kardiomyopathie	Abgeschwächte myokardiale Dysfunktion, kardiale Fibrose, oxidativer/nitrosativer Stress, Entzündung und Zelltod
<b>Autoimmun-Myokarditis-Mausmodell</b>	10 mg/kg	MyHC $\alpha$ 334-352 induzierte Autoimmun-Myokarditis	<b>Abschwächung der CD3+ und CD4+ T-Zell-vermittelten Entzündungsreaktion und Verletzung sowie der myokardialen Fibrose</b>
<b>Doxorubicin-induzierte Kardiomyopathy-Maus-Modell</b>	5 mg/kg	Doxorubicin-induzierte Kardiomyopathie	Verminderte Serum-Kreatinkinase-MB, cTnT, kardiales Malondialdehyd, TNF- $\alpha$ , NO und Ca <sup>2+</sup> -Spiegel, erhöhte Glutathion-, Selen- und Zink-Ionen-Spiegel
<b>Doxorubicin-induzierte Kardiomyopathy-Maus-Modell</b>	10 mg/kg	Doxorubicin-induzierte Kardiomyopathie	<b>Abgeschwächter oxidativer und nitrativer Stress, verbesserte Mitochondrienfunktion und Biogenese</b>
<b>In-vivo-Stress-Modell für Ratten</b>	1-72 mg/kg	Rückhaltespannung	Abgeschwächter Anstieg von HR und MAP durch Aktivierung des 5-HT1A-Rezeptors

Quellen: *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*<sup>34</sup>

Aus dieser umfangreichen Liste ist eine spezifische Forschung von besonderem Interesse. Bei der Beobachtung der Auswirkungen von CBD auf MyHC $\alpha$ 334-352 induzierte Autoimmun-Myokarditis-Mäuse mit einer Dosierung von 10mg/kg haben die Autoren festgestellt, dass CBD die CD3+ und CD4+ T-Zell-vermittelte Entzündungsreaktion und Verletzung sowie die Myokardfibrose abschwächt. Dies kann so übersetzt werden, dass ihre Ergebnisse zeigten, dass CBD einen Schutz vor Entzündungen und Verletzungen bietet und als kardioprotektives Element wirkt.

Die wichtigsten positiven Ergebnisse für CBD gegen Herzinsuffizienz Effekte können wie folgt zusammengefasst werden:

- Dämpft die Entzündung bei induzierter (experimenteller) akuter Myokarditis (EAM)
- Vermindert entzündungsassoziierte oxidative Stressmarker bei EAM
- Schützt vor fibrotischem Remodeling des Myokards bei EAM
- Vermindert die myokardiale Dysfunktion und das Körpergewicht bei EAM

<sup>34</sup> <https://doi.org/10.1155/2020/4587024>

## 2.4. Cardiol Rx gegen akute Myokarditis

Cardiol Therapeutics entwickelt derzeit eine Behandlung gegen akute Myokarditis. Die Behandlung basiert auf der Verwendung einer hohen Konzentration von reinem Cannabidiol.

CARDIOL <sup>®</sup>		PRE-CLINICAL	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3
Indication	Formulation				
COVID-19 with prior history of Cardiovascular Disease (CVD)	Oral Solution	[Progress bar: ~80%]			
Acute Myocarditis and other inflammatory heart disease	Oral Solution	[Progress bar: ~60%]			
Diastolic Heart Failure	Subcutaneous	[Progress bar: ~30%]			

Quellen: Cardiol Therapeutics, GBC AG

### Phase-I-Studie bestätigt Sicherheit von CardiolRx in hoher Dosierung

Das Unternehmen hat seine klinische Phase-I-Studie mit einer und mehreren aufsteigenden Dosierungen für CardiolRx erfolgreich abgeschlossen. Die Phase-I-Studie sollte die Sicherheit, Verträglichkeit und das pharmakokinetische Profil von CardiolRx bei verschiedenen Dosierungen untersuchen. In der Studie wurden 52 Personen im Alter von 25 bis 60 Jahren in zwei Gruppen randomisiert.

Gruppe A hatte drei Untergruppen mit 12 Teilnehmern, von denen 9 das Medikament und 3 ein Placebo erhielten. Jede Dosis war entweder 5 mg/kg oder 15 mg/kg CardiolRx, entweder nüchtern oder nicht nüchtern. Die beiden Untergruppen in Gruppe B hatten 8 Patienten, von denen 6 den Wirkstoff und 2 ein Placebo erhielten. Sie erhielten jeweils 5 mg/kg oder 15 mg/kg zweimal täglich über sechs Tage.

Die Topline-Ergebnisse zeigten, dass CardiolRx sicher und im Allgemeinen gut verträglich war. Es wurden keine signifikanten schädlichen Ereignisse oder bemerkenswerte Nebenwirkungen in dem Experiment bei allen Konzentrationen beobachtet, selbst bei der hohen Dosis von 2100 mg pro Tag. Alle Protokollanforderungen wurden von 51 der 52 Probanden erfüllt.

Nach sechs Tagen Dosierung zeigten sich keine EKG- oder abweichenden Laborbefunde, insbesondere keine Erhöhungen der Leberenzyme oder negative Anzeichen in Bezug auf den Herzrhythmus. Dies ist für das Unternehmen von größter Bedeutung, da es an dieser Behandlung für Patienten mit hohem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen arbeitet. Die aufgezeichneten unerwünschten Wirkungen waren alle moderat und betrafen meist den Magen-Darm-Trakt.

Pharmakokinetische Tests haben ergeben, dass die Konzentration des Medikaments im Blut in der Regel in Abhängigkeit von der Dosierung anstieg. Die Menge des Arzneimittels nach einer Einzeldosis CardiolRx war im ernährten Zustand sechs- bis siebenmal höher als im nüchternen Zustand. Die maximale Menge an CardiolRx in den Blutspiegeln wurde innerhalb von 5 bis 7 Stunden erreicht, mit einer Halbwertszeit von 26 bis 29 Stunden nach einer Einzeldosis von CardiolRx im nüchternen Zustand.

Der erfolgreiche Abschluss der Phase-I-Studie von CardiolRx dient als Grundlage für die weitere Entwicklung des Unternehmens. Das Unternehmen gewann nicht nur wertvolle Erkenntnisse über die Sicherheit des Medikaments, sondern auch darüber, wie viel des Medikaments nach der Verabreichung im Blut gemessen wird, wie das Medikament im

Körper wirkt und welche Nebenwirkungen mit erhöhter Dosierung verbunden sind. Mehr noch, die Studie zeigte, dass CardiolRx in allen Dosisstufen gut vertragen wurde und keine ernsthaften unerwünschten Ereignisse auftraten. Das Unternehmen kann nun, da die Sicherheit von hochdosiertem Cannabidiol eindeutig bewertet ist, zur nächsten Phase der Studien übergehen.

### Phase II-Studie

Vor dem Beginn von Phase-II-Studien muss das Unternehmen zunächst den Investigational New Drug Process (IND) bei der FDA durchlaufen. In ihrem IND-Antrag müssen die Arzneimittelentwickler die FDA über die folgenden Elemente informieren: Daten aus Tierversuchen und Daten zur Toxizität (Nebenwirkungen, die großen Schaden verursachen), Informationen zur Herstellung, klinische Protokolle (Studienpläne) für die durchzuführenden Studien, Daten aus früheren Untersuchungen am Menschen, Informationen über den Prüfarzt. Cardiol plant, den IND-Antrag im 3. Quartal 2021 einzureichen.

Bei der Phase-II-Studie wird es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, auf Parallelgruppen ausgelegte Studie zur Auswirkung von CardiolRx™ auf die myokardiale Erholung handeln. Die Studie wurde geplant und wird von einem unabhängigen Lenkungsausschuss überwacht, der sich aus Kardiologieexperten aus Europa und Nordamerika zusammensetzt.

Die Studie ist so konzipiert, dass die folgenden Elemente untersucht werden:

<b>Koprimäre Endpunkte</b>	<b>Sekundäre Endpunkte</b>
Linksventrikuläre Auswurfraction	Sicherheit
Extrazelluläres Volumen	Verbesserung der Herzfunktion
Globale Längsdehnung	Verbesserung der Lebensqualität

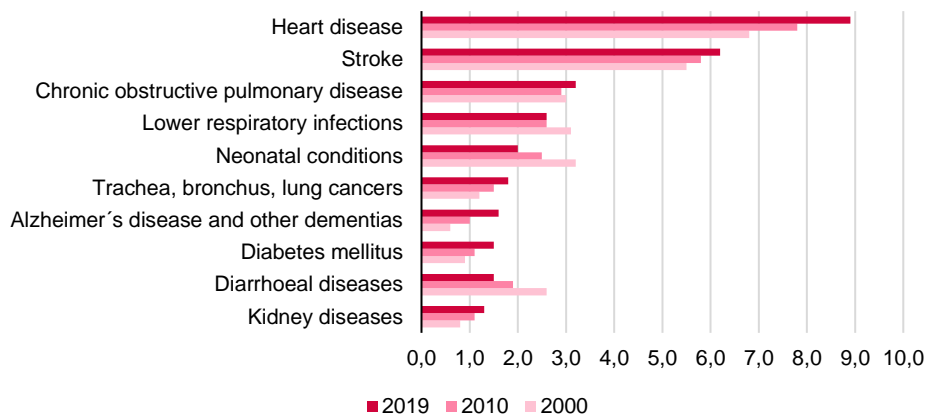
In die Studie werden 100 Patienten an 15 bis 20 Standorten in Kanada, USA und Europa aufgenommen, von denen 50 CardiolRx und 50 ein Placebo erhalten werden. Die Behandlungsdauer beginnt bei 5 mg/kg Körpergewicht/Tag bis zu einem Maximum von 20 mg/kg/Tag, die zweimal täglich mit der Nahrung verabreicht werden. Dies ist eine ähnliche Dosierung wie in Phase I und wird nach den Ergebnissen aus Phase I auf die effizienteste Art und Weise, mit der Nahrung, verabreicht.

Nach der Fertigstellung des IND-Antrags im 3. Quartal 2021 werden die klinischen Studien der Phase II zügig beginnen, was zu einem möglichen Abschluss der Studie bis zum 1. Quartal 2023 führt. In der Zwischenzeit werden die Ergebnisse aus den klinischen Studien der Phase II/III für CardiolRx COVID-19 auch die Wissensbasis des Unternehmens über die Wirkungsweise von CBD auf das Herz erweitern und eine Feinabstimmung der Phase-II-Studie für akute Myokarditis ermöglichen.

### 3. Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind auch heute noch eine der häufigsten Todesursachen weltweit. Laut WHO-Statistiken starben im Jahr 2019 8,9 Millionen Patienten an einer Herzerkrankung, zwei Millionen mehr als im Jahr 2000. Insgesamt ist sie mit einem Anteil von 9 Prozent an den globalen Todesfällen die führende Todesursache.

#### Führende Todesursachen weltweit



Quellen: WHO, GBC AG

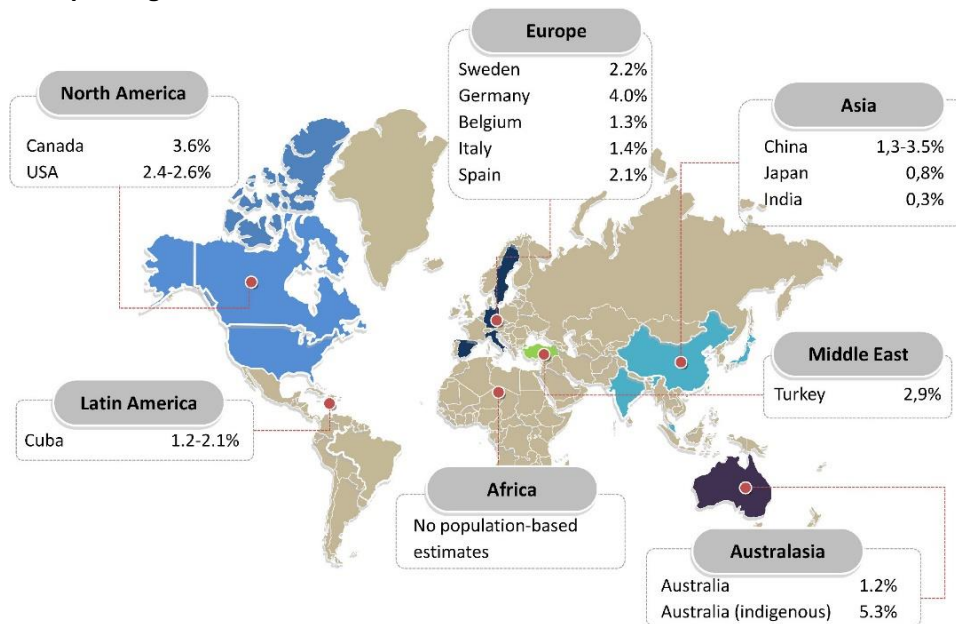
#### 3.1. Herzinsuffizienz

Die Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz betrifft rund 63 Millionen Menschen auf der ganzen Welt. Derzeit leiden etwa 6,2 Millionen Erwachsene in Kanada und den USA an der Krankheit und 379.800 Menschen starben im Jahr 2018<sup>35</sup>. In den USA werden die Gesamtkosten für die Versorgung (direkte und indirekte Kosten) im Jahr 2020 auf 43,6 Milliarden US-Dollar geschätzt, wobei über 70 % der Kosten auf die medizinischen Kosten entfallen. Ohne Verbesserungen bei den Behandlungsergebnissen werden die jährlichen Gesamtkosten bis zum Jahr 2030<sup>36</sup> voraussichtlich auf 69,7 Milliarden US-Dollar ansteigen.

<sup>35</sup> [https://www.cdc.gov/heartdisease/heart\\_failure.htm](https://www.cdc.gov/heartdisease/heart_failure.htm)

<sup>36</sup> <https://doi.org/10.1161/HHF.0b013e318291329a>.

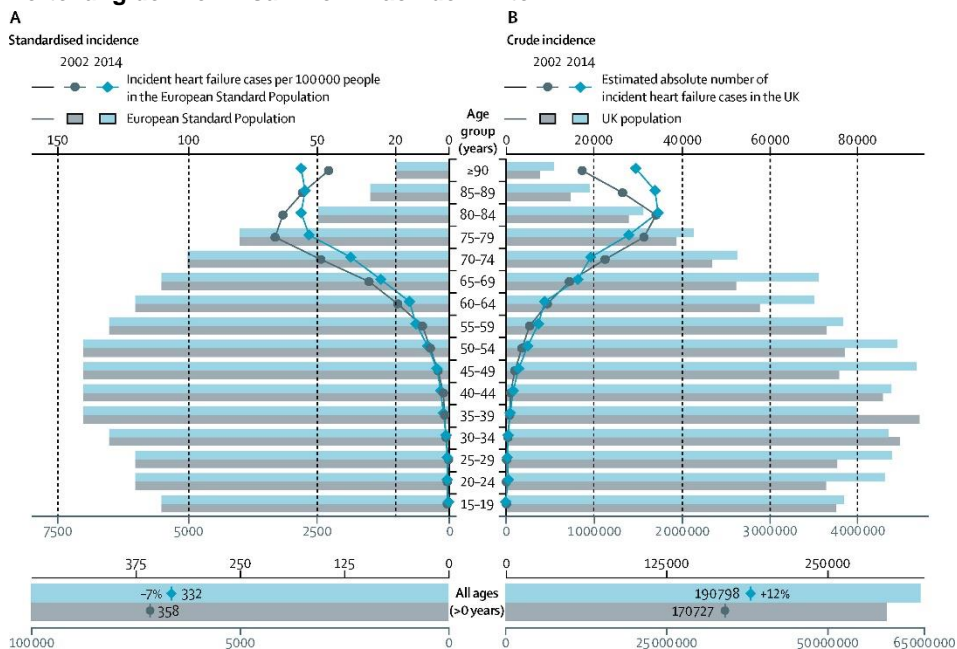
**Prävalenz der Herzinsuffizienz in bevölkerungsbasierten Studien weltweit, in Prozent, pro Region.**



Quelle: *European Journal of Heart Failure*<sup>37</sup>

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz ist nicht gleichmäßig verteilt, sondern eine Streuung in Abhängigkeit von Alter, Komorbiditäten, ethnischer Zugehörigkeit, Geschlecht und vielen anderen Faktoren.

**Verteilung der Herzinsuffizienz nach dem Alter**

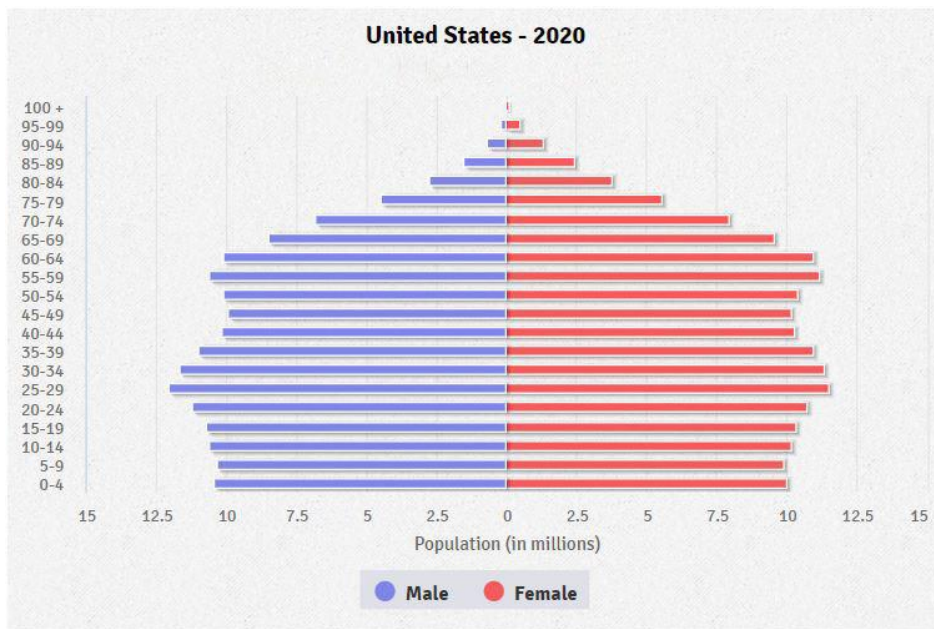


Quelle: *The Lancet*<sup>38</sup>

Wie in der vorangegangenen Grafik zu sehen ist, konzentriert sich das hohe Auftreten von Herzinsuffizienz auf das Alter von 50 Jahren und darüber, mit einem Höhepunkt ab 75 Jahren aufwärts.

<sup>37</sup> Epidemiology of heart failure - Groenewegen - 2020 - European Journal of Heart Failure - Wiley Online Library  
<sup>38</sup> [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(17\)32520-5.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(17)32520-5.pdf)

Betrachtet man die demografische Entwicklung der US-Bevölkerung, so ist absehbar, dass diese Krankheit in den nächsten 20 Jahren stark zunehmen wird, da sowohl die Bevölkerung über 50 Jahre als auch die Bevölkerung über 75 Jahre wachsen wird.



Quelle: CIA world facts

Die Gesamtpflegekosten der Herzinsuffizienz sind besonders hoch und steigen weiter an. Wie in der unten stehenden Tabelle zu sehen ist, benötigen diese Patienten hochqualifizierte medizinische Betreuung und Ausrüstung.

#### Ein-Jahres-Ergebnisse und Raten der Inanspruchnahme von Ressourcen im Gesundheitswesen nach Diagnosegruppe.

	Total	Never admitted due to HF	Remote HF hospitalization	Recent HF hospitalization	p-value
Mortality rate, n (%)	12,611 (14.3)	1,361 (11.3)	8,188 (13.0)	3,035 (23.7)	<0.001
Patients with an emergency department visit, n (%)	47,096 (53.4)	5,570 (44.9)	33,002 (52.4)	8,554 (66.8)	<0.001
Patients with unplanned HF hospital admission, n (%)	7,725 (8.8)	503 (4.1)	4,369 (6.9)	2,853 (22.3)	<0.001
Patients with unplanned all-cause hospital admission, n (%)	27,164 (30.8)	2,580 (20.8)	18,391 (29.2)	6,121 (47.8)	<0.001
Length of hospitalization, days (per admission), mean ± SD	4.1 ± 10.3	2.4 ± 7.5	3.8 ± 9.7	7.4 ± 13.8	<0.001
Patients with more than one hospital admission, n (%)	10,760 (12.2)	794 (6.4)	6,991 (11.1)	2,907 (22.7)	<0.001
Patients with more than 1 emergency department visit, n (%)	26,634 (30.2)	2,816 (22.7)	18,328 (29.1)	5,532 (43.2)	<0.001
Out-patient specialist contact (per patient)	5.0	3.9	5.1	5.7	<0.001
Primary care contact (per patient)	22.4	21.6	21.6	27.1	<0.001
Patients with use of skilled nursing facility, n (%)	11,377 (12.9)	1,241 (10.0)	7,495 (11.9)	2,650 (20.7)	<0.001

HF: heart failure; SD: standard deviation

Quelle: National library of Medicine<sup>39</sup>

Die Tabelle unten zeigt, dass eine Herzinsuffizienz wahrscheinlicher ist, wenn Komorbiditäten vorhanden sind. Im Durchschnitt weisen Patienten mit Herzinsuffizienz mehr als 5 Komorbiditäten auf, wobei Bluthochdruck, ischämische Herzkrankheit, Vorhofflimmern und Diabetes mellitus die häufigsten sind.

<sup>39</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28235067/>

### Grundlegende Merkmale nach Diagnosegruppe

	Total	Never admitted due to HF	Remote HF hospitalization	Recent HF hospitalization	p-value
Cases	88,195	12,407	62,982	12,806	
Age, years, mean ± SD	77.4 ± 12.0	79.9 ± 10.5	76.6 ± 12.4	79.0 ± 10.6	<0.001
Female, n (%)	48,320 (54.8)	8,173 (65.9)	33,026 (52.4)	8,173 (55.6)	<0.001
Number of comorbidities, mean ± SD	5.7 ± 2.0	5.1 ± 2.0	5.7 ± 2.0	6.4 ± 2.0	<0.001
Hypertension, n (%)	85,803 (97.3)	12,407 (100.0)	60,659 (96.3)	12,737 (99.5)	<0.001
Ischemic heart disease, n (%)	42,215 (47.9)	4,375 (35.3)	31,065 (49.3)	6,775 (52.9)	<0.001
Atrial fibrillation, n (%)	41,950 (47.6)	4,464 (36.0)	29,639 (47.1)	7,847 (61.3)	<0.001
Diabetes mellitus, n (%)	37,188 (42.2)	4,259 (34.3)	26,613 (42.3)	6,316 (49.3)	<0.001
Anemia, n (%)	29,429 (33.4)	2,521 (20.3)	21,235 (33.7)	5,673 (44.3)	<0.001
COPD, n (%)	28,612 (32.4)	2,802 (22.6)	20,920 (33.2)	4,890 (38.2)	<0.001
Valve heart disease, n (%)	28,263 (32.0)	1,539 (12.4)	21,074 (33.5)	5,650 (44.1)	<0.001
Chronic kidney disease, n (%)	25,974 (29.5)	2,447 (19.7)	18,207 (28.9)	5,320 (41.5)	<0.001
Depression, n (%)	23,043 (26.1)	3,235 (26.1)	16,202 (25.7)	3,606 (28.2)	<0.001
Cardiac conduction disorders, n (%)	19,865 (22.5)	1,290 (10.4)	14,633 (23.2)	3,942 (30.8)	<0.001
Cancer, n (%)	18,545 (21.0)	2,196 (17.7)	13,506 (21.4)	2,843 (22.2)	<0.001
Stroke, n (%)	16,127 (18.3)	1,776 (14.3)	11,802 (18.7)	2,549 (19.9)	<0.001
Previous acute myocardial infarction, n (%)	13,254 (15.0)	887 (7.1)	10,510 (16.7)	1,857 (14.5)	<0.001
Dementia, n (%)	10,257 (11.6)	1,470 (11.8)	7,179 (11.4)	1,608 (12.6)	<0.001
Cirrhosis, n (%)	2,416 (2.7)	244 (2.0)	1,718 (2.7)	454 (3.5)	<0.001

HF: heart failure; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; SD: standard deviation

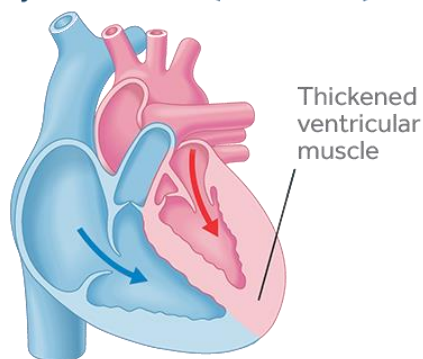
Quelle: National library of Medicine<sup>40</sup>

Die häufigste Ursache für eine Herzinsuffizienz (HF) ist, wenn das Herz nicht mehr die Blutmenge pumpen kann, die für die Anforderungen des Körpers notwendig ist. Viele Menschen mit HF zeigen Kurzatmigkeit, eine hohe Herzfrequenz, Ödeme, eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit und können eine Vielzahl von Symptomen aufweisen, die im Alltag eine Herausforderung darstellen können. Es ist nicht ungewöhnlich, dass Patienten wegen dieser Symptome ins Krankenhaus eingeliefert werden, und in vielen Fällen beeinträchtigen diese Symptome die Lebensqualität erheblich.

### 3.2. Diastolische Herzinsuffizienz

Es gibt zwei Arten von HF: eine mit verminderter Auswurfraction (die Kraft, mit der das Blut vom Herzen ausgestoßen wird), die als systolische Insuffizienz bezeichnet wird, und eine mit erhaltener Auswurfraction (HFpEF), die als diastolische Insuffizienz bezeichnet wird. Die diastolische Herzinsuffizienz, auf die die Behandlung von Cardiol Therapeutics abzielt, macht etwa 50 % aller Fälle von Herzinsuffizienz aus.

#### Heart failure with preserved ejection fraction (Diastolic HF)



Quelle: Cardiol Therapeutics

<sup>40</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28235067/>



Bei der diastolischen Herzinsuffizienz verliert die linke Herzkammer aufgrund der Gewebestarrheit ihre Fähigkeit, sich normal zu entspannen, wodurch sich das Herz in der Ruhephase zwischen den einzelnen Schlägen nicht richtig mit Blut füllt. Dies führt dazu, dass der Druck in der linken Herzkammer und in der Lunge zu steigen beginnt.

Neben der Gewebestarrheit gibt es zwei weitere Ursachen für HFpEF. Die Abnahme der sarkoplasmatischen/endoplasmatischen Retikulum-Calcium-ATPase-Pumpe (SERCA), die für die Entspannung des Ventrikelmuskels verantwortlich ist, und das Vorliegen einer Myozytenhypertrophie bei Kardiomyopathien und Hypothyreose.

### 3.3. Aktuelle Behandlungen gegen diastolische Herzinsuffizienz

Klinische Studien zur pharmakologischen Therapie der HFpEF haben weitgehend neutrale Ergebnisse erbracht, und es gab in den letzten 20 Jahren keine signifikanten Behandlungsfortschritte bei der diastolischen HF. Zudem haben sich die eingesetzten Behandlungen bei der diastolischen Herzinsuffizienz als nicht wirksam erwiesen. Daher wird derzeit nicht die Krankheit direkt behandelt, sondern eher die Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck, Vorhofflimmern oder deren Symptome wie Ödeme.

Das Hauptziel der Medikamente, die bei der Behandlung der Patienten eingesetzt werden, ist die Kontrolle des systolischen und diastolischen Bluthochdrucks und die Verwendung von Diuretika zur Entlastung des in der Lunge angesammelten Wassers. Darüber hinaus würde eine wirksame Behandlung der Krankheit die folgenden Bedingungen, die aus HFpEF resultieren, weiter beeinflussen: Hypertonie, Vorhofflimmern, Myokardischämie und Hyperlipidämie. Es ist auch von größter Wichtigkeit, dass das Medikament nicht die folgenden präzipitanten Zustände verursacht: Tachykardie, abrupte schwere Erhöhungen des systemischen Blutdrucks, Ischämie und Vorhofflimmern. Die folgende Tabelle zeigt, welche Behandlungen derzeit im Einsatz sind und welche Vorteile und Mängel sie haben.

#### Aktuelle Behandlungen für DHF und ihre Effizienz

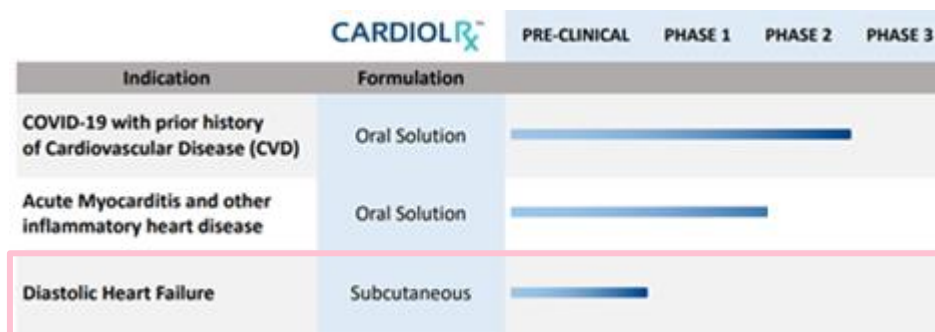
Behandlung	Name	Zusammenfassung	Kommentare
<b>Mineralokortikoid Antagonisten-Rezeptor</b>	Spironolactone	Das primäre Ergebnis war statistisch nicht unterschiedlich	Die Spironolacton-Gruppe hatte eine doppelt so hohe Rate an Hyperkaliämie (18,7 versus 9,1 Prozent) und auch eine höhere Rate an erhöhtem Serumkreatinin
<b>Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor</b>	Sacubitril-Valsartan	Die Häufigkeit des primären zusammengesetzten Endpunkts, d.h. die Gesamtzahl der Krankenhausaufenthalte wegen HF und Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, war unter Sacubitril-Valsartan nicht signifikant niedriger.	Reserviert für Patienten, die bereits Spironolacton einnehmen
<b>ACE-Hemmer</b>	Perindopril	Es gibt keine Hinweise darauf, dass das Medikament die Gesamtmorbidität oder Mortalität bei Patienten direkt verbessert	ACE-Hemmer spielen eine wichtige Rolle bei der Behandlung der Krankheitsprozesse, die zur Entwicklung von HFpEF beitragen
<b>Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker</b>	Candesartan	Es gibt keine Evidenz aus randomisierten klinischen Studien, dass eine ARB-Therapie die Gesamtmorbidität oder Mortalität bei Patienten mit HFpEF direkt verbessert. Es gibt keine Belege für eine verbesserte diastolische Funktion unter ARB-Behandlung im Vergleich zu anderen Therapien bei	Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 49,5 Monaten gab es keinen signifikanten Unterschied beim primären Endpunkt Tod aus beliebiger Ursache oder Krankenhausaufenthalt aufgrund einer kardiovaskulären Ursache

			Patienten mit asymptomatischer diastolischer LV-Dysfunktion oder offener HFpEF	
<b>Diuretika</b>	CHAMPION		Diese Medikamente behandeln eine Volumenüberlastung (z. B. von Wasser in der Lunge)	Verabreichung mit Vorsicht, um eine übermäßige Reduzierung der Vorlast und Hypotonie zu vermeiden
<b>Calcium-Kanal Blocker</b>	Calcium channel blockers		Kalziumkanalblocker können bei der Behandlung von Bluthochdruck bei Patienten mit HFpEF nützlich sein, obwohl die Evidenz sehr begrenzt ist	Weitere Forschung ist notwendig, um ihr wahres Potenzial zu erkennen
<b>Betablocker</b>	Beta-blockers		Es gab keinen konsistenten Nutzen von Betablockern bei Patienten mit Vorhofflimmern	Verwendung nicht empfohlen bei Fehlen einer alternativen Indikation, wie z. B. Angina pectoris

Quellen: UpToDate<sup>41</sup>, GBC AG

Wie in der vorangegangenen Tabelle deutlich wird, besteht ein dringender Bedarf, eine zuverlässige und wirksame Behandlung gegen diastolische HF zu finden, da Diuretika nach wie vor die gängigste Methode zur Behandlung dieser Erkrankung sind. Cardiol Therapeutics entwickelt derzeit eine neue Formulierung für ihr Medikament CardiolRx in Zusammenarbeit mit dem TecSalud del Tecnológico de Monterrey und dem DeBakey Heart & Vascular Center.

### 3.4. Subkutane Cannabidiol-Formulierung



Quellen: Cardiol Therapeutics, GBC AG

Unterstützt durch all die zuvor diskutierten Vorteile von Cannabidiol, konzentriert sich Cardiol Therapeutics nun auf eine neue Art der Verabreichung ihres Medikaments, um dessen Bioverfügbarkeit im Blut im Vergleich zur aktuellen oralen Formulierung zu erhöhen. Ziel ist es, die Entzündung des Herzens zu lindern und die Fibrose mit einer Darreichungsform zu reduzieren, die eine besser vorhersagbare Pharmakokinetik ergibt, als sie oral erreicht werden kann. Durch die Verhinderung der Fibrose könnte das Cardiol Therapeutics nicht nur das Auftreten von HFpEF reduzieren, sondern vielleicht auch den Prozentsatz des zweiten Auftretens nach einer Herzinsuffizienz verringern.

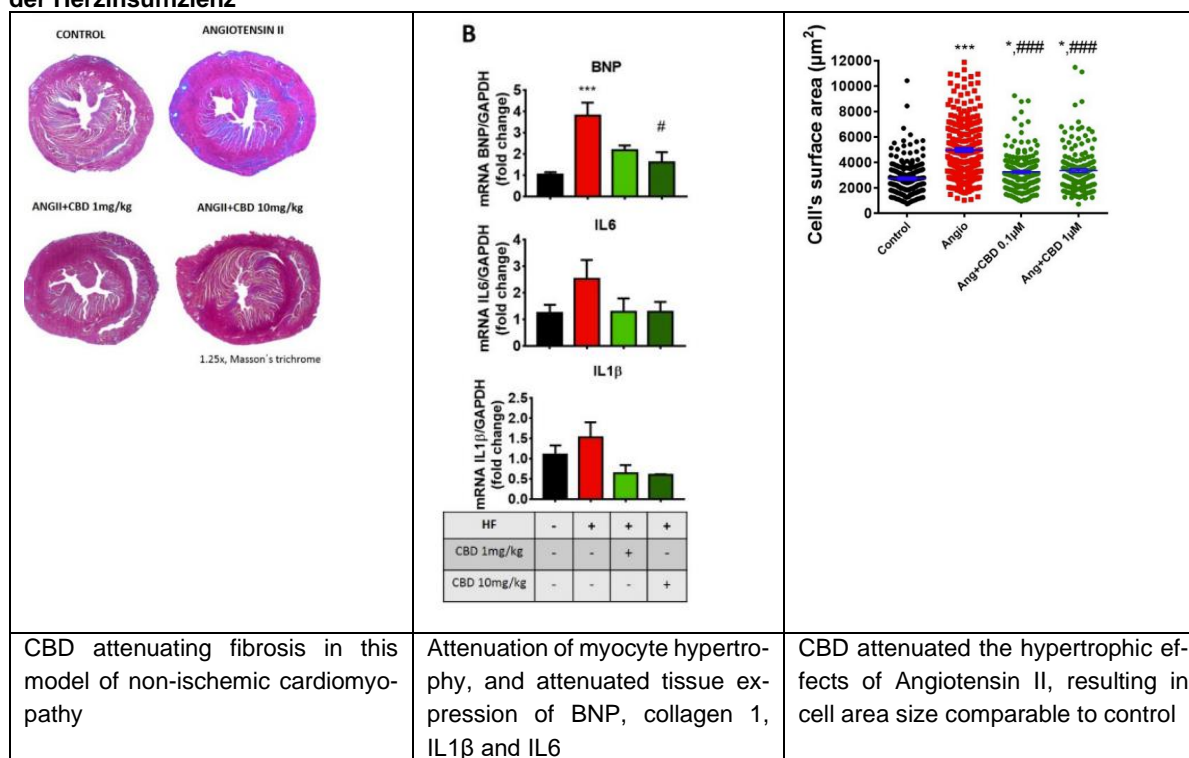
<sup>41</sup> Treatment and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction - UpToDate

Zwei neue Studien, die von einer dritten Partei durchgeführt wurden, wurden im Mai 2020 veröffentlicht:

1. Kardioprotektive Wirkung von Cannabidiol in einem nicht-ischämischen Modell der Herzinsuffizienz
2. Nanoverkapseltes Cyclosporin-A mildert die kardiale Entzündung und mitochondriale Dysfunktion in einem nicht-ischämischen Modell der Kardiomyopathie.

Die Ergebnisse sind wie folgt:

### 1 - Kardioprotektive Wirkung von Cannabidiol in einem nicht-ischämischen Modell der Herzinsuffizienz



Quelle: JACC.org<sup>42</sup>

Diese Ergebnisse sind sehr vielversprechend, da die Forscher zu dem Schluss kamen, dass ihre Ergebnisse die Rolle von CBD als kardioprotektive Therapie bei chronischer HF unterstützen. Die potenziellen Mechanismen umfassen mehrere Wege der Proliferation und des Überlebens, die zu einem entzündungshemmenden und antihypertrophen Phänotyp führen.

<sup>42</sup> <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/S0735-1097%2820%2931332-2>

## 2 - Nano-verkapseltes Cyclosporin-A dämpft die kardiale Entzündung und mitochondriale Dysfunktion in einem nicht-ischämischen Modell der Kardiomyopath

Results	<table border="1" data-bbox="379 488 678 600"> <thead> <tr> <th>HF</th> <th>-</th> <th>+</th> <th>+</th> <th>+</th> <th>+</th> <th>+</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CsA 0.1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Nano CsA 0.1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>CsA 1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>+</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Nano CsA 1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>+</td> </tr> </tbody> </table> <p>0.1 &amp; 1 mg/kg nanoCsA/CsA/SC/3rd day ***, p&lt;0.001; **, p&lt;0.01; *, p&lt;0.05 * VS CTRL, # VS ANG, &amp; VS group</p>	HF	-	+	+	+	+	+	CsA 0.1	-	-	+	-	-	-	Nano CsA 0.1	-	-	-	+	-	-	CsA 1	-	-	-	-	+	-	Nano CsA 1	-	-	-	-	-	+	
HF	-	+	+	+	+	+																															
CsA 0.1	-	-	+	-	-	-																															
Nano CsA 0.1	-	-	-	+	-	-																															
CsA 1	-	-	-	-	+	-																															
Nano CsA 1	-	-	-	-	-	+																															
Description	A dose-dependent anti-hypertrophic effect was observed in both free and Nano CsA	Biodistribution showed decreased Nano CsA levels in plasma																																			

Quelle: JACC.org<sup>43</sup>

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Ergebnissen zeigt die zweite Studie keine Unterschiede hinsichtlich des kompletten Blutbildes zwischen freiem und Nano-Cyclosporin A (CsA). CsA und Nano-CsA zeigen einen Trend zu verringerten entzündlichen Serumzytokinen. Vorläufige Ergebnisse zeigen verringerte Werte von Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) und Serum-Kreatinin, wenn CsA nano-verkapselt ist. Die Autoren schlussfolgern wie folgt: Freies CsA und Nano-CsA zeigen ein ähnliches therapeutisches Potenzial für HF, aber Nano-CsA ist länger im Blutkreislauf vorhanden und könnte die Nephrotoxizität<sup>44</sup> verringern.

Gestützt auf die bekannten kardioprotektiven und Fibrose-reduzierenden Eigenschaften von Cannabidiol, die zuvor besprochen wurden, und nach diesen vielversprechenden Ergebnissen wird Cardiol Therapeutics in den Jahren 2021 und 2022 erhebliche Geldmittel in die Forschung und Entwicklung von CardiolRx zur Behandlung von diastolischer HF investieren. Dies wird es dem Unternehmen ermöglichen, Fortschritte beim weiteren Verständnis sowohl von Cannabidiol als auch des subkutanen Verabreichungsmechanismus zu erzielen. Diese Verabreichungsmethode verhindert den First-Pass-Stoffwechsel und maximiert und hält daher die Blutspiegel aufrecht, was es dem Medikament ermöglicht, genauer und effizienter auf die Entzündung und erhöhte Fibrose im Herzen einzuwirken.

<sup>43</sup> doi: 10.1016/S0735-1097(20)31331-0

<sup>44</sup> doi: 10.1016/S0735-1097(20)31331-0

## UNTERNEHMENSENTWICKLUNG UND PROGNOSE

### 1. Aktuelle Finanzlage

in Mio. CAD	GJ 2019	GJ 2020	GJ 2021e
<b>Forschung &amp; Entwicklung</b>	3,53	10,515	12
<b>Gehälter</b>	1,83	2,09	2,60
<b>Cash</b>	6,96	14,00	25,00
<b>Nettogewinn</b>	-13,68	-20,64	-18,41

Quellen: Cardiol Therapeutics, GBC AG

Für das abgelaufene Geschäftsjahr, das am 31. Dezember 2020 endete, stiegen die Kosten für Forschung und Entwicklung auf 10,5 Mio. CAD, gegenüber 3,5 Mio. CAD im Vorjahr, was einem Anstieg von fast 300 % im Vergleich zum Vorjahr entspricht. Der Hauptgrund dafür ist, dass das Unternehmen seine von Health Canada genehmigte klinische Phase-I-Studie für CardiolRx Acute Myocarditis abschloss und Worldwide Clinical Trials als Auftragsforschungsunternehmen (CRO) für die Phase-II/III-Studie des Unternehmens bei Hochrisikopatienten mit COVID-19 beauftragte.

Darüber hinaus musste das Unternehmen im 4. Quartal 2020 eine buchhalterische Abschreibung von 5,4 Mio. CAD auf Lagerbestände vornehmen. Da es das Ziel des Unternehmens ist, diese vollständig für zukünftige klinische Programme sowie Forschung und Entwicklung zu verwenden, musste das Inventar sofort belastet werden, auch wenn der Großteil des Inventars noch für zukünftige Perioden verfügbar ist.

Cardiol Therapeutics befindet sich derzeit in einer F&E-Phase und erwirtschaftet keine Umsätze, so dass es nicht überraschen sollte, dass sie bis zur Kommerzialisierung einer ihrer Behandlungen noch einige Jahre lang Verluste machen werden. Daher benötigt das Unternehmen noch wichtige Finanzmittel, um seine Aktivitäten fortzusetzen.

Im Jahr 2020 sammelte das Unternehmen 17,25 Mio. CAD und über 22 Mio. CAD im Jahr 2021 ein. Außerdem hat das Unternehmen durch die Ausübung von Optionsscheinen über 11,07 Mio. CAD eingenommen. Insgesamt hat das Unternehmen in den letzten 18 Monaten über 50 Mio. CAD eingenommen.

Wir schätzen die Verluste des Unternehmens für das GJ 2021e auf 19,15M CAD, wobei es keine Rückflüsse gibt und eine Barreserve von über 10M CAD für das GJ 2021e verbleibt. Diese Schätzungen werden mit jedem Quartalsergebnis aktualisiert.

Der vom Unternehmen für jede seiner Kapitalerhöhungen eingereichte Prospekt gibt einen guten Einblick in die Ausgaben der nächsten Jahre und die zukünftigen Produkte des Unternehmens.

Verwendung des Erlöses (Gesellschaftsprospekt 2018 bis Dez. 2020)	Summe	Ausgaben	Verbleibend
Cardiol CTX-Produktreihe und akute Myokarditis: Grundlagenforschung, präklinische Studien und ein klinisches Phase-I-Programm	1.700.000	1.700.000	-

Verwendung des Erlöses (Prospekt Mai 2020 bis Dezember 2020)	Summe	Ausgaben	Verbleibend
Klinische Studien (Phase I und Phase II/III)	6.400.000	1.172.184	5.227.816
Präklinische Studien	900.000	180.550	719.450
Produktentwicklung	1.100.000	44.896	1.055.104

Der Prospekt, den das Unternehmen für seine letzte Kapitalerhöhung von über 22 Mio. CAD eingereicht hat, gibt eine klare Beschreibung, wie die Erlöse verwendet werden, und wir stellen erfreut fest, dass mehr als 57 % der aufgenommenen Gelder für F&E-Zwecke bestimmt sind.

Geplante Verwendung der Erlöse	Ungefähre Verwendung des Nettoerlöses
Klinische Studien der Phase II/III bei akuter Myokarditis	6.500.000 \$
Präklinische Studien	1.500.000 \$
Forschung und Entwicklung der subkutanen Formulation	4.000.000 \$
Allgemeine Verwaltungskosten, Betriebskapital und sonstige allgemeine Unternehmensaufwendungen	8.983.010 \$
Insgesamt:	20.983.010 \$

Der F&E-Fokus des Unternehmens für die nächsten 24 Monate sollte die klinischen Studien der Phase II/III für akute Myokarditis und die Entwicklung, präklinische Studien und eine klinische Studie der Phase I für die firmeneigene subkutane Formulation umfassen, die für die Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz auf dem Massenmarkt eingesetzt werden würde.

Vor diesem Hintergrund halten wir die derzeitige Finanzlage des Unternehmens für äußerst gesund. Cardiol Therapeutics verfügt über einen bedeutenden Barmittelbestand und eine klare Ausgabenplanung, die es ermöglicht, die laufenden Programme voranzutreiben und eine gesunde Pipeline an ergänzenden Produkten zu erhalten.

## 2. Prognosen und Modellannahmen

In der pharmazeutischen Welt gibt es nur wenige Unternehmen, die mit nur einem Produkt in zwei Formulierungen die gleichen Symptome für drei spezifisch unterschiedliche Märkte angehen und behandeln. Cardiol Therapeutics mit ihrer CardiolRx-Formulierung entspricht dieser Prämisse. Die Ergebnisse der Phase-II/III-Studie COVID-19 werden daher entscheidend für die Zukunft des Unternehmens sein. Wir erwarten, dass diese Studien signifikant positive Ergebnisse liefern werden, die für alle anderen Behandlungen genutzt werden können.

Das Unternehmensmodell deutet auch auf eine risikoreiche und lohnende Anlagestrategie für Investoren hin. Wie wir jedoch in unserem Bericht erörtert haben, halten wir das Risiko, dass CardiolRx die FDA-Zulassung nicht erhält, aufgrund der bisherigen wissenschaftlichen Forschung für sehr unwahrscheinlich. Wir schätzen das Unternehmen als risikoarm/hochlohnend ein und erwarten eine außerordentlich hohe Wahrscheinlichkeit, mindestens eine, wenn nicht sogar alle drei verschiedenen Behandlungen gegen Herzentzündungskrankheiten zu vermarkten. Unser DCF-Modell basiert auf unseren Annahmen.

Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass wir trotz unserer günstigen Prognose als wahrscheinlichstes Zukunftsszenario für das Unternehmen eine Übernahme entweder nach der FDA EUA-Zulassung für die COVID-19-Behandlung oder spätestens nach der FDA-Zulassung für die Behandlung der akuten Myokarditis sehen.

## 2.1. Prognosebasis - Cardiol COVID-19

Aktuell laufende Phase:

Titel	Status	Phase	Starttermin	Primäres Datum der Fertigstellung	Datum der Fertigstellung
Cannabidiol bei Patienten mit COVID-19 und kardiovaskulären Erkrankungen oder Risikofaktoren	Rekrutierung	Phase II/ Phase III	30.04.2021	01.11.2021	01.12.2021

Quellen: Clinicaltrials.gov, GBC AG

Die derzeit laufende multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit von CardiolRx bei Patienten mit COVID-19 und kardiovaskulären Erkrankungen oder Risikofaktoren untersuchen. Wir gehen davon aus, dass die Rekrutierung sehr schnell abgeschlossen wird und die Studie innerhalb der nächsten 6 Monate durchgeführt und abgeschlossen wird. Wir gehen davon aus, dass die Ergebnisse nach dem Abschlussdatum innerhalb der folgenden zwei Monate veröffentlicht werden könnten.

Unser geschätzter Zeitrahmen ist abhängig von einer schnellen Rekrutierung von Patienten. Dies kann sich als schwierige Aufgabe erweisen, da die Risikopopulation bei Impfkampagnen priorisiert wird. Doch auch wenn die Impfung in den USA und Europa gut voranschreitet, deuten die verfügbaren Daten darauf hin, dass es in anderen Ländern Möglichkeiten gibt, den Zeitplan einzuhalten. In dieser Hinsicht würden wir erwarten, dass das Unternehmen von seiner CRO Partnerschaften mit Ländern ankündigt, die derzeit Schwierigkeiten haben.

### Geschätzter Zeitrahmen bis zur Kommerzialisierung:

Q2/2021	Q1/2022	Q1/2022	Q2/2022
Trials start date	Published Results	FDA EUA Approval	Commercially Available in the USA

Sobald die Ergebnisse veröffentlicht sind, erwarten wir die EUA-Zulassung der FDA innerhalb des nächsten Monats, da eine nachweislich wirksame Behandlung dringend benötigt wird, um COVID-positiven Patienten in der akuten Phase der Infektion zu helfen.

### Geschätzte Umsätze

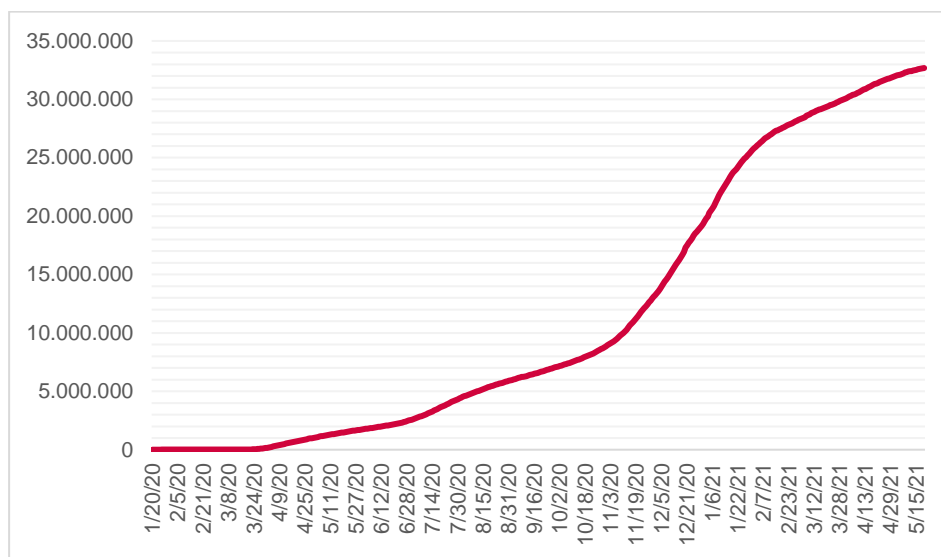
Die aktuelle Pandemie hat sich als äußerst kompliziert in der Vorhersage erwiesen. Die Schätzung der Umsätze, die Cardiol Therapeutics mit ihrer Behandlung erzielen kann, ist keine leichte Aufgabe. Wir gehen davon aus, dass das Unternehmen nach der erfolgreichen Kommerzialisierung spätestens im April 2022 sehr schnell mit der Generierung von Umsätzen beginnen wird. Das Schlüsselement für eine erfolgreiche internationale Markteinführung ist nicht nur, ein bewährtes Medikament zu haben, sondern sich auf ein Team von erfahrenen und qualifizierten Spezialisten zu verlassen. In dieser Hinsicht glauben wir, dass das Management-Team des Unternehmens eine Gruppe hochqualifizierter und kompetenter Personen ist, die alle notwendigen Erfahrungen vereinen, um den Start von CardiolRx COVID-19 erfolgreich abzuschließen. Darüber hinaus hat das Team Cortalex in Apotheken in ganz Kanada vermarktet, einem komplexen und wettbewerbsintensiven Umfeld.

Da wir davon ausgehen, dass die Herstellungskosten für CardiolRx für COVID-19 unglaublich niedrig sein werden und die Ausgaben des Unternehmens im Vergleich zu jeder Einführung neuer Medikamente weitgehend reduziert werden, erwarten wir, dass das

Unternehmen für dieses Medikament Nettomargen von nahezu 85 % erzielen wird. Wenn es funktioniert, wird das Unternehmen wirklich wenig Kampagnen und Werbung machen müssen, da die Nachfrage direkt von den Krankenkassen und sogar von den Patienten kommen wird.

Was die Zahl der potenziellen Patienten angeht, so schätzen wir diese auf etwa 200.000 Menschen weltweit im Jahr 2022. Diese Zahl ist abhängig von neuen COVID-19-Virus-Varianten, sowie der Situation in Ländern wie Brasilien und Indien in den nächsten 12 Monaten.

Die kumulativen Hospitalisierungsdaten in den Vereinigten Staaten zeigen erste Anzeichen einer Kappung, die mit der Massenimpfung und dem Ende der dritten Welle übereinstimmt.



Quelle: CDC<sup>45</sup>, GBC AG

Zusätzlich befinden sich neue Behandlungen von Wettbewerbern in der Entwicklung. Zwei Projekte stehen kurz vor dem Abschluss und befinden sich derzeit in Phase-III-Studien.

Das erste, Molnupiravir, ist eine Zusammenarbeit zwischen dem amerikanischen Pharmakonzern Merck und dem Biotechnologieunternehmen Ridgeback Biotherapeutics. Ursprünglich wurde es zur Behandlung der Grippe entwickelt, aber jetzt wurde es so modifiziert, dass es als Pille gegen das Corona-Virus eingenommen werden kann. Die Behandlung besteht in der Einnahme einer Pille zweimal täglich.

Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass die Behandlung von den wenigen Hundert Personen, die sie bisher eingenommen haben, gut vertragen wurde. Bei allen mit Molnupiravir behandelten Personen war das Virus nach 5 Tagen nicht mehr nachweisbar, obwohl es in der Placebogruppe noch bei 26 % vorhanden war. Weitere Ergebnisse werden für den Herbst erwartet.

Die zweite Studie wird von der Schweizer Pharmafirma Roche in Zusammenarbeit mit der amerikanischen Firma Atea Pharmaceuticals durchgeführt. Die Behandlung mit AT-527 wird an über 1.400 Freiwilligen in Europa und Japan untersucht, von denen einige erst 12 Jahre alt sind. Das Unternehmen rechnet nach eigenen Angaben mit einer Kommerzialisierung bereits im Jahr 2022. Die Ergebnisse liegen noch nicht vor.

<sup>45</sup> [https://gis.cdc.gov/grasp/covidnet/COVID19\\_3.html](https://gis.cdc.gov/grasp/covidnet/COVID19_3.html)



Diese beiden möglichen Behandlungen stellen eine echte Bedrohung für den Marktanteil von CardiolRx dar. Diese Medikamente könnten in Apotheken erhältlich sein und direkt vom Patienten zu Hause eingenommen werden.

In Anbetracht dieser beiden Konkurrenten und der sich verbessernden Situation von COVID-19 ziehen wir es vor, ein sehr konservatives Szenario anzuwenden, wenn wir die zukünftigen Einnahmen aus der CardiolRx-Behandlung gegenüber COVID-19 betrachten. Wir glauben, dass der wahre Wert dieser Behandlung in den beschleunigten Phase-II/III-Studien liegt und darin, wie das Unternehmen die erzielten Ergebnisse monetarisieren kann, um die Entwicklung seiner anderen Behandlungen voranzutreiben.

### Umsatzerlöse

Umsatzschätzung	GJ 22e	GJ 23e	GJ 24e
<b>Gesamtmarktgröße (Potenzielle Kunden)</b>	133.912	67.311	–
<b>Durchschnittliche Anzahl von Patienten pro Jahr</b>	6.696	13.462	–
<b>Marktanteil des Medikaments (in %)</b>	5,0	20,0	–
<b>Jährlicher Preis pro Patient (in CAD)</b>	2.000	2.000	2.000
<b>Covid-19 - Umsatzerlöse (in CAD)</b>	13.400.000	26.900.000	–

Auch wenn wir diese Behandlung nicht als Kernstück der zukünftigen Einnahmen von Cardiol Therapeutics betrachten, ist sie doch der Schlüssel zur Erzielung eines hohen Nettogewinns innerhalb eines bemerkenswert kurzen Zeitraums sowie zur Erlangung von Anerkennung für ihr CardiolRx-Produkt auf internationaler Ebene.

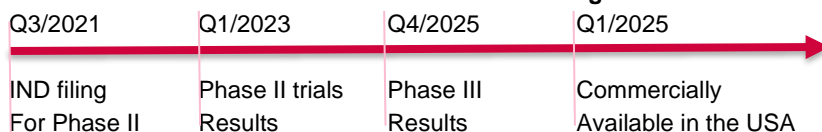
Wir glauben, dass die Kommerzialisierung dieser Behandlung dem Unternehmen helfen könnte, eine zusätzliche Verwässerung zu begrenzen, indem sie kurzfristig Cashflow liefert und langfristig den Shareholder Value deutlich erhöht.

Darüber hinaus werden die laufenden Studien, sofern sie sich als erfolgreich erweisen, das Risiko für die Entwicklung ihrer Behandlung gegen akute Myokarditis und ihrer nachfolgenden injizierbaren diastolischen HF-Behandlung erheblich verringern.

### 2.2. Prognosebasis - CardiolRx Akute Myokarditis

Der IND-Antrag von Cardiol Therapeutics für die Phase-II-Studien sollte in der zweiten Hälfte des Jahres 2021 genehmigt werden. Wir erwarten, dass die Studien innerhalb der folgenden 90 Tage beginnen und die Patientenrekrutierung 18 Monate dauern wird. Auch wenn es sich um eine bekannte Krankheit mit häufigen Fällen handelt, gibt es eine lange Liste von Patientenbedingungen, die in der geplanten Phase-II-Studie ausgeschlossen sind, was unserer Meinung nach zu einem langsameren Rekrutierungsprozess führen wird.

#### Geschätzter Zeitrahmen bis zur Kommerzialisierung:



Nach erfolgreichem Abschluss der Phase-II-Studien muss das Unternehmen einen Phase-II/III-Antrag einreichen und bei Annahme die entsprechenden Studien durchführen. Wir glauben, dass in einem optimistischen Szenario die Kommerzialisierung in den USA in Q1 2025 erfolgen könnte.

### Preisgestaltung

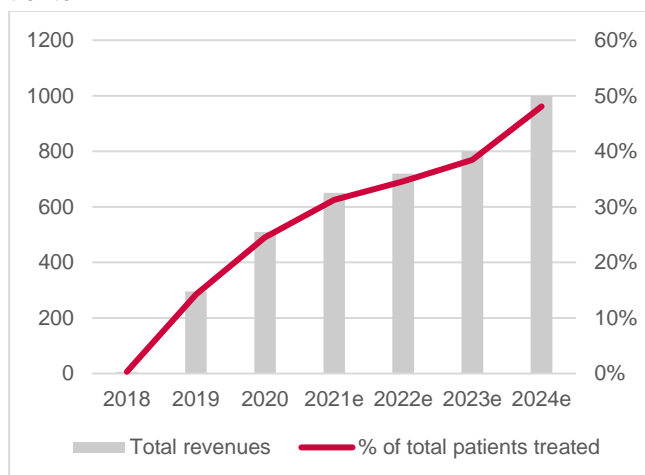
Da es derzeit kein zugelassenes Medikament für diese Krankheit gibt, geschweige denn eine effiziente Medikation, haben wir unsere Schätzungen auf die möglichen Einsparungen für Versicherungen und Patienten bei den Gesamtkosten der Behandlung gestützt. Wir haben die Kosten für einen Krankenhausaufenthalt ohne Komplikationen als Maximum für den Behandlungspreis genommen. Diese Kosten liegen, wie bereits erwähnt, im Durchschnitt bei etwa 14.000 USD. Wir sind der Meinung, dass es einen wichtigen Anreiz für die Versicherungsgesellschaften geben sollte, den Einsatz dieses Medikaments sowohl aufgrund seiner Wirksamkeit als auch aufgrund der erzielten erheblichen Einsparungen zu genehmigen.

Die Kombination dieser beiden Schlüsselemente wird die Genehmigungsrate und die Vorab-Akzeptanzrate der Behandlung bei den Versicherungsgesellschaften erhöhen. Diese beiden Faktoren werden einen entscheidenden Einfluss auf die Akzeptanzrate der Behandlung haben. Daher haben wir den Medikamentenpreis auf 3.000 CAD festgelegt. Da wir noch auf den Beginn der Phase-II-Studien warten, ziehen wir es vor, sehr konservative Schätzungen beizubehalten. Wir halten dies für den niedrigsten Startpreis und könnten unsere Schätzung angesichts der Entwicklung des Marktes bis zur FDA-Zulassung nach oben korrigieren.

### Umsatzerlöse

Zur Abschätzung des Umsatzes, der mit der Behandlung der akuten Myokarditis erzielt wird, haben wir die Adoptionsrate von Epidiolex® als Vergleich herangezogen.

### Epidiolex®-Umsatzzahlen in Tausend-USD und % der insgesamt behandelten Patienten



Quellen: GW Pharmaceuticals, GBC AG

Wie in der Grafik oben zu sehen ist, ist die Akzeptanz dieses Medikaments extrem schnell, selbst bei dem hohen Preis von 41.000 CAD vor Rabatten und Nachlässen für eine jährliche Behandlung. Im Falle einer Epidiolex®-Behandlung haben die Krankenkassen in den USA eine Akzeptanz von über 97 %, wobei 63 % die Behandlung vorab genehmigen<sup>46</sup>.

Wir glauben, dass Cardiol die gleiche Akzeptanzrate und eine noch höhere Vorabgenehmigung erreichen könnte, da die potenziellen Einsparungen für Krankenkassen und Patienten kolossal sind und der Preis des Medikaments mehr als 10x niedriger

<sup>46</sup> <https://ir.gwpharm.com/static-files/1b983943-92da-4e39-8385-02e23fa71b1d>

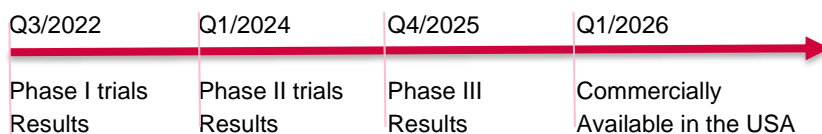
ist. Unter Berücksichtigung aller oben genannten Faktoren prognostizieren wir die folgenden Umsätze und Erträge für CardiolRx zur Behandlung der akuten Myokarditis:

Umsatzschätzung	GJ 25e	GJ 26e	GJ 27e	GJ 28e	GJ 29e	GJ 30e
US-Bevölkerung / 2027 einschließlich Europa	340.130.652	341.933.344	707.802.022	711.553.373	715.324.606	719.115.826
Gesamtmarktgröße (Potenzielle Patienten)	74.829	75.225	155.716	156.542	157.371	158.205
Durchschnittliche Anzahl von Patienten pro Jahr	3.741	7.523	38.929	46.963	62.949	79.103
Marktanteil des Medikaments	5,0 %	10,0 %	25,0 %	30,0 %	40,0 %	50,0 %
Wachstumsrate der Patienten		101,1 %	417,5 %	20,0 %	34,0 %	25,7 %
Jährlicher Preis pro Patient (CAD)	3.000	3.000	3.000	3.000	3.000	3.000
Akute Myokarditis - Umsatz (CAD)	11.200.000	22.600.000	116.800.000	140.900.000	188.800.000	237.300.000
Jährliche Wachstumsrate (in %)		101,1 %	417,5 %	20,6 %	34,0 %	25,7 %

### 2.3. Prognosebasis - Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz

Diastolische Herzinsuffizienz ist eine häufige Erkrankung. Wir glauben, dass die Ergebnisse der Phase II und der Phase III relativ schnell erreicht werden würden, da sich die Rekrutierung nicht als Herausforderung erweisen wird. Außerdem wird das Unternehmen auf die Forschungsergebnisse und Erfahrungen aus der Phase II/II-Behandlung mit COVID-19 und der akuten Myokarditis zurückgreifen.

Geschätzter Zeitrahmen bis zur Kommerzialisierung:



Die Zahl der möglichen Patienten für diastolische Herzinsuffizienz ist gut dokumentiert. Allein in den USA werden jedes Jahr etwa 275.000 neue Fälle diagnostiziert. Die Gesamtzahl der Menschen, die an dieser Krankheit leiden, beträgt derzeit etwa 3,25 Mio.<sup>47</sup>

Wie bereits erwähnt, gibt es für diese Krankheit keine wirksame Behandlung und genau wie bei der akuten Myokarditis führt sie zu kostspieligen Krankenhausaufenthalten, die im Durchschnitt über 14.000 CAD kosten. Mit der gleichen Argumentation wie zuvor haben wir den Preis für diese Behandlung auf 4.500 CAD festgelegt.

<sup>47</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5494150/>

Umsatzschätzung	GJ 26e	GJ 27e	GJ 28e	GJ 29e	GJ 30e
<b>US-Bevölkerung / 2028 einschließlich Europa</b>	340.130.652	341.933.344	707.802.022	711.553.373	715.324.606
<b>Gesamtmarktgröße (Potenzielle Kunden)</b>	275.000	275.000	550.000	550.000	16.850.000
<b>Durchschnittliche Anzahl von Patienten pro Jahr</b>	5.000	25.000	100.000	150.000	210,625
<b>Jährlicher Preis pro Patient (CAD)</b>	4.500	4.500	4.500	4.500	4.500
<b>Diastolische Herzinsuffizienz - Umsatz (CAD)</b>	22.500.000	112.500.000	450.000.000	675.000.000	947.800.000
<b>Jährliche Wachstumsrate</b>		400 %	300 %	50 %	40 %

## 2.4. Prognosebasis - Cortalex

Das Unternehmen hat Cortalex erfolgreich entwickelt und in Kanada kommerzialisiert. Cortalex, die Einzelhandelsversion des CardiolRx-Produkts, ist ein hochkonzentriertes, hochreines orales Cannabidiol-Produkt auf Ölbasis. Der aktuelle Preis des Produkts beträgt 200 CAD pro Flasche. Pädiatrische Patienten können einen Rabatt von 40% auf den Preis erhalten. Das Produkt ist in ganz Kanada exklusiv über das Online-Portal Medical Cannabis by Shoppers™ erhältlich, einer Tochtergesellschaft von Shoppers Drug Mart Inc. Die von uns geschätzten Umsätze sind vernachlässigbar, da wir nicht erwarten, dass das Unternehmen mit diesem Produkt einen bedeutenden kommerziellen Erfolg erzielen wird. Cannabidiol-Formulierungen bewegen sich in einem sehr wettbewerbsintensiven und restriktiven Umfeld. Der kanadische Markt ist bereits gesättigt, selbst für verschreibungspflichtige Medikamente.

CBD-Produkte werden in Kanada rechtlich als Cannabisprodukte angesehen und sind daher stark reguliert. Es darf nur ein Minimum an Marketing betrieben werden, es dürfen keine medizinischen Behauptungen aufgestellt werden und das Produktetikett muss die meisten der gleichen Warnhinweise enthalten wie THC-Produkte. Wir glauben daher, dass das Umfeld zum jetzigen Zeitpunkt nicht geeignet ist, um den Verkauf von Cortalex wieder anzukurbeln.

In diesem Zusammenhang hat die Universität von Ottawa ein wichtiges Konsultationsdokument mit dem Titel "Assessing the Economic Impact of Regulating CBD Products as Health Products" veröffentlicht. Sie argumentieren, dass das Gesetz derzeit nicht zwischen CBD und anderen Cannabisprodukten unterscheidet und Kanada CBD-Produkte als natürliche Gesundheitsprodukte und nicht als Cannabisprodukte regulieren sollte.

Langfristig könnte der Erfolg der anderen Behandlungen von Cardiol den Umsatz für dieses Produkt fördern. Wenn jedoch kein medizinischer Anspruch für dieses Produkt erhoben werden kann, wird seine Reichweite begrenzt sein.

Wir schätzen Cortalex nach wie vor, argumentieren aber, dass der derzeitige Stand der Gesetzgebung in Kanada es dem Unternehmen nicht erlaubt, dieses Produkt auf sinnvolle Weise zu vermarkten, bekannt zu machen und weiterzuentwickeln, was dazu führt, dass die Kunden dieses Produkt selbst finden und kennenlernen müssen.

Sollten solche Änderungen am kanadischen Cannabisgesetz vorgenommen werden, würden wir unsere Schätzungen für dieses Produkt deutlich nach oben korrigieren, da es immer noch den Vorteil hat, das reinste hochkonzentrierte CBD-Medikament auf dem Markt zu sein, das pharmazeutisch hergestellt wird.

Umsatzschätzung	GJ 22e	GJ 23e
<b>Cortalex - Umsatzerlöse (CAD)</b>	400.000	550.000

### 3. Umsatz- und Ergebnisprognosen

Unsere Prognosen basieren auf der zuvor detailliert dargestellten Leistung und dem Zeitplan für jede der drei Behandlungen, die sich derzeit für das Unternehmen in der Entwicklung befinden, sowie für das bereits kommerziell erhältliche Produkt Cortalex.

Um dem Unternehmen eine faire Ergebnisprognose zu geben, betrachten wir die Umsätze für die nächsten 10 Jahre. Das Unternehmen arbeitet derzeit an bahnbrechenden Therapien für Krankheiten, bei denen sowohl die Verfügbarkeit als auch die Effizienz der Behandlung knapp ist.

Wir schätzen, dass die Umsätze des Unternehmens, basierend auf einer vollständigen Entwicklung, ohne Berücksichtigung eines Geschäftsmodells mit Lizenzgebühren, im Zeitraum 2021e-2030e über 2,98 Mrd. CAD erreichen könnten. Die Grundlage dieses Szenarios ist die FDA-Zulassung aller Behandlungen innerhalb des von uns erwarteten Zeitrahmens. Wir betrachten unsere Schätzungen in Bezug auf dieses Szenario als sehr konservativ.

#### Umsatzschätzungen des Unternehmens für den Zeitraum 2021-2030 (in Mio. CAD)

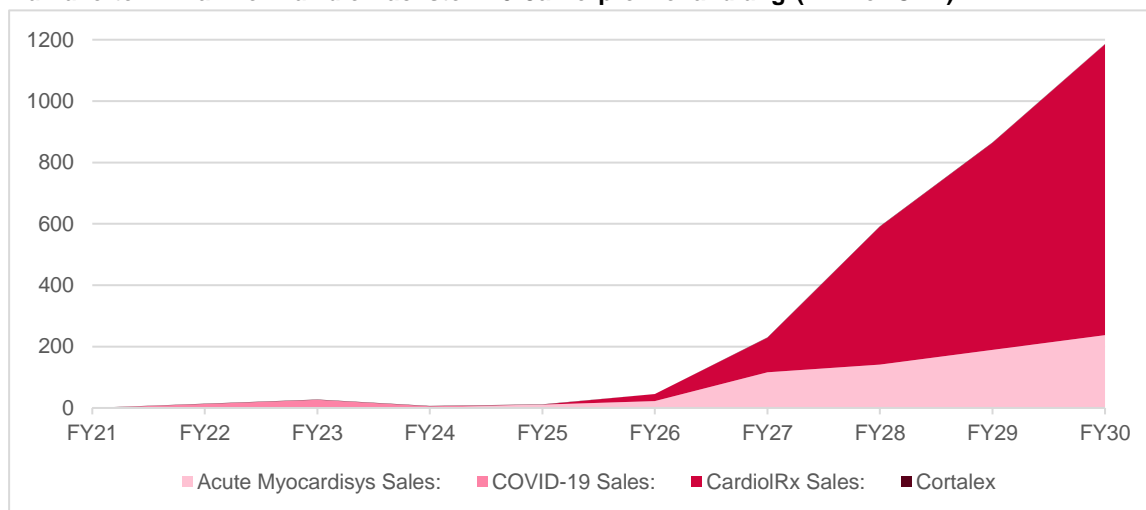
	GJ 21e	GJ 22e	GJ 23e	GJ 24e	GJ 25e	GJ 26e	GJ 27e	GJ 28e	GJ 29e	GJ 30e
Gesamtumsatz:	-	13,4	26,9	6,2	11,2	45,1	229,3	590,9	867,8	1.191,1

Quelle: GBC AG

Zum Vergleich: Epidiolex®, das Starprodukt von Jazz Pharmaceuticals, wird voraussichtlich in weniger als 4 Jahren nach seiner Markteinführung einen Umsatz von 3,00 Mrd. CAD erreichen.

Unsere Vision für die zukünftigen Erträge des Unternehmens steht im Einklang mit der Produktentwicklung des Unternehmens. Jede neue Behandlung zielt auf einen größeren Markt, was zu einem Schneeballeffekt bei den Umsätzen führt.

#### Kumulierte Einnahmen für die nächsten 10 Jahre pro Behandlung (in Mio. CAD)



Quelle: GBC AG

Zusätzlich zu den wichtigen Umsätzen für die nächsten 10 Jahre berechnet unser Modell eine kumulierte langfristige Nettomarge von über 85% für alle Produktlinien.

Unsere Bewertung des Unternehmens basiert, wie bereits erwähnt, auf unserem DCF-Modell, auf das wir einen Abschlag in Abhängigkeit von der Erfolgswahrscheinlichkeit für jede Behandlung anwenden. Jede einzelne Erfolgsrate basiert auf dem führenden Merkmal jeder Behandlung.

#### Erfolgswahrscheinlichkeit der jeweiligen Behandlung

	Covid-19	Akute Myokarditis	Diastolische Herzinsuffizienz
<b>Führendes Merkmal</b>	FastTrack	Rare Disease	Biosimilar
<b>Phase I-II</b>	*100%	**100%	80%
<b>Phase II-III</b>	*100%	44,6%	50%
<b>Phase III-Zulassung</b>	73%	60,4%	86,4%
<b>Kommerzielle Zulassung</b>	100%	93,6%	93,2%
<b>Erfolgsquote</b>	<b>73%</b>	<b>25,21%</b>	<b>32,21%</b>

Quelle: Pharma Intelligence<sup>48</sup>\*nicht erforderlich, mit Phase II-III begonnen; \*\*bereits abgeschlossen

Basierend auf dem gewichteten Durchschnitt der zukünftigen Einnahmen für jedes Medikament haben wir unsere DCF-Modell-Schätzung von 49,01 CAD mit einer daraus resultierenden Erfolgsquote von 32,18% angepasst, was zu einem Kursziel von 15,77 CAD führt.

**Die Forschung hat gezeigt, dass entzündliche Herzkrankheiten positiv auf eine Cannabidiol-Behandlung ansprechen, nun liegt es an Cardiol Therapeutics, dies zu beweisen.**

**Rating: KAUFEN**  
**Kursziel: 15,77 CAD**

<sup>48</sup> Clinical Development Success Rates and Contributing Factors 2011–2020, © BIO | QLS Advisors | Informa UK Ltd 2021

## DCF MODELL – CARDIOL THERAPEUTICS INC.

### Cardiol Therapeutics - Discounted Cashflow (DCF) Betrachtung

Werttreiber des DCF - Modells nach der estimate Phase:

consistency - Phase		final - Phase	
Umsatzwachstum	95,0%	ewiges Umsatzwachstum	2,5%
EBITDA-Marge	85,0%	ewige EBITA - Marge	85,0%
AFA zu operativen Anlagevermögen	8,4%	effektive Steuerquote im Endwert	15,0%
Working Capital zu Umsatz	5,0%		

#### dreistufiges DCF - Modell:

Phase in Mio. EUR	estimate		consistency						final Endwert
	GJ 21e	GJ 22e	GJ 23e	GJ 24e	GJ 25e	GJ 26e	GJ 27e	GJ 28e	
Umsatz (US)	0,00	13,40	26,90	6,23	11,22	45,10	229,30	590,90	
US Veränderung	#DIV/0!	#DIV/0!	100,7%	-76,9%	80,3%	301,8%	408,4%	157,7%	2,0%
US zu operativen Anlagevermögen	0,00	7,32	10,31	1,84	2,74	9,48	42,81	100,07	
EBITDA	-20,46	-18,35	-1,81	3,11	6,73	31,57	194,91	502,27	
EBITDA-Marge	#DIV/0!	-136,9%	-6,7%	50,0%	60,0%	70,0%	85,0%	85,0%	
EBITA	-20,69	-18,73	-2,03	2,89	6,45	31,22	194,50	501,81	
EBITA-Marge	#DIV/0!	-139,8%	-7,5%	46,5%	57,5%	69,2%	84,8%	84,9%	85,0%
Steuern auf EBITA zu EBITA	0,00	0,00	0,30	-0,43	-0,97	-4,68	-29,18	-75,27	
EBI (NOPLAT)	-20,69	-18,73	-1,72	2,46	5,48	26,54	165,33	426,54	15,0%
Kapitalrendite	3183,1%	-846,0%	-51,8%	19,5%	118,3%	418,1%	1200,0%	832,8%	350,9%
Working Capital (WC)	1,00	1,50	10,00	1,25	2,24	9,02	45,86	118,18	
WC zu Umsatz	#DIV/0!	11,2%	37,2%	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	
Investitionen in WC	-2,59	-0,50	-8,50	8,75	-1,00	-6,78	-36,84	-72,32	
Operatives Anlagevermögen (OAV)	1,21	1,83	2,61	3,39	4,10	4,76	5,36	5,90	
AFA auf OAV	-0,23	-0,39	-0,22	-0,22	-0,29	-0,35	-0,40	-0,45	
AFA zu OAV	18,9%	21,0%	8,4%	8,4%	8,4%	8,4%	8,4%	8,4%	
Investitionen in OAV	-0,50	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	
Investiertes Kapital	2,21	3,33	12,61	4,63	6,35	13,78	51,22	124,08	
EBITDA	-20,46	-18,35	-1,81	3,11	6,73	31,57	194,91	502,27	
Steuern auf EBITA	0,00	0,00	0,30	-0,43	-0,97	-4,68	-29,18	-75,27	
Investitionen gesamt	-3,09	-1,50	-9,50	7,75	-2,00	-7,78	-37,84	-73,32	
Investitionen in OAV	-0,50	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	
Investitionen in WC	-2,59	-0,50	-8,50	8,75	-1,00	-6,78	-36,84	-72,32	
Investitionen in Goodwill	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Freie Cashflows	-23,55	-19,85	-11,00	10,43	3,77	19,11	127,89	353,67	4888,51

Wert operatives Geschäft (Stichtag)	2611,42	2914,79
Barwert expliziter FCFs	235,51	280,92
Barwert des Continuing Value	2375,91	2633,87
Nettoschulden (Net debt)	8,75	28,13
Wert des Eigenkapitals	2602,67	2886,67
Fremde Gewinnanteile	0,00	0,00
Wert des Aktienkapitals	2602,67	2886,67
Ausstehende Aktien in Mio.	53,10	53,10
Fairer Wert der Aktie in CAD	49,01	54,36
Fair value der Aktie unter Berücksichtigung der Erfolgswahrscheinlichkeit	<b>15,77</b>	17,49

#### Kapitalkostenermittlung:

risikolose Rendite	0,3%
Marktrisikoprämie	5,5%
Beta	1,93
Eigenkapitalkosten	10,9%
Zielgewichtung	100,0%
Fremdkapitalkosten	10,0%
Zielgewichtung	0,0%
Taxshield	25,0%
WACC	<b>10,9%</b>

Kapitalrendite	WACC				
	9,9%	10,4%	10,9%	11,4%	11,9%
349,9%	18,62	17,08	15,73	14,54	13,49
350,4%	18,64	17,10	15,75	14,56	13,51
350,9%	18,67	17,12	<b>15,77</b>	14,58	13,52
351,4%	18,69	17,15	15,79	14,60	13,54
351,9%	18,72	17,17	15,81	14,62	13,56

	Covid-19	Acute Myocarditis	Diastolic Heart Failure
Leading characteristic	FastTrack	Rare Disease	Biosimilar
Phase I-II	*100%	**100%	80%
Phase II-III	*100%	44,60%	50%
Phase III-Approval	73%	60,40%	86,40%
Approval-Commercial	100%	93,60%	93,20%
<b>Combined Success Rate</b>	<b>73%</b>	<b>25,21%</b>	<b>32,21%</b>

\*nicht erforderlich, mit Phase II-III begonnen;

\*\*bereits abgeschlossen

## ANHANG

### I.

#### **Research unter MiFID II**

1. Es besteht ein Vertrag zwischen dem Researchunternehmen GBC AG und der Emittentin hinsichtlich der unabhängigen Erstellung und Veröffentlichung dieses Research Reports über die Emittentin. Die GBC AG wird hierfür durch die Emittentin vergütet.
2. Der Research Report wird allen daran interessierten Wertpapierdienstleistungsunternehmen zeitgleich bereitgestellt.

### II.

#### **§1 Disclaimer/ Haftungsausschluss**

Dieses Dokument dient ausschließlich zu Informationszwecken. Alle Daten und Informationen aus dieser Studie stammen aus Quellen, welche GBC für zuverlässig hält. Darüber hinaus haben die Verfasser die größtmögliche Sorgfalt verwandt, sicherzustellen, dass die verwendeten Fakten und dargestellten Meinungen angemessen und zutreffend sind. Trotz allem kann keine Gewähr oder Haftung für deren Richtigkeit übernommen werden – und zwar weder ausdrücklich noch stillschweigend. Darüber hinaus können alle Informationen unvollständig oder zusammengefasst sein. Weder GBC noch die einzelnen Verfasser übernehmen eine Haftung für Schäden, welche aufgrund der Nutzung dieses Dokuments oder seines Inhalts oder auf andere Weise in diesem Zusammenhang entstehen.

Weiter weisen wir darauf hin, dass dieses Dokument weder eine Einladung zur Zeichnung noch zum Kauf irgendeines Wertpapiers darstellt und nicht in diesem Sinne auszulegen ist. Auch darf es oder ein Teil davon nicht als Grundlage für einen verbindlichen Vertrag, welcher Art auch immer, dienen oder in diesem Zusammenhang als verlässliche Quelle herangezogen werden. Eine Entscheidung im Zusammenhang mit einem voraussichtlichen Verkaufsangebot für Wertpapiere des oder der in dieser Publikation besprochenen Unternehmen sollte ausschließlich auf der Grundlage von Informationen in Prospekten oder Angebotsschreiben getroffen werden, die in Zusammenhang mit einem solchen Angebot herausgegeben werden.

GBC übernimmt keine Garantie dafür, dass die angedeutete Rendite oder die genannten Kursziele erreicht werden. Veränderungen in den relevanten Annahmen, auf denen dieses Dokument beruht, können einen materiellen Einfluss auf die angestrebten Renditen haben. Das Einkommen aus Investitionen unterliegt Schwankungen. Anlageentscheidungen bedürfen stets der Beratung durch einen Anlageberater. Somit kann das vorliegende Dokument keine Beratungsfunktion übernehmen.

#### **Vertrieb außerhalb der Bundesrepublik Deutschland:**

Diese Publikation darf, sofern sie im UK vertrieben wird, nur solchen Personen zugänglich gemacht werden, die im Sinne des Financial Services Act 1986 als ermächtigt oder befreit gelten, oder Personen gemäß Definition § 9 (3) des Financial Services Act 1986 (Investment Advertisement) (Exemptions) Erlass 1988 (in geänderter Fassung), und darf an andere Personen oder Personengruppen weder direkt noch indirekt übermittelt werden.

Weder dieses Dokument noch eine Kopie davon darf in die Vereinigten Staaten von Amerika oder in deren Territorien oder Besitzungen gebracht, übertragen oder verteilt werden. Die Verteilung dieses Dokuments in Kanada, Japan oder anderen Gerichtsbarkeiten kann durch Gesetz beschränkt sein und Personen, in deren Besitz diese Publikation gelangt, sollten sich über etwaige Beschränkungen informieren und diese einhalten. Jedes Versäumnis, diese Beschränkung zu beachten, kann eine Verletzung der US-amerikanischen, kanadischen oder japanischen Wertpapiergesetze oder der Gesetze einer anderen Gerichtsbarkeit darstellen.

Durch die Annahme dieses Dokuments akzeptieren Sie jeglichen Haftungsausschluss und die vorgenannten Beschränkungen.

Die Hinweise zum Disclaimer/ Haftungsausschluss finden Sie zudem unter:

<http://www.gbc-ag.de/de/Disclaimer>

#### **Rechtshinweise und Veröffentlichungen gemäß § 85 WpHG und FinAnV**

Die Hinweise finden Sie zudem im Internet unter folgender Adresse:

<http://www.gbc-ag.de/de/Offenlegung>

#### **§ 2 (I) Aktualisierung:**

Eine konkrete Aktualisierung der vorliegenden Analyse(n) zu einem festen Zeitpunkt ist aktuell terminlich noch nicht festgelegt. GBC AG behält sich vor, eine Aktualisierung der Analyse unangekündigt vorzunehmen.

#### **§ 2 (II) Empfehlung/ Einstufungen/ Rating:**

Die GBC AG verwendet seit 1.7.2006 ein 3-stufiges absolutes Aktien-Ratingsystem. Seit dem 1.7.2007 beziehen sich die Ratings dabei auf einen Zeithorizont von mindestens 6 bis zu maximal 18 Monaten. Zuvor bezogen sich die Ratings auf einen Zeithorizont von bis zu 12 Monaten. Bei Veröffentlichung der Analyse werden die Anlageempfehlungen gemäß der unten beschriebenen Einstufungen unter



Bezug auf die erwartete Rendite festgestellt. Vorübergehende Kursabweichungen außerhalb dieser Bereiche führen nicht automatisch zu einer Änderung der Einstufung, geben allerdings Anlass zur Überarbeitung der originären Empfehlung.

**Die jeweiligen Empfehlungen/ Einstufungen/ Ratings sind mit folgenden Erwartungen verbunden:**

KAUFEN	Die erwartete Rendite, ausgehend vom ermittelten Kursziel, inkl. Dividendenzahlung innerhalb des entsprechenden Zeithorizonts beträgt $\geq + 10\%$ .
HALTEN	Die erwartete Rendite, ausgehend vom ermittelten Kursziel, inkl. Dividendenzahlung innerhalb des entsprechenden Zeithorizonts beträgt dabei $> - 10\%$ und $< + 10\%$ .
VERKAUFEN	Die erwartete Rendite, ausgehend vom ermittelten Kursziel, inkl. Dividendenzahlung innerhalb des entsprechenden Zeithorizonts beträgt $\leq - 10\%$ .

Kursziele der GBC AG werden anhand des fairen Wertes je Aktie, welcher auf Grundlage allgemein anerkannter und weit verbreiteter Methoden der fundamentalen Analyse, wie etwa dem DCF-Verfahren, dem Peer-Group-Vergleich und/ oder dem Sum-of-the-Parts Verfahren, ermittelt wird, festgestellt. Dies erfolgt unter Einbezug fundamentaler Faktoren wie z.B. Aktiensplits, Kapitalherabsetzungen, Kapitalerhöhungen M&A-Aktivitäten, Aktienrückkäufe, etc.

**§ 2 (III) Historische Empfehlungen:**

Die historischen Empfehlungen von GBC zu der/den vorliegenden Analyse(n) sind im Internet unter folgender Adresse einsehbar:

<http://www.gbc-ag.de/de/Offenlegung>

**§ 2 (IV) Informationsbasis:**

Für die Erstellung der vorliegenden Analyse(n) wurden öffentlich zugängliche Informationen über den/die Emittenten, (soweit vorhanden, die drei zuletzt veröffentlichten Geschäfts- und Quartalsberichte, Ad-hoc-Mitteilungen, Pressemitteilungen, Wertpapierprospekt, Unternehmenspräsentationen etc.) verwendet, die GBC als zuverlässig einschätzt. Des Weiteren wurden zur Erstellung der vorliegenden Analyse(n) Gespräche mit dem Management des/der betreffenden Unternehmen geführt, um sich die Sachverhalte zur Geschäftsentwicklung näher erläutern zu lassen.

**§ 2 (V) 1. Interessenskonflikte nach § 85 WpHG und Art. 20 MAR:**

Die GBC AG sowie der verantwortliche Analyst erklären hiermit, dass folgende möglichen Interessenskonflikte, für das/ die in der Analyse genannte(n) Unternehmen zum Zeitpunkt der Veröffentlichung bestehen und kommen somit den Verpflichtungen des § 85 WpHG und Art. 20 MAR nach. Eine exakte Erläuterung der möglichen Interessenskonflikte ist im Weiteren im Katalog möglicher Interessenskonflikte unter § 2 (V) 2. aufgeführt.

**Bezüglich der in der Analyse besprochenen Wertpapiere oder Finanzinstrumente besteht folgender möglicher Interessenskonflikt: 5a,5b,6a,6b,7,11)**

**§ 2 (V) 2. Katalog möglicher Interessenskonflikte:**

- (1) GBC AG oder eine mit ihr verbundene juristische Person hält zum Zeitpunkt der Veröffentlichung Anteile oder sonstige Finanzinstrumente an diesem analysierten Unternehmen oder analysierten Finanzinstrument oder Finanzprodukt.
- (2) Dieses Unternehmen hält mehr als 3% der Anteile an der GBC AG oder einer mit ihr verbundenen juristischen Person.
- (3) GBC AG oder eine mit ihr verbundene juristische Person ist Market Maker oder Designated Sponsor in den Finanzinstrumenten dieses Unternehmens.
- (4) GBC AG oder eine mit ihr verbundene juristische Person war in den vorangegangenen 12 Monaten bei der öffentlichen Emission von Finanzinstrumenten dieses Unternehmens betreffend, federführend oder mitführend beteiligt.
- (5) a) GBC AG oder eine mit ihr verbundene juristische Person hat in den vorangegangenen 12 Monaten eine Vereinbarung über die Erstellung von Researchberichten gegen Entgelt mit diesem Unternehmen oder Emittenten des analysierten Finanzinstruments getroffen. Im Rahmen dieser Vereinbarung wurde dem Emittent der Entwurf der Finanzanalyse (ohne Bewertungsteil) vor Veröffentlichung zugänglich gemacht.
- (5) b) Es erfolgte eine Änderung des Entwurfs der Finanzanalyse auf Basis berechtigter Hinweise des Unternehmens bzw. Emittenten
- (6) a) GBC AG oder eine mit ihr verbundene juristische Person hat in den vorangegangenen 12 Monaten eine Vereinbarung über die Erstellung von Researchberichten gegen Entgelt mit einem Dritten über dieses Unternehmen oder Finanzinstrument getroffen. Im Rahmen dieser Vereinbarung wurde dem Dritten und/oder Unternehmen und/oder Emittenten des Finanzinstruments der Entwurf der Analyse (ohne Bewertungsteil) vor Veröffentlichung zugänglich gemacht.
- (6) b) Es erfolgte eine Änderung des Entwurfs der Finanzanalyse auf Basis berechtigter Hinweise des Dritten und/oder Emittent
- (7) Der zuständige Analyst, der Chefanalyst, der stellvertretende Chefanalyst und oder eine sonstige an der Studiererstellung beteiligte Person hält zum Zeitpunkt der Veröffentlichung Anteile oder sonstige Finanzinstrumente an diesem Unternehmen.

(8) Der zuständige Analyst dieses Unternehmens ist Mitglied des dortigen Vorstands oder des Aufsichtsrats.

(9) Der zuständige Analyst hat vor dem Zeitpunkt der Veröffentlichung Anteile an dem von ihm analysierten Unternehmen vor der öffentlichen Emission erhalten bzw. erworben.

(10) GBC AG oder eine mit ihr verbundene juristische Person hat in den vorangegangenen 12 Monaten eine Vereinbarung über die Erbringung von Beratungsleistungen mit dem analysierten Unternehmen geschlossen.

(11) GBC AG oder eine mit ihr verbundene juristische Person hat bedeutende finanzielle Interessen an dem analysierten Unternehmen, wie z.B. die Gewinnung und/oder Ausübung von Mandaten beim analysierten Unternehmen bzw. die Gewinnung und/oder Erbringung von Dienstleistungen für das analysierte Unternehmen (z.B. Präsentation auf Konferenzen, Roundtables, Roadshows etc.)

(12) Das analysierte Unternehmen befindet sich zum Zeitpunkt der Finanzanalyse in einem, von der GBC AG oder mit ihr verbundenen juristischen Person, betreuten oder beratenen Finanzinstrument oder Finanzprodukt (wie z.B. Zertifikat, Fonds etc.)

### **§ 2 (V) 3. Compliance:**

GBC hat intern regulative Vorkehrungen getroffen, um möglichen Interessenskonflikten vorzubeugen bzw. diese, sofern vorhanden, offenzulegen. Verantwortlich für die Einhaltung der Regularien ist dabei der derzeitige Compliance Officer, Kristina Heinzlbecker, Email: heinzlbecker@gbc-ag.de

### **§ 2 (VI) Verantwortlich für die Erstellung:**

Verantwortliches Unternehmen für die Erstellung der vorliegenden Analyse(n) ist die GBC AG mit Sitz in Augsburg, welche als Researchinstitut bei der zuständigen Aufsichtsbehörde (Bundesanstalt für Finanzdienstleistungsaufsicht (BaFin), Marie-Curie-Str. 24-28, 60439 Frankfurt) gemeldet ist.

Die GBC AG wird derzeit vertreten durch Ihre Vorstände Manuel Hölzle (Vorsitz) und Jörg Grunwald.

Die für diese Analyse verantwortlichen Analysten sind:

**Julien Desrosiers, Finanzanalyst**

**Felix Haugg, B.A., Finanzanalyst**

### **§ 3 Urheberrechte**

Dieses Dokument ist urheberrechtlich geschützt. Es wird Ihnen ausschließlich zu Ihrer Information zur Verfügung gestellt und darf nicht reproduziert oder an irgendeine andere Person verteilt werden. Eine Verwendung dieses Dokuments außerhalb den Grenzen des Urhebergesetzes erfordert grundsätzlich die Zustimmung der GBC bzw. des entsprechenden Unternehmens, sofern es zu einer Übertragung von Nutzungs- und Veröffentlichungsrechten gekommen ist.

GBC AG  
Halderstraße 27  
D 86150 Augsburg  
Tel.: 0821/24 11 33-0  
Fax.: 0821/24 11 33-30  
Internet: <http://www.gbc-ag.de>

E-Mail: [compliance@gbc-ag.de](mailto:compliance@gbc-ag.de)



**GBC AG®**  
**- RESEARCH & INVESTMENT ANALYSEN -**

GBC AG  
Halderstraße 27  
86150 Augsburg  
Internet: <http://www.gbc-ag.de>  
Fax: ++49 (0)821/241133-30  
Tel.: ++49 (0)821/241133-0  
Email: [office@gbc-ag.de](mailto:office@gbc-ag.de)