

Med patienten i fokus

Fokus på sällsynt sjukdom

Abliva har under en längre tid ökat sitt fokus på ett område med stort medicinskt behov, primära mitokondriella sjukdomar. Dessa sjukdomar utgörs av ett spektrum av sällsynta tillstånd, som är framkallade av medfödda genetiska förändringar. I dagsläget finns ingen varaktig bot för patienter med en primär mitokondriell sjukdom, vilket gör att Abliva inriktar sig mot ett område med stort behov av nya mediciner.

Intensivt år väntar KL1333-projektet

Under första kvartalet nästa år räknar Abliva med att rapportera resultat från fas 1b-delen i sin pågående studie på åtta sjuka patienter med substansen KL1333. I ett första skede kommer bolaget att redovisa data på substansens säkerhet, åtföljt av resultatet för hur olika biomarkörer och patienternas egna skattningar utvecklas under behandlingen. Efter dessa milstolpar räknar bolaget med att före halvårsskiftet ansöka i USA och Europa om att få starta en fas 2/3-studie, som vi uppskattar kommer att inkludera cirka 150 patienter. 2021 ser därmed ut att bli ett intensivt år för bolaget med ett nyhetsflöde som har potential att vända den svaga kursutvecklingen.

Värdering av KL1333 på 1,6 kronor/aktie

Abliva-aktien har haft en ojämn trend under de senaste tolv månaderna efter att ha slagit i botten i februari vid meddelandet om den senaste nyemissionen. I väntan på att bolaget klargör sina planer för finansieringen av sin kommande studie tror vi att ett positivt nyhetsflöde om KL1333 under nästa år skapar förutsättningar för en återhämtning av aktiekursen. Ett möjligt scenario är att bolaget efter en nyemission kan stå färdigt att starta en avgörande registreringsgrundande studie redan vid nästa årsskifte.

Baserat på Ablivas beräkningar av storleken på målgruppen för KL1333 tror vi att bolagets potentiella marknad uppgår till 1,8 miljarder USD. I vårt huvudscenario har KL1333 potential att nå en försäljning på 1,1 miljarder dollar. I en risk-justerad värdering av KL1333, men hänsyn tagen till bolagets behov av nytt kapital, landar vår värdering av projektet på 1,6 kronor per aktie. Denna nivå förutsätter att bolaget anskaffar 350 miljoner kronor strax under nuvarande kursnivåer för att kunna starta en registreringsgrundande studie.

Abliva

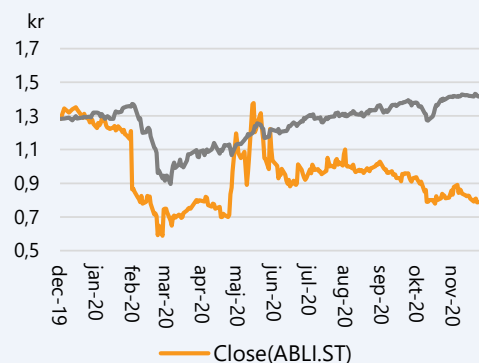
Rapportkommentar

Datum 22 december 2020
Analytiker Sten Westerberg

Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande David Laskow-Pooley
Vd Erik Kinnman
Noteringsår 2013
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker ABLI
Aktiekurs 0,75 kr
Antal aktier, milj. 296,3
Börsvärde, mkr 222
Nettoskuld, mkr 161
Företagsvärde (EV), mkr
Webbplats www.abliva.com

Share price development, -1y



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2019	2020p	2021p	2022p
Omsättning	4	1	3	3
Resultat f. skatt	-77	-58	-92	-243
Nettoresultat	-77	-58	-92	-243
Vinst per aktie	-0,5 kr	-0,2 kr	-0,3 kr	-0,8 kr
Utd. per aktie	0 kr	0 kr	0 kr	0 kr
Omsättningstillväxt				
Rörelsemarginal	neg	neg	neg	neg
Likvida medel	58	61	305	62
Nyemission	108	87	362	0
P/e-tal	neg	neg	neg	neg
Direktavkastning	0%	0%	0%	0%

Källa: Bolaget, Analysguiden

Investeringstes

Sällsynta sjukdomar söker bot

Abliva bedriver läkemedelsforskning inom ett område som ingår i gruppen av så kallade primära mitokondriella sjukdomar (PMD). Mitokondrierna brukar kallas cellens kraftverk och sjukdomarna bottnar i en metabolisk störning, som går att koppla till olika medfödda mutationer och genförändringar. Sjukdomsförloppet startar ofta tidigt i livet, är mycket besvärande och sänker livskvaliteten kraftigt för den drabbade, vilket kan leda till för tidig död. I Ablivas fall handlar det om två olika spektra av primära mitokondriella sjukdomar, MELAS-MIDD och KSS-CPEO, två sällsynta sjukdomstillstånd som drabbar ca 35 respektive 15 personer per 1 000 000. Det finns i dagsläget inga läkemedel godkända för primära mitokondriella sjukdomar. Tillsammans med ett litet antal andra bolag verkar därför Abliva inom ett område med ett stort medicinskt behov. Bolagets angreppsvinkel är att utveckla ett läkemedel, KL1333, som rättar till cellens energiproduktion.

Avgörande studie kan starta nästa år

I diskussion med de amerikanska och brittiska läkemedelsmyndigheterna, FDA och MHRA, har Abliva tagit fram en plan för den fortsatta utvecklingen av KL1333. Substansen befinner sig i dagsläget i sin första studie på PMD-sjuka patienter men myndigheterna har öppnat för att bolaget redan i nästa skede kan gå direkt till en registreringsgrundande fas 2/3-studie med ca 150 patienter. Detta korta utvecklingsschema för ett läkemedel kan ses som ett exempel på myndigheternas uppmuntran till investeringar i sär-läkemedel, läkemedel mot sällsynta sjukdomar, och skapar förutsättningar för ett mycket kostnadseffektivt projekt.

Miljardmarknad för Ablivas KL1333

Abliva uppskattar att minst 12 000 PMD-sjuka personer skulle kunna ha nytta av bolagets läkemedelskandidat. Priset för ett sär-läkemedel till denna grupp skulle kunna uppgå till 150 000 dollar per patient och år, motsvarande en totalmarknad på 1,8 miljarder dollar. I vår värdering av bolaget räknar vi med att KL1333 når en försäljning på 1,1 miljarder dollar. Chansen att lyckas att lansera KL1333 i USA och Europa sätter vi till 19 procent, strax över genomsnittet för andra läkemedel i detta tidiga skede. För att kunna inleda en registreringsgrundande studie tror vi att bolaget behöver emittera aktier för ca 350 miljoner kronor, ca 150 procent av bolagets nuvarande marknadsvärde. Vi har lagt in denna utspädning i vår värdering av KL1333, som landar på 1,6 kronor per aktie. Denna värdering förutsätter att bolagets fas 2/3-studie är finansierad.

Fokus på medicinska behov

Abliva har under de senaste åren ökat sitt fokus på det forskningsområde som benämns primära mitokondriella sjukdomar, förkortat PMD på engelska. Gemensamt för denna grupp av sjukdomar är att de framkallas av mutationer i mitokondriernas DNA. Gruppen av sjukdomar är stor men varje enskild mutation är sällsynt, vilket gör att läkemedelsforskning på detta område med god marginal kvalificerar sig för så kallad sär läkemedelsstatus, alltså en av myndigheter särskilt gynnad kategori av läkemedelsforskning, som ska uppmuntra företag att utveckla läkemedel även om antalet patienter inom dessa sjukdomar inte är stort.

Bland de förmåner som sär läkemedel åtnjuter är marknadsexklusivitet inom det området där det godkänns. I USA uppgår denna exklusivitet till 7 år och i Europa 10 år. I USA följer även vissa skattemässiga incitament på investeringar i den kliniska forskningen. En sällsynt sjukdom (orphan disease) är definierad av FDA som en sjukdom som drabbar färre än 200 000 amerikaner. I Europeiska Unionen sätts gränsen för att få klassas som sär läkemedel vid fem personer per 10 000 invånare.

Ökande intresse för mitokondriella sjukdomar

Primär mitokondriell sjukdom (PMD) drabbar ofta barn i tidig ålder och kan leda till svåra symptom såsom kognitiv utvecklingsstörning, muskelsvaghet, hjärtsvikt, diabetes, strokeliknande perioder, dövhet, blindhet, begränsad ögonrörlighet och kramper. Förväntad livslängd kan vara betydligt förkortad. Att PMD drabbar barn och kan leda till för tidig död bidrar till att myndigheter uppfattar läkemedelsutveckling på detta område som en viktig uppgift för industrin. PMD-forskningen har kontinuerligt ökat i omfattning under de senaste decennierna. En sökning i den ledande PUBMED-databasen visar ett stadigt ökat antal av träffar på 'primary mitochondrial disease' under de senaste decennierna.

Mitokondrier är så kallade organeller, små organ inne i cellplasman. Antalet mitokondrier inne i cellen varierar och kan uppgå till så många som tiotusentals. Antalet fluktuerar beroende på cellens energibehov och ökar när cellen utsätts för belastning, t ex vid fysisk träning. Mitokondriernas viktigaste uppgift är att försörja cellen med energi och de brukar därför kallas cellens kraftverk. Tillskottet sker genom att dessa organeller omvandlar syre och näring till energi bunden till den kemiska strukturen adenosintrifosfat (ATP).

Mitokondrierna bär på ett eget DNA, mtDNA, som helt ärvs från barnets mamma. Det är i denna arvs massa som de flesta av de sällsynta mutationer uppträder som summeras inom PMD. En av de mer vanliga mutationerna är m.3243A>G-mutationen, som kan ge upphov till MELAS-syndromet (Mitochondrial encephalopathy, lactic

acidosis, and stroke-like episodes). Ablivas substans KL1333 är inriktad på behandling bland annat av symtom från MELAS.

I dagsläget finns inget godkänt läkemedel mot någon av de primära mitokondriella sjukdomar, som KL1333 riktar sig emot (MELAS-MIDD-spektrumet och KSS-CPEO). Det gör KL1333 till ett bra exempel på en läkemedelskandidat som riktar sig mot ett icke tillgodosett medicinskt behov (unmet medical need). Många av de stora folksjukdomarna och primärvårdsbehandlingarna kan i många fall sägas redan vara tillgodosedda med medicinska behandlingar. Det innebär att de ansträngningar som görs av företag i likhet med Abliva inom områden för sällsynta sjukdomar är relativt sett viktiga och därför uppmuntras av läkemedelsmyndigheter såsom amerikanska FDA och europeiska EMA.

Översikt av målgruppen för KL1333

Forskare uppskattar att primära mitokondriella sjukdomar (PMD) inträffar hos cirka 125 personer per miljon invånare. PMD orsakas i första hand av mutationer i den mitokondriella arvsmassan, som ärvs av modern, och kännetecknas av att mitokondrierna, cellens energifabriker, slutar fungera på ett önskat sätt.

En av de vanligaste mutationerna, m.3243A>G, påträffas hos ca 3,5 födselar per 100 000 invånare. I en befolkning på 10 miljoner skulle det alltså innebära 350 bärare av denna mitokondriella mutation. Denna mutation ger bland annat upphov till det sällsynta sjukdomsspektrumet MELAS-MIDD. Enligt Socialstyrelsen drabbar MELAS ca 1-2 svenskar per 100 000 invånare. Enligt Socialstyrelsen finns ett 30-tal mutationer som kan ge upphov till den mitokondriella dysfunktionen MELAS, men mutationen m.3243A>g tros vara den främsta källan till sjukdomen.

Abliva avser att behandla spektrumsjukdomarna MELAS-MIDD med NAD-modulatorens KL1333. MELAS är en förkortning för Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes syndrome. MIDD står för Maternally Inherited Diabetes and Deafness. Ablivas fokus är på patienter inom MELAS-MIDD spektrat med uttalad uttrötthet, muskelsvaghet, och diabetes som huvudsakliga symptom.

MELAS-MIDD kan vara en mycket svårartad sjukdom med kontinuerlig statusförsämring som framför allt drabbar muskulatur och metabolism, vilket leder till uttalad uttrötthet, muskelsvaghet och svår mitokondriell diabetes. Hos 5-10 procent av patienterna med MELAS-MIDD förekommer svåra symptom från centrala nervsystemet med strokeliknande episoder och bortfall av viktiga hjärnfunktioner som följd. Merparten av patienterna har perifera symptom som till exempel muskeltrötthet. Sjukdomen är kronisk, kommer och går i skov och de första symptomen brukar inträffa mellan fem och 15

års ålder, nästan alltid före 40 års ålder. Vanliga symtom hos barn är attacker av svår huvudvärk med kräkningar. Epilepsi är en vanlig följd av sjukdomen som till slut övergår i medvetslöshet och svåra neurologiska tillstånd. Attackerna kan vara några timmar ända upp till ett par dagar.

Kearns-Sayres syndrom (KSS), en annan av de genetiska sjukdomar som Abliva avser behandla med KL1333, uppges vara känt hos ett 20-tal svenskar, alltså en ytterst sällsynt sjukdom (ett fall per halv miljon). De första symtomen vid Kearns-Sayres syndrom brukar visa sig mellan fem och 20 års ålder och är sedan fortskridande. Senare insjuknande, upp till 60 års ålder, kan förekomma men är mycket sällsynt. När symtomen visar sig tidigt i barndomen brukar detta medföra ett svårare sjukdomsförlopp.

CPEO är en mitokondriell sjukdom besläktad med KSS som Abliva också vill behandla. CPEO står för Chronic Progressive External Ophthalmoplegia (CPEO), två allvarliga neuromuskulära ögonsjukdomar som debuterar före 20 års ålder. Enligt Socialstyrelsen är den egentliga förekomsten inte känd, men uppskattas till 1-2 personer per 100 000 invånare. KSS-CPEO anses orsakat av en deletion (bortfall av arvs massa) i en annan sekvens i mtDNA än vid MELAS-MIDD. Enligt Abliva drabbar deletioner som leder till sjukdomar inom KSS-CPEO-spektrat cirka 15 barn på miljonen.

Mitokondriella sjukdomar utmärker sig genom höga intracellulära nivåer av fria reaktiva syreradikaler (ROS) och en minskning av nivåerna för ATP-molekylen (adenosintrifosfat), cellens egentliga bränsle. Mitokondriernas viktigaste uppgift är att ur blodsocker och fett frigöra energi i form av ATP som förbrukas under cellens olika uppgifter. Dessutom är mitokondrierna inblandade i produktion av reaktiva fria syreradikaler, som vid höga nivåer kan skada cellen. Mitokondrierna påverkar även andra signalsystem inuti cellen, celldöd och cellens egen metabolism. Som vi har redogjort för ovan har mitokondrien ett eget DNA, som uteslutande kommer från barnets mamma och som därför skiljer sig från kromosomernas DNA i cellkärnan.

Näringstillskott utgör dagens behandling

De behandlingsalternativ som finns i dagsläget är näringstillskott, som antioxidanter och niacin (B3-vitamin), som tillfälligt kan höja cellens energinivåer, men det finns inget kosttillskott eller läkemedel som hjälper varaktigt mot dessa kroniska sjukdomar. Till följd av dysfunktionella mitokondrier är cellens nivåer av koenzymet NAD⁺ låga hos PMD-sjuka. Låga nivåer av NAD⁺ (nikotinamidadenindinukleotid) gör dels att cellen inte kan producera tillräcklig mängd av energimolekylen ATP för att upprätthålla normal funktion, dels att NAD-signalen att öka

produktionen av antalet mitokondrier, t ex vid fysisk aktivitet, uteblir. Detta patologiska tillstånd räknar Abliva med att mildra med sin läkemedelskandidat KL1333, som verkar genom att höja cellens nivåer av NAD+.

Inledning och beskrivning av KL1333

KL1333 är utvecklad av det sydkoreanska bolaget KT&G (Korean Tobacco & Ginseng Company). Abliva ingick 2017 avtal om rättigheten till utvecklande av KL1333 mot primära mitokondriella sjukdomar med Yungjin Pharmaceutical, ett dotterbolag till KT&G.

Molekylen KL1333 är framtagen som ett derivat av en känd familj av molekyler, så kallade β -lapachoner. Denna molekylklass upptäcktes vid studier av de hälsobringande egenskaperna hos barken på Pau d'Arco-trädet, som växer i Syd- och Centralamerika. Flera försök har gjorts att visa att substansen bland annat har anticancer-effekt, men i dagsläget säljs barken främst som hälsotillskott. Olika molekyler i denna klass har, utöver cancer, visat sig ha effekt på cellmetabolism och energireglering.

KL1333 är en oral beredning, som modulerar nivåerna av intracellulärt NAD+, ett enzym som är centralt för mitokondriernas och cellernas energimetabolism. I prekliniska studier har substansen visats öka mitokondriens energiproduktion, minska ansamlingen av laktat, motverka bildandet av fria syreradikaler och förmedla långsiktiga positiva effekter på energimetabolismen.

Nikotinamidadenindinukleotid (NAD+) och dess reducerade form NADH är regulatorer av intracellulär redox-homeostas, energimetabolism och flera andra signalvägar i cellen. NAD+ kan framställas av cellen de novo eller via räddningsvägar (salvage pathways) när cellen förbrukar stora mängder energi. NAD+ kan också genereras genom omvandling av NADH via olika enzym eller substrat, till exempel NQO1. Det är via detta senare enzym, NQO1, som NAD-modulatorens KL1333 verkar. KL1333 höjer nivåerna av NAD+ genom oxidering av den reducerade grundformen NADH. Därigenom påverkas den intracellulära kvoten NAD+/NADH positivt, vilket höjer cellens energiproduktion och stimulerar till produktion av nya mitokondrier. På grund av de dysfunktionella mitokondrierna är kvoten NAD+/NADH låg hos patienter med primära mitokondriella sjukdomar.

Kliniskt program för KL1333

En första klinisk prövning av KL1333 på 60 friska frivilliga män, varav 48 fick aktiv dos, gjordes under 2017-18. Testet genomfördes i Sydkorea av Yungjin Pharma Corporation (South Korea Stock

Market, KRX 003520), som Abliva 2017 tecknade avtal med om rättigheterna till KL1333.

I denna första prövning (NCT03056209) gavs läkemedlet i stigande doser (25-800 mg) till friska frivilliga män i en styrka per tillfälle, så kallad single-ascending dose-study (SAD). En mild biverkan konstaterades på de högsta doserna i form av illamående och oro i mage/tarm-kanalen hos testpersonerna. Efter SAD-delen i fas 1-studien initierade Abliva 2018 en SAD studie när KL1333 gavs tillsammans med föda, samt en randomiserad och placebo-kontrollerad studie med upprepad dosering på 48 friska frivilliga, en så kallad multiple-ascending doses (MAD) på 25-250 mg, som gavs dagligen i allt högre dos under en period av tio dagar. Studien utfördes i Storbritannien, där nu också de pågående kompletterande läkemedelsinteraktions- och patientstudierna görs.

I oktober i år inledde Abliva en första prövning på patienter med primär mitokondriell sjukdom (NCT03888716). Denna fortsättning på fas 1-studien omfattar 8 patienter med PMD, varav 6 behandlas med aktiv dos under 10 dagar, främst för att utvärdera substansens säkerhet och exponering i terapeutiska dosnivåer i sjuka patienter. Bolaget delger inte dosnivå av konkurrensskäl och räknar med att studien ska vara slutförd i början av nästa år. Det finns en möjlighet att bolaget i denna avslutade del i fas 1 kan avläsa förbättrade nivåer för olika biomarkörer, t ex NAD⁺, liksom olika funktionella mått, som patienterna själva skattar. Frågan är dock om den korta studielängden, tio dagar, kommer att tillåta tydliga besked. Vi ser nyheter om en effektsignal som en möjlig trigger i aktiekursen på kort sikt.

Vårt intryck är att bolaget inte fastställt den dosering som ska gälla i en kommande fas 2/3-studie. Efter diskussion med FDA och MHRA har bolaget beslutat att genomföra ytterligare en fas 1-studie med uppdelade doser på 16 friska frivilliga för att avgöra hur ofta läkemedlet ska ges. Bolaget kommer även att inleda en studie för att kartlägga om KL1333 kan ges säkert tillsammans med en rad andra vanliga läkemedel, så kallad läkemedelsinteraktion (NCT04643249).

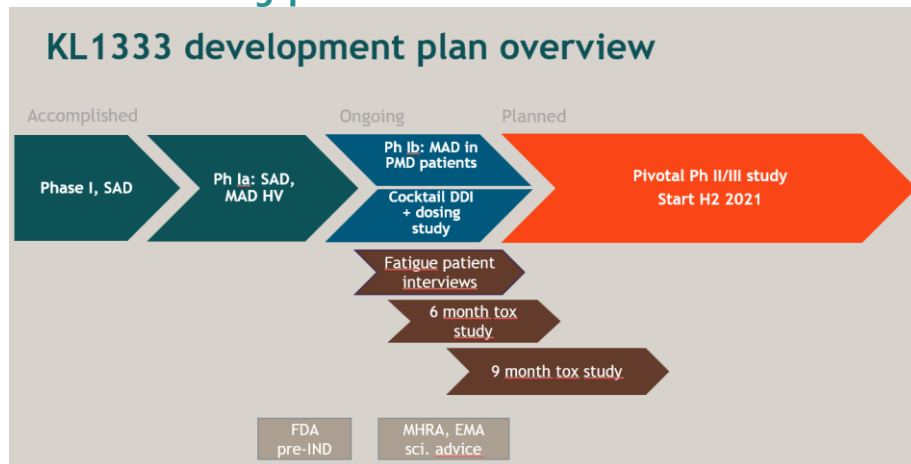
Positivt resultat av möte med FDA

Efter ett möte med den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA i juli meddelade Abliva att bolaget fått positiv återkoppling från myndigheten kring den utvecklingsplan för KL1333 som då presenterades. Bolaget uppgav att de efter detta möte avsåg att lämna in en ansökan till FDA under nästa år om att klassa KL1333 som Investigational New Drug (IND) för att kunna starta kliniska prövningar även i USA.

I september kom sedan beskedet att bolagets styrelse tagit beslut om att påskynda arbetet med att inleda en registreringsgrundande fas 2/3-studie under andra halvåret 2021. Bolaget räknar med att

inkludera 120-150 patienter i studien. Vi uppfattar att denna nya utvecklingsplan är ett resultat av diskussionen med FDA där myndigheten har rekommenderat bolaget att överge planerna på en konceptvalidering (Proof-of-Concept) i en fas 2a-studie och i stället direkt starta en sammanhängande registreringsgrundande studie. Hela studien förväntas pågå under 12 månader.

Klinisk utvecklingsplan för KL1333



Källa: Abliva

FDA:s besked följdes i november av ett likartat besked från den brittiska läkemedelsmyndigheten MHRA, vilket har sin betydelse eftersom det är samma myndigheter som har godkänt det pågående fas 1-programmet. En individualiserad dos av KL1333 kommer att titreras fram under den inledande fas 2/3 studien, där studieledaren har möjlighet att öka dosen en gång i veckan. Några krav på långtidsdata på säkerhet har myndigheten inte ställt upp i förväg för att få starta effektstudien, vilket annars kan vara en faktor som fördröjer utvecklingen av denna typ av kronisk behandling. En studie av substansens säkerhet kommer i stället att utvärderas parallellt med effektstudien (fas 2/3) i överenskommelse med FDA och MHRA.

Förutsatt att bolagets IND godkänns av FDA och att en finansiering av studien genomförs under nästa år, räknar företaget med att starta studien under andra halvan av 2021. Vi tror att tillfället att investera i ett komprimerat utvecklingsprogram för KL1333, med ett godkännande möjligt 2025, kan framstå som lockande för investerare, inte minst om intressanta effektsignaler finns att rapportera från fas 1b-delen. Bolaget tillåts påskynda ett resultat genom att hoppa över den konceptvalideringsstudie i fas 2a, som är gängse i traditionell läkemedelsutveckling. Detta kan öppna för en mycket kostnadseffektiv utveckling av KL1333 till färdigt läkemedel.

Patientens trötthet primärt effektmått

Ett centralt tema i en registreringsgrundande studie är att hitta en primär effektparameter som myndigheten kan agera på och godkänna. FDA har bett bolaget att inleda en kvalitativ förstudie för att optimera det huvudsakliga effektmått, som ska användas i fas 2/3-

studien. Ablivas ledning uppger att man i samråd med FDA kommer att använda patientrapporterad uttröttbarhet, Fatigue PRO, som primär effektparameter. Optimering av de instrument som kommer att användas sker med hjälp av en intervjustudie med patienter för att nå fram till ett mått som optimalt mäter de symptom som patienterna framför allt lider av. Bland de tester som används i dagsläget på PMD-patienter finns en 6-minuters testpromenad, 6MWT, då man mäter avståndet en patients orkar gå under 6 minuter, samt tester av antalet uppresningar från en stol som patienten klarar under en viss tid, så kallade sit-to-stand.

Patienter med mutationen m.3243A>G, men även andra genetiska skador, kommer att inkluderas i studien, vilket borgar för att hela spektrumsjukdomarna MELAS-MIDD och KSS-CPEO kan inkluderas. Utmärkande symptom är kronisk trötthet, muskelskada (myopati) och mitokondriell diabetes. En risk i studier på denna typ av sällsynta patienter är att rekryteringen av patienter går långsamt, eftersom de tillgängliga patienterna är få. Under 2021 startar två konkurrenter till Abliva, Reneo Therapeutics och Astellas, varsin fas 2/3-studie inom primär mitokondriell myopati (PMM), vilket inkluderar flera av de vanligaste primära mitokondriella sjukdomarna, bland andra MELAS. De två studierna kommer tillsammans att inkludera 350 patienter.

Vid läkemedelsutveckling på så här pass små patientgrupper kan det uppstå konkurrens mellan olika studier om att hitta nya patienter. Vi noterar att Ablivas målgrupp skiljer sig från de båda ovanstående, men det går inte att utesluta ett visst överlapp av patienttyper mellan Ablivas studie och de två andra. Tidigare fas 3-studier av Stealth Biotherapeutics på patienter med primär mitokondriell sjukdom hade PMM som avgränsande kriterium för inklusion.

Höga kostnader för effektstudie

Abliva räknar med att inleda sin registreringsgrundande 12-månadersstudie under andra halvan av nästa år, vilket förutsätter att bolaget har ett IND-godkännande från FDA och att finansieringen av studien är löst. Kostnaden för studien uppskattas till 30-40 miljoner dollar, eller 260-350 miljoner kronor. Utslaget på 120-150 patienter motsvarar det uppemot 300 000 dollar per patient, vilket framstår som mycket högt. Vi tror att kostnaden för studien också spås på av att Abliva ska betala en milstolpe till Yungjin Pharmaceuticals både vid inledning av studien och vid eventuellt positivt slutresultat. Totalt ska Abliva betala ytterligare 12 miljoner dollar till Yungjin Pharmaceuticals vid olika positiva besked under den fortsatta kliniska utvecklingen.

Avtal med Yungjin Pharmaceuticals

I maj 2017 ingick dåvarande Neurovive, numera Abliva, ett licensavtal med det sydkoreanska bolaget Yungjin Pharma om att ta över rättigheterna för KL1333 vid behandling av genetiska mitokondriella sjukdomar inom samtliga geografiska territorier utom Korea och Japan. I enlighet med avtalet slutförde Yungjin första delen av den påbörjade fas 1-studien, varefter Abliva har planerat och bekostat studierna. Yungjin Pharma är noterat på Seoul-börsen, men ägandet kontrolleras av det sydkoreanska KT & G Corporation, landets ledande tobaksföretag.

Abliva betalade 1 miljon dollar vid undertecknandet av avtalet 2017, ytterligare 1 miljon dollar ett år efter undertecknande och 1 miljon dollar vid slutförandet av fas 1-studien, sannolikt under nästa år. Utöver dessa tre betalningar ska Abliva ersätta Yungjin vid olika kliniska delmål med ytterligare 12 miljoner dollar. I ett senare skede, i samband med marknads- och prissättningsgodkännanden av KL1333, ska Abliva betala ytterligare upp till 42 miljoner dollar, vilket summerar milstolparna till 57 miljoner dollar. I vår värdering av bolaget har vi, utöver ovanstående, även räknat in milstolpar om totalt 45 miljoner USD under olika kommersiella delmål förutsatt KL1333 når de försäljningsprognoser som vi har. Den totala kostnaden för milstolpar i avtalet, inklusive redan erlagda, uppgår i så fall till 102 miljoner dollar.

Yungjin har också rätt till en hög ensiffrig royalty på nettoförsäljningen av KL1333 som övergår till låg tvåsiffrig om produkten blir riktigt framgångsrik. Båda bolagen uppgav i PM från 2017 att de har för avsikt att utveckla KL1333 inom sina respektive territorier, primärt för behandling av genetiska mitokondriella sjukdomar, men vi känner i dagsläget inte till vilken status KL1333 har i Yungjin Pharmas portfölj. Bolagets forskare publicerade under 2018 en positiv översiktsartikel om de prekliniska resultaten för KL1333 inom mitokondriella sjukdomar¹.

Försäljningsscenario för KL1333

I vår värdering av Abliva-aktien utgår vi från ett, enligt vår mening, konservativt scenario för KL1333 och dess chanser att nå marknaden. Vi utgår från den population om 12 000 patienter med primär genetisk mitokondriell sjukdom inom MELAS-MIDD och KSS-CPEO, som bolaget beskriver som svårast sjuka. Med prevalenstalen 3,5 per 100 000 resp. 1,5 per 100 000 är den totala populationen bland dessa båda genetiska sjukdomar 42 000 i USA och Europa, men i dagsläget har vi för lite information för att kunna ta ställning till om en större

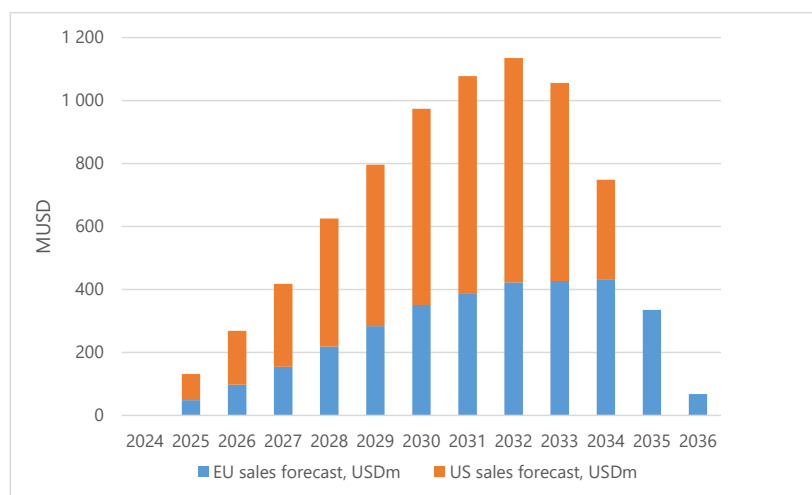
¹ KL1333, a Novel NAD+ Modulator; Frontiers in Neurology, 2018; Seo et al.

del av denna population kommer att medicineras. I våra prognoser har vi därför satt bolagets målgrupp till 28 procent av de 42 000.

Prissättning av läkemedel för sällsynta sjukdomar (särsläkemedel) är ett svårbedömt kapitel. Priser på uppemot 500 000 dollar per patient och år kan noteras för genterapi-baserade behandlingar. Några enzymhämmare säljer för upp till 250 000 dollar per patient och år. I en undersökning publicerad 2019 låg snittpriset för Orphan Drugs under 2017 i USA på 123 000 dollar per patient och år². Evaluate Pharma kom i sin sammanställning för 2018 fram till att det genomsnittliga priset för ett särsläkemedel i USA uppgick till 150 000 dollar per patient och år. På grund av extremvärden hamnade medianpriset på 110 000 dollar per patient och år.

Vi har i vår värdering antagit ett försäljningspris i USA för KL1333 på 150 000 dollar per patient och år, något högre än medianpriset för särsläkemedel i USA. I Europa räknar vi med ett pris på 85 000 dollar per år, i nivå med ersättningar för andra särsläkemedel. Vidare räknar vi med att bolaget år 2032 når uppemot 70 procent av den svårt sjuka delen av patientgruppen, vilket betyder en toppförsäljning 2031-32 på 1,1 miljarder dollar. För att nå dessa försäljningstal har vi antagit att bolaget bygger upp en egen försäljningsorganisation i USA och EU, men lika troligt är att bolaget licensierar sitt preparat till ett bolag med redan etablerade försäljningskanaler. I prognoserna nedan utgår vi från att KL1333 får 8 års dataexklusivitet i USA och 10 års dataexklusivitet i EU.

Försäljningsprognos för KL1333



Källa: Analysguidens prognoser

Vi skattar sannolikheten för att KL1333 ska godkännas till 19 procent, vilket ligger strax över snittet för småmolekyler, som enligt branschdata ligger på 11-17 procent. Sannolikheten för särsläkemedel att lyckas i fas 3 uppskattas vara i samma härad som vanliga

² The Rise of Orphan Drugs, America's Health Insurer Plans, September 2019

läkemedel, 60-65 procent³. Produkten av 65 procent i fas 3 och 40 procent i fas 2b uppgår till 26 procent. Därtill kommer vårt antagande att sannolikheten för att fas 1b-datan tillåter att fas 2b startar är 80 procent samt att chansen för positivt myndighetsbemötande efter fas 3 är 90 procent. Möjligen skulle vi kunna argumentera för att KL1333 i fas 3 har högre chanser eftersom substansen sannolikt testas mot placebo och inte mot andra aktiva substanser, men tills vidare är vi försiktiga med kraftigt positiva antaganden.

En risk för särläkemedel är att utvecklingstiderna kan vara längre än för vanliga läkemedel. TUFT University, som har ett långt förflutet av att studera läkemedelsindustrin, menar att utvecklingstiden för särläkemedel i snitt är ca 2,3 år längre, mycket på grund av svårigheten att rekrytera patienter till de registreringsgrundande studierna⁴.

Vårt scenario är att första patient kan börja behandlas med KL1333 i fas 2/3-studien tidigt under 2022, att sista patient till studien kan inkluderas i slutet av 2022 och att ett resultat därför kan presenteras före utgången av 2023. Vår prognos är att KL1333 har möjlighet att generera försäljning från och med början av 2025.

Sannolikhet för KL1333 att nå godkännande

	Nature 2019, lead indication	BioMed Tracker 2016, Neurology	Sannolikhet godkännande för KL1333
Fas 1	80%	80%	80%
Fas 2	39%	30%	40%
Fas 3	65%	57%	65%
Godkännande	86%	83%	90%
Ackumulerat	17%	11%	19%

Källa: Nature Biotechnology, BioMedtracker 2016, Analysguidens prognoser

Konkurrerande produkter under utveckling

I tabellen nedan har vi ställt upp en förteckning över de produkter som KL1333 kan komma att konkurrera med vid ett eventuellt godkännande. PTC743 och W-6364 påverkar cellens mitokondrier men på ett annat sätt än KL1333, medan de två mest framskridna projekten, REN001 och ASP0367, verkar via en annan signalväg, PPAR-delta modulation.

³ Trends in clinical success rates, Nature Reviews; Dowden et al, 2019

⁴ TUFT CSDD Impact Report, May 2018

Både REN001 och ASP0367 avser precis som KL1333 att rätta till energimetabolismen i mitokondrierna på patienter med primär mitokondriell sjukdom. Båda dessa fas 3-studier kommer att ge information om KL1333:s framtid på PMD-marknaden, även om vi konstaterar att patientgrupperna skiljer sig åt tillräckligt för att tro på höga marknadsandelar för KL1333 bland de svårast sjuka patienterna om produkten når ett godkännande.

Tabell över konkurrerande projekt inom PMD

Projekt	Företag	Fas	Typ	Tid	Antal pt.	Primary readout	Effekt-mått
REN001	Reneo Pharmaceuticals	Fas 2/3	PMM*	24 veckor	200	december 2022	Walk test
ASP0367	Astellas	Fas 2/3	PMM*	52 veckor	149	October 2023	6MWT
PTC743	PTC Therapeutics	Fas 2/3	MELAS	48 veckor	60	September 1, 2021	Epileptiskt anfall
W-6463	Cyclerion Therapeutics	Fas 2a	MELAS	29 dagar	20		Safety
Sonlicromanol	Khondrian BV	Fas 2	MELAS	29 dagar	27		Kognitiva funktioner

*) Primär Mitokondriell Myopati

Källa: clinicaltrials.gov

PTC743 är en antioxidant som verkar bland annat via glutationsmodulering. PTC-substansen har befunnit sig i kliniska prövningar under en längre tid och inriktar sig på behandling av epileptiska anfall, ett vanligt neurologiskt symptom för patienter med primär mitokondriell sjukdom.

Bland konkurrerande bolag märks också det holländska bolaget Khondrian BV, som finansierar sina mindre studier via Horizon 2020-programmet, ett offentligt stöd för innovationsdrivna företag. Sonlicromanol är en så kallad redox-modulator, eller antioxidant, som minskar nivåerna av reaktiva syreradikaler inuti i mitokondrien. Substansen verkar inte via NAD-modulation, men inriktar sig mot samma målmarknad som Abliva, mutationen m.3243A>G som inkluderar patienter inom MELAS-MIDD-spektrumet. Bolagets fas 2b-studie bedrivs i Europa vid tre kliniska center. Totalt ska 27 vuxna patienter inkluderas och studien ska slutföras nästa år. Bolaget skriver på sin hemsida att en klinisk studie på barn i samma population ska inledas inom kort.

Övriga projekt i portföljen

Abliva bedriver både egen utveckling av läkemedel och licensiering av egna projekt i tidig fas till andra bolag. Under 2018 lämnade bolaget ifrån sig licensen till olika molekyler i NVPO15-projektet till BridgeBio/Fortify Therapeutics mot att få delaktighet i den framtida

utvecklingen av projektet. Det maximala värdet av den affären är 60 miljoner dollar, men vi uppfattar att inga betalningar hittills tillfallit Abliva. Licensen gäller utveckling av lokal behandling av den ärftliga mitokondriella sjukdomen Leber's hereditary optic neuropathy (LHON).

I bolagets projektportfölj finns också NeuroSTAT, en beredning av det gamla läkemedlet ciclosporin. Abliva söker finansieringen till projektet för att inleda en fas 2-studie. Substansen har ett IND-godkännande i USA och bolaget söker mjuk finansiering såväl som deläggande av en kommersiell partner. NeuroSTAT utvecklas för att lindra akut traumatisk hjärnskada och anknyter till Ablivas kompetens inom mitokondriella tillstånd.

Bland de projekt som bolaget driver internt i ett tidigare skede än KL1333 märks NV354, som utvecklas som en alternativ energikälla till patienter med den sällsynta PMD-sjukdomen Leigh's syndrom, en sjukdom med ett snabbt och dödligt förlopp hos barn. NV354 kan även komma att prövas på patienter med MELAS.

Finansiell diskussion och värdering

Abliva står inför utmaningen att skaffa kapital för att kunna inleda en registreringsgrundande fas 2/3-studie, som bolaget vill starta under andra halvan av nästa år. Vi räknar med att studien rekryterar sin första patient i början av 2022 och att den pågår under ca 24 månader. Bolaget uppger att kapitalbehovet uppgår till 30-40 miljoner USD, eller 260-350 miljoner kronor, för att genomföra studien. Vi har antagit att bolaget måste emittera aktier för 350 miljoner kronor, och har i det beloppet även inkluderat betalningar till Yungjin Pharma. Kapitalbehovet ska jämföras med bolagets nuvarande marknadsvärde på 230 miljoner kronor.

Om vi räknar på en emissionskurs på 0,7 kronor per aktie, inkluderande en viss rabatt mot nuvarande börskurs, måste bolaget ge ut cirka 500 miljoner nya aktier, en stor utspädning från nuvarande antal på 296 miljoner aktie. Det kan vara möjligt att för bolaget att genomföra dessa summor i två etapper, men vi utgår i dagsläget från en fullständig finansiering under 2021. Med tanke på osäkerheten kring en förestående stor nyemission behandlar vi Abliva i en nuvärdesberäkning med ett relativt högt avkastningskrav, 14 procent, som kan börja sänkas när väl en nyemission för att finansiera fas 2/3-studien är genomförd

I en långsiktig värdering av bolaget bör man utöver detta räkna med ytterligare en nyemission för att avspegla investeringar i lansering och tillverkning i USA och EU, som vi grovt uppskattar till drygt en miljard kronor. Mer troligt är att bolaget säljer rättigheterna till KL1333 efter en lyckosam fas 3-studie, men vi räknar med att värdet

av en sådan affär kommer vara baserat på alternativkostnaden för Ablivas aktieägare att bygga upp en egen organisation i USA och EU.

Vår värdering av bolagets övriga tillgångar, i första hand NV354 och NeuroSTAT, präglas av frånvaron av finansiering och begränsad klinisk data. I dagsläget uppskattar vi att dessa båda projekt är värda ca 50 miljoner kronor vardera. Positiva besked om extern finansiering för NeuroSTAT skulle kunna få stor betydelse för värderingen av Abliva-aktien, men i dagsläget avvaktar vi mer information.

Lista över kommande nyhetsflöde

Vi räknar med att 2021 blir ett år med ett intressant nyhetsflöde för Ablivas aktieägare. Nedan listar vi möjliga stora nyhetshändelser, som kan få aktiekursen att vända uppåt efter en tids svag utveckling:

1. Q1-2021

- Besked om att fas 1b-delen med PMD-patienter är slutförd,
- Resultat från fas 1b-delen avseende säkerhet och tolerabilitet,
- Resultat från biomarkörer och effektmått, som studeras på de åtta behandlade PMD-patienterna

2. H1-2021

- Resultat från studien på läkemedels-interaktion,
- Resultat från nystartad fas 1–studie om dosering på friska frivilliga,
- Resultat av utvärdering av effektmått i fas 1b-studien, utförd av de åtta behandlade patienterna
- Inlämning av IND-ansökan till FDA

3. H2-2021

Långtidsdata på toxicitet (6 månader)
Pivotal, registreringsgrundande fas 2b/3 startar

Antaganden vid nuvärdesberäkning av KL1333

	2000p	2021p	2022p	2023p	2024p	2025p	2026p	2030p	2031p	2034p
Kostnader, utveckling av KL1333	-28	-40	-165	-50	0	0	0			
Milstolpar till Yungjim Pharma	-9	-40	-10	-52	-150	0	-85	0	-170	
Beräkning för den amerikanska marknaden										
Antal patienter inom målgruppen	5	per	100 000	invånare, totalt		19 321	amerikanska medborgare			
Antal möjliga patienter att behandla	28%	av	målgruppen			5 455	5 565	6 023	6 144	6 392
Försäljningspris, USD/patientår						151 500	153 015	159 228	160 820	165 693
<i>Andel av svårt sjuka som får behandling</i>						10%	20%	65%	70%	30%
Försäljning USA, MUSD						83	170	623	692	318
Beräkning för den europeiska marknaden										
Antal patienter inom målgruppen	5	per	100 000	invånare, totalt		25 000	25 000	25 000	25 000	25 000
Antal möjliga patienter att behandla	28%	av	målgruppen			7 059	7 059	7 059	7 059	7 059
Försäljningspris, USD/patientår						85 850	86 709	90 229	91 132	93 893
<i>Andel av svårt sjuka som får behandling</i>						5%	10%	55%	60%	65%
Försäljning EU, MUSD						30	61	350	386	431
Total försäljning, MUSD						113	231	974	1 078	749
EBIT, MSEK	-58	-92	-243	-277	-745	-434	695	6 493	6 936	5 502
Nettoresultat, MSEK	-58	-92	-243	-277	-745	-434	695	5 194	5 549	4 402
Riskjusteringsfaktor			0,80	0,32	0,21	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
Nuvärdesberäkning av KL1333, MSEK	1 759			-68	-105	-48	68	299	280	150
Utslaget per aktie	2,2 SEK, efter nyemission 1									
	1,6 SEK, efter nyemission 2									
SEK/USD	8,5									
Diskonteringsfaktor	14%									
Skattesats	20%									
Positivt beslut efter fas 1b	80%									
Lyckosam fas 2b	40%									
Lyckosam fas 3	65%									
Lyckosam ansökan	90%									
Ackumulerad sannolikhet	19%									

Disclaimer

Aktiespararna, www.aktiespararna.se, publicerar analyser om bolag som sammanställts med hjälp av källor som bedömts tillförlitliga. Aktiespararna kan dock inte garantera informationens riktighet. Ingenting som skrivs i analysen ska betraktas som en rekommendation eller uppmaning att investera i något finansiellt instrument. Åsikter och slutsatser som uttrycks i analysen är avsedd endast för mottagaren. Analysen är en så kallad Uppdragsanalys där det analyserade Bolaget tecknat ett avtal med Aktiespararna. Analyserna publiceras löpande under avtalsperioden och mot sedvanlig fast ersättning. Aktiespararna har i övrigt inget ekonomiskt intresse avseende det som är föremål för denna analys. Aktiespararna har rutiner för hantering av intressekonflikter, vilket säkerställer objektivitet och oberoende.

Innehållet får kopieras, reproduceras och distribueras. Aktiespararna kan dock inte hållas ansvariga för vare sig direkta eller indirekta skador som orsakats av beslut fattade på grundval av information i denna analys.

Investeringar i finansiella instrument ger möjligheter till värdestegringar och vinster. Alla sådana investeringar är också förenade med risker. Riskerna varierar mellan olika typer av finansiella instrument och kombinationer av dessa. Historisk avkastning ska inte betraktas som en indikation för framtida avkastning.

Analytikern Sten Westerberg äger inte och får heller inte äga aktier i det analyserade bolaget.

Ansvarig analytiker:

Sten Westerberg