ABLIVA Delivering mitochondrial health

Nyhetsbrev

Oktober 2020

Växande förståelse för vikten att hitta läkemedel för primära mitokondriella sjukdomar

Mitokondriella sjukdomar klassificeras som sällsynta sjukdomar. Det finns emellertid ett stor antal olika mitosjukdomar som ger svåra symtom och det totala antalet patienter i USA och Europa uppskattas till cirka 135 000. Patientföreningen International Mito Patients gör ett fantastiskt arbete för att öka medvetenheten om mitokondriella sjukdomar, bland annat genom den årligt återkommande World Mitochondrial Disease Week. I år uppmärksammade vi på Abliva detta viktiga initiativ genom att arrangera en virtuell Mitokondriedag.

Att behovet av läkemedel mot mitokondriella sjukdomar är stort demonstreras också av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA:s rekommendationer att Abliva ska snabba upp utvecklingen inom sitt projekt KL1333 genom att göra en sammanhållen och registreringsgrundande fas II/III- studie, vilket kommer att påskynda det kliniska programmet högst väsentligt.

Om allt detta kan du läsa i detta nummer av vårt nyhetsbrev.

Erik Kinnman
Vd

FDA-rekommendationer lyfter KL1333-projektet till avgörande klinisk studie

Registreringsgrundande studie planeras till andra halvåret 2021

Primära mitokondriella sjukdomar medför en rad svåra symtom som svår trötthet, utvecklingsstörningar, hjärtsvikt, diabetes och nedsatt rörelseförmåga. Primära mitokondriella sjukdomar leder också ofta till en alltför tidig död. Även om primära mitokondriella sjukdomar klassificeras som sällsynta är det totala patientantalet stort. I Europa och USA uppskattas antalet patienter till åtminstone 135 000[1]. Bortsett från ett läkemedel för den mitokondriella ögonsjukdomen LHON finns det idag inga godkända medicinska behandlingar för primär mitokondriell sjukdom. Det är detta som är bakgrunden till FDA:s rekommendation att Abliva ska snabba upp utvecklingen av läkemedelskandidaten KL1333 genom att göra om den planerade fas II-konceptvalideringsstudien och den efterföljande fas III-studien till en sammanhållen registreringsgrundande[2] fas II/III-studie.

En unik möjlighet att accelerera utvecklingen

FDA:s rekommendationer har mottagits med stor entusiasm hos Abliva. Genom att kunna göra om de två planerade studierna till en sammanhållen studie samt få tillstånd att göra de obligatoriska toxikologiska långtidsstudierna parallellt med denna, kan utvecklingstiden i bästa fall kortas med upp till två år. Abliva har nu inlett arbetet att förenkla och påskynda det kliniska programmet för KL1333 med ambitionen att inleda den registreringsgrundande fas II/III-studien andra halvåret 2021.

Innan fas II/III-studien kan inledas kommer Abliva att under andra halvåret 2020 initiera två förberedande studier: en studie för validering av patientrapporterade effektmått och en läkemedelsinteraktionsstudie, som Abliva nyligen fått godkännande från brittiska läkemedelsmyndigheten MHRA att starta.

Betydande kommersiell potential

Den kommersiella potentialen för ett särläkemedel som KL1333 är betydande. En fingervisning om de affärsmäs-

”Jag är mycket glad att vi på detta sätt får en möjlighet att nå våra patienter mycket tidigare. FDA har verkligen demonstrerat att de förstår vilken utsatt position patienter med mitokondriella sjukdomar befinner sig i och hur viktigt det är att vi så snabbt som möjligt får fram läkemedel som på ett avgörande sätt kan förbättra livskvaliteten”, säger Ablivas vd Erik Kinnman i en kommentar.

”Beskedet från FDA är oerhört positivt för Abliva. Genom att vägen till marknad för KL1333-projektet nu blivit så mycket kortare bedömer jag att Ablivas attraktionskraft på kapitalmarknaden stärkts högst väsentligt. Att vi nu kommer att genomföra en registreringsgrundande fas II/III-studie ger förutsättningar till ett ökat internationellt intresse för bolaget”, kommenterar Ablivas Chief Financial Officer Catharina Johansson.

siga möjligheterna kan ses i det genomsnittliga priset för ett särläkemedel i USA som ligger på 150 000 USD per patient och år. Världsmarknaden för särläkemedel var 2019 128 miljarder USD och uppskattas ha en årlig tillväxttakt om 11,2 % mellan 2019-2024 för att nå 217 miljarder USD 2024.[3] KL1333 har av analyshuset Edison Group beräknats kunna nå försäljning om 574 miljoner USD per år.[4]

Internationell kapitalresning

Att genomföra en fas II/III-studie är relativt kostnadsintensivt även om KL1333:s särläkemedelsklassificering begränsar kostnader jämfört med fas III-studier för vanliga läkemedel. Med tanke på de mycket goda nyheterna kommer Abliva att aktivt söka finansiering för KL1333-programmet med inriktning också på internationella kapitalmarknader.

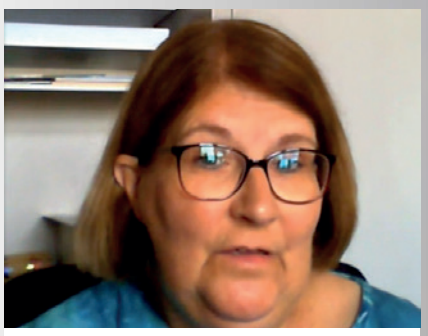
1 Gorman et al., Prevalence of Nuclear and Mitochondrial DNA Mutations Related to Adult Mitochondrial Disease, 2015
2 Den studie som är viktigast vid registreringen av ett nytt läkemedel.
3 EvaluatePharma, Orphan Drug Report 2020
4 Av Bolaget betald analys genomförd av Edison Group, 26 juni 2020

”KL1333 är en mycket spännande läkemedelskandidat och med rekommendationerna från FDA visar den ytterligare styrka. Vår ambition är att avsevärt förbättra livet för de patienter vi riktar in oss på som är kraftigt påverkade av sin sjukdom. Med beskedet från FDA har vi bättre förutsättningar än någonsin att göra skillnad”, säger Ablivas Chief Medical Officer Magnus Hansson.

KL1333 – PATIENTER/INDIKATIONER
KL1333 utvecklas för behandling av vuxna patienter inom sjukdomspektra MELAS-MIDD och CPEO-KSS. Dessa sjukdomar medför en lång rad svåra symtom och försämrad livskvalitet.

Läkemedelskandidaten är avsedd för oral långtidsbehandling.

INTERVJUER OCH FILMER FRÅN ABLIVAS MITOKONDRIEDAG (klicka på bilderna)



Elja van der Veer från Nederländerna är ordförande och grundare av patientorganisationen International Mito Patients (IMP).

Frank J. Sasinowski är rådgivare inom regulatoriska frågor och förespråkare av patientinflytande i läkemedelsutveckling.

Rebecca är fem år. Hon lider av en primär mitokondriell sjukdom och måste ha ständig tillsyn.

Abliva ökar medvetenheten om mitokondriella sjukdomar

Den 13-19 september gick World Mitochondrial Disease Week av stapeln med event världen över, i syfte att öka medvetenheten och kunskapen kring mitokondriella sjukdomar. Dessa sjukdomar är sällsynta och det saknas behandlingsalternativ, vilket försvårar den redan besvärliga situationen för dessa patienter. Svenska Abliva, ett ledande bolag inom primära mitokondriella sjukdomar (PMD), anordnade den 16 september en virtuell Mitokondriedag för att belysa det omfattande medicinska behovet vid PMD.

Mitokondriella sjukdomar är en grupp av sällsynta sjukdomar som innebär att energiproduktionen i mitokondrierna inte fungerar som den ska. Detta leder i sin tur ofta till en rad svåra och komplexa symptom såsom svårigheter att röra sig och andas, och i många fall till en förkortad livslängd.

Dessa sjukdomar drabbar ungefär 1 av 5000 människor och precis som med de flesta sällsynta sjukdomar är kunskapen kring dem begränsad samtidigt som effektiva behandlingar saknas.

World Mitochondrial Disease Week – ett globalt event

Under september ordnas därför World Mitochondrial Disease Week med målsättningen att sätta mitokondriella sjukdomar på agendan och att öka medvetenheten kring dem. Bakom detta initiativ står ett nätverk av nationella patientorganisationer som tillsammans går under namnet International Mito Patients. Under förra veckan anordnades en rad olika event, bl.a. kunde man delta i en Kiltwalk i Edinburgh för att samla in pengar till forskning om mitokondriella sjukdomar och flera välkända byggnader, såsom Colosseum i Rom, lyste upp i evenemangets officiella gröna färg.

Abliva anordnade virtuell Mitokondriedag

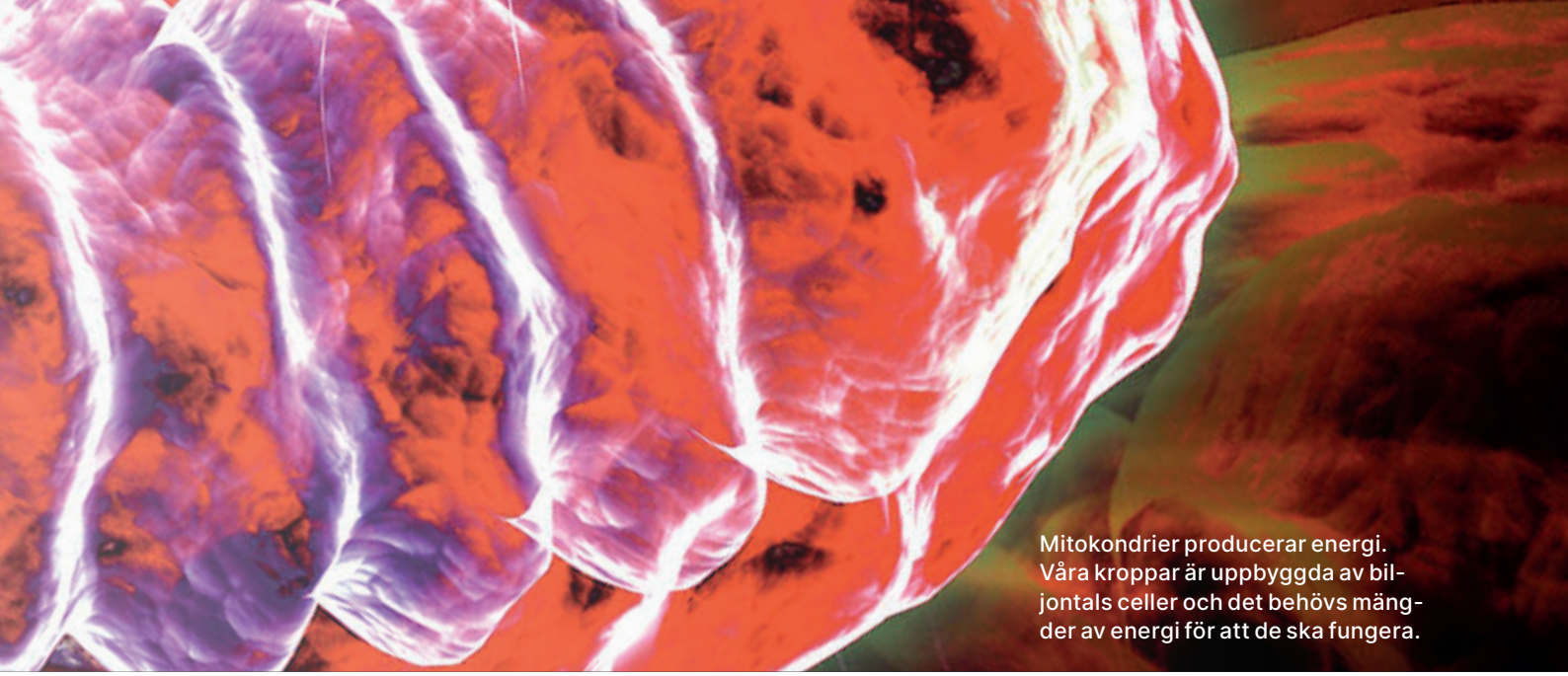
Precis som tidigare år deltog svenska Abliva, ett ledande bolag inom primära mitokondriella sjukdomar, i World Mitochondrial Disease Week genom att anordna en virtuell Mitokondriedag. Bolaget utvecklar två kandidater, KL1333, som redan har särläkemedelsklassificering i både USA och Europa, och NV354, mot primära mitokondriella sjukdomar.

På agendan stod presentationer och diskussioner som spände över alla aspekter av mitokondriella sjukdomar, från hur det är att leva med dessa sjukdomar, till hur amerikanska läkemedelsverket FDA och investerare ser på investeringar i sällsynta sjukdomar såsom PMD. Eventet går att se i efterhand här.

Bolagets team visade dessutom sitt stöd för det globala initiativet genom att springa LHON Eye Society's 5,4 km lopp. Loppet gick av stapeln i Hagaparken men Ablivas team sprang istället motsvarande sträcka i den virtuella versionen av loppet vid bolagets huvudkontor i Lund.

Patienten i centrum

För Abliva är det särskilt viktigt att lyfta fram patient- och anhörigperspektivet för att öka förståelsen för det mycket



Mitokondrier producerar energi. Våra kroppar är uppbyggda av biljontals celler och det behövs mängder av energi för att de ska fungera.

stora medicinska behov som råder inom mitokondriella sjukdomar. Bolaget har nära samarbeten med ett flertal patientorganisationer och kommer som en del av utvecklingen av KL1333 att göra djupintervjuer med patienter.

Under Mitokondriedagen intervjuades t.ex. **Elja van der Veer**, grundare och ordförande för International Mito Patients, som delade med sig av sina erfarenheter av att leva med en mitokondriell sjukdom och som särskilt underströk vikten av starka patientorganisationer. International Mito Patients mål är att koppla samman patienter, forskare och kliniker för att på så sätt bereda vägen för behandlingar och eventuella botemedel.

För patienterna och därmed även deras anhöriga, innebär sjukdomarna ofta ett livslångt fysiskt och psykiskt lidande. Detta faktum underströks i en intervju och kortfilm med **Adrian Horvath**, vars dotter lider av en mitokondriell sjukdom.

Ablivas mål är att utveckla en effektiv behandling

Abliva utvecklar behandlingar i syfte att öka livskvalitén för patienter med primära mitokondriella sjukdomar. Bolaget har två pågående projekt mot primära mitokondriella sjukdomar i sin pipeline: Dels huvudprojektet KL1333 mot MELAS och liknande tillstånd samt NV354 mot Leighs syndrom.

Matilda Hugerth, chef för kliniska och regulatoriska frågor, bjöd på en uppdatering gällande KL1333-projektet som har avancerat betydligt under året. I början av september kom bolaget med goda nyheter då man meddelade att man accelererar utvecklingen efter stödjande och positiv feedback från FDA. Det amerikanska läkemedelsverket rekommenderade Abliva att öka takten i projektet genom att genomföra en fas II/III studie av KL1333, närmare bestämt en registreringsgrundande studie.

Studien, som väntas inledas under 2021, kommer att föregås av en kvalitativ studie för validering av de specifika patientrapporterade effektmåtten samt en läkemedelsinteraktionsstudie i friska frivilliga. En preklinisk långtids-/säkerhetsstudie kommer i enlighet med överenskommelse med FDA löpa parallellt med den registreringsgrundande studien. Den nya, accelererade planen innebär att Abliva nu har möjlighet att ta KL1333 till marknad och patienterna betydligt snabbare än vad man tidigare räknat med.

Abliva kan forma behandlingen av PMD

Den virtuella Mitokondriedagen avslutades med en paneldiskussion mellan **Erik Kinnman**, vd för Abliva, **Roger Franklin**, partner på **Hadean Ventures** som i april meddelade sin intention att investera 20 Mkr i Abliva, och har en plats i bolagets styrelse, samt **Annika Espander**, vd på **Asperion** och rådgivare inom life science-sektorn.

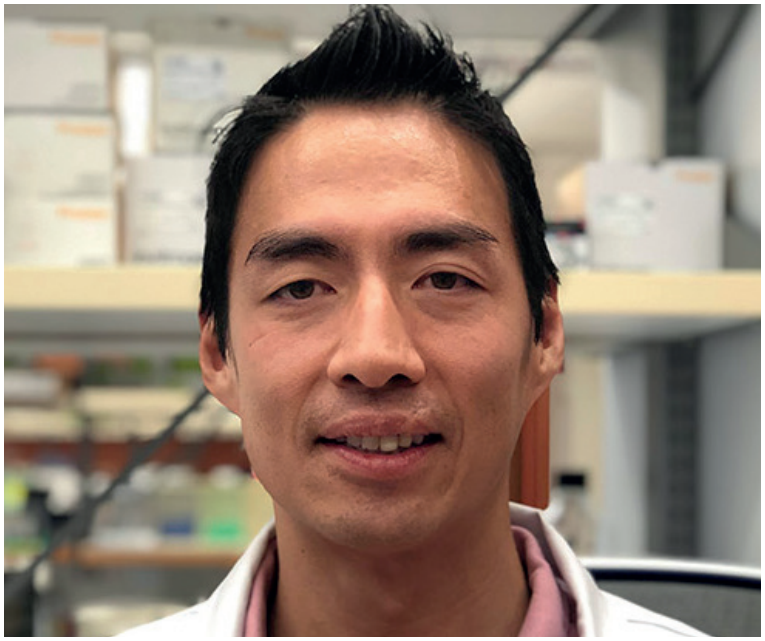
Diskussionen fokuserade på det ökande intresset bland investerare för bolag verksamma inom sällsynta sjukdomar, något som kan exemplifieras av Hadeans investering i Abliva. Franklin och Espander var överens om att bolag, såsom Abliva, som är verksamma inom sällsynta sjukdomar och särläkemedelsområdet, utgör en attraktiv investering. Detta främst beroende på två av de fördelar som kommer med särläkemedel: marknadsexklusivitet i sju år i USA och tio år i Europa samt kontinuerligt stöd och vägledning från regulatoriska myndigheter.

FDAs rekommendation gällande Ablivas kommande fas II/III-studie är ett utmärkt exempel på hur särläkemedelsklassificering kan accelerera utvecklingstakten, vilket enligt panelen är attraktivt för investerare och fördelaktigt för patienterna.

Espander underströk särskilt att Abliva befinner sig i ett gynnsamt läge där man kan ha pågående dialoger med både patientorganisationer och med myndigheter såsom FDA. Då det idag i stort sett saknas effektiva behandlingar för PMD är detta enligt Espander en möjlighet för Abliva att vara med att forma ett nytt behandlingsparadigm inom PMD och förbättra livet för de patienter som idag står utan behandlingar.

Denna artikel är gjord av BioStock och tidigare publicerad på deras hemsida www.biostock.se

Mitonyheter i korthet



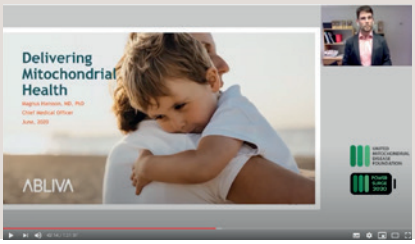
Forskning med Ablivas prodroger av succinat får NIH-bidrag

I maj tidigare i år lyckades BioStock få en intervju med David H. Jang, Assistant Professor vid University of Pennsylvania Perelman School of Medicine i Philadelphia, USA, med anledning av hans då nyligen publicerade forskning om hur man kan använda Ablivas cellpermeabla succinatprodrog NV118 för att förbättra mitokondriefunktionen i celler från patienter med kolmonoxidförgiftning. Se hela artikeln här. Det övergripande projektet fortgår och har just fått ett s k R21-anslag (R21ES1243) på 480 000 USD från US National Institutes of Healths (NIH) National Institute of Environmental Health Science (NIEHS). Den beviljade finansieringen kommer att stödja studien, med titeln *Mitochondrial-directed therapy in carbon monoxide poisoning*, i två år. De långsiktiga målen för den belönade forskningen är att definiera specifika mitokondriella defekter vid kolmonoxidförgiftning och utvärdera Ablivas cellpermeabla succinatprodrog i preklinisk fas, NV354, som en ny terapi i en avancerad experimentell modell, med Dr David Jang som huvudforskare, Dr Todd Kilbaugh som medforskare och Dr Johannes Ehinger som konsult. Abliva har länge haft ett mycket framgångsrikt samarbete med teamet i Philadelphia, inklusive Todd Kilbaugh och Sarah Piel.

Ytterligare uppmärksamhet

Den 1 september publicerades forskningsrapporten *In vitro comparison of hydroxocobalamin (B12a) and the mitochondrial directed therapy by a succinate prodrug in a cellular model of cyanide poisoning* i Open Access-tidskriften Toxicology Reports. Baserat på resultaten i denna studie föreslår David Jang och hans medförfattare en ny möjlig användning för Ablivas succinatprodroger, som behandling för ett tillstånd där det idag saknas effektiva behandlingsalternativ. Cyanidförgiftning kan uppstå vid rökinandning, som en yrkesrisk eller som medel för terrorism. Behandling består i första hand av stödjande vård och användning av olika typer av motgift, t ex hydroxokobalamin (B12a). David och hans team visar att Ablivas NV118, men inte B12a, förbättrar mitokondriefunktionen och minskar produktionen av skadliga fria radikaler, i en experimentmodell av cyanidförgiftning.

VD-intervju
Med anledning av de positiva nyheterna om Ablivas accelererade kliniska utvecklingsplan för KL1333, gav VD Erik Kinnman en intervju på Redeye. Se intervjun här.



UMDF Power Surge 2020
Den 26 juni 2020 anordnade den amerikanska patientorganisationen United Mitochondrial Disease Foundation (UMDF) det virtuella symposiet UMDF Power Surge 2020. Ablivas Magnus Hansson, medicinsk chef, var inbjuden att presentera bolagets kliniska program för KL1333 samt att medverka vid en efterföljande paneldiskussion. Se Magnus presentation här.

Ablivas team visade sitt stöd för det globala initiativet genom att springa LHON Eye Society's 5,4 km-lopp.