

Lovande första data på patienter

Effekt på patienter med mitokondriell sjukdom

Abliva rapporterade i förra veckan resultatet av de första testerna med bolagets läkemedelskandidat KL1333 på patienter med primär mitokondriell sjukdom (Primary Mitochondrial Disease, PMD). Sex patienter behandlades under 10 dagar med KL1333 och preliminära data från denna del av en större fas 1-studie pekar mot att substansen hade effekt på patienternas upplevelse av svår trötthet och utmattning, ett generellt tillstånd som sänker livskvaliteten för patienter med PMD.

Signalen om terapeutisk effekt vinner i styrka av att studien också innehöll två PMD-patienter som fick placebo utan att uppvisa samma förbättring som de KL1333-behandlade. Ledningen uttrycker fortsatt tro på att en registreringsgrundande studie på vissa typer av PMD-patienter kan starta redan i år.

Lindring av patientens upplevda trötthet

Det primära syftet med studien var att undersöka säkerhet och farmakokinetiska effekter med KL1333. Inga allvarliga biverkningar rapporterades från studien, men på högre doser ger KL1333 upphov till olika grader av diarré, en oönskad biverkan som även setts i tidigare studier. Bolaget försöker kringgå genom att dela upp medicineringen på upprepade doser i stället för dosering en gång per dag.

Upplevd trötthet och utmattning hos PMD-patienterna var ett av flera explorativa effektmått som också ingick i studien. Två olika skalor för mätning av trötthet, båda baserade på patientens egna skattningar, visade på positiva signaler i denna första begränsade grupp. En tredje funktionell skala redovisade patientens kraft att ställa sig upp och sätta sig upprepade gånger under 30 sekunder.

Återstår att hitta finansiering till fas 2/3

Baserat på initiala kontakter med läkemedelsmyndigheter i USA och Europa hoppas bolaget att kunna inleda en registreringsgrundande fas 2/3-studie under slutet av 2021. Denna optimism grundar sig bland annat på det stora medicinska behov av förbättrade behandlingar som finns bland PMD-patienter. Vi anser att resultaten från fas 1b-studien underbygger möjligheten att hitta finansiering för nästa fas och behåller motiverat värde på 1,6 kronor per aktie.

Abliva

Analys

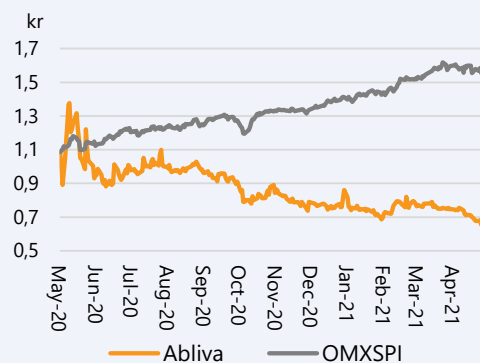
Datum 26 maj 2021
Analytiker Sten Westerberg

Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande David Laskow-Pooley
Vd Ellen K. Donnelly
Noteringsår 2013
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker ABLI
Aktiekurs 0,75 kr
Antal aktier, milj. 403,0
Börsvärde, mkr 302
Nettokassa, mkr 101

Webbplats www.abliva.com

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, mkr

| | 2019 | 2020 | 2021p | 2022p |
|-------------------|---------|---------|---------|---------|
| Omsättning | 0,1 | 0,2 | 0 | 0 |
| Resultat f. skatt | -77 | -60 | -96 | -273 |
| Nettoresultat | -77 | -60 | -96 | -273 |
| Vinst per aktie | -0,5 kr | -0,1 kr | -0,2 kr | -0,7 kr |
| Rörelsemarginal | neg | neg | neg | neg |
| Likvida medel | 58 | 62 | 404 | 224 |
| Nyemission | 108 | 87 | 472 | 100 |
| Direktavkastning | 0% | 0% | 0% | 0% |

Källa: Bolaget, Analysguiden

Investeringstes

Sällsynta sjukdomar söker bot

Abliva bedriver läkemedelsforskning inom ett område som ingår i gruppen av primära mitokondriella sjukdomar (PMD). Mitokondrierna brukar kallas cellens kraftverk och sjukdomarna bottnar i en metabol störning, som går att koppla till olika medfödda mutationer och genförändringar. Sjukdomsförloppet startar ofta tidigt i livet, är mycket besvärande och sänker markant livskvaliteten för de drabbade. I Ablivas fall handlar det om två olika spektra av primära mitokondriella sjukdomar, MELAS-MIDD och KSS-CPEO, två sjukdomstillstånd som drabbar ca 35 respektive 15 personer per 1 000 000. Det finns ingen dokumenterat effektiv behandling av dessa sjukdomar i dagsläget, vilket skapar ett stort underliggande medicinskt behov av nya läkemedel. Ablivas angreppsvinkel är att utveckla ett läkemedel, KL1333, som stärker cellens energiproduktion genom att öka nivåerna av nikotinamidadenindinukleotid (NAD+).

Avgörande studie kan starta nästa år

Abliva utarbetar i diskussion med läkemedelsmyndigheter en plan för hur KL1333 ska kunna flyttas fram till en avgörande studie på grundval av de begränsade kliniska data som bolaget har tagit fram. Denna studie skulle då starta utan att KL1333 ännu visat Proof-of-Concept i en fas 2a-studie. Vi uppfattar att denna accelererade utvecklingsplan har stärkt bolagets chanser att lyckas efter de fas 1-data som nu har presenteras:

- Antydning till ökade effekt med högre exponering av KL1333,
- Positivt utslag på tre olika placebo-kontrollerade mätskalor,
- Biverkningar som kan lösas med annan dosering,
- Tydligt medicinskt behov i en liten grupp av patienter.

Försäljningspotential över en miljard dollar/år

Kostnaden att genomföra en registreringsgrundade studie av KL1333 uppskattas av bolaget till 30–40 miljoner dollar, pengar som återstår att resa. En investering i Abliva innebär en möjlighet att delta i en ovanligt komprimerad utveckling av en läkemedelskandidat, som skulle kunna vara godkänd för försäljning redan 2025. Vi har en konservativ prognos på en toppförsäljning för KL1333 på 1,1 miljarder dollar år 2031, en prognos som vi sätter 23-procentig chans att infrias. Motiverat värde på 1,6 kronor per aktie kvarstår.

Inga allvarliga biverkningar i fas 1

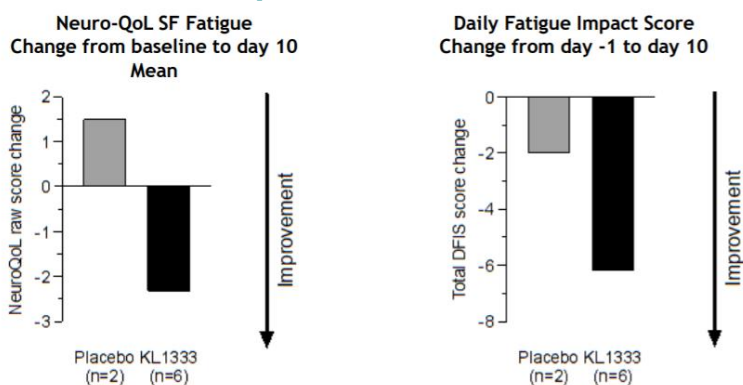
Ablivas första studie med läkemedelskandidaten KL1333 på patienter med olika former av primär mitokondriell sjukdom (Primary Mitochondrial Disease, PMD) rapporterade ett första resultat under förra veckan. Studien var en fas 1b-studie på åtta patienter och genomfördes efter relativt omfattande tester på friska personer i en tidigare fas 1a-del. Studiens primära syfte uppnåddes, alltså att KL1333 visade acceptabla biverkningar, som tillåter bolaget att gå vidare mot att testa KL1333 på större grupper av patienter i en fas 2/3-studie. Bolagets ambition är att starta denna studie under slutet av året, vilket får betecknas som optimistiskt men inte otänkbart. I vårt huvudscenario behandlas första patient i fas 2/3-studien under början av nästa år, förutsatt att bolaget till dess har löst finansieringen.

I den nu redovisade fas 1b-delen testades KL1333 på 50 mg en gång per dag på sex PMD-patienter med någon form av mitokondriell sjukdom. Behandlingen pågick under tio dagar. Ytterligare två patienter fick placebo för att nå bättre kunskap om den aktiva substansens effekt. Bolaget skriver i sitt pressmeddelande att inga allvarliga biverkningar konstaterades. Från tidigare studier på friska frivilliga i doser upp till 250 mg är det känt att KL1333 ger tarmproblem som korrelerar med dosstyrkan. Abliva avser att motverka genom att dela upp dosen på två eller tre tillfällen på dag.

Minskad trötthet i fokus

Den uppmuntrande nyheten i studien var att KL1333 under den korta behandlingstiden ändå lyckades uppnå signaler om en lindring av patientens upplevelse av trötthet, på två olika patient-rapporterade skalor. Denna ena skalan, Neuro-QoL, kommer att ligga till grund för det primära effektmåttet i den kommande registreringsgrundande fas 2/3-studie, där behandlingstiden kommer vara avsevärt längre än tio dagar.

KL1333 visar effekt på trötthet i första studie



Källa: Abliva

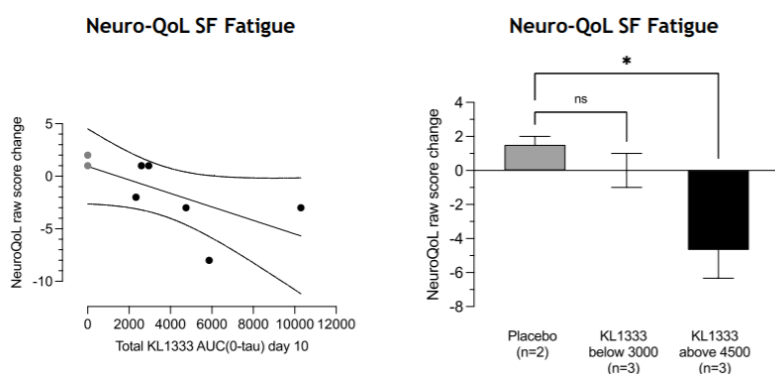
Quality of Life in Neurological Disorders Short Form, eller Neuro QoL SF, är ett protokoll där patienten själv uppskattar olika symptom av trötthet i åtta olika frågor graderade 1–5. Diagrammet på föregående sida visar att de två patienter som inte fick KL1333 uppgav enligt skalan att de upplevde något stigande symptom på trötthet (fatigue) under utvärderingen. Däremot uppgav de sex patienter som fick KL1333 under tio dagar att deras symptom på trötthet minskade. Skillnaden (delta) mellan staplarna är knappt 4 poäng. Abliva skriver i sin presentation att en skillnad mellan 2,5 och 5 anses kliniskt meningsfull bland forskare, vilket alltså tyder på att resultatet i dessa sex patienter är kliniskt meningsfullt.

Enligt en annan patient-rapporterade skala, Daily Fatigue Impact Score, upplevde även de två placebo-patienterna en förbättring under den korta perioden, antagligen en traditionell placebo-effekt. Däremot upplevde de sex patienterna som behandlades med KL1333 påtagligt större effekt och skillnaden mellan grupperna var även här ca 4 poäng, en signal om kliniskt meningsfull förbättring, baserat på tidigare utvärderingar, som lyfts fram av Abliva.

Signal om dos-respons stärker tro på KL1333

Ytterligare ett intressant fynd i studien är att de tre patienter som bäst tog upp dosen av 50 mg KL1333 i blodcirkulationen var också de som visade tydligast utslag på Neuro QoL-skalan (högra diagrammet nedan). Nedan kan ses att två av de tre svarta prickar som representerar de patienter som sämst tog upp KL1333 i blodcirkulationen inte visade någon tydlig förändring på skalan medan de tre andra patienterna, med ett upptag på över 4 500ng/mL, fick tydliga utslag på skalan. Vi understryker att denna signal är osäker och baserar sig, liksom de andra kliniska iakttagelserna, på data från för få observationer för att säkra slutsatser ska kunna dras.

Minskad trötthet följer exponering av KL1333



Källa: Abliva

Ytterligare en faktor som stärker vår tro på att KL1333 kan ha potential i behandlingen av PMD är det funktionella test som patienterna utförde i studien, ett 30 Second Sit to Stand-test. Fem av patienterna visade efter 10 dagars behandling upp en förbättring

jämfört med placebo på i snitt 2 repetitioner under den period av 30 sekunder som testet varade. Denna förbättring kan tyckas liten för en frisk person men för en PMD-patient kan det utgöra en stor skillnad.

Abliva räknar med att släppa ytterligare resultat från sin studie i slutet av juni på ett virtuellt möte med United Mitochondrial Disease Foundation (UMDF), en amerikansk intresseorganisation för personer som lider av primära mitokondriella sjukdomar.

Förberedelser inför avgörande fas 3-studie

Inför en registreringsgrundande fas 2/3-studie, som bolaget hoppas kunna dra igång före årsskiftet, återstår en rad förberedelser. Förutom att säkerställa finansiering av studien, antingen i ett eller flera steg, ska bolaget fastställa och optimera de kriterier som avgör vilka PMD-patienter som ska tillåtas i studien, de så kallade inklusionskriterierna. Bolaget avser att inrikta sin studie mot två olika spektra av primär mitokondriell sjukdom, MELAS-MIDD och KSS-CPEO, som sinsemellan och även inbördes kan ha olika förlopp och heterogen bakgrund.

Bolaget ska också i samarbete med läkemedelsmyndigheterna fastställa det kliniska effektmått som i första hand ska avgöra om KL1333 har effekt på patienterna. Abliva räknar med att ett förkortat NeuroQoL-formulär ska ligga till grund för de patient-rapporterade upplevelser som FDA ska ta ställning till innan ett godkännande kan beviljas.

Tidigare studier på PMD-patienter har använt ett så kallat six minute walk test (6MWT), som ännu inget bolag med läkemedelsprojekt inom PMD har lyckats visa tillräcklig effekt på. Förhoppningen är att ett patient-rapporterat utfall (Patient Reported Outcome, PRO) bättre fångar upp minskade trötthet och hur det påverkar patientens normala dagliga aktiviteter efter en längre tids behandling. Eftersom inga PMD-studier tidigare har använt sig av Neuro QoL pågår intervjuer med patienter och deras läkare för att utforma detaljerna.

Vi räknar med att studien rekryterar sin första patient i början av 2022, att alla 150 patienter är rekryterad efter 9–12 månader och att behandlingen av patienterna pågår under 12 månader. Bolaget kommer parallellt med studien även bedriva en studie på toxikologi under en längre period än de 15 dagar som första studien har redovisat.

Förhoppningen är att kunna inkludera både amerikanska och europeiska kliniker i en och samma studie, vilket förutsätter att myndigheterna i de olika områdena inte ställer alltför olika krav på studiens utformning. Vår grundläggande tro är att bristen på behandlingsalternativ för denna lilla patientgrupp ger förutsättningar för att läkemedelsmyndigheterna kan sträcka sig långt för att gå med på att låta en studie starta utan att en förutvarande Proof-Of-Concept

kan visas upp. Den första delen av studien kommer inriktas på att hitta en individuellt optimal dosering utifrån maximal tolererad dos inom ett förutbestämt intervall. Detta korta, accelererade utvecklingschema för ett läkemedel kan ses mot bakgrund av det stora medicinska behov som finns för patienter som lider av dessa sällsynta sjukdomar.

Finansiering återstår för ny ledning

Abliva meddelade i januari att bolaget utser Dr Ellen Donnelly till ny VD efter Erik Kinnman, som lämnade bolaget i februari. Ellen Donnelly kommer närmast från en kort tjänst som VD både för Division of Epigenetics of Juvenescence Ltd och för Juvenescence portföljbolag Souvien Bio, som befinner sig i tidig utveckling av läkemedel för neurodegeneration. Dessförinnan var Ellen Donnelly VD för Modus Therapeutics under åren 2017–20 och har också ett förflutet på chefspositioner inom Pfizers CNS-forskning. Vi uppfattar att rekryteringen av Ellen Donnelly är ett steg på vägen att skapa ett bolag med större förankring på den amerikanska marknaden, både inför kapitalanskaffning och kliniska studier.

Donnellys stora uppgift framöver blir att hitta finansiering för att genomföra den nya studien. Bolaget har uppskattat kostnaden för denna studie till 30–40 miljoner dollar, eller 250–350 miljoner kronor. Detta är en begränsad investering om investerarna tar i beaktande att den kan räcka hela vägen fram till en ansökan om godkännande för KL1333, men på andra sidan är det en stor investering i förhållande till bolagets nuvarande börsvärde på 300 miljoner kronor.

Finansiell diskussion och värdering

Vi har i värderingen av Abliva antagit att bolaget emitterar aktier för ytterligare 250 miljoner kronor i år och 100 miljoner kronor näst år. Vi har satt emissionskursen till 70 öre. Totalt skulle bolaget då behöva emittera drygt 500 miljoner nya aktier, en stor utspädning från nuvarande antal på 403 miljoner aktier. Med tanke på osäkerheten kring en förestående stor nyemission behandlar vi Abliva i en nuvärdesberäkning med ett relativt högt avkastningskrav, 15 procent, som kan sänkas när väl först steget i en nyemission för att finansiera fas 2/3-studien är genomfört.

I en långsiktig värdering av KL1333 bör man utöver detta räkna med ytterligare en större nyemission för att avspegla marknadsinvesteringar 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 (se tabell på nästa sida).

Antagande vid framräkning av försäljningsprognos

I vår värdering av Abliva-aktien utgår vi från ett 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 del av denna population kommer att medicineras. I våra prognoser har vi därför satt bolagets målgrupp till 28 procent av de 42 000.

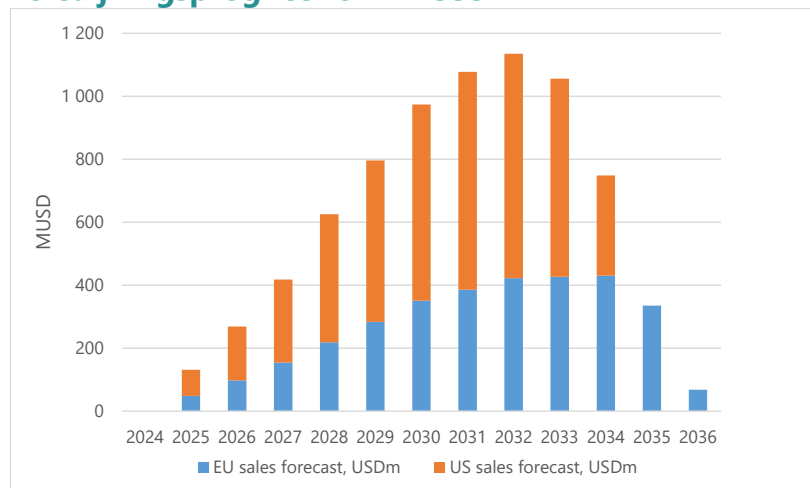
Prissättning av läkemedel för sällsynta sjukdomar (särsläkemedel) är ett svårbedömt kapitel. Priser på uppemot 500 000 dollar per patient och år kan noteras för genterapi-baserade behandlingar. Några enzymhämmare säljer för upp till 250 000 dollar per patient och år. I en undersökning publicerad 2019 låg snittpriset för Orphan Drugs under 2017 i USA på 123 000 dollar per patient och år¹. 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 beräkning 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 möjligt är också att bolaget licensierar sitt preparat till ett bolag med redan etablerade försäljningskanaler. I prognoserna nedan utgår vi från att KL1333 får 7 års marknadsexklusivitet i USA och 10 års marknadsexklusivitet i EU.

Vår värdering av bolagets övriga tillgångar, i första hand NV354 och NeuroSTAT, präglas av frånvaron av finansiering och begränsad kliniska data. Positiva besked om finansiering eller försäljning av dessa för projekt ser vi som en ren uppsida för aktien.

¹ The Rise of Orphan Drugs, America's Health Insurer Plans, September 2019

Försäljningsprognos för KL1333



Källa: Analysguidens prognoser

Antaganden vid nuvärdesberäkning av KL1333

| MSEK (om inte annat anges) | 2020 | 2021p | 2022p | 2023p | 2024p | 2025p | 2026p | 2030p | 2031p | 2034p |
|--|----------|---|-------------|------------------|-------------|-------------|--------------------------|-------------|--------------|-------------|
| Kostnader, utveckling av KL1333 | -41 | -30 | -189 | -50 | 0 | 0 | 0 | | | |
| Milstolpar till Yungjim Pharma | 0 | -10 | -40 | -34 | 0 | -253 | -100 | 0 | | |
| 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 |
| Andel av svårt sjuka som får behandling | | | | | | 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 |
| Andel av svårt sjuka som får behandling | | | | | | 5% | 10% | 55% | 60% | 65% |
| Försäljning EU, MUSD | | | | | | 30 | 61 | 350 | 386 | 431 |
| Total försäljning, MUSD | | | | | | 113 | 231 | 974 | 1 078 | 749 |
| EBIT, MSEK | -60 | -87 | -243 | -257 | -588 | -477 | 871 | 6 416 | 6 938 | 5 438 |
| Nettoreultat, MSEK | -60 | -87 | -243 | -257 | -588 | -477 | 871 | 5 133 | 5 551 | 4 350 |
| Riskjusteringsfaktor | | | 1,00 | 0,40 | 0,26 | 0,23 | 0,23 | 0,23 | 0,23 | 0,23 |
| Nuvärdesberäkning av KL1333, MSEK | 2 035 | | | -78 | -101 | -64 | 101 | 341 | 321 | 165 |
| Utslaget per aktie | 2,2 SEK, | efter nyemission 1 till teckningskurs SEK | 0,70 | | | | Totalt antal aktier, mln | | 914 | |
| | 1,7 SEK, | efter nyemission 2 till teckningskurs SEK | 4,00 | | | | Totalt antal aktier, mln | | 1 180 | |
| SEK/USD | 8,4 | | | | | | | | | |
| Diskonteringsfaktor | 15% | | | | | | | | | |
| Skattesats | 20% | | | | | | | | | |
| Positiv fas 1 | 100% | | | | | | | | | |
| Lyckosam fas 2/3 | 26% | | | | | | | | | |
| Lyckosam ansökan | 90% | | | | | | | | | |
| Akkumulerad sannolikhet | 23% | | | | | | | | | |

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. Sjukdomen kan också orsakas av genetiska förändringar i cellkärnans DNA.

En av de vanligaste mutationerna, m.3243A>G, påträffas och kommer att orsaka sjukdom hos ca 3,5 födselar per 100 000 invånare. I en befolkning på 10 miljoner skulle det alltså innebära att 350 har en sjukdom orsakad 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-modulatoren 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 uttröttbarhet, 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 uttröttbarhet, 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 t ex 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 symptom 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 symptomen 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.

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 molekyklass 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 nikotinamidadeninukleotid (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.

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-modulatorn 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.

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