

## Plan klarnar inför slutfas

### Abliva närmar sig avgörande studie med KL1333

Konturerna klarnar för Ablivas registreringsgrundande fas 2/3-studie för KL1333 på patienter med primär mitokondriell sjukdom. Patienterna kommer att ges upp till dubbelt så höga doser som i fas 1b-studien, vilket signalerar att ledningen inte är orolig för biverkningsprofilen och att den preliminära effekt som uppvisades i fas 1b kan förstärkas i en ny studie.

### Dubbla effektmått på energibrist

Ablivas studie är tänkt att genomföras på 120-180 patienter med mutationer på mitokondriellt DNA inom patientgruppen MELAS. Studien skjuter in sig på två olika primära effektmått för energibrist: dels en patientskattning av upplevd utmattning, dels ett funktionellt test på muskelstyrka vid upprepad kroppsövning. Båda måtten utvärderas efter tolv månaders dubbel-blindad behandling.

De flesta registreringsgrundande studier använder ett primärt effektmått, som ligger till grund för ansökan om tillstånd att sälja ett nytt läkemedel. Inom det mitokondriella sjukdomsspektrumet märker vi dock en mer varierad konstruktion av effektmått, som i bästa fall kan tillåta Abliva att söka ett godkännande även om endast ett av de två effektmåttet utfaller positivt i studien.

### NV354 tar steg mot test på människa

Abliva meddelade nyligen att bolaget slutför sina prekliniska tester på NV354, bolagets andra läkemedelskandidat. Planen är att inleda studier på friska frivilliga under nästa år. NV354 är en så kallad pro-drog av succinat, en kemisk beredning för att få det kroppsegna energisubstratet succinat att ta sig över cellens membran för att hjälpa patienter med den dödliga sjukdomen Leighs syndrom.

### Finansiering av ny studie återstår att säkra

Nu återstår för ledningen att hitta finansiering för att säkra genomförandet av KL1333-studien. Vi beräknar att bolagets kassa uppgår till 35 miljoner kronor vid årets slut om inte finansiärer skjuter in nytt kapital dessförinnan. Vi uppskattar att ledningen söker cirka 300 miljoner kronor hos institutionella investerare.

Vi kopplar den senaste tidens svaga kursutveckling till detta omfattande överhäng av nya aktier. I vårt perspektiv dominerar den unika möjligheten att genom en begränsad investering flytta KL1333 med status som sär-läkemedel mot ett marknadsgodkännande under 2025. Motiverade värde för bolaget, som delvis är en funktion av kursen på nyemissionen, uppgår till 1,6 kronor.

### Abliva

#### Analys

Datum 6 oktober 2021  
Analytiker Sten Westerberg

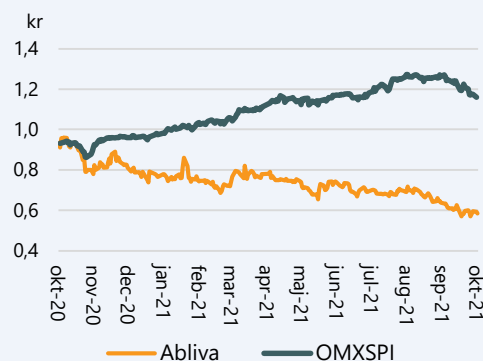
#### Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling  
Styrelseordförande David Laskow-Pooley  
Vd Ellen K. Donnelly  
Noteringsår 2013  
Listning Nasdaq Stockholm  
Ticker ABLI  
Aktiekurs 0,55 kr  
Antal aktier, milj. 403,0  
Börsvärde, mkr 302  
Nettokassa 2021p, mkr 35

Webbplats

[www.abliva.com](http://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	-81	-150
Nettoresultat	-77	-60	-81	-150
Vinst per aktie	-0,5 kr	-0,1 kr	-0,2 kr	-0,4 kr
Rörelsemarginal	neg	neg	neg	neg
Likvida medel	58	62	348	199
Nyemission	108	87	398	0
Direktavkastning	0%	0%	0%	0%

Källa: Bolaget, Analysguiden

## Investeringstes

### Sällsynta sjukdomar söker bot

Abliva bedriver läkemedelsforskning inom en grupp av olika primära mitokondriella sjukdomar (PMD). Mitokondrierna kallas också för cellens kraftverk och de sjukliga tillstånden bottnar ofta i svåra metabola störningar, som ibland går att koppla till mutationer och genförändringar. Sjukdomsförloppet startar ofta tidigt i livet och sänker markant livskvaliteten för de drabbade.

KL1333 utvecklas för behandling av PMD-patienter med mitokondriella DNA-mutationer, varav den största gruppen utgörs av MELAS-MIDD, ett syndrom kopplat till mutationen m.3243A>G. Syndromet drabbar ca 20-30 personer per miljon invånare. Det finns i dagsläget ingen annan dokumenterat effektiv behandling som på liknande sätt kan höja energiproduktionen hos dessa svaga patienter, vilket skapar ett stort underliggande medicinskt behov.

### Lovande resultat i fas 1-studie

Bolagets styrka vilar i hög grad på en relativt stor dokumentering av substansens säkerhet och dosering i fas 1. I denna data ingår också effekt på åtta PMD-patienter under tio dagars dosering av 50 mg eller placebo. Dessa data visar en positiv trend på både muskeltrötthet och allmän utmattning (fatigue):

- Antydning till ökad effekt med högre exponering i blodet av KL1333,
- Positiv trend för tre olika placebo-kontrollerade mätskalor,
- Biverkningar som kan lösas med annan dosering,
- Tydligt medicinskt behov i en liten grupp av patienter.

### Kortsiktiga utmaningar och långsiktig potential

I diskussioner med FDA har Abliva fått klartecken att inrikta sig på en registreringsgrundande fas 2b/3-studie för att testa om KL1333 kan godkännas för försäljning. Kostnaden att genomföra denna studie på 120-180 patienter uppskattas av bolaget till 30–40 miljoner dollar, pengar som i dagsläget saknas.

För denna begränsade summa har aktieägarna möjligheten att flytta fram KL1333 på basis av fas 1-data mot en möjlig lansering under 2025. Vår prognos för MELAS-populationen som kan komma i fråga för behandling uppgår till minst 12 000 patienter i USA och EU, vilket motsvarar en framtida marknad på ca 1,5 miljarder USD.

Med hänsyn tagen till utspädande nyemissioner ser vi ett motiverat värde för aktien på 1,6 kronor, klart över dagens aktiekurs. Sannolikhet för lansering 2025 uppskattar vi till 23 procent.

## Plan för KL1333-studie klar

Ablivas plan för en registreringsgrundande fas 2b/3-studie med KL1333 är avhängig att bolaget hittar finansiering men i övrigt är detaljerna för studiens genomförande långt hunna. I ett möte med bolagsledningen nyligen framkom att de avser att stegvis öka dosen i fas 2/3-studien ända till 100 mg jämfört med dosen i fas 1 som var 50 mg. Dosen delas upp på två tillfällen per dag för att minska förekomsten av biverkningar på mage-tarm.

Studien ska rekrytera 120-180 patienter och bolaget räknar med att klara av detta under en 12-månadersperiod. Studien skulle då i bästa fall vara färdigrekryterad under första halvan av 2023. Därefter ska patienterna stå på behandling i 12 månader med kontinuerlig utvärdering av två primära effektmått, utmattning (fatigue) och muskelsvaghet (muscle weakness). En första utvärdering görs ungefär halvvägs in i studien och ett slutligt resultat kan vara klart under 2024. I vårt huvudscenario har KL1333 23 procents chans att lansera under 2025.

### Tvådelat effektmått kan öka chans till lyckat utfall

Studiens protokoll ska innehålla två primära effektmått. Den ena måttet är en patientskattning av upplevd trötthet (fatigue). Denna skala baseras på tidigare skalor för patienter med neurologiska sjukdomar men har omarbetats av Abliva tillsammans med en specialist för att bättre väga in just de symptom på trötthet som patienter med primär mitokondriell sjukdom (PMD) upplever. Formuläret innehåller ett antal frågor där patienten får skatta sin upplevelse av trötthet, en mycket påtaglig känsla för PMD-patienter.

Det andra primära effektmåttet utgörs av ett funktionellt test av patientens muskeltrötthet. Patienten reser sig från en stol och sätter sig igen på kommando av prövningsledaren, ett så kallat 30 second Sit-To-Stand (STS) test. Patientens förmåga till denna rörelse kan variera kraftigt beroende på diagnos. En stroke-patient kan under en minut klara så lite som 8 gånger STS medan en ung frisk man i genomsnitt klarar 50 gånger under en minut.

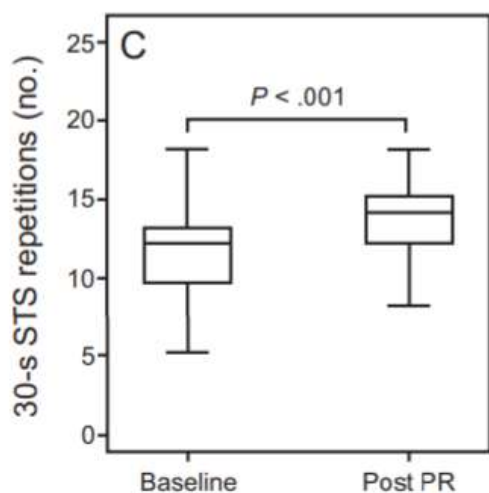
I patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom varierade förmågan i ett 30-sekunderstest mellan 5-15 gånger STS med ett snittvärde på 10<sup>1</sup>. Mot bakgrund av denna siffra kan Ablivas resultat på 5 av 6 patienter i fas 1b framstå som mycket lovande, nämligen att under endast 10 dagar av behandling förbättra antalet STS med drygt 2 jämfört med 0,5 i placebo (se bild nedan).

I en annan studie på patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) visade 96 personer en förmåga på 10-15 STS vid studiens indelning med ett genomsnitt av 12. Efter en period av rehabilitering av lungorna förbättrade patienterna antalet sit-to-stand med i

<sup>1</sup> Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012; 7:537-42.

genomsnitt två gånger under ett 30-sekunderstest, vilket ansågs som en kliniskt meningsfull förbättring (se bild nedan).

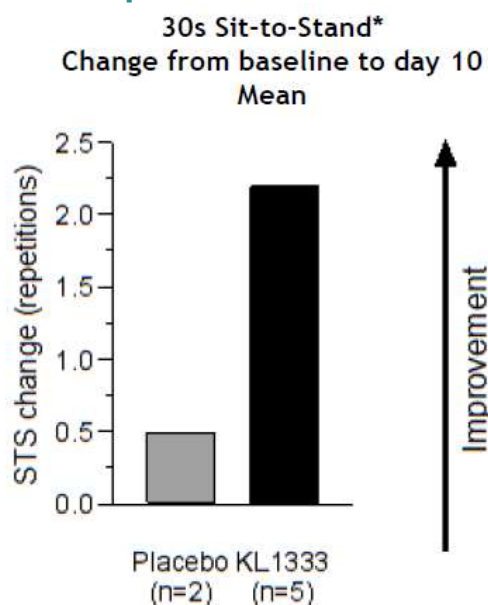
### Antal STS under trettio sekunder hos KOL-sjuka



Källa:

Zanini et al, Respiratory Care October 2019, 64 (10) 1261-1269 (Post PR = Efter fyra veckors rehabilitering av lungan)

### Utfall för KL1333 på STS 30s i fas 1b



\*) En av de sex patienterna som fick KL1333 genomförde inget STS-test och exkluderades.

### Dubbla primära effektmått inom PMD

Registreringsgrundande studier innehåller som regel endast ett primärt effektmått, t ex överlevnad hos cancerpatienter eller antal infarkter hos hjärtkärl-sjuka, men det finns undantag från den regeln. Studier på primär mitokondriell sjukdom har en historik av att ibland inkludera två primära effektmått, såsom Abliva avser att göra.

En stor fas 3-studien som presenterades av Stealth Therapeutics i december 2019 på patienter med primär mitokondriell myopati

(PMM), en nedbrytning av muskler hos patienter med skadade mitokondrier, kombinerade dels ett funktionellt mått, sex minuter av gång (Six Minutes Walk Test, 6MWT) med ett patientskattat mått på trötthet (PMMSA). Denna studie lyckats inte påvisa en förbättring i 6MWT efter 24 veckors behandling jämfört med placebo.

I den 200 PMM-patienter stora STRIDE-studien som Reneo Pharmaceuticals just nu rekryterar till utgörs det primära effektmåttet av ett funktionellt 12-minuters gångtest (se nedan). Skillnaden mellan baseline och behandling avgörs efter 24 veckors behandling.

En möjlig positiv effekt av att Abliva väljer ett dubbelt primärt effektmått kan vara att studien skulle fungera som registreringsgrundande även om ett av måtten inte klarar att visa positiv effekt. Skulle båda effektmåtten vara positiva tror vi att det kan avspegla sig i ett bredare godkännande. Denna konsekvens skulle i så fall skilja designen i studien från så kallade 'coprimary endpoints', som behöver vara positiva i båda fallen för att studien ska kunna sägas ha nått sitt mål.

## Konkurrerande projekt på mitokondriell sjukdom

Projekt	Företag	Fas	Typ	Tid	Antal pt.	Primary readout	Effekt-mått
REN001	Reneo Pharmaceuticals	Fas 2/3	PMM*	24 veckor	200	2023	12MWT
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
CY6463	Cyclerion Therapeutics	Fas 2a	MELAS	29 dagar	20	November, 2021	Safety
Sonlicromanol	Khondrian BV	Fas 2	MELAS	29 dagar	27		Kognitiva funktioner

\*) Primär Mitokondriell Myopati

Källa: clinicaltrials.gov, bolagens kommunikation

## Reneo inleder fas 2b-prövning

Reneo Pharmaceutical (NASDAQ: RPHM) är ett bolag verksamt inom utveckling av läkemedel mot sällsynta mitokondriell sjukdomar. Bolaget meddelade i juli att den första patienten doserats i STRIDE-studien, en registreringsgrundande studie utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av REN001 hos patienter med primär mitokondriell myopati (PMM), alltså ett delvis annorlunda område än Abliva. Reneo värderas till 215 miljoner USD med en kassa på 167 miljoner USD vid utgången av det senaste kvartalet. Denna värdering är baserad på REN001-projektet, som även utvärderas i ett par andra indikationer än PMM.

REN001 är en så kallad PPAR $\delta$ -agonist, som påskyndar omvandlingen av fett och glukos till energi i patientens mitokondrier. Substansen ges 100 mg en gång dagligen under de 24 veckor som STRIDE pågår. Cirka 200 vuxna patienter med PMM orsakad av

förändringar i mitokondriell DNA förväntas delta och ett första topline-resultat kan komma 2023.

Det primära effektmåttet i STRIDE är förändringen i avstånd som patienten hinner gå under ett 12-minuters gångtest, alltså ett funktionellt effektmått. Sekundära effektmått utgörs av två olika förändringar i patientskattad utmattning och trötthet. Vi noterar att bolaget registrerade STRIDE-studien på [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) i september 2020 och att första patient under behandling beräknades till början av 2021. I juli i år informerade bolaget att första patient var behandlad i studien, vilket möjligen illustrerar en viss tidsåtgång som stora studier på sällsynta patientgrupper ofta är förknippad med innan rekryteringen tar fart.

### STRIDE-beslut baserat på fas 1-studie

Reneo Pharmaceuticals baserade sitt beslut att inleda STRIDE på en 12-veckors fas 1b-studie på 23 patienter med PMM som slutfördes 2020. En majoritet av patienterna gick sedan vidare för att delta i en 36-veckors förlängning av behandlingen. Jämfört med baseline visade patienterna, som alla fick REN001 under 12 veckor, en genomsnittlig ökning med 104 meter i ett 12-minuters gångtest (12MWT) och en ökning i syreförbrukning (VO2).

## Finansiell diskussion och värdering

I värderingen av Abliva har vi antagit att bolaget före årets slut emitterar aktier för 318 miljoner kronor, eller 37 miljoner USD, till en kurs på 55 öre, strax under nuvarande börskurs. Det skulle innebära en nyemission av 577 miljoner aktier utöver de 403 miljoner som i dagsläget är emitterade. Denna transaktion är betydande och osäkerheten om transaktionen är troligen en förklaring till aktiekursens kräftgång under året. Eventuellt besked om denna nyemission emotses med stort intresse från bolagets aktieägare.

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 steget 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 nedan).

### Scenario för 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 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 i fråga för medicin. I våra prognoser har vi därför satt bolagets målgrupp, Target Patient Population, till 28 procent av 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 enzyminhämmare 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 år<sup>2</sup>. 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 tack vare sin status som särsläkemedel får 7 års marknadsexklusivitet i USA och 10 års marknadsexklusivitet i EU.

## Övriga tillgångar saknar finansiering

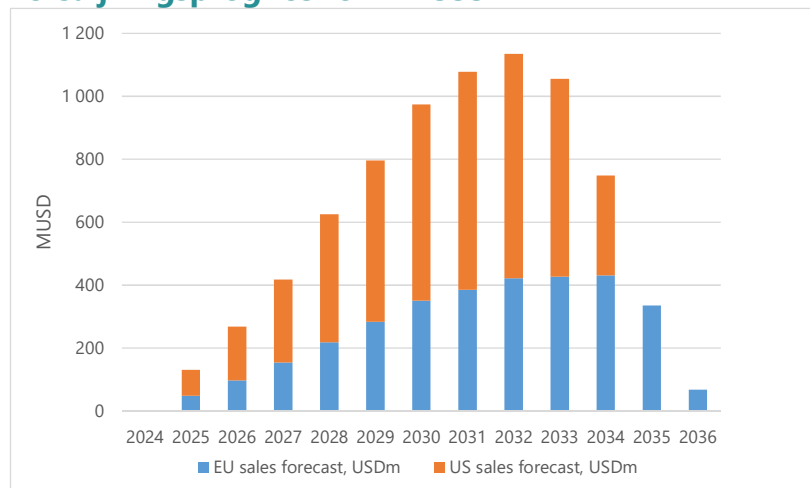
Vår värdering av bolagets övriga tillgångar, i första hand NV354 och NeuroSTAT, präglas av frånvaron av finansiering och begränsad kliniska data. Positiva besked om finansiering eller försäljning av dessa för projekt ser vi som en ren uppsida för aktien. Nyligen meddelade bolaget att NV354, en prodrog av det kroppsegna energisubstratet succinat, har slutfört sina prekliniska studier och att planen är att inleda studier på friska frivilliga nästa år. Med tanke på Ablivas låga marknadsvärde är det inte orimligt att aktiemarknaden under loppet av nästa år börjar sätta ett värde på NV354.

Tills vidare kvarstår bolagets uppgift att finansiera en registreringsgrundande studie för KL1333 och i vår värdering av bolaget överskuggar denna uppgift andra värden i bolaget.

---

<sup>2</sup> 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
Kostnader, utveckling av KL1333	-41	-20	-111	-100	-20	0	0		
Milstolpar till Yungjim Pharma	0	0	-20	-67	0	-265	-100	0	
<b>Beräkning för den amerikanska marknaden</b>									
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
Försäljningspris, USD/patientår						151 500	153 015	159 228	160 820
<i>Andel av svårt sjuka som får behandling</i>						10%	20%	65%	70%
Försäljning USA, MUSD						83	170	623	692
<b>Beräkning för den europeiska marknaden</b>									
Antal patienter inom målgruppen	5	per	100 000	invånare, totalt		25 000	25 000	25 000	25 000
Antal möjliga patienter att behandla	28%	av målgruppen				7 059	7 059	7 059	7 059
Försäljningspris, USD/patientår						85 850	86 709	90 229	91 132
<i>Andel av svårt sjuka som får behandling</i>						5%	10%	55%	60%
Försäljning EU, MUSD						30	61	350	386
<b>Total försäljning, MUSD</b>						<b>113</b>	<b>231</b>	<b>974</b>	<b>1 078</b>
EBIT, MSEK	-60	-81	-150	-341	-629	-498	898	6 646	7 186
Nettoresultat, MSEK	-60	-81	-150	-341	-629	-498	898	5 316	5 749
<b>Riskjusteringsfaktor</b>			<b>1,00</b>	<b>0,40</b>	<b>0,26</b>	<b>0,23</b>	<b>0,23</b>	<b>0,23</b>	<b>0,23</b>
Nuvärdesberäkning av KL1333, MSEK	2 081			-103	-108	-67	105	354	333
Utslaget per aktie	2,1 SEK, efter nyemission 1 till teckningskurs SEK			0,55			Totalt antal aktier, mln		980
	1,5 SEK, efter nyemission 2 till teckningskurs SEK			3,00			Totalt antal aktier, mln		1 356
SEK/USD	8,7								
Diskonteringsfaktor	15%								
Skattesats	20%								
Positiv fas 1	100%								
Lyckosam fas 2/3	26%								
Lyckosam ansökan	90%								
Akkumulerad sannolikhet	23%								



## Översikt av målgruppen för KL1333

Läkemedelskandidaten KL1333 ökar cellens energiproduktion genom att återställa balansen av nikotinamidadenindinukleotid (NAD<sup>+</sup>/NADH) i den så kallade Respiratory Complex I-reaktionen. Denna balans är viktig för effektiv nedbrytning av födoämnen och vid bildandet av nya mitokondrier. Vi kan inte hitta några andra projekt med likande mekanism som är under klinisk utveckling.

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-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 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 strolkeliknande 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 symptom hos barn är attacker av svår huvudvärk med kräkningar. Epilepsi är en vanlig följd av sjukdomen som till slut övergår i medvetlöshet och svåra neurologiska tillstånd. Attackerna kan vara några timmar ända upp till ett par dagar.

Kearns-Sayres syndrom (KSS), en annan av de genetiska sjukdomarna 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.

## 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  $\beta$ -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 återställer balansen av de två formerna av intracellulärt nikotinamidadenindinukleotid (NAD<sup>+</sup>/NADH), ett koenzym som är centralt för mitokondriernas och cellernas energimetabolism. I prekliniska studier har substansen visats öka mitokondriens energiproduktion, minska ansamlingen av

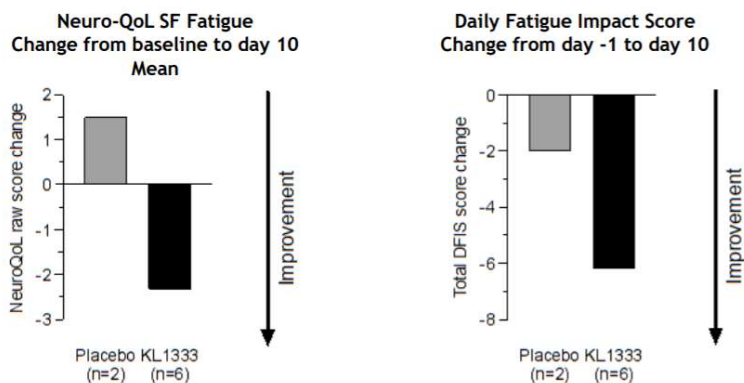
laktat, motverka bildandet av fria syreradikaler och förmedla långsiktiga positiva effekter på energimetabolismen.

NAD<sup>+</sup> och dess reducerade form NADH är regulatorer av intracellulär redox-homeostas, energimetabolism och flera andra signalvägar i cellen. NAD<sup>+</sup> kan framställas av cellen de novo eller via räddningsvägar (salvage pathways) när cellen förbrukar stora mängder energi. NAD<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> genom oxidering av den reducerade grundformen NADH. Därigenom påverkas den intracellulära kvoten NAD<sup>+</sup>/NADH positivt, vilket höjer cellens energiproduktion och stimulerar till produktion av nya mitokondrier. På grund av de dysfunktionella mitokondrierna är kvoten NAD<sup>+</sup>/NADH låg hos patienter med primära mitokondriella sjukdomar.

I somras presenterade Abliva resultat från en fas 1- studie med KL1333 på friska frivilliga. Studien innehöll också en avslutande fas 1b-del på åtta patienter med olika former av primär mitokondriell sjukdom (Primary Mitochondrial Disease, PMD) Studiens primära syfte uppnåddes, alltså att KL1333 visade gynnsam säkerhetsprofil, vilket 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 detta genom att dela upp dosen på två eller tre tillfällen per dag.

## KL1333 visar effekt på trötthet i fas 1-studie



Källa: Abliva

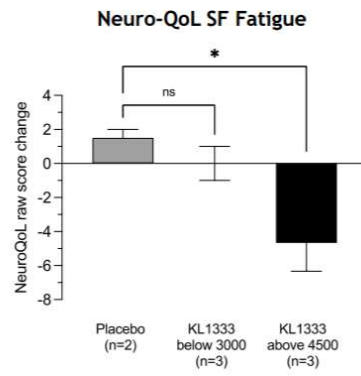
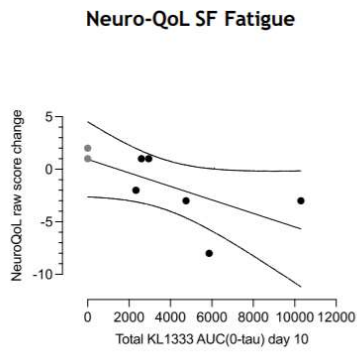
Quality of Life in Neurological Disorders Short Form, eller Neuro QoL SF, är ett protokoll där patienten själv uppskattar olika symptom av trötthet i åtta olika frågor graderade 1–5. Diagrammet på föregående sida visar att de två patienter som inte fick KL1333 uppgav enligt skalan att de upplevde något 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 i andra terapeutiska sammanhang, 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

## Disclaimer

Aktiespararna, [www.aktiespararna.se](http://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