ABLIVA Delivering mitochondrial health

Nyhetsbrev

December 2021

Vi firar våra framgångar då vi tar farväl av 2021

I november fick vi ett godkännande av vår Investigational New Drug (IND)-ansökan för KL1333 från den amerikanska tillsynsmyndigheten, FDA. Detta är viktiga nyheter på många fronter. För det första utför FDA en detaljerad och rigorös granskning av alla data som stödjer programmet. Deras godkännande indikerar att de icke-kliniska, kliniska och läkemedelsframställningsdata för KL1333 är tillräckliga för att motivera att läkemedlet doseras i friska frivilliga och, med tanke på våra fas 1-data, i allvarligt sjuka patienter med primära mitokondriella sjukdomar. IND-godkännandet innebär att FDA kommer att göra det möjligt för oss att gå vidare med den planerade studien i USA, viktigt inte bara med tanke på det stora antalet patienter som bor där, utan också för att det är fördelaktigt när det gäller prissättning och tillgång. Kommentarerna från FDA kommer att vara avgörande när vi slutför protokollet och skickar in det för utvärdering till läkemedelsmyndigheterna i andra länder.

Vår kommande fas 2/3-studie, som vi nyligen gett namnet FALCON, kommer att bli en banbrytande studie i många avseenden. I studien kommer vi att testa KL1333, en ny substans och en ”förstklassig” molekyl (den första molekylen med denna verkningsmekanism som ska testas i patienter). Vi kommer att utvärdera effekten av KL1333 med två primära effektmått, ett funktionellt effektmått samt ett utväreringsmått för svår trötthet och utmattning. Under året genomförde vi en studie som validerar metoden för att mäta mitokondriell trötthet. Detta arbete resulterade i ett specifikt och skräddarsytt frågeformulär för de patienter som kommer att delta i studien. Läs mer i intervjun med vår medicinska chef Magnus Hansson.

I det här numret lyfter vi också fram vårt andra program i portföljen, NV354, och den förödande barnsjukdomen Leighs syndrom.

Teamet på Abliva samlades förra veckan för att fira ett framgångsrikt år och den kommande högtiden med en julfika. Då fick vi också chansen att fira Matilda Hugerth, vår chef för kliniska och regulatoriska frågor, som kommer att lämna oss i slutet av året. Matildas inflytande på Abliva under de senaste sex åren sträckte sig över många discipliner, terapeutiska områden och projekt, och vi är oerhört tacksamma för hennes engagemang, passion och hennes vänskap. Jag hoppas att ni tillsammans med mig önskar Matilda lycka till i hennes nya roll.

Nu över till julfirandet! God jul och gott nytt år!

Ellen Donnelly
VD

"Från våra tidigare studier vet vi att vi har en stark läkemedelskandidat i KL1333, och vi ser fram emot att kunna undersöka dess effekt hos patienter under en kliniskt relevant tidsperiod"

Publicerad av BioStock den 15 december 2021

Abliva om IND-godkännandet från FDA

För några veckor sedan godkände det amerikanska läkemedelsverket FDA Ablivas ansökan om klinisk prövning, en s.k. Investigational New Drug application, för KL1333. Beslutet möjliggör starten av en registreringgrundande fas II/III-studie där de första patienterna ska rekryteras 2022. BioStock kontaktade Magnus Hansson, CMO & VP Preclinical and Clinical Development, för en kommentar.

Lundabaserade Abliva utvecklar behandlingar för sällsynta primära mitokondriella sjukdomar. Bolaget har numera två projekt i klinisk fas – NV354 och KL1333. NV354 förbereds för att inleda sin första studie i människa och utvecklas som en kronisk oral behandling av Leighs syndrom, en allvarlig mitokondriell sjukdom som främst drabbar små barn.

KL1333, som befinner sig i de senare stegen av sitt kliniska program, riktar sig till en undergrupp av vuxna patienter med primära mitokondriella sjukdomar som lider av flera försvagande symtom, inklusive svår kronisk trötthet och utmattning samt myopati. Kandidaten har tidigare utvärderats i både friska frivilliga och patienter med goda resultat. Därtill har KL1333 beviljats särläkemedelsklassificiering i såväl USA som Europa.

CMO om FDAs godkännande

Under 2021 har bolaget uppnått flera milstolpar inom projektet, varav den senaste är den mest avgörande. Detta då det amerikanska läkemedelsverket FDA godkände Ablivas IND-ansökan för KL1333, vilket gjorde det möjligt att starta en registreringsgrundande fas II/III-studie där de första patienterna som ska rekryteras 2022. Läs mer här.

BioStock har talat med Magnus Hansson, CMO & VP Preclinical and Clinical Development, på Abliva, för att få hans syn på FDAs godkännande och på vad vi kan förvänta oss under de kommande månaderna när bolaget nu accelererar mot fas II/III-studien.

Magnus, kan du börja med att berätta varför IND-godkännandet är så viktigt för Abliva?

– IND är en kvalitetsstämpel för KL1333-programmet och validerar inte bara det hårda arbete som teamet lagt ner utan även de intellektuella kapital och fingertoppskänsliga beslutsfattande som ingår i att utforma hela utvecklingsprogrammet, såväl de icke-kliniska som de kliniska delarna.

– Från våra tidigare studier vet vi att vi har en stark läkemedelskandidat i KL1333, och vi ser fram emot att kunna undersöka dess effekt hos patienter under en kliniskt relevant tidsperiod. IND-beskedet innebär att vi fått grönt ljus för att starta studien i USA och vi planerar att expandera till andra länder så snart vi kan.

Forts. på nästa sida

Ditt team har valt två primära effektmått för KL1333 i den kommande studien, som gör att ni kan bedöma effekten av KL1333 på flera aspekter av sjukdomen inklusive svår kronisk trötthet och utmattning och muskelsvaghet. Kan du utveckla det här?
– Svår kronisk trötthet och utmattning är det vanligaste och mest försvagande symptomet hos patienter med mitokondriella sjukdomar och muskelsvaghet, eller myopati, kommer tätt därefter. Dessa symptom gör det mycket svårt för patienten att leva ett normalt liv.

– De två sjukdomsuttrycken mäts på olika sätt, och genom att inkludera båda som primära effektmått har vi optimerat chansen att fånga upp potentiella förbättringar av antingen svår kronisk trötthet och utmattning eller myopati efter dosering med vår läkemedelskandidat KL1333.

Vad kan du berätta om den kommande globala registreringsgrundande studien, när det gäller tidslinjer, antal patienter och var den kommer att utföras?
– Studien kommer att vara en randomiserad, dubbelblindad och placebokontrollerad studie på upp till 180 patienter med primära mitokondriella sjukdomar. De inkluderade patienterna kommer alla att ha en mutation i mitokondriernas eget DNA (mtDNA) och lida av kronisk svår trötthet och muskelsvaghet.

– Sextio procent av patienterna kommer att få tabletter innehållande KL1333 och fyrtio procent kommer att få placebotabletter, som visuellt inte går att skilja från KL1333-tabletterna, två gånger dagligen i tolv månader.

– Som diskuterats tidigare kommer vi att utvärdera två separata primära effektmått, samt ett antal kompletterande sekundära effektmått. Nu när vi har fått tillstånd att starta studien i USA kommer vi att börja skicka in ansökningar som studiegodkännande i andra geografiska områden med målet att dosera vår första patient under 2022.

Mer om KL1333 och höjdpunkter för 2021

Du talar ofta om att validera ett effektmått för svår trötthet och utmattning. Vad betyder detta och varför är det viktigt?

Magnus Hansson, Medicinsk chef: -Svår trötthet och utmattning (eng. fatigue) utvärderas ofta som ett effektmått i kliniska studier med hjälp av en av ett antal erkända skalor - NeuroQol eller PROMIS är de som läkemedelsmyndigheter ser mest positivt på. De skalor som används är dock allmänna skalor som utformats för att vara relevanta inom många sjukdomsområden. Konceptuellt är detta en bra idé men kan leda till ett negativt resultat om frågorna inte är relevanta för den specifika patientpopulationen som utvärderas. Vi diskuterade detta med FDA under vårt s k pre-IND-möte och kom överens om att det skulle vara fördelaktigt att faktiskt testa och ”validera” de vanliga frågorna om svår trötthet och utmattning med faktiska patienter med mitokondriella sjukdomar.

-Denna valideringsstudie testade relevansen av specifika frågor på patienter med mitokondriell sjukdom och i slutändan valdes en liten uppsättning frågor om svår trötthet och utmattning ut, de frågor som är mest relevanta för den betungande trötthet och utmattning som just de upplever. Vi hoppas att detta, mer specifika korta formulär om svår trötthet och utmattning, kommer att öka sannolikheten för oss att få bra data från detta utvärderingsmått i vår kommande studie.

När vi kommer till slutet av 2021, vad ser du som höjdpunkterna?

Ellen Donnelly, VD: -Det är svårt att prata om höjdpunkterna 2021 eftersom det kommer bli ett endimensionellt svar om man bara tittar på ett år, och är därför bättre avbildat i tre dimensioner. Höjdpunkterna för KL1333-programmet var definitivt resultaten från patientstudien i maj och IND-godkännandet förra månaden. Vi var alla glada över den positiva feedbacken från MHRA på NV354-programmet, vilket gjorde att denna läkemedelskandidat, som upptäckts och utvecklats av teammedlemmar på Abliva, kan gå vidare till klinisk utveckling under 2022. Dessa tre milstolpar var alla avgörande för företaget eftersom vi minskade riskerna i vårt fas 2/3-program, bekräftade kvaliteten på vårt KL1333-datapaket samt tog med ytterligare en tillgång till den kliniska portföljen.

-Men, när jag tittar på 2021 är jag mest stolt över hur teamet arbetade tillsammans för att leverera dessa milstolpar – och alla andra ”grundläggande” studier och prekliniska experiment som ses som stödaktiviteter och ofta inte finns med i vår kommunikation. Vad ni inte ser när vi pratar om milstolparna är de briljanta lösningarna på dessa svåra frågor, timmarna som spenderas på att skriva FDA-briefingdokument när du hade tänkt vara på semester och konsulterna som är ”konsulter” på papperet men som lägger ner själ och hjärta i dessa program, precis som heltidsanställda på Abliva. Detta lilla team i Lund levererade lika mycket 2021 som team inom biotech i USA gör som har fem gånger så många anställda och tio gånger så mycket pengar. Om det här teamet kan leverera på det här sättet mitt i COVID och med en ny amerikansk VD, känner jag mig mycket spänd på att se vad Abliva levererar under 2022.

Publicerad av BioStock den 27 oktober 2021

Ablivas NV354 utvecklas mot dödlig sjukdom hos barn

Tidigare i höst meddelade Abliva att NV354, bolagets andra kandidat inom primära mitokondriella sjukdomar, kommer att gå vidare till klinisk fas. NV354 utvecklas i första hand som en behandling mot Leighs syndrom, en dödlig sjukdom som vanligtvis debuterar före 2 års ålder och där patienter ofta dör innan de fyller 5 år. Ablivas ledande kandidat mot primär mitokondriell sjukdom, KL1333, befinner sig redan i klinisk utveckling och med NV354 på väg dit tar BioStock en närmare titt på kandidaten.

Primära mitokondriella sjukdomar må vara sällsynta, men deras inverkan på patienterna är omfattande. Lundabaserade Abliva har gjort det till sitt uppdrag att utveckla behandlingar som kan förbättra dessa patienters liv och bolaget utvecklar nu två kandidater, KL1333 och NV354.

Primära mitokondriella sjukdomar

Men vi börjar från början. Vad är en primär mitokondriell sjukdom? Kortfattat omfattar termen en grupp sjukdomar som orsakas av genetiska mutationer som leder till att mitokondrierna fungerar dåligt. Detta orsakar i sin tur en rad försvagande symtom. Eftersom mitokondrierna är ansvariga för kroppens energiproduktion kan symtomen vara mycket allvarliga, såsom andnings- och rörelsesvårigheter.

Leighs syndrom – ett neurologiskt syndrom

Ett exempel på mitokondriell sjukdom som orsakar allvarliga symtom vilka leder till tidig död hos barn, är Leighs syndrom. Namnet kommer från den brittiska neuropatolog Archibald Denis Leigh, som var den första att beskriva syndromet i början av 1950-talet. Detta neurologiska syndrom kännetecknas av förändringar i hjärnan och tidiga symtom inkluderar återkommande kräkningar och rörelsestörningar. Senare i sjukdomsförloppet kan symtom såsom andningssvårigheter uppstå.

Dålig prognos och inga behandlingar

Även om Leighs syndrom är mycket sällsynt, enligt Socialstyrelsen drabbas 2–3 barn i Sverige per år, innebär sjukdomen en tung börda för små barn. I de flesta fall debuterar sjukdomen tidigt, redan före 2 års ålder, och för majoriteten av de drabbade är prognosen tyvärr extremt dålig. De flesta dör före 5 års ålder och närvarande saknas tillgängliga behandlingsalternativ.

NV354 återställer energiproduktionen

Med NV354 siktar Abliva på att lösa ett av de grundläggande problem i Leighs syndrom som även förekommer i andra mitokondriella sjukdomar – energiomvandling. Leigh syndrom orsakas vanligtvis av vad som kallas komplex I-dysfunktion – en funktionsstörning i det första av fem proteinkomplex i mitokondrierna som leder till försämrad energiomvandling. Målet med NV354 är att kunna återställa energiproduktionen genom att kandidaten ska fungera som en energiersättning. Detta sker genom att nyttja succinat, ett energisubstrat som redan finns i människokroppen.

Lovande resultat med NV354

Abliva har flera anledningar att glädjas åt den pågående utvecklingen av NV354. Kandidaten, och dess verkningsmekanism, är inte bara en produkt av forskning bedriven av Ablivas eget forskarlag, den har dessutom visat lovande prekliniska resultat. I september presenterade bolaget den prekliniska dokumentationen gällande NV354 för det brittiska läkemedelsverket MHRA. Mötet föll väl ut och MHRA bekräftade att det prekliniska paketet stöder dosering i människa. Det innebär att Abliva kan gå vidare med nästa steg, att ta NV354 till klinisk utveckling med målet att inleda en fas I-studie under 2022.

Det är också värt att noterat att NV354s potential, enligt Abliva, sträcker sig bortom Leighs syndrom. Bolaget har hittills nämnt två andra mitokondriella sjukdomar, MELAS och LHON, som potentiella indikationer för NV354 där kandidaten skulle göra skillnad för patienter som idag saknar behandlingsalternativ.

Abliva i (den virtuella) världen

Att kommunicera vår mission, vår strategi och våra data utåt (till patienter, läkare, investerare) är avgörande då vi arbetar för att bygga det främsta företaget inom mitokondriell medicin. Primär mitokondriell sjukdom är ett område som är okänt för många, så vi strävar efter att utbilda och informera eftersom vi jobbar mot att utveckla läkemedel för att behandla dessa patienter. Våra senaste event har bland annat varit:

Mitocon's Mitochondrial Diseases Conference 2021
15 – 16 oktober 2021.
https://youtu.be/5V3ubCOKqn8?t=1201

Aktiespararna's Kvinnokvällen Malmö
19 oktober 2021.
https://youtu.be/YdRNEbHjae4

BioStock Life Science Summit
20 - 21 oktober 2021.
https://youtu.be/OOFFrwnPj2w

Mitochondrial Medicine – Therapeutic Development
30 nov - 2 december 2021.

Abliva deltog vid den virtuella konferens, arrangerad av Wellcome Connecting Science vid Wellcome Genome Campus i Storbritannien. Ablivas medicinska chef Magnus Hansson, var inbjuden att hålla en presentation i ämnet Academia-pharma interplay in drug development, under Session 1: Mitochondrial Medicine – pharma and funding perspectives.

Kommande evenemang under 2022

22 - 24 feb
Mitochondria-Targeted Drug Development Summit

20 - 21 apr
Nordic Life Science Days

www.abliva.com