

Jakt på nya pengar

Investerare kan nå miljardmarknad

FDA:s godkännande av en fas 2b/3-studie är ett viktigt steg på vägen mot att studien med läkemedelskandidaten KL1333 ska komma igång med patientrekrytering under nästa år. Bolaget har tidigare flaggat för en kostnad på 30-40 miljoner USD för denna registreringsgrundande studie, men det är viktigt att ha i beredskap att dessa studier ofta riskerar att bli dyrare än tänkt. Patienterna som ska inkluderas är svårt sjuka och sällsynta, vilket ställer stora krav på studiens konstruktion, men mot detta ska ställas att en investering på ca 50 miljoner USD kan räcka för att nå hela vägen fram till ett godkännande för KL1333 på en sär-läkemedelsmarknad värd över en miljard USD.

Studie i två steg verkar mest trolig

Exakta detaljer om studien återstår att få bekräftade, men vi spekulerar i att Ablivas registreringsgrundande studie kan starta med cirka 120 patienter för att expandera med ytterligare 60 patienter efter att en första analys av säkerhet har gjorts, sannolikt under 2023. Studien skjuter in sig på två olika primära effektmått för energibrist hos patienter med olika syndrom från primär mitokondriell sjukdom: dels en patientskattning av upplevd utmattning, dels ett funktionellt test på muskelstyrka vid upprepad kroppsövning.

Partner ingår nytt samarbete på området

Ablivas sydkoreanska partner Yungjin Pharmaceuticals, som licensierade KL1333 till Abliva under 2017, meddelade tidigare i år att bolaget inlett ett samarbete med Curome Biosciences inom primära mitokondriella sjukdomar. Vi tolkar denna manöver som att Yungjin är stärkta av resultaten från fas 1b-studien med KL1333 och därför vill markera ytterligare närvaro på området.

Interimsanalys möjlig 2023, långsiktigt stor potential

Vi beräknar att Ablivas kassa uppgår till cirka 35 miljoner kronor vid årets slut, vilket inte tillåter att bolaget inleder fas 2/3-studien. Uppskattningsvis söker ledningen 300-350 miljoner kronor hos institutionella investerare för att kunna starta maskineriet. Den svaga kursutvecklingen förstärker bilden av lågt värderad biotech, men i det korta perspektivet ser vi inte några stora triggers. Vi förväntar oss interimsanalys från studien under 2023. Mot bakgrund av detta och den förestående finansieringen sänker vi motiverat värde till 1,3 kronor per aktie (1,6).

Abliva

Analys

Datum 23 december 2021
Analytiker Sten Westerberg

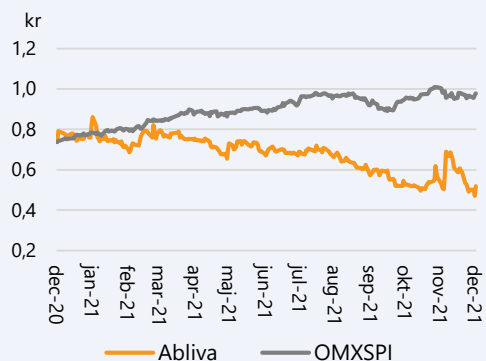
Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande David Laskow-Pooley
Vd Ellen K. Donnelly
Noteringsår 2013
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker ABLI
Aktiekurs 0,50 kr
Antal aktier, milj. 403,0
Börsvärde, mkr 202
Nettokassa 2021p, mkr 32

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	-118	-172
Nettoresultat	-77	-60	-118	-172
Vinst per aktie	-0,5 kr	-0,1 kr	-0,3 kr	-0,4 kr
Rörelsemarginal	neg	neg	neg	neg
Likvida medel	58	62	32	186
Nyemission	108	87	80	350
Direktavkastning	0%	0%	0%	0%

Källa: Bolaget, Analysguidens prognoser

Investeringstes

Sällsynta sjukdomar söker bot

Abliva bedriver läkemedelsforskning inom en grupp av sällsynta primära mitokondriella sjukdomar (PMD) med stort behov av nya medicinska behandlingar. Mitokondrierna kallas också för cellens kraftverk och de sjukliga tillstånden bottnar ofta i svåra metabola störningar, som ofta visar sig tidigt i livet och markant sänker livskvaliteten hos de drabbade.

Bolagets ledande projekt KL1333 beskrivs som en energiförhöjare, som ökar nivåerna av det intracellulära enzymet NAD⁺, positivt laddat nikotinamidenindinukleotid, inuti mitokondrierna. Den största patientgruppen utgörs av syndromet MELAS-MIDD, ett spektrum av sjukdomsfaktorer som orsakas av defekt funktion hos mitokondrierna. Syndromet drabbar ca 20-30 personer per miljon invånare och det finns i dagsläget ingen läkemedelsbehandling som är särskilt godkänd för att behandla dessa patienter.

Lovande resultat i fas 1-studier

Bolagets styrka vilar i hög grad på en relativt stor dokumentering av substansens säkerhet och dosering i fas 1a och 1b. I denna data ingår också effekt på åtta PMD-sjuka patienter under tio dagars dosering av 50 mg. Totalt har substansen testats på ca 100 friska frivilliga och patienter och den har i allmänhet tolererats väl. Data visar också en positiv trend på både muskeltrötthet och utmattning (fatigue):

- Antydning till ökad effekt med högre exponering av KL1333 i blodet,
- Positiv trend för tre olika placebo-kontrollerade mätskalor,
- Biverkningar som kan lösas med annan dosering,

Återstår att finna finansiering till stor potential

Vi tror att Abliva för diskussioner med både specialistinvestorare och healthcare-bolag för att få finansiering till sin avgörande fas 2b/3-studie. I ett första skede räknar vi med att bolaget behöver söka ca 30-35 miljoner USD för att kunna starta studien, som i ett första skede omfattar cirka 120 patienter.

För denna begränsade summa har aktieägarna möjligheten att flytta fram KL1333 på basis av lovande fas 1-data mot en möjlig lansering under 2025-26. Belöningen kan vara en marknad värd över en miljard dollar, en 20-faldig avkastning på investeringen. Med hänsyn tagen till förestående nyemission och en 12-månaders sträcka innan studien är fullrekryterad sänker vi motiverat värde för aktien till 1,3 kronor (1,6), tydligt högre än dagens värdering.

FDA-godkännande kan följas av fler

Abliva meddelande i november att bolaget har fått godkännande av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA att inleda sin fas 2/3-studie med läkemedelskandidaten KL1333. Detta är en verklig milstolpe i bolagets historia och nu återstår att hitta finansörer av studien, en investering som bolaget tidigare beräknat ska uppgå till 30-40 miljoner USD. I den summan ingår troligen inte återstående kliniska milstolpar till den sydkoreanska partnern Yungjin Pharmaceuticals, som vi uppskattar till 10 miljoner USD.

Uppskattningen av studiekostnaden, 30-40 miljoner USD, gjordes redan under 2020 innan designen av studien klarnat. Den nya uppskattningen är att studien ska omfatta cirka 120-180 patienter med multifaktoriell primär mitokondriell sjukdom (PMD). Vi förväntar oss att den första delen av studien rekryterar cirka 120 patienter och att den avslutande delen, som kan inledas efter en interimsanalys under 2023, adderar ytterligare upp till 60 patienter.

Bolaget har sökt tillstånd inom EU och i andra geografiska regioner för att kunna sätta upp en global studieorganisation. Denna utökning bör kunna genomföras i ett senare skede under 2022 när rekrytering av patienter i USA redan startat. En vanlig fördelning av patienter i denna typ av studier är att mer än hälften rekryteras i USA.

Missar mål att starta studie i år

Bolagets kassa vid årets utgång bör ligga på cirka 35 miljoner SEK, vilket inte tillåter att studien startar rekrytering av patienter. Inte minst blir det svårt att anlita en Contract Research Organisations (CROs), som är beroende av att kunna lita på täckning av negativa kassaflöden under en längre period.

Vi ser IND-godkännandet i USA som ett nytt steg mot inledandet av studien, som kan anses påbörjad när första patient får behandling. Bolaget missar därmed sin målsättning att inleda fas 2/3-studien under 2021, men det finns inte någon stor dramatik i denna försening så länge arbetet med att hitta finansörer till studien går vidare.

Potent högsta dos i nya studien

Vi spekulerar i att doseringen på de första 120 patienterna startar på 50 mg per dag, uppdelat på två tillfällen, och att dosen stegvis ökas till det dubbla, 100 mg per dag uppdelat på två tillfällen. Startdosen 50 mg är identisk med dosen i fas 1b-studien, där sex patienter testades på KL1333. En utvärdering av säkerhet och effekt (interimsanalys) kommer att göras på de första 120 patienterna under 2023, möjligen efter 48 veckors behandling av den första patienten. Om denna avläsning är positiv kan ytterligare upp till 60 patienter adderas på högsta dos. Uppdelningen med två doser per dag har gjorts för att undvika den biverkning med diarré som har setts på höga doser, men också för att nå en jämnare dosnivå över dagen.

Studien skulle då omfatta upp till 180 patienter som ska stå på behandling i 48 veckor. Doseringen på 50 mg BID (50 mg vid två tillfällen per dag) tillsammans med den långa behandlingstiden väcker förhoppningar om att den kliniska effektsignal som sågs tydligast hos tre av de sex patienterna på halva denna dos i 1b-studien kan upprepas utan att svåra biverkningar inträffar. Studien har två primära effektmått, utmattning (fatigue) och muskelsvaghet (muscle weakness), varav det första utvärderas av patienten och det andra av prövningsledaren.

Kostnad per patient över 200 000 USD

Vi antar vidare att Ablivas kostnad per patient kan ligga på samma nivå som för Saniona, som angivit en kostnad på 0,2-0,25 miljoner USD i sin planerade fas 2b-studie. För att inleda studien behöver bolaget alltså ett minimum av 25 miljoner USD. Det är möjligt att bolaget i första hand är ute och söker investerare till denna första etapp, som eventuellt också innehåller betalning av milstolpe till bolagets partner Yungjin Pharmaceuticals.

Med tanke på svårigheten som ofta är förknippad med att rekrytera patienter med sällsynta sjukdomar som PMD, samt att finansiering av studien ännu inte är färdig, bör utfallet från interimanalysen dröja till början 2023. Till raden av utmaningar ska också läggas att dessa patienter bär på förhöjd risk för att insjukna i COVID-19, vilket ställer ytterligare krav på studiens genomförande. Om allt sedan går som planerat skulle ett slutresultat sedan finnas färdigt under 2024.

Utsträckt studietid ger fler svar

Den förhållandevis långa behandlingstiden på 48 veckor kan jämföras med de 24 veckor, som gäller i den pågående fas 2b-studien av Reneo Pharmaceuticals substans REN001 på patienter med primär mitokondriell myopati, en grupp av patienter som delvis överlappar det spektrum som Abliva vill studera. Vi kopplar den förhållandevis långa studietiden i Ablivas fall till att studien är registreringsgrundande.

Den del av PMD-spektrumet som Abliva vill inkludera i KL1333-studien utgörs av flera multifaktoriella syndrom: MELAS (mitochondrial encephalo-myopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes), MIDD (maternal inherited diabetes and deafness), Kearns-Sayre syndrom (KSS) och kronisk progressiv extern oftalmoplegi (CPEO). Studien ska inkludera patienter med flera systemiska sjukdomsfaktorer (fenotyper). Dessa patienter är ofta bärare av mutationen m.3243A>G, men mutationen ska inte vara ett inklusionskriterium.

Ersättningar till Yungjin Pharma

Enligt det pressmeddelande som Abliva (dåvarande Neurovive) skickade ut i maj 2017 efter licensieringen av KL1333 från Yungjin Pharmaceuticals ska bolaget betala totalt 12 miljoner USD till

Yungjin under den kliniska utvecklingen av KL1333. Första miljonen betalades i samband med avtalets upprättande och ytterligare en miljon USD utbetalades ett år senare. Pressmeddelandet uppgav också att 1 miljon USD ska erläggas vid slutförandet av fas 1-studien, men såvitt vi kan se i Q3-rapporten har denna milstolpe inte ännu betalats.

Övriga nio miljoner USD ska betalas ut vid fortsatta framsteg i den kliniska utvecklingen, varav en del möjligen utfaller redan vid fas 2/3-studiens start. Avtalet från 2017 föreskriver också att Abliva ska betala ytterligare 42 miljoner USD i olika kommersiella milstolpar, som vid marknadsgodkännande och godkänd prissättning.

Yungjin ökar satsning på området

Vi noterar att Yungjin Pharmaceuticals i samband med sin pressrelease efter slutförandet av fas 1-studien med KL1333 i maj i år beskrev sig som aktivt involverad i det fortsatta arbetet med att planera och färdigställa fas 2/3-studien. Vi är dock inte övertygade om att Yungjin Pharmaceuticals har tillräckliga resurser för att göra en betydande investering i KL1333-projektet.

Efter Ablivas slutförande av fas 1-studien tillkännagav Yungjin i juli att bolaget inlett ett 50-50-samarbete om mitokondriella sjukdomar med ett annat sydkoreanskt bolag, Curome Biosciences. Yungjin skriver att avtalet ingicks för att skapa synergier inom utveckling av sällsynta och obotliga sjukdomar, från tidigt screeningstadium och upptäckt av läkemedelskandidat till kliniska studier och kommersialisering.

Bolagen uppger att de ska slå samman eller "integrera" sina mitokondriella teknologier, know-how och patent. I pressmeddelandet uppger Yungjin att bolagets fokus på läkemedelsutveckling för mitokondriella sjukdomar har pågått sedan fusionen 2014 med KT&G Life Sciences, som är den egentliga uppfinnaren av KL1333-substansen.

Curome-substans besläktad med KL1333

Curome Biosciences, som grundades 2017, beskriver sig på hemsidan som ett forskningsbolag inom mitokondriella dysfunktioner och sjukdomar med stora otillfredsställda medicinska behov. Bolagets mest framskridna projekt, HS-660S, är en substans som förefaller vara besläktad med Ablivas KL1333.

HS-660S beskrivs som en beta-lapachone, alltså den växtmolekyl som också stått modell för KL1333. Projektet bedrivs i fas 2 i Sydkorea på patienter med kolestatisk leversjukdom, alltså ett område som inte har något direkt koppling till mitokondriell sjukdom.

Yungjin-avtal kan vara inspirerat av KL1333

Avtalet mellan Yungjin och Curome träffades efter att resultatet för fas 1b-studien på KL1333 blev känt. Yungjins CEO Chae J Lee skriver

i pressmeddelandet att det positiva resultatet för KL1333 i fas 1 gör möjligt för Yungjin att bredda de olika indikationer som det breda spektrat av primära mitokondriella sjukdomar uppvisar och han beskriver Yungjin Pharmaceuticals som en globalt ledande spelare inom fältet.

Det är möjligt att uppfatta Yungjins avtal med Curome Bioscience som att bolaget är stärkt av resultaten med KL1333 och vill visa aktiemarknaden att bolaget har en stark position inom området. Bolaget har haft en negativ kursutveckling sett över de senaste fem åren och ligger numera ca 25 procent över bottennotering från 2020.

I pressmeddelandet betonas alltså att avtalet rör sjukdomar inom mitokondriell dysfunktion, vilket sammanfaller med det området som Abliva investerar i. Ablivas partner har därmed valt att investera i ett program som potentiellt kan konkurrera med KL1333. Det går också att vända på resonemanget och se Yungjins intresse för området som att bolaget är uppmuntrat av framstegen för KL1333 och vill öka sin närvaro på området. Det är rentav möjligt att Abliva genom sitt samarbete med Yungjin blir en del av en ännu större forskningsplattform inom primär mitokondriell sjukdom.

Finansiell diskussion och scenario

I värderingen av Abliva utgår vi från ett scenario där KL1333 når ett godkännande i USA under 2025 efter ett fast track-förfarande hos FDA. Vi har också antagit att bolaget fram till ett godkännande emitterar ca 700 miljoner nya aktier, antingen i en eller två etapper. Under 2022 räknar vi därför med att bolaget emitterar ca 700 miljoner nya aktier, vilket ska jämföras med de 403 miljoner som i dagsläget är utestående. Denna utmaning ska förstås inte underskattas och förutsätter en underliggande riskvilja i aktiemarknaden.

Vårt scenario utgår från en 23-procentig sannolikheten att KL1333 kan godkännas under 2025. 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 fullt 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. Lika 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 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

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

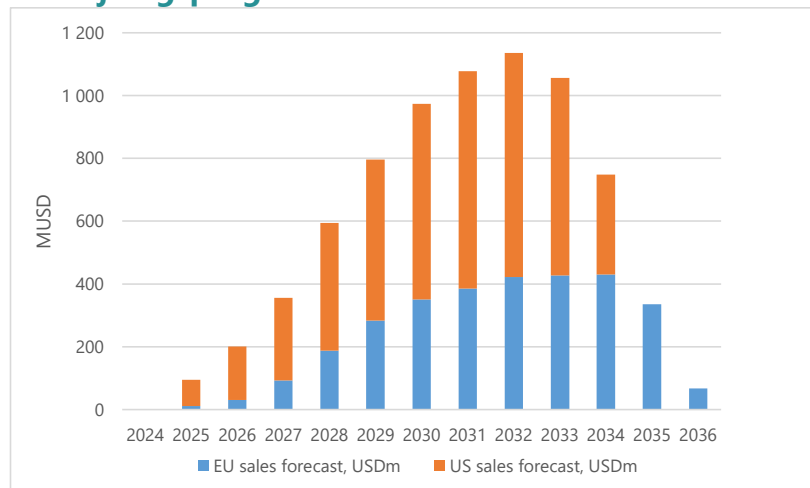
dollar per patient och år. På grund av extremvärden hamnade medianpriset på 110 000 dollar per patient och år.

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 sär läkemedel i USA. I Europa räknar vi med ett pris på 85 000 dollar per år, i nivå med ersättningar för andra sär läkemedel. 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 sär läkemedel får 7 års marknadsexklusivitet i USA och 10 års marknadsexklusivitet i EU.

Övriga tillgångar saknar finansiering

Vi noterar att styrelsen i Q3-rapporten till slut valde att skriva ned goodwill-tillgång i Neurostat till noll, vilket inte kommer som någon överraskning för oss. I dagsläget inkluderar bolagets portfölj, förutom Neurostat, i första hand NV354. Bolaget meddelade nyligen att man avser sammanställa den dokumentation som krävs för att starta en klinisk fas 1-studie efter att ha fått positiv återkoppling på det prekliniska programmet från brittiska tillsynsmyndigheten för läkemedel. Vi sätter i dagsläget ett lågt värde på 40 MSEK på projektet som ju saknar finansiering.

Försäljningsprognos för KL1333



Källa: Analysguidens prognoser

Antaganden vid nuvärdesberäkning av KL1333

	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2030	2031
MSEK (om inte annat anges)	2020	2021p	2022p	2023p	2024p	2025p	2026p	2030p	2031p
Kostnader, utveckling av KL1333	-41	-10	-140	-150	-20	0	0		
Milstolpar till Yungjim Pharma	0	0	-10	-59	-20	-274	-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
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
Beräkning för den europeiska marknaden									
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>						2%	5%	55%	60%
Försäljning EU, MUSD						12	31	350	386
Total försäljning, MUSD						95	201	974	1 078
EBIT, MSEK	-60	-118	-179	-387	-663	-657	671	6 798	7 351
Nettoresultat, MSEK	-60	-118	-179	-387	-663	-657	671	5 439	5 881
Riskjusteringsfaktor			1,00	0,40	0,26	0,23	0,23	0,23	0,23
Nuvärdesberäkning av KL1333, MSEK	2 346			-135	-130	-101	90	416	391
Utslaget per aktie	2,1 SEK,	efter nyemission 1 till teckningskurs SEK			0,50	Totalt antal aktier, mln		1 122	
	1,3 SEK,	efter nyemission 2 till teckningskurs SEK			2,00	Totalt antal aktier, mln		1 782	
SEK/USD	8,9								
Diskonteringsfaktor	15%								
Skattesats	20%								
Positiv fas 1	100%								
Lyckosam fas 2/3	26%								
Lyckosam ansökan	90%								
Ackumulerad sannolikhet	23%								

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

Tvådelat effektmått kan öka chans

Den planerade fas 2/3-studien förväntas 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.

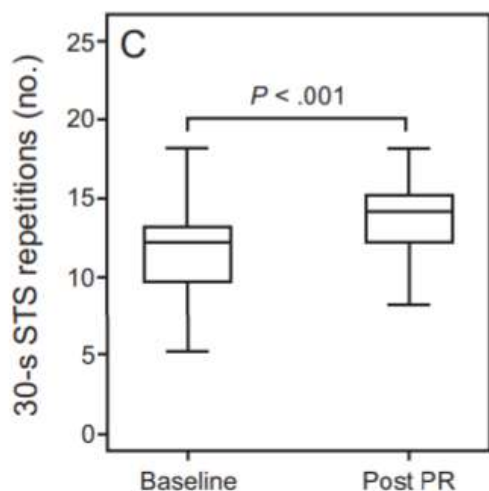
Det andra primära effektmåttet utgörs av ett funktionellt test av patientens muskeltrötthet. Patienten reser sig från en stol och sätter sig igen på kommando av prövningsledaren, ett så kallat 30 second Sit-To-Stand (STS) test. Patientens förmåga till denna rörelse kan variera kraftigt beroende på diagnos. 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 10². 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 genomsnitt två gånger under ett 30-sekunderstest, vilket ansågs som en kliniskt meningsfull förbättring (se bild nedan).

² Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012; 7:537-42.

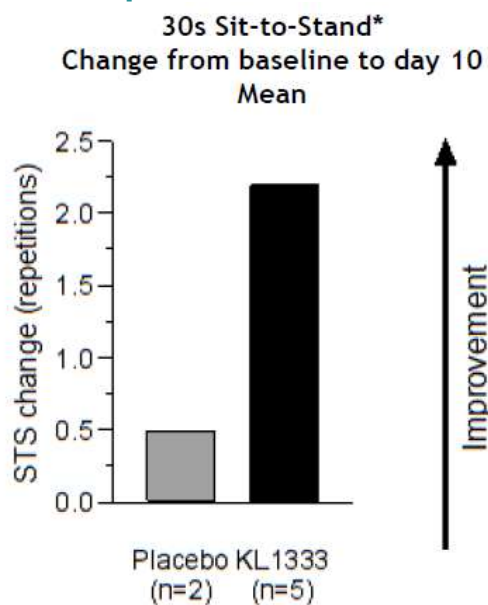
Antal STS under trettio sekunder hos KOL-sjuka



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.

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 ärvt 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.

Under ett tidigare skede av utvecklingen av NAD-modulatore KL1333 kommunicerade bolaget avsikten att fokusera utvecklingen på patienter med en av de vanligaste mutationerna bakom primär mitokondriell sjukdom, m.3243A>G. Mutationen påträffas hos ca 3,5 födselar per 100 000 invånare och kan ge upphov till det sällsynta sjukdomsspektrumet MELAS-MIDD.

I den registreringsgrundande studie som nu förberedes tror vi att bolaget inte kommer att begränsa urvalet till ovanstående mutation utan även inkludera en rad andra typer av mtDNA-förändringar. Urvalskriteriet är att patienten ska lida av någon av de multifaktoriella PMD-varianterna MELAS, MIDD, KSS och CPEO, samt att patienten ska ha svår sjukdom med flera systemiska symptom. I Ablivas avgörande studie av KL1333 förväntar vi oss också att screening görs av patienterna för att inkludera endast de patienter som har mutation i mitokondriellt DNA.

Den vanligaste mitokondriella sjukdomen bland dessa är MELAS, som enligt svenska Socialstyrelsen drabbar ca 1–2 svenskar per 100 000 invånare. Enligt Socialstyrelsen finns ett 30-tal olika mutationer som kan ge upphov till den mitokondriella dysfunktionen MELAS, men mutationen m.3243A>g tros vara den främsta källan till sjukdomen.

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 spektret med uttalad uttröttbarhet, muskelsvaghet, och diabetes som huvudsakliga symptom.

Flertal sjukdomssymptom

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 strockeliknande 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 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 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.

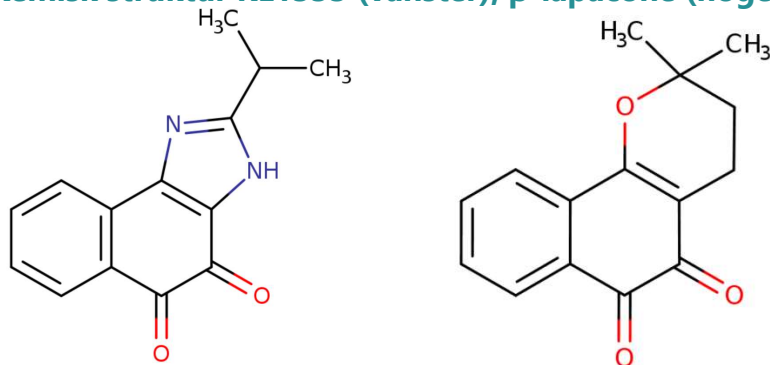
CPEO är en mitokondriell sjukdom besläktad med KSS som Abliva också vill behandla. CPEO står för Chronic Progressive External Ophthalmoplegia (CPEO), två allvarliga neuromuskulära ögonsjukdomar som debuterar före 20 års ålder. Enligt Socialstyrelsen är den egentliga förekomsten inte känd, men uppskattas 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.

Översiktlig beskrivning av KL1333

Mitokondriella sjukdomar utmärker sig genom höga intracellulära nivåer av fria reaktiva syreradikaler (ROS) och en minskning av nivåerna för den energibärande 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.

Läkemedelskandidaten KL1333 är framtagen som ett derivat av en känd familj av växtmolekyler, så kallade beta-lapachoner. Denna molekyklass upptäcktes redan under sent 1800-tal vid studier av barken på Pau d'Arco-trädet (*Tabebuia impetiginosa*), som växer i Syd- och Centralamerika. Barken är ett känt inslag i folkmedicin på den sydamerikanska kontinenten. Under de senaste trettio åren har flera försök gjorts för att visa att substansen har anticancer-effekt, men i dagsläget säljs barken främst som hälsotillskott.

Kemisk struktur KL1333 (vänster), β -lapacone (höger)



Källa: Natural Library of Medicine

Ovan visas bild på de strukturella skillnaderna mellan KL1333 (till vänster) och moderssubstansen beta-lapachone (till höger). Skillnaderna ligger till grund för de förbättrade farmakologiska egenskaperna hos KL1333 och det patent som omger substansen. KL1333 har även klassats som sär läkemedel i USA och EU, vilket ger bolaget rätt till mellan sju och tio år av dataexklusivitet från tidpunkten för en lansering.

KL1333 är en oral beredning som återställer balansen av de två formerna av intracellulärt nikotinamidadenindinukleotid (NAD⁺/NADH), två koenzym som är centrala för mitokondriernas och cellernas energimetabolism i Respiratory Complex I-reaktionen. Effekten på koenzymerna antas vara förmedlad genom NQO1, en Radical Oxygen Scavenger (ROS), också kallat antioxidant. I prekliniska studier har KL1333 visat att den ökar mitokondriens energiproduktion, minskar ansamlingen av laktat, motverka bildandet av fria syreradikaler och förmedla långsiktiga positiva effekter på energimetabolismen. Cellens energibalans är avgörande för effektiv nedbrytning av födoämnen och vid bildandet av nya mitokondrier.

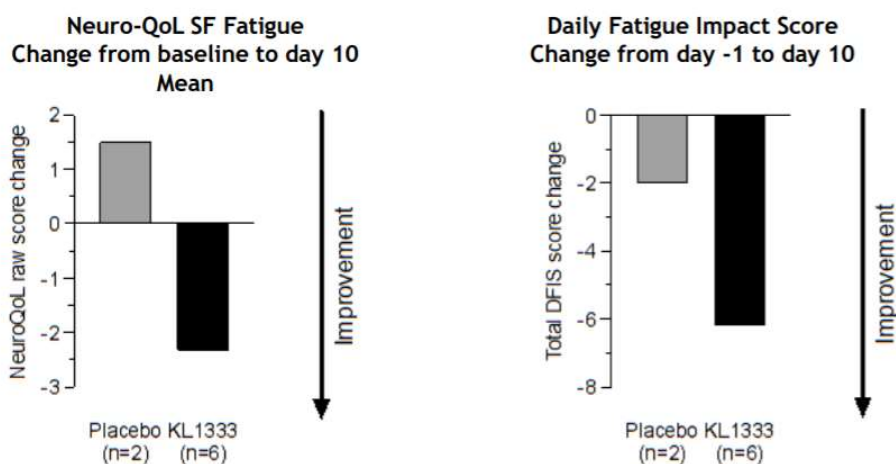
KL1333-effekten skiljer sig från vad som beskrivits i laboratorieförsök på tumörceller med moderssubstansen beta-lapachone. Mycket höga doser av intravenöst beta-lapachone visade ökat NQO1-selektivt dödande av cancerceller och orsakade ROS-bildning, vilket resulterade i en betydande minskning av NAD⁺ och ATP-nivåer och en dramatisk ökning av dubbelsträngade brott (DSB) skador över tid in *vitro*.

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

Första resultat på PMD-sjuka

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 i en registreringsgrundande studie.

KL1333-effekt på utmattning i fas 1-studie



Källa: Abliva

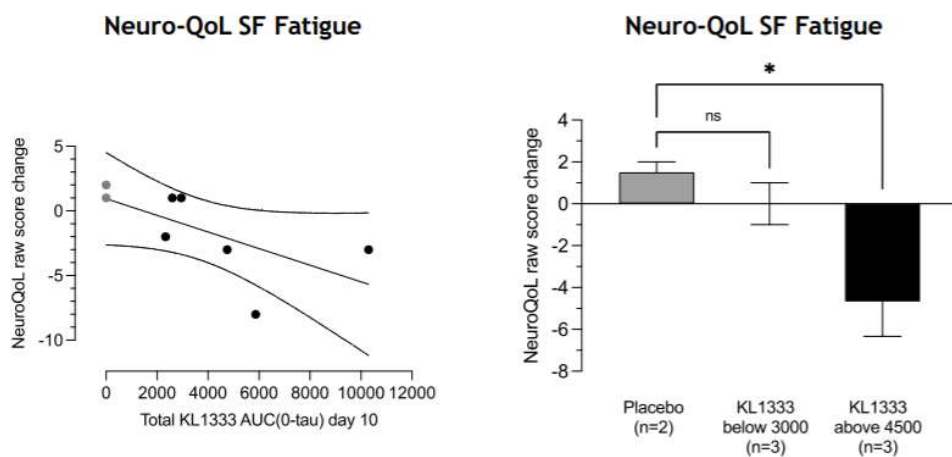
Quality of Life in Neurological Disorders Short Form, eller Neuro QoL SF, är ett protokoll där patienten själv uppskattar olika symptom av trötthet i åtta olika frågor graderade 1–5. Diagrammet på föregående sida visar att de två patienter som inte fick KL1333 uppgav enligt skalan att de upplevde något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

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.

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