

Nytt kapital säkrar studiestart

Stöd från huvudägare och nya institutioner

Abliva tar in nytt kapital för att kunna starta sin registreringsgrundande studie med KL1333. Huvudägaren Hadean Ventures tillsammans med en par nya institutionella investerare skjuter in 150 miljoner kronor på 35 öre per aktie och ytterligare 50 miljoner kronor kommer från en garanterad företrädesemission.

Bolaget har delvis skalat tillbaka sina ursprungliga ambitioner men i den finansieringsmiljö som forskningsbolag på Stockholmsbörsen i dagsläget befinner sig i måste den presenterade lösningen ses som en framgång för ledningen. Den måttliga rabatten mot nuvarande aktiekurs är ett plus i kanten.

Finansiering i ytterligare 24 månader

Tillskottet av nytt kapital tillåter Abliva att driva vidare verksamheten i ytterligare upp till 24 månader, inklusive konvertering till aktier av lånet om ca 26 miljoner som Hadean Ventures också gör.

Åttiofem procent av emissionen, eller 170 miljoner kronor, ska investeras i att starta fas 2-delen av FALCON-studien som bolaget planerat sedan början av 2021. Pengarna räcker till att förbereda studien och ställa de första 40 patienter på behandling.

Interimsanalys möjlig i slutet av 2023

När de första 40 patienterna stått på behandling i 24 veckor sker en interimsanalys, vilket är ett vanligt tillvägagångssätt i längre kliniska studier. Från början var tanken att rekryteringen av nya patienter skulle fortsätta medan interimsanalysen pågick men planen är nu att stoppa studien i väntan på ett första resultat och skaffa nytt kapital efter denna beslutspunkt. Abliva sätter ribban högt och räknar med att ett första interimsresultat kan vara klart redan i slutet av 2023 eller tidigt 2024.

Om utfallet då är "not futile", d v s att studien har en stor chans att nå ett positivt slutresultat, kommer Abliva att söka nytt kapital för att rekrytera ytterligare 80-140 ytterligare patienter, sannolikt till en summa något överstigande nuvarande emission, men till en betydligt bättre aktiekurs.

Motiverat värde höjs till 1,2 kronor (1,0)

Finansieringen av de första 40 patienterna i FALCON-studien framstår som något dyr men ändrar inte grundförutsättningarna för värderingen av bolaget. Transaktionerna ökar antalet aktier i Abliva med 162 procent till totalt 1 056 miljoner. Vi höjer motiverat värde i vårt huvudscenario till 1,2 kronor per aktie (1,0), baserat på långsiktiga antaganden om KL1333.

Abliva

Analys

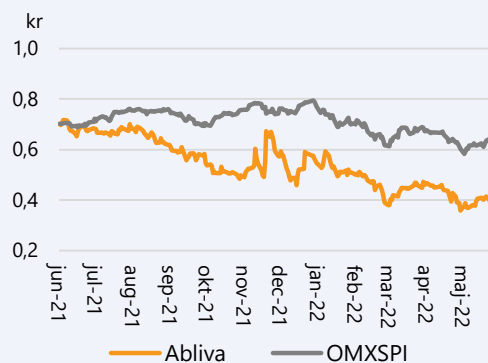
Datum 8 juni 2022
Analytiker Sten Westerberg

Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande David Laskow-Pooley
Vd Ellen K. Donnelly
Noteringsår 2013
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker ABLI
Aktiekurs 0,4 kr
Antal aktier, milj. 1 056
Börsvärde, mkr 423
Nettokassa 22p, Mkr 106

Webbplats www.abliva.com

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2020	2021	2022p	2023p
Omsättning	0,1	0,2	0	0
Resultat f. skatt	-60	-123	-119	-85
Nettoresultat	-60	-123	-119	-85
Vinst per aktie	-0,1 kr	-0,3 kr	-0,3 kr	-0,2 kr
Rörelsemarginal	neg	neg	neg	neg
Likvida medel	62	22	106	16
Nyemission	87	80	227	0

Källa: Bolaget, Analysguidens prognoser

FALCON-studien trycker på start

Abliva räknar med att inleda screening av patienter till FALCON-studien under årets andra halva. Avtal med en global Contract Research Organisation är på plats och kunskapen om vilka kliniska centra som kan komma i fråga finns också. Bolaget har legat i startgroparna sedan början av förra året och har nu fått en delfinansiering om 200 miljoner kronor för att trycka på startknappen. FALCON-studien ska undersöka effekten av KL1333 på patienter med primära mitokondriella sjukdomar både inom muskelsvagheter (myopathy) och kronisk energibrist (fatigue).

Bland investerarna i delfinansieringen av studien märks nuvarande huvudägare Hadean Ventures. Två nya institutionella specialistinvestorer räknas också upp i pressmeddelandet: brittiska IP Capital och norska OPF, Oslo Pensjonsforsikring.

Ledningen är optimistiskt om att kunna starta dosering av KL1333 på den första patienten i början av 2023. Fyrtio patienter ingår i den första delen av studien som ska bilda underlag för en interimspanalys som i bästa fall kan göras i slutet av 2023. Detta schema ser optimistiskt ut och förutsätter att alla 40 patienter är inkluderade i studien före halvårsskiftet 2023.

Interimspanalys möjlig sent 2023

Planen är att driva FALCON-studien fram till dess 40 patienter har doserats i minst 24 veckor, vilket motsvarar mellan en sjättedel och en niondel av studiens sammanlagda planerade behandlingstid. Den tidigare planen att fortsätta rekryteringen medan interimspanalysen förbereds har ändrats och inga ytterligare patienter kommer att inkluderas under de 24 veckor då dosering pågår av den fjortonde patienten.

Om utfallet av futilitetsanalysen sedan är positivt kan ledningen komma tillbaka till aktieägarna och be om mer kapital för att inkludera ytterligare 80-140 patienter. Studien har två primära effektmått, vilket är en ovanlig konstruktion, som läkemedelsmyndigheterna möjligen gått med på av hänsyn till patientgruppens utsatthet och brist på existerande behandlingar. Abliva argumenterar för att detta ger bolaget "två skott på mål", alltså att studien inte behöver lyckas med båda effektmåtten för att nå godkännande. Det är ett resonemang som går att instämma i men som också kan bli föremål för diskussion när väl data är färdiga att presenteras för regulatoriska myndigheter.

De båda primära effektmåtten är 1) patientens egen bedömning av upplevd energibrist och dess påverkan på dagliga sysslor, 2) ett fysiskt test där patienten ska sitta och stå upp så många gånger som möjligt under 30 sekunder, 30 second Sit-to-Stand test.

Interimspanalys kan avgöra storlek på nästa emission

Interimspanalysen utförs av en oberoende Data Safety Monitoring Board (DSMB), som har rätt att granska den blindade data som studien genererat så långt. Om gruppen kommer fram till att det endast behövs 80 ytterligare patienter, alltså att totala storleken på

studien ska uppgå till 120 patienter, skulle det indikera att DSMB sätter goda chanser på att studien når sin förutbestämda målsättningen. Alternativt kan DSMB säga att ytterligare 140 patienter bör adderas, vilket skulle peka på att den kliniska signalen gentemot placebo är måttlig och att den statistiska styrkan (power) därför måste ökas i studieprotokollet. DSMB kan också komma till slutsatsen att chanserna för studien att lyckas nå signifikant förbättring jämfört med placebo är mindre än 10 procent och då faller studien på "futilitet", det så kallade futilitetstestet.

När denna bedömning är gjord kan Abliva ta in ytterligare kapital för att slutföra studien, vars totala behandlingstid uppgår till 48 veckor per patient. Vi räknar med att denna andra finansieringsrunda kommer att uppgå till något mer än 200 miljoner kronor, men att den kan ske till bättre aktiekurs, förutsatt att interimspanalysen är positiv.

Bolagets ursprungliga ambition, att ha hela FALCON-studien finansierad från start till mål har alltså inte lyckats, men med tanke på hur finansieringsklimatet för forskningsbolag ser ut i dagsläget betecknar vi ändå denna delfinansiering som en framgång för Abliva-ledningen.

Interimsanalys ett vanligt inslag i längre studier

Interimsanalyser är en vanlig och central del i längre kliniska studier. En fristående Data Safety Monitoring Board (DSMB) granskar vid en given punkt det blindade material som studien hunnit generera och lägger särskilt fokus på eventuella signaler om biverkningar och risker. För att tillåta att studien fortsätter gör DSMB en bedömning av den kliniska nytta som data på de första patienterna visar och om denna data medger att aktiv kontrollarm kan visa förbättring i jämförelse med placebo. Möjligheter att förstärka studiens statistiska power ges också.

Långa kliniska studier kan innehålla flera interimspanalyser, både för säkerhet, effekt och futilitet.

Pressat schema för tidplan

Abliva skriver i sitt pressmeddelande att bolaget räknar med att kunna presentera resultat från den planerade interimspanalysen i slutet av 2023 eller i början av 2024. För att hinna med detta schema under 2023 måste alla 40 patienter rekryteras på kortare än sex månader, vilket framstår som optimistiskt men inte omöjligt.

Bolaget har haft tid på sig att identifiera lämpliga kliniker att inkludera i rekryteringen. Bolaget kommer inte vända sig till kliniker som redan är involverade i andra stora kliniska studier på patienter med primär mitokondriell sjukdom, t ex MOUNTAINSIDE- och STRIDE-studierna (se nedan). Den direkta kontakten med klinikerna ansvarar en Contract Research Organisation (CRO) för, ett bolag som anlitas av Abliva för att administrera studien.

Långsam start i konkurrerande PMD-studie

Som ett exempel på den tidsåtgång som kan behövas i studier på sällsynta och multisjuka patientgrupper kan nämnas STRIDE-studien, en fas 2-studie som drivs av det amerikanska sällskapsmedelsbolaget Reneo Pharmaceuticals. Studiepopulationen utgörs av patienter med primär mitokondriell myopati

(muskelsvaghet), en av de primära mitokondriella sjukdomar som även Abliva ska inkludera i FALCON-studien.

STRIDE-studien registrerades i databasen clinicaltrials.gov i september 2020 och det tog nio månader innan den första patienten kunde starta behandling i juli 2021. Vi tror att det mesta av denna utdragna planeringsfas kan förklaras av att COVID-pandemin under denna period utsatte den amerikanska sjukvården för extrema påfrestningar.

I maj i år uppgav bolaget att mer än hälften av de planerade 200 patienter som ska inkluderas i STRIDE hade startat behandling, som ska pågå i 24 veckor. Reneo Pharmaceuticals räknar med att alla 200 patienter ska vara inkluderade i studien före utgången av 2022. I denna specifika studie har det alltså tagit nästan 18 månader att rekrytera 200 patienter till en patientgrupp som påminner mycket om den grupp som KL1333 ska testas på i FALCON-studien. STRIDE-studien omfattar 39 kliniska center för rekrytering av patienter.

Höga kostnader i början av FALCON

Sena kliniska studier som FALCON är ofta framtunga när det gäller de investeringar som ska göras. Förberedelserna gör att själva studiestarten är förknippad med höga engångskostnader. Detta blir tydligt i Ablivas FALCON-studie. Bolaget uppger att 85 procent av emission ska investeras i FALCON-studien, motsvarande 170 miljoner kronor. Utslaget per patient blir det ca 430 000 dollar per patient. Ett normalt spann för patienter i sÄrläkemedelsstudier uppgår till 200-250 000 dollar per patient.

Av de skäl som anges ovan är denna jämförelse förmodligen inte rättvis mot Abliva och vi räknar med att de patienter som kan komma att inkluderas efter interimspanalysen hamnar på under hälften kostnaden för de fyrtio som inkluderas i första delen.

Studien ska pågå i tre år

Abliva har tidigare sagt att studien beräknas ta tre år att slutföra. Med tanken på att bolaget nu behöver göra ytterligare en finansieringsrunda under 2024, förutsatt att interimspanalysdata är positiv, finns det risk att KL1333 försenas något jämfört med vårt scenario, där läkemedlet är fÄrdigt att lanseras under 2026. Detta är dock för tidigt att ha någon bestämd uppfattning om och tills vidare låter 2026 kvarstå som lanseringsår.

Vi räknar också med att total kostnad för studien kan komma att någött överstiga de 30-40 miljoner dollar som bolaget tidigare angivit. Studien är så här långt godkänd att starta i USA och Storbritannien, men vi räknar med att fler geografier kommer att inkluderas över tiden.

Astellas-substans leder utveckling

Trots det stora medicinska behovet har patienter med primära mitokondriella sjukdomar (PMD, primary mitochondrial diseases) i dagsläget inga speciellt utvecklade läkemedel att tillgÅ. I stället utgörs

medicinsk behandling ofta av tillskott av olika näringsmedel, t ex antioxidanter, L-arginin, taurin eller niacin (B3-vitamin).

De substanser som ligger längst fram i utvecklingen för att bli godkända för behandling av en primär mitokondriell sjukdom är Astellas substans bocidelpar (ASP0367) och Reneo Pharmaceuticals REN001. Båda substanserna har en annan verkningsmekanism än KL1333. De är så kallade PPAR-delta modulatorer, substanser som påverkar energinivåerna i PMD-patienter genom att höja ATP, en central molekyl i reglering av cellernas energitillgång.

Astellas studie MOUNTAINSIDE förväntas kunna presentera ett första topline-resultat i slutet av 2023. Tidigare i år meddelade Astellas att studien skulle utöka antalet deltagande patienter från 145 till 195, möjligen i förberedelse för avslutande fas 3-del.

Reneos studie, STRIDE, har ännu inte redovisat om den ska innehålla en fas 3-del, vilket talar för att Astellas ligger före Reneo med sin substans. Astellas har även uttalat att bolaget räknar med Fast Track Designation. Både Astellas och Reneos studier inriktar sig på att lindra primär mitokondriell myopati (PMM), en variant av PMD. PMM resulterar i nedsatt muskelfunktion, minskad uthållighet att träna, ökad trötthet och muskelatrofi, symptom som även KL1333 ska behandla.

ASP0367 utvecklades ursprungligen inom ramen för ett samarbete mellan Astellas och Mitobridge Inc. Astellas förvärvade Mitobridge under 2017 för 225 miljoner USD med möjlighet till ytterligare betalningar på lika mycket, alltså sammanlagt 450 miljoner dollar. Mitobridge portfölj utgjordes av flera substanser som testas på mitokondriella sjukdomar.

Konkurrerande projekt på mitokondriell sjukdom

Projekt	Företag	Fas	Typ	Tid	Antal pt.	Primary readout	Effekt-mått
REN001	Reneo Pharmaceuticals	Fas 2	PMM*	24 veckor	200	2023	12MWT
Bocidelpar	Astellas	Fas 2/3	PMM*	52 veckor	195	October 2023	6MWT
PTC743	PTC Therapeutics	Fas 2	MELAS	48 veckor	60	Juli, 2022	Epileptiskt anfall
CY6463	Cyclerion Therapeutics	Fas 2a	MELAS	29 dagar	20	November, 2021	Safety
Sonlicromanol	Khondrian BV	Fas 2	MELAS	29 dagar	27	2022	Kognitiva funktioner

*) Primär Mitokondriell Myopati

Källa: clinicaltrials.gov, bolagens kommunikation

Finansiell diskussion och scenario

I vårt tidigare huvudscenario för Abliva trodde vi att bolaget under årets första halva skulle emittera ca 900 miljoner nya aktier till en kurs på 40 öre. Utfallet är att bolaget i denna första finansiering emitterar 653 miljoner nya aktier till en kurs av 35 öre, inklusive konverteringen av Hadeans lån. Vi antar att bolaget under 2024 gör en andra investeringsrunda på ca 270 miljoner kronor, men till en uppskattad kurs på 80 öre, förutsatt att interimdata är 'not futile'.

Antalet aktier i bolaget efter de nu föreslagna kapitalanskaffningarna ökar med 162 procent till 1 056 miljoner, jämfört med 403 miljoner före anskaffningarna.

Vi tror också att bolaget med en interimanalys i handen har möjlighet att inleda diskussioner med industriella partner under 2024. Vid den tidpunkten finns också mer data från konkurrenter att jämföra med. Bolaget uppger att nuvarande kapitalanskaffningar ska räcka till mitten av 2024.

Utöver KL1333 har Abliva även ett prekliniskt program pågående kring NV354, där ca 10 miljoner kronor ska investeras för att tillverka material för en fas 1-studie. I dagsläget sätter vi inget värde på denna aktivitet, men ett industriellt samarbete kring NV354 skulle kunna sätta fingret på värden som behöver adderas till vårt motiverade värde.

I vårt huvudscenario håller vi fast vid möjlig lansering av KL1333 under 2026, även om en viss försening kan uppstå i samband med ny kapitalanskaffning under 2024. Vi tar i dagsläget inte ställning till om bolaget kan få Fast Track Designation, även om det är mycket troligt. Scenariot utgår från en 26-procentig sannolikhet att KL1333 kan godkännas under 2026, en mindre höjning från tidigare antagande på 23 procent, baserat på FALCON-studiens konstruktion med två parallella primära effektmått. Huvudscenariot motsvarar ett motiverade värde om 1,2 kronor per aktie, jämfört med ett tidigare värde om 1,0 kronor.

I ett optimistiskt scenario, där vi antar en sannolikhet för ett godkännande på 35 procent och ett fast track-godkännande under 2025, ser vi ett motiverat värde på 2,0 kronor per aktie i dagsläget.

I en långsiktig värdering av KL1333 bör man räkna med ytterligare nyemissioner för att avspegla marknadsinvesteringar inför lansering och tillverkning i USA och EU, som vi grovt uppskattar till drygt 1,5 miljarder kronor. Motiverat nuvärde för KL1333 är därför utslaget på 2,1 miljarder Abliva-aktier.

En annan möjlighet är att bolaget säljer rättigheterna till KL1333, antingen efter interimanalysen eller efter ett lyckosamt slutresultat, 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.

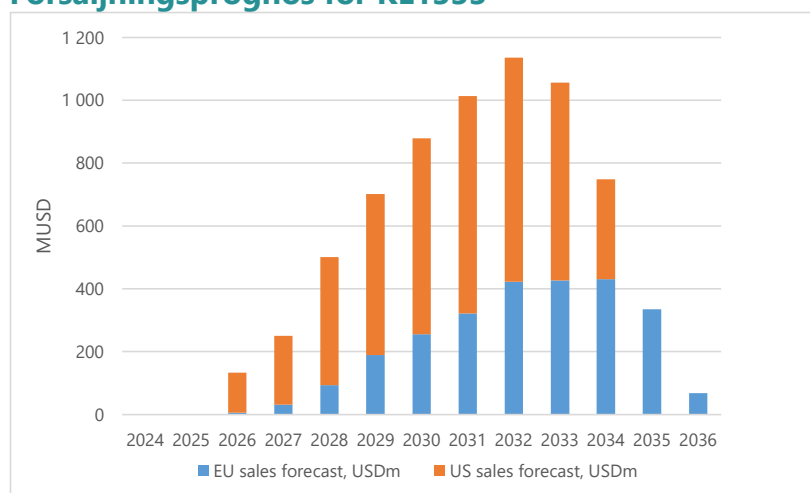
Scenario för försäljningsprognos

I vår värdering 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 hela 42 000 i USA och Europa, men i dagsläget har vi för lite kunskap för att ta ställning till om denna stora population kommer i fråga för KL1333. I våra prognoser har vi därför satt bolagets målgrupp, Target Patient Population, till 28 procent av 42 000.

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.

Försäljningsprognos för KL1333



Källa: Analysguidens prognoser

Våra antaganden om produktens livslängd är också konservativa och baserade på dataexklusivitet, snarare än ett starkt patentskydd bortom 2033.

Antaganden vid nuvärdesberäkning av KL1333

MSEK (om inte annat anges)	2021	2022p	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p	2031p	2032p
Kostnader, utveckling av KL1333	-40	-80	-70	-90	-112	0	0		
Milstolpar till Yungjim Pharma	0	-10	-88	0	-312	-100	0		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>						0%	15%	65%	70%
Försäljning USA, MUSD						0	128	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>						0%	1%	40%	50%
Försäljning EU, MUSD						0	6	255	322
Total försäljning, MUSD						0	134	878	1 013
EBIT, MSEK	-123	-119	-354	-776	-1 698	130	988	7 527	8 694
Nettoresultat, MSEK	-123	-119	-354	-776	-1 698	130	988	6 022	6 955
Riskjusteringsfaktor			1,00	0,45	0,29	0,26	0,26	0,26	0,26
Nuvärdesberäkning av KL1333, MSEK	2 620			-139	-172	-294	19	457	451
Utslaget per aktie	1,9 SEK,	efter nyemission 2022 till kurs SEK			0,35	Antal aktier, mln		1 056	
	1,2 SEK,	efter nyemissioner 2024-26				Antal aktier, mln		2 135	
SEK/USD	9,8								
WACC	15%								
Skattesats	20%								
Positiv fas 1	100%								
Lyckosam fas 2/3	29%								
Lyckosam ansökan	90%								
Akkumulerad sannolikhet	26%								

Analysguidens prognoser

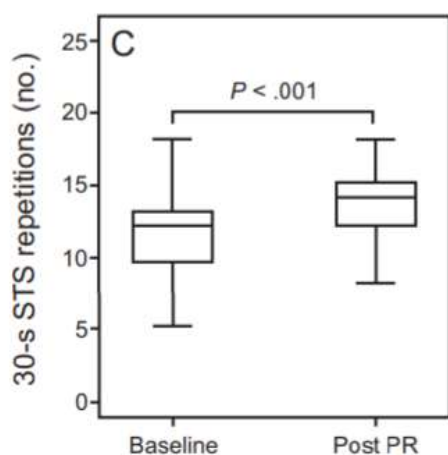
Tvådelat effektmått kan öka chans

Vi vet i dagsläget ännu inte exakt hur en fas 2/3-studie med KL1333 kommer att se ut eftersom Abliva valt att ännu inte presentera ett färdigt studieprotokoll på databasen clinicaltrials.gov. Bolaget har sagt att studien förväntas innehålla två primära effektmått; det ena en patientskattning av upplevd trötthet (fatigue). Denna skala baseras på tidigare skalor för patienter med neurologiska sjukdomar men har omarbetats av Abliva tillsammans med specialister 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 10¹. 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).

Antal STS under trettio sekunder hos KOL-sjuka

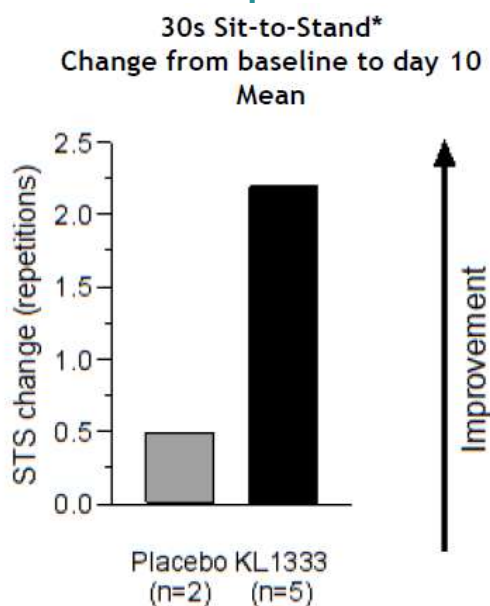


Källa: Zanini et al, Respiratory Care October 2019, 64 (10) 1261-1269 (Post PR = Efter fyra veckors rehabilitering av lungan)

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 ovan).

¹ Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012; 7:537-42.

Utfall för KL1333 på STS 30s i fas 1b



Källa: Abliva

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

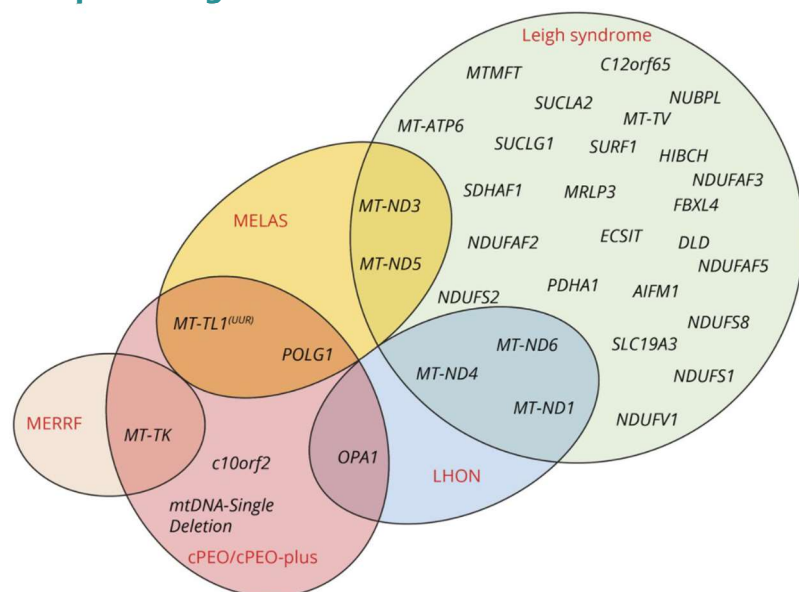
Översikt av målgruppen för KL1333

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 (mtDNA), 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 (nDNA).

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 ger upphov till mitokondriell sjukdom hos ca 3,5 födda per 100 000, primärt inom 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, MERRF och CPEO, samt att patienten ska ha svår sjukdom med flera systemiska symptom.

Komplicerad genetisk variation inom PMD



Källa: Neurology Genetics, Analysis of NAMDC registry, Feb 2020

En av de vanligaste sjukdomarna inom PMD 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 i den mitokondriella MTTL1-genen anses vara den främsta källan till sjukdomen.

Sjukdomen utmärker sig ofta genom höga intracellulära nivåer av fria reaktiva syreradikaler (ROS) och en minskning av nivåerna för den centrala ATP-molekylen. De behandlingsalternativ som finns är näringstillskott, som antioxidanter och niacin (B3-vitamin), som tillfälligt kan höja cellens energinivåer, men det finns ingen tillgänglig läkemedel som hjälper varaktigt.

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 uttrötthet, 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 uttrötthet, 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 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 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.

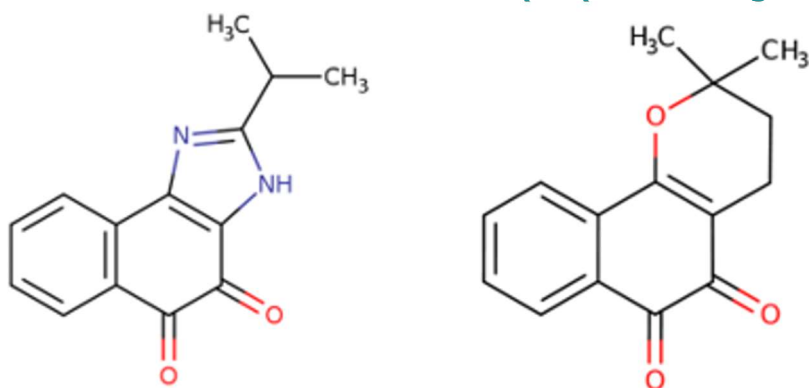
CPEO är en mitokondriell sjukdom besläktad med KSS som Abliva också vill behandla. CPEO står för Chronic Progressive External Ophthalmoplegia (CPEO), två allvarliga neuromuskulära ögonsjukdomar som debuterar före 20 års ålder. Enligt Socialstyrelsen är den egentliga förekomsten inte känd, men uppskattas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

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, celledöd 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 molekylklass 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 modersubstansen beta-lapachone (till höger). Skillnaderna ligger till grund för förbättrade farmakologiska egenskaperna hos KL1333 och det patent som omger substansen. KL1333 har klassats som säräkemedel i USA och EU, vilket ger bolaget rätt till åtminstone mellan sju och tio år av dataexklusivitet från tidpunkten för en lansering.

KL1333 är en oral beredning som ändrar balansen av de två formerna av intracellulärt nikotinamidadeninukleotid (NAD⁺/NADH), två koenzym som är centrala för mitokondriernas och cellernas energimetabolism under den så kallade Respiratory Complex I-reaktionen. I patienter med PMD är denna kvot låg, alltså NAD⁺ i förhållande till NADH är lågt, vilket leder till minskad tillgång på ATP.

KL1333-effekten på koenzymerna antas vara förmedlad genom NQO1, en Radical Oxygen Scavenger (ROS), också kallad antioxidant, som ökar tillgången på NAD⁺. I prekliniska studier har KL1333 visat att molekylerna ökar mitokondriens energiproduktion, minskar ansamlingen av laktat, motverkar bildandet av fria syreradikaler och förmedlar långsiktiga positiva effekter på energimetabolismen. Cellens energibalans är avgörande för effektiv nedbrytning av födoämnen och vid bildandet av nya mitokondrier.

Kvoten NAD⁺/NADH är en känslig komponent och för höga värden kan inducera fetma eller andra metabola störningar. KL1333-effekten skiljer sig från vad som beskrivits i laborieförsök på tumörceller med modersubstansen 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 både NAD⁺ och ATP-nivåer. Denna obalans ledde till ökning av dubbelsträngade brott (DSB) skador över tid in vitro.

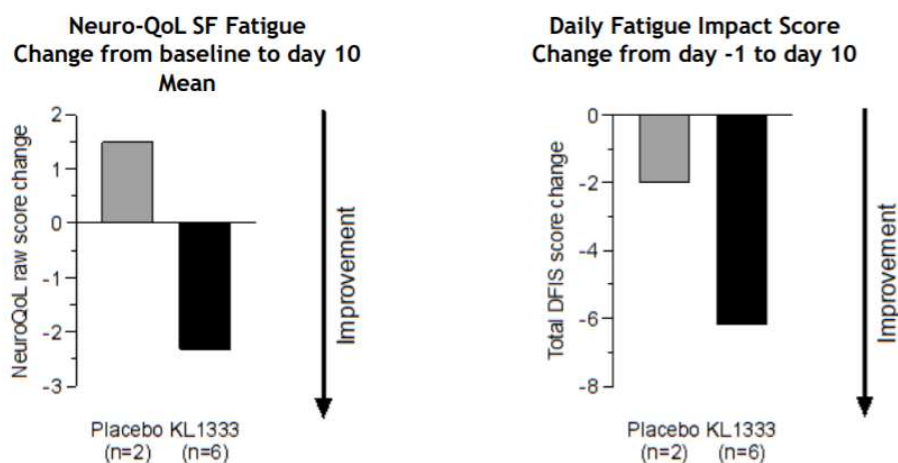
NAD⁺ och dess reducerade form NAD(H) är regulatorer av intracellulär redox-homeostas, energimetabolism och flera andra signalvägar i cellen. NAD⁺ kan framställas av cellen de novo eller via räddningsvägar (salvage pathways) när cellen förbrukar stora mängder energi. NAD⁺ kan också genereras genom omvandling av NADH via olika enzym eller substrat, till exempel det ovan nämnda 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. I dysfunktionella mitokondrier är kvoten NAD⁺/NADH låg, tex 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.

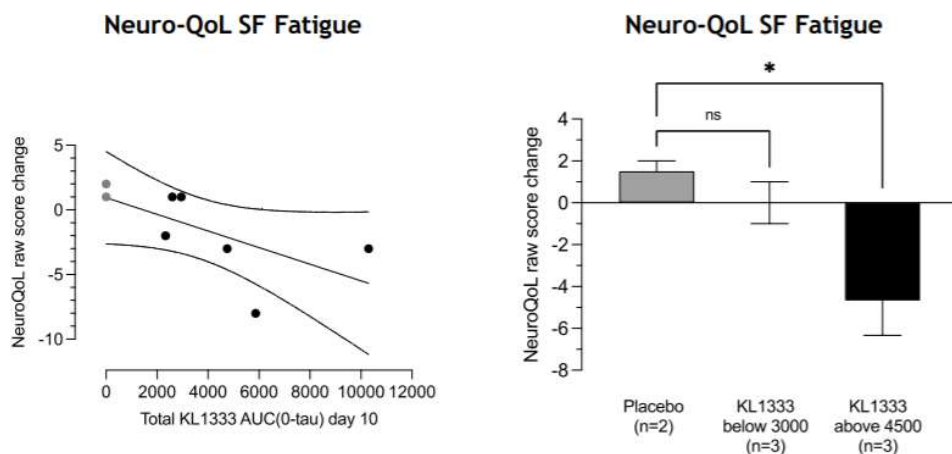
Enligt en annan patient-rapporterad skala, Daily Fatigue Impact Score, upplevde även de två placebo-patienterna en förbättring under den korta perioden, antagligen en traditionell placebo-effekt. Däremot upplevde de sex patienterna som behandlades med KL1333 påtagligt större effekt och skillnaden mellan 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