

# I väntan på patienter

## FALCON-studien startar screening inom kort

Abliva står fast vid sin tidsplan för bolagets fas 2/3-studie med KL1333 på patienter med primär mitokondriell sjukdom. I rapporten för andra kvartalet redogör bolaget för att varje patient ska stå på observation under 2-3 månader innan den kan påbörja behandling. Vi räknar med att screening kommer igång under årets sista kvartal för att sedan behandling av de första patienter startar efter årsskiftet.

Denna procedur är nödvändig för att ta reda på om patienten uppfyller de många olika kriterier, t ex hög nivå av svår trötthet och muskelsvaghet, som styr om den får delta i studien. Bolaget står fast vid sin ambition att starta dosering på första patienten (FPI) under första kvartalet nästa år.

## Optimistisk målsättning kan vara möjlig

Bolagets målsättning är att presentera en interimanalys av de första 40 patienterna i studien sent 2023 eller i början av 2024. Det innebär att rekryteringen av dessa 40 patienterna måste vara klar före halvårsskiftet nästa år. Med tanke på att hur sällsynta dessa patienter är och de många restriktioner som omger studier på sällsynta sjukdomar ter sig denna målsättning optimistisk i våra ögon.

Patienterna i FALCON-studien är diagnostiserade med olika multi-systemiska primära mitokondriella sjukdomar. Historisk har denna heterogena och sällsynta patientgrupp varit svår att diagnostisera och rekrytera till industrisponsrade studier. I dagsläget pågår ytterligare tre fas 2/3-studier inom området.

## Interimsanalys mest trolig under 2024

Vi tror att det kan bli svårt att rekrytera alla patienter på mindre än sex månader, inte minst mot bakgrund av den utdragna screeningperioden, och räknar med att interimsanalysen dröjer till första halvåret 2024. Det skulle innebära drygt 6-8 månaders rekryteringsperiod räknat från första doserad patient till den fjortonde. Till bolagets fördel talar att förberedelserna inför studiestart har pågått ändå sedan 2021 och de kliniker som ska involveras från start är sannolikt redan identifierade.

## Lansering av KL1333 möjlig 2027

Vi skjuter på potentiellt lanseringsår för KL1333 till 2027 från ett tidigare antagande om 2026. Efter presentationen av interimrapporten under 2024 ska ytterligare patienter inkluderas och studiens hela utsträckning är dosering under 48 veckor per patient. Tills vidare bedömer vi att aktien kan fortsätta handlas med rabatt mot underliggande värde på 1,0 krona per aktie (1,2).

## Abliva

### Analys

Datum 9 september 2022  
Analytiker Sten Westerberg

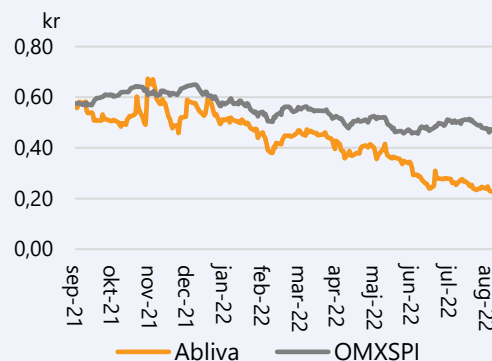
### Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling  
Styrelseordförande David Laskow-Pooley  
Vd Ellen K. Donnelly  
Noteringsår 2013  
Listning Nasdaq Stockholm  
Ticker ABLI  
Aktiekurs 0,22 kr  
Antal aktier, milj. 1 056  
Börsvärde, mkr 232  
Nettokassa 22p, Mkr 118

Webbplats

[www.abliva.com](http://www.abliva.com)

### Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

### Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2020	2021	2022p	2023p
Omsättning	0	0	0	0
Resultat f. skatt	-60	-123	-98	-115
Nettoresultat	-60	-123	-98	-115
Vinst per aktie	-0,1kr	-0,3 kr	-0,2 kr	-0,3 kr
Rörelsemarginal	neg	neg	neg	neg
Likvida medel	62	22	118	3
Nyemission	87	80	227	0

Källa: Bolaget, Analysguidens prognoser

## FALCON närmar sig planerad start

Abliva håller fast vid sin plan att starta FALCON-studien i slutet av 2022, vilket möjliggör dosering av den första patienten i början av 2023. Starten involverar en utdragen screeningprocess, där potentiella patienter med olika typer av primär mitokondriell sjukdom (PMD) följs under 2-3 månader för att säkerställa att patienterna uppfyller de noggranna kriterier som avgör om de kan inkluderas i studien eller inte.

Denna tidsplan gjordes möjlig tack vare bolagets nyemissioner i somras, en riktad och en företrädd, om totalt 200 miljoner kronor före emissionskostnader. Kassatillskottet efter emissionskostnader uppgår till ca 180 miljoner kronor.

FALCON-studien är en kombinerad fas 2/3-studie som ska möjliggöra att lämna in läkemedelskandidaten KL1333 för godkännande av behandling av ett par olika former av PMD. I våra antaganden räknar vi med att studien kan pågå i ändå upp till tre år. Den första delen av Fas 2/3 studien (interimsrapporten) likställer vi med en proof-on-concept-studie, vilket i dagsläget saknas för KL1333.

Under screeningprocessen tas olika prover på tex genotyp, biomarkörer och fysisk status. Viktiga inklusionskriterier utgörs av muskelsvaghet (myopati), svår trötthet och utmattning (chronic fatigue). Dessa kliniska parametrar studeras i det primära effektmåttet med målsättningen att visa att bolagets substans KL1333 kan stärka patientens förmåga att utföra dagliga rutiner. Vi räknar med att studien särskilt kommer rikta sig mot patienter med relativt dålig fysisk status medan starkare individer exkluderas.

### Tidskrävande att rekrytera patienter med PMD

Läkemedelsutveckling för PMD-patienter, liksom för många andra sällsynta sjukdomar, har släpat efter utvecklingen av läkemedel till de stora sjukdomsgrupperna inom primärvård. Totalt sett lider ca 125 människor per miljon invånare av en PMD-diagnos, men av dessa kan sannolikt mindre än hälften komma i fråga för FALCON-studien. Studier på sällsynta och svåra sårjukdomar har som regel långa rekryteringsperioder på grund av komplexiteten i att identifiera, rekrytera och behandla dessa patienter.

I dagsläget pågår tre ytterligare större studier inom en överlappande PMD-population och det skapar också en viss konkurrens mellan de olika studierna. För att klara den omfattande administration som kliniska prövningar medför kopplar små forskningsbolag alltid in en Contract Research Organisation (CRO), som ansvarar för kontakterna med de kliniker som tar hand om behandlingen av patienterna. Abliva slöt 2021 ett avtal med ICON Clinical Research, som är en av de 3-4 största CRO-bolagen i världen.

Till svårigheterna med PMD-patienterna ska tilläggas att de utgör en särskild riskgrupp för infektion med SARS-CoV2-viruset. Det ställer särskilt höga krav på de kliniker där patienterna ska behandlas och testas och Abliva poängterar denna risk i sin rapport, en risk som bolaget delar med många andra forskande bolag.

## Första delmålet är interimrapport från FALCON

Vi noterar att FALCON-studien ännu inte dykt upp i de databaser som registrerar kliniska studier, i första hand [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Så fort en läkemedelsstudie startas tilldelas den ett NCT-nummer och inkluderas i databasen, något som bör vara nära förestående för FALCON. Oftast är det CRO-bolaget som har ansvar att registrera studien i databaser och vi räknar med att detta sker inom kort.

Ledningens delmål är att redovisa en interimanalys på de första 40 patienternas behandling efter halva studietiden, alltså efter sex månader, redan i slutet av 2023 eller i början av 2024. Analysen är baserad på non-futility, ett statistiskt mått som hjälper till att bestämma hur många patienter som hela studien behöver inkludera för att nå statistisk signifikans på det primära effektmåttet. Interimanalysen kan också konstatera att utfallet av behandlingen varit 'futile', alltså till ingen nytta.

Med tanke på att interimanalysen baserar sig på de första 6 månadernas behandling måste alla 40 patienter vara inkluderade i studien kring halvårsskiftet 2023 för att analysen ska gå att slutföras i början av 2024. Beroende på hur många behandlingscentra som inkluderas i början av studien kan det tyckas som en optimistisk målsättning av bland annat följande skäl:

- Patienterna vaskas fram ur en liten population, kanske 20-50 patienter per miljon invånare,
- Studien har en lång screening, 2-3 månader, av varje potentiell patient innan behandlingen kan påbörjas,
- Den långa screeningperioden antyder att studiens protokoll är omfattande och ställer höga krav på vilka patienter som kan inkluderas,
- Andra pågående studier konkurrerar om samma patientgrupp,
- PMD-patienter löper hög risk för allvarlig sjukdom vid infektion av covid-19, vilket ställer extra krav på rekryteringen.

## Dubbla primära effektmått i FALCON

Interimanalysen på 40 patienter efter 24 veckors behandling motsvarar mellan en sjättedel och en niondel av studiens totala planerade behandlingstid. KL1333 doserar 25 mg två gånger dagligen. Efter inklusion av den fjortonde patienten kommer rekrytering av ytterligare patienter sättas på paus. Om utfallet sedan är "not futile", d v s att studien har en god chans att nå ett positivt slutresultat, kommer Abliva att söka nytt kapital för att rekrytera ytterligare uppskattningsvis 80-140 ytterligare patienter, sannolikt till en summa något överstigande nuvarande emission, men till en betydligt bättre aktiekurs.

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. Övriga pågående PMD-studier är konstruerade enligt den vanliga metoden att endast ha ett primärt effektmått. Abliva argumenterar för att två primära effektmått ger bolaget ”två skott på mål”, alltså att studien inte behöver lyckas med båda effektmåtten och ändå kunna nå godkännande. Nackdelen kan vara att den statistiska kraften för det primära effektmåttet blir utspädd.

De två primära effektmåtten är:

1) patientens egen bedömning av upplevd energibrist och dess påverkan på dagliga sysslor (patient-reported outcome, PRO),

2) ett fysiskt test där patienten ska sitta och ställa sig upp så många gånger som möjlig under 30 sekunder, 30 second Sit-to-Stand test (performance outcome).

### Interimsanalys avgör storlek på nästa emission

Interimsanalysen 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.

### 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 interimsanalyser, både för säkerhet, effekt och futilitet.

## 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 sårsläkemedelsstudier 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 interimanalysen hamnar på under hälften kostnaden för de fyrtio som inkluderas i första delen.

Vi räknar också med att total kostnad för studien kan komma att överstiga de 30-40 miljoner dollar som bolaget tidigare angivit. Studien är så här långt godkänd att starta i USA och Storbritannien, men 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 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. Jämfört med KL1333 verkar de alltså via en annan väg i mitokondriernas energimetabolism.

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, redovisas i [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) fortfarande som en fas 2-studie men ska senare övergå i fas 3, 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
Elamipretide	Stealth Bio	Fas 3	nPMD	48 veckor	130	April 2024	6MWT
PTC743	PTC Therapeutics	Fas 2	MELAS	48 veckor	60	Juli, 2022	Epileptiskt anfall
CY6463	Cyclerion Therapeutics	Fas 2a	MELAS	29 dagar	8	November, 2021	Safety
Sonlicromanol	Khondrian BV	Fas 2	MELAS	29 dagar	27	2022	Kognitiva funktioner

\*) Primär Mitokondriell Myopati

Källa: clinicaltrials.gov, bolagens kommunikation

## 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 2/3-studie som drivs av det amerikanska läkemedelsbolaget 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.

## Finansiell diskussion och scenario

Ablivas kassa uppgick till 135 miljoner kronor vid utgången av andra kvartalet. Vi räknar med att ytterligare ca 45 miljoner kronor efter emissionskostnader flyter in från företrädesemissionen under tredje kvartalet. Kassaförbrukningen under andra kvartalet uppgick till 26 miljoner kronor, något mindre än vi förväntat oss. Vi förväntar oss att kassan vid årets utgång uppgår till ca 120 miljoner kronor, vilket ska räcka under 2023 för att ta bolaget fram till en interimsanalys, troligen i början av 2024.

Vid utgången av 2023 bör inte mycket av denna kassa återstå, även om bolaget uppger att nyemissionen på netto 180 miljoner kronor ska räcka i 24 månader, alltså fram till halvårsskiftet 2024. En möjlig källa till felkalkyl från vår sida är att bolaget redan investerat en stor del av förberedande kostnader i FALCON-studien under slutet av 2021 men rimligen kommer kassaförbrukningen att stiga under 2023.

Under den återstående kliniska utvecklingen av KL1333 ska Abliva också betala ytterligare 12 miljoner USD till sin partner Yungjin Pharma Corporation i samband med att olika milstolpar uppnår. Det är inte känt när dessa utgifter inträffar.

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 mot bakgrund av den otillräckliga finansieringen, men ett industriellt samarbete kring NV354 skulle kunna sätta fingret på värden som behöver adderas till vårt motiverade värde.

### Lansering av KL1333 möjlig under 2027

I vårt huvudscenario skjuter vi upp en möjlig lansering av KL1333 till 2027, ett år senare än i den förra rapporten. 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 lyckas nå ett godkännande. Huvudscenariot motsvarar ett motiverade värde om 1,0 kronor per aktie, en sänkning med 20 öre sedan förra rapporten. I ett mer optimistiskt scenario, där vi antar en sannolikhet för ett godkännande på 35 procent och ett fast track-godkännande under 2026, 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 även efter 2024 för att avspegla marknadsinvesteringar inför lansering och tillverkning i USA och EU, som vi grovt uppskattar till drygt 1,5 miljarder kronor. Alternativet är att bolaget tecknar ett licensavtal under 2024-25. Tills vidare räknar vi motiverat nuvärde för KL1333 utslaget på 2,1 miljarder Abliva-aktier.

En annan möjlighet är att bolaget säljer rättigheterna till KL1333, antingen efter interimsanalysen 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.

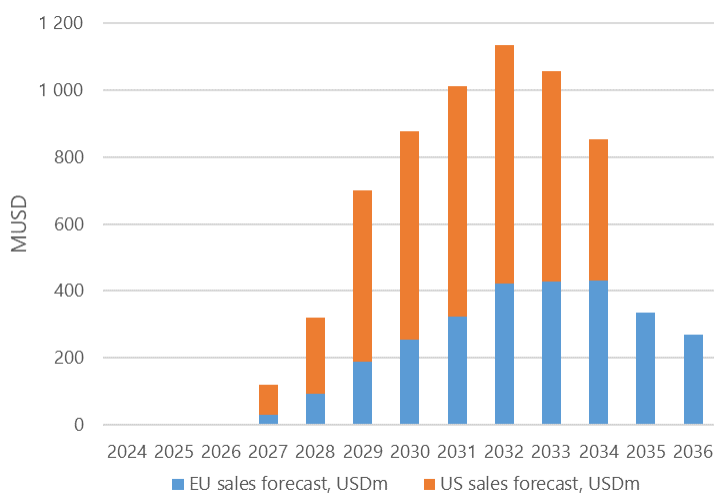


## Scenario för försäljningsprognos

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 sällsynta läkemedel i USA. I Europa räknar vi med ett pris på 85 000 dollar per år, i nivå med ersättningar för andra sällsynta 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 sällsynta läkemedel får 7,5 års marknadsexklusivitet i USA och 10 års marknadsexklusivitet i EU.

## Försäljningsprognos för KL1333



Källa: Analysguidens prognoser

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



## Antaganden vid nuvärdesberäkning av KL1333

MSEK (om inte annat anges)	2022p	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p	2031p	2032p
Kostnader, utveckling av KL1333	-80	-100	-70	-70	-40	0		
Milstolpar till Yungjim Pharma	-10	-90	0	-320	-100	0		0
<b>Beräkning för den amerikanska marknaden</b>								
Antal patienter inom målgruppen					19 321	amerikanska medborgare		
Antal möjliga patienter att behandla					5 565	5 676	6 144	6 267
Försäljningspris, USD/patientår					153 015	154 545	160 820	162 429
<i>Andel av svårt sjuka som får behandling</i>					0%	10%	70%	70%
Försäljning USA, MUSD					0	88	692	713
<b>Beräkning för den europeiska marknaden</b>								
Antal patienter inom målgruppen					25 000	EU-medborgare		
Antal möjliga patienter att behandla					7 059	7 059	7 059	7 059
Försäljningspris, USD/patientår					86 709	87 576	91 132	92 043
<i>Andel av svårt sjuka som får behandling</i>					0%	5%	50%	65%
Försäljning EU, MUSD					0	31	322	422
<b>Total försäljning, MUSD</b>					<b>0</b>	<b>119</b>	<b>1 013</b>	<b>1 135</b>
EBIT, MSEK	-98	-390	-770	-1 690	-1 100	-150	7 681	8 871
Nettoresultat, MSEK	-98	-390	-770	-1 690	-1 100	-150	6 145	7 097
<b>Riskjusteringsfaktor</b>		<b>1,00</b>	<b>0,45</b>	<b>0,29</b>	<b>0,26</b>	<b>0,26</b>	<b>0,26</b>	<b>0,26</b>
Nuvärdesberäkning av KL1333, MSEK			-151	-167	-285	-160	435	425
Utslaget/aktie, SEK	1,5							
Utspätt/aktie, SEK	1,0							
SEK/USD		<b>10,0</b>						
WACC		<b>16%</b>						
Skattesats		<b>20%</b>						
Positiv fas 1		<b>100%</b>						
Positiv interimsanalys		<b>45%</b>						
Positiv fas 2/3		<b>65%</b>						
Lyckosam ansökan		<b>90%</b>						
Ackumulerad sannolikhet		<b>26%</b>						

Analysguidens prognoser

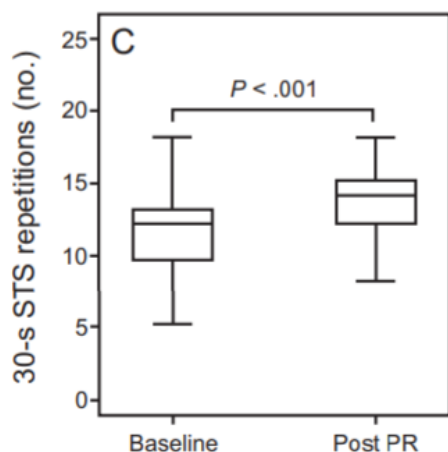
## Appendix – Diskussion om tudelat effektmått och historiska data

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 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).

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



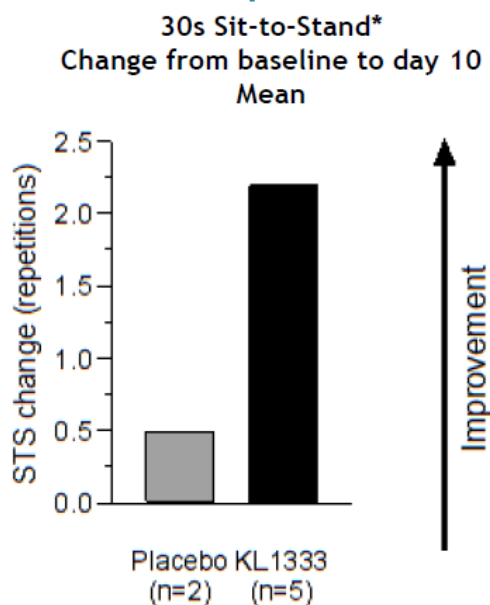
Källa: Zanini et al, Respiratory Care October 2019, 64 (10) 1261-1269 (Post PR = Efter fyra veckors rehabilitering av lungan)

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

<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 ovan).

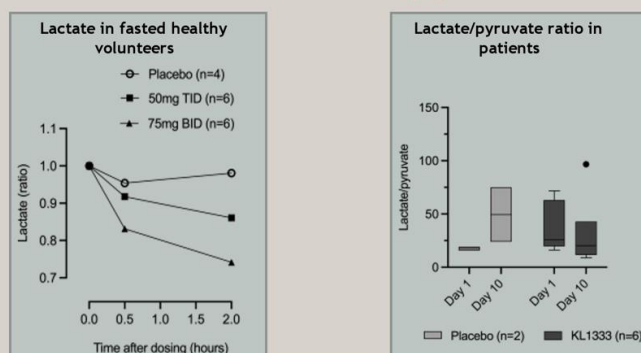
## Utfall för KL1333 på STS 30s i fas 1b



Källa: Abliva

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

## Target engagement was confirmed with biomarker data on lactate/pyruvate



Källa: Abliva

Ett sätt att definiera PMD är att ta mått på två biomarkörer, laktat och pyruvat. Laktat bildas vid förbränning av blodsocker (glukos) under syrebrist, t ex när musklerna jobbar så hårt att syrehalten i vävnaden sjunker kraftigt. Laktat är ett steg på vägen mot den slutliga produkten vid glukosförbränning som är pyruvat. Desto större mängd av glukosen som omvandlas till pyruvat, ju bättre.

Höga nivåer av laktat, alltså mjölksyra, är ett tecken på den dåliga energimetabolism som kännetecknar PMD. Det mått som oftast används är en kvot mellan laktat (mjölksyra) och pyruvat. I friska individer uppgår denna kvot i regel till mindre än 10. I de två PMD-

patienter som fick placebo i Ablivas fas 1b-studie (höger diagram ovan) steg denna kvot till ca 50 efter tio dagars behandling medan de sex patienter som ingick i den aktiva gruppen sänkte sin kvot under tiodagarsperioden till ca 20.

Det finns en allmän brist på korrelation mellan genotyp och fenotyp vid mitokondriella störningar. Det finns heller ingen definitiv genetisk diagnos av mitokondriell sjukdom. Därför anses mätning av serumlaktat och pyruvat vara till hjälp vid diagnos av PMD.

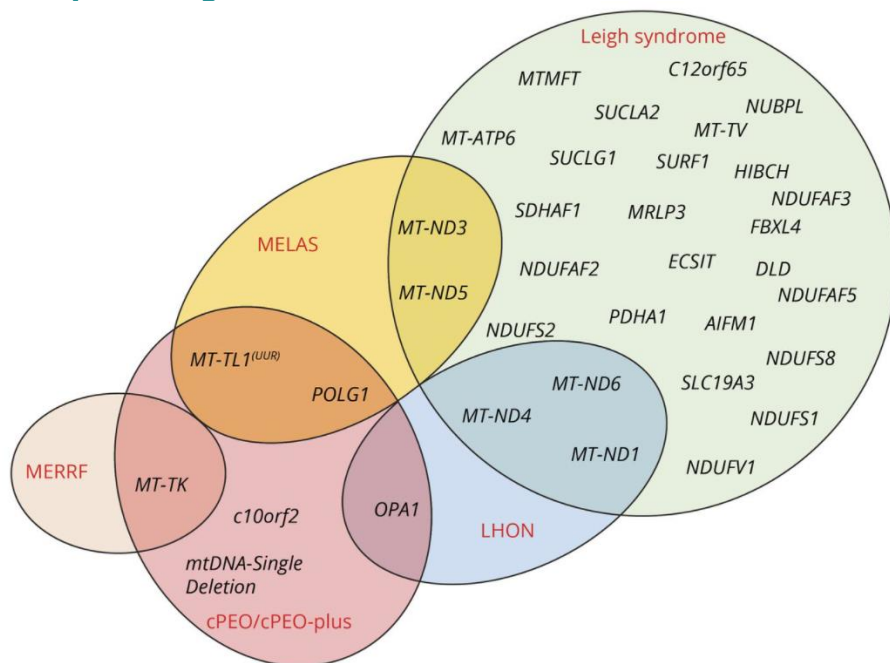
En av de läkemedelskandidater som också redovisat lägre laktatnivåer vid behandling av PMD-patienter är Cycleron Therapeutics CY6463, en CNS-penetrerande agonist för sGC (lösligt guanylatcyklas). Liksom KL1333 är CY6463 testat på en liten grupp PMD-patienter i en fas 2a-studie.

## 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-modulatorn 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.

## Komplicerad genetisk variation inom PMD



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

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, dock inte förändringar i cellkärnans DNA (nDNA). 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 symptom.

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 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 strokeliknande episoder och bortfall av viktiga hjärnfunktioner som följd. Merparten av patienterna har perifera symptom som t ex muskeltrötthet. Sjukdomen är kronisk, kommer och går i skov och de första symptomen brukar inträffa mellan fem och 15 års ålder, nästan alltid före 40 års ålder. Vanliga symptom hos barn är attacker av svår huvudvärk med kräkningar. Epilepsi är en vanlig följd av sjukdomen som till slut övergår i medvetslöshet och svåra neurologiska tillstånd. Attackerna kan vara några timmar ända upp till ett par dagar.

Kearns-Sayres syndrom (KSS), en annan av de genetiska sjukdomar som Abliva avser behandla med KL1333, uppges vara känt hos ett 20-tal svenskar, alltså en ytterst sällsynt sjukdom (ett fall per halv miljon). De första symptomen vid Kearns-Sayres syndrom brukar visa sig mellan fem och 20 års ålder och är sedan fortskridande. Senare insjuknande, upp till 60 års ålder, kan förekomma men är mycket sällsynt. När symptomen 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

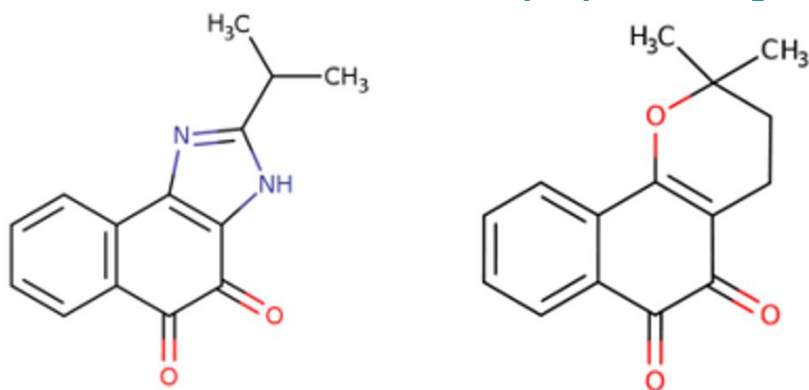
uppskattas till 1–2 personer per 100 000 invånare. KSS-CPEO anses orsakat av en deletion (bortfall av arvs massa) i en annan sekvens i mtDNA än vid MELAS-MIDD. Enligt Abliva drabbar deletioner som leder till sjukdomar inom KSS-CPEO-spektrat cirka 15 barn på miljonen.

## 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), $\beta$ -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 nikotinamidadenindinukleotid (NAD<sup>+</sup>/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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>. 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<sup>+</sup>/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 laboratorieförsök 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<sup>+</sup> och ATP-nivåer. Denna obalans ledde till ökning av dubbelsträngade brott (DSB) skador över tid in vitro.

NAD<sup>+</sup> och dess reducerade form NAD(H) 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 det ovan nämnda 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. I dysfunktionella mitokondrier är kvoten NAD<sup>+</sup>/NADH låg, tex hos patienter med primära mitokondriella sjukdomar.

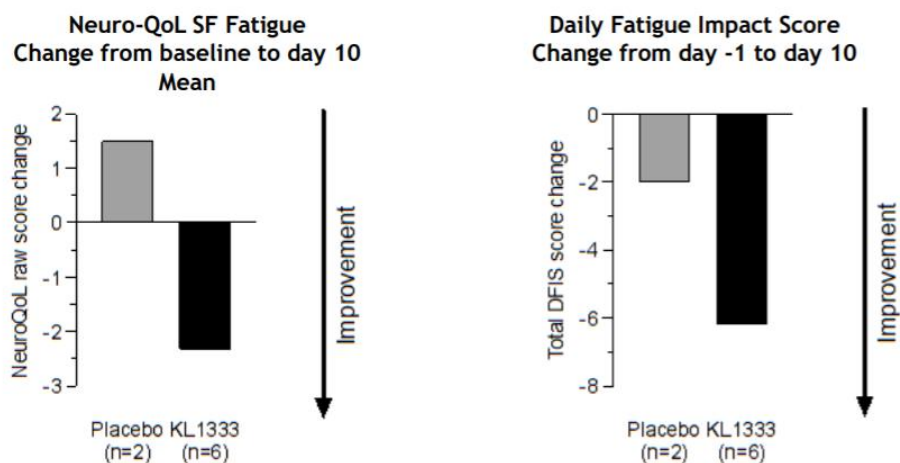
## Första resultat på PMD-sjuka

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.

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.



## KL1333-effekt på utmattning i fas 1-studie



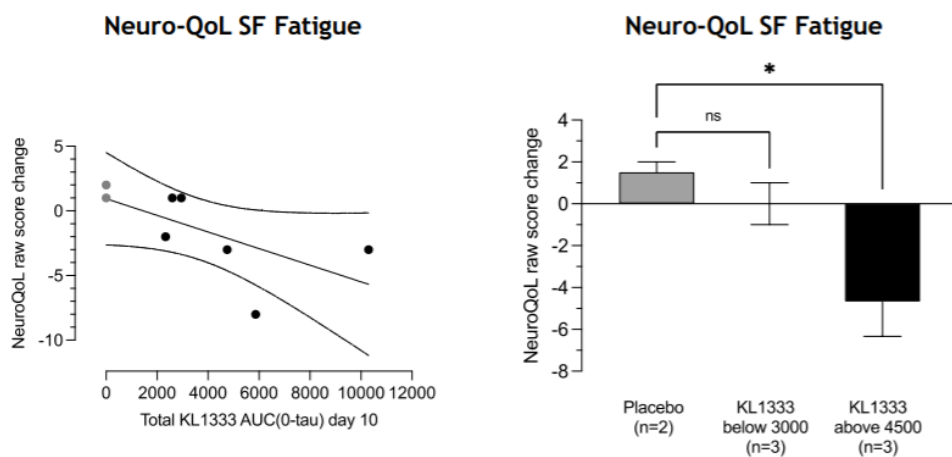
Källa: Abliva

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](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