

## FALCON drar igång

### FALCON-studien på väg att starta

Abliva står fast vid sin tidsplan för bolagets potentiellt registreringsgrundande fas 2-studie med KL1333 på patienter med primär mitokondriell sjukdom. Målsättningen är att inleda screening av första patient före årsskiftet och att sedan starta första dosering med KL1333 under början av nästa år.

Den förberedande screeningperioden pågår i 8-12 veckor. Under denna period testas patienter med olika former av primär mitokondriell sjukdom för att avgöra om de har förutsättningar att delta i studien. Därpå följer 48 veckors behandling med KL1333.

### Första screening av patient inom kort

Under screeningperioden ska prövningsledare avgöra om patienten uppfyller de många olika kriterier som styr deltagande i studien, t ex hög nivå av svår trötthet och muskelsvaghet. De patienter som uppfyller alla inklusionskriterier men inga av exklusionskriterierna kan sedan gå vidare till start av behandling.

### Interimsanalys mest trolig under 2024

Bolagets avsikt är att presentera en interimsanalys på de första 40 patienterna under sent 2023 eller i början av 2024. Analysen ska omfatta halva tiden av total behandling, alltså 24 veckor, vilket innebär att rekryteringen av patienterna måste vara klar kort efter halvårsskiftet nästa år.

Med tanke på sjukdomens låga prevalens och de logistiska utmaningar som studien står inför räknar vi med att interimsanalysen är färdig under första halvåret 2024. Till bolagets fördel talar att förberedelserna inför studiestart har pågått ändå sedan 2021 och att de flesta kliniker som ska involveras sannolikt redan är identifierade.

### Lansering möjlig 2027, motiverat värde kvarstår

Om interimsanalysen är positiv ska bolaget söka mer kapital för att rekrytera ytterligare 80-140 patienter. Ledningen räknar med att ett färdigt resultat av studien kan lämnas in för godkännande under 2026.

Ett positivt utfall skulle öppna en marknad värd minst en miljard USD. Trots det bedömer vi att aktien tills vidare kan fortsätta handlas med rabatt mot ett underliggande värde på 1,0 krona per aktie.

### Abliva

#### Analys

Datum 6 december 2022  
Analytiker Sten Westerberg

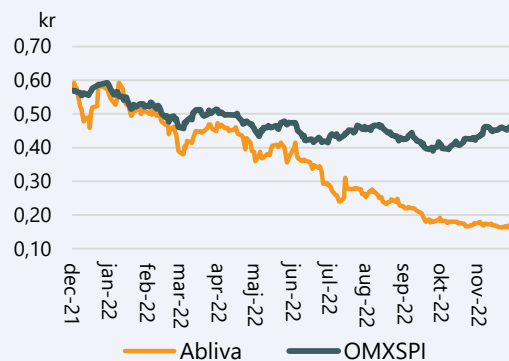
#### Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling  
Styrelseordförande David Laskow-Pooley  
Vd Ellen K. Donnelly  
Noteringsår 2013  
Listning Nasdaq Stockholm  
Ticker ABLI  
Aktiekurs 0,17 kr  
Antal aktier, milj. 1 056  
Börsvärde, mkr 180  
Nettokassa 22p, Mkr 123

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	-100	-110
Nettoresultat	-60	-123	-100	-110
Vinst per aktie	-0,1 kr	-0,3 kr	-0,2 kr	-0,3 kr
Rörelsemarginal	neg	neg	neg	neg
Likvida medel	62	22	123	13
Nyemission	87	80	227	0

Källa: Bolaget, Analysguidens prognoser

## Noggranna förberedelser i screening

Abliva definierar i sin rapport för tredje kvartalet FALCON-studien som en potentiellt registreringsgrundande fas 2-studie. Vi uppfattar att bolaget lägger ned stor möda på att hitta rätt patienter att inkludera i studien och enligt en uppdatering på det europeiska läkemedelsverkets hemsida för kliniska studier, EUDRA, har bolaget satt upp en lista med totalt femton inklusionskriterier och sexton exklusionskriterier, ibland förenade med speciella detaljer.

Denna omfattande lista med specifikationer på vilka patienter som får delta i en klinisk studie är inte unik för FALCON, även om antalet kriterier är högt i detta fall. Det genomgående kravet i denna studie är att prövningsledarna ska inkludera de mest muskelsvaga patienterna. Screenade patienter får t ex visa att de inte orkar göra mer än ett visst antal Sit-To-Stand, alltså sätta sig och resa sig från en stol, under ett test som varar i trettio sekunder.

Studien ska inkludera patienter äldre än 18 år (vuxna) med mutationer eller deletioner endast i mitokondriellt DNA (mtDNA). Däremot inkluderas inte patienter med mitokondriell sjukdom orsakad av skador på nukleärt DNA (nDNA). Detta följer den sortering som både Reneo Pharmaceuticals och Astellas Pharmaceuticals har gjort i sina pågående fas 2/3-tester.

Inklusionskriterium 2 beskriver tre olika typer av mitokondriella störningar:

- MELAS-MIDD-spektrum baserat på mutationen m.3243A>G. MELAS står för Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes; MIDD står för Maternally Inherited Diabetes and Deafness,
- KSS-CPEO-spektrum baserat på stor mtDNA-deletion. KSS-CPEO står för Kearns-Sayre Syndrome and Chronic Progressive External Ophthalmoplegia,
- Andra multisystemiska mtDNA-relaterade sjukdomar (inklusive MERRF, Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fibers).

Historiskt har denna multisjuka och sällsynta patientgrupp varit svår att diagnostisera och rekrytera till industrisponsrade studier. Detta ställer extra krav på den screening-process som nu står i begrepp att starta. Under hela studiens upp till 65 veckors långa förlopp ska åtta patientbesök göras, varav tre tillåts i hemmet med hjälp av sköterska. Detta gör att även de svårast sjuka, som kan visa sig vara ovilliga att själva uppsöka deltagande klinik, kan övertalas att delta i studien. Vi antar att minst två hembesök görs i samband med screeningperioden.

Bland exklusionskriterierna märks bland annat ett par sjukliga kardiovaskulära tillstånd, t ex hjärtarytmier eller onormala EKG-värden. Patienter med en historik i närtid av stroke-liknande tillstånd eller svårkontrollerad sjukdom ska också exkluderas ur studien, allt för att minska risken för att KL1333 ska förvärra dessa tillstånd eller att alltför sjuka patienter ska försvåra ett positivt utfall.

## Tidskrävande rekrytering av rätt patienter

Abliva startade förberedelser för FALCON-studien redan under 2021, vilket gör att bolaget hunnit arbeta upp relationer till ett antal kliniska centra i främst USA och Storbritannien. Nyligen anslöt sig även danska läkemedelsverket till de myndigheter som gett klartecken till studien att starta. Den danska myndigheten anger att landet kan komma att bidra med upp till 15 av de 180 patienter som studien kan komma att totalt inkludera.

Så här långt har inte den amerikanska databasen clinicaltrials.gov registrerat FALCON-studien och gett den ett NCT-nummer. Vi antar att detta endast är relaterat till administrativa rutiner och förutsätter att det är en tidsfråga innan studien registreras, eftersom planen har varit att starta rekryteringen av amerikanska patienter i ett tidigt skede. Enligt databasens hemsida kan ett företag registrera sin studie även efter att studien har startat rekrytering, men den tydliga rekommendationen är att registrera studien senast 21 dagar efter att första patient har inkluderats.

Studiens totala omfattning är totalt 65 veckor uppdelade på tre moment. Screeningperioden pågår under 8-12 veckor, varpå vidtar en behandlingsperiod under 48 veckor och därpå en uppföljning under fem veckor.

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.

Bland andra resurskrävande moment som bolaget just nu arbetar med tillsammans med sin kontraktsforskningsorganisation ICON, märks färdigställande av översättningar, byggande av databaser, programmering av läsplattor, kommersiella förhandlingar om kontrakt med studiecentra samt inlämning av dokumentation till regulatoriska myndigheter och etikkommittéer i varje land.

## Ca 125 patienter per miljon invånare

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

I dagsläget pågår tre ytterligare större studier inom en överlappande patientpopulation 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.

Till svårigheterna med patienter med mitokondriella sjukdomar 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.

## Dubbla primära effektmått i FALCON

Ledningens målsättning är att redovisa en interimsanalys på de första 40 patienternas behandling efter halva studietiden, alltså efter 24 veckor, 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. Interimsanalysen kan också konstatera att utfallet av behandlingen varit 'futile', alltså till ingen nytta.

Interimsanalysens omfattning motsvarar halva totala behandlingstiden för ca en tredjedel av patienterna. Det kan också omräknas till mellan en sjättedel och en niondel av studiens totala planerade behandlingstid, beroende på hur många patienter som inkluderas efter interimsanalysen. KL1333 doseras 50 mg två gånger dagligen, en dubbling av den tidigare undersökta styrkan. 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 senaste nyemission, 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 studier inom mitokondriella sjukdomar 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 ända upp till ytterligare 140 patienter adderas, vilket skulle peka på att den kliniska signalen av KL1333 i interimanalysen är måttlig och att den statistiska styrkan (power) därför måste utökas 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. 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 interimanalyser, både för säkerhet, effekt och futilitet.

## Finansiell diskussion och scenario

Ablivas kassa uppgick vid utgången av tredje kvartalet till 167 miljoner kronor, 12 miljoner SEK högre än vid utgången av andra kvartalet. Under kvartalet har bolaget tillförts netto 43 miljoner kronor från 43 miljoner SEK från en företrädesemission vid utgången av andra kvartalet. Kassaförbrukningen under tredje kvartalet verkar ha begränsat sig till 11 miljoner SEK, en låg siffra för ett bolag som ligger startgroparna för en avancerad fas 2-studie.

Vi räknar med att kassaförbrukningen tar fart igen i fjärde kvartalet och att nuvarande kassa räcker under hela nästa år men att kassabrist borde göra sig gällande under början av 2024. Det skulle betyda att om vårt konservativa scenario med avläsning för FALCON-studien i början av 2024 visar sig stämma, då kan bolaget var tvunget att söka ny finansiering utan att interimsanalysen är slutförd.

Mot detta ska ställas att ledningen har en förhoppning att avläsa interimsanalysen redan i slutet av 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 komplettera och lämna in regulatorisk dokumentation samt 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 ser vi en möjlig lansering av KL1333 i 2027. Vi tar i dagsläget inte ställning till om bolaget kan få Fast Track Designation, även om det är 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. 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. 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.

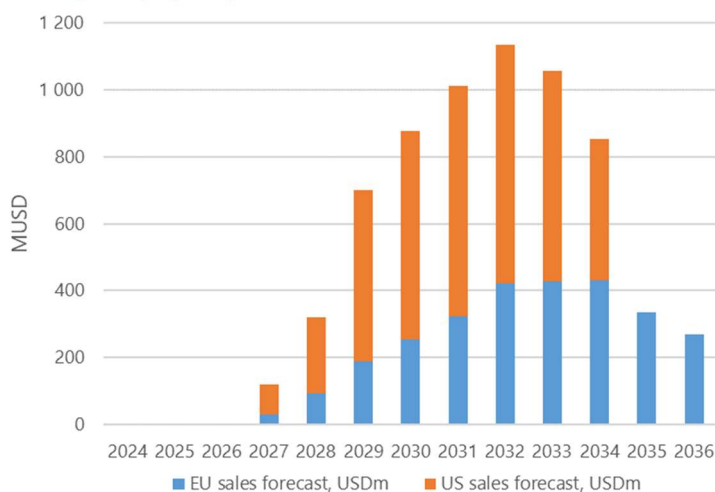
### Scenario för försäljningsprognos

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 konservativa prognoser har vi 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 7,5 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

	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2031	2032
<b>MSEK (om inte annat anges)</b>	<b>2022p</b>	<b>2023p</b>	<b>2024p</b>	<b>2025p</b>	<b>2026p</b>	<b>2027p</b>	<b>2031p</b>	<b>2032p</b>
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		av målgruppen			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		av målgruppen			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	-100	-390	-770	-1 690	-1 100	-150	7 681	8 871
Nettoresultat, MSEK	-100	-390	-770	-1690	-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		Antal aktier, mln	1 056				
Utspätt/aktie, SEK	1,0		Antal aktier, mln	2 145	efter nyemissioner 2024-27			
SEK/USD	<b>10,0</b>							
WACC	<b>16%</b>							
Skattesats	<b>20%</b>							
Positiv fas 1	<b>100%</b>							
Positiv interimanalys	<b>45%</b>							
Positiv fas 2/3	<b>65%</b>							
Lyckosam ansökan	<b>90%</b>							
Ackumulerad sannolikhet	<b>26%</b>							

Analysguidens prognoser



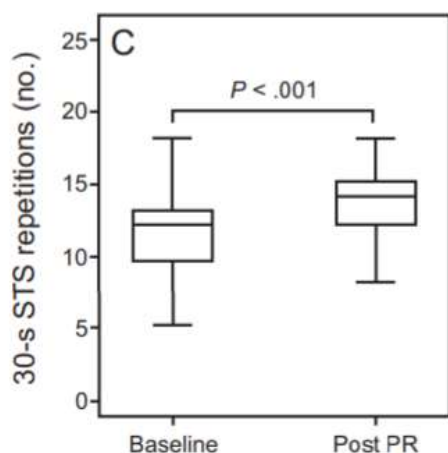
## Appendix – Diskussion om tudelat effektmått och historiska data

Vi vet i dagsläget ännu inte exakt hur den potentiellt registreringsgrundande fas 2-studien med KL1333 kommer att se ut. Studien beskrevs tidigare av bolaget som en registreringsgrundande fas 2/3-studien, men definierades om i rapporten för tredje kvartalet. Det finns ännu inte ett färdigt studieprotokoll på databasen clinicaltrials.gov, men på den europeiska motsvarigheten EUDRA har Danmark registrerat ett godkännandet för att starta studien. Bolaget har sagt att studien förväntas innehålla två primära effektmått; det ena en patientskattning av upplevd svår trötthet och utmattning (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 den här typen av trötthet som patienter med primär mitokondriell sjukdom upplever. Formuläret innehåller ett antal frågor där patienten får skatta sin upplevelse av trötthet, en mycket påtaglig känsla för de här patienterna.

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

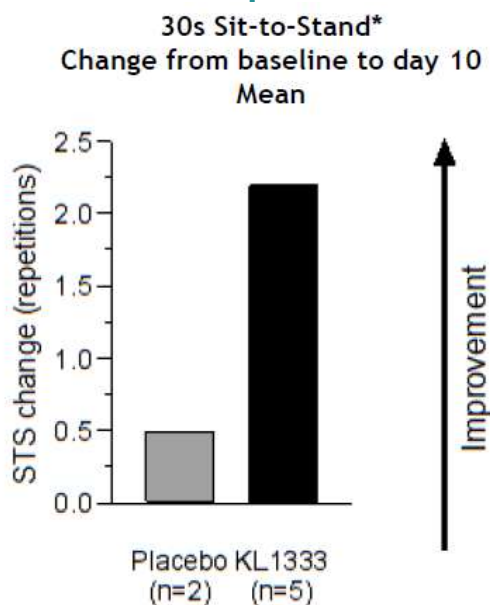


Källa: Zanini et al, Respiratory Care October 2019, 64 (10) 1261-1269 (Post PR = Efter fyra veckors rehabilitering av lungan)

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

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).

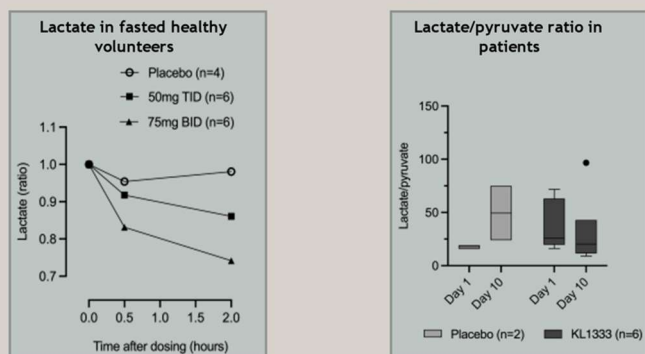
### Utfall för KL1333 på STS 30s i fas 1b



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 primär mitokondriell sjukdom 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. Ju större mängd av glukosen som omvandlas till pyruvat desto bättre.

Höga nivåer av laktat, alltså mjölksyra, är ett tecken på den dåliga energimetabolism som kännetecknar primär mitokondriell sjukdom. 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 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.

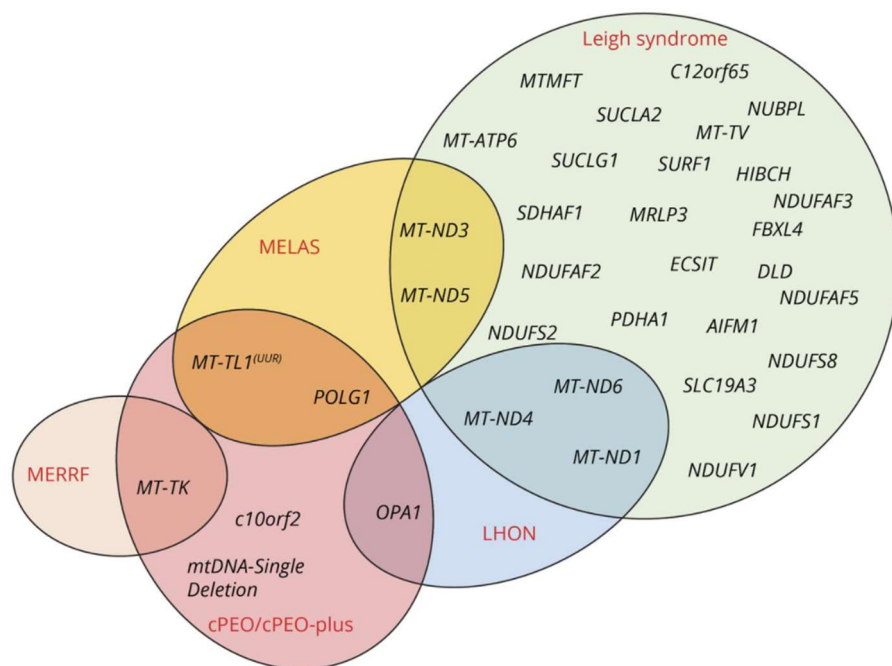
En av de läkemedelskandidater som också redovisat lägre laktatnivåer vid behandling av patienter med mitokondriell sjukdom är Cyclerion Therapeutics CY6463, en CNS (centrala nervsystemet)-penetrerande agonist för sGC (lösligt guanylatcyklas). Liksom KL1333 är CY6463 testat på en liten grupp patienter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

## Översikt av målgruppen för KL1333

Forskare uppskattar att primära mitokondriella sjukdomar inträffar hos cirka 125 personer per miljon invånare. Sjukdomarna 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-modulatorens 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 mitokondriell sjukdom



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 sjukdomsvarianterna MELAS, MIDD, MERRF och CPEO, samt att patienten ska ha svår sjukdom med flera symptom.

En av de vanligaste mitokondriella sjukdomarna 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 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-spektrumet 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 symtom som t ex muskeltrötthet. Sjukdomen är kronisk, kommer och går i skov och de första symtomen brukar inträffa mellan fem och 15 års ålder, nästan alltid före 40 års ålder. Vanliga symtom 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 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.

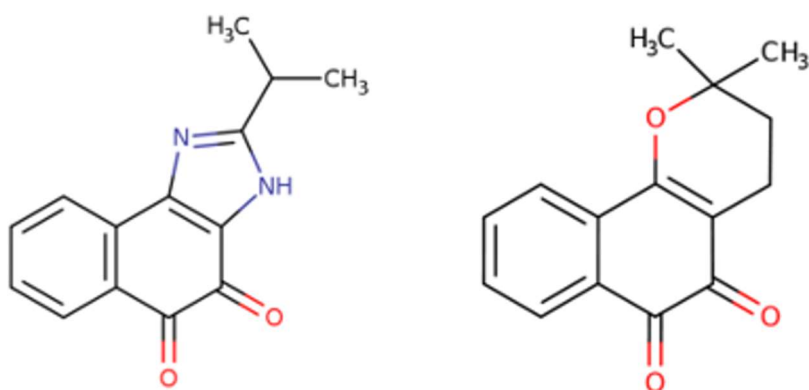
CPEO är en mitokondriell sjukdom besläktad med KSS som Abliva också vill behandla. CPEO står för Chronic Progressive External Ophthalmoplegia (CPEO), två allvarliga neuromuskulära ögonsjukdomar som debuterar före 20 års ålder. Enligt Socialstyrelsen är den egentliga förekomsten inte känd, men uppskattas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

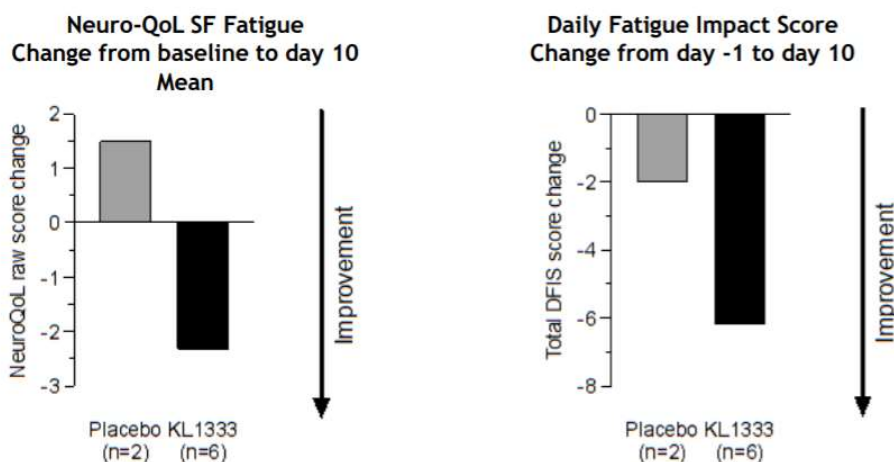
är kvoten  $NAD^+/NADH$  låg, tex hos patienter med primära mitokondriella sjukdomar.

## Första resultat på patienter

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. 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

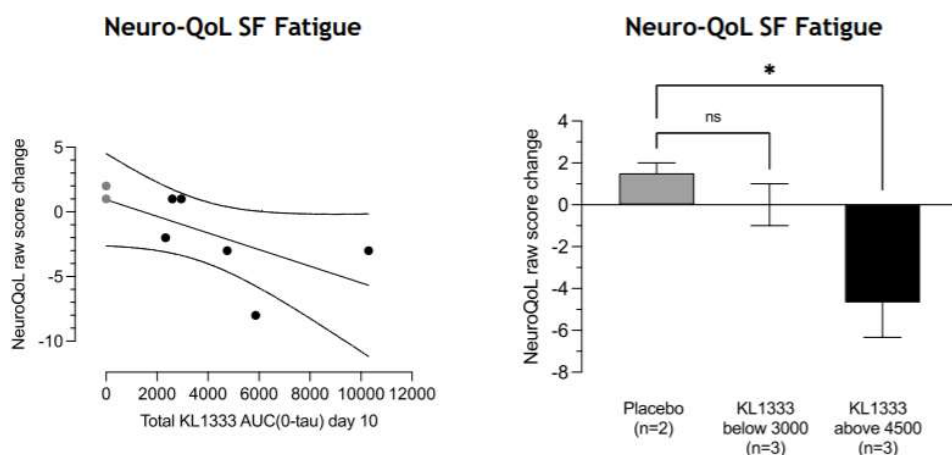
Enligt en annan patient-rapporterad skala, Daily Fatigue Impact Score, upplevde även de två placebo-patienterna en förbättring under den korta perioden, antagligen en traditionell placebo-effekt. Däremot upplevde de sex patienterna som behandlades med KL1333 påtagligt större effekt och skillnaden mellan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