

Nyhetsbrev

April 2019



**KL1333
i klinisk
studie**

**Intervju med
MELAS-patienten
Roger Kjell**

**Mitokondriella
sjukdomar**



Erik Kinnman
VD

Precis enligt plan har NeuroVive nu påbörjat den mycket intressanta och viktiga fas Ia/b-studien med KL1333. Studiens två första delar görs med friska frivilliga och den tredje och avslutande delen med patienter med medfödd mitokondriell sjukdom. Det kommer att bli mycket spännande att följa resultaten från denna studie som är en betydande milstolpe för projektet.

Medfödda mitokondriella sjukdomar kan orsaka många olika typer av besvär och funktionsnedsättningar, samt förkortad livslängd, och för nästan alla dessa sjukdomar saknas det idag verk samma läkemedel. Det är exakt detta som är drivkraften för alla som arbetar på NeuroVive. Vi vill genom vår läkemedelsutveckling ta fram behandlingar med potential att förbättra livet för de som idag lever med en mitokondriell sjukdom.

I detta nummer av vårt nyhetsbrev kan ni läsa en intervju med Roger Kjell som har den mitokondriella sjukdomen MELAS. Mitokondriella sjukdomar är förhållandevis ovanliga, vilket gör att kunskapen om dem bland allmänheten är låg. Intervjun med Roger visar hur det är att leva med MELAS.

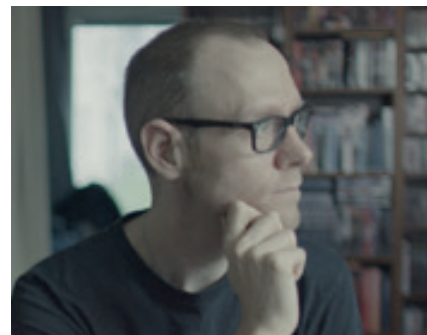
I detta nummer

sida
3



KL1333 i kliniska studier

sida
4



Intervju med MELAS-patienten Roger Kjell

sida
5



NeuroVive vill hjälpa patienter med mitokondriella sjukdomar

sida
7



NeuroVive i världen

KL1333 i klinisk studie

STARTSKOTTET HAR GÅTT

NeuroVives kliniska fas Ia/b-studie med KL1333 har nu satt igång i Storbritannien. Den första friska frivilliga försökspersonen har screenats och rekryterats. Den pågående studien består av tre delar, varav de två första delarna genomförs i friska frivilliga och den tredje i patienter med genetisk mitokondriell sjukdom.

I den första delen ska effekten av matintag på upptag av KL1333 undersökas efter en engångsdos. I den andra delen ska friska frivilliga doseras med KL1333 under 10 dagar och i den tredje delen kommer patienter med genetisk mitokondriell sjukdom behandlas. Alla dosgrupper kommer innehålla en placeboarm, dvs studiedeltagarna kommer inte veta om de får aktivt läkemedel eller inaktiv variant. Detta är första gången upprepad dosering med KL1333 testas och även första gången KL1333 ges till patienter.

Huvudsyftet med studien är att ytterligare undersöka säkerhetsprofilen av KL1333 och hur läkemedlet bryts ner i kroppen, de så kallade farmakokinetiska egenskaperna. Dessutom kommer effektmått att undersökas för att ge underlag till hur de kommande

effektstudierna ska designas. Dessa mått omfattar både biomarkörer som mäts i blodet, olika skalor som mäter symtom och ett test som mäter funktionsförmågan.

Klicka på länken om du vill läsa mer om studien:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03888716?term=NCT03888716&rank=1>

En av målgrupperna för behandling med ett godkänt KL1333-läkemedel är patienter med den mitokondriella sjukdomen MELAS. På nästa sida kan du läsa om Roger Kjell som berättar om hur det är att leva med denna sjukdom.



INTERVJU MED ROGER KJELL SOM HAR DEN MEDFÖDDA MITOKONDRIELLA SJUKDOMEN MELAS

Idag lever ca 12 av 100 000 människor med någon form av mitokondriell sjukdom. De yttrar sig ofta på olika sätt, med olika svårighetsgrad och symptomen involverar vanligen flera olika organ med en successiv försämring. Idag finns endast ett godkänt läkemedel, i Europa, för den mitokondriella ögonsjukdomen LHON (Leber's Hereditary Optic Neuropathy). Roger Kjell lider av den medfödda mitokondriella sjukdomen MELAS (Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes), vilken enligt Socialstyrelsens uppskattning cirka 100 - 150 personer lever med i Sverige idag.



Roger Kjell

Vad är MELAS?

– En mitokondriell sjukdom där det är ett genetiskt fel i alla kroppens celler som orsakar andra sjukdomar som symptom.

Hur yttrar sig MELAS för dig?

– Jag har en hörselskada, en typ av diabetes och nedsatt njurfunktion. Och allt detta är på grund av MELAS.

När upptäckte du att du hade den här sjukdomen?

– För åtta år sedan fick jag problem med ögonen. Då gick jag till ögonläkaren. De trodde att det var synnervsinflammation och sa till mig att gå till akuten dagen efter. Akutneurologen tittade i mina ögon och såg då att det inte var synnervsinflammation. Sen började de ta blodprover och tester. Efter åtta timmar beslöt de att lägga in mig för högt blodsocker. De sa att de inte kunde se att jag hade diabetes, men jag hade högt blodsocker.

När blev det fastställt att det var MELAS?

– Det tog ju nästan tre år för dem att ta reda på vad det var. Alla undrade hur man kan ha diabetes utan att ha de där små antikropparna i blodet som påvisar att man har diabetes typ 1. Och hur hänger diabetes och

en hörselskada ihop, tillsammans med problem med ögonen? Jag var på skiktröntgen, röntgen, på thoraxkliniken, infektionsmedicin och neurofysiologi och gjorde en massa tester. Som sagt, efter tre år kom de fram till att det nog var MELAS.

Hur förändrades ditt liv när du fick din diagnos?

– Egentligen var det bara ett handikapp till eftersom jag redan från början hade en hörselskada, så det var kanske inte en lika stor omställning som för någon som varit helt frisk och plötsligt fått diabetes.

Är hörselskadan ett symptom på din MELAS?

– Ja, tydligen. Jag fick den när jag var tio år gammal ungefär. Min trumhinna och mina hörselben gick sönder på höger sida. Jag hade många öroninflammationer som barn, så de trodde då att hörselskadan berodde på dem.

Hur påverkar din hörselskada dig?

– Det mesta av hörselskadan ligger nu mitt i talregistret. Jag har svårt att höra när någon ropar bakifrån. Jag har heller ingen rikttningsbestämning bakåt. Jag har svårt att höra s, v, p och t om det inte är helt tyst och lugnt runtomkring.

Är det tungt för dig att ha den här sjukdomen?

– Ibland är det psykiskt jobbigt att känna att jag hela tiden behöver gå runt med två olika funktionshinder och ett medicinskt handikapp. Jag får aldrig göra vissa saker som vanliga människor gör längre, t ex äta godis. Jag måste hela tiden tänka på vad jag äter och hur mycket jag rör på mig. Jag måste ha fasta sovrutiner – jag kan inte vara uppe hur länge som helst, för då betar sig kroppen underligt.

Hur ser din mediciner ut?

– Jag tar insulin, blodtryckshöjande, blodfettssänkande och kaliumsänkande. Tydligt så ansamlas kalium i mitt blod. Då stelnar artärerna till och man kan få en stroke. Jag försöker också att inte äta saker som

innehåller kalium; banan, spenat, broccoli eller citrusfrukter.

Hur många läkare går du till?

– Jag har en njurläkare, en diabetesläkare, en neurolog och en ögonläkare som har kolla på mina olika symptom och funktionshinder. Jag kan önska att de hade en samordnande läkare.

Finns det fler symptom som du kan tänkas drabbas av till följd av din MELAS?

– Förhoppningsvis kommer det inga fler symptom. Dock kommer jag förmodligen att behöva en njurtransplantation i framtiden, men kommer att hamna långt ner på den listan. Men jag försöker att inte oroa mig för det nu. Jag har ca 30 % kvar av njurkapaciteten.

Är du orolig för att fler symptom ska komma av sjukdomen?

– MELAS yttrade sig hos mig först som en hörselskada vid tio års ålder, sedan högt blodsocker och diabetes vid 30 års ålder. Tre år senare upptäckte de också att jag hade problem med njurarna. Hörselskada och njurproblem hör ihop vid MELAS. Förhoppningsvis kommer njurarna inte att bli så mycket sämre eftersom jag lagt om kosten. Hörseln är väl ingenting att göra åt egentligen. Det kommer nog bara att bli sämre. Jag får hoppas att det kommer bättre hörapparater i framtiden. De forskar ju mycket om diabetes men frågan är om jag kommer att bli av med den eller om de kommer att lösa problemet med insulin.

Hur tycker du att din sjukdom MELAS påverkar ditt liv i stort?

– Det är väl de olika sjukdomarna som MELAS ger. Det är dem som gör att man måste ställa om livet och hitta nya rutiner; för hur man äter, hur man rör sig, om man idrottar och sportar eller går på gymmet och hur man arbetar, dvs hur mycket energi man gör av med, mest för diabetesens skull. Man får ju anpassa tillvaron efter sina funktionshinder.



NeuroVive vill hjälpa patienter med mitokondriella sjukdomar

Publicerad av BioStock 10 april, 2019

Antalet individer drabbade av mitokondriella sjukdomar må vara få men det finns all anledning att bedriva forskning och läkemedelsutveckling inom området. För de som faktiskt drabbas innebär sjukdomen nämligen ett stort fysiskt och psykiskt lidande samt en vardag som präglas av att ständigt behöva anpassa sig efter sin sjukdom. För svenska NeuroVive Pharmaceutical är drivkraften och målet att kunna hjälpa denna patientgrupp till ett bättre liv.

Mitokondriella sjukdomar är en samlingsterm för en grupp sjukdomar som beror på att mitokondrierna inte fungerar som de ska. Mitokondrierna finns inuti våra celler och är nödvändiga för att vi ska kunna fungera optimalt. De brukar kallas för kroppens kraftverk då de skapar den energi som behövs för att vi ska kunna röra oss, växa och tänka.

När mitokondrierna inte fungerar

När mitokondrierna inte fungerar som de ska kan den drabbade uppvisa en rad olika symtom som alla kan ha stora konsekvenser. Symtomen är många och varierande men ett av de vanligare är, enligt Socialstyrelsen, problem med hörseln. Bland andra symtom kan man nämna muskelförtvining, försvagad hjärtmuskel, epilepsi, demens och synproblem.

Vissa organ är speciellt känsliga för mitokondriella sjukdomar t.ex. nervceller, muskler (inklusive hjärtat) och hormonproducerande organ. För den enskilda individen är konsekvenserna allvarliga och långtgående genom kroniskt försvagade organfunktion och en förkortad livslängd.

Svårställd diagnos

Dessutom är vägen till diagnos ofta lång. Mitokondriella sjukdomar debuterar vid olika tidpunkter, för en del börjar symtomen under barndomen medan det för andra kan dröja till vuxen ålder. I många fall tar en diagnos flera år vilket givetvis är psykiskt påfrestande.

Svårigheten att ställa diagnos grundar sig i det faktum att mitokondriella sjukdomar leder till en rad olika symtom och hos många patienter påverkas flera organ samtidigt. Situationen underlättas inte heller av att det finns många olika kombinationer av symtom och att symtomen varierar från person till person.

Det finns alltså inte ett enkelt test som kan påvisa mitokondriella sjukdomar utan det krävs en muskelbiopsi och ofta mycket omfattande utredningar för att hitta rätt diagnos.

Ett liv anpassat efter sjukdomen

När diagnosen väl är ställd följer ett liv som präglas av de symtom och den gradvisa nedbrytningen av organen som sjukdomen innebär. För många patienter innebär mitokondriella sjukdomar ota-

liga besök hos olika läkare och många olika mediciner. Då sjukdomen drabbar olika organ kan en patient behöva göra regelbundna besök hos både t.ex. en njurläkare, en diabetesläkare, en neurolog och en ögonläkare.

Den drabbade tvingas att organisera sitt liv efter sjukdomen, inte enbart när det gäller frekventa läkarbesök och många olika mediciner, utan också med hänsyn till kost, sömn och motion. För många innebär sjukdomen att det är svårt att leva ett vanligt liv och de upplever att sjukdomen betydligt försämrar deras livskvalité. Det är psykiskt påfrestande att ha en vardag som styrs av ens funktionshinder vilket kan leda till känslor av isolation.

NeuroVive – en del av en ljusare framtid för patienter

Det finns idag inget botemedel för mitokondriella sjukdomar och faktum är att det endast finns en godkänd behandling mot en enda mitokondriell sjukdom – en behandling mot ögonsjukdomen Lebers hereditära optikusneuropati (LHON).

Framtiden ser dock något ljusare ut då ett antal forskargrupper nu fokuserar på mitokondriella sjukdomar. Ett av de bolag som har engagerat sig är Lundabaserade NeuroVive Pharmaceutical, ett av de ledande bolagen inom mitokondriell medicin. KL1333, bolagets orala läkemedelskandidat för medfödda mitokondriell sjukdomar, har just påbörjat en klinisk fas I-studie och har redan erhållit särklassificering i både Europa och USA. De första resultaten från studien förväntas inkomma i slutet av året.

KL1333 reglerar nivåerna av cellulärt NAD+. Detta är ett koenzym som spelar en avgörande roll i cellens energimetabolism. Prekliniska studier har kunnat demonstrera att KL1333 har flera positiva effekter. Kandidaten ökade mitokondriens energiproduktion, minskade ansamlingen av laktat, och kunde förmedla långsiktiga positiva effekter på energimetabolismen.

Bolagets portfölj innehåller även andra projekt för medfödda mitokondriella sjukdomar och det är värt att notera att bolaget i juni 2018 utlicensierade molekyler från sitt NVP015-projekt för en riktad behandling av LHON till Fortify Therapeutics.

BioStock har pratat med **Magnus Hansson**, medicinsk chef och ansvarig preklinisk/klinisk utveckling på NeuroVive Pharmaceutical.

Ni utvecklar behandlingar mot medfödda mitokondriella sjukdomar, ett tillstånd som medför betydligt försämrad livskvalité för patienterna. Kan du berätta lite mer om hur patienterna påverkas av sjukdomen?



Magnus

– Sjukdomarna kan yttra sig väldigt olika beroende på i vilka organ de genetiska defekterna finns. Mitokondriell sjukdom debuterar ofta i tidiga barnår och kan leda till svåra symtom såsom utvecklingsstörningar, hjärtsvikt och hjärtrytmstörningar, demens, rörelsehinder, strokeliknande perioder, dövhet, blindhet, begränsad ögonrörlighet, kräkningar och kramper.

– Men symtomen kan också komma senare i livet, som t.ex. vid den mitokondriella ögonsjukdomen LHON som ofta debuterar i 20 – 40-årsåldern, då synen kraftigt försämras först på det ena ögat och sedan på det andra.

Idag saknas botemedel mot mitokondriella sjukdomar och det finns endast en godkänd behandling. Hur tror du att det kommer sig att det har varit så svårt att ta fram framgångsrika behandlingar?

– Medfödda mitokondriella sjukdomar är som sagt sällsynta sjukdomar och har liksom andra sällsynta sjukdomar ofta hamnat i skymundan hos de stora läkemedelsbolagen. För att stödja och uppmuntra utvecklingen av läkemedel för sällsynta sjukdomar, kan dock läkemedelsmyndigheterna ge särklassificering och särklassificeringsstatus till läkemedel för behandling av livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande sällsynta sjukdomar där inga behandlingsalternativ har godkänts eller där de nya läkemedlen medför signifikanta fördelar för de drabbade. Klassificeringen innebär bland annat nedsatta ansökningsavgifter, assistans vid framställandet av protokoll samt marknadsexklusivitet, i 10 år i EU och 7 år i USA, efter godkännande för försäljning. Oftast innebär det även en förkortad tid till marknad.

– Vår kandidat KL1333 har erhållit särklassificering både i Europa och USA, och det finns goda möjligheter för våra andra projekt inom medfödda mitokondriella sjukdomar att också få särklassificering.

På vilket sätt kan er behandling hjälpa patienterna?

– Både vår läkemedelskandidat KL1333 och vår kandidatsubstans NV354 riktar sig direkt mot cellernas mitokondrier, d.v.s. där de genetiska defekterna hos patienterna orsakar den initiala skadan. Verkningsmekanismerna skiljer sig åt, men det de har gemensamt är att de på olika sätt underlättar för mitokondrierna att producera den energi kroppen behöver. På så sätt hoppas vi kunna förbättra muskelfunktion och funktionen i andra drabbade organ och därmed också livskvaliteten hos de drabbade.

Kan du säga något om hur er fas I-studie med KL1333 fortskrider?

– Rekryteringen har inletts och den 18 mars i år genomfördes den första studiepersonens första besök i vår fas Ia/b-studie med KL1333 i Storbritannien. Huvudsyftet med studien är att undersöka säkerhetsprofilen av KL1333 och hur läkemedlet omsätts i kroppen vid upprepad dosering, d.v.s. under förhållanden som mer liknar vanlig behandling, i friska frivilliga och i patienter.

– Vi kommer att samla in så mycket information som möjligt om hur patienternas sjukdom reagerar på läkemedlet, vilket kommer underlätta designen av vår nästa studie med fokus på effektmätningar.

Tror du att personer med mitokondriella sjukdomar kan vänta sig några signifikanta framsteg inom de närmaste åren, och vad kommer de i så fall att bestå i?

– Glädjande nog har intresset för mitokondriell medicin ökat under de senaste åren. Man måste dock ha i åtanke att läkemedelsutveckling, av naturliga skäl, tar tid. Vi måste försäkra oss om att läkemedlen är säkra att ge, att de inte ger några allvarliga biverkningar och att de verkligen gör större skillnad för patienterna än vad befintlig behandling gör.

– Lyckas vi med detta, t.ex. med KL1333 som hittills uppvisat mycket goda egenskaper, kan personer med mitokondriella sjukdomar förhoppningsvis förvänta sig kunna hämta ut sin nya medicin på sitt lokala apotek inom en överskådlig framtid.

NeuroVive i världen

NeuroVive är kontinuerligt engagerat i det mitokondriella forskarsamhället och inom världen av investerare och potentiella partner. Bara under de senaste månaderna har NeuroVive närvarat vid och presenterat på konferenser i Sverige, Japan, Kanada och Österrike.



The 1st EANS Trauma & Critical Care Update Meeting: Lund, den 13 – 14 december 2018

Matilda Hugerth, NeuroVives Director, Clinical and Regulatory Affairs och Magnus Hansson, Medicinsk chef & ansvarig preklinisk och klinisk utveckling, deltog vid mötet och presenterade en poster med titeln *Altered brain injury biomarker kinetics in cerebrospinal fluid during ciclosporin treatment in severe TBI patients.*



BIO Asia International Conference: Tokyo, Japan, den 5 – 6 mars 2019

NeuroVives affärsutvecklingschef, Mark Farmery, deltog vid konferensen som för samman den globala bioteknologi- och läkemedelsindustrin med syftet att utforska licensieringssamarbeten och investerarengagemang i dagens affärsmiljö i Asien-Stillahavsregionen.



The 13th World Congress on Brain Injury: Toronto, Kanada, den 13 – 16 mars 2019

NeuroVives team presenterade den spännande biomarkördatan från CHIC-studien med NeuroSTAT samt företagets strategi att använda biomarkörer för effektiv klinisk utveckling inom traumatisk hjärnskada.



BIO-Europe Spring: Wien, Österrike, den 25 – 27 mars 2019

NeuroVives team träffade ledande personer inom biotech-, läkemedels- och finansbranschen under tre dagar av partneringsmöten.

Läs mer på www.neurovive.com

