

Nyhedsbrev, 16. april, 2025

Nyhedsbrev, 16. april 2025

Kære aktionærer,

Planer og forventninger for det kommende år 2025-2026

Påsken nærmer sig, og AKI Therapeutics mener, det vil være nyttigt for aktionærerne at gennemgå Selskabets konkrete planer og forventninger for resten af 2025 og ind i 2026 i lyset af de hidtidige resultater og med henblik på at påbegynde kliniske fase 1-studier inden udgangen af denne periode. Selskabet har derfor udarbejdet følgende Udviklingsplan, som specificerer disse mål.

Introduktion

Selskabets eksistensberettigelse (*raison d'être*) er, som bekendt, at udvikle en effektiv behandling – og i virkeligheden en hel platform til udvikling heraf – mod akut nyreskade (AKI). AKI, tidligere kendt som akut nyresvigt (dvs. at nyrerne holder op med at fungere), er en alvorlig komplikation, der kan ramme over 30 % af alle kritisk syge patienter, f.eks. patienter med blodforgiftning (septikæmi), septisk shock eller multitraumer, samt en betydelig andel af patienter, der har gennemgået hjertekirurgi med hjerte-lungemaskine. På verdensplan ses årligt omkring 13 millioner nye tilfælde, og tallet er stigende.

Det nye, særlige og lovende aspekt ved AKI Therapeutics' tilgang til behandling af denne alvorlige tilstand er brugen af det naturligt forekommende protein NGAL. Dette protein produceres af både neutrofile hvide blodlegemer og visse nyreceller og anvendes af AKI Therapeutics som et lægemiddelbærermolekyle. Det er rettet mod specifikke mål i nyretubuli og er kemisk bundet (konjugeret) til et aktivt stof til behandling af AKI. Når prækliniske studier *in vitro* og *in vivo* på gnavermodeller for et specifikt terapeutisk konjugat har den ønskede effektivitet og har de helt specifikke ønskede karakteristika, vil dette konjugat blive præklinisk testet for toksicitet. Ved tilfredsstillende resultater vil det gå videre til kliniske fase 1-sikkerhedsstudier i frivillige forsøgspersoner. Hvis disse studier bekræfter sikkerheden, vil konjugatet derefter gå videre til kliniske fase 2-studier af dets effekt til at forebygge og/eller behandle AKI.

De kliniske fase 2-effektstudier vil i første omgang fokusere på patienter, der gennemgår hjertekirurgi med hjerte-lungemaskine, specifikt operation for to hjerteklapper samt hjerteklapoperation kombineret med stentindsættelse pga. akut myokardieinfarkt (blodprop i hjertet). Dette skyldes, at tidspunktet for det indgreb, der potentielt fremprovokerer AKI, er kendt. Denne patientpopulation er anerkendt af myndighederne, og er tidligere blevet anvendt af andre aktører til at opnå positive kliniske fase 2B-data med en anden primær lægemiddelkandidat.

Prækliniske samarbejdsstudier af AKI Therapeutics' behandlingskoncept

Nylige positive resultater fra William Harvey Research Institute (WHRI) ved University of London vedrørende AKI Therapeutics' koncept har via *in vitro*-studier leveret stærk evidens, der viser binding og optagelse af lægemiddelbærermolekylet, NGAL, i proksimale tubulusceller. Det er kendt, at disse celler udtrykker scavenger-receptorerne megalin og cubilin, som er ansvarlige for binding og optagelse af dette bærermolekyle. Som en positiv kontrast hertil var der ingen tegn på, at NGAL blev bundet og optaget af humane leverceller. Studierne er udført af professor Magdi Yaqoob og hans team. Magdi Yaqoob er professor i nefrologi ved Centre for Translational Medicine & Therapeutics på WHRI og akademisk direktør for afdelingen for nyremedicin og transplantation ved Barts Health NHS Trust. Studierne blev udført med AKI Therapeutics' S89C-mus-NGAL mærket med fluorescein på det sted, hvor et potentielt terapeutisk stof konjugeres, for at gøre det maksimalt sammenligneligt med et terapeutisk konjugat. Dette specielle fluorescein-mærkede NGAL blev udtænkt og leveret af AKI Therapeutics.

***In vitro*-effektstudier inklusive parametre for virkningsmekanisme**

Disse vil omfatte et studie af effekten af AKI Therapeutics' terapeutiske konjugat, AKI-101, på LPS-inducerede inflammatoriske reaktioner i proksimale tubuluscellelinjer, der udtrykker megalin og cubilin. Formålet er at etablere proof-of-concept ved hjælp af konjugatet til immunfluorescensmikroskopi og biokemiske analyser af relevante parametre. Disse studier forventes påbegyndt på WHRI i 2. kvartal 2025.

***In vivo*-studier i bilateral nyre-iskæmi/reperfusionsskade (IRI) – en optimal model for AKI**

Disse vil omfatte et studie af effekten af AKI Therapeutics' terapeutiske konjugat, AKI-101, på iskæmi/reperfusions-induceret nyreskade (IRI). Den mest stringente dyremodel for AKI, IRI, vil blive etableret i rotter og/eller mus ved 40 minutters midlertidig bilateral (dobbeltsidig) afklemning af nyrearterierne. Dyrene vil kortvarigt blive anbragt i metaboliske bure til urinopsamling og -måling. To eller fire dage efter behandlingen vil blod- og urinprøver blive analyseret for parametre relateret til vurderingen af AKI. Den ene nyre vil blive fjernet og separeret, mens den anden nyre vil blive perfusionsfikseret til histologi og immunocytokemi for relevante AKI-parametre, herunder ekspressionsniveauer af renale aquaporiner og natriumtransportører. Den separerede nyre vil blive anvendt til semikvantitativ immunoblotting. Disse studier vil kunne påbegyndes i 3. eller 4. kvartal 2025, afhængigt af tilgængelige ressourcer på WHRI.

Samarbejdsaftale med WHRI:

Indtil nu er AKI Therapeutics' frugtbare samarbejde med Prof. Yaqoob og hans team på WHRI foregået på baggrund af aftaler, hvor hver part har bidraget med egne ressourcer. Dette er blevet muliggjort af WHRI-gruppens store videnskabelige og kliniske interesse i AKI Therapeutics' behandlingskoncept. Ikke desto mindre er parterne enige om, at en skriftlig aftale, der dækker deres respektive forpligtelser, bidrag, IP og finansiering, bør indgås snarest muligt i 2025.

Udviklingsplan for toksikologi efter positive proof-of-concept-studier

Disse studier vil blive udført med bistand fra Dr. Andrew Makin fra Makin Consult A/S. De toksikologiske test vil omfatte a) cellulære og *in vitro*-studier som defineret af Dr. Makin, samt b) *in vivo*-toksikologi i to dyrearter (rotter og minigrise), som krævet af de regulatoriske myndigheder. Da udførelsen af disse studier er betinget af et positivt udfald af *in vitro*- og *in vivo*-effektstudierne, forventes de påbegyndt ultimo 2025/primo 2026.

Kliniske fase 1-sikkerhedsstudier

Fase 1A-studier vil blive udført i London i samarbejde med WHRI. Der vil være tale om konventionelle sikkerhedsstudier, som naturligvis forudsætter tilfredsstillende resultater fra de prækliniske toksikologistudier. De forventes derfor påbegyndt i løbet af 2026.

AKI Therapeutics' optimisme vedrørende udfaldet af toksikologi- og sikkerhedsstudier:

Selskabet forventer et tilfredsstillende udfald af disse studier. Dette skyldes, at bærerproteinet i det terapeutiske konjugat, NGAL, er et naturligt forekommende protein, som altid er tilstede i blod og urin, og som tidligere har vist sig at have ubetydelig toksicitet ved eksogen (udefra kommende) tilførsel. De terapeutiske kandidatmolekyler, der er kemisk konjugeret til NGAL, er alle lægemidler, der er godkendt til systemisk brug af FDA og EMA. Deres koncentration i de terapeutiske konjugater vil typisk kun udgøre en tyvendedel af de godkendte doser til systemisk administration.

Kliniske fase 2A- og 2B-studier

Efterfølgende vil et fase 2A-studie blive udført i patienter med risiko for at udvikle AKI efter en kendt nyrepåvirkning. Dette omfatter patienter, der gennemgår hjertekirurgi med hjerte-lungemaskine (dvs. med iltning af blodet uden for kroppen) i forbindelse med kombineret hjerteklap- og stentkirurgi, operation for to hjerteklapper samt patienter med aortadissektion. Denne patientgruppe er velkendt for aktører inden for klinisk udvikling af lægemiddelkandidater mod AKI samt for FDA, som tidligere har givet myndighedsgodkendelse til test af et præparat inden for dette patientsegment. Det forventes, at AKI Therapeutics vil anvende en regulatorisk CRO i USA til at administrere hele den regulatoriske proces. Forsøgets effektmål (endepunkter) vil være a) nyrefunktion baseret på glomerulær filtrationsrate (GFR) og blodparametre, herunder serumkreatinin, samt b) død. Disse vil også udgøre et kombineret regulatorisk effektmål.

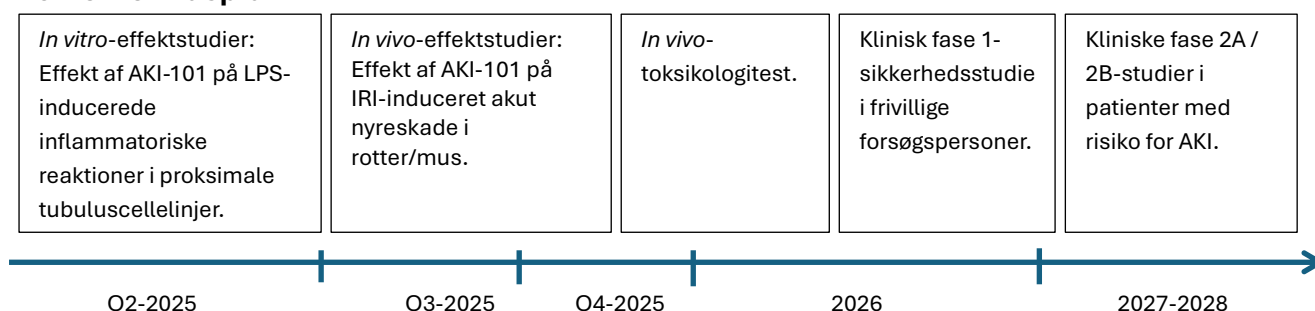
Hvis der observeres en gunstig tendens, eller der opnås statistisk signifikante effektmål, vil et større fase 2B-studie blive gennemført, enten i USA kombineret med centre i Danmark eller udelukkende med centre i Storbritannien. AKI Therapeutics foretrækker FDA som regulatorisk myndighed, men udelukker ikke europæiske myndigheder. Vi har et meget stærkt samarbejde med både FDA, EMA, de danske lægemiddelmyndigheder samt de britiske myndigheder. De kliniske forsøg vil blive udført via en CRO i USA for at sikre optimal styring og overholdelse af regulatoriske krav. AKI Therapeutics' ledelse har en

lille, effektiv og omkostningseffektiv CRO i kikkerten. Forudsat et tilfredsstillende udfald af de foregående udviklingsfaser kan disse kliniske forsøg foreløbigt planlægges til 2027.

Arbejdskapital

AKI Therapeutics har en kreditfacilitet hos Finansmanagement ApS på DKK 5,5 mio. med en resterende trækningmulighed på DKK 3,5 mio. Kreditfaciliteten giver Selskabet råderum til at dække de forventede aktiviteter i 2025.

Forventet tidsplan



IP-rettigheder (Immaterielle rettigheder)

AKI Therapeutics' patent på det grundlæggende koncept – anvendelse af NGAL som et nyremålrettet lægemiddelbærerprotein med cyclosporin A som den oprindelige konjugerede lægemiddelkandidat (WO2018234372) – er udstedt i USA (US11471455 B2 2022-10-18), Israel (IL271564 2024-05-02), Canada (CA3067911 C 2024-10-29) og senest i Australien (AU2018287044 B2 2025-01-14). Behandling af patentansøgningen pågår i EU, Kina og Japan. Nye patentansøgninger vil blive indleveret i takt med potentielle nye innovationer, der enten kan være styrkende for vores nuværende patentbeskyttelse eller kan udvide behandlingsfeltet.

Sammenfatning:

Ledelsen i AKI Therapeutics er meget tilfreds med projektets udvikling hidtil. Der er leveret essentielle positive data inden for nogle af de kritiske områder, hvor de regulatoriske myndigheder vil kræve dokumentation, før der kan gives tilladelse til kliniske studier med et så revolutionerende behandlingskoncept. Ledelsen er overbevist om, at den videre rejse, som er skitseret ovenfor, fortsat vil levere positive data, så Selskabets mål om hurtig lindring af AKI kan realiseres.

Vi ønsker jer alle en glædelig påske!

Hørsholm, 16. april, 2025

AKI Therapeutics A/S