

Stockholm, 6 oktober 2017

Fas 2-data för WTX101 publicerade i *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*

Wilson Therapeutics AB (publ.) tillkännager i dag att data från bolagets fas 2-studie av WTX101 (biskolintetrathiomolybdat) – en ny typ av koppar-proteinbindande substans med en unik verkningsmekanism som utvärderas som en ny behandling av Wilsons sjukdom – idag har publicerats i *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* på dess hemsida och kommer att publiceras i tidskriftens decemberutgåva. Resultaten visar att behandling med WTX101 snabbt kontrollerar nivåerna av fritt koppar i blodet. En reduktion av koppar med 72% från startnivåerna efter ungefär tre månader sammanföll med snabba signifikanta förbättringar av patienternas neurologiska symptom och upplevda handikapp. Data från studien har tidigare presenterats på medicinska vetenskapliga konferenser men det här är första gången som de fullständiga studieresultaten publiceras i en granskad vetenskaplig tidskrift.

“Det här är den första prospektiva kliniska studien av en ny behandling för Wilsons sjukdom som genomförts globalt på flera olika behandlingscenter. Jag ser det som mycket lovande att vi demonstrerade en snabb och kliniskt relevant förbättring av sjukdomssymptomen samt att vi inte observerade några fall av läkemedelsinducerad neurologisk försämring i startfasen av behandlingen, vilket är en biverkning som tyvärr förekommer hos en del patienter när de påbörjar kelatorbehandlingar. Dessutom kan WTX101 tas en gång om dagen vilket förenklar för patienterna och därmed kan leda till att fler följer ordinerad behandling långsiktigt, vilket förbättrar behandlingsresultaten. Wilsons sjukdom kräver livslång behandling men dagens behandlingar har stora begränsningar. WTX101 har potentialen att ge nytt hopp till patienterna och deras familjer,” säger Professor Karl Heinz Weiss vid Heidelbergs universitetssjukhus, Tyskland, prövare i studien samt ledande artikelförfattare.

“Patienter med Wilsons sjukdom kan vara svårt påverkade av lever-, neurologiska eller psykiatriska symptom. Det primära behandlingsmålet är att snabbt neutralisera skadligt koppar, sänka de förhöjda nivåerna, för att sedan bibehålla kontroll av dessa kopparnivåer. Den snabba effekten på både biokemiska markörer och kliniska symptom som vi såg med WTX101 kan potentiellt kopplas till substansens unika och kopparspecifika verkningsmekanism som har effekt direkt i levern och även sänker nivåerna av giftigt fritt koppar i blodet. De här resultaten är väldigt spännande eftersom de ger ytterligare stöd för att WTX101 har potential att bli en ny effektiv behandling för patienter med Wilsons sjukdom,” säger Michael Schilsky, MD, Professor of Medicine and Surgery på Yale University i USA, också prövare i studien samt ledande artikelförfattare.

Publikationens titel är *Bis-choline tetrathiomolybdate in patients with Wilson's disease: an open-label, multicentre, phase 2 study* och den finns på tillgänglig online på <http://www.thelancet.com/journals/langas/onlineFirst>.

Sammanfattande data från fas 2-studien WTX101-201

Behandling med WTX101, en gång dagligen, ledde till snabb kopparkontroll och den genomsnittliga nivån av fritt koppar som inte var bundet till ceruloplasmin (NCC_{corrected}) normaliserades efter 12 veckor ($p < 0,001$). Efter 24 veckors behandling nådde 71% av patienterna ($p < 0,0001$) det primära effektmålet, definierat som att uppnå eller bibehålla normala nivåer av fritt koppar i blodet, eller uppnå en minskning om minst 25% av

Stockholm, 6 oktober 2017

kopparnivån jämfört med studiestarten. Den genomsnittliga sänkningen av fritt koppar i blodet från startnivåerna var 72% efter 24 veckors behandling (genomsnittlig sänkning från startnivån: $-2,4 \pm 0,4 \mu\text{M}$; $p < 0,0001$).

Patienternas sjukdomsrelaterade upplevda handikapp i vardagen mättes med Unified Wilson Disease Rating Scale (UWDRS) del 2 vilket förbättrades från i genomsnitt 6,6 vid startpunkten till 4,1 efter 24 veckors behandling ($p < 0,001$).

Neurologisk status mätt med UWDRS del 3 förbättrades signifikant från i genomsnitt 22,8 vid startpunkten till 16,6 efter 24 veckor ($p < 0,0001$). Inget fall av läkemedelsinducerad neurologisk försämring observerades under den initiala fasen av behandling med WTX101.

Leverfunktionen mätt med etablerade leverfunktionstest (exempelvis International Normalized Ratio och albumin) och sammansatta skalor (MELD och Modified Nazer Score) var stabil under studien.

Förbättringarna av de kliniska symptomen ledde även till signifikanta förbättringar av patienternas upplevda livskvalitet mätt med EQ VAS ($p = 0,0024$).

Behandlingen med WTX101 tolererades generellt väl och de flesta biverkningarna var milda till måttliga. Som tidigare rapporterats observerades förhöjda levertestvärden i 39% av patienterna tidigt under behandlingen. Dessa förhöjningar förekom vid dosering 30 mg per dag eller högre, var generellt milda till måttliga, symptomfria och normaliserades inom 1–2 veckor efter justering av dosen och/eller ett uppehåll i behandlingen. Bilirubinnivåerna förblev stabila vilket indikerar frånvaro av allvarliga leverskador. Två patienter fick leukopeni och en trombocytopeni men samtliga tillfrisknade efter dosjustering. Få patienter rapporterade mag-tarm- eller hudproblem relaterade till behandlingen. Elva allvarliga studierelaterade biverkningar rapporterades under studien av sju patienter, omfattande psykiatriska problem, gångsvårigheter, förhöjda levertestvärden, förhöjda levertestvärden med agranulocytos samt sviktande neurologisk funktion (det sistnämnda bedömt som sannolikt relaterat till aggressivt sjukdomsförlopp även om kausalitet inte kunde uteslutas). För de sju allvarliga biverkningar som kategoriserades som psykiatriska problem och gångsvårigheter gjordes bedömningen att det var osannolikt att de var relaterade till läkemedlet, medan övriga fyra rapporterade allvarliga biverkningar bedömdes vara möjligen eller sannolikt relaterade. Tre patienter avbröt studien på grund av reversibelt förhöjda levertestvärden (inga förhöjda bilirubinvärden), två patienter avbröt på grund av psykiatriska problem som gjorde att de inte kunde följa studieprotokollet och en på grund av att den neurologiska funktionen förvärrades.

Om Fas 2-studien

WTX101-201 var en öppen klinisk fas 2-studie där effekt- och biverkningsprofilen för WTX101, givet som monoterapi under 24 veckor, utvärderades i 28 nydiagnostiserade patienter med Wilsons sjukdom som var 18 år eller äldre och som antingen var tidigare obehandlade eller hade behandlats i upp till två år med ett annat läkemedel för Wilsons sjukdom. Patienterna som deltog i studien uppvisade olika grader av leverpåverkan vid tidpunkten för studiestarten och majoriteten av patienterna hade även neurologiska symptom vid behandlingsstarten. Studien genomfördes på 11 kliniker i USA och Europa. Patienterna behandlades med WTX101 individuellt doserat på nivåer mellan 15 och 120 mg/dag. Det primära effektmåttet var definierat som att, efter 24 veckors behandling, uppnå eller bibehålla normaliserade nivåer av fritt koppar i blodet uppgående till högst $2,3 \mu\text{M}$, eller uppnå en minskning om minst 25% av nivån av fritt koppar i blodet jämfört med

Stockholm, 6 oktober 2017

studiestarten. Fritt koppar i blodet mättes som koppar som inte är bundet till ceruloplasmin, justerat för halten koppar bundet i komplex bestående av tetrathiomolybdat, koppar och albumin (NCC_{corrected}). Sekundära effektmått omfattade reduktion av fritt koppar i blodet från behandlingsstarten, upplevt handikapp i vardagen och neurologisk status skattade med Unified Disease Rating Scale (UWDRS) del 2 respektive del 3, leverstatus mätt med Modified Nazer Score, samt livskvalitet mätt med EuroQOL 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ VAS). En 36 månader lång förlängningsfas av studien pågår.

Om WTX101 (biskolintertathiomolybdat)

WTX101 (biskolintertathiomolybdat) är en ny typ av koppar-proteinbindande substans med en unik verkningsmekanism, som utvärderas som en ny behandling av Wilsons sjukdom. Till skillnad från existerande behandlingar möjliggör WTX101 en alternativ mekanism för koppar-proteinbindning genom att bilda komplex med koppar och albumin. På så sätt neutraliseras överflödigt koppar i både levern och blodet och mer koppar utsöndras via gallan, vilket är kroppens naturliga sätt att göra sig av med koppar.

En fas 2-studie som utvärderade effekt och biverkningar av WTX101 i patienter med Wilsons sjukdom har avslutats framgångsrikt. Den aktiva substansen i WTX101, tetrathiomolybdat, har även prövats i flera andra kliniska studier för Wilsons sjukdom. Resultaten från dessa studier tyder på att WTX101 snabbt kan sänka och kontrollera nivåerna av fritt koppar samt förbättra både symptom och upplevda handikapp. Tillgängliga data tyder också på att WTX101 generellt sett tolereras väl och medför en låg risk för försämring av neurologiska symptom. Biverkningsprofilen och den förväntade doseringen en gång om dagen kan potentiellt göra det lättare för patienter med Wilsons sjukdom att följa ordinerad behandling och att färre därför avbryter behandlingen, vilket i slutändan kan komma att medföra bättre behandlingsresultat. WTX101 har klassificerats som säräkemedel för behandling av Wilsons sjukdom i såväl USA som Europa.

Det har även visats att WTX101 skulle kunna fungera som behandling av flera andra sjukdomar, exempelvis amyloid lateral skleros (ALS). WTX101 har klassificerats som säräkemedel för behandling av ALS i USA.

Om Wilsons sjukdom

Koppar är ett ämne som är nödvändigt för att flera fysiologiska processer i kroppen ska fungera. Eftersom det kan vara giftigt för kroppen är koppar normalt hårt bundet till speciella kopparbärande proteiner i levern och överflödigt koppar utsöndras via gallan. Wilsons sjukdom är en ovanlig genetisk sjukdom där kroppens förmåga att transportera och utsöndra koppar är nedsatt som ett resultat av att det kopparbindande proteinet ATP7B inte fungerar tillfredsställande. Detta leder till att leverns kapacitet att lagra koppar blir överbelastad, fritt koppar sprids i blodet och i förlängningen till att skadliga kopparnivåer ansamlas i hjärnan och andra organ. Om sjukdomen inte behandlas leder den utan undantag till skador på levern och/eller neurologiska eller psykiatriska symptom av varierande svårighetsgrad och slutligen till att patienten avlider.

Wilsons sjukdom drabbar ungefär en av 30 000 individer världen över, vilket motsvarar en prevalens om cirka 10 000 patienter i USA och 15 000 patienter i EU. Existerande behandlingar för Wilsons sjukdom introducerades på 1950- och 60-talen. Sedan dess har inga nya behandlingsalternativ utvecklats och det finns fortfarande stora otilfredsställda medicinska behov.

Stockholm, 6 oktober 2017

Om Wilson Therapeutics

Wilson Therapeutics är ett bioteknikbolag, baserat i Stockholm, som utvecklar nya läkemedel för patienter med ovanliga sjukdomar. Wilson Therapeutics huvudprodukt WTX101 utvecklas primärt som en ny behandling av Wilsons sjukdom. En klinisk fas 2-studie har avslutats framgångsrikt och förberedelser för en registreringsgrundande fas 3-studie pågår. Bolaget är noterat i Mid Cap-segmentet på Nasdaq Stockholm med kortnamn WTX.

Mer information finns på www.wilsontherapeutics.com.

För ytterligare information kontakta:

Jonas Hansson, VD, Wilson Therapeutics AB

Telefon: +46 8 796 00 00

E-post: jonas.hansson@wtx.se

Wilson Therapeutics AB (publ)

Org nr 556893-0357

Kungsgatan 3

SE-111 43 Stockholm