

Långsam start för ny studie

Utvidgar sökandet efter deltagare

Lipigon har ännu inte kommit i gång med behandling av patienter i den explorativa fas 2-studien LGON-002 på deltagare med förhöjda blodfetter. Vi tolkar beskedet som att det har visat sig vara svårare än beräknat för klinikerna som blivit aktiverade för studien att hitta lämpliga patienter med både diabetes och höga triglyceridvärden.

Bolaget har under senaste kvartalet fått klartecken från läkemedelsverket att inkludera deltagare med mindre förhöjningar av triglycerider än vad som ursprungligen avsågs. Åtgärder leder till en utvidgad pool av potentiella deltagare och vi räknar med detta ska underlätta rekrytering till studien, men för oss framstår det som osäkert om alla 26 planerade deltagare hinner starta behandling före årets utgång.

Tidplan för studien verkar optimistisk

Efter en inledande period av screening ska utvalda patienter ges fyra doser veckovis av antisens-substansen Lipisense. Patienterna ska därefter följas i sex månader innan slutdata kan presenteras. Det verkar därför som att studiens resultat kan dröja till andra halvan av 2025.

Förhoppningen att ett resultat ska kunna presenteras före halvårs-skiftet nästa år verkar mindre realistisk.

Intäkt från kinesisk partner

I bolagets rapport för andra kvartalet ingår rörelseintäkt på 8,8 miljoner kronor från den kinesiska partner Leaderna. Intäkterna avser en betalning före kinesisk skatt, utlöst av att Leaderna fått tillstånd från kinesiska läkemedelsverket att inleda en fas 1-studie med Lipisense.

Vi räknar i våra prognoser inte med att Lipigon får fler milstolpar från Leaderna under årets andra halva.

Motiverat värde på 1,0 kr kvarstår

Lipigons kassa vid utgången av andra kvartalet var 19 miljoner SEK efter en förbrukning under perioden om 5 miljoner SEK, inklusive påfyllning med 4,1 miljoner SEK från TO3. Vi räknar med att den operativa kassaförbrukningen ökar under andra halvåret och att en bryggfinansiering om 20 miljoner kr kan bli aktuell i slutet av året eller i början av 2025.

Lipigons låga värdering är lockande men vi ser samtidigt en risk för att bolagets Lipisense-projekt inte är färdigt att säljas efter den pågående studien. Vi behåller motiverat värde 1,0 kronor i tron att tillströmning av patienter till studien kan stärka aktien.

Lipigon Pharmaceuticals

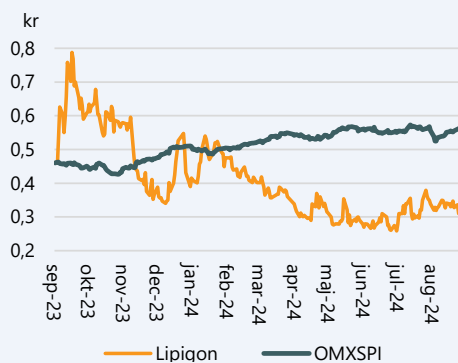
Uppdatering

Datum 3 september 2024
Analytiker Sten Westerberg

Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande Lars Öhman
Vd Stefan K Nilsson
Noteringsår 2021
Listning Nasdaq First North
Ticker LPGO
Aktiekurs, kr 0,3
Motiverat värde, kr 1,0
Utspätt antal aktier, milj. 148
Börsvärde, mkr 44
Kassa, mkr 19
Motiverat värde, kr 1,0
Nästa rapport 2024-11-21

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, Mkr

| | 2023 | 2024p | 2025p | 2026p |
|---------------------|-------|-------|-------|-------|
| Intäkter, riskjust. | 17,4 | 13,3 | 10,0 | 147,8 |
| Personalkostnader | 8,1 | 7,3 | 8,0 | 10,0 |
| Övriga kostnader | 21,5 | 30,3 | 35,0 | 140,0 |
| Vinst före skatt | -12,1 | -24,4 | -33,0 | -22,2 |
| Likvida medel | 32 | 28 | 115 | 93 |
| Nyemission | 59 | 24 | 145 | 0 |

Källa: Bolaget, Analysguidens prognoser

Motiverat värde är en uppfattning om vad bolaget borde vara värt givet Analysguidens huvudscenari. Det är inte samma sak som att aktiekursen ska spegla detta värde.

Initial försening i fas 2-studien

Lipigon fick den 6 februari i år godkännande från Läkemedelsverket att inleda en klinisk studie, LGON-002, med läkemedelskandidaten Lipisense, också kallad A24110He. Vi spekulerade då i att bolaget skulle vara i gång med behandling av första patient i slutet av mars-april, men det visade sig vara alltför optimistiskt.

En del av förseningen förklaras av att antalet patienter med kombinationen tydligt förhöjda TG-värden (>5 mmol/L) och diabetes är en relativt liten grupp. Lipigon har därför ansökt om godkännande att sänka inklusionskriteriet i studien till 2,5 mmol/L, strax över den gräns på 1,7 mmol/L som enligt svenska riktlinjer markerar början på dyslipidemi. Den utökade patientpoolen kommer göra det lättare att hitta patienter till studien, men det innebär sannolikt också att effekten på målproteinet ANGPTL4 blir mindre tydlig och att TG-sänkningen i procent kan bli mindre uttalad.

I Sverige går gränsen för uttalad eller svår hypertriglyceremi (SHTG) vid 10 mmol/L, alltså tydligt högre än den ursprungliga gränsdragningen i Lipisense-studien vid 5 mmol/L.

I rapporten för det andra kvartalet uppger VD att studien fortfarande befinner sig i ”uppstart”. Vi tolkar detta som att ingen av de upp till 26 patienter som är planerade att inkluderas i studien ännu har påbörjat behandling. Även om första patient kan inkluderas inom kort förefaller det osäkert om alla planerade patienter kan vara inkluderade före årsskiftet, något som vi tidigare antagit.

I rapporten för första kvartalet uppgavs att ”uppstarten av studien tagit längre tid än beräknat” och att bolaget svarat med att försöka utöka antalet kliniker som är involverade i studien. Någon angivelse hur många kliniker som i dagsläget deltar i screeningfasen finns inte. Det är samtidigt viktigt att klargöra att förseningar i tidig läkemedelsutveckling snarare är regel än undantag, även om belastningen på kassan i bolaget ökar vid försening.

Design av fas 2-studie

LGON-002 benämns som explorativa fas-2 studie. Tjugosex patienter med en kombination av förhöjda triglyceridvärden (>2,5 mmol/L) och typ-2 diabetes ska behandlas med fyra doser veckovis av Lipisense eller placebo och därefter stå på observation i totalt sex månader. Efter tre månader genomförs en databasläsning, därefter följs patienterna upp under ytterligare tre månader. Det betyder att bolaget har tre månader efter fullgjord behandling att kontrollera att inga avvikelser inträffar bland deltagarna

Vi spekulerar i att första topline-resultat från studien dröjer till efter halvårsskiftet nästa år och att preliminära data i ett tidigare skede, så kallad interimanalys, är osannolikt.

Även om studien är randomiserad noterar vi att Lipisense, eller A24110He som är det vetenskapliga namnet, har en gulaktiga färg i formuleringen, vilket gör att det kan separeras från placebo, som är genomskinlig. Detta har hanterats genom att använda ogenomskinlig tejp/sprutor.

Liksom i fas 1-studie från 2023 är primärt effektmått en mängd olika parametrar om säkerhet och tolerabilitet. Sekundärt effektmått utgörs av effekt på TG-nivåer och substansens farmakokinetik, alltså hur Lipisense påverkas efter administration i blodflödet.

Screening av patienter inleddes i Q2

Innan Lipisense-studien kan starta behandling av deltagare ska varje potentiell deltagare undersökas (screenas) för att se att den uppfyller de inklusionskriterier som studien satt upp. I förra rapporten angavs att denna period inletts vid två av de involverade klinikerna.

Lipigon utvecklar den lever-selektiva läkemedelskandidaten Lipisense mot sjukdomen SHTG, svår hypertriglyceridemi. Lipisense höjer indirekt nivåerna i blodet av enzymet lipoproteinlipas (LPL) som spelar en central roll vid uppspjälkningen av triglycerider. Substanzen verkar indirekt på LPL genom att stänga av uttrycket av ANGPTL4, ett av flera proteiner som reglerar LPL-nivåerna.

Mycket höga triglyceridnivåer, i regionen 880–1500 mg/dL (10–17 mmol/L) kan orsaka akut pankreatit medan normala nivåer under 150 mg/dL (1,7 mmol/L) är viktiga för att förse kroppens celler med bränsle i den komplexa energimetabolism som involverar en rad olika lipoproteiner och proteiner.

I studier på möss har bolagets forskare visat att Lipisense, utöver att stänga av uttrycket av ANGPTL4 i lever, också sänkte blodsocker och kroppsvikt, centrala och mycket värdefulla egenskaper för ett färdigt läkemedel. ANGPTL4 tillverkas i de flesta av kroppens vävnader, men Lipigon har valt en lever-selektiv substans för att undvika de biverkningar som tidigare studier har rapporterat vid systemisk hämning av ANGPTL4 (Angiopoetin-liknande protein 4).¹

Lipisense är en så kallad singel-stranded oligonukleotid, en 12–22 nukleotider lång DNA-slinga, som binder vid cellens mRNA och därigenom stänger av transkription av protein. Projektet är innovativt och har länge sett ut som first-in-class, ett projekt som ligger före andra pågående projekt inom ANGPTL4-hämning. Nyligen annonserade Marea Therapeutics att bolaget avancerar mot fas 2 med en antikropp mot ANGPTL4 och vi räknar med att detta projekt tar över rollen som first-in-class, vilket inte bör ha någon direkt betydelse för Lipisense.

Förväntan om kort screening-period felaktigt

Vi antog tidigare att en kort screeningperiod var att förvänta sig i Lipisense-studien, men har insett att detta antagande var felaktigt. Innan en patient kan påbörja behandling ska deltagaren genomgå en screeningperiod, som vi antog kunde pågå i upp till en månad.

I dagsläget tror vi att begynnande semesterperiod kan ha en fördröjande effekt på att aktivera de kliniker som utför studien. Bolaget uppgav i Q1-rapporten att screening var påbörjad vid två av de fem godkända klinikerna. De övriga tre uppgavs då kunna dröja med att starta till efter semesterperiod juni-juli. Vi hoppas att någon av de två

¹ Deng et al; J. Lipid Res. (2022) 63(7)

kliniker som startat screening ska kunna meddela First-Patient-In (FPI) inom kort eftersom screening varit pågående under flera månader.

Totalt ska 26 patienter med en kombination av förhöjda TG-värden i blodplasma (TG > 2,5 mmol/L) och typ-2 diabetes identifieras. Deltagarna ska randomiseras mellan att få fyra doser av Lipisense 36 mg under en behandling eller placebo. Vi noterar att inklusionskriteriet för TG ligger under den gräns på 10 mmol/L (880 mg/dL) som i Sverige definieras som uttalad hypertriglyceridemi.

I amerikanska riktlinjer ses ofta 5 mmol/L som definitionen av SHTG. I Sverige är förekomsten av uttalad hypertriglyceridemi ca 0,1 procent av befolkningen² och uppskattningsvis hälften av dessa patienter lider samtidigt av typ-2 diabetes, vilket leder till en begränsad population.

Målsättning att inkludera alla deltagare i år

Ledningens målsättning var ursprungligen att den tjugosjätte patienten skulle ha slutfört behandling under innevarande år, vilket nu förutsätter ett mycket snabbt förlopp under årets andra halva. Vi skulle påstå att sannolikheten för att detta ska förverkligas har minskat efter förseningen i början av år, trots att nya inklusionskriterier nu börjar gälla. Vår försiktiga syn kan dock motverkas av att studien expanderar till 5–6 kliniker som samtliga screenar patienter med TG-nivåer över 2,5 mmol/l redan i september.

Efter screeningperiod och den inledande månaden av behandling ska patienterna följas upp under en 180 dagars period för att i första hand studera säkerhet men också för att mäta en rad biomarkörer, t ex nivåer av målproteinet ANGPTL4 och triglycerider. Eftersom studien är blindad för provningsledarna kan det bli svårt att släppa ett preliminärt resultat för biomarkörer redan i början av 2025. Även farmakokinetik talar för att 90-dagarsdata inte kommer att presenteras i LGON-002. Fas 1-studien LGON-001, som hade 90-dagarsdata som primärt effektmått, visade att plasmanivåerna för ANGPTL-4 successiv sjönk vilket kan tala för att full effekt på LPL skulle förväntas i ett senare skede.

Ledningens målsättning är att presentera topline inom ett år efter FPI, vilket kan implicera att sista patient (LPI) ska slutföra behandling senast i november. Vårt försiktiga antagande är att ett färdigt topline-resultat från LGON-002 dröjer till andra halvan av nästa år.

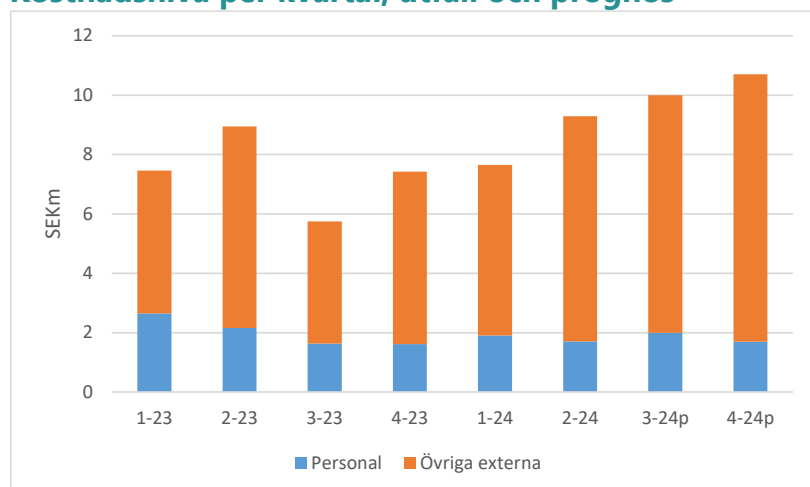
² Janusinfo Region Stockholm

Finansiell diskussion och värdering

Ledningen indikerade under 2023 en kostnad för LGON-002 på ca 20 miljoner SEK, en mycket ekonomisk siffra för att vara en läkemedelsstudie i fas 2. Under en telefonkonferens i år har vd upprepat att studien är ”fullt finansierad”. Som utomstående är det svårt att förstå denna kalkyl efter att Leaderna betalat milstolpe och ett tidigare avslag från EIC Accelerator. Vi fortsätter att se en tydlig risk för att nuvarande kassa på 19 miljoner SEK kan ta slut under början av nästa år.

Vi antar då att bolagets kostnader stiger något från nivåerna under H1 och att inga nya milstolpar från Leaderna tillkommer i år.

Kostnadsnivå per kvartal, utfall och prognos



Analysguidens prognoser

Vi har därför lagt in antagande om en nyemission på 20 miljoner SEK under fjärde kvartalet i år. I vår försiktiga värdering av bolaget har vi även lagt in en nyemission på 150 miljoner SEK efter slutförande av LGON-002, både för att förbereda fas 2b-studie och för att kunna ha kraft i förhandlingar om licensavtal.

Den avgörande frågan i dagsläget är om bolaget kan nå ett starkt licensavtal med en global partner redan under 2026 på basis av informationen från de 26 patienterna som ska ingå i LGON-002. Vi har antagit att bolaget får en milstolpe på 20 MUSD under 2026 om LGON-002 uppvisar starka data (55-procentig chans, sänkt från 60 efter lägre TG-nivå i protokoll) och att bolaget därmed uppnår ett partneravtal inför fas 2b. Vi har också lagt in kostnader för förberedelser inför fas 2b under 2026.

Detta scenario kan både vara optimistiskt och överdrivet försiktigt men genom att anta en offensiv nyemission under 2025–26 tror vi bolaget kan hantera risken genom att kunna välja att dra i gång en konklusiv fas 2b-studie. Vi behåller ett motiverat värde på 1,0 kronor per aktie, trots risk för försening och bryggfinansiering. Givet vårt huvudscenario är en stor utspädning invägd i det motiverade värdet.

Värderingsscenario av Lipisense mot SHTG

| Huvudscenario | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2029 | 2030 | 2031 | 2035 | 2036 | 2040 |
|---|-----------------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|------------------------------|------------|--------------------|------------------------------------|--------------|------------|
| Kostnader | 41 | 38 | 30 | 38 | 43 | 140 | | | | | | |
| Beräkning av total marknad | | | | | | | | | | | | |
| Antal patienter inom målgruppen | 5 miljoner SHTG i 7MM | | | | | | 5,0 | 5,1 | 5,1 | 5,3 | 5,4 | 5,6 |
| Försäljningspris, USD/patientår | | | | | | | 4 000 | 4 120 | 4 244 | 4 776 | 4 919 | 5 537 |
| Marknadsandel | | | | | | | 0,0% | 0,7% | 1,4% | 7,0% | 5,6% | 1,4% |
| Total försäljning, MUSD | | | | | | | 0 | 146 | 303 | 1 775 | 1 477 | 432 |
| <i>Toppförsäljning Leaderna</i> | <i>75 MUSD</i> | | | | | | 0 | 8 | 15 | 75 | 60 | 15 |
| Totala milstolpsbetalningar | 0 | 0 | 1,5 | 0 | 0 | 23 | 65 | 0 | 120 | 145 | 0 | 0 |
| Royalties (inkl betalning till Secarna) | | | | | | | 0 | 16 | 32 | 189 | 157 | 46 |
| Riskjusteringsfaktor | 100% | 100% | 100% | 100% | 55% | 55% | 13% | 13% | 13% | 13% | 13% | 13% |
| Nettoresultat, riskjusterat MSEK | | | 15 | -38 | -24 | 94 | 66 | 16 | 156 | 342 | 161 | 47 |
| Nettoresultat, nuvärdesjusterat MSEK | | | 15 | -38 | -20 | 69 | 30 | 6 | 51 | 59 | 24 | 4 |
| Nuvärde efter finansieringar MSEK | | | | | | 69 | 30 | 6 | 51 | 59 | 24 | 4 |
| Nuvärde efter finansieringar, totalt MSEK | 450 | | | | | | | | | | | |
| Nuvärde 1,02 SEK/aktie | | | | | | | Antagna sannolikheter | | | Antaganden kring licensdeal | | |
| Antal aktier 2026* | 444 mln | | | | | | Sannolikhet start fas 1 | 100% | Royaltysats | 12% | | |
| Diskonteringsfaktor | 17% | | | | | | Lyckosam fas 1 | 100% | Totalt värde, mUSD | 535 | | |
| Skattesats | 20% | | | | | | Lyckosam fas 2a | 55% | | | | |
| SEK/USD | 10 | | | | | | Lyckosam fas 2b | 50% | | | | |
| | | | | | | | Sannolikhet licensaffär | 100% | | | | |
| Nya aktier företrädesemission 2023 | 60 mln | | | | | | Lyckosam fas 3 | 55% | | | | |
| Nya aktier TO2 + TO3 | 68 mln | | | | | | Lyckosam ansökan | 85% | | | | |
| Bryggfinansiering, Q4-24 | 80 mln | | | | | | Ackumulerad sannolikhet | 13% | | | | |
| Antal nya aktier, emission fas IIb 2026 | 215 mln | | | | | | Produkten lanseras år | 2030 | | | | |

Källa: Analysguidens prognoser och antaganden

Appendix – Information om marknad och verkningsmekanism

Marea Therapeutics inleder fas 2 med antikropp

Tidigare i år meddelade det amerikanska forskningsbolaget Marea Therapeutics att bolagets ägare, som bland annat utgörs av specialiserade venture cap-fonder, skjuter till 160 miljoner USD i en kombinerad serie A- och B-runda. Denna finansiering räcker mer än väl för att bolagets huvudprojekt MAR-001 ska avsluta pågående fas 2a-studie som troligen kan redovisar i slutet av 2024.

MAR-001 är en monoklonal antikropp som verkar blockera ANGPTL4 i första hand i fettvävnad (adipose tissue). Denna vävnad anses vara den huvudsakliga källan till ANGPTL4-produktion, som genom att hämma enzymet lipoprotein lipas (LPL) ökar nivåerna av remnant kolesterol och triglycerider. Lipisense skiljer sig farmakokinetiskt från MAR-001 genom att verka endast i levervävnad, en vävnad som också producerar ANGPTL-4.

Remnant kolesterol transporteras i blodet av triglyceridrika lipoproteiner och anses vara starkt aterosgenisk och driva kardiovaskulär sjukdom, oberoende av LDL-kolesterol, diabetes och övervikt³. Vi konkluderar att projektet ökar konkurrensen inom ANGPTL4-hämning men att det också underbygger Lipigons tes om att ANGPTL-4 kan vara en effektiv måltavla för förebyggande av kardio-vaskulär sjukdom.

Prekliniska modeller med MAR001 har visat minskning av triglycerider, remnant kolesterol och ektopiskt fett samt förbättrad insulin-känslighet. MAR001 har också uppvisat positiva fas 1-resultat och befinner sig i klinisk fas 2-utveckling för vuxna med metabol dysfunktion

Ionis redovisar fas 3 för olezarsen

Det bolag som kommit längst i utvecklingen av antisense-läkemedel mot blodfettsubbningar är amerikanska Ionis Pharmaceutical. Ett av bolagets projekt inom CV-området är olezarsen som befinner sig ett par större fas 3-prövningar. Nyligen presenterade bolaget fas 3-resultat för olezarsen i den ovanliga patient gruppen familjärt kylomicro-nemia, en sällsynt genetisk sjukdom som medför extremt förhöjda nivåer av triglycerider.

I den studie som Ionis Pharmaceutical redovisade 7 april var genomsnittlig TG-nivå vid baseline (studiestart) 2 630 mg/dL, vilket kan jämföras med kriteriet i Lipigons studie där patienter med >200 mg/dL är inkluderade. Studien visade att den högre dosen av olezarsen, 80 mg var fjärde vecka, sänkte TG-nivån med 44 procent,

³ doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.121.012615Circulation: Cardiovascular Imaging. 2021;14:e012615

justerat för placebo, vilket var signifikant mer än i placebogrupper. Sänkningen höll i sig under kommande sex månader och

Familjär kylomikronemi (FCS) är en sällsynt, genetisk sjukdom som kännetecknas av extremt förhöjda triglyceridnivåer. Den orsakas av nedsatt funktion av enzymet lipoproteinlipas (LPL). På grund av begränsad LPL-produktion eller dysfunktion kan personer med FCS inte effektivt bryta ner kylomikroner, de lipoprotein-partiklar som till stor del består av triglycerider. Sjukdomen drabbar en till 13 personer per miljon invånare i USA. Initialt talade Lipigon om att utveckla Lipisense mot denna sjukdom men bolaget valde senare att styra om utvecklingen mot den betydligt vanligare SHTG.

Patentstatus för Lipisense

Lipisense licensierades 2020 från det tyska antisensebolaget Secarna Pharmaceuticals efter att en ansökan om substanspatent på uppfinningen hade lämnats in 2019. Såvitt vi kan se invände det europeiska patentverket mot ansökan 2021 och en omarbetad ansökan lämnades in.

Patentansökan avser en uppfinning av en ANGPTL4-hämmare baserad på en oligonukleotid med 12–22 nukleotider, varav minst en av nukleotiderna ska vara modifierad. Oligonukleotiden avbildar (hybridiserar) nukleinsyra-sekvensen hos ett domän av humant ANGPTL4 och stänger därigenom av RNA från att uttrycka proteinet ANGPTL4.

Så här långt har det europeiska patentverket inte gett slutligt svar på bolagets ansökan. Vi har inte möjlighet att analysera vilka skäl som ligger bakom avslaget eller varför det dröjer med ett godkännande.

Däremot tillkännagav det amerikanska patentverket i oktober 2023 (US Patent and Trademark Office) att man beviljar ett patent för läkemedelskandidaten Lipisense® avseende behandling av kardio-metabola sjukdomar (hjärt-kärlsjukdomar samt metabola tillstånd som typ 2-diabetes). Det är oklart vad detta behandlingspatent innebär så länge substanspatentet inte nått godkännande.

Fas 1-data visade mekanistisk effekt

Under 2023 presenterade Lipigon första data på läkemedelskandidaten Lipisense i fas 1-studie (LGON-001). Studien påbörjades i maj 2021 och undersökte i första hand substansens säkerhet. Studien visade inga markörer på förhöjd toxicitet i lever eller njure. I andra hand mätte bolaget också nivåerna i blodet av målproteinets ANGPTL4 (Angiopoetin-like 4), vars uttryck i levern blockeras av Lipisense.

Nivåerna i blodet av målproteinets minskade med 24 procent efter fyra stigande doser (MAD, multiple ascending doses) upp till 36 mg, den dos som bolaget ska använda i fas 2. I ett senare PM höjde ledningen utfallet till 29 procents sänkning, en effekt som är statistiskt säkerställd vid jämförelse med placebo (95% konfidensintervall: -55 % - -3 %; p-värde 0,03). Effekten uppmättes 90 dagar efter fjärde och sista dosen och visade att Lipisense hade effekt på målproteinets, så kallat target engagement.

Vi uppfattar att sänkningen om 29 procent är placebojusterad och kan ha varit antingen högre eller lägre i absoluta tal. Analysen gjordes på post-hoc basis av Lipigon, vilket brukar betyda att den inte ingick i de förutbestämda kriterier som sattes upp inför studien. Att blockaden inte ledde till större sänkning kan hänga samman med att proteinet uttrycks rikligt i andra vävnader än levern, i först hand i fettvävnad.

Högsta dos i den inledande SAD-delen (single-ascending doses) var 144mg, som gavs till friska deltagare utan tecken på toxicitet. Det är i dagsläget inte känt när Lipigon ska publicera mer fullständiga resultat från fas 1-studien, t ex om påverkan på deltagarnas blodfettsnivåer. Vi uppfattar också bolagets PM som att behandling i SAD-delen inte gick att koppla till sänkning av målproteinet utan att det behövdes MAD för kontinuerligt stigande effekt. Av denna orsak har bolaget satt primärt effektmått till 180 dagar i pågående LGON-002.

Tendens till dos-respons

Lipisense farmakodynamiska effekt betyder att blockeringen i levern av ANGPTL4-syntes leder till förhöjda nivåerna av aktivt lipoprotein lipas (LPL), ett enzym som spjälkar upp triglycerider och likande blodfetter i blodet. Bolaget skriver också i sitt andra PM att en tendens till dos-respons kunde observeras, alltså större effekt på högre doser, men att denna tendens inte var statistiskt säkerställd.

Den ursprungliga planen i studien var att inkludera en mindre grupp av friska försökspersoner med lätt förhöjda triglyceridnivåer. Ledningen valde slutligen att inte göra det för att snabbare avancera mot klinisk fas 2 på en *target-patient population* (TPP).

Fas 1-studiens sista del omfattade 24 deltagare som behandlades med upprepade doser av antingen Lipisense eller placebo. En placebo-justerad ANGPTL4-sänkning på 29 procent uppmättes i blodet på Lipisense-behandlade, vilket var tydligt högre än i placebo-gruppen. Att blockaden inte ledde till större sänkning kan hänga samman med att proteinet också uttrycks i andra vävnader än levern.

Fas 1-effekt med liknande antisens-preparat

RNA-baserade läkemedel kallas också antisense oligonukleotider eller syntetiska oligonukleotider. De avbildar kroppens eget RNA och skapar en hybridisering mellan oligonukleotider och kroppens mRNA. Detta utlöser ett intracellulärt immunsvär som startar en nedbrytning av hybriderna innan det når proteinfabriken i ribosomerna.

Ett annat exempel på en leverselektiv RNA-läkemedelskandidat är olpasiran, som utvecklas av Amgen i fas 3 mot ateroskleros. Substansen blockerar uttrycket av Lp(a), lipoprotein a, i levern. I friska frivilliga visade substansen en sänkning av Lp(a) i blodet med 71–97 procent en engångsdos med minst 9 mg. Vi antar att den mekanistiska skillnaden mellan Lp(a) och ANGPTL4 i ovanstående studier är att den förstnämnda till största delen uttrycks i leverceller medan ANGPTL4 uttrycks i en rad olika organ och vävnader som bidrar till proteinnivåer i blodet.

Olpasiran utvecklas av Amgen för behandling av kardiovaskulär risk men verkar alltså inte genom TG-sänkning.

Olezarsen visade sänkning i fas 1

Ytterligare ett RNA-baserat läkemedel under utveckling, olezarsen (Ionis Pharmaceuticals), visade i tidiga studier stora reduktioner av sitt målprotein, ApoC-III. I en fas 1/2a-studie på både friska frivilliga och patienter med förhöjda TG-nivåer uppmättes en dosberoende minskning av målproteinet apoC-III med upp till 84 % efter sex veckors behandling. Behandlingen resulterade i dosberoende minskningar av triglycerider med upp till 71 %.

ApoC-III är ett protein som huvudsakligen produceras av leverceller och som spelar en central roll i spjälkandet av triglycerider i blodet. Genetiskt reducerade nivåer av apoC-III är, liksom för ANGPTL4, korrelerar till lägre nivåer av triglycerider och anses medföra lägre risk för hjärt-kärlsjukdom. Både ANGPTL4 och ApoC-III verkar genom att kontrollera nivåerna i levern av enzymet LPL, som i sin tur är ansvarigt för att spjälka TG i blodomloppet. Förhöjda nivåer av apoC-III korrelerar med höga triglycerid-nivåer och flera metabola avvikelser, såsom insulinresistens och/eller metabolt syndrom.

Triglycerider är ett fettämne som kroppen inte kan producera själv. Efter intag av fet mat absorberas TG i tarmen för att sedan nå levern. Härifrån transporteras det till olika delar i kroppen för att i uppspjälkad form användas som energi till kroppens celler. Både apoC-III, Lp(A) och ANGPTL4 är involverade i den komplexa omsättningen av fettsyror och glycerol som fungerar som energikälla åt cellen. I huvudsak finns två olika sorters fett i blodet, kolesterol och triglycerider. Triglycerider tjänar som energikälla, medan kolesterol behövs för att bygga celler och bilda olika typer av hormoner.

En skillnad mellan ANGPTL4 och apoC-III är att ANGPTL4 uttrycks i flera av kroppens organ och vävnader och spelar en viktig roll i andra processer än fettmetabolism, bland annat i inflammatoriska processer och i medfödda immunförsvaret. Lipigon framhåller också det starka genetiska stödet som finns för ANGPTL4 men som saknas för apoC-III då man pekar på skillnaderna.

Sjuka patienter inkluderas i LGON-002

Patienterna som inkluderas i LGON-002 förväntas ha ANGPTL4-nivåer i blodet som är 5–10 gånger högre än de normala nivåer som friska personer uppvisar. Denna exponering kan göra det möjligt för Lipisense att visa större reduktion av målproteinet än vad som uppmättes i fas 1 och indirekt också uppvisa potent TG-sänkning.

Troligen står patienterna i denna studie redan på behandling med en eller flera lipidsänkare som statiner eller PCSK9-hämmare. Detta skulle kunna verka i motsatt riktning och försvåra ytterligare sänkningar men som en tumregel uppnår endast var tredje patient med SHTG som behandlas med statiner under behandlingsmålet för TG. En skarp sänkning av ANGPTL4 är att förvänta sig, tydligt högre än de 29 procent som uppmättes i fas 1 90 dagar efter sista dos. Vi anser att TG-sänkningen, beroende på baseline, bör ligga i storleksordningen 40–60 procent för att Lipisense ska leva upp till planen på framtida SHTG-behandling.

Vi räknar med upp till 60 procents sannolikhet för ett utfall i studien som medger att planering för en större proof-of-concept studie i fas 2b kan inledas. En osäkerhet kommer från den siffra som

presenterats i fas 1-studie och som ser lägre ut i jämförelse med de RNA-baserade läkemedelskandidater olezarsen och olpasiran. Vi vill understryka att denna typ av jämförelser är svår att göra och bortser från den unika sjukdomsmodifierande faktorer som möjligen går att knyta till ANGPTL4-blockering.

Bolaget understryker också att ett fas 3-program för Lipisense skulle kunna baseras på biomarkören TG-sänkning, inte uppkomsten (incidensen) av akut pankreatit, den allvarliga direkta sjukdom som SHGT kan leda till. Vi tror dock att designen för ett fas 3-program kan påverkas av om nya produkter vid den tidpunkten har nått marknaden, t ex olezarsen som befinner sig i ett stort fas 3-program på SHTG-patienter. Om olezarsen lyckas visa minskad risk för akut pankreatit kommer ett fas 3-program för Lipisense troligen behöva anpassas.

Enligt forskningslitteratur är risken för akut pankreatit tydligast vid TG-nivåer över 10 mmol/L.⁴

En osäkerhet med LGON-002 är att studien är liten, 13 patienter i varje grupp. Den kan behöva en placebo-justerad skillnad mellan grupperna på minst 50 procent för att den ska fastställa med statistisk säkerhet att Lipisense överträffade placebo.

Vi konkluderar att Lipisense-projektet är mycket innovativt och kan leda till nya farmakologiska insikter om kroppens komplexa fettsyremetabolism. En förhoppning är också att Lipisense i större studier kan knytas till en sjukdomsmodifierande effekt på patienter med kardiometabolt syndrom eller diabetes.

LPL måltavla för Lipisense

Lipisense målprotein ANGPTL4 är en negativ regulator av enzymet, lipoproteinlipas (LPL), ett centralt enzym i kroppens komplexa energimetabolism. Lägre nivåer av ANGPTL4 medför stigande nivåer av LPL, vilket är den farmakodynamiska effekt som Lipisense-projektet vill visa. Vid nedsatt funktion eller avsaknad av fungerande LPL ansamlas triglycerider i stora mängder i blodet. Dessa kraftiga höjningar kan leda till akut pankreatit, en återkommande inflammation i bukspottskörteln, och höjer risken för kardiovaskulär sjukdom.

ANGPTL4 är en del av ett komplext system för att reglera transporten av triglycerider till kroppens vävnader. Andra TG-regulatorer är apolipoproteinerna apoC1, apoC2, apoC3, apoA5 och apoE. Utöver denna proteingrupp bidrar ANGPTL3, 4 och 8 till reglering av LPL-nivåerna i blodet. Otillräcklig funktion för LPL leder till svår eller uttalad hypertriglyceridemi (SHTG). SHTG innebär liknande sjukdomsproblem som FCS, t ex risk för akut pankreatit, men ärftlighetsfaktorn är mindre tydlig i SHTG. Med Lipisense riktar Lipigon initialt in sig på sjukdomen SHTG medan FCS tills vidare har exkluderats.

SHTG och FCS kan förenklat beskrivas ingå i en bred indikation kallad hypertriglyceridemi (HTG) som kännetecknas av individer med onormalt höga nivåer av triglycerider (TG) i blodet. Definitionen för SHTG är antingen mer än 500 mg/dL (5 mmol/L) eller 1 000 mg/dL

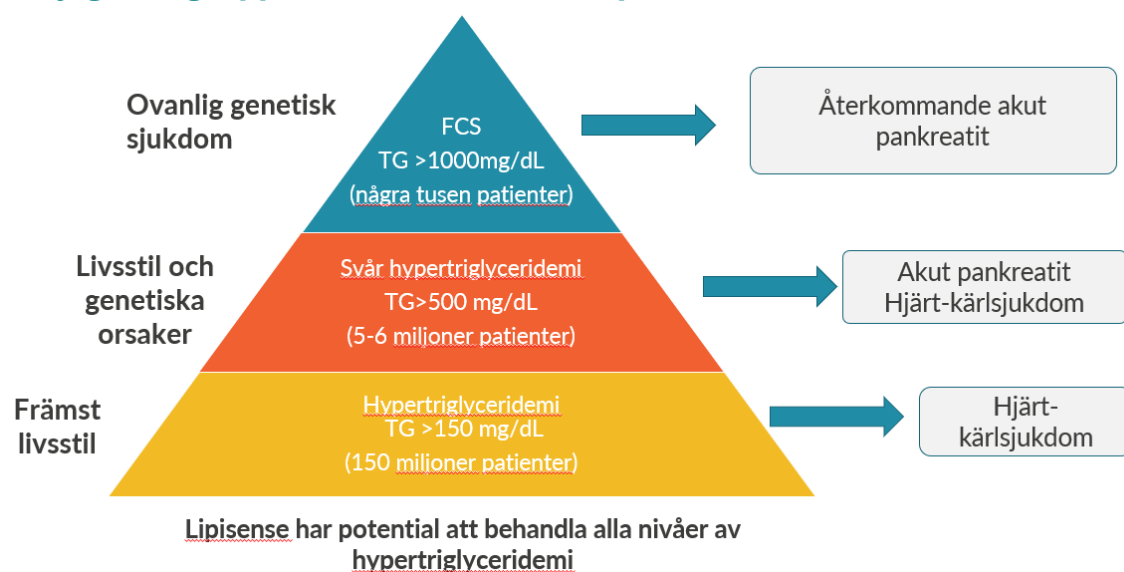
⁴ De Pretis et al; United European Gastroenterol J. 2018 Jun; 6(5): 649–655

(10 mmol/L). För friska individer är en normal TG-nivå lägre än 150 mg/dL (eller 1,7 mmol/l).

En kanadensisk populationsstudie baserad på UK Biobank har nyligen visat att en genvariant av ANGPTL4 loss-of-function, E40K, både minskade triglycerid- och apoB-värden men också resulterade i lägre förekomst av hjärt-kärl sjukdom. Studieresultatet antyder att hämning av ANGPTL4, till skillnad från ANGPTL3, kan ha en kardioprotektiv effekt som sträcker sig utöver den direkta lipoprotein-lipid effekten⁵. Studien spekulerar i att ANGPTL4 i första hand verkar på LPL i fettvävnad (adipose tissue-enriched LPL) snarare än direkt på genuttrycket i levervävnad (LIPC).

Studien visar också att LPL uttrycks 1 621 gånger mer i fettvävnad jämfört med lever. Det är oklart för oss hur denna balans påverkar effekten av Lipisense förmåga att uppreglera LPL genom avstängning av ANGPTL 4 selektivt i levervävnad. Ytterligare en unik egenskap med ANGPTL4-hämning är att den sker under fastande förhållanden medan de besläktade proteinerna ANGPTL3 och 8 reglerar LPL-nivåerna efter måltider. Det är oklart för oss efter hur lång tid som den TG-sänkande effekten sätter in efter en måltid.

Möjliga riskgrupper att behandla med Lipisense



Källa: Lipigon

Längst ner i illustrationen ovan finner vi individer med TG-nivåer omkring 150-500mg/dL. Dessa individer kan löpa ökad risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom. För individer där TG-nivåerna stigit till intervallet 500-1000mg/dL tillkommer risken att drabbas av pankreatit. Efter ytterligare ett steg, vid nivåer överstigande 1000mg/dL, är insjuknande i pankreatit vid något tillfälle sannolikt. Enligt forskare är bedömningen att vid mycket höga TG-nivåer kan den allvarligaste komplikationen triggas, akut pankreatit, vars tillstånd kan

⁵ Gagnon et al; Impact of loss-of-function in angiopoietin-like 4 on the human phenotype, *J.atherosclerosis*.2024.117558

uppkomma upprepade gånger och vara dödligt om inte behandling sätts in i tid⁶.

Under de tidiga kliniska utvecklingsfaserna kommer Lipigon undersöka vilka patientgrupper som kliniskt gynnas mest av behandling med Lipisense. Målpopulationen spänner från den mycket ovanliga sjukdomen FCS med omkring 6000 patienter i 7MM till prevention av hjärt-kärlsjukdom med en potentiell patientgrupp överstigande 50 miljoner. Vi har utgått ifrån att Lipisense kommer användas som behandling för SHTG-patienter med en målpopulation om ~5 miljoner patienter i 7MM.

Avtal med Leaderna

Den 27:e juni förra året aviserade Lipigon att de ingått ett utvecklings- och licensavtal med Leaderna Therapeutics kring Lipisense, Lipigons ledande tillgång. För bara ett år sedan knoppades Leaderna av från HitGen, som Lipigon samarbetat med sedan 2020 kring projekt 3 "dyslipidemi". Genom avtalet får Leaderna rätten att utveckla och kommersialisera Lipisense i Kina, Hongkong, Taiwan och Macau. För rätten erhåller Lipigon en upfront-betalning (okänd) och potentiella milstolpsbetalningar upp till 91 MUSD samt royalties. I samband med tecknandet av avtalet utbetalades 1,5 MUSD till Lipigon.

Affären med Leaderna knyts i ett tidigt kliniskt skede varför vi förmodar att milstolpar är baktunga, där en klar majoritet hänförs till kommersialiseringen av Lipisense och är kopplade till försäljningsutveckling. Leaderna är ett ungt bolag som knoppades av i mitten av 2022 från kinesiska forskningsbolaget HitGen.

En sökning på Leaderna ger snålt om information men det framgår av Lipigons pressmeddelande att bolaget fokuserar på forskning och utveckling av syntetiska oligonukleotidläkemedel, alltså samma typ av läkemedel som Lipisense. Projekten i deras befintliga pipeline inriktas mot metabolism, hjärt-kärlsjukdomar och inflammation. Kopplingen till Lipigon har funnits sedan 2020 via det pågående samarbetet med HitGen kring projekt 3 "dyslipidemi".

Att uppskatta försäljningspotentialen från avtalet är svårt och vi vet inte vilken indikation Leaderna kommer intressera sig för. I pressmeddelandet skriver vd för Leaderna om Lipisense potential i att behandla patienter med diabetes och hjärtsjukdom. I vår modell har vi antagit att Leaderna lanserar Lipisense under samma år (2029) som vi uppskattat att läkemedlet lanseras av en annan part i de sju stora marknaderna "7MM". Toppförsäljningen i Leadernas regi har vi schablonartat satt till 125 MUSD med en royaltysats om 12%.

Trots brist på information om Leaderna har samarbetet viktig potential för Lipigon. Den finansiella risken minskar i bolaget och intäktspotentialen ökar. Det finns även möjlighet att Lipigon får tillgång till kliniska data som potentiellt kan gynna bolagets egen utvecklingsplan i västvärlden. Avslutningsvis skänker avtalet viss validitet till forskningen bakom Lipisense.

⁶ Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis

Olika blodfettssänkare godkända

Dagens behandlingsalternativ för patienter med förhöjda triglyceridnivåer består av strikta kostrestriktioner i form av lågfettsdiet samt blodfettssänkande läkemedel, såsom statiner och fibrater. Statiner syftar framför allt till att sänka det onda LDL-kolesterolet (LDL-C) genom att bromsa produktion av kolesterol i levern, men även syntes av triglycerider påverkas direkt och indirekt. Statiner kan sänka TG-nivåerna med omkring 10–20 procent för patienter med låga triglyceridnivåer. När baseline stiger för TG-nivåer ökar den procentuella minskningen. För patienter med TG-nivåer överstigande 250mg/dL har minskningar mellan 22–45 procent noterats.

LDL-sänkande statiner har fått stor spridning vid behandlingen av patienter med hjärt-kärlsjukdom och är grunden för dagens förebyggande terapier. Dessvärre drabbar hjärt-kärl sjukdomar även patienter med väl kontrollerade LDL-C-nivåer. Ca 40 procent av hjärt-kärlsjukdomar⁷ drabbar personer med normala eller kontrollerade nivåer av blodfetter.

Vid kraftig förhöjda triglyceridnivåer överstigande 1 000 mg/dL behandlas patienterna i första hand med fibrater alternativt fibrater i kombination med höga doser av omega-3-fettsyror. Fibrater ökar nedbrytningen av vissa blodfetter i levern, däribland triglycerider. Behandling med fibrater kan reducera TG-nivåerna med omkring 25–50 procent⁸. En nackdel med fibrater är att effekten på triglyceriderna inte kommer snabbt nog. Det är nödvändigt eftersom patienterna behöver en snabb och effektiv sänkning av triglyceridnivåerna för att förhindra att akut pankreatit eventuellt uppstår. Fibrater är även förknippade med en del oönskade biverkningar såsom magbesvär, illamående och diarré⁹.

En noterbar och viktig skillnad mellan blodfettssänkande läkemedel som påverkar LDL-C och TG är att LDL-C har bevisats ha en direkt koppling till att reducera risken för hjärt-kärlsjukdom¹⁰. För TG-sänkning finns stöd i epidemiologiska, genetiska och kliniska studier men det är inte säkerställt att sänkning av triglyceridnivåer minskar risken för hjärt-kärlsjukdom.¹¹

Svårt belägga nytta med TG-sänkning

I november 2022 publicerades PROMINENT-studien¹², en stor studie som testade behandling med ett TG-sänkande läkemedel på patienter med diabetes. Aktiv substans i studien var pemafibrate, ett fibrat-baserat läkemedel som redan säljs för sänkning av TG. Studien finansierades av japanska Kowa Pharmaceuticals, produktens tillverkare.

⁷ New Trends in Dyslipidemia Treatment

⁸ Triglyceride Lowering Drugs

⁹ Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis

¹⁰ Lowering LDL cholesterol reduces cardiovascular risk independently of presence of inflammation

¹¹ Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk

¹² Das Pradhan et al, New England Journal of Medicine, 387:21; November 2022

Patienterna hade TG-nivåer mellan 200–499 mg/dL och HDL-nivåer under 40 mg/dL. Totalt inkluderades 10 500 patienter och resultatet visade inte på någon minskning av CV-sjukdom i de hos diabetiker när behandling med pemafibrate sattes in.

Studien visade på en genomsnittlig sänkning av TG-nivån med 31 procent efter fyra månader jämfört med 7 procent i placebo-gruppen. Trots denna sänkning kunde ingen skillnad uppvisas i hjärt-kärl-sjukdom, så kallade händelser, under loppet av studien, som pågick under ca fyra år. Lika många sjukdomshändelser inträffade i den behandlade gruppen (572 CV-händelser i 5 240 patienter) som i placebo-gruppen (560 händelser i 5 257 patienter). Den vanligaste händelsen var hjärtinfarkt, hjärtdöd, stroke eller kirurgi på hjärtats kranskärl.

Därmed sällade sig studien till en rad tidigare studier som inte lyckats visa klinisk nytta från behandling med fenofibrater på patienter med förhöjda triglycerid-nivåer. Författarna till studien resonerar att nyttan av TG-sänkning hos patienter som redan står på kraftfull statin-behandling måste anses som osäker trots att höga TG-nivåer allmänt anses vara en risk för CV-sjukdom.

Allt fler forskare anser därför att TG inte påverkar CVD-risken men att remnant-kolesterol, som återfinns på triglycerid-rika lipoproteiner anses bära på en större CVD-risk. Tidigare forskning har visat att det finns en association mellan aterosklerotisk sjukdom och förhöjda TG man har inte kunnat visa ett kausalt samband, det vill säga att höga TG orsakar ateroskleros.¹³ Målsättningen för Lipigon är att etablera en ny mekanism att påverka den aterosklerotiska sjukdomen.

Stor konkurrens inom hjärta/kärl

För att konkurrera inom TG-sänkning behöver Lipisense visa kraftiga sänkningar men sannolikt också ett förslag om unik sjukdomsmodifierande effekt. Konkurrensen inom CV-området är hård och positionerna bland de marknadsledande bolagen är delvis låsta.

Ionis Pharmaceuticals förväntas ansöka om godkännande under nästa år för olezarsen i behandling av FCS, familjärt kylomicronemiasyndrom, en indikation som Lipigon inte prioriterar. FCS är en mycket sällsynt genetisk sjukdom som beror på en defekt i lipoproteinlipassystemet (LPL), det enzym vars syfte är att bryta ner triglyceriderna i blodet till mindre komplexa fettsyror.

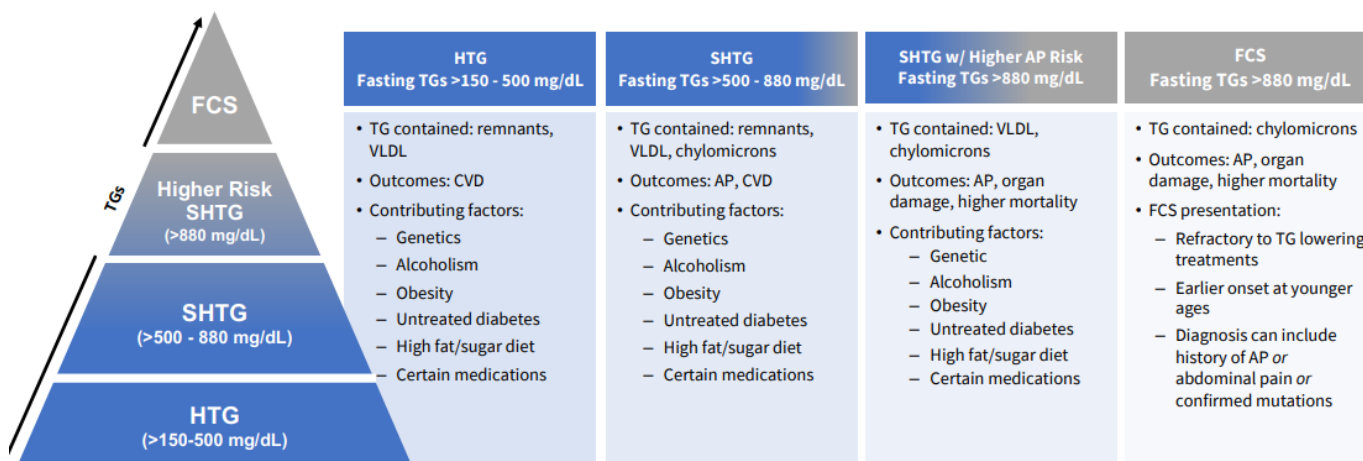
Nästa anhalt för olezarsen är att lämna in ett godkännande för behandling av SHGT och resultat i ett omfattande fas 3-program förväntas i slutet av nästa år. I fas 2-resultat på patienter med ateroskleros uppvisade olezarsen som högst 60-procentig sänkning av TG-nivåerna. I gruppen på högst dos hela 91 procent till den TG-nivå som är kommenderat i riktlinjer, alltså under 150 mg/dL. Denna nivå nås i endast var tredje patient som får statinbehandling.

Patienter som lider av SHTG har en ökad risk för akut pankreatit (AP), en inflammation i bukspottkörteln, som kan vara dödlig. Ca 22

¹³ Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, Kathiresan S, Gaudet D. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2525

procent av alla fall av AP är ett resultat av kraftigt förhöjda TG-nivåer. Vad gäller risk för hjärt-kärl-sjukdom finns olika uppfattningar, men vad vi förstår har den kliniska litteraturen åtminstone fastslagit förhöjd infarkttrisk vid TG-nivåer över 880 mg/dL. Däremot har ännu inga studier säkert visat att TG-sänkning är förknippad med lägre risk för CV-sjukdom.

Olika fenotyper associerade med förhöjt TG



Källa: Ionis Pharmaceuticals Capital Markets Day, 2023

Novo Nordisk startar ANGPTL3-program

Läkemedelsindustrin bedriver ett brett arbete mot att minska risken för CV-sjukdom hos aterosklerotiska patienter. En av marknadsledarna på området, Novo Nordisk, meddelade nyligen att bolaget inlett kliniska studie med en antikropp mot ANGPTL3, ett målprotein som är närbesläktat med ANGPTL4. Detta målprotein uttrycks endast i levern till skillnad från ANGPTL4 som har ett brett uttryck i kroppsvävnader.

Regeneron säljer sedan 2021 en antikropp mot ANGPTL3, evinacumab. Substansen är godkänd för behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemia (HoFH), ett ärftligt tillstånd som kännetecknas av extremt högt kolesterol med låg densitet (LDL-C). Substansen nådde en försäljning på 48 miljoner USD under 2022.

Regeneron har tidigare haft omfattande forskning inom ANGPTL4-området. I en epidemiologisk studie som presenterades 2016 i New England Journal of Medicine¹⁴ visade bolagets forskare att patienter med en eller två kopior av en viss mutation, känd för att inaktivera ANGPTL4, också hade cirka 19 procent lägre risk för kranskärlssjukdom. Personer med någon av tretton andra ANGPTL4 "loss of function"-mutationer som identifierats av forskarna hade upp till 45-procentig minskning av risken för kranskärlssjukdom.

Regeneron pekade ut risker med ANGPTL4

Författarna till artikeln fortsatte med att slå fast att de potentiella fördelarna med ANGPTL4 blockad skulle kunna vara förknippade med risk för lymfadenopati hos människor, en biverkan som bolaget undersökte. De tillade att liknande terapeutiska fördelar som ANGPTL4-blockad också kunde uppnås med blockad av likande

¹⁴ N Engl J Med 2016;374:1123-33

proteiner, såsom ANGPTL8 och ANGPTL3, som inte verkade vara av förknippade med lymfadenopati hos djur.

I djurförsök med REGEN 1001, en Regeneron-substans som blockerar ANGPTL4 på ett systemiskt vis, upptäcktes skador i lymfkörtlar och risk för abdominal lymfadenopati¹⁵.

Lipigon räknar med att kringgå denna risk genom att Lipisense är en leverspecifik antisense oligonukleotid, baserad på GalNAC-teknologi. Lipisense farmakokinetik ska möjliggöra att substansen inte interagerar med proteiner på andra ställen i kroppen än i levern.

Sedan Regenerons artikel publicerades 2016 har forskningen kring ANGPTL4 fortsatt, bland annat i Lipigons regi. Vi tror att Regenerons dödskallemärkning av ANGPTL4 ändå har bidragit till att göra Lipigon förhållandevis ensamma inom detta område. Lipigon och dess samarbetspartners har visat i djurmodeller att lymfadenopati inte uppstår vid leverspecifik behandling. Bolaget har också plöjt igenom genetiska databaser där ingen koppling kunnat visas mellan genförändringar i ANGPTL4 och gastrointestinala problem hos människor. Den leverspecifika profilen för ANGPTL3 och ApoC-III har sannolikt bidragit till att dessa målproteiner så här långt är prioriterade inom forskningsindustrin.

Konkurrent i sent kliniskt skede mot FCS och SHTG

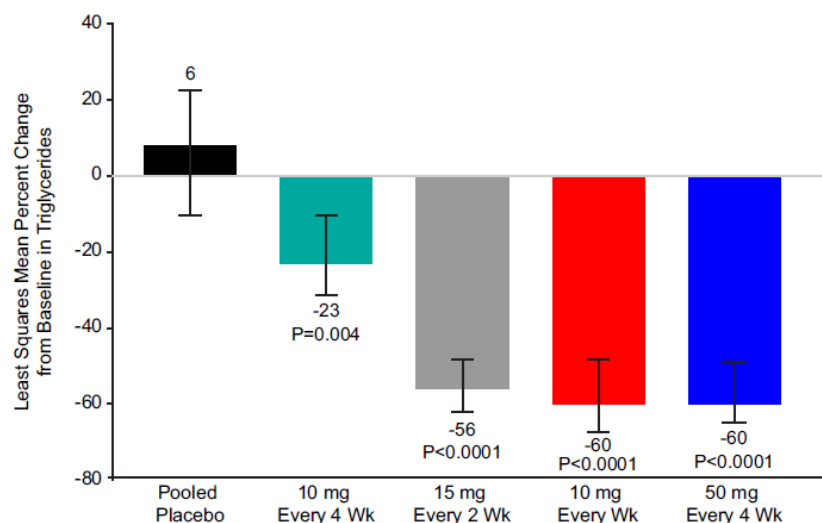
En relevant konkurrent i sen klinisk utveckling är olezarsen (andra namn: ISIS 678354, AKCEA-APOCIII-LRx, IONIS-APOCIII-LRx). Olezarsen utvecklas av Ionis Pharmaceuticals och är en kemiskt modifierad variant av volanesorsen (Waylivra) med syftet att göra substansen säkrare. Noterbart är att i fas 2b-studien med olezarsen testades doser om högst 50mg/månad jämfört med 1200mg/månad som brukas med volanesorsen. Måltavlan för olezarsen är apoC-III.

I början av 2020 presenterades resultatet från fas 2b-studien. Fas 2b-studien inkluderade totalt 114 patienter med TG-nivåer mellan 200–500 mg/dL som har eller löper ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. Patienterna randomiserades i fyra olika försöksgrupper och administrerades subkutant med olezarsen alternativt placebo (ratio 4:1, olezarsen: placebo) i minst sex månader:

- grupp 1) en dos av olezarsen om 10mg/var fjärde vecka,
- grupp 2) en dos av olezarsen om 15 mg/varannan vecka,
- grupp 3) en dos av olezarsen om 10mg/varje vecka,
- grupp 4) en dos av olezarsen om 50mg/var fjärde vecka

¹⁵ Inactivating Variants in ANGPTL4 and Risk of Coronary Artery Disease

Olezarsen sänkte TG-nivåerna med 60%



Källa: Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk

Gällande triglyceridsänkningar från baseline (ursprungsnivån) noterades en signifikant sänkning i samtliga försöksgrupper. I den högsta dosgruppen sänktes triglyceridnivåerna med 60 procent jämfört med en ökning om 6 procent hos placebogruppen. Noterbart är att 91 procent av patienterna efter behandlingen hade en triglyceridnivå som understeg 150 mg/dL, vilket klassas som en normalnivå.

Allvarliga biverkningar observerades hos 10% av patienterna som fick olezarsen och 4,2% hos patienterna som fick placebo. Däremot bedömdes ingen av dessa vara relaterad till olezarsen. Antalet patienter som fullföljde behandlingen var 97,8% av de som fick olezarsen och 95,8% som fick placebo. Slutligen, till skillnad från volanesorsen orsakade olezarsen inte trombocytopeni.

Just nu pågår en fas III-studie ”BALANCE” (NCT04568434) där olezarsen skall testas i upp till 60 FCS-patienter. Studien förväntas vara färdig i oktober 2023 enligt Clinical.Trials. Utöver det pågår fyra andra kliniska studier med Olezarsen inom SHTG, varav tre av dessa är fas III-studier. En sammanfattning presenteras i tabellen nedan.

Tuff konkurrent med hög aktivitet

| Drug | Indikation | Fas | Patienter | Start | Avslut | Syfte |
|-----------|---------------|-----|-----------|--------|---------|----------------------------|
| Olezarsen | ACVD,HTG,SHTG | 2 | 152 | Maj-22 | Dec-23 | Effekt - % fastande TG |
| Olezarsen | SHTG | 3 | 540 | Okt-21 | Feb-25 | Effekt - % fastande TG |
| Olezarsen | SHTG | 3 | 390 | Aug-22 | Juli-25 | Effekt - % fastande TG |
| Olezarsen | SHTG | 3 | 700 | Dec-22 | Sept-26 | Säkerhet och tolerabilitet |

Källa: Clinicaltrials.gov

Två stora kliniska utvecklingsprogram avbröts 2022

Hos konkurrenter som avbrutit studier i klinisk utveckling finner vi bland annat Pfizer och Ionis Pharmaceuticals. Läkemedelskandidaten vupanorsen, en antisenseterapi, utvärderades som en potentiell behandling för SHTG. Måltavlan för utvecklingsprogrammet var det konkurrerande proteinet ANGPTL-3. Fas 2b-studien visade att substansen sänkte triglyceridnivåerna men effekten bedömdes inte vara tillräcklig för att fortsätta projektet vidare. Utöver det observerades att vupanorsen orsakade dosberoende ökning av leverfett samt att

vid högre dosnivåer noterades förhöjda värden av leverenzymerna alaninaminotransferas (ALT) och aspartataminotransferas (AST). Förhöjda AST-nivåer är en indikation på skada i vävnad eller i cellerna där enzymet återfinns och kan relateras till leverskada.

Ett annat stort utvecklingsprogram inom Lipigons område avbröts i september 2022 när Ionis tillsammans med AstraZeneca valde att inte avancera vidare in i den registreringsgrundande fas 3-studien med läkemedelskandidaten ION449 (AZD8233). ION449, en antisense-terapi, är en PCSK9-hämmare avsedd att behandla patienter med hyperkolesterolemi. Sjukdomen karaktäriseras av patienter med för höga nivåer av kolesterol i blodet, framför allt LDL-C. I fas 2b-studien "SOLANO" uppnåddes studiens primära effektmått, där substansen sänkte LDL-C med 62,3 procent jämfört med placebo, men effekten uppnådde inte läkemedelsbolagets egna fördefinierade mål.

Bakgrund till Lipisense-projekt

Lipigon licensierade under 2020 Lipisense-projektet, ett tredje generationens antisenseläkemedel, från tyska Secarna Pharmaceuticals. Lipigon har i samarbete med Secarna utvecklat projektet i deras marknadsledande plattform för utveckling av antisenseläkemedel.

Lipisense är baserat på en antisense-oligonukleotid (ASO), en kort DNA-/RNA sekvens, för att binda till deras målprotein ANGPTL-4s RNA och förhindra tillverkningen av proteinet. ANGPTL-4 är ett kontrollprotein som binder sig till lipoproteinlipas (LPL) och hämmar dess aktivitet. Lipoproteinlipas (LPL) används för att spjälka triglycerider i lipoproteiner, vilket vid lägre aktivitet innebär förhöjda triglyceridnivåer då fett i blodet ackumuleras. Med Lipisense, som injiceras i kroppen subkutant, avses att öka aktiviteten för LPL genom att förhindra produktion av det hämmande målproteinet ANGPTL-4 och därigenom sänka triglyceridnivån.

Lipisense fokuserar på ANGPTL-4 i levern

Lipisense inriktar sig specifikt på ANGPTL-4 som produceras i levern. Lipisense-molekylen består av 17 nukleotider vilka bundits till en lång sockermolekyl som vid injektion transporteras med hjälp av blodcirkulationen i princip raka vägen till levern och binder till ANGPTL-4s RNA. Upptaget från blodcirkulationen till levercellerna (clearance) tar endast några minuter och förhoppningen är att Lipisense ska kunna inaktivera ANGPTL-4 specifikt i levern. Bakgrunden till varför leverspecificiteten blir viktig är att Regeneron i en preklinisk studie använde sig av en antikropp (REGEN 1001) och slog ut ANGPTL-4 helkroppsligt. Efter behandling med REGEN 1001 observerades skador i lymfkörtlarna och risk för abdominal lymfadenopati, varpå projektet sedan lades ner¹⁶. Resultatet från SAD med Lipisense ger en hint om att Lipigon lyckats kringgå detta problem. Ingen farmakokinetikdata har dock kommunicerats ännu.

ANGPTL-4 reglerar blodfetter i fasteläge

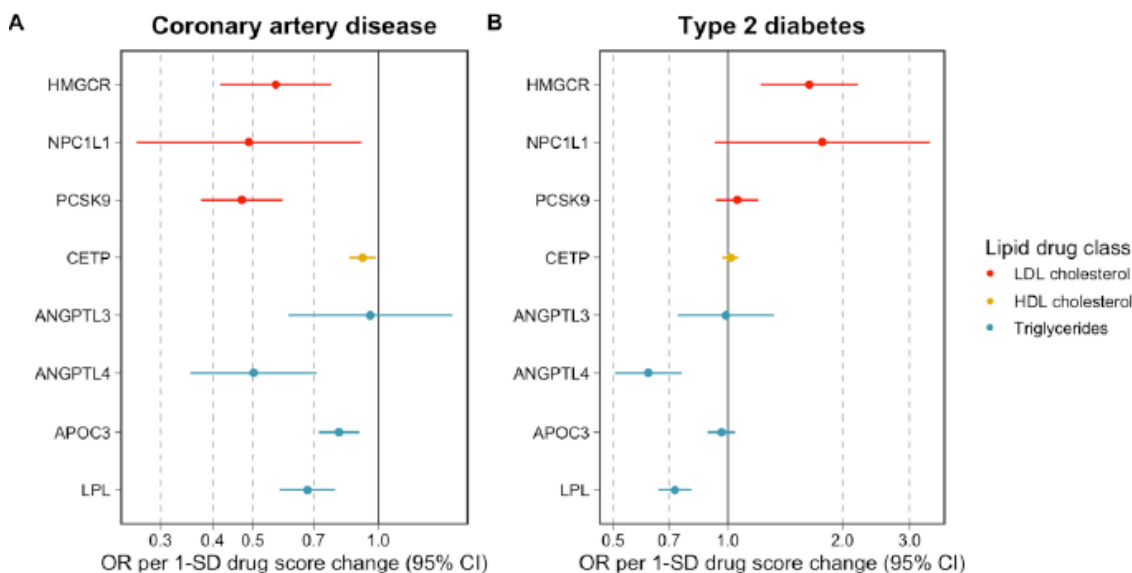
Lipisense var initialt tänkt att slå på både ANGPTL-3 och 4, men då konkurrens saknades inom ANGPTL-4 valde bolaget att fokusera på detta. En unik aspekt med att använda ANGPTL-4 som target är att

¹⁶ Inactivating Variants in ANGPTL4 and Risk of Coronary Artery Disease

proteinet reglerar blodfetter i fasteläge och därmed är starkast när patienten fastar (tom mage). För ANGPTL-3 är det tvärtom, ju mer fastande patient desto mindre påverkan från proteinet. Detta är intressant eftersom SHTG mäts i fasteläge, vilket innebär att i jämförelse med läkemedelskandidater med ANGPTL-3 som måltavla (target) har Lipisense en potentiell fördel vid behandling av SHTG.

Ytterligare stöd från genbaserad studie

Valet av ANGPTL-4 gentemot huvudkonkurrenters måltavlor (ANGPTL-3 och APOC3) har erhållit stöd i ett flertal publicerade studier. I slutet av februari 2022 publicerades en studie i tidskriften PLOS Biology där författarna genom en helgenome-studie (genome-wide association study) använt stora genetiska databanker för att undersöka den genetiska kopplingen mellan olika lipid-modifierande targets och kranskärslsjukdom (CAD) samt typ 2-diabetes. Kranskärslsjukdom är en av de vanligaste formerna av kardiovaskulära sjukdomar (CVD), vilket är den vanligaste dödsorsaken globalt. Nedan presenteras resultaten från studien.



Källa: Characterising metabolomic signatures of lipid-modifying therapies through drug target mendelian

Resultaten tolkades med ett genbaserat poängsystem från 0–1 vilket ämnar reproducera en förmodad effekt för respektive målprotein och den lipoprotein som den mäts emot. Vi fokuserar på blodfettet triglycerid. Effekten estimerades via odds of disease (odds för att ha sjukdomen) genom en (1) standardavvikelses förändring i lägre triglycerider via ANGPTL-3, ANGPTL-4, APOC3 och LPL.

Illustrationen ovan visar således att en minskning av ANGPTL-4 förknippas med en lägre risk för CAD och typ 2-diabetes jämfört med de andra måltavlorna. Glädjande för Lipigon är även att LPL, lipoproteinlipas, som bolaget tillsammans med kinesiska HitGen genomför screenings för att identifiera en läkemedelskandidat, visar på liknande tendens. Ovan återgivna studie ger ytterligare stöd för Lipigons val att fokusera på ANGPTL-4. Tilläggas bör dock att författarna beskriver att studien kan vara påverkad av bias vid framtagningen av den genbaserade poängställningen. Avslutningsvis har Lipigon presenterat data som bekräftar stödet från ovan publikation. Denna studie är dock ännu inte publicerad.

| Projekt | PREKLINISK FAS | | | | KLINISK FAS | | | | | Partner |
|---|----------------------|------------|------------|----------|-------------|-------|-------|---------|--|--|
| | Identifiering | Optimering | Validering | Säkerhet | Fas 1 | Fas 2 | Fas 3 | Marknad | | |
| P1 Lipisense ANGPTL4 ASO | [Progress bar: 100%] | | | | | | | | | |
| P2 Lipodystrofi Genterapi | [Progress bar: ~40%] | | | | | | | | | CombiGene |
| P3 Dyslipidemi Liten molekyl | [Progress bar: ~20%] | | | | | | | | | HITGEN |
| P4 ARDS ANGPTL4 ASO | [Progress bar: ~30%] | | | | | | | | | NANYANG TECHNOLOGICAL UNIVERSITY |

Källa: Bolaget

Disclaimer

Aktiespararna, 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