

Fas 2-studie klar för start

Snabb handläggning av fas 2-ansökan

Lipigon fick den 7 februari godkännande från Clinical Trial Information System (CTIS) och LäkeMedelsverket att inleda fas 2-studie med läkeMedelskandidaten Lipisense. CTIS är en EU-baserad plattform som styr processen för godkännande av kliniska studier i Europa.

Handläggningen verkar ha förlöpt på sextio arbetsdagar, vilket kan jämföras med bolagets förväntning om godkännande inom 60–106 dagar. Studien ska inkludera upp till 26 deltagare med svår hypertriglyceridemi (SHTG) och typ 2-diabetes som behandlas med fyra doser av Lipisense eller placebo under en månad.

Screening av patienter har inletts

Innan studien kan starta behandling av deltagare ska varje potentiell deltagare undersökas (screenas) för att se om de uppfyller de inklusionskriterier som studien satt upp. Vi spekulerar i att denna screeningperiod pågår i mindre än en månad och att PM om att första patient startat behandling kan komma inom 1–3 veckor.

Målsättningen är att sista inkluderad patient ska inleda behandling under årets andra halva. Denna tidplan förutsätter ett relativt snabbt och smidigt förlopp eftersom uppsökande av patienter med sällsynta sjukdomar som SHTG i regel är tidskrävande.

Första resultat under 2025

Varje deltagare ska följas upp i 180 dagar efter avslutat behandling. Ledningen hoppas ha slutfört studien efter ett år från start. Med en månad av behandling och sex månader av uppföljning, skulle det innebära att sista patient måste starta behandling i september, beroende på när studiestart exakt inträffar. Det är en ambitiös målsättning som underlättas av att 3–4 kliniker är involverade i studien.

Vi spekulerar i att ledningen kan överväga att informera marknaden om ett första utfall redan efter nittio dagars uppföljning. Det skulle då innebära ett pressmeddelande under första kvartalet nästa år. I annat fall förväntar vi oss ett första resultat ett kvartal senare.

TO 3 löper ut i maj, motiverat värde kvarstår

Lipigon gick in i det nya året med 32 MSEK i kassan efter att fått påfyllning med 13 MSEK från TO2. Vi räknar med att bolagets TO3 ger ytterligare påfyllning i maj-juni med ca 9 MSEK och att kassan då skulle ta bolaget till andra kvartalet 2025, vilket utan marginal kan räcka till utläsning av 180-dagars data. Vi upprepar motiverat värde till 1,0 SEK baserat på ett scenario där bolaget tar in kapital under 2025–26 för att genomföra en större fas 2-studie.

Lipigon Pharmaceuticals

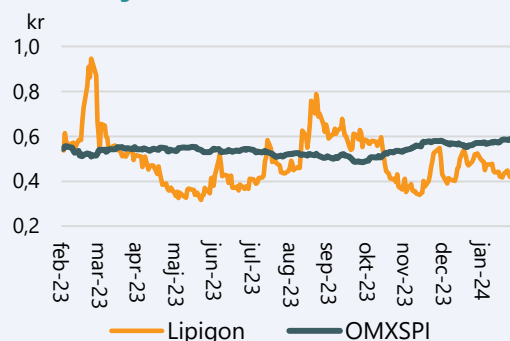
Uppdatering

Datum 27 februari 2024
Analytiker Sten Westerberg

Basfakta

Bransch LäkeMedelsutveckling
Styrelseordförande Lars Öhman
Vd Stefan K Nilsson
Listning Nasdaq First North
Ticker LPGO
Aktiekurs 0,4 kr
Utspätt antal aktier, milj. 147,8
Börsvärde, mkr 59
Kassa, mkr 32
Motiverat värde 1,0 kronor
Nästa rapport 2024-05-28

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, Mkr

	2023	2024p	2025p	2026p
Intäkter, riskjust.	17,4	10,0	10,0	98,6
Personalkostnader	8,1	8,6	8,0	10,0
Övriga kostnader	21,5	30,0	30,0	40,0
Vinst före skatt	-12,1	-28,6	-28,0	28,6
Likvida medel	32	12	104	133
Nyemission	59	9	138	0

Källa: Bolaget, Analysguiden

Fas 2 på väg mot första dosering

Lipigon har fått tillåtelse att inleda en mindre och explorativ fas 2-studie vid 3–4 kliniska center i Sverige. I studien ska bolaget inkludera upp till 26 deltagare med SHTG (svår hypertriglyceridemi; TG > 500 mg/ml) och typ 2-diabetes. Patienterna ska randomiseras till två grupper, en aktiv grupp med fyra upprepade doser av 36 mg Lipisense och en med placebo. Behandlingen ska pågå under en månad och sedan åtföljas av 180 dagar uppföljning då en rad olika säkerhetsaspekter och biomarkörer dokumenteras.

Studieupplägget har granskats av CTIS, en EU-baserad plattform för kliniska studier. Trots den begränsade mängden patienter betecknas studien av Lipigon som en fas 2-studie, snarare än fas 2a eller 1b, möjligen eftersom både placebogrupp och målpopulation är inkluderade. Vi tolkar bolagets kommunikation som att det primära effektmåttet är säkerhet, vilket gör att studien påminner om ett utvidgat fas 1b-upplägg. Det traditionella primära effektmåttet i en fas 2-studie är effekt.

Med tanke på att Lipisense är det första ANGPTL4-hämmande preparat som prövats på människa är det naturligt att bolaget i detta skede lägger tyngdpunkt på säkerhet. Bland de sekundära och explorativa effektmåtten finns olika biomarkörer, t ex för nivåer på triglycerider, övriga blodfetter och insulinkänslighet.

Innan deltagare kan börja behandlas ska de genomgå en period av undersökning (screening) för att se till att de lever upp till olika inklusions- och exklusionskriterier. En vanlig tidsåtgång för screening är två veckor, den tid det tar att analysera de många blodprover som ska göras. I andra fall kan screening pågå upp till en månad.

Sju månader av behandling och uppföljning

Bolaget har uttryckt en förhoppning om att avsluta studien ett år efter första dosering av deltagare. Om första patient startar behandling i mars ska alltså sista inkluderad patient avsluta sin 180 dagar långa uppföljning i april nästa år. Det innebär att den sista deltagaren behöver påbörja behandling i september-oktober, vilket är ett ambitiöst schema.

Tre till fyra kliniker i Sverige är kontrakterade att hantera behandling och tester. Administration av studien sköts av Link Medical, ett CRO-bolag baserat i Malmö. Lipigon har också anställt två konsulter för att understödja den komplexa process som en randomiserad fas 2-studie medför. Vi känner inte till om studien tillåter en interimsanalys, t ex efter nittio dagars uppföljning. Interimsanalys är annars en vanlig milstolpe i större randomiserade fas 2-prövningar.

Patienter med höga ANGPTL4-nivåer

Patienterna som inkluderas i studien 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 visa sig vara en potent TG-sänkare.

Möjligen står patienterna i denna studie redan på behandling med en eller flera lipidsänkare som statiner och PCSK9-hämmare. Detta skulle kunna verka i motsatt riktning och försvåra ytterligare sänkningar men som en tumregel når endast var tredje patient med SHTG som behandlas med statiner under behandlingsmålet för TG. I frånvaro av kontrollgrupp i fas 2 kan slutsatser bli svåra att dra. En skarp sänkning av ANGPTL4 är att förvänta sig, men vi har ingen spekulation att bjuda på i dagsläget. 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 andra 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.

Ytterligare en osäkerhet är att studiens begränsade storlek kräver att skillnaden mot placebo blir markant, minst 50 procent mer effekt, för att den ska gå att fastställa med statistisk säkerhet. 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.

Prognos om fas 2-kostnad på 25 miljoner SEK

Ledningen har indikerat en kostnad för fas 2-studien på ca 20 miljoner SEK, en mycket ekonomisk siffra för att vara en läkemedelsstudie i fas 1/2. Vi känner inte till om studiestarten är förknippad med en delbetalning till tidigare samarbetspartnern Secarna Pharmaceuticals, som licensierade rättigheterna för Lipisense till Lipigon 2020. Vi räknar i vår prognos med kostnad under på 25 miljoner SEK under 2024.

I en kostnadsstudie från U.S. Department of Health and Human Services estimerades att fas II-studier inom kardiovaskulära sjukdomar kostar runt 7 MUSD (~70–75 mkr). Vi ser två bidragande orsaker till att Lipigon-studien framstår som mycket ekonomisk: att tillräckligt kliniskt material av läkemedelskandidaten redan finns på lager efter fas 1-studien samt att fas 2-studien är liten.

Finansiell diskussion och värdering

Lipigon fick god utdelning på den TO2-warrant som löpte ut i december. Teckningsgraden blev höga 91 procent och emission tillförde bolaget netto 31 MSEK. Under andra kvartal i år löper bolagets TO3 ut som vi räknar med tillför bolaget ca 9 MSEK, baserat på en genomsnittskurs under förevarande period på 0,60 SEK. TO3 löper under perioden 23 maj – 7 juni och har två olika villkor uppsatta för teckningskurs:

- Antingen sjuttio procent av volymvägd kursen under tio dagar efter meddelande om sista patientbesök i den pågående fas 2-studien,
- eller vid frånvaro av sådant meddelande genomsnittlig volymvägd kurs under perioden 6 maj till 20 maj.

Vi räknar inte med att bolaget ska hinna meddela att studien har nått fram till sista patientbesök redan i maj varför allt pekar på att det andra villkoret ska gälla. Vi räknar konservativt att volymvägd kurs under perioden blir 0,60 och att TO3 då tillför bolaget ca 9 MSEK.

Kassa kan behöva bryggfinansiering

Lipigons kassa uppgick vid utgången av förra året till 32 MSEK. Om vi förutsätter att kostnader för 2024 stiger något över nivån för 2023 ser vi att nuvarande kassa kan ta bolaget in i andra kvartalet nästa år. I detta antagande har vi både lagt in intäkt på 10 MSEK från Leaderna och en betalning av milstolpe till Secarna på 5 MSEK. Vi är dock osäkra på om avtalet med Leaderna verkligen medför en delbetalning under 2024. Vad vi förstår är Leaderna inte medfinansier i fas 2-studien och skulle i normala fall därför inte behöva betala en milstolpe. Det återstår också att se om Secarna, som licensierade Lipisense till Lipigon under 2020, är berättigade till milstolpe vid inledning eller slutförande av fas 2-studien.

Ledningen räknar med att kunna presentera topline-data från studien utan bryggfinansiering men vi tycker att marginalen ser tunn ut. Vi antar att ett första resultat av 180 dagars uppföljning kan vara klart i andra kvartalet nästa år, förutsatt att den ambitiösa tidplanen håller. I samma veva kan kassan vara tömd men vi avvaktar till vidare med att lägga in ett antagande om bryggfinansiering.

Lipigons marknadsvärde på ca 60 miljoner SEK vid full utspädning indikerar att marknaden sätter låg sannolikhet på att bolaget kan nå en licensaffär under 2026–27. Med tanke på den begränsade storleken på fas 2-studien under 2024–25 räknar vi i vårt basscenario med att ytterligare en efterföljande proof-of-concept studie behövs för att få ett starkt avtal med ett läkemedelsbolag. Vi tror att Lipigon under 2026–27 skulle kunna erhålla en milstolpe på 25 miljoner USD efter en POC-studie. Vi tror att sannolikheten för att detta ska inträffa är 24 procent, alltså en sannolikhetsjusterad utbetalning 2026 på 69 MSEK.

Till detta framtida värde ska förstås också läggas potentiella milstolpar från Leaderna om 90 miljoner USD men framför allt potentialen för fortsatta milstolpar och royaltyintäkter från en global licenstagare efter 2026 års affär. Vi har antagit ett totalt värde för en licensaffär

2026 om 540 miljoner USD, uppdelat på utvecklingsmål och kommersiella mål.

Intresse från läkemedelsindustrin

Om Lipigon lyckas plocka upp bra effektsignaler med en god säkerhetsprofil i pågående fas 2 finns en möjlighet att Lipisense-projektet identifieras som intressant av industrin redan under 2025 och att ett bud på bolaget läggs av ett större läkemedelsbolag, alternativt att bolaget kan ingå ett mindre lukrativt avtal om licensiering. Vår tolkning är att oavsett om en licensaffär ingås efter fas 2 kommer planeringen inför POC fas 2b-studie att initieras.

Vi tror att en fas 2b-studie skulle behöva innehålla någonstans mellan 125–150 patienter, bestående av en placebogrupp och en aktiv arm på fastställd dos. En sådan studie, genomförd på flera kliniker i Europa, skulle kosta ca 200 MSEK. Om en stor andel amerikanska center ska inkluderas stiger kostnaden ytterligare. I nuläget antar vi att Lipigon behöver ta in 120 MSEK på kurs 80 öre för att ta studien till interimdata under 2026–27.

Sammantaget väljer vi att upprepa ett motiverat värde om 1,0 SEK per aktie.

Värderingsscenario av Lipisense mot SHTG

Huvudscenario	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2029	2030	2031	2035	2036	2040	
Kostnader	41	38	27	33	50	110							
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	28	65	0	120	145	0	0	
Royalties (inkl betalning till Secarna)							0	16	32	189	157	46	
Riskjusteringsfaktor	100%	100%	100%	100%	60%	60%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	
Nettoresultat, riskjusterat MSEK			-12	-33	-30	-11	65	15	153	333	155	45	
Nettoresultat, nuvärdesjusterat MSEK			-12	-28	-22	-7	25	5	44	51	20	3	
Nuvärde efter finansieringar MSEK							0	25	5	44	51	20	3
Nuvärde efter finansieringar, totalt MSEK	325												
Nuvärde 1,0 SEK/aktie							Antagna sannolikheter			Antaganden kring licensdeal			
Antal aktier 2026*	320 mln						Sannolikhet start fas 1	100%			12%		
Diskonteringsfaktor	17%						Lyckosam fas 1	100%			540		
Skattesats	20%						Lyckosam fas 2a	60%					
SEK/USD	10						Lyckosam fas 2b	50%					
							Sannolikhet licensaffär	80%					
							Lyckosam fas 3	60%					
Nya aktier företrädesemission 2023	60 mln						Lyckosam ansökan	85%					
Nya aktier TO2 + TO3	67 mln						Ackumulerad sannolikhet	12%					
Antal nya aktier inför fas IIb 2026	172 mln						Produkten lanseras år	2029-30					

Källa: Analysguiden

Appendix - Fas 1-data visar effekt

Den 12 juli förra året presenterade Lipigon första data på läkemedelskandidaten Lipisense i fas 1-studie. 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 målproteinet ANGPTL-4 (angiopoietin-like 4), vars uttryck i levern blockeras av Lipisense.

Nivåerna i blodet av målproteinet 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 visar att Lipisense har effekt på målproteinet.

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 också uttrycks i andra vävnader än levern.

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.

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 blockerar syntesen av proteiner i ribosomerna genom att utkonkurrera mRNA, den blåkopia som beskriver aminosyresekvensen i ett protein.

Ett annat exempel på en leverselektiv RNA-läkemedelskandidat är olpasiran, som utvecklas av Amgen i fas 3 mot ateroskleros. Substan- sen blockerar uttrycket av Lp(a), lipoprotein a, i levern. I friska frivil- liga visade substansen en sänkning av Lp(a) i blodet med 71–97 pro- cent 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 proces- ser 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.

Avtal med Leaderna

Den 27:e juni förra året aviserade Lipigon att de ingått ett utveckl- ings- och licensavtal med Leaderna Therapeutics kring Lipisense, Li- pigons 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 från kinesiska HitGen i mitten av 2022. 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%.

Sammantaget bedömer vi avtalet som en mycket positiv nyhet. Den finansiella risken minskar i bolaget och intäktpotentialen 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.

Kort om HitGen

Som vi nämnt har vi inte lyckats hitta någon information om Leaderna Therapeutics utöver det som framgick från Lipigons pressmeddelande. Mer information finns kring HitGen som avknoppningen härstammar från. HitGen Inc. är ett plattformsbaserat företag inom läkemedelsutveckling med huvudkontor i Chengdu, Kina. Bolaget grundades 2012 och är noterade på Shanghai Stock Exchange med ett börsvärde om cirka 6,3 miljarder CNY (~10 miljarder kronor).

HitGen har etablerat teknologiplattformar för att möjliggöra upptäckt och optimering av små molekyler och nukleinsyraläkemedel, bl a oligonukleotid-syntes. Bland de olika plattformarna märks en syntetisk-terapeutisk oligonukleotidteknik, som bolaget erbjuder kunder att använda i samarbeten. HitGen uppger att bolaget har etablerat samarbete med flera hundra biofarmaceutiska forskningsorganisationer. Bolaget har ett par program som nått tidig klinisk prövning.

Av HitGens hemsida framgår också att bolaget har tre siRNA-molekyler i preklinisk screening-fas, den tidigaste fasen av drug discovery. Bolaget uppger också att det har tre aktiva forskningsfält inom blodfetsrubbnings, så kallad dyslipidemi:

- High fat/cholesterol/fructose diet-induced mice
- APOE Hyperlipidemia mouse
- Nonalcoholic fatty liver

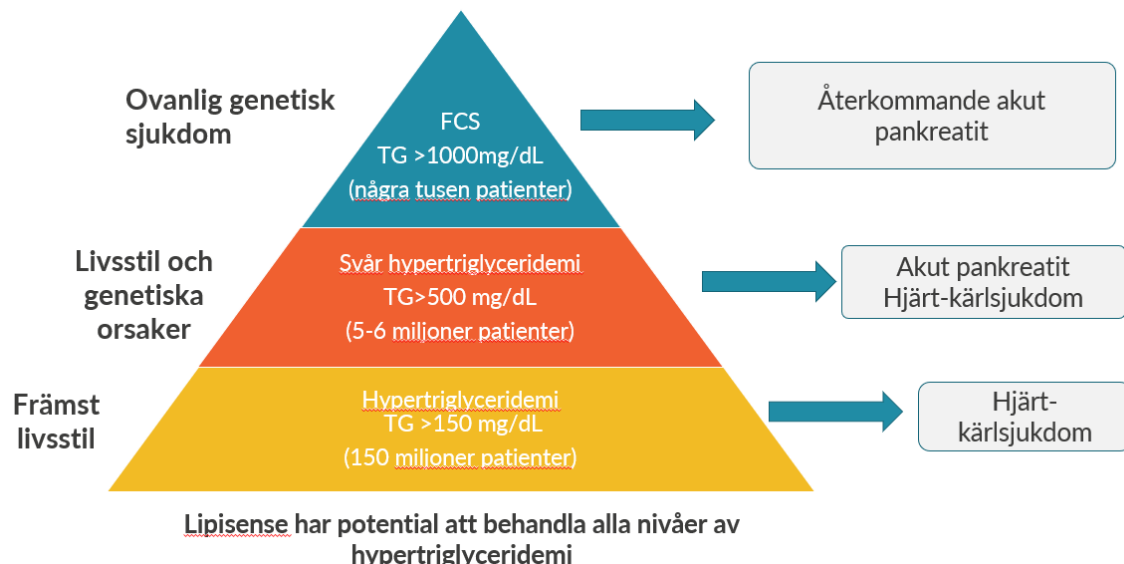
Avslutningsvis förefaller det som att både HitGen och dess avknoppning Leaderna Therapeutics är aktiva inom forskning på oligonukleotider. P1 – Lipisense

LPL måltavla för Lipisense

Vid nedsatt funktion eller avsaknad av fungerande lipoprotein lipas (LPL) ansamlas triglycerider i stora mängder i blodet. Dessa kraftiga höjningar kan leda till akut pankreatit, en återkommande inflammation i bukspottskörteln. 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. För friska individer är en normal TG-nivå lägre än 150 mg/dL (eller 1,7 mmol/l).

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 uppkomma upprepade gånger och vara dödligt om inte behandling sätts in i tid¹.

Under de tidiga kliniska utvecklingsfaserna kommer bolaget undersöka vilka patientgrupper som kliniskt gynnas mest av behandling med Lipisense. Målpopulationen spänner från den mycket ovanliga

¹ Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis

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.

Finns många blodfettssänkare

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-kärlsjukdomar² drabbar personer med normala eller kontrollerade nivåer av blodfetter.

Vid kraftig förhöjda triglyceridnivåer överstigande 1000 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 procent³. 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 diarré⁴.

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-kärlsjukdom⁵. 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.⁶

Svårt belägga nytta med TG-sänkning

I november 2022 publicerades PROMINENT-studien⁷, 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.

² New Trends in Dyslipidemia Treatment

³ Triglyceride Lowering Drugs

⁴ Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis

⁵ Lowering LDL cholesterol reduces cardiovascular risk independently of presence of inflammation

⁶ Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk

⁷ 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.

Stor konkurrens inom hjärta/kärl

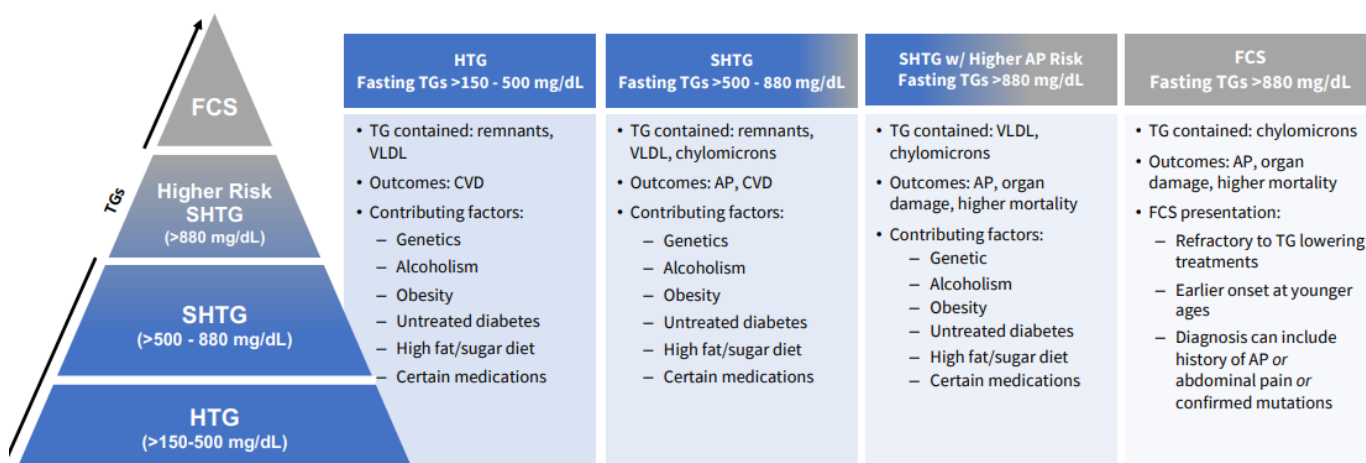
För att konkurrera inom TG-sänkning behöver Lipisense visa kraftiga sänkningar men sannolikt också ett förslag om unik sjukdomsmodifierande effekt. Konkurrensen inom CV-området är hård och positionerna bland de marknadsledande bolagen är delvis låsta.

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 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 infarktisk risk 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 studier med en antikropp mot ANGPTL3i, 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 Medicine⁸ 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 proteiner, såsom ANGPTL8 och ANGPTL3, som inte verkade vara av förknippade med lymfadenopati hos djur.

⁸ N Engl J Med 2016;374:1123-33

I djurförsök med REGEN 1001, en Regeneron-substans som blockerar ANGPTL4 på ett systemiskt vis, upptäcktes skador i lymfkörtlar och risk för abdominal lymfadenopati⁹.

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 ensam 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.

⁹ Inactivating Variants in ANGPTL4 and Risk of Coronary Artery Disease

Lipisense öppnar för ny profil

Detta osäkra forskningsläge måste Lipigon förhålla sig till. Men vi ser också en möjlighet för bolaget i denna osäkerhet. ANGPTL4 är en ny verkningsmekanism och detta öppnar för att Lipigons projekt kan lyckas visa den nytta som t ex fenofibrater inte lyckats visa i så kallade outcome-studier, alltså studier som undersöker sjukdomshändelser och inte surrogatmarköret.

Pemafibrat är en potent agonist av den nukelära receptorn PPAR- α , som sänker TG-nivåerna i plasma genom att öka aktiviteten av lipo-proteinlipas (LPL, det kritiska enzymet för hydrolys av VLDL-kolesterol och kylomikrontriglycerider) och genom att minska VLDL-kolesterol, apolipoprotein B-nivåer i levern och triglyceridproduktion,

Lipisense ligger först i sin klass

Blockeringen av ANGPTL4 i levern leder till en omvänd eller indirekt sänkning av triglycerider (TG). Vi konstaterar att inga andra ANGPTL4-hämmare finns i kliniskt försök sedan Regeneron för 6–7 år sedan drog sig ur området. Däremot pågår omfattande försök med TG-sänkning via andra målprotein. Forskningsläget kring TG-sänkning vid hjärt/kärl-sjukdom är dock osäkert. Förra året presenterades PROMINENT, en stor klinisk studie av nyttan med TG-sänkning hos diabetiker, som inte visade fördelar med en substans kallad pema-fibrate, trots stor triglyceridsänkning på toppen av statiner.

Hög risk och stor potential, motiverat värde upprepat

Lipisense utvecklas i första hand för att behandla svår hypertriglyceridemi, som drabbar ca en procent av befolkningen i USA. Lipigons projekt är mycket innovativt och kan ge nya insikter kring leverns komplexa fettmetabolism. Vi tror att bolaget har möjlighet att visa effekt på viktiga biomarkörer i fas 2 och upprepar ett motiverat värde på 1,0 SEK.

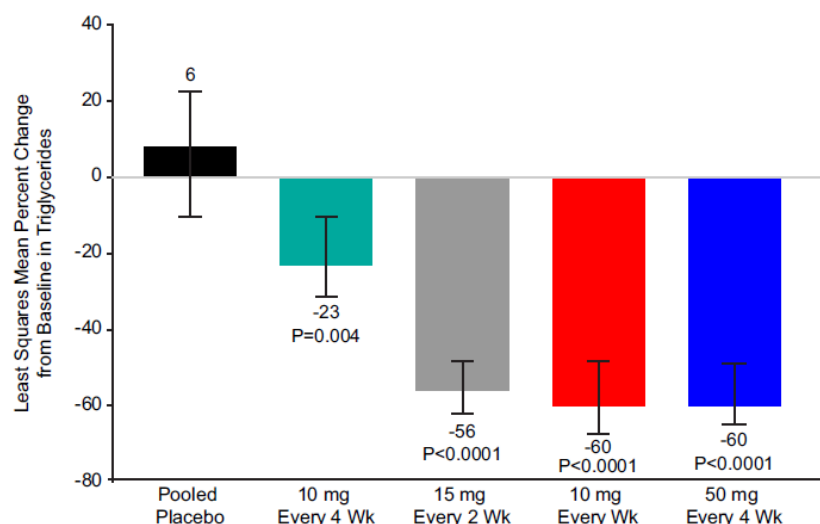
Konkurrent i sent kliniskt skede mot FCS och SHTG

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

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 antisense-terapi, 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 öknings 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 läkemedelsbolagens 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 ner¹⁰. Resultatet från SAD med Lipisense ger en hint om att Lipigon lyckats kringgå detta problem. Ingen farmakokinetikdata har dock kommunicerats ännu.

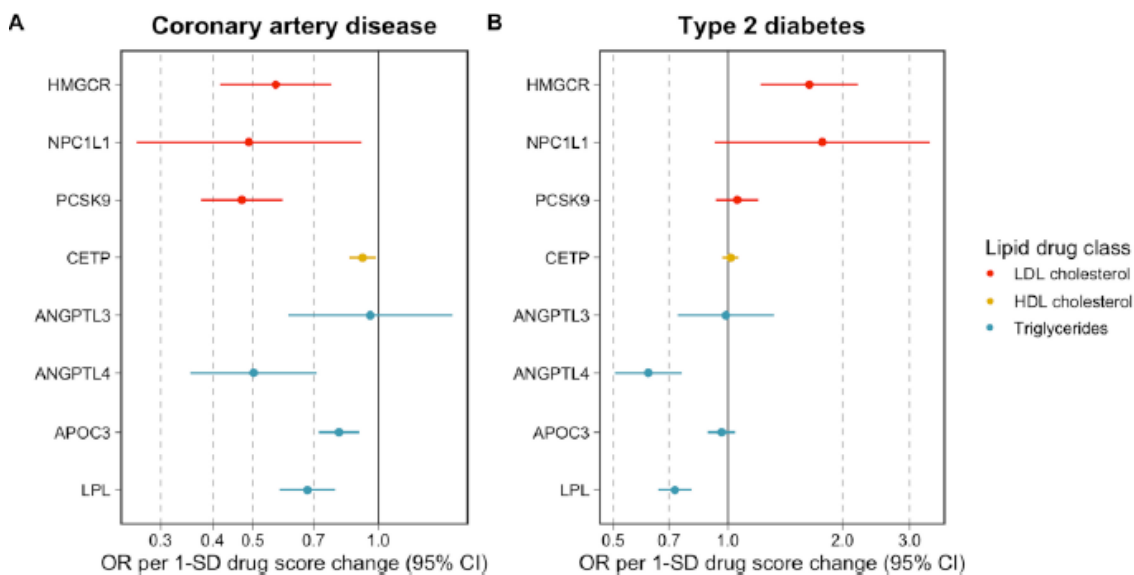
ANGPTL-4 reglerar blodfetter i fasteläge

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 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.

¹⁰ Inactivating Variants in ANGPTL4 and Risk of Coronary Artery Disease



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 måltavlor. 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				
	Identifiering	Optimering	Validering	Säkerhet	Fas 1	Fas 2	Fas 3	Marknad	Partner
P1	Lipisense ANGPTL4 ASO								
P2	Lipodystrofi Generapi								CombiGene
P3	Dyslipidemi Liten molekyl								HITGEN
P4	ARDS ANGPTL4 ASO								NANYANG TECHNOLOGICAL UNIVERSITY

Källa: Bolaget

Värderingsmetodik forskningsbolag

Alla försök att värdera tidiga forskningsbolag är förknippade med stor osäkerhet och bygger på många antaganden ofta 10–20 år framåt i tiden. Dessutom ska poängteras att en investering i forskningsbolag är förknippad med mycket höga risker, både finansiella och sådana relaterade till kliniska prövningar. Högt räknat når ett på tio av alla kliniska utvecklingsprojekt marknaden, vilket innebär att forskningsbolag har oddsen mot sig. Däremot för den lilla andelen som tar sig igenom de olika faserna är potentialen stor.

Värderingsmetodiker som finns vid handen är bland annat tillämpning av multipel på förväntad toppförsäljning, jämförande värdering av forskningsbolag i samma fas och terapiområde samt en riskjusterad kassaflödesvärdering. Det sistnämnda är praxis för att försöka skapa sig en uppfattning om vad ett potentiellt värde kan vara baserat på det antaganden som modellen är uppbyggd på.

Vi har i vårt scenario modellerat värderingen utifrån en riskjusterad kassaflödesvärdering, en mer komplex modell än de andra som beskrivits ovan. Metodiken innebär att förväntade framtida kassaflöden först riskjusteras med sannolikheten att de inträffar och därefter diskonteras (räknas tillbaka) för att få fram ett potentiellt värde idag med hjälp av ett avkastningskrav. I Lipigons fall har vi endast tagit hänsyn till de längst framskridna projektet Lipisense, vilket vi motiverar med att ett projekt bör ha viss finansiering för att ett värde ska kunna uppskattas.

Vårt scenario bygger på att Lipigon ingår en licensaffär efter avslutad fas IIb med en större läkemedelsaktör som driver projektet fram tills marknadsgodkännande och därmed står för samtliga kostnader relaterade till det mycket kostsamma utvecklings- och marknadsföringsarbete som återstår efter att avtalet ingåtts. Intäkterna genereras av royalties på framtida försäljning och milstolpsbetalningar. Efter avtalet med Leaderna har vi uppdaterad den globala försäljningspotentialen och adderat milstolpsbetalningar om 91 MUSD som kommunicerades i pressmeddelandet i vår befintliga modell.

Kostnadssidan i kassaflödet för denna modell blir relativt lågt eftersom vi antagit att Lipigon inte kommer bedriva projektet genom omfattande fas III-studier. Gentemot vår förra analysuppdatering räknar vi med att fas IIb-data behövs innan en större licensaffär kan bli aktuell. Det finns en möjlighet att redan efter fas IIa ingå ytterligare en affär, men det är inte längre vårt huvudscenario. Kostnader relaterade till att sätta upp marknadsorganisation med sälj och marknadsföring i respektive land samt tillverkning och eventuella efterföljande studier förväntas licenstagaren, ett större etablerat läkemedelsbolag, av projektet stå för.

Riskjusteringen i modellen medför att kostnader och intäkter justeras med sannolikheten för att de kommer inträffa (dess påverkan i modellen minskar med lägre sannolikhet). I tidigare analyser har vi använt historiska sannolikheter från en studie genomförd av BioMed-Tracker för metaboliska sjukdomar. Blickar vi till hur marknaden värderar Lipigon är det tydligt att en väsentligt lägre sannolikhet än för snittet av metaboliska sjukdomar prisas in. Lipisense är *first in class*, alltså ett läkemedel med en ny och unik verkningsmekanism (en unik farmakologisk förklaring bakom substansens effekt).

Att vara unik kan vara en stor fördel om substansen når marknad och erbjuder en bättre behandling än befintliga alternativ, vilket också vårt scenario avspeglar med antagen blockbusterpotential. Däremot följer vissa extra höga utvecklingsrisker givet den obeprövade verkningsmekanismen. Blickar vi till statistiken för metaboliska sjukdomar inkluderas läkemedelsbolag med större klinisk expertis än Lipigon. Dessutom med större resurser, vilket påverkar faktorer som studiestorlek och möjligheten att konstruera ”optimalt” designade kliniska prövningar för högsta sannolikhet. Statistiken för metaboliska sjukdomar inkluderar troligen även en mängd av uppföljande blodfettssänkare samt olika omformuleringar av statiner och fibrater, vilket är förknippad med lägre utvecklingsrisk och högre sannolikhet.

Sannolikheter är svår materia och med bakgrund i ovanstående argumentation väljer vi att i stället nyttja sannolikheten från BioMedTracker som utgår från ett historiskt genomsnitt över samtliga sjukdomsområden. Databasen indikerar en sannolikhet om 10% att ett projekt går från fas I till godkännande eller 15% från fas II¹¹. För fas I-studien har vi satt 90% sannolikhet för gynnsamt utfall givet projektets rapportering hitintills.

Därefter har vi antagit en sannolikhet i linje med snittet, alltså 15% till marknadsgodkännande. Än så länge har dessutom inget avtal ingåtts med ”Big Pharma”, vilket också bör ha något slags bäring på projektets sannolikhet.

Värdering enligt investeringskalkyl

Ytterligare ett sätt att värdera forskningsbolag är baserat på hur stora investeringar som faktiskt gjorts i projektet. Ett högt avkastningskrav på projektet appliceras sedan. Denna metod resulterar konsekvent i en mer försiktig värdering av projektvärden än de mer exponentiella metoder som beskrivits ovan. Samtidigt är en hög avkastning på den faktiska investering som faktiskt gjorts en metod som förhärskar i de flesta andra traditionella industrier och kan vara ett viktigt komplement vid värdering av biomedicinska forskningsprojekt.

Nyckelantaganden i vår modell

Utgångspunkten i modellen är den sjukdomsgrupp som eventuellt kan komma att behandlas med Lipisense. Projektet är framtaget för att behandla patienter med kraftigt förhöjda triglyceridnivåer. För patienter med onormalt höga triglycerider finns ett flertal möjliga riskgrupper att behandla. Exempelvis den sällsynta sjukdomen familjär kylomikronemi (FCS) med några tusen patienter i de sju stora marknaderna ”7MM” som Lipisense initialt riktade in sig på.

Sedan ett tag tillbaka fokuserar dock Lipigon på den betydligt större riskgruppen av patienter med svår hypertriglyceridemi (SHTG). En riskfaktor för dessa patienter är att drabbas av pankreatit (inflammation i bukspottskörteln). Ett annat alternativ vore att räkna på den mindre patientgruppen av FCS-patienter med högre triglyceridvärden (>1000mg/dL mot SHTG vid 500-1000mg/dL). Vid dessa höga nivåer är den generella bedömningen bland forskare att den allvarligaste komplikationen kan triggas, akut pankreatit. Tillståndet kan inträffa återkommande och vara dödligt om det inte behandlas i tid.

¹¹ Clinical Development Success Rates 2006-2015, BioMedTracker

Inom FCS har nyligen det marknadsledande bolaget inom anti-sens-medicin, Ionis Pharmaceutical, presenterat positiv fas 3-data på olezarsen och bolaget räknar med att lansera en produkt inom det kommande året. Olezarsen är en oligonukleotid som blockerar Apo-3, ett lipoprotein som direkt styr nivåerna av triglycerider.

Lipigon kommer inkludera SHTG-patienter i sin fas IIa-studie varför vi använder denna målgrupp i vår modell. Däremot, i ett senare skede, finns möjligheten att gå mot ännu större indikationer såsom prevention av hjärt-kärlsjukdom eller diabetes. Det skulle dock kräva betydligt större studier, mer resurser och bygger på att Lipigon hittar ett etablerat läkemedelsbolag som ställer upp som finansiär för en sådan satsning. Studietiden skulle även dramatiskt förlängas eftersom en utvecklingsväg mot exempelvis hjärt-kärlsjukdom troligen skulle kräva data på överlevnad. Inom SHTG räknar Lipigon, likt Ionis med kandidaten olezarsen, att det är tillräckligt att visa triglyceridsänkning för att erhålla godkännande inom indikationen, en så kallad surrogatmarkör. Antagandet bygger på att kopplingen mellan sänkning av triglycerider och en förbättrad sjukdomsbild för SHTG-patienter är tillräckligt stark.

Antalet SHTG-patienter i 7MM uppgår till cirka 3–3,5 miljoner och förväntas växa till omkring fem miljoner de närmaste fem till tio åren. Vi utgår från att siffran uppgår till fem miljoner år 2029 och växer med en procent under efterföljande år. Prissättningen av läkemedlet är svår och vi har utgått ifrån Repatha, en lipidsänkande PCSK-9 hämmare som säljs för cirka 6000 USD per år och patient.

Vi har antagit att Lipisense lanseras år 2029 och når en toppförsäljning om 1,7 BUSD under 2035, motsvarande en marknadsandel om 5% i 7MM. Med tanke på hur lite vi vet om effekten av Lipisense i människa och en hårdnande konkurrens (däribland från olezarsen se sida 10–11) är det en optimistisk siffra. Därefter har vi adderat förväntad försäljning från samarbetsavtalet med Leaderna. Vi har uppskattat toppförsäljningen till 125 MUSD och antagit samma lanseringsplan som för Lipisense i 7MM.

Av dessa intäkter antar vi att Lipigon erhåller 12% i royalties och totala milstolpar om 540 MUSD, varav merparten erhålls i samband med kommersialiseringen. För avtalet med Leaderna Therapeutics antar vi en upfront-betalning om 1,5 MUSD under 2023 och att den större licensaffären ingås under 2026 för att inbringa 25 MUSD upfront. Det är en försiktigt antagen upfront i relation till jämförbara deals inom kardiovaskulära sjukdomar ska tilläggas. Lipisense är licensierat från tyska Secarna Pharmaceuticals, som har rätt till intäktsdelen från eventuella affärer. Villkoren är okända och vi uppskattar att 15% av royalties samt 5% av milstolparna tillfaller betalningen till Secarna. Intäkter och kostnader har därefter räknats tillbaka med ett avkastningskrav om 17%.

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