

Lovande säkerhetsdata på patienter

Uppnår studiens viktigaste syfte

Lipigon presenterade i förra veckan resultat från den pågående fas 1-studiens första del (SAD) med bolagets lipidsänkande läkemedelskandidat Lipisense. I SAD, där patienterna gavs en dos av Lipisense eller placebo, inkluderades 20 friska frivilliga. Studien uppnådde sitt viktigaste syfte där Lipisense tolererades väl hos patienterna och inga allvarliga biverkningar rapporterades. Givet avsaknaden av biverkningar aviserade Lipigon att en femte patientgrupp kommer inkluderas i SAD där dosen dubblas från 36 till 72 mg. Det är mer i linje med de dosnivåer som liknande fas 1-studier använt. Genom att höja dosen ämnar Lipigon få mer kunskap kring när biverkningar med Lipisense uppstår. Det är viktigt både ur ett säkerhets- samt effektperspektiv inför kommande kliniska studier. Slutligen nämndes det inget kring biomarkören triglycerider hos de friska frivilliga patienterna.

Nästa viktiga utläsning under Q2 2023

Fas 1-studien är uppdelad i två delar: SAD (enstaka stigande doser) samt MAD (upprepade stigande doser). Med god säkerhetsdata i ryggen innebär det att Lipigon nu kan inleda MAD. I MAD inkluderas 24 friska frivilliga patienter samt åtta patienter med förhöjda triglycerider. Lipigon förväntar sig att behandla den sista patienten i maj nästa år och utläsning av topline-data under Q2 2023. Förutsättningarna att utläsa effektdata kring triglyceriderna hos patienterna i MAD bör vara bättre än i SAD givet att fler doseringar av Lipisense ges. Studien, likt SAD, är dock utformad med syftet att utvärdera säkerhet.

Utvärderar olika finansieringsalternativ

I maj aviserade Lipigon om en företrädesemission som tecknades till 90 procent, varav ~20 procent tilldelades garanterna. Nettolikviden estimerades till ~19 mkr. I Q2-rapporten beskriver Lipigon att kassan, inkluderat nettolikviden från emissionen samt befintlig kassa om 3,7 mkr, räcker till mitten av Q1 2023. Givet att den förväntade utläsningen från fas 1-studien är under Q2 2023 så behövs finansiering för att fylla det gapet. Lipigon berättar att i princip hela fas 1-studien är betald varför kassaförbrukningen efter Q1 bör minska. Bolaget utvärderar därför olika finansieringsalternativ, exempelvis ett bryggån eller konvertibellån alternativt en mindre företrädesemission.

Nytt motiverat värde vid 7,0 (11,6) kronor

Efter positiva data från SAD höjer vi sannolikheten till 80 (61) procent för ett gynnsamt utfall i fas 1-studien. Finansieringsmarknaden kännetecknas fortsatt av minskad riskaptit och ett svagt börsklimat försvårar för bolag, framför allt olönsamma, att finansiera sig. Trots denna viktiga nyhet från Lipigon sänker vi vårt motiverade värde, vilket beror på att vi haft för optimistiska finansieringsantaganden kring fas 2a-studien som i bästa fall kan inledas under nästa år.

Lipigon Pharmaceuticals

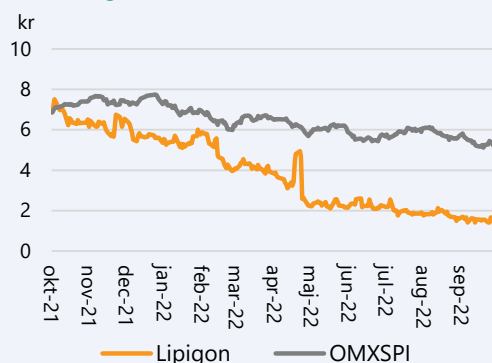
Uppdatering

Datum 12 oktober 2022
Analytiker Erik Pilbackes

Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande Lars Öhman
Vd Stefan K Nilsson
Noteringsår 2021
Listning Nasdaq OMX First North
Ticker LPGO
Aktiekurs 1,44 kr
Antal aktier, milj. 20,2
Börsvärde, mkr 29
Nettokassa Q2, mkr 3,7
Webbplats www.lipigon.se

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2020	2021	2022p	2023p
Omsättning	4	2	0	0
Rörelseres. (ebit)	-8	-41	-41	-30
Nettoresultat	-8	-41	-41	-30
Vinst per aktie	neg	neg	neg	neg
Rörelsemarginal	neg	neg	neg	neg
Likvida medel	13	28	4	66
Nyemission	20	56	19	92

Källa: Bolaget, Analysguiden

Investeringstes

Erfaret ledningsteam

Vd och medgrundare Stefan K Nilsson är medicinsk doktor inom området blodfetter och en av huvudägarna i Lipigon. Gunilla Olivecrona, medgrundare och styrelseledamot, har över 200 publikationer inom fältet. Styrelseordförande är Lars Öhman med god kunskap inom affärsutveckling och mer än 35 års erfarenhet från läkemedelsindustrin där han ansvarat för flera stora affärer. Urban Paulsson, styrelseledamot, är en välkänd investerare i life science sektorn med lång erfarenhet från ledande positioner och styrelsearbete, bland annat i börsnoterade Camurus. Insynsägandet hos styrelse och ledning är även förtroendeingivande och uppgår enligt databasen Holdings till 20,5 procent av kapitalet i Lipigon.

Möjlig framtida blockbusterpotential i SHTG

Lipisense-projektet är inriktat på att ta fram ett läkemedel för behandling av kraftigt förhöjda triglycerider för sjukdomarna svår hypertriglyceridemi (SHTG) och familjär kylomikronemi (FCS). Eftersom sjukdomsproblematiken är gemensam för indikationerna finns möjligheten att inleda studier på FCS-patienter och vid ett senare skede byta indikation till SHTG, förutsatt att bolaget finner en partner. Fördelen med detta angreppssätt är att ett initialt fokus på FCS, som på grund av riskerna och ett lågt prevalens-tal klassas som en ultra-rare disease, bör innebära betydligt mindre krav på studiens omfattning och således lägre kostnader. SHTG är en betydligt vanligare sjukdom med cirka fem miljoner patienter i de sju stora marknaderna USA, Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien, Storbritannien och Japan (7MM). I vårt försäljningsscenario prognostiserar vi en toppförsäljning om 1,7 miljarder USD år 2036, motsvarande en marknadsandel om 5 procent.

ANGPTL-4 reglerar blodfetter i fasteläge

Lipigons val av målprotein, ANGPTL-4, är lågt konkurrensutsatt. Mer vanligt förekommande är ANGPTL-3. Utöver lägre konkurrens finns det en fördel med ANGPTL-4 som måltavla eftersom proteinet reglerar blodfetter i fasteläge och är därmed starkast när patienten fastar (tom mage), för ANGPTL-3 är det tvärtom. SHTG mäts i fasteläge och således har Lipisense en potentiell fördel vid behandling av SHTG, jämfört med läkemedelskandidater med ANGPTL-3 som måltavla.

Möjlig utläsning av effektdata under Q2 nästa år

En viktig milstolpe för projektet uppnåddes i samband med att Lipisense visade en god säkerhetsprofil i fas 1-studiens första del. Nu ämnar Lipigon inleda del två, MAD, som kommer inkludera fler patienter som ges upprepade doseringar av Lipisense. Förutsättningarna för att utläsa effektdata bör vara större än i SAD. Om Lipigon lyckas utläsa effektdata, och kan visa att Lipisense är effektiv på att sänka triglycerider i människa samt fortsatt säker, utgör det en trigger för aktien och en riskreducering för Lipisense-projektet.

Lovande första data för Lipisense

Lipigon befinner sig i klinisk fas 1 med bolaget lipidsänkande läkemedelskandidat Lipisense. Fas 1-studien är uppdelad i två delar. Studiens första del, SAD (engångsdosering), bestod av 20 friska frivilliga patienter uppdelade på fyra patientgrupper med placebo i varje grupp. Den första patientgruppen behandlades med en (1) dos om 2 mg av Lipisense, där dosen succesivt ökats på i nästkommande grupper allt eftersom säkerhetsdata rapporterats. Dosnivåerna som testades i studien var 2, 6, 18 och 36 mg. De är en relativt försiktig dosskalering om vi jämför med fas 1-studier bland andra antisenseterapier. För att nämna att exempel använde Ionis Pharmaceuticals i deras fas 1/2a-studie med läkemedelskandidaten IONIS-APOC-III-LRx en högsta dos om 120 mg i SAD¹.

Resultat från SAD med Lipisense pressreleasades den femte oktober. Studien uppnådde sitt viktigaste syfte, vilket var att Lipisense tolererades väl hos patienterna och att inga allvarliga biverkningar rapporterades. Det är en mycket viktig milstolpe för Lipigon och reducerar risken i projektet. Givet att inga biverkningar uppstått berättar bolaget att de kommer inkludera en femte patientgrupp i SAD där dosen dubblas till 72 mg. Bolaget börjar nu närma sig dosnivåer som liknande fas 1-studier använt.

Genom att addera en högre dosgrupp vill Lipigon få en hint om vid vilka doser biverkningar uppstår. Det är viktigt dels ur en säkerhetsaspekt, för att veta vilka doser som inte får överstigas, dels ur en effektaspekt, där högre doser ger större **möjligheter** att ge högre behandlingseffekt. Avseende utläsning från triglyceridnivåerna hos patienterna så lämnades ingen information.

Förväntad topline-data under Q2 2023

Lipigon står nu redo att inleda fas 1-studiens andra och sista del, MAD, där patienterna ges upprepade och stigande doser av Lipisense. Vi förstår det som att MAD kommer att genomföras parallellt med den nyligen adderade patientgruppen i SAD. Om viktiga slutsatser kan dras från SAD, exempelvis att dosen 72mg tolereras väl, finns möjlighet att begära ändring i studieprotokollet i MAD. Då behöver en ansökan skickas in till Läkemedelsverket.

MAD består av 32 patienter och målsättningen är att behandla den sista patienten i maj nästa år. Förväntad topline-data för studien är Q2 2023. Åtta av de 32 inkluderade patienterna kommer att ha förhöjda triglyceridnivåer. Likt SAD är studiens primära syfte att utvärdera säkerhet men även här kommer extra blodprover tas för att mäta ytterligare markörer hos patienterna, främst triglyceridnivåer.

Förutsättningarna att utläsa effektdata, i form av triglycerider, är sannolikt bättre i MAD när patienterna ges fler doser av Lipisense. Likt andra antisenseterapier är halveringstiden lång för Lipisense där behandlingseffekten i djur visat sig kvarstå i flera veckor efter en tillräckligt hög administrerad dos. Lipisense målprotein ANGPTL-4, vilket hämmar aktiviteten av enzymet LPL (lipoproteinlipas) som

¹ N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to APOC3 mRNA, triglycerides and atherogenic lipoprotein levels

spjälkar triglycerider, har även visat sig påverka blodfetterna efter bara några dagar.

Riskreducering om Lipigon kan visa tidig effektdata

Om bolaget lyckas utläsa effektdata i fas 1-studien innebär det en riskreducering för Lipisense samtidigt som det möjliggör en potentiell utlicensiering av projektet. Däremot blir det svårt att avgöra vilka nivåer av triglyceridsänkning som är tillräckliga och studien inkluderar även relativt få patienter. En signifikant TG-sänkning jämfört mot placebo är förstås viktigt att uppnå.

Att jämföra med TG-sänkningar för andra kliniska studier blir sannolikt missvisande. Dels på grund av att studien inte är utformad som en jämförande studie, dels att beroende på vilken måltavla projekten har så regleras blodfetterna vid olika tidpunkter på dagen. Trots det resonemanget är det intressant att notera hur andra fas 1-studier lyckats. Vi nämnde tidigare Ionis och deras fas 1/2a-studie med IONIS-APOC-III-LRx. I studien inkluderades patienter med triglyceridnivåer mellan 90 och 200 mg/dL. Måltavlan för läkemedelskandidaten var apoC-III och vid högsta dos observerades triglyceridsänkningar om 77 procent på medianen 14 dagar efter första dosering².

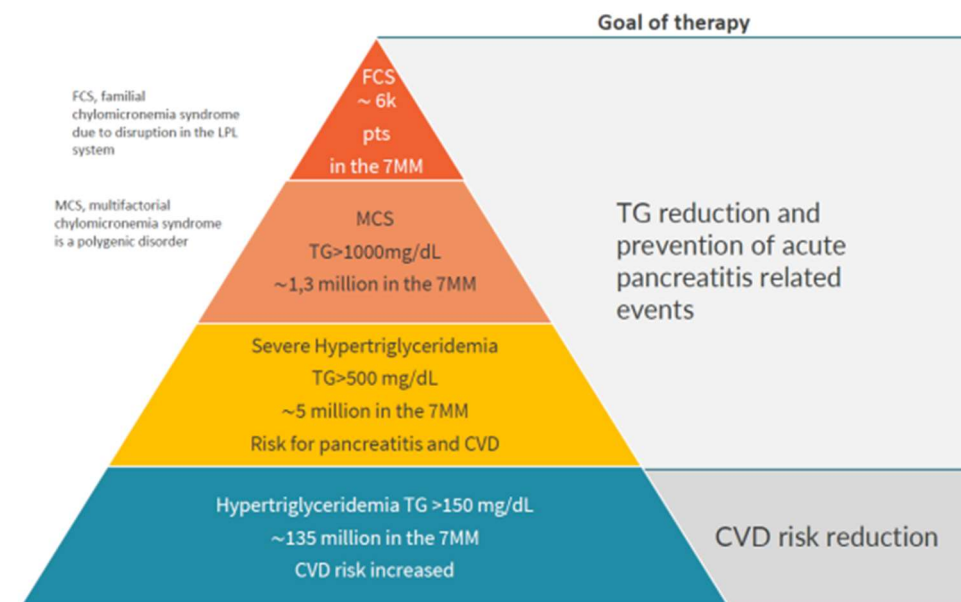
² N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to APOC3 mRNA, triglycerides and atherogenic lipoprotein levels

P1 - Lipisense

Projektet är inriktat på att ta fram ett läkemedel för behandling av kraftigt förhöjda triglycerider, ett av kroppens många olika blodfetter, för behandling av sjukdomarna svår hypertriglyceridemi (SHTG) och familjär kylomikronemi (FCS). FCS är en sällsynt genetisk sjukdom som beror på en defekt i lipoproteinlipas (LPL). Lipoproteinlipas är ett enzym vars syfte är att bryta ner triglyceriderna i blodet. Vid nedsatt funktion eller avsaknad av fungerande LPL leder det till att triglycerider ansamlas i blodet, vilket vid kraftiga höjningar kan leda till akut pankreatit (återkommande inflammation i bukspottskörteln). SHTG innebär liknande sjukdomsproblem men ärftligheten är mindre tydlig.

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.

Möjliga riskgrupper att behandla med Lipisense



Källa: Lipigon, Analysguiden

Längst ner i illustrationen ovan finner vi individer med TG-nivåer omkring 150-500mg/dL. Dessa individer löper ökad risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom. För individer där TG-nivåerna stigit till intervallet 500-1000mg/dL är risken även högre att drabbas av pankreatit. Ytterligare ett steg, vid nivåer överstigande 1000mg/dL, är det sannolikt att patienten har drabbats av pankreatit någon gång. Enligt forskare är den generella bedömningen att vid dessa höga TG-nivåer kan den allvarligaste komplikationen triggas, akut pankreatit, vars tillstånd kan uppkomma upprepade gånger och kan vara dödligt om det inte behandlas i tid³.

Under de tidiga kliniska utvecklingsfaserna kommer bolaget 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

³ Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis

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. Det är en relativt generöst antagen målpopulation. Ett alternativ vore att räkna på de patienter med triglyceridnivåer överstigande 1000mg/dL där riskfaktorerna är större.

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 sakta ner levers produktion av kolesterol, men påverkar även triglyceriderna. 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. Statiner har revolutionerat behandlingen för patienter med hjärt-kärlsjukdom och är grunden för dagens blodfettssänkande terapier. Däremot, trots att patienter som står på statinterapi där LDL-C kontrolleras väl drabbas upp till 40 procent fortfarande av hjärt-kärlsjukdomar⁴.

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 procent⁵. 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 diarré⁶.

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-kärlsjukdom⁷. 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.⁸

PCSK9-hämmare är en annan typ av blodfettssänkande läkemedel vars primära syfte är att förhindra proteinet PCSK9 att binda till LDL-receptorer i levern för att öka leverns upptag av LDL-C i blodet. Exempelvis har Amgen Inc en godkänd antikropp evolocumab (Repatha). Evolocumab är idag en godkänd behandling för bland annat behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH). Evolocumab är dock inte godkänd för att behandla patienter med höga triglycerider.

⁴ New Trends in Dyslipidemia Treatment

⁵ Triglyceride Lowering Drugs

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

⁷ Lowering LDL cholesterol reduces cardiovascular risk independently of presence of inflammation

⁸ Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk

En godkänd behandling i Europa för FCS-patienter

Bland läkemedel vars primära syfte är att sänka blodfettet triglycerid finner vi ett godkänt läkemedel. Volanesorsen (Waylivra), som är utvecklad av Ionis Pharmaceuticals, godkändes år 2019 i Europa för behandling av FCS-patienter. Läkemedlet fick dock avslag av FDA, som delvis baserade sitt beslut på den rådgivande kommittén Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory (EMDAC). I diskussionsunderlaget från kommittén upplyses att den primära risken med volanesorsen är trombocytopeni och resulterande allvarlig blödning. Trombocytopeni inträffar vid ett lågt antal blodplättar och kan vara livshotande. Tilläggas bör att den rådgivande kommittén trots det röstade för ett godkännande, där 12 medlemmar röstade för och åtta emot⁹.

Konkurrent i sent kliniskt skede

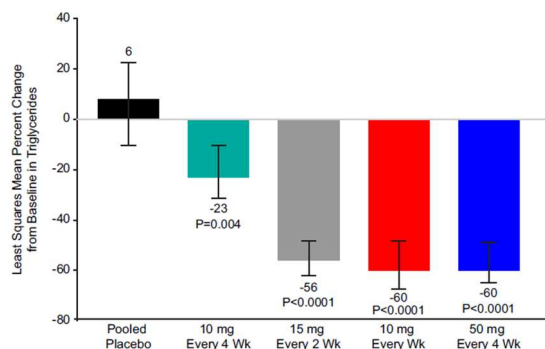
En relevant konkurrent i sen klinisk utveckling är olezarsen (andra namn: ISIS 678354, AKCEA-APOCIII-LRx, IONIS-APOCIII-LRx). Olezarsen utvecklas av Ionis Pharmaceuticals och är en kemiskt modifierad variant av volanesorsen (Waylivra) med syftet att göra substansen säkrare. Noterbart är att i fas 2b-studien 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

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.

Olezarsen sänkte TG-nivåerna med 60 procent



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

⁹ EMDAC meeting for volanesorsen (Waylivra)

Allvarliga biverkningar observerades hos 10 procent av patienterna som fick olezarsen och 4,2 procent hos patienterna som fick placebo. Däremot bedömdes ingen av dessa vara relaterad till olezarsen. Antalet patienter som fullföljde behandlingen var 97,8 procent av de som fick olezarsen och 95,8 procent som fick placebo. Slutligen, till skillnad från volanesorsen orsakade olezarsen inte trombocytopeni. Just nu pågår en fas 3-studie "BALANCE" (NCT04568434) där olezarsen skall testas i upp till 60 FCS-patienter. Studien förväntas vara färdig i oktober 2023 enligt Clinical.Trials. Däremot bör tilläggas att apoC-III har svagare genetiskt stöd än ANGPTL-4 att via TG-sänkning påverka både kranskärslsjukdom och typ 2-diabetes (se slutet av sida 9).

Två stora kliniska utvecklingsprogram avbryts

Bland konkurrenter som avbrutit studier i klinisk utveckling i år 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 när Ionis tillsammans med AstraZeneca valde att inte avancera vidare in i den registreringsgrundande fas 3-studien med läkemedelskandidaten ION449 (AZD8233). ION449, en antisenseterapi, 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.

Det är inte orimligt att anta att dessa läkemedelsjättar är ute efter nya projekt inom området att plocka in i sin pipeline. Lipigon är aktiva i sin marknadsföring och har deltagit på flera viktiga forskarmöten, däribland på European Lipoprotein Club i Tyskland under september, och kan med Lipisense vara med på de stora läkemedelsbolagens radar.

Verkningsmekanism och målprotein

Lipigon licensierade under 2020 Lipisense-projektet, ett tredje generationens antisenseläkemedel, av 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.

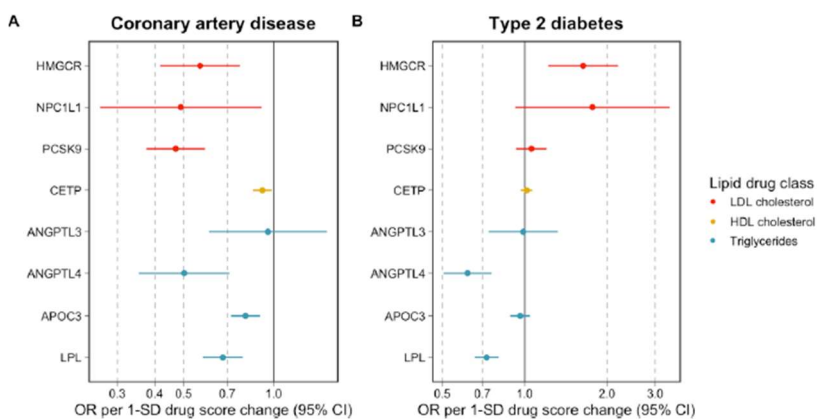
ANGPTL-4 reglerar blodfetter i fasteläge

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

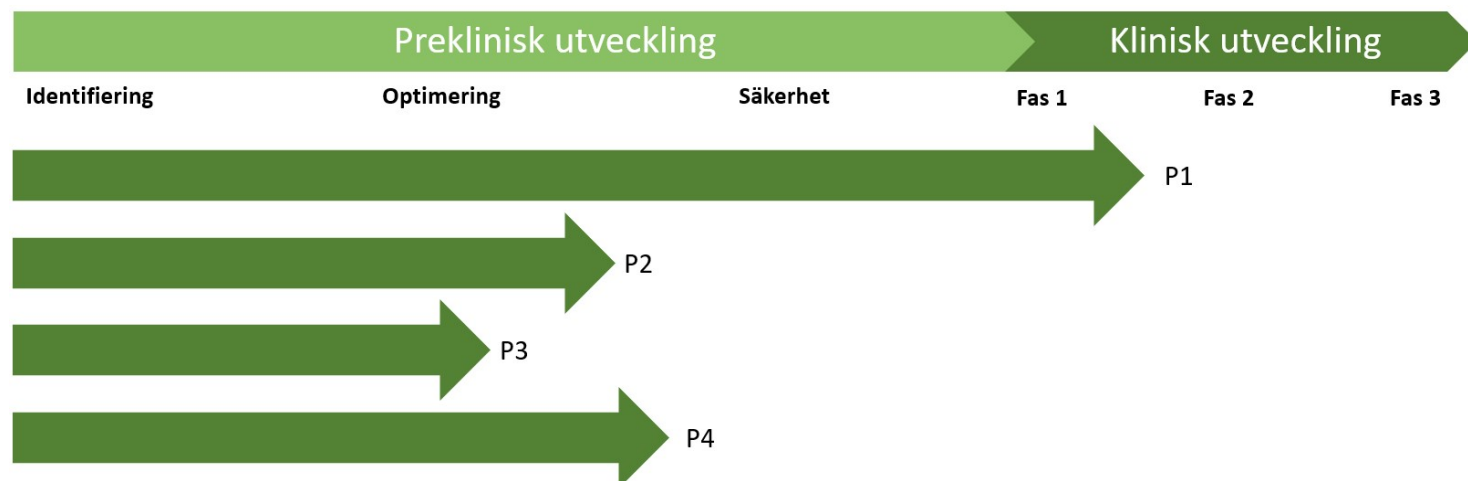
Resultaten tolkades med ett genbaserat poängsystem från 0–1 vilket ämnar reproducera en förmodad effekt för respektive målprotein och den lipoprotein som den mäts emot. Vi fokuserar på blodfettet triglycerid. Effekten estimerades via odds of disease (odds för att ha sjukdomen) genom en (1) standardavvikelses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

Möjliga värdeskapande triggers 2022–2025

- Möjlig utläsning av effektdata från fas-1 SAD (Q4 2022)
- Möjlig utläsning av effektdata från fas-1 MAD (2023)
- Potentiell utlicensiering av Lipisense (2023–2025)
- Framtida nyhetsflöden från övriga projekt

Pipeline



Källa: Analysguiden

Försäljningsscenario för Lipisense

Vårt huvudscenario för Lipigon är baserat på att bolaget driver Lipisense-projektet genom en Proof-Of-Concept (PoC) fas 2a-studie och därefter ingår ett licensavtal med en större aktör inom läkemedelsindustrin. Aktören driver projektet vidare mot indikationen SHTG och Lipigon erhåller royalties på försäljningen samt löpande milstolpsbetalningar vid uppnådda mål. Vi har flyttat fram våra antagna marknadsanslag av Lipisense till år 2030 (2031), då vi varit väl konservativa tidigare.

Den population vi utgår ifrån är fem miljoner patienter med sjukdomen SHTG i 7MM år 2030¹¹. Vi har antagit att tillväxten i antalet patienter med SHTG uppgår till en procent årligen från 2030 till slutåret av vår prognosperiod. Försäljningspriset vi nyttjat är 6 000 dollar per år och patient, vilket är samma pris som för Repatha (en lipidsänkande PCSK-9 hämmare).

Vi har antagit att Lipigon ingår ett licensavtal under 2025, vilket inbringar en upfront-betalning om 50 miljoner USD. Totala milstolpar uppskattas uppgå till 450 miljoner USD och vi har antagit att Lipigon erhåller royalties om 12 procent av försäljningen. Sannolikheten att en licensaffär ingås uppskattas till 80 procent. Som vi tidigare nämnt har Lipigon licensierat Lipisense-projektet från Secarna Pharmaceuticals. Avtalsvillkoren gällande intäktsdelningen är inte publika. Vi har gjort en schablonmässig uppskattning att 15 procent av de royalties och 5 procent av de milstolpsbetalningar Lipigon erhåller utgör betalningen till Secarna. Slutligen, vi prognostiserar en toppförsäljning om ~1,7 miljarder USD år 2036, motsvarande en marknadsandel om 5 procent.

Milstolpar samt royalties har risk- och nuvärdesjusterats och vi har använt ett avkastningskrav om 15 procent. Slutligen har vi antagit att de tre patenten hänförliga till Lipisense blir godkända runt 2023 och sträcker sig tjugo år framåt i tiden.

Sannolikhet att Lipisense når godkännande

Vid beräkningen av sannolikheter har vi nyttjat en rapport från BioMedTracker vilken för statistik på historiska sannolikheter för läkemedelskandidater inom olika sjukdomsområden. Enligt statistiken är sannolikheten för läkemedelskandidater inom metaboliska sjukdomar 15 procent att gå från fas 1 till marknadsgodkännande. Sannolikheten för lyckosamt utfall i fas 1 är 61 procent enligt rapporten.

	BioMed Tracker 2016, Metabolic
Fas 1 till fas 2	61%
Fas 2 till fas 3	45%
Fas 3 till godkännande	71%
Godkännande (NDA)	78%
LoA efter inledd fas 1	15%

Källa: BioMedTracker 2016

¹¹ 7MM: USA, Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien, Storbritannien och Japan

Efter att Lipisense visat en god säkerhetsprofil i fas 1-studiens första del (SAD) höjer vi sannolikheten för lyckosamt utfall i studien till 80 (61) procent. Vår sammanlagda sannolikhet att projektet når marknaden höjs till 19 (15 procent).

Finansiell diskussion och värdering

Lipigon redovisade en kassa om 3,7 miljoner kronor i slutet av Q2. Till kassan ska nettolikviden från företrädesemissionen som aviseras i maj adderas. Företrädesemissionen tecknades till 90 procent, varav ~20 procent tilldelades emissionsgaranterna. Efter emissionskostnader uppskattar bolaget att 18,8 miljoner kronor tillförs kassan. Läger vi ihop kassan samt nettolikviden uppgår summan till ~22 miljoner kronor vid utgången av Q2.

Rörelseförlusten uppgick till ~13 miljoner kronor i Q2, vilket är linje med genomsnittet under de fyra senaste kvartalen. I Q2-rapporten skriver bolaget att kassans överlevnad bedöms räcka till mitten av Q1 2023. Det innebär att kassaförbrukningen behöver minska till omkring 9 miljoner kronor i snitt från Q3 2022 till mitten av Q1 2023. Besöket från den sista patienten i fas 1-studiens senare del, MAD, förväntas i maj. Det innebär att bolaget behöver finna en finansieringslösning som tar projektet åtminstone ett kvartal framåt innan fas 1-studien kan färdigställas och ett slutresultat kan utläsas. I Q2-rapporten skriver även bolaget att de diskuterar alternativa finansieringslösningar, vilket kan innebära antingen ett kortsiktigt lån (bryggån eller en konvertibel) eller en mindre kapitalanskaffning. För 2022 räknar vi med kostnader om 41 (35) miljoner kronor och att kassan vid årets slut uppgår till ~4 miljoner kronor.

Vidare räknar vi med att en nyemission genomförs under slutet av 2023 för att finansiera en Proof-of-Concept fas 2a-studie. Vi sänker vårt kostnadsantagande och uppskattar att studien kommer kosta cirka 70 (100) miljoner kronor. Det är en relativt låg kostnad för en fas 2a-studie men vi antar att bolaget kommer inkludera färre patienter än vi tidigare estimerat givet det tuffa marknadsklimatet. Kapitalbehovet vid den tidpunkten antar vi uppgår till omkring 90 miljoner kronor.

Lipigons aktie, likt biotech-sektorn i stort, har utvecklats svagt under året och det ska understrykas att det är utmanande att ta in så här mycket kapital. Gentemot föregående analysuppdatering har vi därför justerat ned vår förväntade emissionskurs kraftigt för att bättre reflektera det rådande marknadssentimentet. Vi antar dock att emissionen genomförs på högre kursnivåer än idag efter att Lipigon färdigställt sin fas 1-studie.

Slutligen, vi har antagit att fas 2a-studien slutförs i slutet av 2024 och att Lipigon under 2025, förutsatt att utgången är positiv, ingår ett licensavtal med en större läkemedelsaktör som driver projektet vidare mot marknadsgodkännande och står för resterande utvecklings- och marknadsföringskostnader.

Vi gör även förändringar i vårt bearscenario, vilket nu reflekterar ett värsta möjliga utfall. Det baseras på att Lipisense-projektet misslyckas alternativt att bolaget inte lyckas finansiera sig. Givet att vi endast värderat in Lipisense sätter vi därför värdet till noll (0).

Värdering av Lipisense mot SHTG, bas-scenario

Bas-scenario	2021	2022p	2023p	2024p	2025p	2030p	2031p	2032p	2036p	2039p	2041p	
Kostnader, utveckling av Lipisense	41	41	30	66	10							
Beräkning av total marknad												
Antal patienter inom målgruppen	5 miljoner i 7MM					5,0	5,1	5,1	5,3	5,5	5,6	
Försäljningspris, USD/patientår						6 000	6 060	6 121	6 369	6 562	6 694	
Marknadsandel						0,3%	1,0%	2,0%	5,0%	3,8%	1,5%	
Total försäljning, MUSD						75	306	624	1 690	1 346	560	
Milstolpsbetalningar till Lipigon	0	0	0	0	50	0	90	0	0	0	0	
Royalties (exkl betalning till Secarna)						8	31	64	172	137	57	
Riskjusteringsfaktor	100%	100%	80%	80%	40%	19%	19%	19%	19%	19%	19%	
Nettoreultat, riskjusterat MSEK	-41		-28	-52	120	10	148	81	219	174	73	
Nettoreultat, nuvärdesjusterat MSEK	-40		-24	-39	77	3	41	20	30	16	5	
Nuvärde efter finansieringar MSEK						77	3	41	20	30	16	5
Nuvärde efter finansieringar, totalt MSEK						467						

Nuvärde 7,0 SEK/aktie

Antal aktier 2025*	66,3 miljoner
Diskonteringsfaktor	15%
Skattesats	20%
SEK/USD	10,2

Antagna sannolikheter

Sannolikhet start fas 1	100%
Lyckosam fas 1	80%
Lyckosam fas 2a	50%
Sannolikhet licensaffär	80%
Lyckosam fas 2b	80%
Lyckosam fas 3	75%
Lyckosam ansökan	81%
Ackumulerad sannolikhet	16%
Produkten lanseras år	2030

Antaganden kring licensdeal

Royalties	12%
Totala milstolpar, MUSD	450

*Inkluderar en förväntad emission under 2023 som ökar aktietalet med ~45 mln

Källa: Analysguidens prognoser

Värdering av Lipisense mot SHTG, bull-scenario

Bull-scenario	2021	2022p	2023p	2024p	2025p	2030p	2031p	2032p	2036p	2039p	2041p	
Kostnader, utveckling av Lipisense	41	41	30	66	10							
Beräkning av total marknad												
Antal patienter inom målgruppen	5 miljoner i 7MM					5,0	5,1	5,1	5,3	5,5	5,6	
Försäljningspris, USD/patientår						6 000	6 060	6 121	6 369	6 562	6 694	
Marknadsandel						0,3%	1,0%	2,0%	5,0%	3,8%	1,5%	
Total försäljning, MUSD						75	306	624	1 690	1 346	560	
Milstolpsbetalningar till Lipigon	0	0	0	0	50	0	160	0	0	0	0	
Royalties (exkl betalning till Secarna)						11	43	87	237	188	78	
Riskjusteringsfaktor	100%	100%	100%	100%	50%	24%	24%	24%	24%	24%	24%	
Nettoreultat, riskjusterat MSEK	-41		-30	-66	150	14	299	118	319	254	106	
Nettoreultat, nuvärdesjusterat MSEK	-40		-26	-48	96	5	83	28	44	23	7	
Nuvärde efter finansieringar MSEK						96	5	83	28	44	23	7
Nuvärde efter finansieringar, totalt MSEK						728						

Nuvärde 11,0 SEK/aktie

Antal aktier 2025*	66,3 miljoner
Diskonteringsfaktor	15%
Skattesats	20%
SEK/USD	10,2

Antagna sannolikheter

Sannolikhet start fas 1	100%
Lyckosam fas 1	100%
Lyckosam fas 2a	50%
Sannolikhet licensaffär	80%
Lyckosam fas 2b	80%
Lyckosam fas 3	75%
Lyckosam ansökan	81%
Ackumulerad sannolikhet	19%
Produkten lanseras år	2030

Antaganden kring licensdeal

Royalties	14%
Totala milstolpar, MUSD	700

*Inkluderar en förväntad emission under 2023 som ökar aktietalet med ~45 mln

Källa: Analysguidens prognoser

I vårt bullscenario har vi genomfört en del förändringar. Givet svårigheten att bedöma framtida emissionskurser antar vi nu samma finansieringsvillkor som vi gjort i basscenariot. För att reflektera ett optimistiskt scenario har vi höjt vårt antagande kring milstolpsbetalningar samt satt sannolikheten till 100 procent att Lipisense klarar fas 1.

Risker

Stora risker inom läkemedelsforskning i tidig fas

Lipigon är ett forskningsbolag som befinner sig i klinisk fas med Lipisense och i preklinisk fas med läkemedelsprojekten P2-P4. Risker relaterade till prekliniska och kliniska studier är förknippade med stor osäkerhet vad gäller tidsplaner för utförande samt förväntat resultat i en viss studie. Framtida studier kan även komma att bli mer omfattande än vad bolaget själva har räknat med vilket kan innebära ökade kostnader och senarelagda intäkter.

Konkurrens och högre krav för godkännande

Om ett annat läkemedel når marknaden för FCS före Lipisense tror vi det finns en risk att det inte räcker med att endast påvisa på sänkta triglyceridnivåer i fas 3. Exempelvis skulle det kunna krävas en aktiv jämförelse mot existerande läkemedel. Detta hade inneburit en högre risk då kraven för Lipisense att nå godkännande ökar. För andra indikationer, såsom SHTG och HTG, bedömer vi utifrån framtida konkurrensbild att det finns viss risk att det inte är tillräckligt med att visa på sänkta triglycerider i fas 3 utan att bolaget kan komma att ställas inför högre krav där klinisk data för överlevnad kan behövas.

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 Erik Pilbackes äger inte och får heller inte äga aktier i det analyserade bolaget.

Ansvarig analytiker:

Erik Pilbackes