

Ökad fart i fas 2-studie

Förсенad studie på väg att ta fart

Lipigon meddelade i början av mars att bolaget inkluderat tio deltagare i den fas 2-studie som startade i början av förra året. Inklusionen har gått långsammare än förväntat, bland annat för att behandling av höga triglycerider inte är en prioritering inom sjukvården.

Studien hade också som ursprunglig målsättning att alla deltagare skulle vara diabetiker, men detta kriterium har slopats. Bolaget räknar med att vidtagna åtgärder ska tillåta inklusion av de sista sexton deltagarna före halvårsskiftet, vilket förutsätter en stark acceleration av studien.

Avläsning före årsskifte bolagets målsättning

Studien ska totalt omfatta 26 deltagare som får fyra injektioner under en månad av antingen Lipisense eller placebo. Primärt effektmått är säkerhet som avläses efter 90 dagars uppföljning från sista dos. Blodfetter och markörer avläses också efter 180 dagar från sista dos, då sänkningen kan antas vara mer uttalad.

Målsättningen är att ha ett preliminärt resultat för 90 dagars uppföljning före årsskiftet.

Konkurrent på väg mot proof-of-concept

Det amerikanska forskningsbolaget Marea Therapeutics arbetar med samma målprotein som Lipigon, ANGPTL4. Marea redovisade nyligen fas 2a-resultat från 56 patienter med en placebojusterad sänkning av riskmarkören remnant-kolesterol på ca 50 procent efter tre månaders behandling.

Utfallet gör att Marea nu planerar för start av en proof-of-concept (POC) 2b-studie redan under första halvåret. Bolaget tog under förra året in 190 miljoner USD för att finansiera programmet.

Väntad nyemission, sänkning av motiverat värde

Lipigons styrelsen föreslår en företrädesemission om 37 miljoner SEK för att kunna slutföra bolagets pågående studie och finansiera verksamheten under 2025. Villkoren i emissionen ligger nära våra förväntningar, men förseningen av studien går ut över motiverat värde som sänks till 52 öre (60 öre).

I vårt tidigare huvudscenario räknade vi med att Lipigon på egen hand skulle genomföra en POC-studie under 2026. Det framstår i dagsläget som orealistiskt och vi tror mer på en möjlighet till en global licensaffär eller uppköp under 2026. Vi sätter 41 procents sannolikhet för en upfront om 10 MUSD under 2026.

Lipigon Pharmaceuticals

Uppdatering

Datum 3 april 2025
Analytiker Sten Westerberg

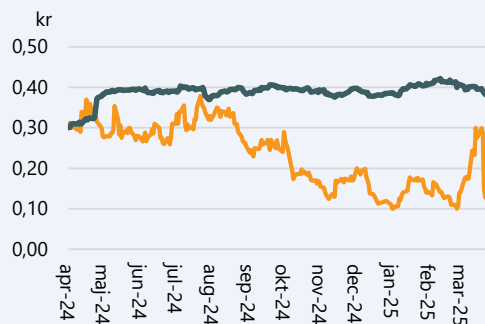
Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande Lars Öhman
Vd Johan Liwing
Noteringsår 2021
Listning Nasdaq First North
Ticker LPGO
Aktiekurs, kr 0,1
Motiverat värde, kr 0,52
Antal aktier, milj* 564
Börsvärde, mkr 56
Kassa**, mkr 12
Webbplats www.lipigon.se

*) efter nyemission -25

**) vid utgången -24

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, Mkr

	2024	2025p	2026p	2027p
Intäkter, riskjust.	12	10	71	11
Personalkostnader	8	8	10	10
Övriga kostnader	22	35	15	20
Vinst före skatt	-25	-33	26	-19
Likvida medel	12	10	36	18
Nyemission	4	37	0	0

Källa: Bolaget, Analysguidens prognoser

Rekrytering till fas 2-studien

Lipigon och bolagets samarbetspartner i den pågående fas 2-studien (LGON-002) har haft svårt att finna lämpliga deltagare att inkludera i studien. Av handlingar till den europeiska plattformen CTIS (Clinical Trial Information System) framgår att protokollet justerades fyra gånger under loppet av 2024.

Tidigare VD har bytts ut och den nye VD Johan Liwing har kommenterat tillgång på deltagare bland annat genom att peka på att patienter med höga triglycerid-värden inte i tillräcklig omfattning behandlas av den typen av specialistkliniker som är ansvariga för studien

Bolagets ledande projekt, Lipisense, är ett ASO-läkemedel (antisens-oligonukleotid) som verkar indirekt på triglycerider och kolesterol i vissa lipoproteinfraktioner genom att hämma uttrycket av ANGPTL4, ett protein som reglerar kroppens nivåer av lipoproteinlipas (LPL). Lipisense generiska namn är A24110He.

Stora ändringar i studieprotokoll

Den ursprungliga ambitionen i LGON-002 var att alla deltagare skulle vara typ 2-diabetiker (T2D). Men andelen diabetiker med höga TG-värden ($>2,5$ mmol/L) visade sig vara lägre än i de ursprungliga estimeringen och det bidrog till studiens försening. Detta inklusionskriterium har tagits bort, även om ett visst antal T2D ändå kan komma att inkluderas.

Deltagarna i studien klassas som bärare av måttlig till svår hypertriglyceremi. Från början var avsikten att inkludera deltagare med tydligt förhöjda TG-värden (>5 mmol/L). Lipigon justerade senare detta inklusionskriterium till $>2,5$ mmol/L, strax över den gräns på 1,7 mmol/L som enligt svenska riktlinjer markerar dyslipidemi. Vi spekulerar i att studien inkluderar framför allt måttligt hyperlipidemiska deltagare, vilket kan göra att TG-sänkningen inte når över 50 procent.

Snabb avslutning planeras

Studien fick klartecken att inledas i februari förra året men behandling av första patient dröjde till november. Under en presentation i början av mars i år klargjorde VD att tio patienter hade inlett behandling. Studien är uppdelad på en aktiv arm och en placebo-arm. I den aktiva armen behandlades deltagarna med injektion om 36 mg Lipisense en gång i veckan under fyra veckor. Studien är dubbelblind, vilket innebär att varken deltagare, behandlande läkare eller studieteam ska veta vilken behandling som ges.

Totalt ska deltagarna infinna sig på tolv möten, inklusive det inledande screeningtestet. Det tolfte mötet sker 180 dagar efter den sista dosen. Avläsning av säkerhet ska göras efter 90 dagar från sista dos och då ska också en preliminär avläsning av sekundära effektparametrar göras.

Ledningen räknar med att före halvårsskiftet ha startat behandling av samtliga deltagare som totalt ska upp gå till 26. Det förutsätter en stark acceleration i rekryteringen, dvs sexton patienter på under ca ett kvartal, och skulle medge att topline resultat kan presenteras före årsskiftet. Om vi spekulerar att den sista patienten får sin första dos vid halvårsskiftet skulle därmed denna patient vara färdigbehandling

i tredje veckan av juli, varvid uppföljning under nittio dagar tar vid. Sammanställning och kvalitetssäkring av data bör sedan ta minst en månad, vilket skulle göra att ett första resultat kan släppas i slutet av november eller början december.

Primärt effektmått utgörs av säkerhet

Det primära effektmåttet i studien är säkerhet, vilket gör att studien på många sätt liknar en fas 1b-studie, trots att den kallas fas 2-studie. Analysen av säkerhet fastställs efter det 11 besöket, alltså 90 dagar efter att sista dosen getts till sista patienten.

De två sekundära effektmåtten utgörs av mätningar av olika farmakokinetiska och -dynamiska parametrar. Det gäller i första hand plasmakoncentrationer av A24110He och fastande triglycerid-värden i patientens blod. De sekundära effektmåtten inkluderas även på det avslutande tolfte patientmötet.

I planeringen av LGON-002 utökades studien till 180 dagar för att substansen ska ha tid att bygga upp koncentration i levern och i tillräckligt hög grad hinna sänka triglyceridvärdena.

Till dessa effektmått har ledningen på sistone också lagt till remnant-kolesterol, som lyfts fram som en mer tillförlitlig riskmarkör för kardiovaskulär sjukdom (se nedan). Studien innehåller också en subgrupp som kontrollerar inverkan på kroppens insulinkänslighet, en så kallat explorativ effektparameter.

Ny marknad kan vara i sikte

Parallellt med Lipisense-programmet har ett konkurrerande bolag, Marea Therapeutics, ökat fokus på så kallat remnant-kolesterol. Remnant-kolesterol (RK) betecknas som en effektivare markör för kardiovaskulär risk jämfört med triglycerider, på samma sätt som LDL-kolesterol sedan länge har gjort.

Marea hänvisar till klinisk litteratur som visar att ett av fem fall av aterosklerotiska sjukdomshändelser i diabetiker kan förklaras med höga nivåer av RK.¹¹ I gruppen RK ingår alla blodfetter utom LDL-kolesterol och HDL-kolesterol. Denna grupp av blodfetter innehåller avsevärt mer triglycerider än LDL och HDL, ett faktum som återspeglas i en stark koppling mellan triglycerid- och RK-nivåer.

I januari i år släppte Marea Therapeutics topline-data från en fas 2a-studie på MAR001, det first-in-class projekt inom ANGPTL4 som bygger på en liknande princip som Lipisense. MAR001 är en anti-kropp, vilket därigenom skiljer projektet från Lipisense som är en antisens-oligonukleotid, baserad på en RNA-sekvens.

MAR001-studien inkluderade 55 deltagare med höga TG-nivåer (fastande TG ≥ 150 and ≤ 499 mg/dL). I de två högsta doserna, 300 och 450 mg, visade MAR001 en placebo-justerad sänkning av remnant-kolesterol med ca 50 procent. Deltagarna, som valdes ut med TG-värden överstigande 2,8 mmol/L, behandlades under en period av tre månader.

¹¹ Diabetes Metabolism, Vol 40, Issue 8, November 2024

Enligt bolaget visar denna effekt att MAR001 skulle kunna ha meningsfull klinisk effekt på aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom. Effekten av MAR001 på TG- och ANGPTL4-nivåer i blodet har ännu inte redovisats. Marea Therapeutics reste under förra året 190 miljoner USD och räknar med att inleda en fas 2b-studie redan under första halvan av 2025.

Utöver att MAR001 är en antikropp uppges den också verka i fettvävnad (adipose tissue) medan Lipisense verkar genom att minska produktionen av ANGPTL4 i lever. Såvitt vi känner till har antikroppens effekt i fettvävnad inte blivit publicerad. Lipisense selektiva lever-design (så kallad GalNAc-teknologi) togs fram eftersom ANGPTL4 i djurstudier visat sig ha en negativ systemisk biverkan men också baserat på hypotesen att levern uttrycker en mer aktiv form av ANGPTL4 än vad fettvävnad gör.

Vi konstaterar samtidigt att annan klinisk litteratur beskriver uttrycket av ANGPTL4 som mer aktivt i fettvävnad än i lever².

Nytt läkemedel mot SHTG

Lipigon har två olika 'target patient populations': den ovanstående populationen med förhöjd kardiovaskulär risk och den population som har ärftliga mycket högre triglycerid-nivåer (>10 mmol/L) som bär på en förhöjd risk för inflammation i bukspottkörteln (akut pankreatit). I den senare gruppen ingår personer med så kallat familjärt kylomikronemi-syndrom (FCS), en ärftlig egenskap som resulterar i mycket höga nivåer av triglycerider.

Nyligen fick amerikanska Ionis Pharmaceuticals godkänt av FDA att sälja bolagets antisense-preparat olezarsen till denna grupp av patienter med mycket höga TG-värden. Olezarsen säljs under varumärket Tryngolza och påverkar TG-värdena genom att blockera APOC3-proteinet, på samma sätt som Lipisense blockerar ANGPTL4.

Tryngolza har i ett fas 3-program visat att det sänker antalet fall av akut pankreatit i FCS. Triglycerid-sänkning efter en tolv månaders behandling uppgick till 57 procent.

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

² Gagnon et al; Impact of loss-of-function in angiopoietin-like 4 on the human phenotype, *J. atherosclerosis*.2024.117558

Finansiell diskussion och värdering

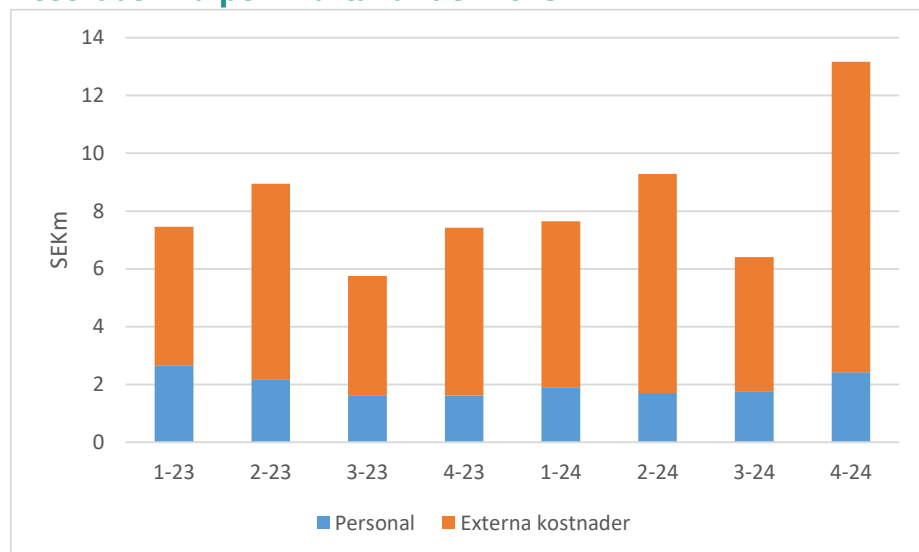
Styrelsen i Lipigon har föreslagit en nyemission till aktieägarna om 37 miljoner kronor. Bolagets förlust under fjärde kvartalet var 10,7 miljoner SEK, en högre nivå än under årets tidigare kvartal. Tack vare ett positivt kassaflöde från utbetalningen av Leaderna Therapeutics milstolpe ökade ändå kassapositionen svagt till 12 miljoner SEK.

Att styrelsen i detta läge föreslår en nyemission är inte överraskande och emissionens villkor ligger nära de förväntningar som vi hade. En teckningskurs på 9 öre gör att utspädningen för aktieägare som väljer att inte delta i emissionen uppgår till 74 procent.

En stor del av emissionen, 79 procent, är garanterad och ersättning till garanterna kan ytterligare öka utspädningen om de väljer aktier i stället för kontanter. Om garanterna väljer kontant ersättning förbrukas 6 miljoner SEK, eller sexton procent, av emissionens bruttobelopp.

Vi räknar med att emissionen därmed täcker bolagets kapitalbehov för hela 2025, men att det inte går att utesluta ytterligare mindre finansieringsbehov när eventuellt förhandlingar kring ett globalt licensavtal inleds efter redovisning av resultatet i den pågående studien LGON-002.

Kostnadsnivå per kvartal under 2023–24



Lipigons kvartalsrapporter

Möjlighet för licensavtal i nytt huvudscenario

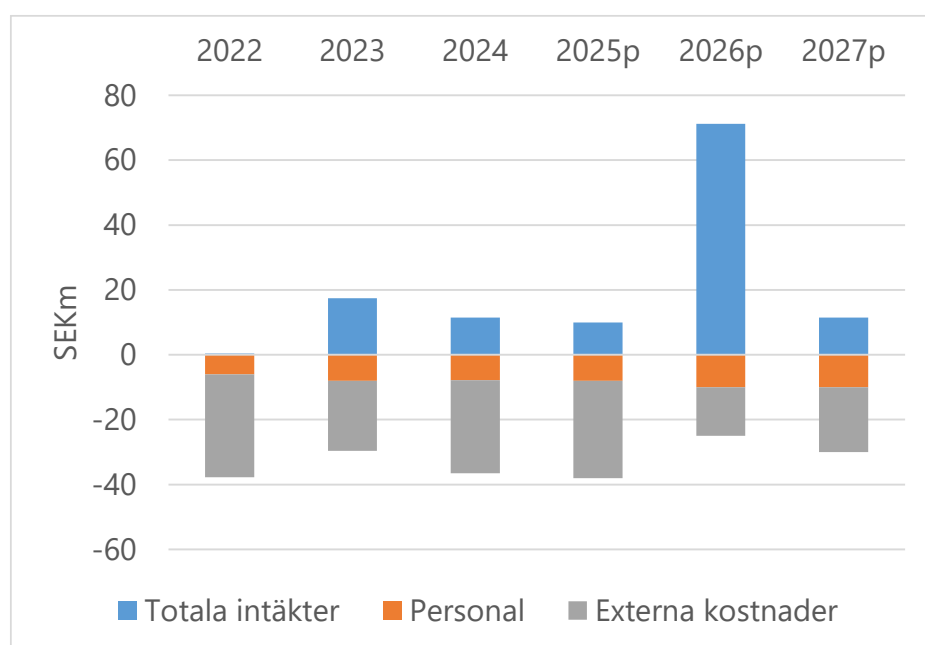
I vår tidigare värdering av Lipigon antog vi att bolaget efter LGON-002 skulle starta planering av en större fas 2b-studie som medger proof-of-concept, snarare än det proof-of-mechanism. Vår konservativa uppfattning är att LGON-002 inte är en pivotal studie som medger att projektet direkt tas vidare till fas 3.

I vårt nya huvudscenario ser vi att bolaget efter LGON-002 inleder förhandlingar om ett globalt licensavtal, i stället för att på egen hand finansiera en fas 2b-studie med en större nyemission. Vi spekulerar i att detta inte har direkt inverkan på själva värderingen, eftersom värdet av projektet är helt beroende av i vilket stadie det befinner sig.

Vi har konservativt antagit att chansen för att LGON-002 nå positivt resultat är 55 procent och att denna positiva tolkning leder till 75 procents chans att bolaget kan nå ett starkt licensavtal med en större aktör inom metabola sjukdomar. Summerar vi dessa sannolikheter når vi 41 procents chans för Lipisense att inleda en fas 2b-studie efter att ett licensavtal har tecknats under 2026.

Vi spekulerar i att ett globalt licensavtal skulle vara värt 450 miljoner USD och att Lipigon under 2026 skulle få en upfront på 10 miljoner USD. I vår riskjusterade konservativa prognos för 2026 har vi därför lagt in en intäkt på 41 miljoner SEK från en global partner tillsammans med en intäkt på 30 miljoner SEK från den kinesiska partnern Leaderna (se diagram nedan).

I nuvarande modell har vi räknat på en produkt som når en toppförsäljning på 2,5 mdr USD efter en lansering under år 2031.



Analysguidens prognos för Q4-24

Den avgörande frågan i dagsläget är om bolaget kan nå ett starkt licensavtal med en global partner redan under 2026 på basis av informationen från de 26 patienterna som ska ingå i LGON-002. Vårt antagande om en upfront på 10 MUSD är baserat på en uppskattning av en genomsnittlig betalning för ett projekt efter fas 2a till ett bolag med finansieringsbehov.

Baserat på dessa antaganden når vi ett motiverat värde för Lipigon på 0,52 kronor, en mindre sänkning från tidigare 0,6 kronor. Baserat på det nya antalet aktier i bolaget, och förutsatt att garanterna inte tar betalt i aktier, motsvarar det ett börsvärde på 293 miljoner SEK.

Huvudscenario för Lipisense inom SHTG

Huvudscenario	2022	2023	2024	2025p	2026p	2029p	2030p	2031p	2035p	2036p	2040p
Kostnader	-38	-30	-37	-38	-45						
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								1%	6%	7%	8%
Total försäljning, MUSD								108	1 521	1 846	2 471
Toppförsäljning Leaderna	75 MUSD					0	0	0	75	60	15
Totala milstolpsbetalningar, MUSD	0	0	1,5	1	0	13	65	0	120	145	0
Royalties (inkl betalning till Secarna)							0	0	11	163	254
Riskjusteringsfaktor											
Nettoresultat, riskjusterat MSEK		15	-37	-8	35	0	0	93	224	148	195
Nettoresultat, nuvärdesjusterat MSEK		0	0	-8	30	0	0	35	45	25	17
Nuvärde efter finansieringar MSEK					30	0	0	35	45	25	17
Nuvärde efter finansieringar, totalt MSEK	294										
Nuvärde 0,52 SEK/aktie											
Antagna sannolikheter											
Antal aktier utgången 2025*	564 mln					100%			Antaganden kring licensavtal		
Diskonteringsfaktor	17%					100%			Royaltysats		12%
Skattesats	20%					55%			Totalt värde, MUSD		525
SEK/USD	10					50%			Upfront 2026, MUSD		10
						75%					
Nya aktier företrädesemission 2023	60 mln					55%					
Nya aktier TO2 + TO3	68 mln					85%					
Antal aktier i föreslagen nyemission	416 mln					10%					
Antaganden om upfront-betalning	10 MUSD					2031					

Källa: Analysguidens prognoser och antaganden

Appendix – baserad på tidigare rapport

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

Nivåerna i blodet av ANGPTL-4 minskade med 24 procent efter fyra stigande doser (MAD, multiple ascending doses) upp till 36 mg, den dos som bolaget använde i fas 2. I ett senare PM höjde ledningen utfallet till 29 procents sänkning av ANGPTL-4, en effekt som var statistiskt säkerställd vid jämförelse med placebo (95% konfidensintervall: -55 % - -3 %; p-värde 0,03). Effekten uppmättes 90 dagar efter fjärde och sista dosen och visade att Lipisense hade effekt på målproteinet, så kallat target engagement.

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

Högsta dos i den inledande SAD-delen (single-ascending doses) var 144mg, som gavs till friska deltagare utan tecken på toxicitet. Det är i dagsläget inte känt när Lipigon ska publicera mer fullständiga resultat från fas 1-studien, t ex om påverkan på deltagarnas blodfettsnivåer. Vi uppfattar också bolagets PM som att behandling i SAD-delen inte gick att koppla till sänkning av målproteinet utan att det behövdes MAD för kontinuerligt stigande effekt. Av denna orsak har bolaget lagt till en utläsning efter 180 dagar i pågående LGON-002, utöver det primära effektmåttet som utläses efter 90 dagar.

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 fas 1-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.

I studier på möss har bolagets forskare visat att Lipisense, utöver att stänga av uttrycket av ANGPTL4 i lever, också sänkte blodsocker och kroppsvikt, centrala och mycket värdefulla egenskaper för ett färdigt läkemedel. ANGPTL4 tillverkas i de flesta av kroppens vävnader, men Lipigon har valt en lever-selektiv substans bland annat för att undvika de biverkningar som tidigare studier har rapporterat vid systemisk hämning av ANGPTL4.³

Lipisense är en så kallad singel-stranded oligonukleotid, en 12–22 nukleotider lång DNA-slinga, som binder vid cellens mRNA och därigenom stänger av transkription av protein. Projektet är innovativt och har länge sett ut som first-in-class, ett projekt som ligger före andra pågående projekt inom ANGPTL4-hämning. Nyligen annonserade Marea Therapeutics att bolaget avancerar mot en proof-of-concept studie i fas 2b med en antikropp mot ANGPTL4 och detta projekt tar därmed över rollen som first-in-class.

Fas 1-effekt med liknande antisens-preparat

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

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

Olpasiran utvecklas av Amgen för behandling av kardiovaskulär risk men verkar alltså inte genom TG-sänkning. Produkten ligger i slutprövning i fas 3.

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, korrelerat 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-

³ Deng et al; J. Lipid Res. (2022) 63(7)

III korrelerar med höga triglycerid-nivåer och flera metabola avvikelser, såsom insulinresistens och/eller metabolt syndrom.

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

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

Sjuka patienter inkluderas i LGON-002

Patienterna som inkluderas i LGON-002 förväntas ha ANGPTL4-nivåer i blodet som är 5–10 gånger högre än de normala nivåer som friska personer uppvisar. Denna exponering kan göra det möjligt för Lipisense att visa större reduktion av målproteinet i LGON-002 än vad som uppmättes i LGON-001 och indirekt också uppvisa potent TG-sänkning.

Vi antar att patienterna i LGON-002 står på behandling av blodfetter med en eller flera lipidsänkare som statiner eller PCSK9-hämmare. Detta skulle kunna verka i motsatt riktning och försvåra ytterligare sänkningar men som en tumregel uppnår endast var tredje patient med SHTG som behandlas med statiner under behandlingsmålet för TG. En skarp sänkning av ANGPTL4 är att förvänta sig, tydligt högre än de 29 procent som uppmättes i fas 1 90 dagar efter sista dos. Vi anser att TG-sänkningen, beroende på baseline, bör ligga i storleksordningen 40–60 procent för att Lipisense ska leva upp till planen på framtida SHTG-behandling.

Vi räknar med 55 procents sannolikhet för ett utfall i studien som medger att planering för en större proof-of-concept studie i fas 2b kan inledas. En osäkerhet kommer från den siffra som presenterats i fas 1-studie och som ser lägre ut i jämförelse med de RNA-baserade läkemedelskandidater olezarsen och olpasiran. Vi vill understryka att denna typ av jämförelser är svår att göra och bortser från den unika sjukdomsmodifierande faktorer som möjligen går att knyta till ANGPTL4-blockering.

Bolaget understryker också att ett fas 3-program inom SHTG för Lipisense skulle kunna baseras på biomarkören TG-sänkning. Då behöver inte uppkomsten (incidensen) av akut pankreatit, den allvarliga direkta sjukdom som SHTG kan leda till, vara primärt effektmått. Vi tror att designen för ett fas 3-program inom SHTG kan påverkas av om nya produkter vid den tidpunkten har nått marknaden, t ex olezarsen som nyligen godkändes på en liknande indikation. Olezarsen har lyckats visa minskad risk för akut pankreatit i fas 3-program och det verkar troligt att även Lipisense skulle behöva upprepa det måttet i fas 3.

Enligt forskningslitteratur är risken för akut pankreatit tydligast vid TG-nivåer över 10 mmol/L⁴, alltså betydligt högre TG-värden än vad som studeras i fas 2.

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

Vi konkluderar att Lipisense-projektet är mycket innovativt och kan leda till nya farmakologiska insikter om kroppens komplexa fettsyremetabolism. En förhoppning är också att Lipisense i större studier kan knytas till en sjukdomsmodifierande effekt på patienter med kardiometabolt syndrom eller diabetes. Genetiska analyser av patienter med höga nivåer av ANGPTL4 har visat en koppling till metabola syndrom.

LPL måltavla för Lipisense

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

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

SHTG och FCS kan förenklat beskrivas ingå i en bred indikation kallad hypertriglyceridemi (HTG) som kännetecknas av individer med onormalt höga nivåer av triglycerider (TG) i blodet. Definitionen för SHTG är antingen mer än 500 mg/dL (5 mmol/L) eller 1 000 mg/dL (10 mmol/L). För friska individer är en normal TG-nivå lägre än 150 mg/dL (eller 1,7 mmol/L).

I Sverige går gränsen för uttalad eller svår hypertriglyceremi (SHTG) vid 10 mmol/L, alltså tydligt högre än gränsdragningen i LGON-002 vid 2,5 mmol/L.

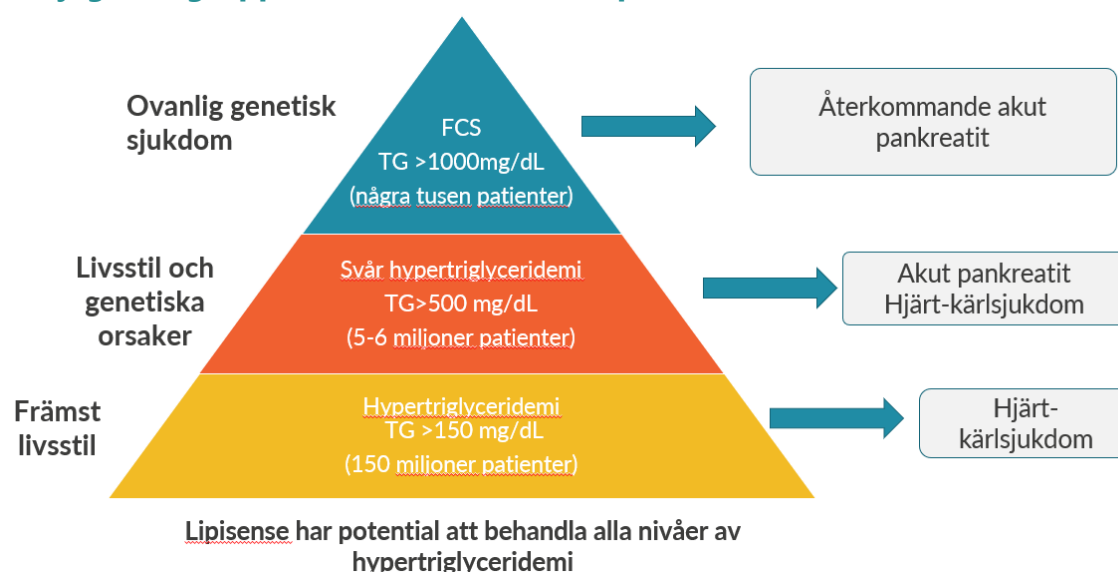
En kanadensisk populationsstudie baserad på UK Biobank har nyligen visat att en genvariant av ANGPTL4 loss-of-function, E40K, både minskade triglycerid- och apoB-värden men också resulterade i lägre förekomst av hjärt-kärl sjukdom. Studieresultaten antyder att

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

hämning av ANGPTL4, till skillnad från ANGPTL3, kan ha en kardio-
protektiv effekt som sträcker sig utöver den direkta lipoprotein-lipid
effekten⁵. Studien spekulerar i att ANGPTL4 i första hand verkar på
LPL i fettvävnad (adipose tissue-enriched LPL) snarare än direkt på
genuttrycket i levervävnad (LIPC).

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

Möjliga riskgrupper att behandla med Lipisense



Källa: Lipigon

Längst ner i illustrationen ovan finner vi individer med TG-nivåer omkring 150-500mg/dL. Dessa individer kan löpa ökad risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom. För individer där TG-nivåerna stigit till intervallet 500-1000mg/dL tillkommer risken att drabbas av pankreatit. Efter ytterligare ett steg, vid nivåer överstigande 1000mg/dL, är insjuknande i pankreatit vid något tillfälle sannolikt. Enligt forskare är bedömningen att vid mycket höga TG-nivåer kan den allvarligaste komplikationen triggas, akut pankreatit, vars tillstånd kan uppkomma upprepade gånger och vara dödligt om inte behandling sätts in i tid⁶.

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

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

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

behandling för SHTG-patienter med en målpopulation om ~5 miljoner patienter i 7MM.

Marea Therapeutics inleder fas 2b med antikropp

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

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

Remnant kolesterol transporteras i blodet av triglyceridrika lipoproteiner och anses vara starkt aterogenisk och driva kardiovaskulär sjukdom, oberoende av LDL-kolesterol, diabetes och övervikt⁷. Vi konkluderar att projektet ökar konkurrensen inom ANGPTL4-hämning men att det också underbygger Lipigons tes om att ANGPTL-4 kan vara en effektiv måltavla för förebyggande av kardio-vaskulär sjukdom.

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

Patentstatus för Lipisense

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

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

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

Så här långt har sekvenspatentet endast godkänts i Japan. Däremot tillkännagav det amerikanska patentverket i oktober 2023 (US Patent and Trademark Office) att man beviljar ett patent för

⁷ doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.121.012615Circulation: Cardiovascular Imaging. 2021;14:e012615

läkemedelskandidaten Lipisense® avseende behandling av kardio-metabola sjukdomar (hjärt-kärlsjukdomar samt metabola tillstånd som typ 2-diabetes).

Avtal med Leaderna

Under 2023 aviserade Lipigon att de ingått ett utvecklings- och licensavtal med Leaderna Therapeutics kring Lipisense, Lipigons ledande tillgång. För bara ett år sedan knoppades Leaderna av från HitGen, som Lipigon samarbetat med sedan 2020 kring projekt 3 ”dyslipidemi”. Genom avtalet får Leaderna rätten att utveckla och kommersialisera Lipisense i Kina, Hongkong, Taiwan och Macau. För rätten erhåller Lipigon en upfront-betalning (okänd) och potentiella milstolpsbetalningar upp till 91 MUSD samt royalties. I samband med tecknandet av avtalet utbetalades 1,5 MUSD till Lipigon.

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

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

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

Trots brist på information om Leaderna har samarbetet viktig potential för Lipigon. Den finansiella risken minskar i bolaget och 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.

Olika blodfettssänkare godkända

Dagens behandlingsalternativ för patienter med förhöjda triglyceridnivåer består av strikta kostrestriktioner i form av lågfettdiet 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-kärlsjukdomar⁸ drabbar personer med normala eller kontrollerade nivåer av blodfetter.

Vid kraftig förhöjda triglyceridnivåer överstigande 1 000 mg/dL behandlas patienterna i första hand med fibrater alternativt fibrater i kombination med höga doser av omega-3-fettsyror. Fibrater ökar nedbrytningen av vissa blodfetter i levern, däribland triglycerider. Behandling med fibrater kan reducera TG-nivåerna med omkring 25–50 procent⁹. 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 diarré¹⁰.

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-kärlsjukdom¹¹. 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.¹²

Svårt belägga nytta med TG-sänkning

I november 2022 publicerades PROMINENT-studien¹³, 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.

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-kärlsjukdom, så kallade händelser, under loppet av studien, som pågick under ca fyra år. Lika många sjukdomshändelser inträffade i den

⁸ New Trends in Dyslipidemia Treatment

⁹ Triglyceride Lowering Drugs

¹⁰ Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis

¹¹ Lowering LDL cholesterol reduces cardiovascular risk independently of presence of inflammation

¹² Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk

¹³ Das Pradhan et al, New England Journal of Medicine, 387:21; November 2022

behandlade gruppen (572 CV-händelser i 5 240 patienter) som i placebo-gruppen (560 händelser i 5 257 patienter). Den vanligaste händelsen var hjärtinfarkt, hjärtdöd, stroke eller kirurgi på hjärtats kranskärl.

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

Allt fler forskare anser därför att TG inte påverkar CVD-risken men att remnant-kolesterol, som återfinns på triglycerid-rika lipoproteiner anses bära på en större CVD-risk. Tidigare forskning har visat att det finns en association mellan aterosklerotisk sjukdom och förhöjda TG man har inte kunnat visa ett kausalt samband, det vill säga att höga TG orsakar ateroskleros.¹⁴ Målsättningen för Lipigon är att etablera en ny mekanism att påverka den aterosklerotiska sjukdomen.

Stor konkurrens inom hjärta/kärl

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

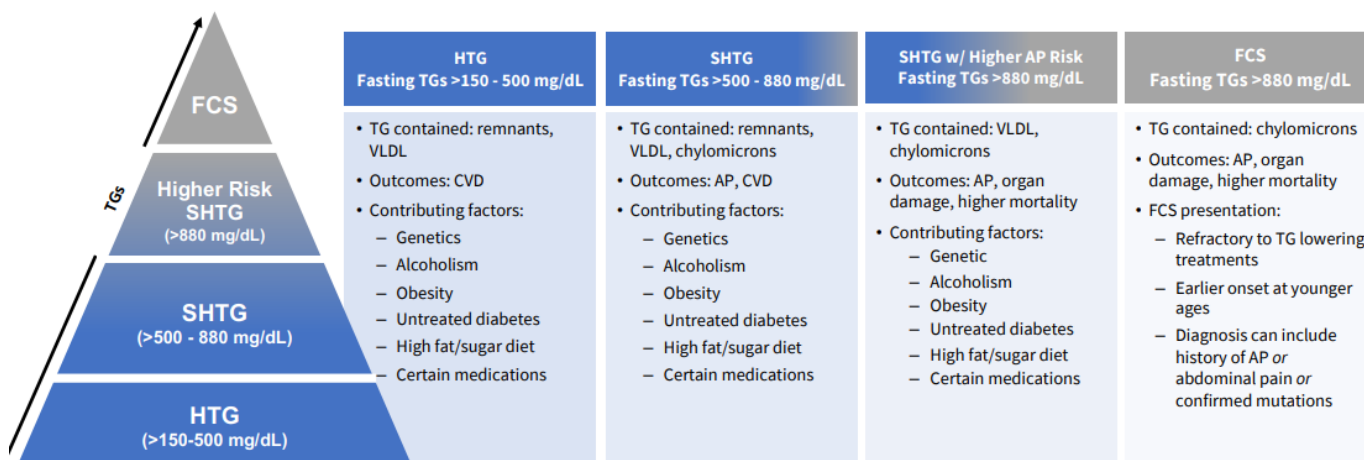
Ionis Pharmaceuticals förväntas ansöka om godkännande under nästa år för olezarsen i behandling av FCS, familjärt kylomicronemiasyndrom, en indikation som Lipigon inte prioriterar. FCS är en mycket sällsynt genetisk sjukdom som beror på en defekt i lipoproteinlipassystemet (LPL), det enzym vars syfte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

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

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

¹⁴ Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, Kathiresan S, Gaudet D. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2525

Olika fenotyper associerade med förhöjt TG



Källa: Ionis Pharmaceuticals Capital Markets Day, 2023

Novo Nordisk startar ANGPTL3-program

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

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

Regeneron har tidigare haft omfattande forskning inom ANGPTL4-området. I en epidemiologisk studie som presenterades 2016 i New England Journal of Medicine¹⁵ 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 kranskärslssjukdom. Personer med någon av tretton andra ANGPTL4 "loss of function"-mutationer som identifierats av forskarna hade upp till 45-procentig minskning av risken för kranskärslssjukdom.

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.

¹⁵ 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 lymfadenopati¹⁶.

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

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

Konkurrent i sent kliniskt skede mot FCS och SHTG

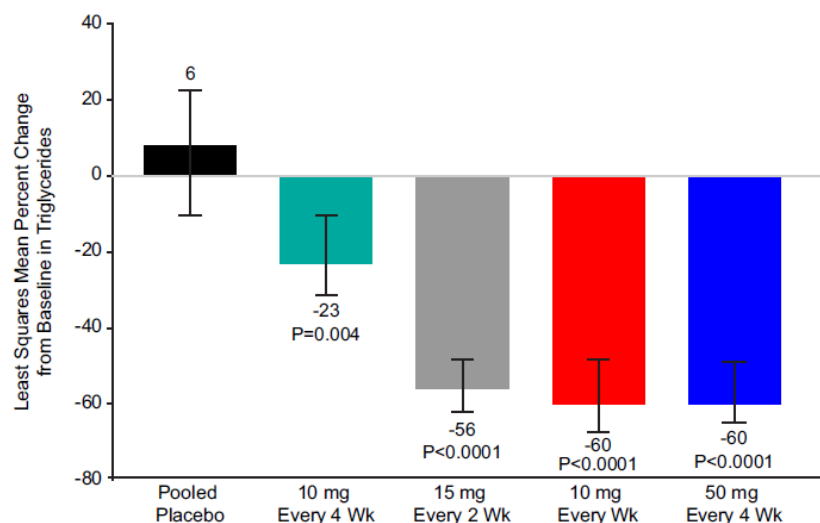
En relevant konkurrent i sen klinisk utveckling är olezarsen (andra namn: ISIS 678354, AKCEA-APOCIII-LRx, IONIS-APOCIII-LRx). Olezarsen utvecklas av Ionis Pharmaceuticals och är en kemiskt modifierad variant av volanesorsen (Waylivra) med syftet att göra substansen säkrare. Noterbart är att i fas 2b-studien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

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

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

¹⁶ Inactivating Variants in ANGPTL4 and Risk of Coronary Artery Disease

Olezarsen sänkte TG-nivåerna med 60%



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

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

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

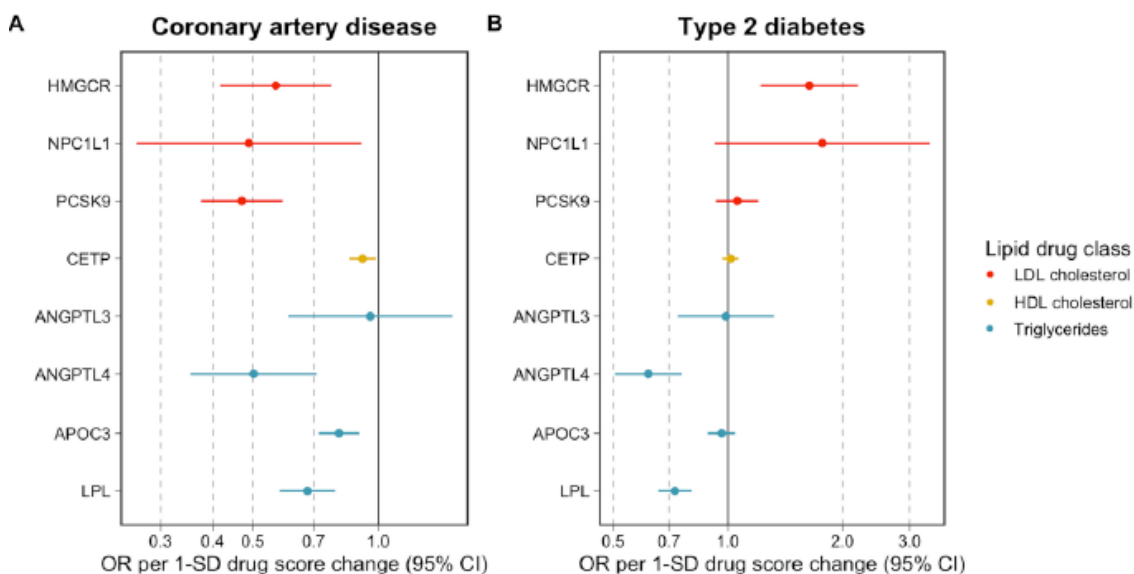
Just nu pågår en fas III-studie "BALANCE" (NCT04568434) där olezarsen skall testas i upp till 60 FCS-patienter. Studien förväntas vara färdig i oktober 2023 enligt Clinical.Trials. Utöver det pågår fyra andra kliniska studier med Olezarsen inom SHTG, varav tre av dessa är fas III-studier. En sammanfattning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

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 kranskärslssjukdom (CAD) samt typ 2-diabetes. Kranskärslssjukdom är en av de vanligaste formerna av kardiovaskulära sjukdomar (CVD), vilket är den vanligaste dödsorsaken globalt. Nedan presenteras resultaten från studien.



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

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

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

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