

## I slutfasen av klinisk fas I

### God tolerabilitet vid högsta dos med Lipisense

I maj 2021 behandlades den första försökspersonen med Lipisense i den pågående fas I-studien. Studien inkluderar 54 försökspersoner varav 30 i SAD (engångsdosering) och resterande 24 i MAD (uppre-pade, stigande doser). Den 15 mars pressreleasade Lipisense interim-säkerhetsdata från de två sista behandlingsgrupperna, engångsdose-ning vid 144mg samt multipeldosering vid 36mg (36mg\*4). Dosnivå-erna är i linje med andra antisenseterapier vi identifierat och Lipigon aviserade att hitintills har endast lindriga biverkningar observerats hos försökspersonerna. Glädjande ter sig alltså Lipisense så här långt säker i människa. Nu kvarstår slutförandet av studien, analys och sammanställning av resultatet. Säkerhet är studiens primära syfte men biomarkörer såsom ANGPTL-4-nivåer i blodet (målprotein för Lipisense) samt triglycerider kommer även att undersökas efter att studien blindats av. Förväntad topline-data är under Q2-2023.

### Lipigon planerar att inleda fas II under H2-2023

Lipigon ämnar knyta ihop säcken för fas I-studien under våren och hoppas kunna inleda nästa fas under andra halvåret av 2023. Utöver att avsluta fas I behöver bolaget först bland annat fastställa studiede-signen, få den godkänd av Läkemedelsverket, välja kontraktforskningsorganisation (CRO) samt rekrytera de första patienterna. Analysguiden blev överraskade över ledningens kostnadsestimater för fas II-studien vid 21 mkr. I en kostnadsstudie från U.S. Department of Health and Human Services estimeras att fas II-studier inom kardio-vaskulära sjukdomar kostar runt 7 MUSD (~70-75 mkr). Anledningen till den relativt sett billiga studien är flera. Lipigon bedömer att det finns tillräckligt med substans (Lipisense) efter fas I-studien för att tillgodose cirka 50 patienter – tillverkning av biologiska läke-medel är dyrt. Därtill förväntas fas II-studien inkludera ett relativt lågt patienttal vid 30-50pt samt att studien är kort (en månad). Studien planeras vara dubbelblindad och randomiserad där deltagarna kommer vara patienter med svår hypertriglyceridemi. Hälften av patienterna får Lipisense och andra halvan placebo. Primärt utfallsmått i studien är säkerhet. I en presentation nämner ledningen att studien förväntas påbörjas inom sex månader, alltså som senast i oktober.

### Säkrar kapital & stor utspädning i vårt huvudscenario

Den 28 februari aviserade Lipigon en företrädesemission som främst ska täcka kostnaden för fas II-studien. Kapitalmarknaden är mycket tuff just nu men ändå lyckades bolaget säkerställa ~83% av emissionsvolymen. Nettolikviden vid fullteckning beräknas till cirka 29 mkr varav 70% öronmärks till fas II-studien. Utöver det emitterades det en stor mängd teckningsoptioner. Vårt nya huvudscenario är 3,0 kr (7,0), främst som en följd av utspädningen. Lipigon framstår som undervärderat och vi ser en stor uppsida i aktien. Däremot ska poängteras att risken i tidiga forskningsbolag är mycket hög och misslyckas Lipisense i fas I eller fas II finns risken att investerare förlorar sitt kapital. Vårt bearsscenario vid 0,0 kr illustrerar ett sådant utfall.

### Lipigon Pharmaceuticals

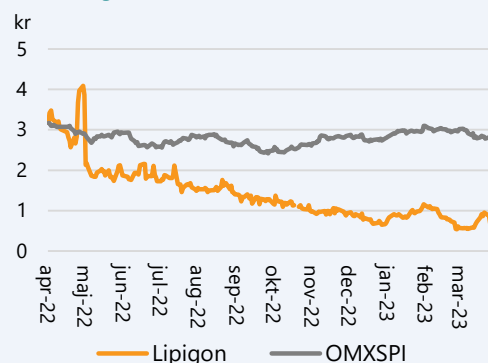
#### Uppdatering

Datum 11 april 2023  
Analytiker Erik Pilbackes

#### Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling  
Styrelseordförande Lars Öhman  
Vd Stefan K Nilsson  
Noteringsår 2021  
Listning Nasdaq OMX First North  
Ticker LPGO  
Aktiekurs 0,64 kr  
Antal aktier, milj. 91  
Börsvärde, mkr 59  
Kassa 2022, mkr 10  
Webbplats www.lipigon.se

#### Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

#### Prognoser & Nyckeltal, mkr

	2021	2022	2023p	2024p
Omsättning	2	2	0	0
Rörelseres. (ebit)	-41	-38	-30	-30
Nettoresultat	-41	-38	-30	-30
Vinst per aktie	neg	neg	neg	neg
Rörelsemarginal	neg	neg	neg	neg
Likvida medel	28	10	24	8
Nyemission	56	23	44	14

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.

### 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 prevalenstal 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 (7MM). SHTG är indikationen Lipigon primärt fokuserar på och utgör även målpopulationen i vårt försäljningsscenario. Vi uppskattar en toppförsäljning om 1,7 miljarder USD år 2036, motsvarande en marknadsandel om 5%.

### ANGPTL-4 reglerar blodfetter i fasteläge

Lipigons val av målprotein, ANGPTL-4, är lågt konkurrensutsatt och såvitt vi vet finns det ingen konkurrens att tala om i klinisk utveckling. Ett försök på målproteinet har gjorts av läkemedelsbolaget Regeneron med en antikropp som inaktiverade ANGPTL-4 systemiskt (helkroppsligt). Allvarliga biverkningar föranledde att projektet lades ner innan kliniska försök hann initieras. Lipigon kringgår dessa biverkningar genom att Lipisense endast ska verka och inaktivera de ANGPTL-4 som produceras i levern. Mer vanligt förekommande är ANGPTL-3. Utöver ensamheten 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. Därtill skänker genetiska data stöd till att ANGPTL-4 är ett mer fördelaktigt målprotein (se sida 16).

### Potential till många viktiga triggers under 2023

- Potentiell utlicensiering av Lipisense (2023–)
- Topline-data från fas I (Q2-2023)
- Ansökan start av fas II (~H2-2023)
- Första patientbesök i fas II (~H2-2023)
- Framtida nyhetsflöden från övriga projekt (2023–)

## Fas I-studien närmar sig sitt slut

Den 15 mars pressreleasade Lipigon interimssäkerhetsdata från de två sista behandlingsgrupperna i fas I – engångsdosering (SAD) vid 144mg samt multipeldosering (MAD) vid 36mg (36mg\*4) där försökspersonerna behandlats under en månads tid. Den högsta dosen som testades på försökspersonerna är nu i linje med dosnivåer för andra antisenseterapier vi identifierat. Ingen av behandlingsgrupperna har hitintills uppvisat några allvarliga biverkningar utan endast lindriga sådana relaterade till irritation i huden vid injektionsstället.

Studien med Lipisense som inleddes i maj förra året närmar sig således slutskedet och vi finner det glädjande att se att Lipisense så här långt visat sig säker i människa.

Fas I-studier är primärt säkerhetsstudier. Forskarna bildar sig en bättre förståelse kring biverkningsprofilen genom att succesivt öka dosen från låga nivåer. Eventuella biverkningar ger i sin tur en hint om vilken dosnivå som är optimal att använda i kommande fas II-studie. Kring optimal dos talas det även ofta om maximalt tolererbar dos (MTD), alltså den högsta dosen som inte orsakar allvarliga biverkningar. Generellt sätt ökar behandlingseffekten från läkemedel vid högre doser, det är i alla fall klart önskvärt, varför MTD ger ett "tak" för vilka dosnivåer som inte får överskridas.

Eftersom inga allvarliga biverkningar noterats än så länge med Lipisense tror vi det är sannolikt att den avslutande dosen i fas I-studien blir den Lipigon går vidare med i nästa fas. Utöver säkerhetsdata kommer även ett antal explorativa biomarkörer att undersökas.

### Ämnar undersöka biomarkörer efter avblindning

Lipisense är designat för att inaktivera målproteinet ANGPTL-4. Målproteinet har en hämmande effekt på enzymet lipoproteinlipas (LPL). Enzymet har som syfte att spjälka (bryta ner) triglycerider i blodet. Om enzymet är nedsatt eller vid helt avsaknad funktion leder det till att triglycerider ansamlas i blodet, vilket vid kraftiga höjningar kan leda till akut pankreatit (återkommande inflammation i bukspottskörteln). Ett livsfarligt tillstånd för vissa. En av biomarkörerna som Lipigon ämnar undersöka är just ANGPTL-4-nivåerna i blodet genom plasmaanalys. En annan biomarkör är triglycerider.

Hur stor är sannolikheten att någon av biomarkörerna (finns fler än de vi nämnt) ger statistiskt signifikanta resultat? Svårt att säga, ingen vet. Ledningen gav en hint om att behandlingsgrupperna som testas främst består av unga individer, vilket kan innebära att baseline-nivån (ursprungsnivån) för individernas triglycerider är så pass låga att det blir svårt att se någon meningsfull effekt. Huruvida försökspersonerna har "för låga" triglycerider vet vi dock inte. Eventuellt kommande effektdata förutsätter dock förstås att Lipisense funkar som det är tänkt och hur det tidigare sett ut i prekliniska djurmodeller.

Fas I-studien är randomiserad, dubbelblindad, och placebokontrollerad. Det innebär att eventuell effektdata kan komma först när studien är färdigställd och avblindad för att kunna veta vilka som fick Lipisense och vilka som gavs placebo.

## Aviserar företrädesemission inför klinisk fas II

Den 28 februari presenterade Lipigon villkoren för en kapitalanskaffning som främst syftar till att finansiera planeringen och genomförandet av en fas II-studie med Lipisense. Företrädesemissionens första del kan som mest inbringa cirka 30 mkr netto varav ~21 mkr hänförs till fas II-studien. Resterande kapital ska förse övriga projekt samt rörelsekapital.

Företrädesemissionen är säkerställd till ~83% varav cirka 12%-enheter utgör teckningsåtgärderna från styrelse, ledning och befintliga aktieägare. Resterande åtaganden täcks av garantier. Ovan 21 mkr beräknas alltså finansiera fas II-studien från planeringsfas till färdigställandet – en kostnad som är långt under våra förväntningar.

Blickar vi till en kostnadsstudie från U.S. Department of Health and Human Services estimeras fas II-studier inom kardiovaskulära sjukdomar kosta runt 7 MUSD (~70-75 mkr). Merparten av data som ligger till grund för studien är sannolikt från amerikanska forskningsbolag där studier är dyrare samt att det inkluderar bolag med tillgång till mer kapital som också kan göra mer omfattande fas II-program.

## Tillräckligt med substans för behandling av 50pt

Kostnadsprognosen från Lipigon avseende den relativt sätt billiga fas II-studien beror främst på tillverkningskostnaden för substansen (Lipisense). Tillverkning av biologiska läkemedel kan vara väldigt dyrt och Lipigon berättar att efter fas I-studien finns tillräckligt mycket (redan betald) substans för att tillgodose behandling för åtminstone 50 patienter.

Hållbarheten i produkten anses av ledningen inte vara något problem för gällande tidsplan där teckningsoptionerna (TO2) ger en hint om att studien som senast kan förväntas starta i december 2023. I nyligen genomförda presentationer berättar ledningen dock att studien förväntas inledas senast i oktober i år.

Studiedesignen för fas II-studien är inte fastställd eftersom bolaget först ska syna fas I men ledningen har aviserat om en grov ”arbetsplan”, vilken vi tolkar ligger till grund för den beräknade totalkostnaden vid 21 mkr. Arbetsplanen pekar på 30-50 patienter och en studielängd på en månad, alltså en relativt liten fas II-studie sett till både patientmängd och längd.

Med ett preliminärt patienttal på 30-50 spekulerar vi att endast en dos kommer testas i studien, vilket i sådana fall skulle innebära att en eventuell dosberoende effekt av Lipisense inte går att mäta. Däremot är förhoppningen att Lipisense ska uppnå en tillräckligt hög effekt i effektparametrar (såsom triglycerider) för att uppvisa statistisk signifikans på dessa patienter. Ovan är endast våra spekulationer och fler dosnivåer kan förstås komma att testas eftersom fas IIa-studier är dosoptimeringsstudier där det primära syftet är säkerhet samt att finna en optimal dos inför ett större fas IIb-program.

Däremot är det dock denna studie som Analysguiden samt bolaget räknar med kommer ligga till grund för en eventuell framtida utlicensiering av Lipisense.

## Cirka 12% teckningsförbindelser

Personer i ledning & styrelse tecknar ~2,3 procent av FE

	Andel av FE	Mkr
Kubator Therapeutics AB (1)	0,56%	0,20
Nylof Holding AB (2)	0,56%	0,20
Eva Pinotti Lindqvist (3)	0,49%	0,18
Sven Wenzel Invest AB( 4)	0,28%	0,10
Gunilla Olivecrona (5)	0,14%	0,05
Jessica Martinsson (6)	0,08%	0,03
ESP Life Science Consulting AB (7)	0,08%	0,03
Bygda Sochne AB (8)	0,07%	0,03
Summa insynspersoner	2,26%	0,81
<b>Övriga</b>	<b>10,06%</b>	<b>3,56</b>
<b>Totala teckningsförbindelser</b>	<b>12,32%</b>	<b>4,37</b>

Källa: Prospektet för företrädesemissionen

Not: 1) Lars Öhman, styrelseordförande, 2) Urban Paulsson, styrelseledamot 3) Eva Pinotti Lindqvist, styrelseledamot, 4) Johannes Hulthe, styrelseledamot, 5) Gunilla Olivecrona, medgrundare & styrelseledamot, 6) Jessica Martinsson, styrelseledamot, 7) Stefan Pierrou, utvecklingschef, 8) Stefan K. Nilsson, VD

## Kan komma undan med billig fas II

Givet rådande arbetsplan räknar Lipigon med att kapitalet från första delen av företräddaren är tillräckligt för att ta Lipisense genom hela fas II. Exkluderat planeringsfasen beräknas kostnaden till 15 mkr, vilket vi förmodar ska täcka kostnader för anställandet av prövningsledare, eventuella tester som ska göras, övervakning, rekrytering mm.

Analysguidens uppfattning är att de låter billigt men att de kan vara möjligt att Sverige är ett lågprisland och att kostnaden kan skilja sig så pass mycket från kostnadsstudien vi tidigare nämnt. Därtill är patienttalet betydligt färre än vi räknade med, studien är relativt kort och tillverkningskostnaden är redan tagen.

## Stor utspädning efter företrädesemission

Vid fullteckning i den första delen av företrädesemissionen ökar aktieantalet med cirka 71 miljoner, vilket kan ställas i relation till dagens aktier vid ~20 miljoner. Vid fullteckning kan det dessutom (som mest) ges ut omkring 91 miljoner aktier till, via TO2 samt TO3.

TO2 kan ge en likvid om 6,8-30,4 mkr. Villkoren för TO2 baseras på 70 % av volymvägd genomsnittskurs under en period om tio handelsdagar från och med första patientbesöket i fas II-studien. TO2 ska nyttjas från 4-15 december 2023 alternativt innan om första besöks genomförts tidigare. TO3 kan inbringa 3,4-24,3 mkr och kan nyttjas mellan 23 maj-7 juni alternativt tidigare om sista patientbesök i fas II-studien redan är informerad.

Intervallerna för kapitalet som kan komma in baseras på en högsta teckningskurs (TO2: 0,5kr, TO3: 0,8kr) samt som lägst aktiens kvotvärde. Intressant med teckningsoptionerna är att de ger ett hum om vilken tidsplan Lipigon förväntar sig att fas II-studien ska följa.

## Räknar med att inleda fas II-studien under 2023

Om vi förlitar oss på nyttjandetiden för teckningsoptionerna förväntas Lipigon senast i december 2023 avisera ett första patientbesök och ett sista patientbesök i maj-juni 2024. Kvarvarande förberedelser inför studiestart är att syna fas I, spika studiedesignen för fas II samt få studien förankrad hos Läkemedelsverket (LMV). Utöver det behövs det bland annat anlitas en kontraktsforskningsorganisation (CRO) samt att påbörja rekryteringen av patienter.

Med ovan antagande förväntas studien pågå i sex till sju månader. Tidsramen känns vid första hand ansträngd men de var även vår bedömning vid fas I-studien med Lipisense som hitintills följt Lipigons tajta tidsplan. En referens vi hittat för studien är Ionis Pharmaceuticals med deras läkemedelskandidat olezarsen.

Fas IIB-studien (NCT03385239) pågick i cirka två år och inkluderade 114 patienter uppdelade i fem grupper. Uppenbara skillnader är fler patienter för Ionis, fler behandlingsgrupper samt en annorlunda patientgrupp. Ionis studie bestod av patienter med hypertriglyceridemi (TG: 200-500 mg/dL) och Lipigons fas II-studie förväntas inkludera patienter med svår hypertriglyceridemi (TG: 500-1000) mg/dL, eller >5 mmol/l som motsvarande mått uttrycks i Sverige.

Stora skillnader i studieupplägget gör jämförelsen svår men vi vidhåller att 6-7 månader kan bli en tajt tidsplan, likt för den i fas I, men imponerande nog har Lipigon hitintills lyckats leverera planenligt.

### **Studien förväntas inkludera 30-50 patienter**

Lipigon förväntar sig att studien kommer inkludera 30-50 patienter varav hälften ges Lipisense och resterande placebo. Studien kommer vara randomiserad och dubbelblindad.

Ledningens tilltänkta målgrupp för Lipisense är patienter med svår hypertriglyceridemi (SHTG), alltså individer med kraftigt förhöjda triglyceridnivåer (500-1000 mg/dL). Det är även SHTG-patienter som kommer inkluderas i studien.

Ledningen berättar att SHTG-patienter i Sverige behandlas på specialistkliniker i bland annat Stockholm, Göteborg och Umeå. Enbart räknat i Stockholm finns cirka 190 patienter som återkommande behandlas och specialistklinikerna får omkring 2-3 nya patienter varje vecka. De initiala intresset Lipigon fått från läkare är gott och intresset för patienter att vara med i studien ser även bra ut. Förutsättningarna för en relativt snabb rekryteringsprocess bör således se goda ut.

## Försäljningsscenario för Lipisense

Vi fortsätter i vårt huvudscenario att räkna med att Lipigon ingår ett licensavtal med en större läkemedelsaktör rörande Lipisense under 2025 efter att en Proof-Of-Concept fas II-studie gett tillfredställande resultat under 2024. I stort behåller vi våra tidigare antaganden som ligger till grunden för vårt försäljningsscenario. Nedan presenteras de stora antagandena som är i princip oförändrade:

- Licensavtal efter PoC 2025
  - Royalties 12%
- Aktören driver Lipisense vidare mot indikationen SHTG
  - Målpopulation SHTG – fem miljoner patienter i 7MM år 2030<sup>1</sup>
  - Patienttillväxt om en (1) procent till slutåret 2040
  - Försäljningspris – 6000 USD per patient och år (samma pris som Repatha, en lipidsänkande PCSK-9 hämmare)
- Lipisense lanseras under 2029 (2030)
  - Toppförsäljningen 1,7 miljarder USD år 2036, motsvarande en marknadsandel om fem procent
  - Intäktsdelning till Secarna (Lipisense är licensierat från Secarna) vid 15 procent av royalties samt fem procent av de milstolpsbetalningar Lipigon erhåller. (vårt antagande – avtalsvillkoren är ej publika)

### Förändringar kring vårt huvudscenario

Lipigon räknar med att inkludera 30-50 patienter i fas II-studien, vilket är en bra bit under de 70-80 som vi estimerat. Det lägre patientantalet samt att bolaget redan producerat och betalt för substans (Lipisense) till cirka 50 patienter medför en positiv kostnadsavvikelse.

Vidare är vi även imponerade av att Lipigon lyckades garantera en så pass stor del av emissionen givet rådande negativa sentiment inom biotechsektorn. Emissionskostnaderna är dock höga vid 13-16 procent och om garantierna tar en stor del av emissionen finns ett underliggande säljtryck som kan tynga aktiekursen kommande månader.

En möjlig baksida med ett lägre patienttal, givet våra förväntningar, är att de blir relativt svårare att nå statistisk signifikans i behandlingseffekt. Enligt Lipigons egna beräkningar anses dock 50 patienter vara mer än tillräckligt för att uppvisa statistisk signifikans om de lyckas påvisa minskade triglyceridnivåer från baseline-nivån om minst 30%. Andra faktorer som ännu inte är kända eller bestämda är hur studiedesignen exakt kommer ser ut. Vi vet att den kommer vara randomiserad, slumpmässigt väljs ut om patienten hamnar i den aktiva armen eller placebo, samt dubbelblindad, att varken patienten eller prövningsledaren vet vilken patient som får Lipisense/placebo.

Fas IIa-studier är dosoptimeringsstudier där de främsta syftet är att studera säkerhet samt att hitta en optimal dos inför ett större fas IIb-program. Säkerhet är även studiens primära utfallsmått. Förutsatt ett patientantal på 30-50 varav hälften ges placebo blir respektive grupp mycket liten om mer än en (1) dos ska testas. Viktigt för större aktörer

<sup>1</sup> 7MM: USA, Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien, Storbritannien och Japan

inom läkemedelsindustrin är säkerhet, behandlingseffekt och att effekten är dosberoende, alltså att behandlingseffekten ökar (exempelvis att triglyceridnivåer minskar) desto högre doser som ges. Detta för att kunna utesluta placeboeffekt.

Givet den skrala information vi har inför fas II-studien bedömer vi att vår antagna upfront-betalning om 50 MUSD just nu är för optimistisk. Vi sänker den till 25 men upprepar vårt antagande kring totala milstolpar vid 450 MUSD. Upfront-betalningen kan vid en första anblick anses konservativ där jämförbara deals inom fältet för kardiovaskulära sjukdomar varierar stort och spänner inom intervallet 30-200 MUSD, med ett snitt på 175 MUSD. Siffrorna baseras på fem affärer. Antagandet ska dock ställas i balans mot andra mer generösa antaganden såsom toppförsäljningen vid 1,7 miljarder USD där vi räknat på målgruppen för SHTG (TG: 500-1000mg/dL). Ett alternativ vore att räkna på patienter med TG-nivåer överstigande 1000mg/dl, där riskfaktorer är större och populationen mindre.

Siffrorna är förstås även förknippade med stor osäkerhet. Oavsett storlek på en eventuell affär, om Lipisense-projektet utlicensieras kommer Lipigon vara värt avsevärt mycket mer än idag. Vidare har vi gjort licensaffären mer baktung och antagit att en klar majoritet av milstolpsbetalningarna uppstår i kommersialiseringsfasen.

Gällande en potentiell licensaffär utesluter vi inte heller att Lipigon lyckas knyta till sig en partner redan efter fas I, även om de inte är vårt huvudscenario. Genom att driva projektet genom en fas II-studie bygger Lipigon förstås mer värde om studien blir lyckosam.

Avslutningsvis, det högre ränteläget vi nu lever i innebär att avkastningskravet på riskfyllda placeringar ökar. För att ta höjd för det ökar vi vårt avkastningskrav till 16 (15) procent.

## 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 I till marknadsgodkännande. Sannolikheten för lyckosamt utfall i fas I är 61 procent enligt rapporten.

	BioMed Tracker 2016, Metabolic
Fas I till fas II	61%
Fas II till fas III	45%
Fas III till godkännande	71%
Godkännande (NDA)	78%
<b>Likelihood of approval</b>	<b>15%</b>

Källa: BioMedTracker 2016

Gällande den pågående fas I-studien höjer vi sannolikheten till 90 (80) procent för ett lyckosamt utfall och att projektet avancerar in i klinisk fas II. Alltså högre än det historiska genomsnittet (61%) givet projektets hitintills positiva rapportering och framskridna fas. Sannolikheten att Lipisense når marknaden höjs till 22 (19) procent.

## Känslighetsanalys upfront-bet.

Figuren illustrerar värderingsförändringar (kr/aktie) i vårt huvudscenario vid olika potentiella upfront-betalningar under 2025. Avkastningskrav (vänster).

	Upfront - MUSD					
	10	25	50	100	150	175
15%	3,1	3,3	3,6	4,2	4,8	5,1
<b>16%</b>	2,8	<b>3,0</b>	3,3	3,9	4,5	4,8
17%	2,6	2,8	3,1	3,6	4,2	4,5
18%	2,4	2,5	2,8	3,4	4,0	4,2
19%	2,2	2,3	2,6	3,2	3,7	4,0
20%	2,0	2,2	2,4	3,0	3,5	3,8

Källa: Analysguiden

Not: Gråmarkeringen är medianen för fem liknande affärer, blåmarkering är vår antagna upfront-betalning



## Kraftig sänkning av huvudscenariot efter utspädning

Lipigon redovisade en kassa om 9,6 mkr vid utgången av Q4-22. Rörelseförlusten för helåret 2022 landade på cirka 38 (41) mkr, i linje med vår prognos vid 41 mkr. Ledningen bedömer att befintlig kassa är tillräcklig för att slutföra den pågående fas I-studien under Q2-23. Därav antar vi att cirka 10 mkr kvarstår för att färdigställa studien.

Den första delen av rådande kapitalanskaffning antar vi tecknas till 90 procent, vilket ger Lipigon ~26 mkr i kassan efter kostnader. Inkluderat befintlig kassa estimeras likvida medel till cirka 36 mkr i slutet av 2022. Under 2023 räknar vi med att rörelseförlusten minskar till 30 mkr och att kassan vid årets utgång uppgår till cirka 6 mkr.

Om vi antar att fas II-studien inleds under Q4-23 pekar våra kostnadsprognoser på att teckningsoptionerna behöver gå till lösen för att Lipigon ska kunna färdigställa hela programmet. Inkluderat medel från TO2 baserat på en teckningsandel om 80 procent och en viss rabatt uppskattar vi att kassan vid utgången av 2023 summerar till 24 mkr. Lipigon räknar däremot med att vid fullteckning i företrädesemissionen (ger cirka 30 mkr) är hela fas II-studien finansierad. Det är inte omöjligt om andra projekt stryps men ingenting vi räknar med i dagsläget.

Våra tidigare beräkningar antog att fas II-studien skulle inledas sent 2023 och färdigställas under den senare delen av 2024. Denna prognos lämnas oförändrad tills dess att vi har fått mer information. Vid 2025 räknar vi fortfarande med att Lipigon, förutsatt en positiv utgång i fas II, ingår ett licensavtal med en större läkemedelsaktör som driver projektet vidare mot marknadsgodkännande och står för resterande utvecklings- och marknadsföringskostnader.

Vi hade tidigare räknat in en nyemission för att finansiera fas II-studien. Skillnaden mot våra förväntningar är att den blev mycket mindre men till betydligt sämre villkor. Däremot är det klart positivt att Lipigon lyckades garantera ~83 procent av emissionsvolymen. Efter att vi räknat in utspädning från den första delen av företrädesemissionen samt för teckningsoptionerna TO2 och TO3 blir vårt huvudscenario kraftigt utspätt och justeras till 3,0 (7,0) kronor.

Vårt optimistiska scenario späs likaså ut och uppgår nu till 4,8 (11,0) kronor. Slutligen lämnas vårt pessimistiska scenario oförändrat vid 0,0 kronor. Det scenariot reflekterar ett värsta möjliga utfall och baseras på att Lipisense-projektet misslyckas alternativt att bolaget inte lyckas finansiera sig.

## Värdering av Lipisense mot SHTG, bas-scenario

Bas-scenario	2021	2022	2023p	2024p	2025p	2029p	2030p	2031p	2032p	2035p	2039p	2040p
Kostnader	41	38	30	30								
<b>Beräkning av total marknad</b>												
Antal patienter inom målgruppen	5 miljoner i 7MM					5	5,1	5,1	5,2	5,3	5,5	5,6
Försäljningspris, USD/patientår						6 000	6 060	6 121	6 182	6 369	6 628	6 694
Marknadsandel						0,3%	1,0%	2,0%	2,8%	5,0%	2,8%	1,5%
<b>Total försäljning, MUSD</b>						<b>75</b>	<b>306</b>	<b>624</b>	<b>876</b>	<b>1 690</b>	<b>1 007</b>	<b>560</b>
Milstolpsbetalningar till Lipigon	0	0	0	0	25	50	0	120	0	110	0	0
Royalties (exkl betalning till Secarna)						9	37	75	105	203	121	67
<b>Riskjusteringsfaktor</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>90%</b>	<b>90%</b>	<b>45%</b>	<b>22%</b>	<b>22%</b>	<b>22%</b>	<b>22%</b>	<b>22%</b>	<b>22%</b>	<b>22%</b>
Nettoreultat, riskjusterat MSEK			-29	-27	64	77	44	249	125	388	144	80
Nettoreultat, nuvärdesjusterat MSEK			-26	-21	43	29	14	69	30	59	12	6
Nuvärde efter finansieringar MSEK					43	29	14	69	30	59	12	6
Nuvärde efter finansieringar, totalt MSEK		<b>474</b>										

**Nuvärde 3,0 SEK/aktie**

Antal aktier 2025*	157 mln
Diskonteringsfaktor	16%
Skattesats	20%
SEK/USD	10

**Antagna sannolikheter**

Sannolikhet start fas 1	100%
Lyckosam fas 1	90%
Lyckosam fas 2a	50%
Sannolikhet licensaffär	80%
Lyckosam fas 2b	80%
Lyckosam fas 3	75%
Lyckosam ansökan	81%
Ackumulerad sannolikhet	17%
Produkten lanseras år	2029

**Antaganden kring licensdeal**

Royalties	12%
Totala milstolpar, MUSD	450

Källa: Analysguidens prognoser

## Värdering av Lipisense mot SHTG, bull-scenario

Bull-scenario	2021	2022p	2023p	2024p	2025p	2029p	2030p	2031p	2032p	2035p	2039p	2040p
Kostnader	41	38	30	30								
<b>Beräkning av total marknad</b>												
Antal patienter inom målgruppen	5 miljoner i 7MM					5	5,1	5,1	5,2	5,3	5,5	5,6
Försäljningspris, USD/patientår						6 000	6 060	6 121	6 182	6 369	6 628	6 694
Marknadsandel						0,3%	1,0%	2,0%	2,8%	5,0%	2,8%	1,5%
<b>Total försäljning, MUSD</b>						<b>75</b>	<b>306</b>	<b>624</b>	<b>876</b>	<b>1 690</b>	<b>1 007</b>	<b>560</b>
Milstolpsbetalningar till Lipigon	0	0	0	0	50	100	0	150	0	170	0	0
Royalties (exkl betalning till Secarna)						11	43	87	123	237	141	78
<b>Riskjusteringsfaktor</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>50%</b>	<b>24%</b>	<b>24%</b>	<b>24%</b>	<b>24%</b>	<b>24%</b>	<b>24%</b>	<b>24%</b>
Nettoreultat, riskjusterat MSEK			-30	-30	147	162	57	337	162	564	186	104
Nettoreultat, nuvärdesjusterat MSEK			-27	-23	99	60	18	93	39	86	16	8
Nuvärde efter finansieringar MSEK					99	60	18	93	39	86	16	8
Nuvärde efter finansieringar, totalt MSEK			<b>746</b>									

**Nuvärde 4,8 SEK/aktie**

Antal aktier 2025*	157 miljoner
Diskonteringsfaktor	16%
Skattesats	20%
SEK/USD	10

**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%
Akkumulerad sannolikhet	19%
Produkten lanseras år	2029

**Antaganden kring licensdeal**

Royalties	14%
Totala milstolpar, MUSD	700

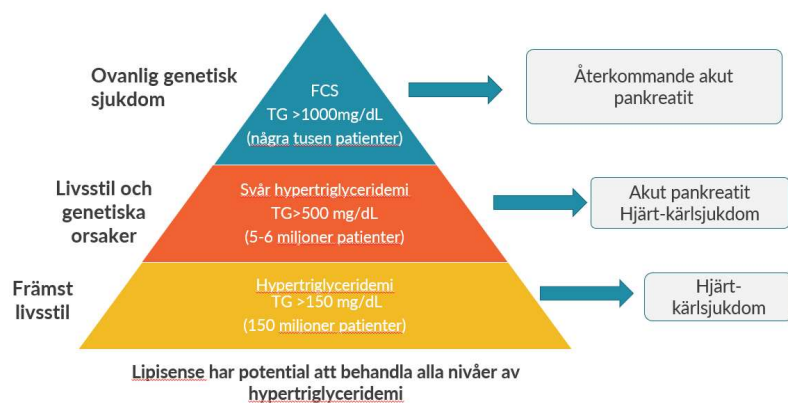
Källa: Analysguidens prognoser

## P1 - Lipisense

Projektet är inriktat på att ta fram ett läkemedel för behandling av kraftigt förhöjda triglycerider, ett av kroppens många olika blodfetter. Illustrationen nedan visar sjukdomar som är förknippade med förhöjda triglycerider, vilka i framtiden utgör möjliga behandlingsgrupper för Lipisense. Familjär kylomikronemi (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 sjukdomsproblematisering men ärftligheten är mindre tydlig. Med Lipisense riktar Lipigon initialt in sig på sjukdomen SHTG, tidigare inkluderades även FCS.

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 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 tid<sup>2</sup>.

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 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.

<sup>2</sup> Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis

## 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-kärlsjukdomar<sup>3</sup>.

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 procent<sup>4</sup>. 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 diarré<sup>5</sup>.

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-kärlsjukdom<sup>6</sup>. 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.<sup>7</sup>

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.

## 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

<sup>3</sup> New Trends in Dyslipidemia Treatment

<sup>4</sup> Triglyceride Lowering Drugs

<sup>5</sup> Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis

<sup>6</sup> Lowering LDL cholesterol reduces cardiovascular risk independently of presence of inflammation

<sup>7</sup> Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk

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. Tillägas bör att den rådgivande kommittén trots det röstade för ett godkännande, där 12 medlemmar röstade för och åtta emot<sup>8</sup>.

### Konkurrent i sent kliniskt skede

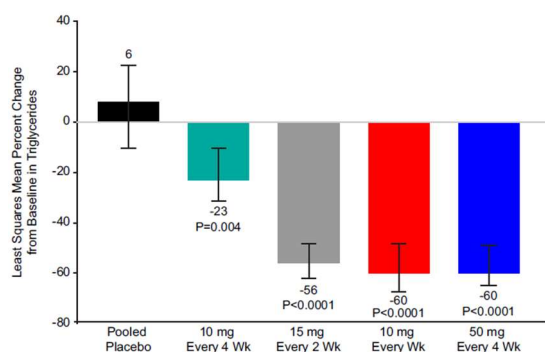
En relevant konkurrent i sen klinisk utveckling är olezarsen (andra namn: ISIS 678354, AKCEA-APOCIII-LRx, IONIS-APOCIII-LRx). Olezarsen utvecklas av Ionis Pharmaceuticals och är en kemiskt modifierad variant av volanesorsen (Waylivra) med syftet att göra substansen säkrare. Noterbart är att i fas 2b-studien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

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

<sup>8</sup> EMDAC meeting for volanesorsen (Waylivra)

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 kranskärlsjukdom och typ 2-diabetes (se slutet av sida 16).

## **Två stora kliniska utvecklingsprogram avbröts 2022**

Hos konkurrenter som avbrutit studier i klinisk utveckling finner vi bland annat Pfizer och Ionis Pharmaceuticals. Läkemedelskandidaten vupanorsen, en antisenseterapi, utvärderades som en potentiell behandling för SHTG. Måltavlan för utvecklingsprogrammet var det konkurrerande proteinet ANGPTL-3. Fas 2b-studien visade att substansen sänkte triglyceridnivåerna men effekten bedömdes inte vara tillräcklig för att fortsätta projektet vidare. Utöver det observerades att vupanorsen orsakade dosberoende 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 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 läkemedelsbolagets 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 förra året, och kan med Lipisense vara med på de stora läkemedelsbolagens radar.

## **TG-sänkare rapporterades överksam på CVD**

Under mitten av 2022 rapporterade japanska Kowa Company Ltd slutresultat från deras fas III-studie med K-877 (permafibrate). Studien inkluderade cirka 10 500 patienter bestående av grupper med förhöjd risk att drabbas av kardiovaskulära händelser. Det primära utfallsmåttet innefattade att utvärdera en första förekomst av ett antal negativa händelser, däribland dödsfall av kardiovaskulär sjukdom. Ur en publicerad artikel kring studien framgick att permafibrate, jämfört med placebo, inte minskade incidensen av kardiovaskulära händelser för patienter med typ 2-diabetes, mild till måttlig hypertriglyceridemi samt låga nivåer av HDL- och LDL-kolesterol. Detta trots att permafibrate sänkte triglyceridnivåerna samt förbättrade olika kolesterolvärden för patienterna. Förekomsten av allvarliga biverkningar skiljde sig inte nämnvärt mot placebo men högre incidenser kring negativ påverkan relaterat till njurarna observerades för de som gavs permafibrate<sup>9</sup>.

<sup>9</sup> Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk

## 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 ner<sup>10</sup>. 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.

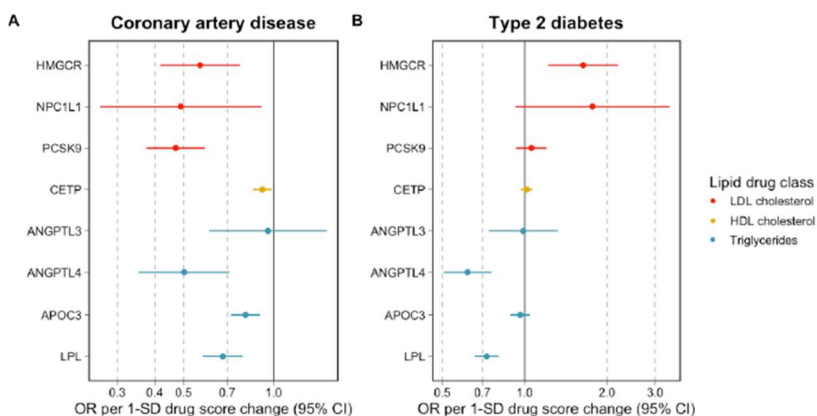
## Ytterligare stöd från genbaserad studie

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 kranskärlssjukdom (CAD) samt typ 2-diabetes. Kranskärlssjukdom är en av de vanligaste formerna av kardiovaskulära

<sup>10</sup> Inactivating Variants in ANGPTL4 and Risk of Coronary Artery Disease



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.

## Möjliga värdeskapande triggers 2023–2025

- Potentiell utlicensiering av Lipisense (2023–2025)
- Topline-data från fas I (Q2-23)
- Ansökan start av fas II (Q3/Q4-23)
- Första patientbesök i fas II (Q4-23)
- Sista patientbesök i fas II (Q2-24)
- Framtida nyhetsflöden från övriga projekt

## Pipeline

PREKLINISK FAS					KLINISK FAS				
Projekt	Identifiering	Optimering	Validering	Säkerhet	Fas 1	Fas 2	Fas 3	Marknad	Partner
<b>P1</b>	Lipisense ANGPTL4 ASO								
<b>P2</b>	Lipodystrofi Genterapi								CombiGene
<b>P3</b>	Dyslipidemi Liten molekyl								HITGEN
<b>P4</b>	ARDS ANGPTL4 ASO								NANYANG TECHNOLOGICAL UNIVERSITY

Källa: Bolaget

## 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 III. 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 III utan att bolaget kan komma att ställas inför högre krav där klinisk data för överlevnad kan behövas.

## Disclaimer

Aktiespararna, [www.aktiespararna.se](http://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