Fremtidens GLP-1-analoger

Novos beskyttelse for Semaglutid er ved at løbe ud, men der sker stadig meget i udvikling og patentering af GLP-1-baserede lægemidler.

Af Anders Heebøll-Nielsen, partner, European Patent Attorney, AWA Denmark A/S

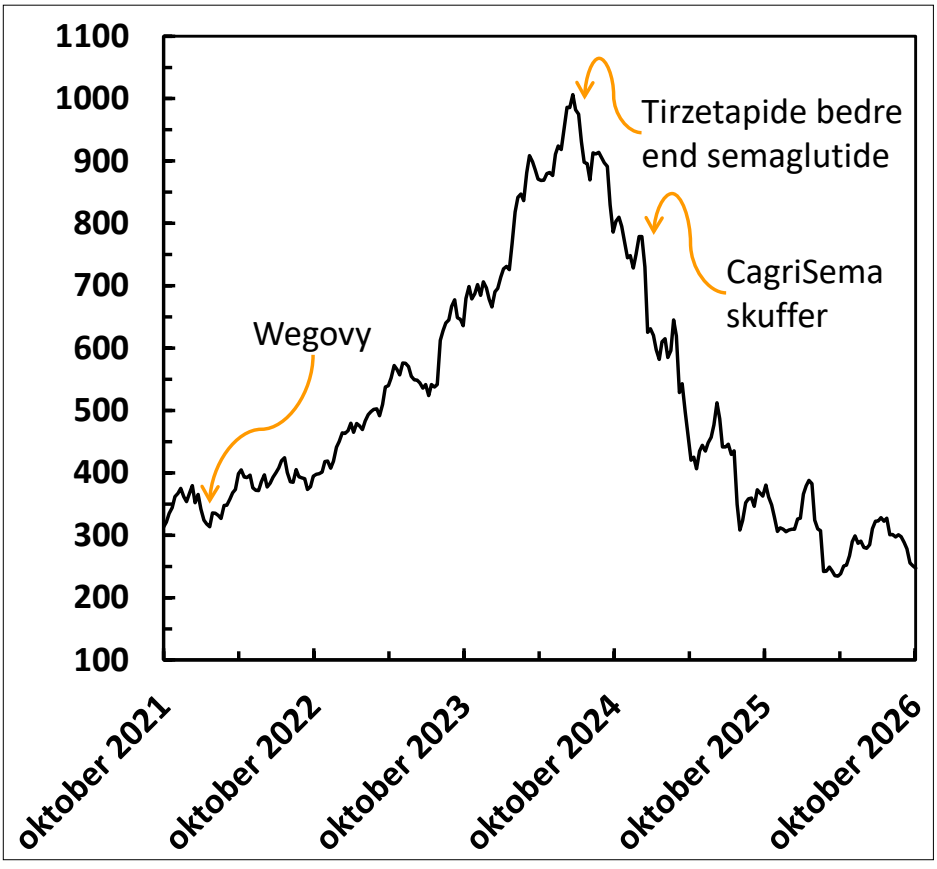
Den 21. september var Novo Nordisk A/S vært for en Capital Markets Day i London, og i den forbindelse annoncerede de, at de skifter navn til Novo, og foretog samtidig en "kovending", så Apis-tyren nu kigger mod højre. På dagen erklærede CEO Mike Doustdar, at Novo frem mod 2030 vil lancere fem blockbuster-lægemidler. Den 20. marts i år udløb Novos europæiske patent, EP 1863839 B1, for blockbusteren Semaglutid, men fedmebehandling er fortsat helt central, og i Europa har Novo fortsat beskyttelse via supplerende beskyttelsescertifikater.

I denne artikel vil jeg belyse udviklingen i GLP-1-baserede lægemidler med udgangspunkt i Novos og Eli Lillys patentaktivitet. Artiklen kan ses som en fortsættelse af min tidligere artikel i Dansk Kemi [1].

GLP-1-området i dag

Den 8. februar 2018 gav European Medicines Agency Novo markedsføringstilladelse for Ozempic, altså Semaglutid, til behandling af diabetes, og 6. januar 2022 fik de lov at markedsføre Semaglutid mod fedme (under navnet Wegovy). Semaglutid er en receptoragonist for glucagon-like-peptid-1-receptoren (og altså et GLP-1-baseret lægemiddel), som har været en enorm succes for Novo, og succesen har været direkte afspejlet i værdien af Novos aktier.

Figur 1 viser udviklingen i kursen for Novos aktier de seneste fem år, og jeg har medtaget enkelte hændelser, der kan have påvirket aktiekursen. Novo er ikke alene på markedet med GLP-1-baseret fedmebehandling, og Eli Lilly opnåede deres markedsføringstilladelse for Mounjaro (der indeholder aktivstoffet Tirzepatid) 15. september 2022. Tirzepatid omtales ofte som bedre end Semaglutid til at opnå vægttab, og tidspunktet for offentliggørelse af et sådant studie [2] er angivet i figur 1. Figur 1 viser også et efterfølgende fald i aktiekursen, som Reuters [3] tilskriver Novos offentliggørelse af resultater for en efterfølger til Semaglutid, CagriSema.



Figur 1. Novos aktiekurs og vigtige hændelser.

Nye GLP-1-produkter

GLP-1 er én blandt flere receptorer, som indgår i signaleringsnetværket mellem tarm og hjerne [4,5], og hvor Semaglutid er agonist for GLP-1-receptoren alene, kan Tirzepatid også binde til receptoren GIP *(glucose-dependent insulinotropic polypeptide)*.

De tidligste patentansøgninger om GLP-1 er fra midten af 1980'erne, og frem til Semaglutid-ansøgningen, WO 2006/097537, har der været mange patentansøgninger om GLP-1-produkter, men tabel 1 sammenfatter udvalgte, nylige patentansøgninger for Novo og Eli Lilly. Tabel 1 viser produktnavne og også hvilke receptorer, produkterne er rettet mod.

Tirzepatid er således et eksempel på en generel trend om at benytte øvrige receptorer end GLP-1 alene, og Eli Lillys interesse i kombinationen af GLP-1 og GIP understreges af, at deres ansøgning om Tirzepatid, WO 2016/111971, blev fulgt op af en yderligere ansøgning, WO 2019/245893, der selv inden for cirka en måned blev fulgt op af endnu en patentansøgning, WO 2020/023386,

Ansøger	Indleveringsdato	Publikationsnummer	Receptorer	Produktnavn
Novo	20. marts 2006	WO 2006/097537	GLP-1	Semaglutid
Eli Lilly	5. januar 2016	WO 2016/111971	GLP-1, GIP	Tirzepatid
Eli Lilly	14. december 2018	WO 2019/125938	GIP, GLP-1, glucagon	Retatrutid
Eli Lilly	14. juni 2019	WO 2019/245893	GLP-1, GIP	
Eli Lilly	22. juli 2019	WO 2020/023386	GLP-1, GIP	
Novo	17. februar 2021	WO 2021/144476	GLP-1 + amylin	CagriSema
Novo	29. oktober 2021	WO 2022/090447	GIP, GLP-1, glucagon	
Novo	17. december 2021	WO 2022/129526	GLP-1, amylin	Amycretin
Eli Lilly	31. januar 2024	WO 2024/163535	GIP, GLP-1, glucagon	
Novo	29. november 2024	WO 2025/114501	GLP-1, GIP, amylin	
Novo	4. juli 2025	WO 2026/008836	GLP-1, GIP	

Tabel 1. Udvalgte patentansøgninger for GLP-1-produkter.

der søger beskyttelse for yderligere GLP-1-GIP-produkter.

Hvor GIP har været en interessant receptor for især Eli Lilly, har Novo også haft fokus på amylin, for eksempel med produktet CagriSema, der søges beskyttet via WO 2021/144476. Hvor Tirzepatid er ét molekyle, omfatter CagriSema to særskilte molekyler, Semaglutid og Cagrilintid, der er en agonist for amylinreceptoren. Selvom Reuters rapport [3] udtrykte en negativ effekt på Novos aktiekurs, var CagriSema faktisk mere virkningsfuld end Semaglutid alene. I WO 2022/129526 søger Novo patentbeskyttelse for en opfølger til CagriSema, Amycretin, der er ét molekyle rettet mod GLP-1 og amylin. Amycretin omtales også med navnet Zenagamtid. En efterfølger til Amycretin (beskrevet i WO 2025/114501) binder også GIP.

Tirzepatid har haft flere år på markedet, men Eli Lilly søger også beskyttelse (via WO 2019/125938) for produktet Retatrutid, som de endnu ikke har markedsføringstilladelse til. The New England Journal of Medicine kunne i slutningen af september rapportere om yderst virksomme effekter i fedmebehandling i fase 3-studier med Retatrutid [6]. Retatrutid binder til GLP-1 og GIP, men også til glucagon, hvorfor det omtales som en triple-agonist. Både Eli Lilly og Novo har efterfølgende patentansøgninger, hhv. WO 2024/163535 og WO 2022/090447, rettet mod triple-agonister.

Patentkrattet i GLP-1-området

Ud fra en overfladisk betragtning er der et stort overlap i beskyttelsen søgt via patentansøgningerne i tabel 1, men Eli Lilly og Novo må formodes at have forventninger til, at de kan opnå en fornuftig beskyttelse via de enkelte patentansøgninger, og tabel 1 antyder dermed, at GLP-1-området anses for yderst værdifuldt. Det hører dog med, at nogle af ansøgningerne er indsendt så kort efter hinanden, at de tidligere ansøgninger ikke har været offentliggjort før indsendelse af de efterfølgende ansøgninger, således at de tidligere ansøgninger ikke fuldt ud udgør kendt teknik for de efterfølgende.

GLP-1/GIP- og triple-agonister udgøres af peptider med cirka 30-40 aminosyrer. Peptidmolekyler af denne længe syntetiseres typisk, og dermed er der mulighed for at indsætte unaturlige aminosyrer i sekvenserne og i øvrigt variere sekvensen i forhold til tidligere varianter. Ud over variationer i aminosyresekvenserne har alle de nye GLP-1-produkter forskellige sidekæder koblet på peptiderne. Disse sidekæder tjener til at forlænge halveringstiden i kroppen ved især at binde til albumin.

Ved at variere peptidernes aminosyresekvens og de påsatte sidekæder er der gode muligheder for, at patentansøgningernes molekyler er nye, og hvis der kan vises kliniske effekter, kan der oftest argumenteres for, at de nye varianter ikke er nærliggende, da der sjældent er noget, der peger i retning af, at specifikke detaljer giver en klinisk effekt.

Vigtigheden af patentbeskyttelsen for Novo og Eli Lilly understreges af antallet af patentansøgninger inden for tilsyneladende nært beslægtede områder, men også af ansøgningernes indhold. Semaglutid blev beskrevet i sin ansøgning med tre aminosyresekvenser, hvor Tirzepatid-ansøgningen omfattede 11 aminosyresekvenser. Eli Lillys efterfølgende ansøgning, WO 2020/023386, omfatter ikke færre end 396 aminosyresekvenser. Novos ansøgning om Amycretin omfatter 256 aminosyresekvenser, og den efterfølgende ansøgning, WO 2025/114501, har 242 aminosyresekvenser. Eli Lillys seneste triple-agonist-ansøgning, WO 2024/163535, topper dette ved at indeholde 1245 aminosyresekvenser. Med de mange aminosyresekvenser kan Novo og Eli Lilly sigte efter at kunne indsende afdelte ansøgninger og derved udbrede patentbeskyttelsen.

Det ligner nu, at Novo og Elli Lilly kan anlægge tætte "patentkrat" for hinanden, og de kan få megen fornøjelse af at angribe patenterbarheden af hinandens opfindelser i forsøg på at skaffe sig af med patenterne eller hindre deres udstedelse.

Molekylerne beskrevet i de nyeste ansøgninger er fortsat tidligt i kliniske forsøg, men det må være et godt bud, at Mike Doustdars fem kommende blockbuster-lægemidler omfatter GLP-1-produkter og findes inden for fedmebehandling.

E-mail:
Anders Heebøll-Nielsen:
anders.heeboll-nielsen@awa.com

Referencer

1. A. Heebøll-Nielsen, Patenter for Semaglutid og andre GLP-1-analoger, Dansk Kemi, 105, nr. 6, 2024, pp. 14–16.
2. Rodriguez *et al*., Semaglutide vs Tirzepatide for Weight Loss in Adults With Overweight or Obesity, JAMA Intern Med. 2024; 1849: 1056–1064. doi:10.1001/jamainternmed.2024.2525.
3. Reuters, Novo Nordisk shares plunge after CagriSema obesity drug trial disappoints, 20. december 2024, https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/novo-nordisks-next-gen-obesity-drug-cagrisema-achieves-lower-weight-loss-than-2024-12-20/.
4. de Graaf *et al.*, Glucagon-Like Peptide-1 and Its Class B G Protein-Coupled Receptors: A Long March to Therapeutic Successes, Pharmacol Rev 68:954–1013, October 2016.
5. J. Juul Holst, og F. Sass, Hvor kommer GLP-1-receptor agonisterne (Ozempic, Wegovy) fra? Dansk Kemi, 105, nr. 6, 2024, pp. 11-13.
6. Jastreboff *et al.*, Retatrutide, a Triple Hormone Receptor Agonist, for Treatment of Obesity, The New England Journal of Medicine, 29. september 2026, DOI: 10.1056/NEJMoa2604169.