

Ökat fokus på CAN10

CAN10 verkar i viktigt medicinskt fält

Cantargia har sedan årsskiftet levererat flera viktiga publikationer om CAN10, bolagets nya antikropp mot IL-1 RAP. Substansen befinner sig i fas 1 sedan förra året och testas just nu i stigande dos på friska deltagare. Under hösten ska studien inleda en andra etapp och inkludera sexton psoriasis-patienter för att etablera preliminärt proof-of-concept för anti-inflammatorisk behandling.

I dagsläget har ledningen inte avgjort mot vilken sjukdom som utvecklingen av CAN10 ska inriktas. Systemisk skleros, en allvarlig autoimmun bindvävssjukdom, och hjärtmuskelinflammationen utpekade som huvudområden.

Aktiviteter inom Inflammation & Immunology

CAN10 utvecklas inom fältet Inflammation & Immunology (I&I) där olika mindre indikationer drar till sig stadigt stigande intresse. Fältet är mindre konkurrensutsatt än onkologi och bjuder på något mindre utmaningar för att lyckas. Ett exempel är Avalo Therapeutics som nyligen tog in 185 MUSD för att finansiera utvecklingen i fas 2b av en antikropp mot IL-1beta inom inflammatorisk hudsjukdom.

Cantargia argumenterar för att den bredare verkningsmekanismen för CAN10, som blockerar fler inflammatoriska signalvägar än konkurrerande substanser, skulle kunna ge starkare terapeutisk effekt.

Inga nyheter om PANFOUR

Cantargia fortsätter samtidigt att söka finansiering till sin främsta tillgång, cancersubstansen nadunolimab. En fas 2b-studie kallad PANFOUR är planerad att inledas i år. I dagsläget bedrivs en mindre, randomiserad studie med nadunolimab inom trippel-negativ bröstcancer (TRIFOUR) vid spanska kliniker.

Vi tolkar frånvaron av nyemission så här långt som att bolaget undersöker flera vägar för att finansiera projektet, t ex ett licensavtal eller riskdelning. Samtidigt fortsätter vi att se en företrädesemission i år som huvudscenario.

Stora värden på spel, motiverat värde 9,2 SEK

Cantargias operativa kostnader minskade mer än förväntat i årets första kvartal efter tydligt lägre klinisk aktivitet. Kassen uppgick till 143 miljoner SEK efter kassaförbrukning under kvartalet om 52 miljoner SEK. Kassen bör tillåta bolaget att invänta preliminära TRIFOUR-data i slutet av året innan PANFOUR-finansiering söks.

I väntan på mer klarhet kring finansiering av PANFOUR-studien och av fas 2-programmet behåller vi ett huvudscenario med licensaffär först 2026. Motiverat värde 9,2 kronor upprepas.

Cantargia

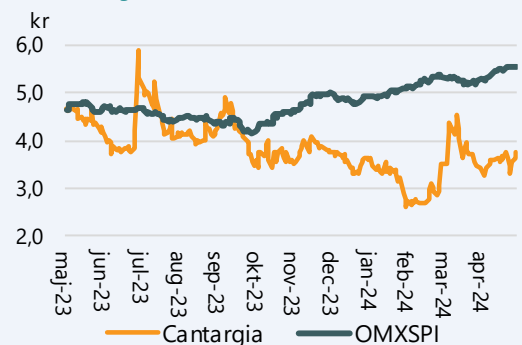
Analys

Datum 28 maj 2024
Analytiker Sten Westerberg

Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande Magnus Persson
Vd Göran Forsberg
Noteringsår 2015
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker CANTA
Aktiekurs, kr 3,5
Antal aktier, milj. 183,7
Börsvärde, mkr 650
Kassa, mkr 143
Motiverat värde, kr 9,2
Nästa rapport 2024-08-28

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, Mkr

	2023	2024p	2025p	2026p
Intäkter, riskjust.	0	0	0	400
F&U-kostnader	-273	-173	-275	-275
Res f skatt	-280	-183	-290	108
Vinst per aktie	-1,5 kr	-1,0 kr	-1,6 kr	0,6 kr
Likvida medel	195	115	195	303
Nyemission	59	125	400	0

Källa: Bolaget, Analysguidens prognoser

Motiverat värde är en uppfattning om vad bolaget borde vara värt givet Analysguidens huvudscenario. Det är inte samma sak som att aktiekursen ska spegla detta värde.

CAN10 på väg mot nya data

Cantargia utforskar olika sätt att påverka det viktiga och komplexa interleukin-1 systemet, som inkluderar sex olika pro-inflammatoriska cytokiner: IL-1a, IL-1b, IL-33, IL-36a, IL-36b och IL-36γ. Bolagets angreppsvinkel är att påverka systemet via interleukin-1 receptor accessory protein (IL-1 RAcP), en så kallad coreceptor till IL-1. Bolagets projekt CAN10 verkar på alla dessa cytokiner och kan sägas vara en bred hämning av det pro-inflammatoriska IL1-systemet.

Till skillnad från den mer potenta substansen nadunolimab ska CAN10 inte framkalla direkt celledöd (ADCC, antibody-drug cellular cytotoxicity). CAN10 har dokumenterats prekliniskt inom det medicinska fältet Inflammation & Immunology. Studierna har varit inriktade mot bindvävssjukdomen systemisk skleros och myokardit, hjärtmuskelinflammation.

CAN-10 dokumenteras i dagsläget i sin första humanstudie på friska frivilliga. Studien verkar löpa enligt plan och relativt snabbt framåt. Totalt ska 64 friska frivilliga inkluderas i den första etappen som testar stigande singeldos (SAD, single-ascending doses). Upprepade doser kommer inte testas på friska deltagare i denna del av studien.

Studiens primära effektmått är som vanligt i fas 1 säkerhet och i andra hand studeras en rad farmakokinetiska mått och biomarkörer. Bland annat undersöker prövningsledaren hur substansen binder till målproteinet IL1 RAP och om bindningen är dosberoende. Första deltagare i studien behandlades i september förra året.

Det är inte känt vilka doser som testats i studien så här långt. I toxikologiska studier på djur under 2022 testades CAN10 med intravenös administrering under sex veckor vid dosnivåer upp till 50 mg/kg.

Liten grupp av psoriasis-sjuka i fas 1

I den andra och avslutande delen av studien ska sexton personer med mild till måttlig plaque-psoriasis testas med upprepade och stigande doser av CAN10 (MAD, multiple-ascending doses). Denna del av studien kan ge viktiga besked både om antikroppens säkerhet och effekt.

Ledningen räknar med behandlingsstart för psoriasis-patienter i Q3, vilket inte lämnar mycket plats för försening av den första delen. Förloppet i studien verkar så här långt ha varit snabbt med de första fyra nivåerna av singeldos på friska deltagare avklarade i januari. Studien genomförs av det tyska CRO-bolaget CRS, som uppger sig vara särskilt inriktat på first-in-human studier.

I den andra delen övergår studien till subkutan administration, vilket i regel ger upphov till hudreaktioner vid själva injektionsstället.

Psoriasis är inte den utvalda målgruppen inför fas 2, men ett försök att erhålla mekanistisk data på inflammatoriska biomarkörer, som sedan kan tolkas som ett preliminärt proof-of-concept för CAN10. Vi räknar med att första data på säkerhet i psoriasis-gruppen kan meddelas före årets slut och att data på inflammatoriska biomarkörer presenteras under första halvan av 2025.

Inriktning i fas 2 återstår att bestämma

Cantargia har tidigare klargjort att bolaget avser att påbörja en fas 2-studie för patienter med den inflammatoriska bindvävssjukdomen systemisk skleros så snart fas 1-studien är avslutad. Bolaget saknar finansiering för detta steg. I ett tidigare skede kommunicerade bolaget att huvudplanen för CAN10 var att inrikta projektet antingen mot hjärtmuskelinflammation (myokardit) eller systemisk skleros.

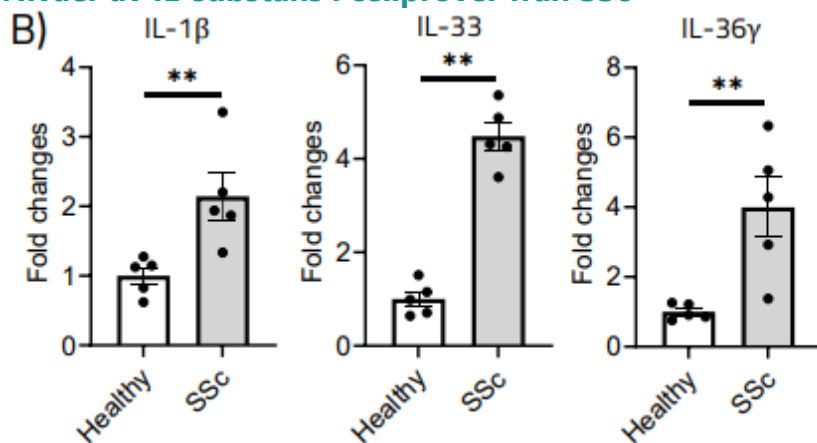
Systemisk skleros är en sällsynt sjukdom som drabbar ca 20 personer per 100 000 invånare¹. I USA uppskattas ca 100 000 personer lida av sjukdomen, som i dagsläget saknar effektiva behandlingsmetoder.

Sjukdomsförloppet utgörs av en komplex systemisk autoimmun reaktion som ger upphov till försämrad blodcirkulation och ökad bindvävsproduktion i hud och inre organ, framför allt i mag-tarmkanalen, lungorna, hjärtat och njurarna.

Cantargia har visat fördelaktiga effekter av IL1RAP-blockad i tre olika djurmodeller för systemisk skleros där behandling med en modifierad CAN10 minskade hud- och lungfibros samt normaliserade nivåerna av flera viktiga biomarkörer för sjukdomen i biopsier från djuren.

Bolagets forskare har också visat att IL1RAP och de tre olika IL1RAP-beroende vägarna är uppreglerade i hudprover från patienter med systemisk skleros jämfört med hos friska individer. Cantargia har också publicerat data som stöder valet av psoriasis-patienter i fas 1-studien, en population som inte studeras vidare i fas 2.

Nivåer av IL-substans i cellprover från SSc



Källa: Distler et al; Combined blockade of IL-1, IL-33 and IL-36 signaling by targeting IL1RAP; poster at Systemic Sclerosis World Congress (2024)

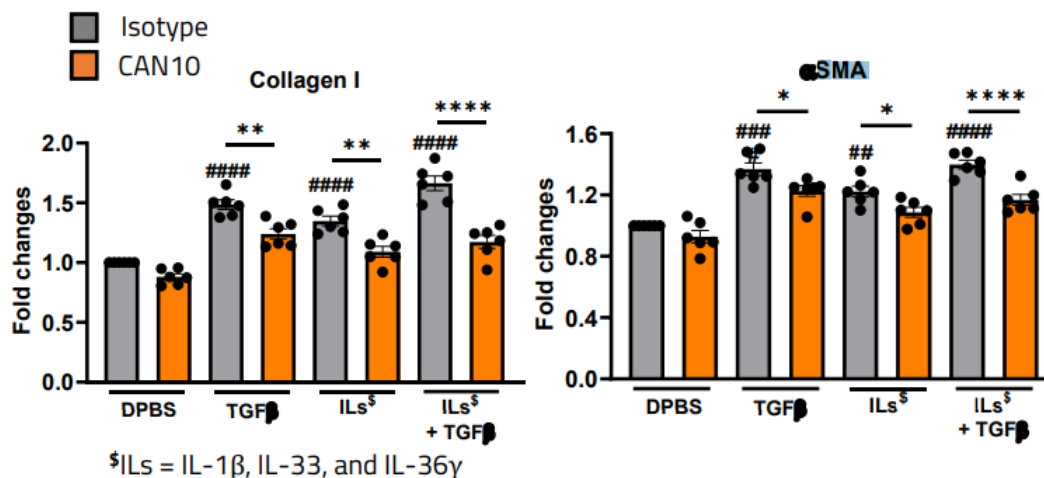
Diagrammet ovan visar cellprover från patienter med sjukdomen systemisk skleros (SSc). Olika cytokiner i IL-1 systemet är tydligt överuttryckta i proverna, vilket styrker att en behandling inriktad mot IL-1 RAP skulle kunna hejda sjukdomens förlopp.

I diagrammet nedan från samma poster, finansierad av Cantargia, visar forskarna att tillsats av CAN10 i fibroblaster från hud på SSc-patienter sänkte nivåerna av olika IL-1 medierade cytokiner (IL-1b, IL-33 och IL-36g). Forskarna konkluderar att CAN10 har potential

¹ Baird et al; Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(7):3121-3133.

att behandla fibrotiska och inflammatoriska tillstånd som tex systemisk skleros.

CAN10-effekt på cytokiner i hudprover från människa



Källa: Distler et al; Combined blockade of IL-1, IL-33 and IL-36 signaling by targeting IL1RAP; poster at Systemic Sclerosis World Congress (2024)

Nytt område omnämns i Q1-rapport

Bland andra möjliga framtida inriktningarna för CAN10 nämns i Q1-rapporten hudsjukdomen hidradenitis suppurativa, HS. Bolaget refererar till publicerad effektdata för Boehringer-Ingelheims antikropp spesolimab vid behandling av HS.

Symptom vid HS är smärtsamma, djupa inflammerade lesioner runt svettkörtlarna, vanligtvis i armhålorna, ljumskarna, magen och/eller skinkorna. Orsaken till denna inflammatoriska reaktion är till stor del okänd.

Spesolimab är en anti-IL-36-receptor antikropp, en av de olika signalvägar som CAN10 verkar på. Spesolimab är framtaget av Boehringer Ingelheim, har redan lanserats av inom en psoriasis-indikation men väntas bredda sin användning till flera auto-inflammatoriska sjukdomar över tiden. av forskning. Spesolimab testas i fas 2 som behandling av HS. Även Abbvie utvecklar en antikropp för behandling av HS, lutikizumab, som efter lyckosamt utfall i fas 2-studie ska testas i en stor fas 3-studie.

Lutikizumab (ABT-981) är en anti-interleukin (IL) 1 α /1 β -antagonist med dubbla variabla domäner som undersöks vid flera immunmedierade sjukdomar, inklusive HS och ulcerös kolit. Abbvie hänvisar till att både IL 1 α och 1 β är förhöjda i HS, vilket diskuteras av andra forskare (se nedan).

Finansiering av nytt HS-projekt i fas 2b

Nyligen meddelade det amerikanska bioteknikbolaget Avalo Therapeutics att man förvärvat ett startup, AlmataBio, för 22 miljoner USD plus framtida milstolpar. AlmataBio har utvecklat en antikropp mot IL-1b, som gör anspråk på best-in-class baserat på fas 2a-resultat. Avalo följde upp förvärvet med en kapitalanskaffning på 185 miljoner USD för att kunna ta substansen genom en större fas 2b-studie.

Potentiell mekanistisk fördel för CAN10

Cantargias tes är att en substans med en bred verkningsmekanism i IL-1 systemet, som CAN10, skulle kunna ha en terapeutisk fördel jämfört med substanser som inriktar sig på en enda cytokinväg, som t ex spesolimab. Denna syn upprepas i en forskarartikel om CAN10 publicerad i Cell Report tidigare i år². Forskarna hänvisar till egenskaper i IL1-systemet, såsom redundans mellan olika signalvägar, delningen av receptorer och ligander, pleiotropi hos cytokinerna (att de styr uttryck av flera olika egenskaper) samt att återkopplingarna i immunsvaret är mångfacetterade.

Vad vi kan se för forskarna inget resonemang om att en bred verkningsmekanism av samma skäl som ovan kan löpa större risk för framkallande av biverkningar. Historiskt sett har mer begränsade verkningsmekanismer och måltavlor varit i fokus vid läkemedelsutveckling. Vi noterar att Avalo beskriver IL-1a som verkningslöst i behandling av HS. Avalo hänvisar till en fas 2b-studie med en antikropp mot IL-1a, bermekimab, som inte kunde uppvisa effekt mot placebo i patienter med måttlig till allvarlig hidradenitis suppurativa.

Vi uppfattar denna beskrivning av IL-1a som kontroversiell, inte minst mot bakgrund av Abbvies projekt lutikizumab. Vi konstaterar också att den positiva uppmärksamheten kring IL-1b gynnar alla bolag som är aktiva inom detta fält, som tidigare fick negativ uppmärksamhet efter Novartis svårigheter att visa effekt inom onkologi med canakinumab.

Den ökade aktiviteten inom I&I gör att vi ser en chans för Cantargia att nå ett licensavtal för CAN10 efter att bolaget presenterat effektdata från psoriasis-patienterna i fas 1. Vi tror dock att ett starkt avtal måste invänta fas-2 data som dröjer ytterligare något år.

Pipeline med nadunolimab och CAN10 i klinik



Källa: Cantargias årsredovisning

² Fields et al; Cell Report, doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114099

Cantargia fördjupar PDAC-data

Efter bolagets Q1-rapport har Cantargia skickat ut meddelande om presentation av ny data på nadunolimab den 1 juni på American Society of Oncology (ASCO). Datan visar att nadunolimab i kombination med cellgifter i PDAC-patienter gav upphov till färre neuropatier vid högre dos av nadunolimab, vilket kan indikera att antikroppen har en skyddande effekt mot denna biverkan.

Neuropati är en allvarlig biverkan vid behandling med flera typer av cellgifter, t ex paclitaxel. De huvudsakliga symptomen är svaghet, smärta och domningar i händer och fötter. Neuropati kan leda till att pågående behandling avbryts i patienter trots effektiv antitumöraktivitet.

I den icke-placebo kontrollerade CANFOUR-studien kunde forskarna konstatera att den lägre dosen av nadunolimab (1 mg/kg) orsakade neuropati hos 60 procent av patienterna med en mediantid på 112 dagar efter behandlingsstart. Vid 2,5 mg/kg eller högre hade enbart 36 procent någon grad av neuropati och mediantiden till neuropati uppnåddes inte.

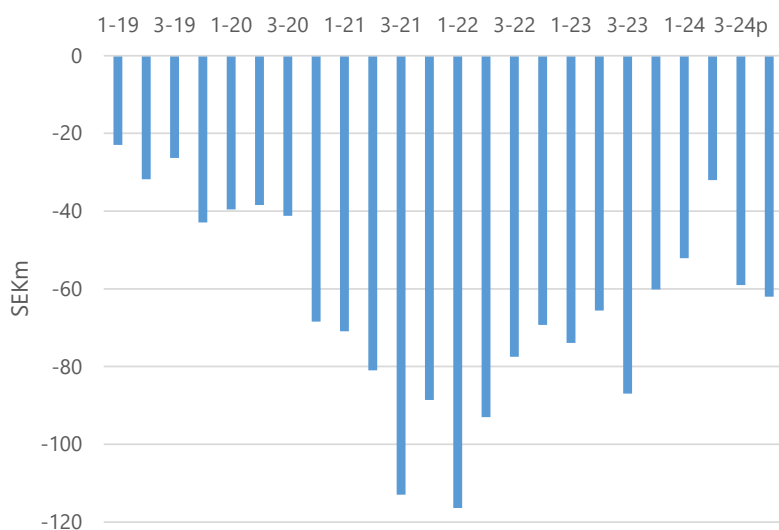
Mekanismen bakom cellgiftsinducerad neuropati hänger ihop med skadade nervceller och neuroinflammation, där signalering via IL-1 kan vara en viktig komponent. Eftersom nadunolimab blockerar IL-1-aktivitet, har nadunolimab potential att motverka neuropati vid behandling med cellgifter.

Eftersom dosen 2,5 mg/kg dessutom antas ha en bättre antitumör-effekt i PDAC skulle denna profil kunna stärka Cantargia i argumentationen för en högre dos i den kommande fas 2-studie. Denna positiva effekt på biverkningsprofilen ska sedan vägas mot den negativa effekt som i någon mån har observerats för en annan biverkning, så kallad neutropeni.

Finansiell diskussion och värdering

Cantargias kassaförbrukning fortsatte att sjunka i Q1. Minskad klinisk aktivitet ledde till en 47-procentig nedgång i FoU-kostnaderna till 38 miljoner SEK. Kassen vid kvartalets utgång var 143 miljoner SEK, 52 miljoner lägre än vid årsskiftet. Ledningen räknar med att kassen ska tillåta bolagets nuvarande verksamhet i ytterligare 12 månader, vilket förutsätter fortsatt låg aktivitet inom de kliniska projekten. I vårt huvudscenario räknar vi med att bolaget kan invänta TRIFOUR-data i slutet av året innan en företrädesemission på 125 miljoner SEK annonseras i Q4.

Kassaförbrukning per kvartal, 2019-2024p



Källa: Cantargia, Analysguidens prognoser

I ett alternativt scenario spekulerar vi att en utlicensiering av CAN10 skulle dryga ut kassen med 50–100 miljoner SEK, vilket dock inte löser hela finansieringen av PANFOUR-studien. Bolaget har också möjlighet att söka en riskspridning och ta in en partner till PANFOUR-studien, som baserar sig på de positiva data som Cantargia har genererat på patienter med bukspottkörtelcancer i fas 2a.

Den framväxande mängden av data i viktiga cancerindikationer bör göra att ett starkt licensavtal för nadunolimab möjligt senast 2026. Vi tror att bolaget kan nå en down-payment på minst 100 MUSD, en höjning av tidigare antagande om 50 MUSD. Eftersom vi ser 40 procentig sannolikhet för ett positivt utfall i PANFOUR har vi inkluderat 400 MSEK för intäkter under 2026.

Vi behåller vårt basscenario som ger ett motiverat värde på 9,2 kronor per aktie. Denna värdering har satt ett värde på 1,9 kronor för CAN10, motsvarande 600 miljoner SEK. Denna värdering implicerar god avkastning på bolagets investeringar i substansen.

Summering av Cantargias projektvärden (SEK/aktie)

	Projekt- värde (Mkr)	SEK/ aktie	Topp- försäljning (USDbn)	Sannolikhet att lyckas (LOA)	WACC
PDAC	1 749	5,5	2,1	24%	15%
TNBC	415	1,3	2,0	10%	15%
NSCLC	100	0,3	0,7	9%	15%
CAN10	600	1,9		9%	15%
Avdrag underskott	450	0,3			
Administration	-28	-0,1			
Summa		9,2			
<i>Beräknat på antal aktier (mln)</i>		<i>318,9</i>	<i>efter nyemissioner 2024-25</i>		
<i>Nuvarande antal aktier (mln)</i>		<i>183,7</i>			

Analysguidens prognoser

Antagande NPV-kalkyl för nadunolimab

	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2029p	2030p	2031p	2032p
Kliniska investeringar nadunolimab (MSEK)	-139	-178	-116	-212	-292	-292	0	0	0
Pankreatiskt adenocarcinom (PDAC)	Fas 2b/3/registration								
Globalt antal fall per år, mln	0,55								
varav aktuella för nya läkemedel	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27
Andel nadunolimab		0%	0%	0%	0%	2%	4%	6%	7%
<i>motsvarande antal behandlingar</i>		0	0	0	0	5 490	10 980	16 470	19 215
Pris per behandling (USD)	100 000	100 000	101 000	102 010	103 030	104 060	105 101	106 152	107 214
<i>Årlig inflation</i>	1%								
Försäljning, PDAC (MUSD)						571	1 154	1 748	2 060
Möjliga milestone (MUSD)	425	0	100	0	75	0	0	100	0
Faktor riskjustering		1,00	0,45	0,27	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24
Royalty 15%		0	0	0	0	86	173	262	309
Totala PDAC-intäkter, riskjusterat i MSEK		0	450	0	182	208	421	880	751
<i>Intäkter, nuvärdesjusterat i MSEK</i>		0	269	0	82	81	142	257	190
Summa, MSEK	1 749								
Trippelnegativ bröstcancer (mTNB)	Fas 2	Fas 3		Reg./Lansering					
Globalt antal fall per år, miljoner	2								
varav aktuella för läkemedel (mln)	0,5			0,50	0,50	0,49	0,49	0,48	0,48
<i>Årlig ökning av nya fall</i>			-1%	-1%	-1%	-1%	-1%	-1%	-1%
Andel av nya fall nadunolimab				0%	0%	1%	2%	4%	5%
<i>motsvarande antal behandlingar</i>				0	4 901	9 703	19 212	23 775	23 537
Pris per behandling (USD)	75 000			75 000	76 500	78 030	79 591	81 182	82 806
<i>Årlig inflation</i>	2%								
Försäljning, TNB (MUSD)					382	772	1 560	1 969	
Möjliga milestone (MUSD)	325	0	0	0	0	100	0	100	0
Faktor riskjustering				0,24	0,12	0,10	0,10	0,10	0,10
Totala TNB-intäkter, riskjusterat i MSEK		0	0	0	0	140	89	276	227
<i>Intäkter, nuvärdesjusterat i MSEK</i>		0	0	0	0	54	30	80	57
Summa, MSEK	415								
Försäljning, NSCLC						200	300	400	
Total försäljning nadunolimab (MUSD)					0	954	2 126	3 608	4 429
	TNB	PDAC							
SEK/USD	10,0	10,0							
Antagen WACC	15%	15%							
Skattesats	20%	20%							
Framgång fas 2a	80%	100%							
Framgång fas 2b	30%	45%							
Framgång fas 3	50%	60%							
Regulatorisk framgång	80%	90%							
Sannolikhet att lyckas	10%	24%							
Antal aktier (mln)	183,7	183,7							
Antal aktier, utspätt	318,9	318,9							

Appendix - PANFOUR på väg mot start i år

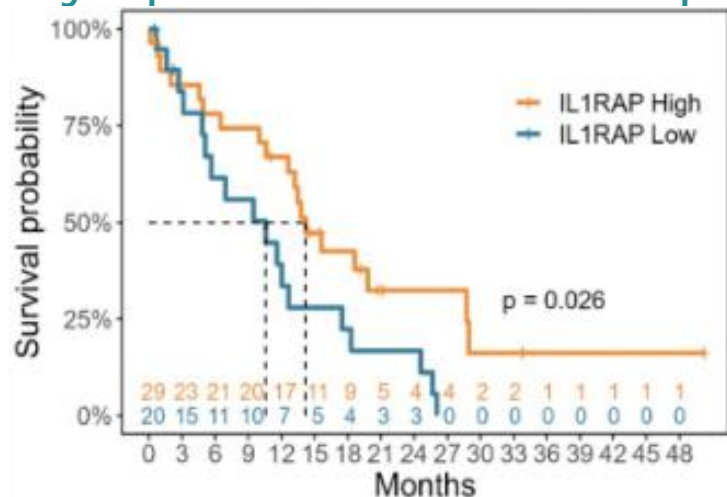
Cantargia fortsätter planeringen av en proof-of-concept (POC) studie för nadunolimab i patienter med metastaserad bukspottkörtelcancer (mPDAC, metastaserad pankreatiskt adenocarcinom). Studien har döpts till PANFOUR och godkändes nyligen av FDA. Ansökan för den europeiska kontinenten är också inlämnad och den ambitiösa planen är att starta behandling av den första patienten redan kring halvårsskiftet.

En fas 2b-studie omfattande minst 150 PDAC-patienter uppskattar vi kostar minst 250 MSEK. Vid årsskiftet uppgick bolagets kassa till 195 MSEK, vilket ska ställas i relation till en kassaförbrukning under 2023 på 287 MSEK. I bokslutskommunikén uppges att nuvarande kassa ska räcka in i 2025, vilket innebär en fortsatt nedtrappning av pågående FoU-program.

Studien kan bli den första randomiserade fas 2-studie med nadunolimab som är tillräckligt stor för att kunna ge ett säkert svar på om antikroppen har effekt jämfört med placebo. För att lyckas med denna plan måste ledningen hitta finansiering som räcker för att driva studien åtminstone till en första milstolpe, en utläsning av progression-free survival (PFS) hos de första sextio behandlade patienterna. Vi bedömer att denna milstolpe i bästa fall kan delges i slutet av 2025 och att PANFOUR efter ett positivt utfall kan expandera med ytterligare ca 100 patienter.

Den gamla gyllene regeln att en studie ska vara fullt finansierad under hela perioden för att kunna starta inklusion av patienter har luckrats upp i dagens mer krävande finansieringsklimat. Myndigheter och deltagande kliniker kan i vissa fall acceptera halvt finansierade studier med kapital som räcker fram till första milstolpen, där ett nytt beslut om studiens inriktning kan tas.

Diagram på överlevnad i urval av CANFOUR-patienter



Källa: American Society of Oncology, 2023

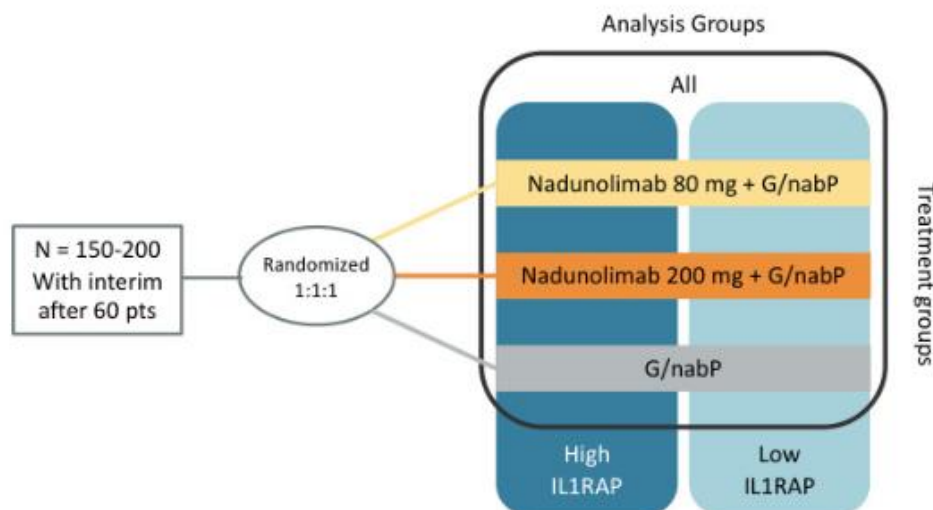
Denna form av mjukare, adaptiv finansiering är mer vanlig inom högriskområden som onkologi där sannolikheten att lyckas med proof-of-concept är lägre än inom andra sjukdomar. Det är i dagsläget helt enkelt svårt att hitta investerare som förbinder sig att stödja en stor fas 2-studie ända till den slutliga utläsningen utan att under studiens lopp bocka av milstolpar. Även inom utveckling av sälläkemedel har denna etappvisa finansiering vunnit gehör, t ex hos Abliva som finansierar sin fas 2/3-studie i etapper.

Vi räknar med 40-procentig sannolikhet att PANFOUR kan slutföras på ett positivt sätt och övergå i en registreringsgrundande del.

PDAC prioriteras framför NSCLC

Vi konstaterar att Cantargia fortsätter att prioritera PDAC-indikationen över icke-småcellig lungcancer (NSCLC), som utmärker sig med hård konkurrens och ett skiftande behandlingsläge. Samtidigt är PDAC en mer svårbehandlad och aggressiv sjukdom med patienter som inte registrerar tillfrisknande (CR, complete responses), alltså att tumören krymper till osynlighet eller försvinner. Inga av de sjuttiofyra behandlade PDAC-patienterna i CANFOUR-studien har noterat CR medan två patienter av totalt trettiofyra som behandlats med nadunolimab mot lungcancer uppvisat olika grader av tillfrisknande.

Planerad design av PANFOUR-studien



Källa: Cantargias telefonkonferens

Samtidigt visade bolaget upp data i slutet av förra året där två av alla PDAC-patienter hade varit under behandling i minst 36 månader efter start, vilket är en lång överlevnad i denna svårt sjuka grupp. Cantargia har också omfattande data på tumörbiologi och biomarkörer i PDAC-patienter. Utöver CANFOUR-studiens sjuttiofyra deltagare har nadunolimab även testats i den mindre CAPAFOUR-studien, som hann inkludera arton PDAC-patienter innan den stängdes i förtid.

Särskilt intressanta är resultaten i CANFOUR som visar att patienter med höga nivåer av IL-1 RAP, den proinflammatoriska måltavlan för nadunolimab, har längre överlevnad jämfört med patienter med låga nivåer av IL-1 RAP (14,2 månader vs 10,6; $p=0,026$). I tabellen på föregående sida visar data att orange kurva når 14,2 månaders

överlevnad när hälften av patienterna (50 procent) har avlidit eller censurerats.

PANFOUR drar nytta av data på biomarkör

I PANFOUR-studien ska IL-1 RAP fungerar som biomarkör och patienter ska värderas efter utfallet i respektive grupp. Studiens design finns återgiven ovan. De dosnivåer som är aktuella är så kallade *flat doses*, 80 mg och 200 mg, som inte justeras efter patientens vikt. I stora drag överensstämmer doseringen med bröstcancerstudien TRIFOUR, som inledde behandling på 1 mg/kg och nu har ökat till 2,5 mg/kg. Vi tolkar dosen 1 mg/kg i kombination med cellgifter som den farmakokinetiskt lägsta möjliga dosen för att visa effekt, tydligt under den kombinationsdos på 7,5 mg/kg som i CANFOUR visade ett fall av DLT (dose-limiting toxicity) inom neutropeni. I monoterapi testades nadunolimab ända upp till 15 mg/kg.

Efter DLT-observationen talade bolaget om 5 mg/kg som fas 2-dos, men i diskussionerna med FDA inför den nu planerade fas 2b-studien har i stället 1 mg och 2,5 mg/kg slagits fast. Dessa diskussioner har skett mot bakgrund av FDA-projektet OPTIMUS, som sätter stort fokus på biverkningar inom onkologi-studier och som därför verkar ha valt bort 5 mg/kg.

Vi konstaterar samtidigt att det utgör en viktig innovation att FDA godkänner en biomarkör för utläsning av PANFOUR-studien. Denna innovation kan tillåta oss att ha en sannolikhet på 40 procent för att studien lyckas trots den långa rad av misslyckanden som drabbat biologiska läkemedel inom PDAC-området, antingen som monoterapi eller i kombination.

Andra projekt radar upp sig

Trots svårigheten att lyckas inom PDAC-området fortsätter ändå flera bolag att utveckla läkemedel för metastaserat pankreatiskt adenocarcinom. Nyligen rapporterade det svenska forskningsbolaget Alligator resultat på femtiosju patienter från fas 2a-studien OPTIMIZE-1. Studien innehöll ingen placebo-kontroll men visade en genomsnittlig överlevnad på 14,3 månader och ett objektiva tumörsvaret på 40 procent, vilket är i linje med eller marginellt överträffar Cantargias data på selekterade patienter med IL-1 RAP.

Alligators antikropp studeras i kombination med cellgifterna FOLFIRINOX, som redan i utgångsläget har en längre överlevnad stand-alone (Overall Survival, OS) jämfört med cellgifterna Gemcitabine-Abiraxone som nadunolimab kombineras med. FOLFIRINOX har i fas 3-studier visat 11 månaders OS jämfört med 9 månader för Gem-Ab.

Alligator hoppas kunna inleda en fas 3-studie med sin anti-CD40 mitazalimab under 2025, trots att bolaget saknar randomiserade data. Enligt Alligator har FDA medgivit att OPTIMIZE-1 ska fungera som tillräcklig förberedelse för en registreringsgrundande fas 3-studie, trots att ingen placebo-kontroll ingick och att dos-prövning baserar sig på historiska monoterapi-studier. Vi spekulerar i att Alligator trots allt kan behöva starta med två doser i sin

registreringsgrundande studie, men att bolaget ändå tycks ha ett försprång till Cantargia.

Nytt preparat nyligen godkänt för obehandlade

Tidigare i år godkändes också Onivyde (liposomal irinotecan, Ipsen) som nytt första linjens alternativ för patienter med metastaserad PDAC. Det är första gången på mer än tio år som en ny första linjens behandling av avancerad bukspottkörtel har godkänts. Trots upprepade försök från industrin i fas 2 och fas 3 har misslyckanden radat upp sig, bland annat för de annars så framgångsrika checkpoint-inhibitorerna (t ex Mercks Keytruda).

Onivyde är baserat på ett gammalt småmolekylärt läkemedel, irinotecan, i en ny liposomal formulering. Onivyde är sedan 2015 godkänt i USA för att behandla PDAC-patienter som inte längre svarar på tidigare förstahandsval med gemcitabin-baserade kombinationer. Onivyde i kombination med cellgifter uppvisade i en 770 patienter stor fas 3-studie genomsnittlig överlevnad på 11,1 månader jämfört med 9,2 månader för Abraxane-kombinationen.

Stor utmaning behandla PDAC

Litteraturen pekar ut flera skäl till de många tidigare misslyckandena för läkemedelskandidater inom PDAC-fältet. Tumörens mikromiljö (TME, tumor micro environment) kännetecknas av tät fibrotisk vävnad (desmoplasi) och omfattande immunosuppression. Den fibrotisk vävnaden minskar blodflödet till storma-celler och förändrar infiltrationen av immunceller. Minskat blodflöde leder till hypoxi, syrebrist, som aktiverar tumörtillväxt och kan hindra läkemedel från att nå sitt mål.³ Denna aspekt kan göra det extra svårt för ”stora” biologiska molekyler som antikroppar att nå fram och infiltrera tumören. En fördel för Cantargias antikropp nadunolimab kan vara att IL1RAP-blockering minskar immuno-suppression och hjälper kroppens eget immunsvaret att aktivera sig.

Å andra sidan har andra typer av biologiska immuno-förstärkande antikroppar, t ex pembrolizumab, inte kunnat kompensera en svårartad TME med immunförstärkning. I dagsläget dominerar därför omformulerade äldre cellgifter, t ex Onivyde och Abraxane, helt de behandlingsrutiner som utformats för PDAC.

Svårigheten för behandling av bukspottkörtelcancer ligger både på genetisk och cellulär nivå. De omfattande mutationer som PDAC bär på skapar genetisk instabilitet och verkar spela en viktig roll i sjukdomens aggressiva tumörtillväxt och resistens mot behandlingar. PDAC kännetecknas av stor genetisk heterogenitet, inte bara mellan patienter utan även inom en enda primärtumör. Målinriktade behandlingar mot specifika mutationer, till exempel EGFR vid lungcancer eller BRAF vid melanom, är effektiva vid cancerformer som har en relativt hög andel patienter med samma mutation. Denna strategi har inte visat sig fungera för de olika mutationer som PDAC bär på.

³ Clin Transl Med. 2019; 8:2; Uzunparmak et al

Olika vägar till finansiering

Vi ser tre olika huvudspår för Cantargia att finansiera PANFOUR-studien. Antingen att genomföra en riktad nyemission, en företrädesemission eller ingå ett partnerskap för att dela på kostnaderna. Det sistnämnda alternativet verkar i dagsläget minst troligt med tanke på att det saknas randomiserad fas 2-data för nadunolimab och för att tidigare försök med biologiska läkemedel inte visat sig kunna rå på aggressiv PDAC. Vid ett partneravtal skulle Cantargia sannolikt få ge ifrån sig mycket av uppsidan mot att i gengäld undvika en del investeringen i PANFOUR.

Vi ser det som osannolikt att bolaget i dagsläget licensierar ut en enskild indikation, PDAC, till ett läkemedelsbolag men behåller de återstående indikationerna, t ex TNBC och NSCLC, för egen del. Vårt huvudspår är att bolaget ingår ett starkt licensavtal för nadunolimab under 2026 och att alla indikationer då försäljs.

Alltså återstår en riktad nyemission eller en företrädesemission, alternativt en kombination av dessa. Vi räknar med att studien delfinansieras med 150 MSEK i år och att teckningskursen blir 2,7 SEK, ett konservativt scenario baserat på Cantargias historiska finansieringsrundor. I ett senare skede, och förutsatt en positiv interimsläsning av PANFOUR under 2025, ser vi framför oss en nyemission på 400 MSEK med till betydligt attraktiv kursnivå, ca 6 SEK per aktie.

Den tidigare planen att genomföra en fas 2/3-studie genom det amerikanska nätverket PanCAN var ett försök att lösa finansieringen på ett smidigt sätt men stötte på patrull när FDA satte upp krav på studiens design, möjligen också för att PanCAN:s lösning hade inneburit en mer utdragen process för att nå marknaden.

Basscenario involverar licensavtal under 2026

Vi sätter fyrtio procents sannolikhet att PANFOUR-studien lyckas visa förlängd total överlevnad under 2026 och att ett licensavtal med en down-payment på 100 MUSD då kan ingås, en höjning från tidigare antagande om 50 MUSD. Antagandet är fortfarande försiktigt jämfört med den genomsnittliga chansen för ett onkologi-preparat att ta sig igenom hela vägen till fas 3, ca 35 procent aggregerat, där utfallet för fas 2a är högre än för en randomiserad fas 2b. PANFOUR-studien kan därefter övergå i en registreringsgrundande del och vi tror att nadunolimab i bästa fall kan vara på marknaden under 2028, mer troligt under 2029. Vi sätter en 24-procentig sannolikhet för att nadunolimab godkänns under 2029, vilket förutsätter en relativt snabb utveckling i PANFOUR och ett senare snabbspår, Fast Track Designation, till registrering.

Här kan konstateras att Onivyde erhöll Fast Track Designation från FDA i juni 2020 och att produkten 3,5 år senare erhöll godkännande som första linjens behandling av PDAC. Fast Track Designation för nadunolimab skulle kunna vara möjlig under 2025 på basis av en positiv interimsanalys, men är mer trolig när en registreringsgrundande fas 3-del inleds under 2026–27. FDA:s Fast Track-program underlättar utvecklingen och påskyndar granskningen av läkemedel som behandlar allvarliga sjukdomar och som har potential att möta stora medicinska behov.

TRIFOUR på väg mot fas 2-resulat

I mars 2023 inleddes TRIFOUR-studiens andra del, där deltagarna slumpvis ska fördelas mellan nadunolimab och placebo. Fas 2-delen ska inkludera ca 100 patienter, vilket ska vara avklarat under loppet av innevarande år. Bolagets målsättning är att presentera ett första resultat på tumörsvår och PFS redan i slutet av 2024, men vi räknar med att mer pålitliga överlevnadsdata dröjer till 2025.

Studien inkluderar patienter med lokalt framskriden eller metastaserad trippelnegativ bröstcancer (TNB). TNB utgör ca 10–15 procent av alla bröstcancerfall och är ofta förknippad med ett aggressivt förlopp. TNB betyder att patienterna inte längre kan behandlas med hormonbehandling eller anti-HER2. TNB är en heterogen cancerform med en rad olika genuttryck, vilket gör den svårbehandlad.

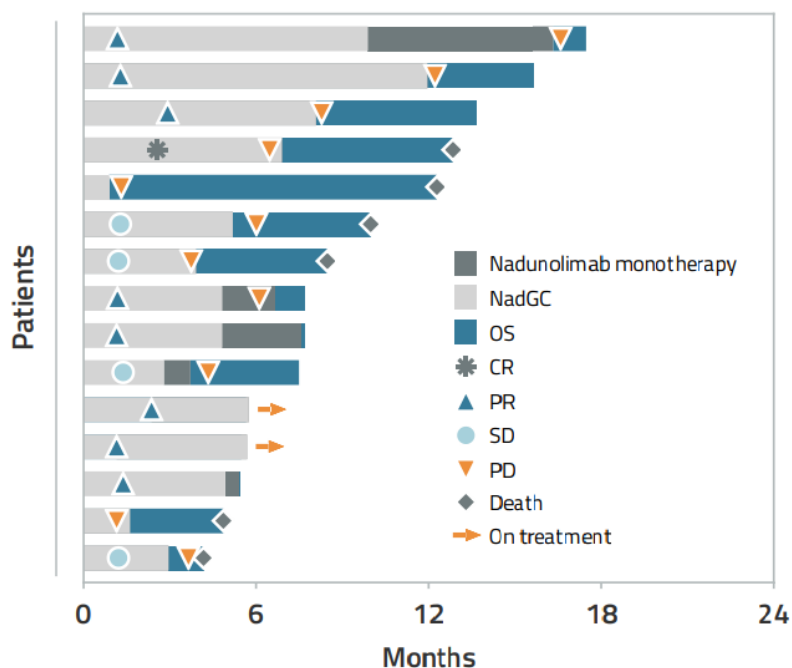
TRIFOUR-studien är en klinisk studie som leds av det spanska nätverket för bröstcancerbehandlingar, GEICAM. Totalt finns tolv spanska behandlingscenter upptagna som deltagare i studien. I tidigare rapporter har Cantargias uppgivit att en interimanalys på ORR skulle redovisas på de 28 första inkluderade patienter i fas 2-delen, en så kallad futilitetsanalys, men mot bakgrund av det starka utfallet i fas 1 anses analysen överflödig. Avsikten med futilitetsanalysen var att jämföra fjorton patienter vardera i de två grupperna och bekräfta en 43-procentig ORR i nadunolimab-gruppen.

Vi uppfattar att första patienten i fas 2-delen inledde behandling tidigt under andra kvartalet i fjol. Målsättningen är att kunna presentera ett topline-resultat i slutet av 2024, även om sannolikt endast kan omfatta kortare behandlingstid för en del av patienterna.

Enligt GEICAM:s hemsida beräknas studien totalt pågå i 44 månader från inklusionen av första patienten i mars förra året. Det skulle indikera att ett slutligt resultat kan dröja till i slutet av 2026, men vi räknar med att analyser på progressions-fri överlevnad (PFS) kan uppvisas redan i slutet av 2025. Vi ser PFS som ett mer avgörande mått på framgång jämfört med ORR.

I TRIFOUR-studiens andra del randomiseras ca 100 patienter till två grupper, antingen nadunolimab 2,5 mg/kg eller placebo, båda i kombination med GC. Studien är öppen, det vill säga läkare och patient vet vilken grupp patienten tillhör, vilket ofta anses vara en metodologisk svaghet. Studiedesignen är motiverad av att svårt sjuka patienter ska garanteras säkerhet och flexibilitet. Dessutom ger det Cantargia en stor frihet att uppdatera resultat från studien så fort en viktig signal observerats.

Överlevnad för patienter i TRIFOUR fas 1



Källa: GEICAM, prövningsledare Sara López-Tarruella

Studien kallas icke-komparativ trots att den är randomiserad. Det bör betyda att inga statistiskt säkra slutsatser kan dras från resultatet, men vi räknar ändå med att en studie med två grupper om 50 patienter ska medge ett resultat för överlevnad under slutet av 2025. TRIFOUR är därmed den första Cantargia-studie som inkluderar randomisering, vilket är ett viktigt steg mot att skapa ökat kommersiellt värde i projektet.

Biomarkörsanalyser kommer också att göras på patientprover från TRIFOUR-studien. Den privatägda spanska stiftelsen FERO, vars syfte är att främja cancerforskning, delade nyligen ut ett anslag till GEICAM för att finansiera ett forskningsprojekt med fokus på att identifiera prediktiva biomarkörer för patienter som svarar på behandling med nadunolimab.

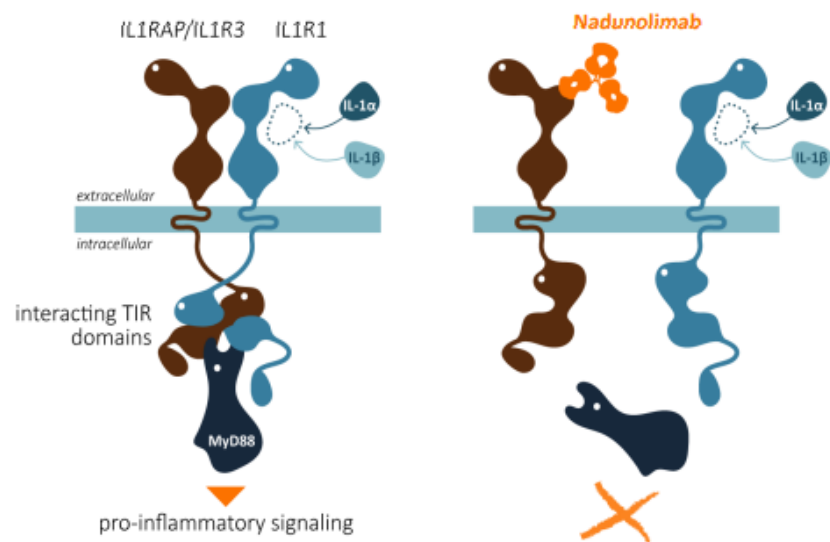
Cantargia har under det senaste året publicerat en rad av artiklar och forskningsresultat som sprider mer klarhet kring verkningsmekanismen för bolagets huvudprojekt, antikroppen nadunolimab, tidigare CAN04. Sedan augusti i år har tre olika resultat från bolagets grundforskning publicerats.

Vi uppfattar att betydelsen av att förstå flera detaljer kring antikroppens verkningsmekanism har ökat sedan Novartis under 2021–22 redovisat upprepade bakslag för sin antikropp canakinumab fas 3-studier (CANOPY-programmet). Canakinumab är en anti-inflammatorisk behandling och fungerar genom att stänga av signaler från det proinflammatoriska proteinet IL-1beta. Både canakinumab och nadunolimab verkar alltså på det viktiga interleukin-systemet men från delvis olika håll.

Novartis preliminära resultat från CANTOS-studien på hjärtsjuka patienter visade 2017 att canakinumab minskade antalet fall av lungcancer i denna patientgrupp. Detta positiva och oväntade fynd ledde till att bolaget 2019 sjösatte sitt omfattande CANOPY-program, som sedan inte lyckades upprepa det positiva resultatet i CANTOS-studien.

Novartis bakslag har ökat behovet för Cantargia att differentiera sin antikropp nadunolimab från canakinumab eftersom båda substanserna verkar inom interleukin-systemet. Nadunolimab blockerar en så kallad co-receptor, IL1-RAP/IL1-R3, som behövs för att huvudreceptorn, IL1-R1, ska aktiveras och sprida en proinflammatorisk signal till cellkärnans proteinfabriker. Canakinumab verkar däremot i ett mer begränsat steg än nadunolimab genom att endast blockera cytokinet IL-1beta, som tillsammans med IL-1alfa aktiverar IL1-R1.

Verkningsmekanism för nadunolimab



Källa: Cantargia

Bilden ovan visar till vänster en modell för hur de proinflammatoriska proteinerna IL-1alfa och IL-1beta (cytokiner) aktiverar IL1-RI (cytokinernas receptor på tumörcellens yta). IL-RI reagerar då genom att slå sig samman med sin co-receptor IL1-RAP, en så kallad dimerisering. När dessa membranreceptorer är parade går en signal till receptorernas intracellulära domäner delar som i sin tur skickar vidare den proinflammatoriska signalen genom MyD88. Bilden till höger illustrerar hur nadunolimab blockerar den inflammatoriska signalen.

MyD88-proteinet fungerar som ett slags adapter och länkar de olika proteiner som tar emot signaler från utsidan av cellen med proteinerna som vidarebefordrar signaler till cellkärnan. Denna signal kan komma även från andra membranreceptorer än IL1-RAP/IL1-R.

Interleukin-1 hjälper tumören att gömma sig

Under en vetenskaplig konferens anordnad av Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) i Boston under 2022 presenterade Cantargia resultat av bolagets grundforskning. I en modell baserad på blodprover från patienter med bukspottkörtelcancer visade bolagets

forskare att nadunolimab dämpade aktiviteten hos cancer-associerade fibroblaster (CAF).

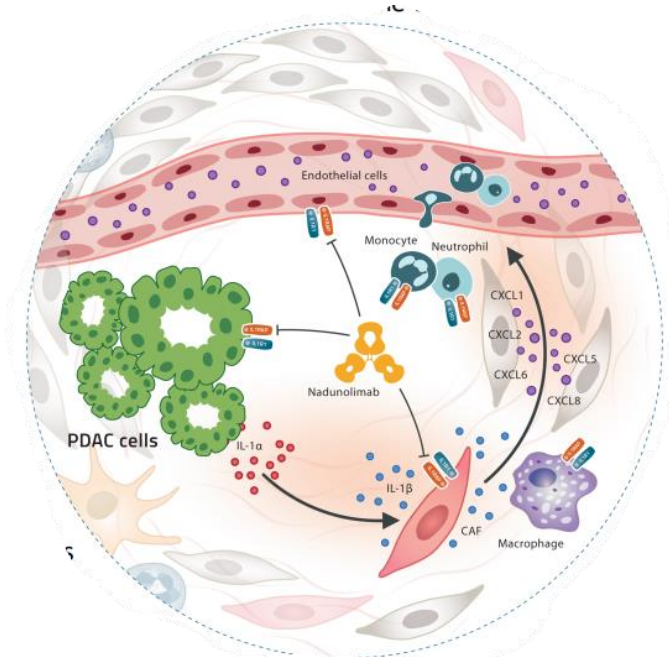
En fibroblast är en typ av cell som bygger upp den extracellulära matrisen (vävnad utanför själva tumören) och producerar en ram (stroma) för biologisk vävnad. Denna miljö kallas inom onkologi tumörmikromiljö (TME). CAF är en primär beståndsdel av även kring tumörer i bukspottkörteln och har tidigare visat sig regleras av interleukin-1 genom eget uttryck av IL-1beta. CAF-cellerna uttrycker även, liksom tumörcellerna, stora mängder IL1-RAP (Receptor accessory protein), det receptorprotein som blockeras av nadunolimab. När IL-1 uttrycks i tumörmikromiljön (TME) bidrar proteinet till resistens mot cellgifter och immunosuppressivt TME, som hjälper tumören att gömma sig för immunförsvaret. CAF lockar immunosuppressiva myeloida celler till TME-området, ett slags vita blodkroppar, som är nyckeln till de negativa immuneffekterna.

Dämpande effekt på proinflammatoriska receptorer

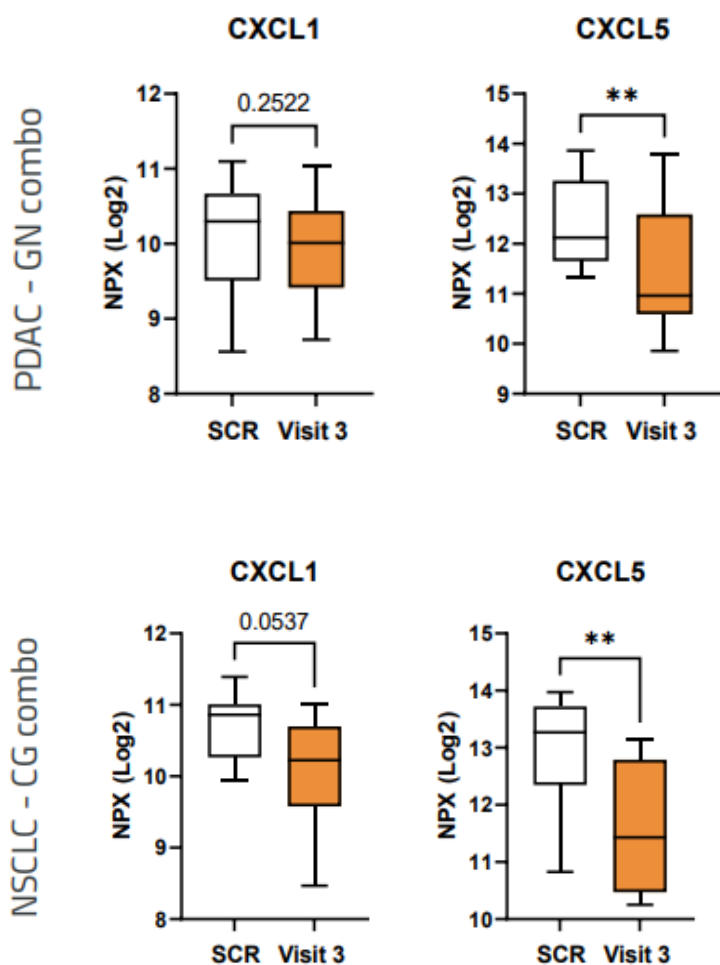
I studien visade Cantargias forskare att nadunolimab begränsade CAF-aktiviteten i cellodlingar tydligt mer än tillsatsen av endast IL-1beta, den substans som canakinumab neutraliserar. Till saken hör att anti-IL-1beta antikroppen inte var identisk med canakinumab utan en liknande anti-IL-1beta antikropp.

Försöket visade bland annat att olika proinflammatoriska cytokinerna som binder vid CXCR1- och CXCR2-receptorerna minskade. Dessa receptorer är avgörande för migration av immunosuppressiva celler till tumörens TME och främjande av nybildning av blodkärl i TME. Migration av immunosuppressiva celler till tumörens närmiljö tros underlätta för tumören att "gömma sig" för immunförsvaret.

Schema över nadunolimabs mekanism i TME



Källa: Cantargia poster från SITC 2022, Rydberg Millrud et al



Källa: Rydberg Millrud et al, STIC 2022

I diagrammen ovan visas effekten på de två centrala cancerkemokinerna CXCL1 och CXCL5 i blodprover från patienter med bukspottkörtelcancer (PDAC) och icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter behandling med nadunolimab. Den vita stapeln motsvarar nivåerna i blod före behandlingsstart och den orangea stapeln visar effekten vid tredje besök efter två veckor av behandling.

Effekten på CXCL5 är tydligt mer uttalat och skulle kunna göra proteinet till en möjlig biomarkör för hur patienter svarar på nadunolimab. CXCL1 och CXCL5 kan fungera som potentiella biomarkörer för att avgöra effekten av nadunolimab på behandlade patienter.

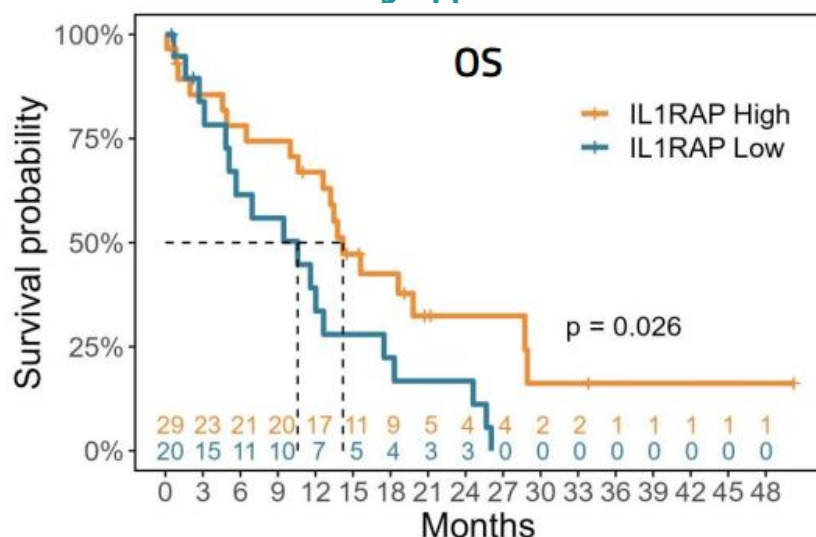
AACR-posters sprider mer ljus

I april presenterade Cantargia nya data från den del av CANFOUR-studien som undersöker effekt hos patienter med metastaserad bukspottkörtelcancer (mPDAC). Genom att gå tillbaka och studera vävnadsprover (biopsier) från tumörer i den numera avslutade CANFOUR-studien har forskarna kunnat visa att de patienter med höga nivåer av målproteinet IL-1 RAP gynnades mest av behandling med bolagets antikropp nadunolimab.

I tabellen nedan visas total överlevnad (overall survival, OS) för de två grupperna, antingen med hög eller låg nivå av målproteinet. Där

trappstegen skär den streckade nivån för 50 procent visas den genomsnittliga överlevnaden. För gruppen med höga nivåer av målproteinet skär trappstegen 50-nivån på 14,2 månader mot 10,6 månader, en skillnad som är statistiskt säkerställd.

Överlevnad för två IL1RAP-grupper i CANFOUR



Källa: Cantargia

Totalt återfanns biopsier på 49 av de 73 PDAC-patienter som fullföljt behandling i CANFOUR-studien. Denna observation bygger alltså inte på ett randomiserat urval och måste därför tas med viss försiktighet, även om siffrorna tydligt pekar mot en korrelation. Den genomsnittliga överlevnaden för alla 73 behandlade patienter i CANFOUR-studien var 13,2 månader.

I september presenterade Cantargia dessutom resultat för 17 patienter behandlade med nadunolimab monoterapi, data som härrör från flera år tillbaka i början av CANFOUR-studien. Resultatet visar att tumörer med höga nivåer av IL1RAP svarar bättre på behandling av nadunolimab än tumörer med lågt IL1RAP. Tumörer med höga IL1RAP-nivåer är dessutom mer aggressiva och den goda effektsignalen i svåra PDAC-tumörer är ett starkt tecken på att nadunolimab är verksamt.

Sammantaget underbygger dessa data att nadunolimab har antitumör-effekt genom att hämma målproteinet IL-1 RAP, vilket i sig är positivt eftersom detta utgör själva hypotesen för verkningsmekanismen. Mätningen av målproteinet är ett första steg mot att hitta en biomarkör som kan vägleda om vilka patienter som

kan förväntas svara bäst på behandlingen i kommande kliniska studie.

Histologer studerar vävnadsprov

Mätningen av målproteinet görs genom att använda sparade vävnadsprover från de sjukhus som ingått i CANFOUR-studien sedan starten i 2017. Ett spårämne tillsätts i vävnadsprovet och färgar provet olika mycket beroende på hur stor mängd av målproteinet som återfinns. En histolog, som är specialiserad på att studera celler i mikroskop, granskar bilderna av cellvävnaden och sätter en poäng (H-score, histology score) beroende på hur djup färgningen är, en relativt grov mätmetod som inte verkar kunna ersättas av ett blodprov.

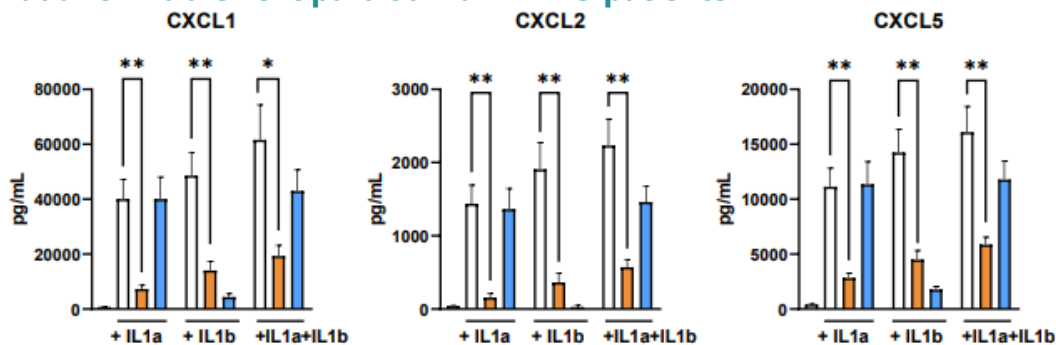
Patienter med partiell tumörrespons hade en H-score för IL-1 RAP på 200, medan patienter med lägre nivåer i högre grad visade fortsatt tumörväxt (H-score på 110). Patienterna är fördelade på två tydliga poängnivåer, 200 och 100.

Överlevnad i första linjens behandling av PDAC

	<70y		70-79y		80y+		p-value
	mOS	95% CI	mOS	95% CI	mOS	95% CI	
Overall 1L	7.9	7.6 - 8.3	6.8	6.3 - 7.2	6.2	5.5 - 6.8	<0.001
GNP	6.9	6.4 - 7.5	6.5	5.8 - 7.1	6.8	5.9 - 8.7	0.25
FOLFIRINOX	9.8	9.0 - 10.4	9.6	8.1 - 11.2	6.6	2.3 - 13.6	0.064
Gem-mono	3.0	2.2 - 4.1	4.0	3.1 - 5.2	4.4	3.3 - 5.7	0.72
Liposomal irinotecan-based	7.0	4.7 - 12.8	6.9	5.3 - 8.6	6.8	4.5 - NR	0.75

Källa: ASCO, 2021/JCO.2021.39.3_suppl.388

Nadunolimab-effekt på blod från PDAC-patienter

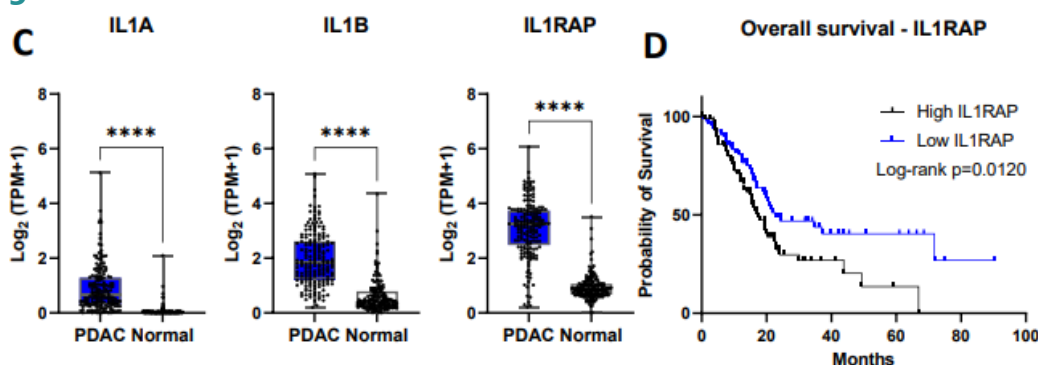


Källa: Cantargia poster från SITC 2022, Rydberg Millrud et al

I tabellen ovan visas effekten av nadunolimab och konkurrerande anti-IL-1beta i cellodlingar baserade på IL-1alfa, IL-1beta eller kombination av både IL1alfa och IL1beta i närvaro av cancer-associerade fibroblaster (CAF). CAF är kraftfulla immunsuppressiva celler i tumörcellens närmiljö (TME). Dessa celler räknas in i gruppen av stromaceller, som tumörcellerna använder sig av för att skydda sig.

Denna data differentierar den bredare verkningsmekanismen hos nadunolimab från en specifik anti-IL-1beta effekt av det slag som canakinumab har.

Lägre nivå av IL1-RAP korrelerar till överlevnad



Källa: Cantargia-poster vid SITC, Rydberg Millrud et al

På postern som presenterades vid SITC 2022 upprepade Cantargia också slutsatser från databaser som visar att låg förekomst IL1-RAP hos PDAC-patienter korrelerar med längre överlevnad (diagram D). I diagram C visar samma databank att IL-1alfa, IL-1beta och IL1-RAP är tydligt mer uttryckta i patienter med cancersjukdom jämfört med friska. Resultaten är avbildade i diagrammet ovan.

Fas 1-data från TRIFOUR

GEICAM, den spanska bröstcancerorganisationen som ansvarar för TRIFOUR-studien, presenterade i oktober förra året slutdata från studiens första etapp. Femton patienter hade testats på två doser av Cantargias antikropp nadunolimab i kombination med cellgifterna gemcitabine och carboplatin. Av dessa patienter visade tolv (60 %) tumörrespons, vilket är en hög siffra i en patientgrupp med metastaserad trippel-negativ bröstcancer. Den preliminära siffran för genomsnittlig överlevnad i gruppen uppgick i juli till 12,3 månader.

TNB är en aggressiv cancerform vilket illustreras i TRIFOUR av att den patient som vid första radiologin efter 2–3 månaders behandling nådde Complete Response, alltså att tumören inte längre kunde uppmätas, ändå var död ca tolv månader efter start av behandling (se tabell nedan). Utfallet för ORR framstår ändå som starkt i jämförelse med historiska resultat på området.

I TRIFOUR kombineras nadunolimab 1 mg/kg eller 2,5 mg/kg med gemcitabine plus carboplatin (GC), som är en vanlig standardbehandling vid mTNB. Patienterna som inkluderas i TRIFOUR behandlas antingen för första gången (first line) eller efter ett återfall (second line), ofta efter kirurgi. Tabellen ovan visar att fyra

patienter nådde längre överlevnad än genomsnittet 12,3 månader. Att genomsnittet ändå nådde 12,3 månader beror på att ett par av patienterna hade exkluderades vid tidpunkten för analysen, så kallade censurerade patienter.

Cantargia jämför utfallet i fas 1 med äldre historiska data för dubblotten GC (gemcitabin plus carboplatin) som visade 30 procents ORR, men denna typ av jämförelser är osäkra eftersom TNB är en heterogen grupp av patienter med olika förutsättningar. Det nyligen lanserade TNB-preparatet Trodelvy (Gilead Pharmaceuticals) uppvisade en total överlevnad (OS) i fas 3-studien ASCENT på 11,8 månader för patienter som återfallit efter minst två tidigare behandlingar.

Cancer och inflammation

Interleukin-1 är en familj av olika cytokiner, proteiner producerade av immunceller, och brukar indelas i en pro-inflammatorisk och en anti-inflammatorisk klass. Den stora familjen av interleukin-1 proteiner burkar beskrivas som sju pro-inflammatoriska (IL-1 α och IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ) och två anti-inflammatoriska cytokiner (IL-37 och IL-38). Dessa substanser spelar en viktig roll både i det medfödda och adaptiva immunförsvaret.

IL-1 α och IL-1 β binder till den membranbundna receptor, IL1-receptorn (IL-1R). Detta nya komplex drar till sig IL-1RAP, som slutligen aktiverar signalering till cellens kärna, där produktionen av pro-inflammatoriska proteiner sätter i gång. Flera studier pekar på den tumördrivande effekten av IL-1 β , men när det gäller IL-1 α är vetenskapen mindre säker. Denna undergrupp av cytokiner innehåller även ett tumörhämmande protein, IL-1R antagonist.

Nadunolimab (CAN04) är en helt humaniserad monoklonal antikropp av typen IgG1K som binder till och blockerar IL1RAP-receptorn, ett receptorprotein som ingår i den omfattande interleukin-familjen. Cantargias forskare har visat att blockering av IL1RAP-receptorn med nadunolimab utestänger effekten av de båda proinflammatoriska cytokinerna IL-1 α och IL-1 β , vilket leder till en reduktion av den inflammation som tumörceller åstadkommer.

Antikroppen har ett litet inslag av så kallat fukos-socker, vilket är kopplat till en starkare direkt immunologisk reaktion. Utöver sin anti-inflammatoriska effekt via IL1RAP drar därför nadunolimab till sig Natural Killer-Celler som har en direkt avdödande effekt på de tumörceller där antikroppen fäster på cellmembranet. Denna effekt kallas ADCC, Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity.

Bakgrund till bukspottkörtelcancer

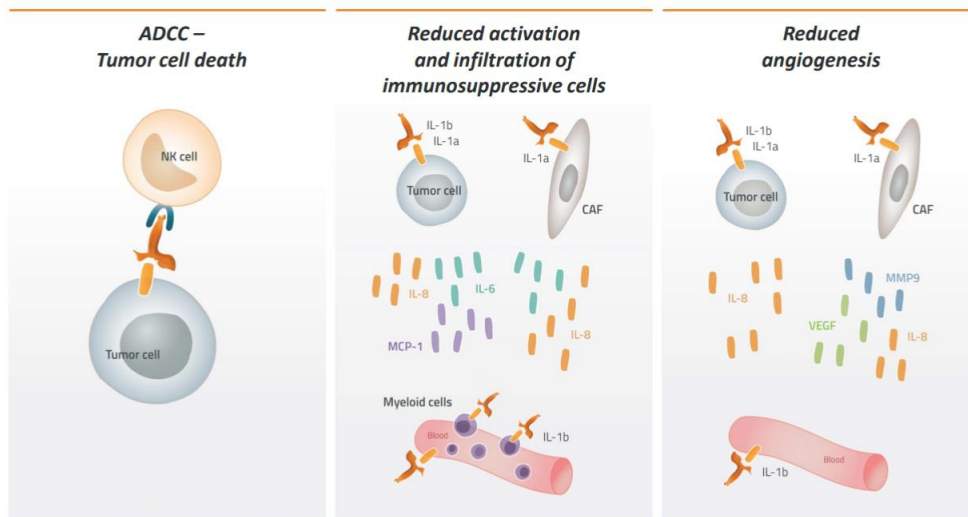
Cancer i bukspottkörteln, eller duktalt adenocarcinom (PDAC), är en obotlig cancer som inte påverkas av traditionella cancerbehandlingar. Ett begränsat antal tidiga patienter kan genomgå radikal kirurgi i samband med tidig diagnos. Immunoterapier för behandling av hematologiska cancerformer och olika solida tumörer har förbättrats avsevärt under de senaste decennierna men resultatet vid behandling av PDAC är svagt.

Denna negativa profil brukar knytas till den unika mikromiljön närmast kring pankreas-tumören (TME). Ett nätverk av olika tumör-infiltrerande immunceller skapar särskilt besvärliga förhållanden vid behandling med immunterapi, t ex anti-PD1 och anti-PD-L1 antikroppar.

Cantargia har visat att celler i pankreastumörer inte låter sig påverkas av interleukin-1 β , som är måltavla för Novartis antikropp canakinumab. Däremot visar forskningslitteraturen att effekt på kringliggande stromala celler uppnås vid blockering av interleukin-1 α . Genom att använda en arsenal av olika immun-behandlingar hoppas forskarna på att vända suppressiva immunreaktioner, som skyddar tumören, till förbättrad antitumör reaktivitet. Traditionella behandlingar, särskilt kemoterapi, kan också optimeras för enskilda patienter för att omforma den immunsuppressiva mikromiljön och göra tumören mer sårbar.

Tanken på att sänka det inflammatoriska tillståndet i concertumörens närmaste omgivning har funnits under en lång tid men endast ett fåtal anti-inflammatoriska substanser har godkänts för cancerbehandling. Interleukin (IL) är en stor familj av cytokiner som spelar en viktig roll i den inflammatoriska processen, bland andra de proinflammatoriska cytokinerna IL-1 α och IL-1 β . Cantargias läkemedelskandidat CAN04 antas blockera verkan av dessa båda substanser genom att utestänga dem från deras receptor, IL-1 RAP (Receptor Accessory Protein). Det finns en oklarhet i forskningslitteraturen om IL-1a och IL-1b även har hämmande effekt på tumörväxt, alltså inte är onkogena.

Skiss på verkningsmekanism för nadunolimab



Källa: Cantargia

Disclaimer

Aktiespararna, www.aktiespararna.se, publicerar analyser om bolag som sammanställts med hjälp av källor som bedömts tillförlitliga. Varken Aktiespararna eller rapportens författare kan dock 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