

Planering för PANFOUR

Jakten på finansiering fortsätter

Cantargia fortsätter att söka kapital till en fas 2b-studie med nadunolimab på patienter med svår bukspottkörtelcancer (mPDAC). Ledningen väger olika lösningar, sannolikt baserade antingen på partnerskap eller aktiekapital.

Vi tolkar den utdragna processen för att finansiera studien, kallad PANFOUR, som ett uttryck för de risker som detta område är förknippat med. En möjlighet är att bolaget attraherar investerare i en riktad nyemission, som då sannolikt skulle göras med en mindre rabatt mot nuvarande börskurs.

Ytterligare ett alternativ är att ingå avtal om partnerskap med ett annat bolag verksamt inom onkologi, en form av riskspridning som kan vara fördelaktig.

Riktad emission vanligaste vägvalet

Cantargia har historiskt sett finansierat nadunolimab-programmet främst med riktade emissioner, vilket kan vara huvudspåret även denna gång. En företrädesemission av den typ som skedde 2022 går inte att utesluta men skulle sannolikt tvinga fram en större rabatt mot dagens börskurs.

En fas 2b-studie baserad på 150–200 PDAC-patienter, varav en del med högt uttryck av IL1RAP, skulle vara en utmaning med stor potential för bolaget. Detta svåra område har inte sett samma tillströmning av nya läkemedel under de senaste åren som andra cancerformer.

CAN10 avancerar i fas 1-studie

Cantargia är på väg att inleda den andra delen av bolagets kliniska fas 1-studie med IL1RAP-antikroppen CAN10, bolagets andra stora projekt efter nadunolimab. Upprepade doser av stigande styrka ska testas på sexton patienter med mild eller måttlig psoriasis för att etablera ett första proof-of-concept för anti-inflammatorisk effekt.

Bolaget meddelade i sin kvartalsrapport att det strategiska fokuset för CAN10 har ställts om till hudsjukdomen hidradenitis suppurativa från att tidigare varit inriktat på systemisk skleros och hjärtmuskelinflammation.

Motiverat värde höjs till 9,5 SEK (9,2)

Cantargias kassa uppgick vid halvårsskiftet till 105 miljoner SEK efter en kassaförbrukning under andra kvartalet om 40 miljoner SEK. Kassan räcker till början av nästa år men vi räknar med att bolaget fyller på tidigare än så. Vårt huvudscenario är att bolaget genomför en nyemission före årets slut med ytterligare påfyllning under 2025.

Efter mindre justeringar i antaganden kring teckningskurs och emissionsstorlek höjer vi motiverat värde till 9,5 kronor (9,2).

Cantargia

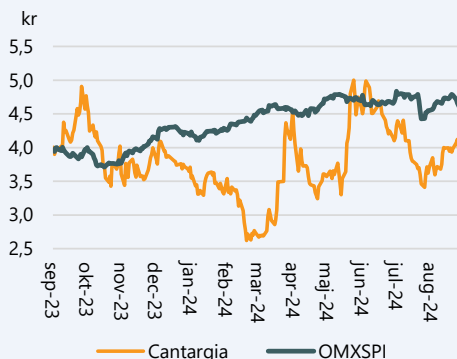
Analys

Datum 10 september 2024
Analytiker Sten Westerberg

Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande Magnus Persson
Vd Göran Forsberg
Noteringsår 2015
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker CANTA
Aktiekurs 4,4 kr
Antal aktier, milj. 183,7
Börsvärde, mkr 808
Kassa, mkr 105
Motiverat värde, kr 9,5
Nästa rapport 2024-11-15

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, Mkr

	2023	2024p	2025p	2026p
Intäkter, riskjust.	0	0	0	450
F&U-kostnader	-273	-163	-275	-275
Res f skatt	-280	-174	-290	158
Vinst per aktie	-1,5 kr	-0,9 kr	-1,6 kr	0,9 kr
Likvida medel	195	124	154	312
Nyemission	59	125	350	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.

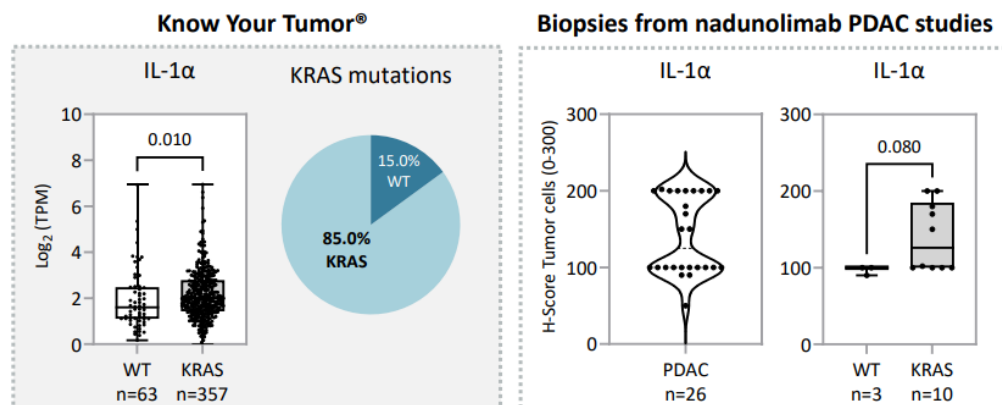
Fördel för nadunolimab

Cantargia uppdaterade i somras kliniska data från sin studie på patienter med metastaserad bukspottkörtelcancer. Bolaget upprepade att behandling med IL1-RAP antikroppen nadunolimab i kombination med cellgifterna gemcitabin och nab-paclitaxel (GN) visade en total överlevnad på 13,2 månader hos sjuttiotre patienter och att motsvarande siffra i en grupp med höga nivåer av IL1RAP var 14,2 månader. I en mindre grupp med låga IL1RAP-nivåer uppgick total överlevnad till 10,6 månader.

Dessa siffror indikerar en förlängning i överlevnad jämfört med befintliga behandlingar vid PDAC (Pancreatic Ductal Adenocarcinoma), t ex NALFIRIFOX (11,1 månader) och GN (8,5–9,2 månader). Under mötet presenterade Cantargias forskare även data som visar att verkningsmekanismen för nadunolimab korrelerar med mutationer i KRAS-genen, en starkt onkogen mutation i flera olika cancertyper, däribland PDAC. Data på ESMO-konferensen visade att förhöjd inflammatorisk IL-1 α signalering, som kan blockeras eller dämpas med nadunolimab, korrelerar med höga nivåer av KRAS-mutation i tumörvävnad.

Enligt Cantargias presentation startar och underhåller KRAS en inflammatorisk loop i tumörens närområde (TME, Tumor Micro-Environment), som också påverkas av IL-1 α signalering. Inflammatoriska kaskader i TME bidrar till tumörtillväxt, resistensutveckling mot cellgifter och nedtryckande av kroppens eget immunsvär.

Samband mellan KRAS mutationer och IL-1 α



Källa: Cantargia poster, ESMO

Bilden ovan till vänster är baserad på PanCAN:s concertest Know Your Tumor och påvisar att IL-1 α är vanligare förekommande i aggressiva KRAS-mutationer jämfört med icke-muterat KRAS (WT). Bilden till höger visar ett litet urval av patienter från nadunolimab-studien som antyder ett samband mellan mutationen och förekomst av IL-1 α .

Betydelsen av KRAS-mutation vid PDAC har ökat genom att ett antal forskningsbolag förbereder fas 3-studier inom området, bland andra Revolution Medicine. Läkare knutna till PanCAN, en amerikansk stiftelse inriktad på PDAC-forskning som Cantargia samarbetat med,

framhåller behandlingar riktade mot KRAS-mutation som lovande, trots att tidigare försök med denna svåra måltavla inte varit framgångsrika¹. Cantargias presentation vid ESMO i somras kan möjligen ses som ett sätt att positionera nadunolimab som tillägg vid KRAS-riktad behandling.

Den ursprungliga ambitiösa planen var att inleda PANFOUR-studien redan i år, men vi tolkar ledningen som att det inte längre är möjligt.

Försening i studie på bröstcancer

Bolagets första randomiserad studie med nadunolimab, kallad TRIFOUR, bedrivs vid ett antal spanska center. I den avslutande delen av studien ska ca 100 patienter med trippel-negativ bröstcancer delas upp mellan nadunolimab eller placebo som tillägg till cellgifterna gemcitabin och carboplatin, dagens standardbehandling för denna aggressiva form av bröstcancer.

Studien var från början tänkt att ha ett första resultat före årsskiftet men i rapporten för andra kvartalet meddelade bolaget att rekryteringen av de sista patienterna till studien har gått långsammare än förväntat och att ett resultat nu dröjer till första halvan av nästa år. Ledningen förklarar förseningen med att takten på rekrytering av nya patienter på de spanska cancerklinikerna gått ned under sommaren.

Vår ursprungliga förhoppning att ett positivt avläsning i TRIFOUR skulle underlätta en ny finansiering i början av nästa år blir därmed inte verklighet.

CAN10-studie på väg mot avslutade del

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 blockera systemet via interleukin-1 receptor accessory protein (IL-1 RAP), en så kallad co-receptor till IL-1R. Bolagets projekt CAN10 verkar på alla dessa cytokiner och kan sägas vara en bred hämning av det pro-inflammatoriska IL-1-systemet.

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

Rask rekrytering i inledande del

I september 2023 inleddes en första klinisk studie av CAN10 vid Clinical Research Services i Berlin. Totalt ska 64 friska frivilliga behandlas i den första inledande delen med stigande enkeldoser (SAD, single-ascending doses). Studien verkar ha fortlöpt bra och är nu klar att inleda en andra del med upprepade doser (MAD, multiple-ascending doses) på sexton deltagare med mild till måttlig

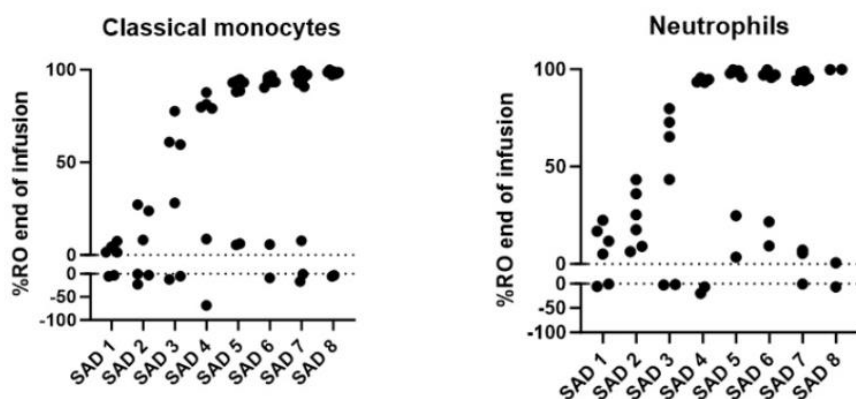
¹pancan.org/news/precision-medicine-whats-next-a-qa-with-pancan-leaders/

plackpsoriasis, den vanligaste formen av denna utbredda inflammatoriska hudsjukdom.

Upprepade doser kommer inte testas på friska deltagare i denna del av studien. Beroende på resultat vid avläsning av biomarkörer kan denna del av studien fungera som en preliminär proof-of-concept på anti-inflammatorisk effekt. Studiens primära effektmått är som vanligt i fas 1 säkerhet och i andra hand studeras en rad farmakokinetiska mått och inflammatoriska biomarkörer. Prövningsledaren undersöker även hur substansen binder till målproteinet IL1 RAP och om bindningen är dosberoende.

I den inledande SAD-delen har CAN10 testats i intravenösa doser upp till 400 mg, en relativt hög dos för en antikropp. Inga tecken på toxicitet har noterats. MAD-delen inleds med upprepade injicerade (subkutana) doser på 110 mg per tillfälle, tydligt under toxikogitesterna på gnagare under sex veckor upp till 50 mg/kg.

Resultat i SAD-del visar dosrespons



Källa: Cantargias Q2-presentation

I graferna ovan visas in vitro-prover på hur starkt CAN10 binder vid receptorn IL1-RAP på olika typer av vita blodkroppar. Prickarna visar en antydning till dosrespons från den låga dosen i SAD1 till den höga dosen i SAD8. Grafen visar nära 100 procent receptor-blockering (RO, receptor occupancy) vid de högre doserna av CAN10. I varje SAD-grupp finns två placebo, vilket sannolikt förklarar de lågt belägna punkterna.

Liten grupp av psoriasis-sjuka i fas 1

Ledningen räknar med behandlingsstart för psoriasis-patienter i Q3. Förloppet i studien verkar så här långt ha varit snabbt med de första åtta nivåerna av singeldos på friska deltagare avklarade hittills, det dubbla antalet SAD-grupper mot i januari. Det tyska CRO-bolaget CRS uppger sig vara särskilt inriktat på first-in-human studier.

I den andra delen övergår studien till subkutan administration från tidigare intravenös, vilket kan ge upphov till hudreaktioner vid själva injektionsstället. Psoriasis är inte den egentliga 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 börjar klarna

Cantargia uppger i rapporten för årets andra kvartal att ledningen inriktar CAN10 mot att starta en fas 2-studie på antingen patienter med hudsjukdomen hidradenitis suppurativa (HS) eller systemisk skleros. Därmed överges det tidigare spåret som inriktade CAN10 mot systemisk skleros eller myokardit (hjärtmuskelinflammation).

HS är en relativt vanlig hudsjukdom som drabbar 0,7–1,2 procent av västvärldens befolkning, vilket kan jämföras med den mer sällsynta sjukdomen systemisk skleros som drabbar ca 20 personer per 100 000 invånare². HS leder till intensiv klåda och förloppet styrs av ett brett register av inflammatoriska reaktioner. Symptom vid HS är smärtsamma, djupa inflammerade sår runt svettkörtlarna, vanligtvis i armhålorna, ljumskarna, magen och/eller skinkorna. Orsakerna till denna breda inflammatoriska reaktion är till stor del okända.

HS-område i fokus för flera bolag

Bland andra behandlingar som utvecklas för HS märkes Boehringer-Ingelheims antikropp spesolimab. Spesolimab är en anti-IL-36-receptor antikropp, en av de olika signalvägar som CAN10 verkar på. Spesolimab har redan lanserats av inom en psoriasis-indikation men väntas bredda sin användning till flera auto-inflammatoriska sjukdomar över tiden. Spesolimab testas i fas 2 som behandling av HS.

Även Abbvie utvecklar en antikropp mot HS, lutikizumab, som efter lyckosamt utfall i fas 2-studie ska testas i en avgörande 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).

Bland andra antikroppar som testas eller godkänts inom området märks anti-IL17 antikropparna Cosentyx (secukinumab) och Bimzelx (bimekizumab).

Dagens standardbehandling av sjukdomen utgörs antingen av läkemedel eller kirurgi. Bland godkända läkemedel märks antibiotika, kortikosteroider eller hormonterapi. Utöver dessa modaliteter finns även en biologisk behandling, anti-TNF antikroppen Humira (adalimumab) godkänt för HS.

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.

Cantargia argumenterar för att den bredare verkningsmekanismen för CAN10, som blockerar fler inflammatoriska signalvägar än

² Baird et al; Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(7):3121-3133.

konkurrerande substanser, skulle kunna ge starkare terapeutisk effekt.

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 år³. 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.

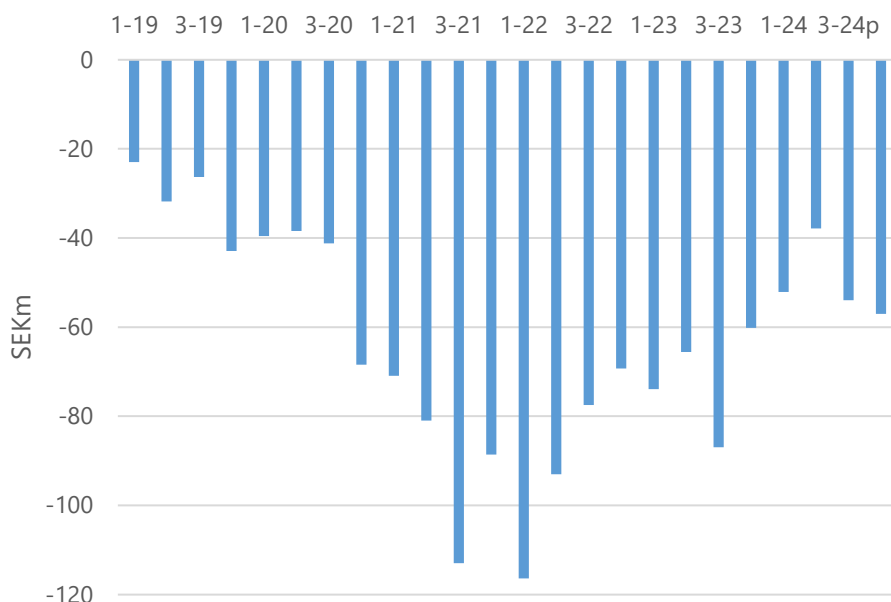
³ Fields et al; Cell Report, doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114099

Finansiell diskussion och värdering

Cantargias kassaförbrukning fortsatte att sjunka i Q2. Minskad klinisk aktivitet ledde till en 30-procentig nedgång i FoU-kostnaderna till 40 miljoner SEK. Kassan vid kvartalets utgång var 105 miljoner SEK, 38 miljoner lägre än vid kvartalsskiftet Q1/Q2. Kassaförbrukningen var därmed nere på 2020 års nivåer, vilket avspelar låg klinisk aktivitet och en positiv effekt på rörelsekapitalet i Q2. Denna siffra kommer röra sig uppåt förutsatt att finansiering för PANFOUR uppnås samt att CAN10 rycker fram mot fas 2.

Ledningen räknar med att kassan ska tillåta bolagets nuvarande verksamhet till Q1 nästa år, alltså i mindre än 12 månader. I vårt huvudscenario räknar vi med att bolaget föreslår en företrädesemission på 125 miljoner SEK under Q3-Q4.

Operativ kassaförbrukning per kvartal, 2019-2024p



Källa: Cantargia, Analysguidens prognoser

I ett alternativt scenario spekulerar vi att en utlicensiering av CAN10 skulle dryga ut kassan med 50–100 miljoner SEK, vilket dock inte löser hela finansieringen av nadunolimabs PANFOUR-studie. Bolaget har också möjlighet att söka 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. Detta skulle medföra att Cantargia får ge ifrån sig en del av uppsidan för PDAC-behandling men i gengäld skapa minskad kapitalkostnad och exponering vid ett misslyckande.

Den framväxande mängden av data i viktiga cancerindikationer bör göra att ett starkt licensavtal för nadunolimab möjligt senast 2026, vilket är vårt huvudscenario. Vi tror att bolaget kan nå en down-payment på ca 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 som intäkt under 2026.

I vårt huvudscenario tror vi att Cantargia väljer att ta in kapital vid två tillfällen under perioden 2024–25. Bolaget uppger att PANFOUR-studien kan omfatta 150–200 patienter och vi uppskattar den totala kostnaden till ca 350 miljoner kronor.

Efter mindre justeringar av teckningskurser och emissionsbelopp höjer vi motiverat värde för bolaget i detta huvudscenario till på 9,5 kronor per aktie (9,2). 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, men kommer att höjas om anti-inflammatoriskt proof-of-concept kan uppvisas i fas 1-studien.

Framtida milstolpar för Cantargia

Nadunolimab

PDAC	TNBC	AML/MDS	CAN10	Additional milestones
<ul style="list-style-type: none"> Start Phase 2b trial in 150-200 patients 	<ul style="list-style-type: none"> Randomized Phase 2 data H1 2025 	<ul style="list-style-type: none"> Start Phase 1/2 Q4 2024 (DOD sponsored with MDA) 	<ul style="list-style-type: none"> Phase 1 data updates during 2024 and 25 (including safety and biomarkers from SAD and MAD) US IND and start Phase 2 2025 	<ul style="list-style-type: none"> NSCLC – Efficacy & biomarker data from CANFOUR at ESMO New clinical data presented from CIRIFOUR (Keytruda combination) at ESMO Data from CAPAFOUR and CESTAFOUR

Källa: Cantargias Q2-presentation

Summering av Cantargias projektvärden (SEK/aktie)

	Projektvärde (Mkr)	SEK/aktie	Toppförsäljning (USDbn)	Sannolikhet att lyckas (LOA)	WACC
PDAC	1 778	5,7	2,1	24%	15%
TNBC	422	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	-29	-0,1			
Summa		9,5			
Beräknat på antal aktier (mln)		312,9 efter nyemissioner 2024-25			
Nuvarande antal aktier (mln)		183,7			

Analysguidens prognoser

Antagande NPV-kalkyl för nadunolimab

	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2029p	2030p	2031p	2032p	2033p
Kliniska investeringar nadunolimab (MSEK)	-131	-178	-116	-212	-292	-292	0	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	0,27
Andel nadunolimab		0%	0%	0%	0%	2%	4%	6%	7%	7%
<i>motsvarande antal behandlingar</i>		0	0	0	0	5 490	10 980	16 470	19 215	19 215
Pris per behandling (USD)	100 000	100 000	101 000	102 010	103 030	104 060	105 101	106 152	107 214	108 286
<i>Årlig inflation</i>	1%									
Försäljning, PDAC (MUSD)						571	1 154	1 748	2 060	2 081
Möjliga milestone (MUSD)	425	0	100	0	75	0	0	100	0	150
Faktor riskjustering		1,00	0,45	0,27	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24
Royalty 15%		0	0	0	0	86	173	262	309	312
Totala PDAC-intäkter, riskjusterat i MSEK		0	450	0	182	208	421	880	751	1 123
<i>Intäkter, nuvärdesjusterat i MSEK</i>		0	269	0	82	81	142	257	190	246
Summa, MSEK	1 749									
Trippelnegativ bröstcancer (mTNB)	Fas 2									
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	0,47
<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%	5%
<i>motsvarande antal behandlingar</i>				0	4 901	9 703	19 212	23 775	23 537	23 537
Pris per behandling (USD)	75 000			75 000	76 500	78 030	79 591	81 182	82 806	84 462
<i>Årlig inflation</i>	2%									
Försäljning, TNB (MUSD)						382	772	1 560	1 969	1 988
Möjliga milestone (MUSD)	325	0	0	0	0	100	0	100	0	125
Faktor riskjustering				0,24	0,12	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Totala TNB-intäkter, riskjusterat i MSEK		0	0	0	0	140	89	276	227	349
<i>Intäkter, nuvärdesjusterat i MSEK</i>		0	0	0	0	54	30	80	57	76
Summa, MSEK	415									
Försäljning, NSCLC						200	300	400	500	
Total försäljning nadunolimab (MUSD)					0	954	2 126	3 608	4 429	4 569
	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, utspädd	318,9	318,9								

Appendix - PANFOUR söker kapital

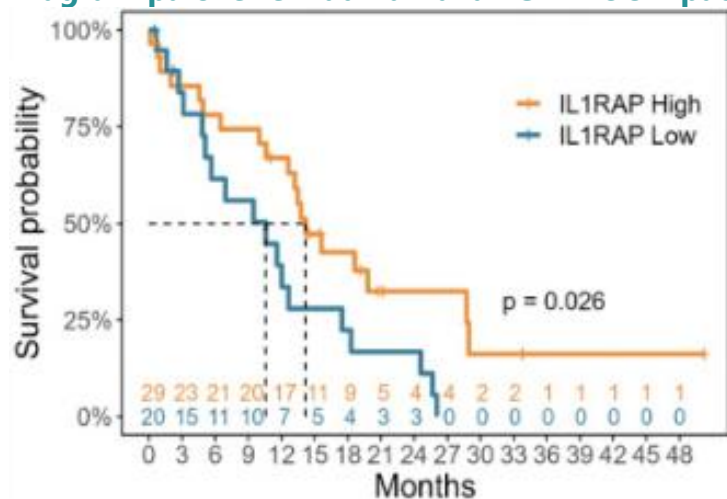
Cantargia fortsätter planeringen av en proof-of-concept (POC) studie för nadunolimab i patienter med metastaserad bukspottkörtelcancer (mPDAC, metastaserad pankreatiskt adenocarcinom). Studien har döpts till PANFOUR och godkändes nyligen av FDA. Ansökan för den europeiska kontinenten är också inlämnad.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

En fas 2b-studie omfattande minst 150 PDAC-patienter uppskattar vi kostar minst 250 MSEK. 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, t ex en utläsning av progression-free survival (PFS) hos de första sextio behandlade patienterna. Vi bedömer att denna milstolpe kan inträffa under 2026 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

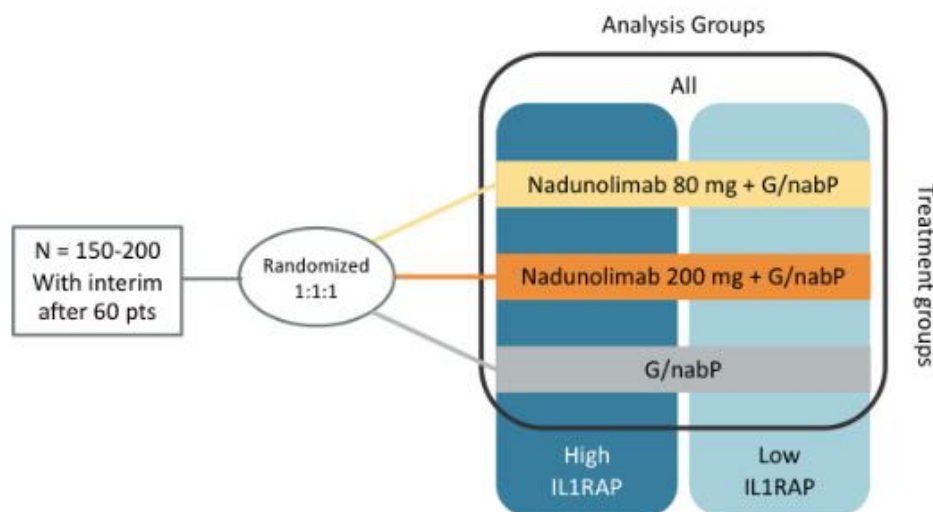


Källa: American Society of Oncology, 2023

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 sällläkemedel 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-studiens 2b-del kan slutföras på ett positivt sätt och övergå i en registreringsgrundande del.

Planerad design av PANFOUR-studien



Källa: Cantargias telefonkonferens

Cantargia fördjupar PDAC-data

Tidigare i år skickade Cantargia 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.

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 sjuttiotre 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 fungera 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 metastaserad 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 objektivt tumorsvar 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-Abraxane 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 godkänt för obehandlad PDAC

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 fibrotiska 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.⁴ 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.

⁴ Clin Transl Med. 2019; 8:2; Uzunparmak et al

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.

Basscenario spår 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 interimanalys, 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-resultat

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 tumorsvar 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.

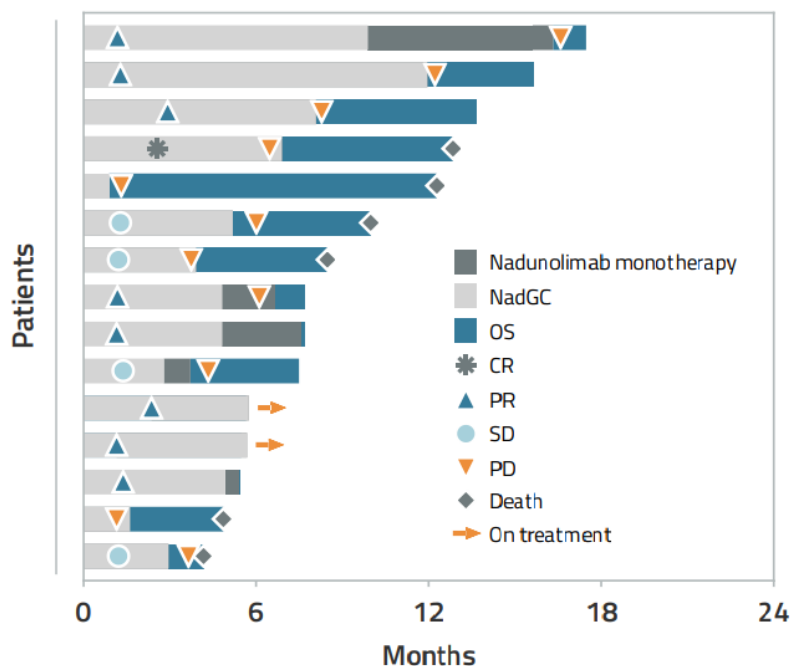
TRIFOUR-studien är en klinisk studie som leds av det spanska nätverket för bröstcancerbehandlingar, GEICAM. Totalt finns tolv

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 överflödigt. 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 under första halvan av 2025, även om sannolikt endast kan omfatta kortare behandlingstid för en del av patienterna.

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.

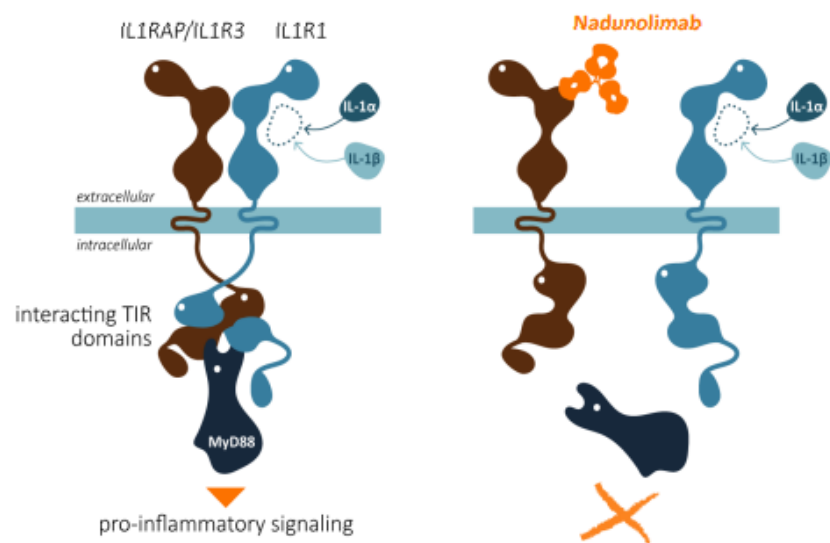
Biomarkörsanalyser kommer också att göras på patientprover från TRIFOUR-studien. Den privatägda spanska stiftelsen FERO, vars

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.

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 gemcitabin 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.

Verkningsmekanism för nadunolimab



Källa: Cantargia

Bilden ovan visar till vänster en modell för hur de pro-inflammatoriska 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 pro-inflammatoriska 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.

I TRIFOUR kombineras nadunolimab 1 mg/kg eller 2,5 mg/kg med gemcitabin 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 dubbletten 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.

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).

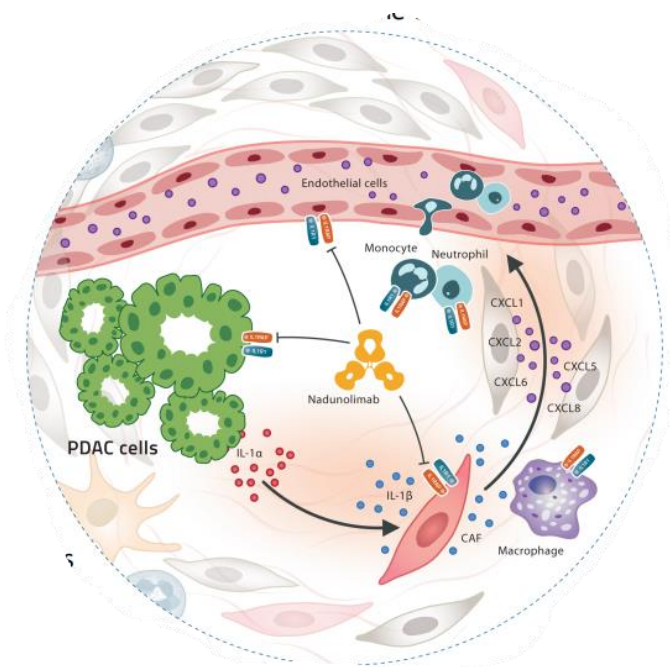
En fibroblast är en typ av cell som bygger upp den extracellulära matrisen (vävnad utanför själva tumören) och producerar en ram (stroma) för biologisk vävnad. Denna miljö kallas inom onkologi tumörmikromiljö (TME). CAF är en primär beståndsdel av även kring tumörer i bukspottkörteln och har tidigare 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 immunsuppressiva TME, som hjälper tumören att gömma sig för immunförsvaret. CAF lockar immunsuppressiva myeloida celler till TME-området, ett slags vita blodkroppar, som är nyckeln till de negativa immuneffekterna.

Dämpande effekt på proinflammatoriska receptorer

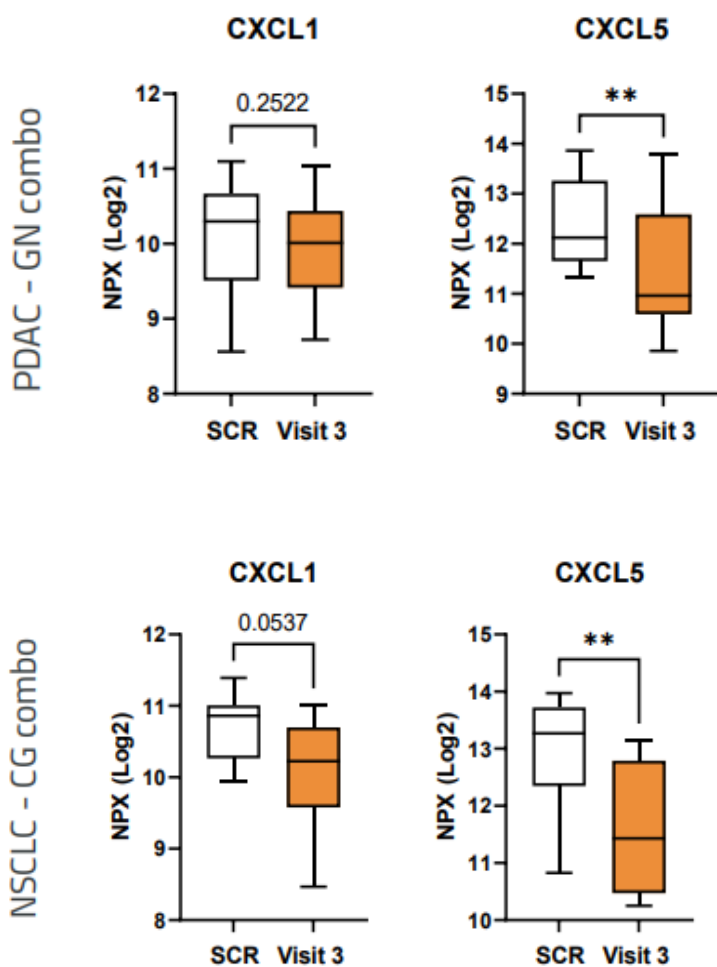
I studien visade Cantargias forskare att nadunolimab begränsade CAF-aktiviteten i cellodlingar tydligt mer än tillsatsen av endast IL-1beta, den substans som canakinumab neutraliserar. Till saken hör att anti-IL-1beta antikroppen inte var identisk med canakinumab utan en liknande anti-IL-1beta antikropp.

Försöket visade bland annat att olika proinflammatoriska cytokinerna som binder vid CXCR1- och CXCR2-receptorerna minskade. Dessa receptorer är avgörande för migration av immunsuppressiva celler till tumörens TME och främjande av nybildning av blodkärl i TME. Migration av immunsuppressiva 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



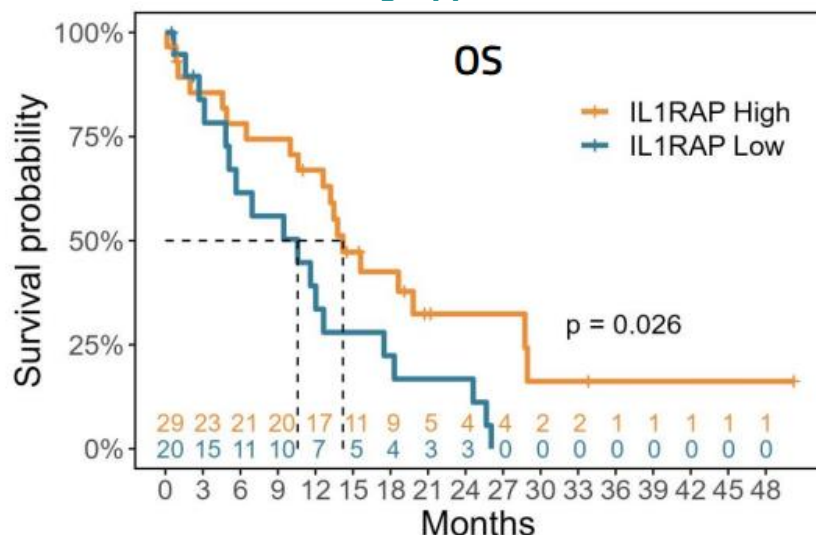
Källa: Rydberg Millrud et al, STIC 2022

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.

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.

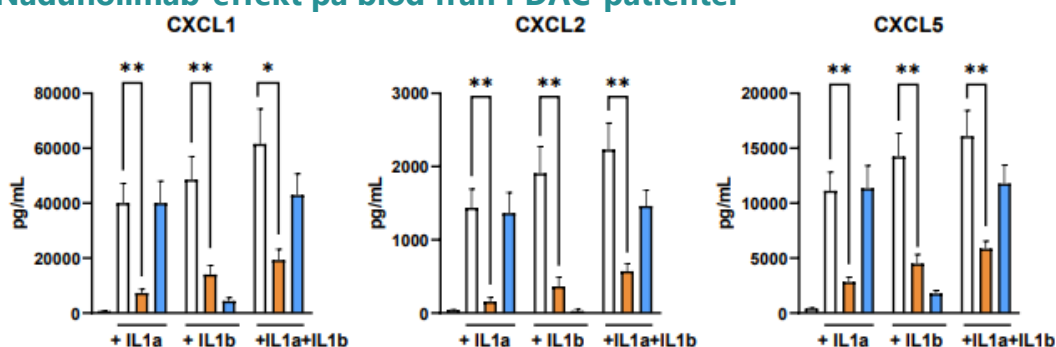
Patienter med partiell tumörrespons hade en H-score för IL-1 RAP på 200, medan patienter med lägre nivåer i högre grad visade fortsatt tumörväxt (H-score på 110). Patienterna är fördelade på två tydliga poängnivåer, 200 och 100.

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

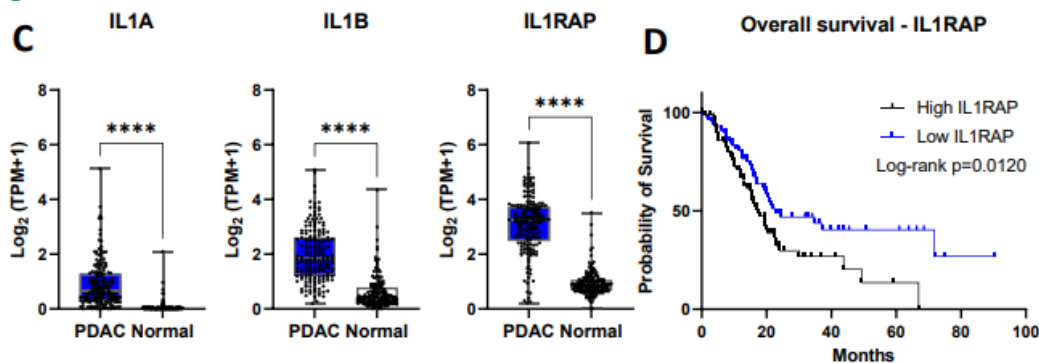


Källa: Cantargia poster från SITC 2022, Rydberg Millrud et al

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 verkningmekanismen hos nadunolimab från en specifik anti-IL-1beta effekt av det slag som canakinumab har.

Lägre nivå av IL1-RAP korrelerar till överlevnad



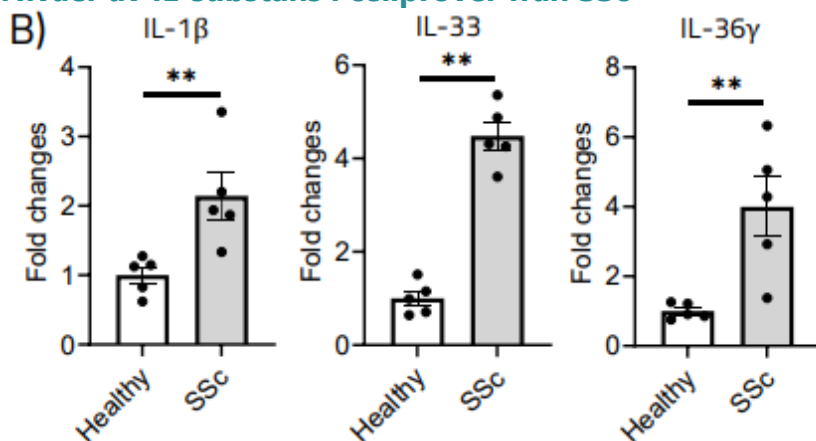
Källa: Cantargia-poster vid SITC, Rydberg Millrud et al

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.

Prekliniska data på CAN10

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.

Nivåer av IL-substans i cellprover från SSc

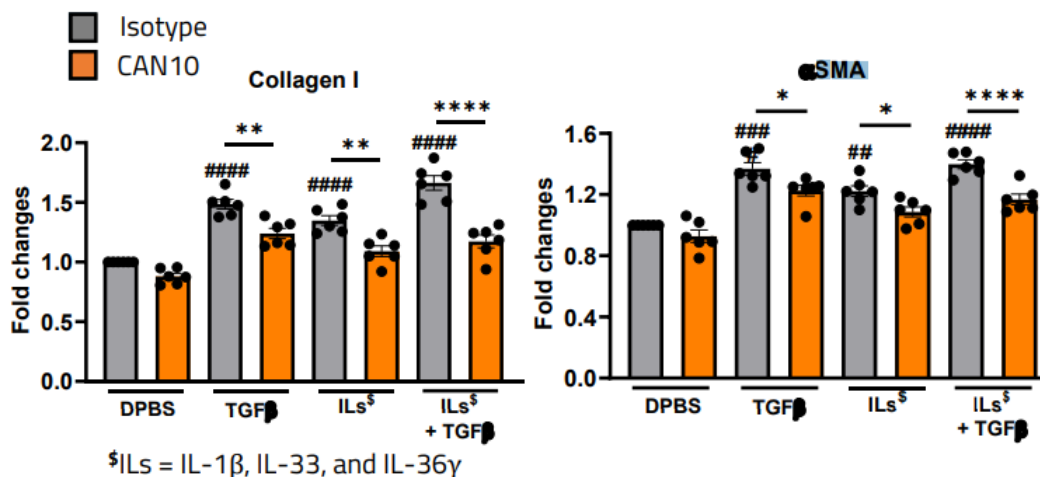


Källa: Distler et al; Combined blockade of IL-1, IL-33 and IL-36 signaling by targeting IL1RAP; poster at Systemic Sclerosis World Congress (2024)

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-1 β , IL-33 och IL-36 γ). Forskarna konkluderar att CAN10 har potential att behandla fibrotiska och inflammatoriska tillstånd som t ex 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)

Fas 1-data från TRIFOUR

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.

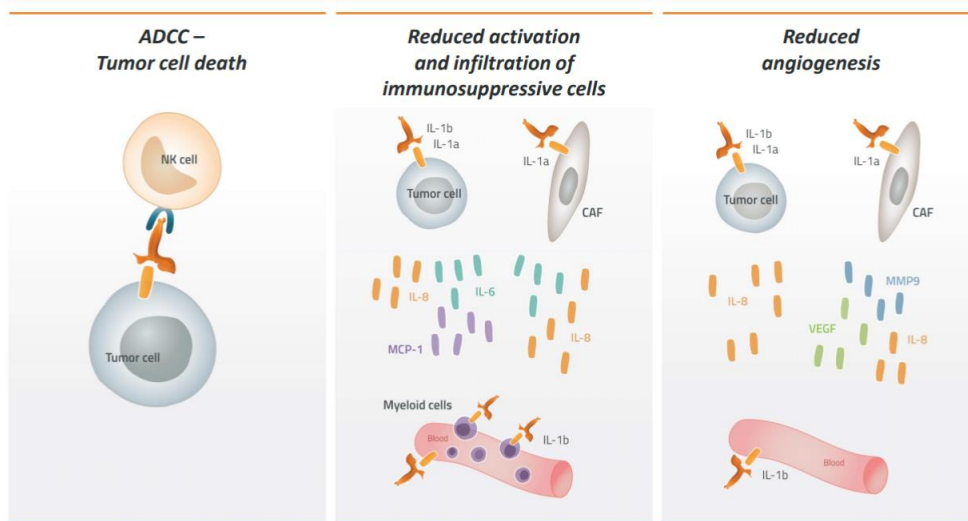
Bakgrund till bukspottkörtelcancer

Cancer i bukspottskörteln, 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.

Skiss på verkningsmekanism för nadunolimab



Källa: Cantargia

Tanken på att sänka det inflammatoriska tillståndet i cancertumörens 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 onkogen.

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