

Stärkt TRIFOUR-studie löper vidare

Fas 1-resultat i trippel-negativ bröstcancer

GEICAM, den spanska bröstcancerorganisationen som ansvarar för TRIFOUR-studien, presenterade i oktober 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.

Första resultat från fas 2-del möjligt 2025

Redan i mars i år inleddes studiens andra del, där deltagarna slumpvis ska fördelas mellan nadunolimab och placebo. Vi hade räknat med att få se en preliminär analys på de första patienterna i denna del redan i slutet av detta år, men Cantargia menar att de starka resultaten i fas 1-delen gör analysen överflödig.

Fas 2-delen ska inkludera ca 100 patienter, vilket ska vara avklarat under loppet av nästa år. Bolagets målsättning är att presentera ett första resultat på tumörsvår redan i slutet av nästa år. Vi räknar med att överlevnadsdata dröjer till 2025.

Planering startar för ny studie i PDAC

Bolagets kapitalanskaffning i oktober om 59 miljoner SEK tillåter ledningen att dra i gång planeringen av en randomiserad studie på patienter med metastaserat adenocarcinom i bukspottkörteln (mPDAC), en annan mycket dödlig cancerform. Vi räknar med att studien minst ska omfatta 150 patienter och att den kan starta under loppet av nästa år efter att finansieringsfrågan är avklarad.

Motiverat värde sänks till 11 kronor (14)

Cantargia kan presentera lovande forskningsresultat inom tre olika cancerformer: PDAC, TNB och NSCLC. Men fortfarande återstår randomiserade studier som kan bekräfta de tidiga positiva resultaten. Vi ser en risk att tidpunkten för en licensaffär med ett större läkemedelsbolag dröjer till 2026 och anpassar våra prognoser efter det. Motiverat värde sänks till 11 kronor (14).

Cantargia

Analys

Datum 22 november 2023
Analytiker Sten Westerberg

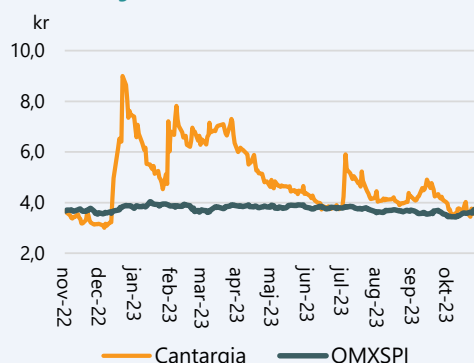
Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande Magnus Persson
Vd Göran Forsberg
Noteringsår 2015
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker CANTA
Aktiekurs 3,7 kr
Antal aktier, milj. 183,7
Börsvärde, mkr 680
Kassa, mkr 200

Webbplats

www.cantargia.com

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, Mkr

	2021	2022	2023p	2024p
Omsättning	0	0	0	0
R&D-kostnader	-353	-365	-275	-280
Res f skatt	-367	-375	-281	-300
Vinst per aktie	-2,2 kr	-2,2 kr	-1,7 kr	-1,8 kr
Likvida medel	559	427	185	155
Nyemission		250	59	300

Källa: Bolaget, Analysguidens prognoser

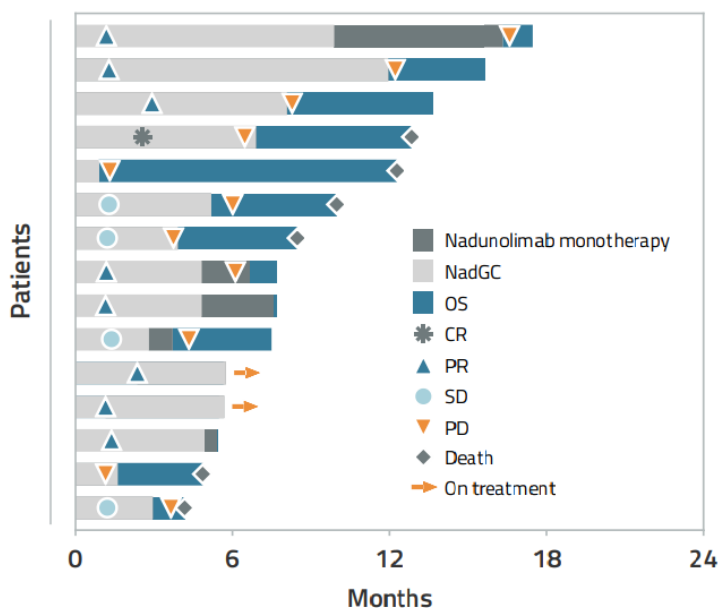
Fas 1-data från TRIFOUR

Cantargia har i år redovisat data från TRIFOUR-studiens fas 1-del. 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 rekryterade sin första patient till fas 1-delen i januari 2022. Totalt behandlades femton patienter och bolaget meddelade i oktober att tumorsvar (ORR, Objective Response Rate) uppmättes hos nio (60 procent). På kongressen för European Society of Medicinal Oncology i oktober presenterade studiens prövningsledare en poster där det framgick att total överlevnad (OS, Overall Survival) preliminärt uppgick 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.

Överlevnad för patienter i TRIFOUR fas 1



Källa: GEICAM, prövningsledare Sara López-Tarruella

I TRIFOUR kombineras nadunolimab 1 mg eller 2,5 mg 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 dubbletten GC 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.

TRIFOUR på väg mot fas 2-resulat

TRIFOUR-studien är en klinisk studie som leds av det spanska nätverket för bröstcancerbehandlingar, GEICAM. Totalt finns tolv spanska behandlingscenter upptagna som deltagare vara involverade i studien. I Cantargias förra rapport uppgav bolaget att en interimsanalys 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.

Cantargia räknar med att alla patienter i fas 2-delen ska ha påbörjat behandling under 2024 och att preliminära resultat på tumorsvar (ORR) ska hinna presenteras redan i slutet av året. Enligt GEICAM beräknas studien totalt pågå i 44 månader från inklusionen av första patienten i mars i år. Det skulle indikera att ett slutligt resultat kan dröja till i slutet av 2026, men vi räknar med att preliminära analyser på progressions-fri överlevnad (PFS) kan uppvisas under 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 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.

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.

Planering pågår för PDAC-studie

Cantargia fortsätter också med planeringen av en proof-of-concept (POC) studie på patienter med metastaserad bukspottkörtelcancer (mPDAC, metastaserad pankreatiskt adenocarcinom). I och med den riktade nyemissionen i oktober kan planeringen på allvar inledas för att starta en studie mot slutet av nästa år.

Cantargia har redan omfattande data på tumör och biomarkörer i denna sjukdom. CANFOUR-studien, som har stängts, innehöll 76 PDAC-patienter och den mindre CAPAFOUR-studien hann inkludera 18 PDAC-patienter innan den stängdes i förtid. Båda studierna bedrevs uteslutande vid europeiska kliniker.

Planen är nu att starta en randomiserad fas 2b-studie med tre grupper: två grupper på olika doser av nadunolimab och cellgifter samt en kontrollgrupp med endast cellgifter. Bolaget har för avsikt att redan i år lämna in en ansökan om tillstånd att starta studien under nästa år. Studien storlek är planerad till 150–200 patienter, vilket vi uppskattar skulle kosta någonstans mellan 200–350 miljoner kronor, bland annat beroende på hur stort inslaget av amerikanska patienter blir.

Olika möjligheter att finansiera PoC

Cantargia räknar med att starta rekrytering av patienter till PDAC-studien under nästa år. Med tanke på bolagets breda portfölj räknar vi med att PDAC-studien inte är fullt finansierad utan att bolaget behöver emittera ca 300 miljoner SEK under nästa år för att kunna inkludera deltagande cancerkliniker i USA och Europa. Vi tror att bolagets huvudspår är att finansiera sig med en riktad nyemission till svenska och internationella institutioner.

En annan framkomlig väg vore att leta en partner för att dela risken i studien. Vi sätter 40 procents sannolikhet att fas 2b-studien kan lyckas och att det är 24 procents chans att nadunolimab tar sig hela vägen till ett godkännande. PDAC-indikationen anses som en av de svåraste i cancerfältet och många bolag drar sig för att genomföra PoC-studier på området så länge säkra biomarkörer saknas.

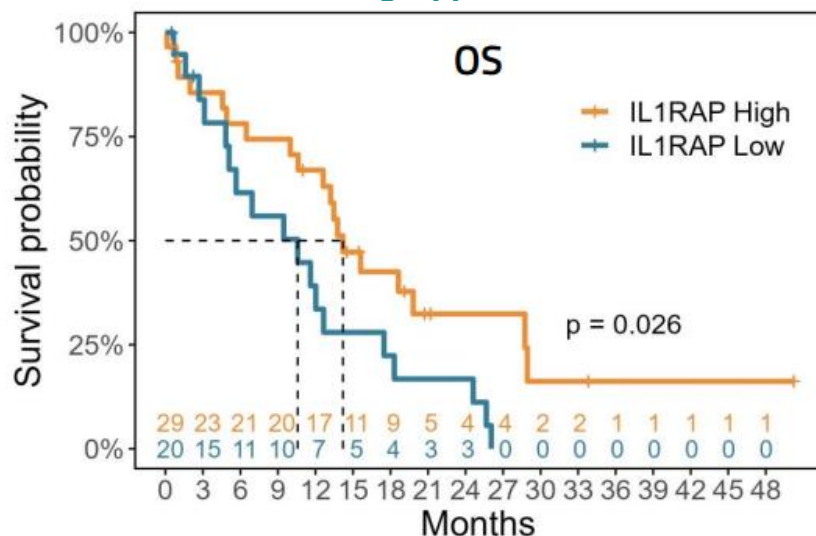
Ytterligare en väg vore att lansera en mindre fas 2b-studie i samarbete med akademiska grupper av typen PanCAN. Det tidigare samarbetet med det amerikanska nätverket PanCAN verkar dock avslutat inte ha runnit ut i sanden efter de stränga krav på dosoptimering och definierad dos som ställs av FDA (Project OPTIMUS).

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

CAN10 inleder tester på människa

Cantargia startade i september en klinisk studie med sitt näst mest framskridna projekt, CAN10. Precis som nadunolimab är CAN10 en antikropp mot IL-1 RAP (Interleukin-1 Receptor Accessory Protein), det målprotein som aktiverar proinflammatoriska proteinerna IL-1 α och IL-1 β , två viktiga cytokiner i olika inflammatoriska kaskader. Dessutom verkar CAN10 blockerande mot ytterligare två cytokiner, IL-33 och IL-36. Till skillnad från nadunolimab är CAN10 muterat för att inte aktivera celledödande immunceller och förväntas därför sakna så kallad ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity.

Cantargia har utvecklat CAN10 i en rad olika djurmodeller och fokuserar nu på att inleda kliniska prövningar i patienter med myokardit eller systemisk skleros. Båda dessa sjukdomsförlopp drivs av svåra inflammatoriska kaskader som skulle kunna blockeras med en antikropp mot IL-1 RAP.

Bolaget startade i september behandling av första deltagare i gruppen av friska frivilliga. Studien ska inkludera totalt 80 deltagare och avsikten är att mot slutet inkludera en mindre grupp av patienter med psoriasis för att fördjupa kunskapen om CAN10:s effekt på olika inflammatoriska sjukdomsmarkörer.

IL-1 vid akut myokardit

Det initiala fokuset för CAN10 ligger på systemisk skleros och myokardit, en inflammation som drabbar hjärtmuskeln. På European Society of Cardiology (ESC) presenterades tidigare i år en studie på ett CAN10-liknande preparat vid behandling av akut myokardit,

Anakinra/Kineret. Anakinra är en anti-inflammatoriskt protein som imiterar IL-1 systemets egen antagonist, IL-1 RA. Den är utan specificitet för IL-1 α och IL-1 β , vilket gör att den delvis liknar IL-1 RAP blockering med nadunolimab. Anakinra säljs av sÄrläkemedelsbolaget SOBI inom en rad mer eller mindre vanliga inflammatoriska sjukdomar.

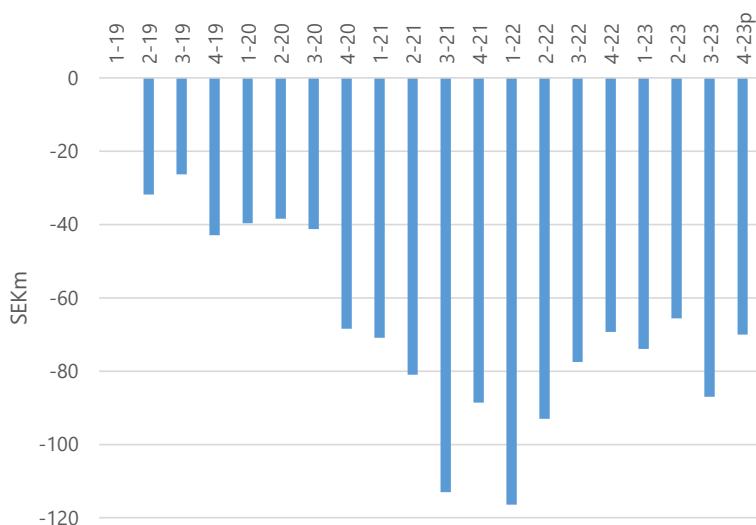
Studien på ESC heter Aramis och har finansierats av publika medel hos det franska kardiologsällskapet Action Coeur. Studien startade redan 2017 och rekryterade 117 patienter. Presentationen på ESC visade att anakinra jämfört med placebo inte hade en positiv effekt på symtomen för patienter med akut myokardit. Studien innehöll relativt få sjukdomsfall vilket kan ha försvårat att visa på en skillnad mellan grupperna.

CAN10 har i djurstudier visat sig ha en bättre effekt än IL-1 RA på att lindra sjukdomsförloppet både vid viral och autoimmun myokardit.

Finansiell diskussion och värdering

Cantargias kassaförbrukning steg något i kvartalet efter att bolagets leverantörsskulder ökat i samband med investeringen i studiestart med CAN10. Vi räknar med att kassaförbrukningen under nästa år ligger kvar på årets nivå ända fram till dess en fas 2b-studie startar i PDAC. Vi uppskattar kassan vid kommande årsskifte till 183 miljoner SEK, vilket ska räcka för finansiering nuvarande projektportfölj in i 2025. Vår prognos för 2024 är dock en förlust på 300 miljoner kronor eftersom vi inkluderar en start av fas 2b-studie.

Kassaförbrukning per kvartal



Källa: Cantargia, Analysguidens prognoser

Summering av Cantargias projektvärden (SEK/aktie)

	Projektvärde (Mkr)	SEK/aktie	Toppförsäljning (USDbn)	Sannolikhet att lyckas (LOA)	WACC
PDAC	1 311	5,1	2,1	24%	15%
TNBC	572	2,2	2,0	11%	15%
NSCLC	400	1,5	0,7	9%	15%
CAN10	500	1,9		9%	15%
Avdrag underskott	450	0,4			
Administration	-35	-0,1			
Summa		11,0			
Beräknat på antal aktier (mln)		258,7 efter nyemission 2024			
Nuvarande antal aktier (mln)		183,7			

Analysguidens prognoser

Vi räknar alltså med att bolaget under 2024 satsar på att ta in 300 miljoner SEK till en fas 2b-studie, antingen genom en riktad nyemission eller en företrädesemission. I vår syn på värdet i projekten har TNB-indikationen övertagit platsen som det näst mest värdefulla projektet efter PDAC. I väntan på mer data intar vi en försiktig hållning till CAN 10, motsvarande 1,5 SEK/aktie. Ett sätt att höja värdet på CAN10 vore att inleda ett samarbete med en etablerad aktör inom autoimmuna sjukdomar och erhålla någon form av delbetalning.

Utlicensiering 2026 nytt huvudscenario

I vårt huvudscenario har vi tidigare antagit att bolaget kan nå ett licensavtal för nadunolimab under 2025. Vi tycker detta antagande börjar se för optimistiskt ut och skjuter tidpunkten till 2026. I vårt konservativa basscenario är vi dock tveksamma till att ORR-data från TRIFOUR i slutet av nästa år räcker för att få ett starkt licensavtal under 2025. Därför ändrar vi tidpunkt för en licensaffär till 2026, då med PFS- och OS data är på bordet.

Ett avtal inför en registreringsgrundande fas 3-studie inom onkologi kan vara en mycket lukrativ händelse med en upfront-betalning mellan 50–200 miljoner USD, alltså minst i nivå med bolagets nuvarande börsvärde. De flesta licensavtal inom onkologi ligger på en lägre nivå och överlåter åt licenstagaren att ta produkten genom fas 2 för att positionera produkten inför en registreringsgrundande fas 3-studie.

I vårt basscenario erhåller Cantargia en down-payment 2026 på USD 50m med möjlighet till ytterligare USD 650m fördelat på två indikationer, PDAC och TNB. Vi har antagit att Cantargia får en royalty på 12-15 procent på framtida försäljning av nadunolimab

Antaganden i NPV-värdering

	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2029p	2030p	2031p
Kliniska investeringar nadunolimab (MSEK)	-224	-178	-220	-269	-250	0	0	0
Pankreatiskt adenocarcinom (PDAC)	Fas 2b/3/registration							
Globalt antal nya fall per år, miljoner	0,55							
varav aktuella för nya läkemedel (mln)	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27
Andel nadunolimab		0%	0%	0%	1%	2%	4%	6%
<i>motsvarande antal behandlingar</i>		0	0	0	1 373	5 490	10 980	16 470
Pris per behandling (USD)	100 000	100 000	101 000	102 010	103 030	104 060	105 101	106 152
<i>Årlig inflation</i>	1%							
Försäljning, PDAC (MUSD)					141	571	1 154	1 748
Möjliga milestone (MUSD)	350	0	0	50	0	50	0	100
Faktor riskjustering	1,00	1,00	0,40	0,26	0,24	0,24	0,24	0,24
Royalty	15%	0	0	0	21	86	173	262
Totala PDAC-intäkter, riskjusterat i MSEK	0	0	220	0	189	228	460	964
<i>Intäkter, nuvärdesjusterat i MSEK</i>	0	0	99	0	64	66	116	211
Summa, MSEK	1 311							
Trippelnegativ bröstcancer (mTNB)	Fas 2			Fas 3		Reg./Lansering		
Globalt antal nya fall per år, miljoner	2							
varav aktuella för nya läkemedel (mln)	0,5			0,50	0,50	0,49	0,49	0,48
<i>Årlig ökning av nya fall</i>			-1%	-1%	-1%	-1%	-1%	-1%
Andel av nya fall nadunolimab				0%	0%	1%	2%	4%
<i>motsvarande antal behandlingar</i>				0	4 901	9 703	19 212	23 775
Pris per behandling (USD)	75 000			75 000	76 500	78 030	79 591	81 182
<i>Årlig inflation</i>	2%							
Försäljning, TNB (MUSD)					382	772	1 560	
Möjliga milestone (MUSD)	350	0	0	0	25	0	100	0
Faktor riskjustering	0,28	0,14	0,14	0,28	0,14	0,11	0,11	0,11
Totala TNB-intäkter, riskjusterat i MSEK	0	0	0	77	0	180	114	354
<i>Intäkter, nuvärdesjusterat i MSEK</i>	0	0	0	40	0	70	38	103
Summa, MSEK	572							
Försäljning, NSCLC						200	400	600
Total försäljning nadunolimab (MUSD)					141	1 154	2 326	3 908

	TNB	PDAC
SEK/USD	11,0	11,0
Antagen WACC	15%	15%
Skattesats	20%	20%
Framgång fas 2a	80%	100%
Framgång fas 2b	35%	40%
Framgång fas 3	50%	65%
Regulatorisk framgång	80%	93%
Sannolikhet att lyckas	11%	24%
Antal aktier (mln)	167,0	167,0
Antal aktier, utspätt	258,7	258,7

Appendix - Mekanistiska studier av nadunolimab

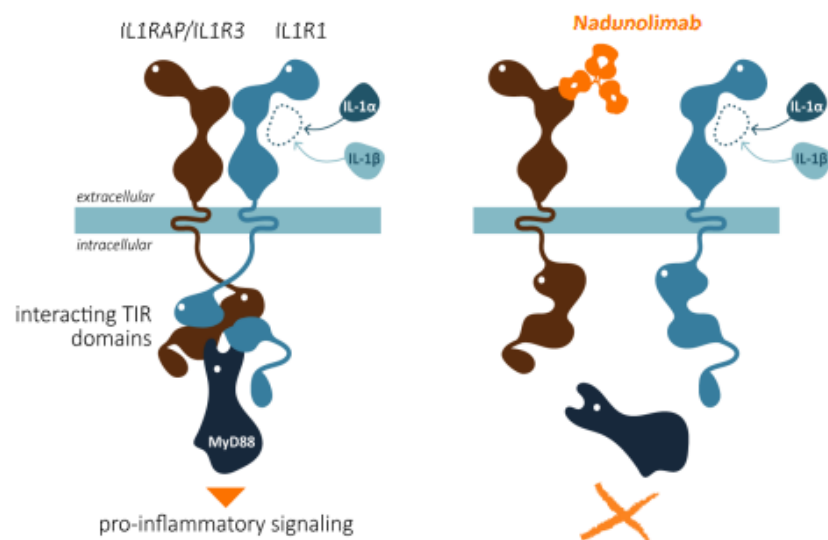
Cantargia har under det senaste året publicerat en rad av artiklar och forskningsresultat som sprider mer klarhet kring verkningsmekanismen för bolagets huvudprojekt, antikroppen nadunolimab, tidigare CAN04. Sedan augusti i år har tre olika resultat från bolagets grundforskning publicerats.

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 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.

Interleukin-1 hjälper tumören att gömma sig

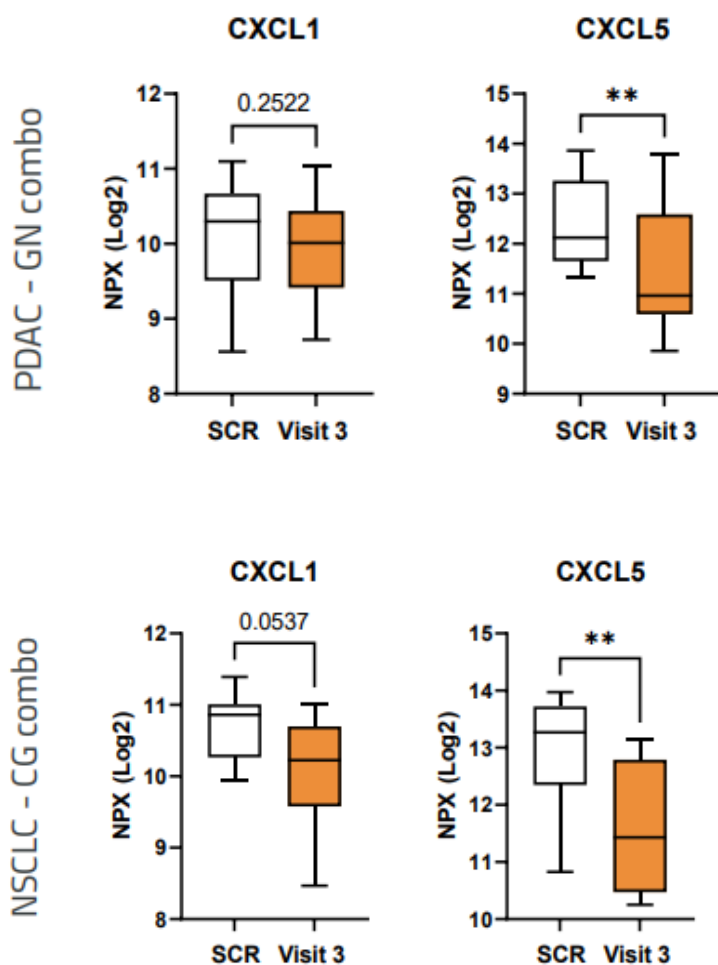
Under en vetenskaplig konferens anordnad av Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) i Boston under 2022 presenterade Cantargia resultat av bolagets grundforskning. I en modell baserad på blodprover från patienter med bukspottkörtelcancer visade bolagets forskare att nadunolimab dämpade aktiviteten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

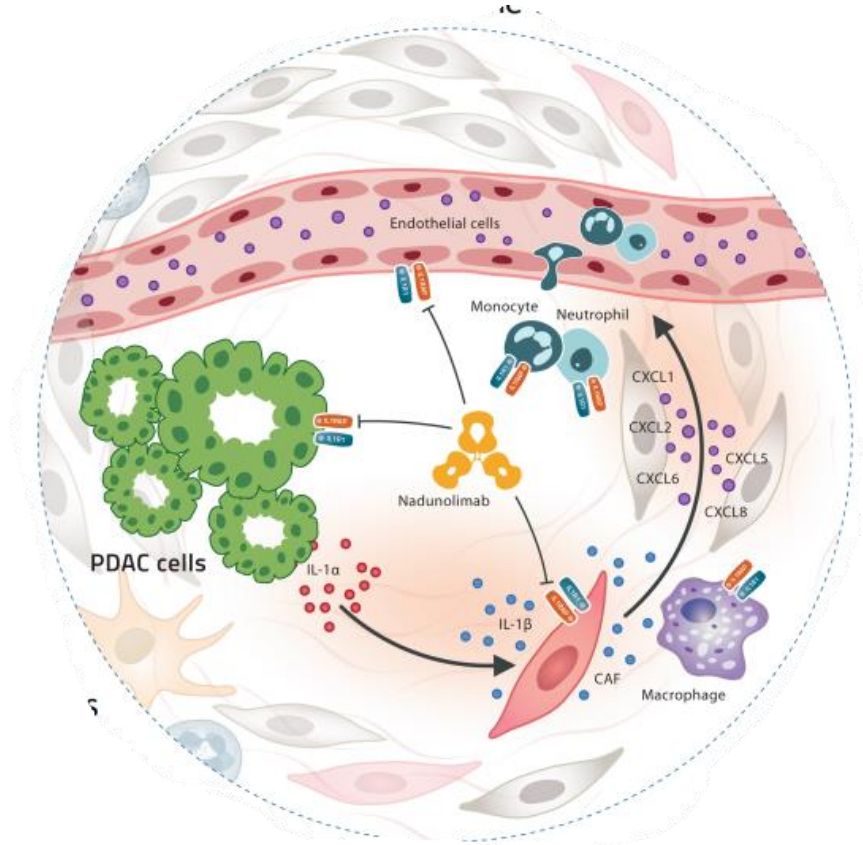
Försöket visade bland annat att olika proinflammatoriska cytokinerna som binder vid CXCR1- och CXCR2-receptorerna minskade. Dessa receptorer är avgörande för migration av immunsuppressiva celler till tumörens TME och främjande av nybildning av blodkärl i TME. Migration av immunsuppressiva celler till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



Källa: Rydberg Millrud et al, STIC 2022

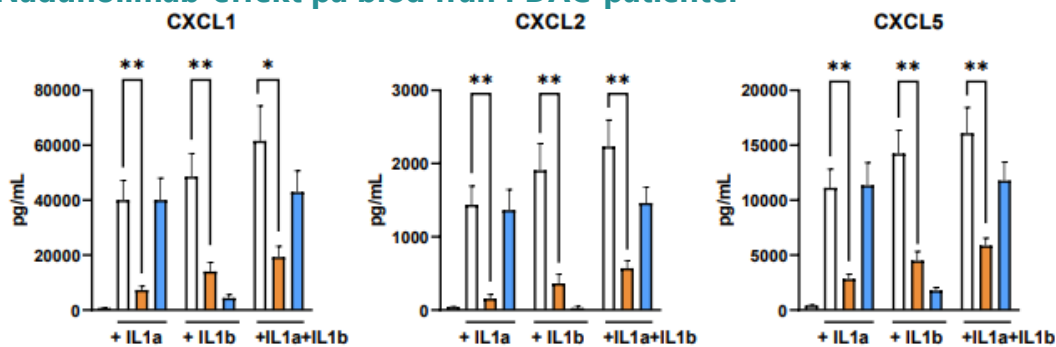
I diagrammen ovan visas effekten på de två centrala cancerkemokinerna CXCL1 och CXCL5 i blodprover från patienter med bukspottkörtelcancer (PDAC) och icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter behandling med nadunolimab. Den vita stapeln motsvarar nivåerna i blod före behandlingsstart och den orangea stapeln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

Schema över nadunolimabs mekanism i TME



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

Nadunolimab-effekt på blod från PDAC-patienter

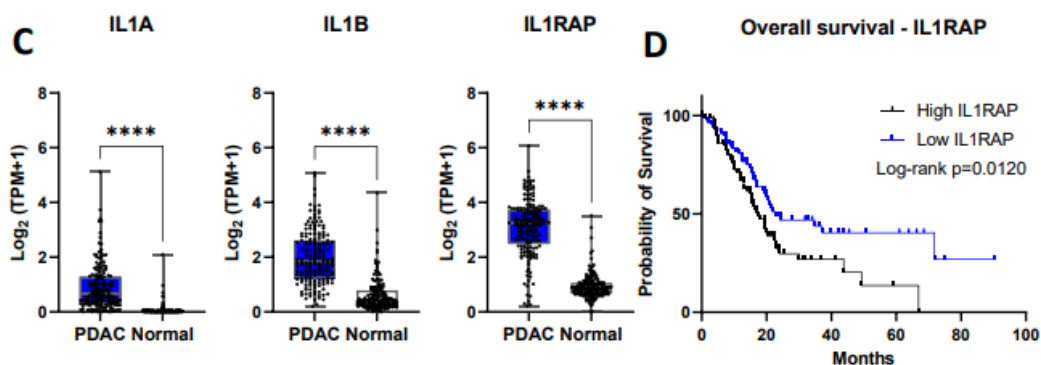


Källa: Cantargia poster från SITC 2022, Rydberg Millrud et al

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.

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 igång. 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

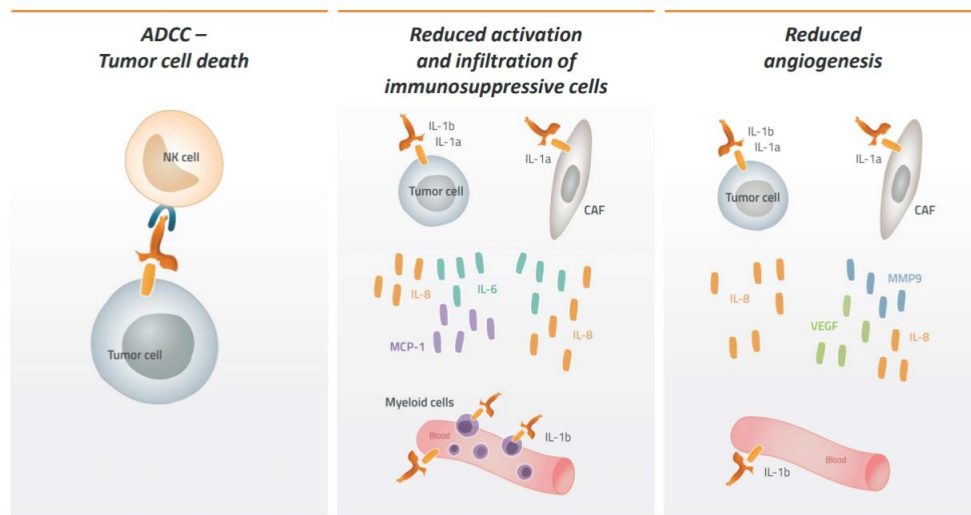
Cancer i bukspottskörteln, eller duktalt adenocarcinom (PDAC), är en obotlig cancer som inte påverkas av traditionella cancerbehandlingar. Ett begränsat antal tidiga patienter kan genomgå radikal kirurgi i samband med tidig diagnos. Immunoterapier för behandling av hematologiska cancerformer och olika 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.

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 onkogen.

Schematisk skiss över verkningsmekanism för CAN04



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