

På väg mot licensaffär

VD-byte ökar fokus på licensaffär

Vi tolkar ledningsförändringen i Cantargia som att fokus på att nå en licensaffär skruvas upp ytterligare. I vår värld ligger fortfarande nadunolimab närmast en utlicensiering, inte minst mot bakgrund av omfattande kliniska data och investeringar.

Vi ser en god sannolikhet (30 procent) för att projektet kan säljas under nästa år. Två skäl som pekar mot att affären kan dröja till 2026 är dels att designen av fas 2/3-studien på bukspottkörtelcancer ännu inte är förankrad hos myndigheter, dels att bolaget fortfarande utvecklar ett diagnostikredskap som kan sälla fram de patienter som har bäst förutsättningar att svara på behandlingen.

TRIFOUR-resultat kan driva på snabbare avslut

Cantargias första randomiserade studie, TRIFOUR, närmar sig full rekrytering vid spanska kliniker och ett första utfall på tumörrespons (ORR) förväntas kring halvårsskiftet. Om samma starka data från den lilla fas 1-delen kan upprepas i fas 2-delen bör intresset för projektet öka markant, även om studiens fokus på bröstcancer inte sammanfaller med huvudindikationen bukspottkörtelcancer.

Slutlig överlevnadsdata och 'progression-free survival', som anses vara viktigare effektmått än ORR, dröjer till slutet av 2025.

CAN10 kliver fram som ny värde drivare

Cantargia har under ledning av tidigare VD mejslat ut en intressant inriktning för bolagets andra stora tillgång, CAN10. Projektet har i den pågående fas 1-studien så här långt inte stött på toxiska effekter hos friska frivilliga som testats med singeldos (SAD). Redan under första kvartalet i år förväntas data på upprepade doser i friska frivilliga (MAD) och inom kort kan studien nå proof-of-mechanism i en liten grupp av deltagare med psoriasis.

Över tiden räknar vi med att CAN10 bär på lägre utvecklingsrisk än nadunolimab och hoppas att bolaget kan finansiera en fas 2-studie som startar behandling av patienter senast under början av nästa år. Vid det laget kan projektet ha tagit över nadunolimabs roll som främsta värde drivare för Cantargia.

Motiverat värde höjs till 5,5 SEK (4,5)

Cantargias kassaförbrukning under förra årets sista kvartal om 27 miljoner SEK var lägre än våra förväntningar. Bolaget kan med nuvarande kassa fortsätta planering för fas 2-studien med CAN10 och avsluta TRIFOUR. I vårt nya huvudscenario sänker vi bolagets FoU-kostnader i väntan på ett partnerskap kring nadunolimab.

Vi höjer värdering av CAN10 till 2,3 kronor per aktie (1,6), inklusive finansiering för fas 2-studie. Nytt motiverat värde för aktien sätts till 5,5 kronor per aktie (4,5).

Cantargia

Analys

Datum 25 februari 2025
Analytiker Sten Westerberg

Basfakta

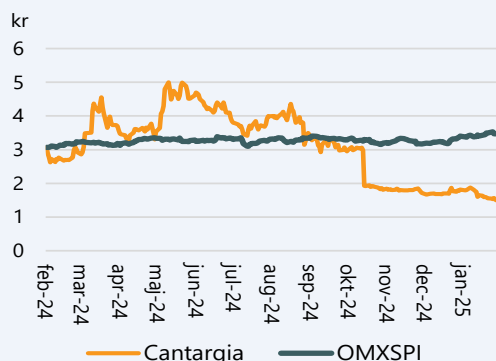
Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande Magnus Persson
Vd Damian Marron
Noteringsår 2015
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker CANTA
Aktiekurs 1,5 kr
Antal aktier*, milj. 313,5
Börsvärde, Mkr 470
Kassa*, Mkr 140

Motiverat värde, kr **5,5**

Webbplats www.cantargia.com

* inkl senaste nyemission

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, Mkr

	2024	2025p	2026p	2027p
Intäkter, riskjust.	0	0	75	177
Operativa kostnader	169	185	187	120
Res f skatt	-162	-180	-112	57
Vinst per aktie	-0,5 kr	-0,6 kr	-0,4 kr	0,2 kr
Likvida medel	33	114	2	59
Nyemission	0	290	0	0

Källa: Bolaget, Analysguidens prognoser

Viktiga milstolpar närmar sig

Cantargias nyhetsflöde under kommande halvår innehåller flera viktiga milstolpar. Redan under årets första kvartal räknar bolaget med att meddela ett första resultat från CAN10-studiens avslutande del som omfattar upprepade doser av CAN10 med stigande styrka, multiple-ascending doses (MAD). Denna del av studien förväntas vara slutförd under andra kvartalet.

Vi förväntar oss en uppdatering av säkerhet och biverkningar utöver de farmakodynamiska mått som redan har presenterats från den första delen av studien. Detta snabba schema ska ses mot bakgrund av att bolaget i bokslutskommittén meddelade att MAD-delen utökas med högre doser än de som ursprungligen var planerade. Huvudsyftet med denna del av studien är, utöver säkerhet, att nå en maximalt tolererad dos (MTD) som kan tas vidare till utökade studier på patienter i en fas 2-studie.

Den pågående studien bedrivs vid en klinik i Berlin och var från början tänkt att avslutas före utgången av 2024. Mindre förseningar i first-in-human studier är vanliga. Utöver friska frivilliga ska den avslutande delen också inkludera sexton deltagare med mild till måttlig psoriasis. Genom att undersöka biomarkörer för psoriasis kan projektet nå ett slags ett anti-inflammatoriskt proof-of-mechanism, vilket skulle vara en viktig milstolpe. I den fortsatta utvecklingen är dock psoriasis inte en utvald målgrupp.

Cantargias milstolpar under 2025

2025		Q1	Q2	Q3	Q4
Nadunolimab	PDAC		Regulatory Update		
	TNBC	TRIFOUR recruitment completed	TRIFOUR initial results		
	AML	Study start with DoD/MD Anderson*			
CAN10		Initial Phase 1 MAD results	Phase 1 MAD study completed		Phase 2 start in Hidradenitis Suppurativa
Other		Additional new preclinical and translational results			

EXTENSIVE NEWS FLOW EXPECTED DURING 2025

PDAC: Pancreatic ductal adenocarcinoma; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; TNBC: Triple Negative Breast Cancer
* US Department of Defense, The University of Texas MD Anderson Cancer Center



Källa: Bolagets bokslutspresentation

Den viktigaste milstolpen i år kan vara redovisningen av TRIFOUR-studien, en fas 2-studie av nadunolimab (CAN04) som bedrivs vid ett antal spanska kliniker på patienter med trippelnegativ bröstcancer. Den avslutande delen av studien omfattar ca 100 patienter som delas upp i två grupper, varav den ena får nadunolimab som tillägg till standardbehandling.

Studiens fas 1-del visade på 60-procentig ORR (Objective Response Rate), en hög siffra som om den kan upprepas i fas 2-delen öppnar för

en licensaffär med nadunolimab under 2025–26. För att nå detta målnöre ska bolaget också utveckla ett validerat diagnostikredskap (companion diagnostic) som kan sälla fram de patienter med höga nivåer av IL1-RAP som förväntas svara bäst på behandlingen med nadunolimab.

Dessutom ska bolaget ta upp en ny diskussion med amerikanska läkemedelsverket FDA om design och dosering i en framtida randomiserad fas 2/3-studie. Vi räknar med att Cantargia har en god chans att nå ett partnerskap inför denna pivotala studie och att en licensaffär kan nås under 2026. Samtidigt antyder ledningen en ambition att nå ett avtal redan under 2025, vilket skulle innebära ett mer positivt scenario än vårt, beroende på avtalets villkor.

Vi sätter en 30-procentig chans att Cantargia i början av 2026 kan nå ett avtal med en delbetalning på 25 MUSD. Vi har inkluderat en riskjusterad intäkt på 75 MSEK i värderingen.

Ny studie inom gammalt område

Bland övriga milstolpar i början av året märks en planerad start inom kort av en fas 1/2-studie på patienter med akut myeloid leukemi (AML) eller myelodysplastiskt syndrom (MDS). Studien finansieras av MD Anderson Cancer Center och ska inkludera fyrtio patienter som står på standardbehandling.

Efter en dosoptimerande inledning ska patienterna följas under en period av ca ett år. Intressant är att konstatera att nadunolimab i början av den prekliniska utvecklingen i första hand studerades på celler från denna typ av benmärgs- och blodcancer och att lovande signaler rapporterades. I ett senare skede valde ledningen att i stället inrikta projektet på solida tumörer.

Ökat fokus på CAN10

Cantargia driver två kliniska projekt, nadunolimab och CAN10. CAN10 närmar sig slutet på en first-in-human studie och förhoppningen är att starta en fas 2-studie i slutet av detta år. Den pågående fas 1-studien i Tyskland förväntas vara avslutat kring halvårsskiftet efter att den avslutande delen har inkluderat sexton deltagare med mild till måttlig psoriasis.

En respons hos patienter med psoriasis skulle ge projektet ett anti-inflammatoriskt proof-of-mechanism, en viktig milstolpe. I den fortsatta utvecklingen är dock psoriasis inte en utvald målgrupp. Huvudspåret är att inleda en fas 2-studie på den svåra hudsjukdomen hidradenitis suppurativa (HS) som också anses öka risken för psoriasis, så kallad comorbiditet¹.

Cantargia meddelade i Q3-rapporten att en kommitté analyserat avblindade data i studien och rekommenderat fortsättning till den andra delen med multipel-dosering av CAN10 i försökspersoner med psoriasis. I den andra delen övergår studien också till subkutan administration från tidigare intravenös, vilket i teorin skulle kunna ge upphov till hudreaktioner vid injektionsstället.

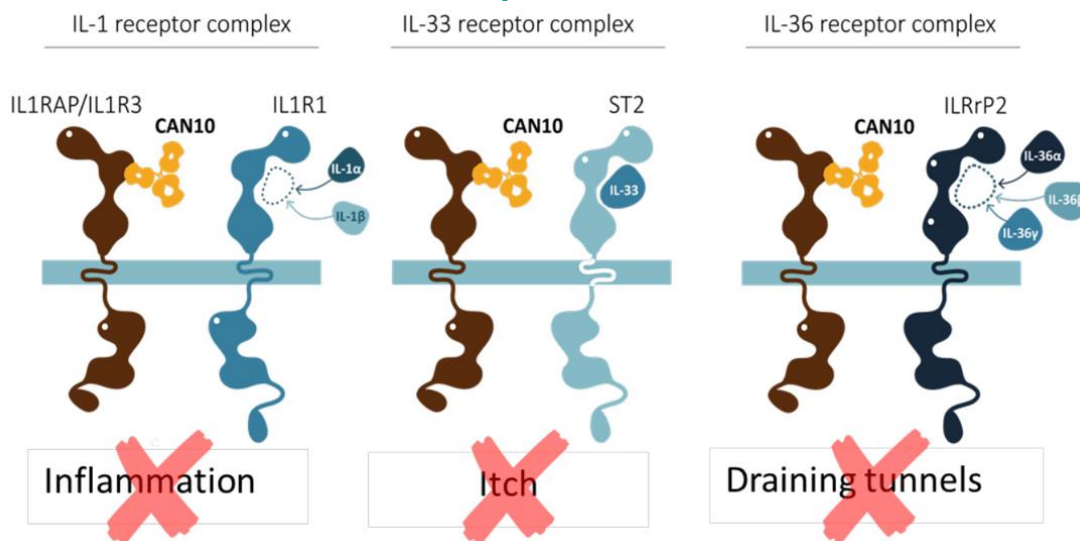
¹ Zouboulis et al, Experimental Dermatology, 2021;30(Suppl. 1):8–17.

Projektet har fått draghjälp av ett par andra projekt inom samma området och CAN10 har med sin breda hämning av interleukin potential att visa ett starkt utfall. Det medicinska behovet av nya behandlingar anses stort då upp till hälften av patienter med svår sjukdom (stage III) svarar dåligt på dagens biologiska läkemedel och att risken för övriga patienter är att de återfaller efter en tids behandling.

En exakt förståelse av patogenesen vid HS verkar inte finnas. Dagens breda biologiska behandling med TNF-blockad, som infliximab, introducerades efter en slumpartad observation hos en patient som hade både Crohns sjukdom och HS. Andra godkända biologiska behandlingar av HS är adalimumab (anti-TNF), secukinumab (anti-IL17), och bimekizumab (anti-IL17). Ingen av dessa substanser verkar via samma interleukin-vägar som CAN10.

Bland olika antikroppar som är under utvecklande mot HS märks spesolimab och lutikizumab, som delar vissa mekanistiska egenskaper med CAN10, men förefaller ha en något smalare måltavla. Cantargia har höjt studerade doser i fas 1-studien och eftersträvar dosering var fjärde vecka, vilket skulle ge en fördel gentemot de övriga projekten.

CAN10 blockerar bred måltavla av proteiner



Källa: Bolagets bokslutspresentation

CAN10 hämmar flera signalprotein

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

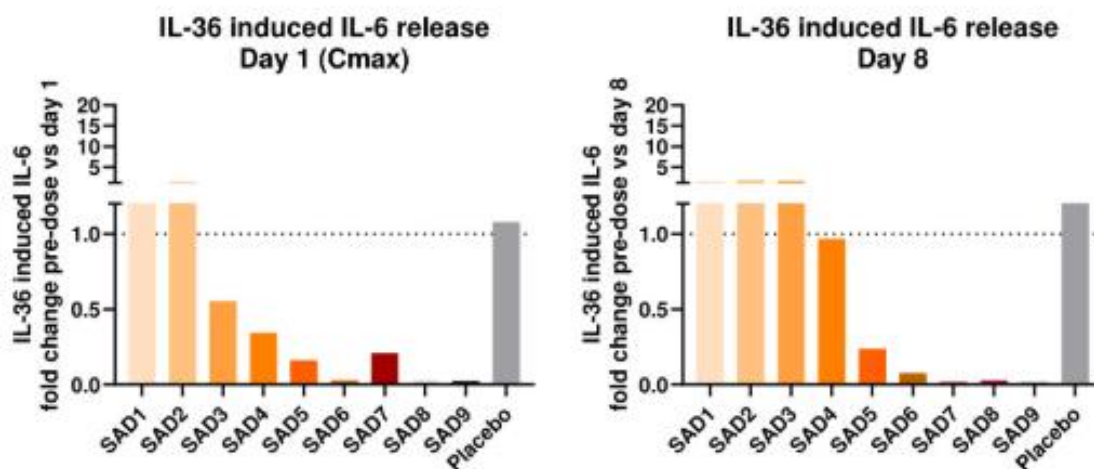
Till skillnad från nadunolimab framkallar CAN10 inte direkt celldöd (ADCC, antibody-drug cellular cytotoxicity), vilket kan bidra till mindre risk för biverkningar. CAN10 har dokumenterats prekliniskt inom det medicinska fältet Inflammation & Immunology och de prekliniska studierna har varit inriktade mot bindvävssjukdomen systemisk skleros och myokardit, hjärtmuskelinflammation.

Breddad dokumentation av CAN10

I skälen till bolagets nyemission betonade ledningen ytterligare prekliniska tester av CAN10. Innan ansökan om att få starta en fas 2-studie i USA och Europa kan lämnas in ska ytterligare djurstudier på toxicitet under långvarig exponering göras. Dessutom ska in vitro studier på humana vävnadsprover göras för att testa att CAN10 faktiskt har effekt på den sjukdom som är tänkt att studeras, i första hand HS och i andra hand systemisk skleros.

I graferna nedan visas analyser av deltagare i SAD-delen. Staplarna visar en tydlig dos-respons med fullständig utträdning av det proinflammatoriska cytokinen IL-6 på de höga doserna. IL-6 är en potentiell biomarkör för sjukdomen HS men är inte standard i dagsläget.

Resultat i SAD-del visar tydlig dosrespons



Källa: Bolagets bokslutspresentation

Positionering av CAN10 inom inflammation

Det var i bolagets rapport för andra kvartalet som ledningen meddelade att CAN10 ska inriktas mot behandling av antingen hudsjukdomen hidradenitis suppurativa (HS) eller systemisk skleros. Därmed övergavs det tidigare spåret inriktat mot systemisk skleros eller myokardit (hjärtmuskelinflammation). Sedan dess har HS vuxit fram som huvudspåret, sannolikt i diskussion med intresserade parter och forskare.

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 antikroppar som 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 mot TNF, antikroppen Humira (adalimumab) godkänt för HS.

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 har 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 verkningslös 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.

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.

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

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.

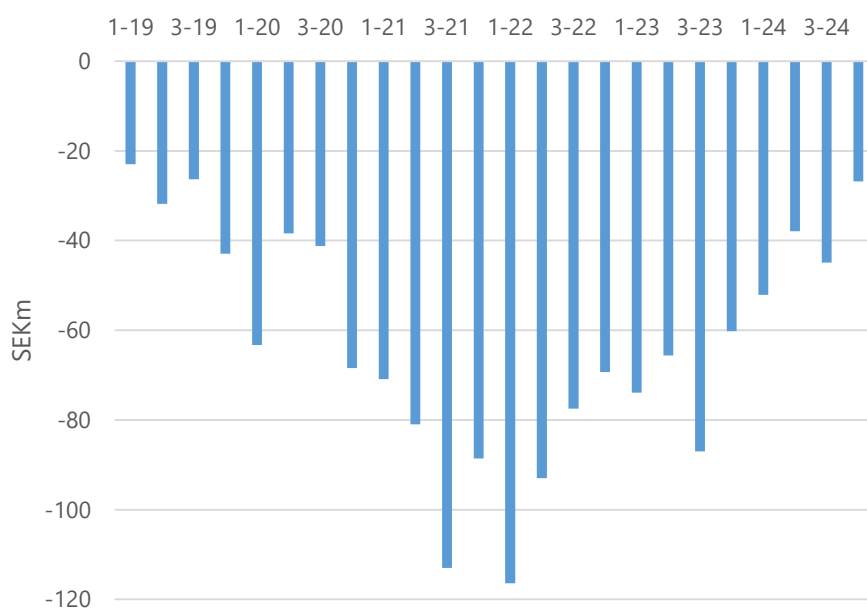
Den ökade aktiviteten inom I&I gör att vi ser en chans för Cantargia att nå ett licensavtal för CAN10 efter att bolaget presenterat effektdata från psoriasis-patienterna i fas 1. VI tror dock att ett starkt avtal måste invänta fas-2 data som dröjer ytterligare något år.

Finansiell diskussion och värdering

Cantargias kassaförbrukning fortsatte att sjunka i Q4 i jämförelse med de höga nivåerna under 2023. Minskad forskningsaktivitet ledde till en 46-procentig nedgång i FoU-kostnaderna till 37 miljoner SEK. Kassen vid kvartalets utgång 33 miljoner kronor och har sedan dess fyllts på med ytterligare 107 miljoner SEK efter nyemissionen i december.

Under 2025 räknar vi med att FoU-investeringarna rör sig uppåt med 10 procent för att sedan plana ut under 2026, förutsatt att PANFOUR-studien inte inleds. Vi har därmed sänkt våra antaganden för FoU sedan förra rapporten med 30–80 miljoner kronor.

Operativ kassaförbrukning per kvartal, 2019 – 2024



Källa: Analysguidens beräkningar

I vårt nya huvudscenario antar vi att Cantargia inte kommer inleda en ny studie med nadunolimab utan att först ha ingått ett partnerskap. Vi spekulerar i en 30-procentig sannolikhet att det kan ske 2026 efter att diskussioner med myndigheter och utvecklande av ett diagnostikredskap är slutfört.

Vi ser inte att en licensaffär med CAN10 ännu är nära förestående, åtminstone inte med fördelaktiga villkor. Vi tror att aktieägarna har mycket att vinna på att finansiera en fas 2-studie med CAN10 på egen hand, vilket vi spekulerar i ska ske mot slutet av 2025.

I vårt huvudscenario dröjer en licensaffär för CAN10 till 2027 efter att fas-2 studien presenteras. En fas 2a-studie med tonvikt på Europa, baserad på 80 patienter, tror vi skulle medföra en kostnad strax under 150 miljoner SEK.

Motiverat värd höjs till 5,5 kr (4,5)

Vi drar ned på våra antaganden om framtida FoU-kostnader och kan därigenom minska storleken på den emission som möjligen återstår om bolaget ska kunna inleda en fas 2-studie med CAN10. Stark

dosrespons i fas 1 tillsammans med den ambitiösa design som denna studie har leder oss till att höja sannolikheten för att CAN10 lyckas nå marknaden med 6 procentenheter till 15 procent.

Värderingen av CAN10 sätts till 760 Mkr, motsvarande 2,3 konor per aktie vid utgången 2025. Antalet aktier vid denna tidpunkt beräknas då vara 333 miljoner jämfört med dagens 248. En uppsida till detta konservativa huvudscenario vore om den nya ledningen lyckas i sin ambition att nå ett avtal för någon av sina två tillgångar redan under 2025 och därigenom finansiera fortsatt utveckling för det andra projektet.

Vi spekulerar ovan i varför vi inte ser detta som ett huvudscenario och lägger till att ett VD-byte möjligen på kort sikt minskar sannolikheten för att licensavtal uppnås. Övertygande resultat i TRIFOUR-studien vore en uppsida för vår värdering och skulle kunna skynda på ett starkt licensavtal.

Summering av Cantargias projektvärden (SEK/aktie)

	Projekt- värde (Mkr)	SEK/ aktie	Topp- försäljning (USDbn)	Sannolikhet att lyckas (LOA)	WACC
PDAC	664	2,0	2,3	11%	15%
TNBC	283	0,8	2,2	7%	15%
NSCLC	80	0,2	0,4	5%	15%
CAN10	732	2,2	1,2	15%	15%
Avdrag underskott	450	0,3			
Administration	-30	-0,1			
Summa		5,5			
<i>Beräknat på antal aktier (mln)</i>		333,6	<i>efter nyemissioner 2025-26</i>		
<i>Nuvarande antal aktier (mln)</i>		248,6			

Analysguidens prognoser

Antaganden vid NPV-beräkning av nadumolimab

	2025p	2026p	2027p	2028p	2029p	2030p	2031p	2032p	2033p
Kliniska investeringar nadunolimab (MSEK)	-55	-20		0	0	0	0	0	0
Pankreatiskt adenocarcinom (PDAC)	Fas 2	Fas 3/Registering							
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%	0%	2%	4%	8%	10%
<i>motsvarande antal behandlingar</i>	0	0	0	0	0	5 490	10 980	21 960	27 450
Pris per behandling (USD)	75 000	75 000	76 508	77 273	78 045	78 826	79 614	80 410	81 214
<i>Årlig inflation</i>	1%								
Försäljning, PDAC (MUSD)						433	874	1 766	2 229
Möjliga milestone (MUSD)	500	0	25	0	75	0	100	0	200
Faktor riskjustering		1,00	0,30	0,14	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11
Royalty 11%		0	0	0	0	0	48	96	194
Totala PDAC-intäkter, riskjusterat i MSEK		0	75	0	86	0	55	225	223
<i>Intäkter, nuvärdesjusterat i MSEK</i>		0	65	0	45	0	21	77	66
Summa, MSEK 664									
Trippelnegativ bröstcancer (mTNB)									
Globalt antal fall per år, miljoner	2								
varav aktuella för läkemedel (mln)	0,5			0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
<i>Årlig ökning av nya fall</i>			0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Andel av nya fall nadunolimab				0%	0%	0%	1%	2%	4%
<i>motsvarande antal behandlingar</i>				0	0	5 000	10 000	20 000	25 000
Pris per behandling (USD)				75 000	76 500	78 030	79 591	81 182	82 806
<i>Årlig inflation</i>				2%					
Försäljning, TNB (MUSD)						398	812	1 656	2 112
Möjliga milestone (MUSD)	325					100	0	100	0
Faktor riskjustering				0,18	0,09	0,07	0,07	0,07	0,07
Totala TNB-intäkter, riskjusterat i MSEK		0	0	0	0	72	34	142	143
<i>Intäkter, nuvärdesjusterat i MSEK</i>		0	0	0	0	28	12	42	37
Summa, MSEK 283									
Försäljning, NSCLC									
Total försäljning nadunolimab (MUSD)	0	0	831	1 686	3 422	4 341			
	TNB	PDAC							
SEK/USD	10,0	10,0							
Antagen WACC	15%	15%							
Skattesats	20%	20%							
Framgång fas 2a	60%	100%							
Framgång fas 2b	30%	30%							
Framgång fas 3	50%	45%							
Regulatorisk framgång	80%	85%							
Sannolikhet att lyckas	7%	11%							
Antal aktier (mln)	183,7	183,7							
Antal aktier, utspädd	333,6	333,6							

Analysguidens prognoser

Appendix – Baserat på tidigare rapporter

TRIFOUR på väg mot fas 2-resulat

En viktig milstolpe under 2025 blir redovisningen av fas 2-data från TRIFOUR-studien, som pågår vid ett stort antal spanska cancerkliniker. Studien görs på patienter med metastaserad trippel-negativ bröstcancer (mTNBC) och är uppdelad i två faser, 1b och 2.

Bolaget räknar med att initiala resultat kring säkerhet och tumörsvar i fas 2-delen kan komma under första halvåret samt att ytterligare säkerhet- och effektdata kan släppas under andra halvåret 2025. En säkerhets- och effektbedömning av fas 1b-delen redovisades på ESMO förra året. Nio av femton patienter visade objektivt tumörsvar (ORR, 60 procent), ett starkt utfall i jämförelse med historiska kontroller. Nuvarande standardbehandling med cellgifter uppvisade ORR på 34 procent i en äldre registreringsgrundande fas 3-studie. Detta utfall i en liten grupp patienter väcker förhoppningar om ett positivt utfall i fas 2-delen och bidrog till att de spanska prövningsledarna övergav de ursprungliga planerna på en interimanalys.

Första patient i fas 2-delen påbörjade behandling i mars 2023. Enligt studiens protokoll, daterat 8 juli i år, räknar de spanska prövningsledarna med att det ska ta ca 24 månader att rekrytera alla 102 patienter till fas 2-delen. Det skulle indikera att studien är fullt rekryterad under första kvartalet nästa år och att effektdata på sista patient kan dröja ytterligare 3–6 månader.

Vi räknar med att studien tidigast kan redovisa preliminära effektdata vid halvårsskiftet nästa år.

De ca 100 patienter som ska ingå i fas 2-delen randomiseras till att antingen få endast cellgifter (gemcitabine plus karboplatin) eller kombinationen nadunolimab (2,5 mg/kg) och samma cellgifter. Det är första gången en randomisering görs i en nadunolimab-studie, vilket bör ge utläsningen större tyngd än i CANFOUR. Däremot är studien icke-blindad och kallas även för icke-komparativ, alltså att den inte tillåter direkt statistisk jämförelse mellan de två armarna.

Ändring i TRIFOUR-protokollet

Vårt intryck av rekryteringen till fas 2-delen är att den går något långsammare än vad som ursprungligen var förhoppningen. Enligt senaste uppdateringen av studieprotokollet noterar prövningsledarna en risk för att lanseringen av en ny TNBC-medicin i Spanien, Trodelvy (sacituzumab govitecan), kan försvåra rekryteringen till TRIFOUR. Trodelvy har inkluderats i spanska riktlinjer som ett försthandsval för denna grupp av TNBC-patienter.

Under sommaren gjordes också en ändring av behandlingsschemat som medger behandlande läkare ett längre intervall mellan de första doserna av nadunolimab för att undvika febril neutropeni, en svår biverkning som läkarna befärrar kan öka vid användning i kombination med nadunolimab. För att minska risken för grad 3 och 4 neutropeni får alla patienter i studien Neupogen, ett läkemedel som motverkar neutropeni.

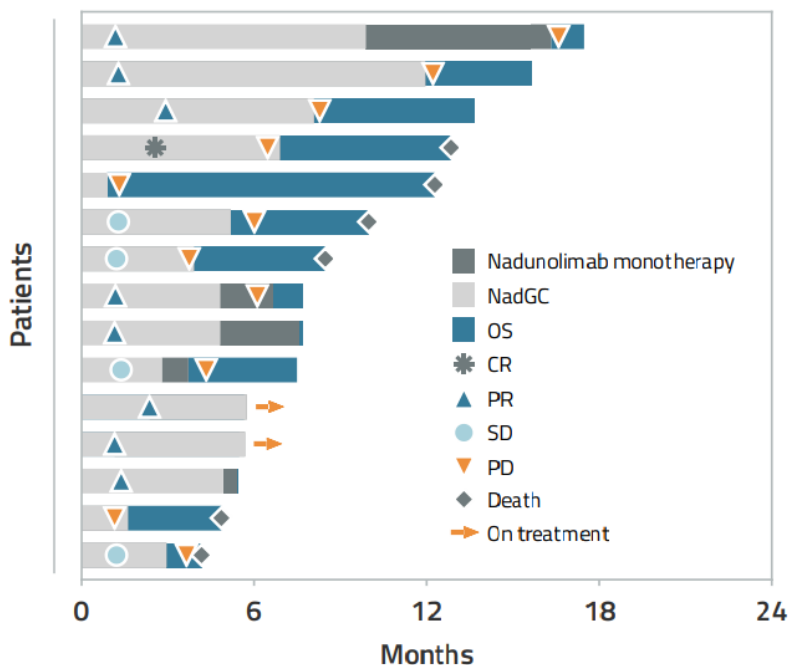
Potentiellt stor bröstcancer-marknad

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.

Första patienten i fas 2-delen inledde behandling tidigt under andra kvartalet 2023 och prövningsledarna räknar med att studien tar 24 månader fram till att sista patient inleder behandling. 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.

Överlevnad för patienter i TRIFOUR fas 1



Källa: GEICAM, prövningsledare Sara López-Tarruella

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.

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.

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.

Cantargia jämför utfallet i TRIFOUR fas 1 med äldre historiska data för dubbletten GC (gemcitabin plus carboplatin) som visade 34 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.

PANFOUR skjuts på framtiden

Cantargia utvecklar sedan 2017 antikroppen nadunolimab i kliniska försök på cancerpatienter. Under perioden 2017–2023 pågick CANFOUR-studien, en fas 1-studie, som bland annat resulterade i klinisk data på 73 patienter med cancerformen pankreatiskt adenocarcinom (PDAC, bukspottkörtelcancer). Siffrorna indikerade förlängd överlevnad i dessa svårt sjuka patienter och ledningen valde i slutet av 2023 att gå vidare med planer på en fas 2b-studie, kallad PANFOUR

Avsikten var att starta studien i år men ledningen backar nu från den planen. Ett av skälen till förseningen är att den diagnostikmetod som används för att hitta PDAC-patienter med högt uttryck av IL1RAP, nadunolimabs måltavla, inte är validerad för kliniska försök. I väntan på en validerad diagnostikmetod räknar bolaget med att PANFOUR-studien blir aktuell att starta under andra halvan av nästa år.

Ledningens ansträngningar att hitta investerare till PANFOUR-studien har också dragit ut på tiden. I diskussioner med olika intresserade parter har planerna på en ny diagnostikmetod för att öka chanserna att visa effekt i metastaserad bukspottkörtelcancer (PDAC). Olika försök att hitta biologiska angreppspunkter på denna aggressiva cancerform har misslyckats under de senaste årtiondena och behandlingen domineras fortfarande helt av äldre cellgifter. Inom

de flesta andra cancerformer har cellgifternas roll tagits över av nyare antikroppspreparat, exempelvis Keytruda och Herceptin.

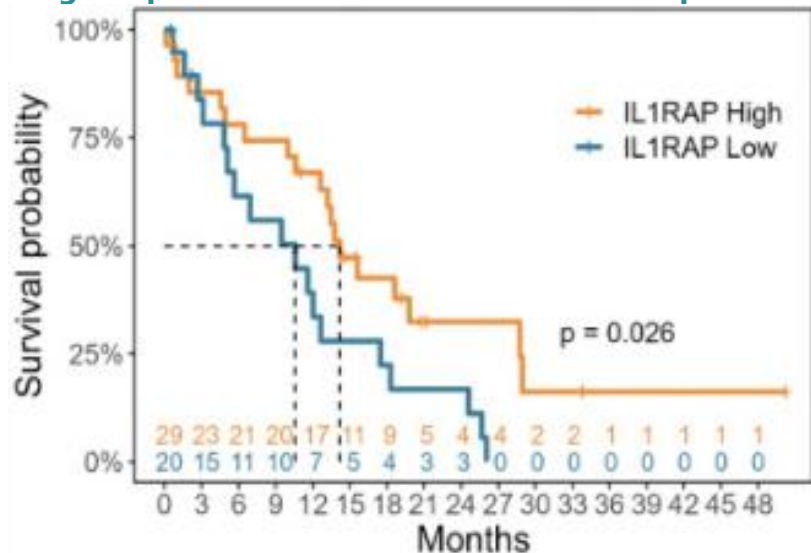
Diskussion med FDA återupptas i år

Under 2024 år meddelade Cantargia att FDA godkänt PANFOUR-studien, vilket skapade optimism kring att studien skulle inledas under 2024. Vårt intryck var då att studien skulle selektera patienter med högt uttryck av IL1RAP för att minska risken att behandla non-responders. På den punkten var vi för optimistiska och det verkar som att en validerad diagnostikmetod för en fas 2b-studie saknas.

Bolaget har aviserat att en förnyad diskussion med FDA, inkluderande en ny diagnostikmetod, ska starta runt halvårsskiftet.

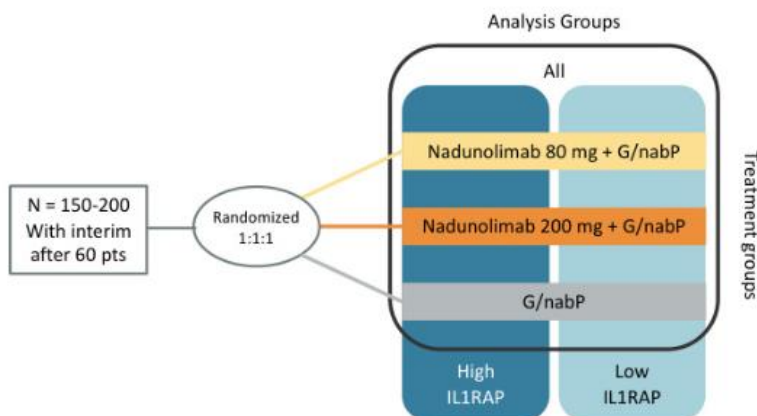
Den diagnostikmetod för IL1RAP-uttryck som användes i CANFOUR var baserad på polyklonala antikroppar i tumörbiopsier. I framtida studier ser ledningen att det är ett regulatoriskt krav att metoden baseras på monoklonala antikroppar som på ett säkrare sätt går att reproducera i kommersiell skala.

Diagram på överlevnad i urval av CANFOUR-patienter



Källa: American Society of Oncology, 2023

Tidigare plan för PANFOUR-studien



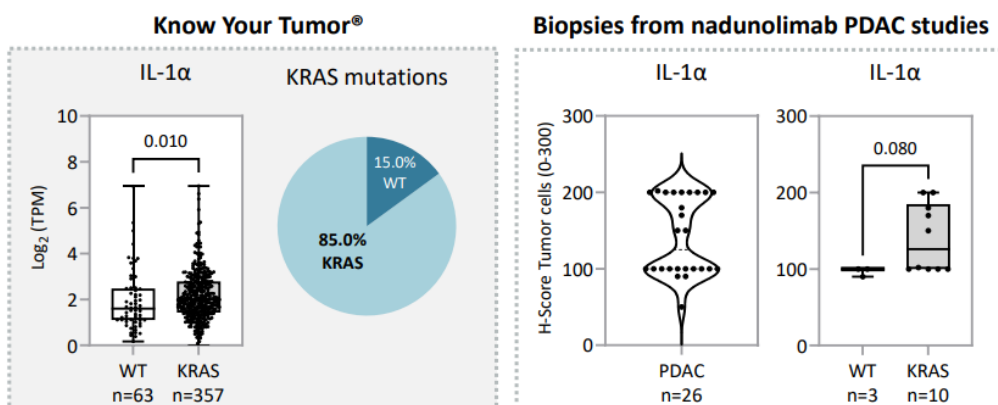
Källa: Cantargias telefonkonferens

I ett PM beskrevs att studien skulle bestå av tre armar med cirka 50 patienter vardera. Det framgick inte om studien skulle stratifiera IL1RAP-uttryck på det sätt som vi då förutsatte. Nu drar bolaget tillbaka sin ansökan och räknar med att komma tillbaka under nästa år med en ny. Med en ökad precision mot patienter med högt IL1RAP-uttryck ser vi en möjlighet att studien kan göras något mindre och hitta en snabbare väg mot en registreringsgrundande fas 3.

Nyligen uppdaterades kliniska data från CANFOUR-studien på sjuttiofyra 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 sjuttiofyra 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.

Samband mellan KRAS mutationer och IL-1 α



Källa: Cantargia poster, ESMO

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.

Bilden ovan till vänster är baserad på PanCAN:s cancertest 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 framgångsrika⁴. Cantargias presentation vid ESMO i somras kan möjligen ses som ett sätt att positionera nadunolimab som tillägg vid KRAS-riktad behandling.

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.

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

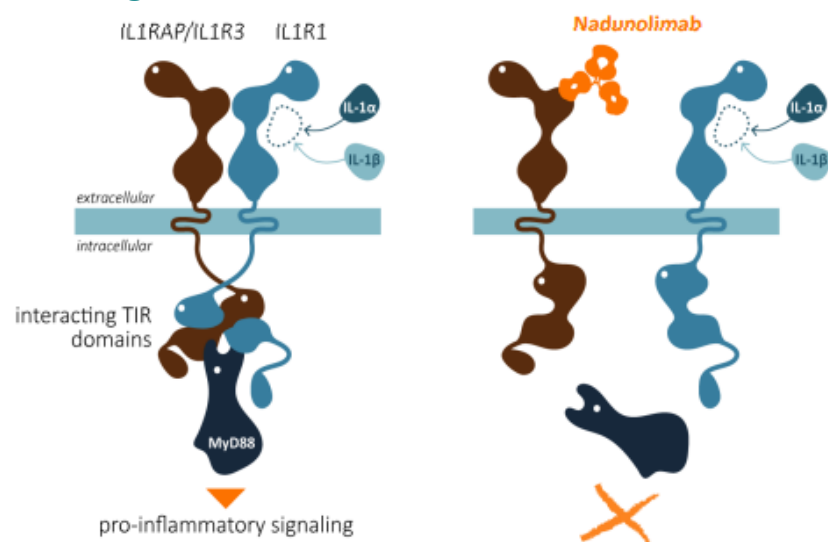
⁴pancan.org/news/precision-medicine-whats-next-a-qa-with-pancan-leaders/

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.⁵ 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.

Under 2024 redovisade Fibrogen negativa resultat för bolagets antikropp pamrevlumab inom PDAC, en anti-CTGF-antikropp. I en studien inom det så kallade PanCAN-programmet misslyckades antikroppen att visa på förlängd överlevnad.

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.

⁵ 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.

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.

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.

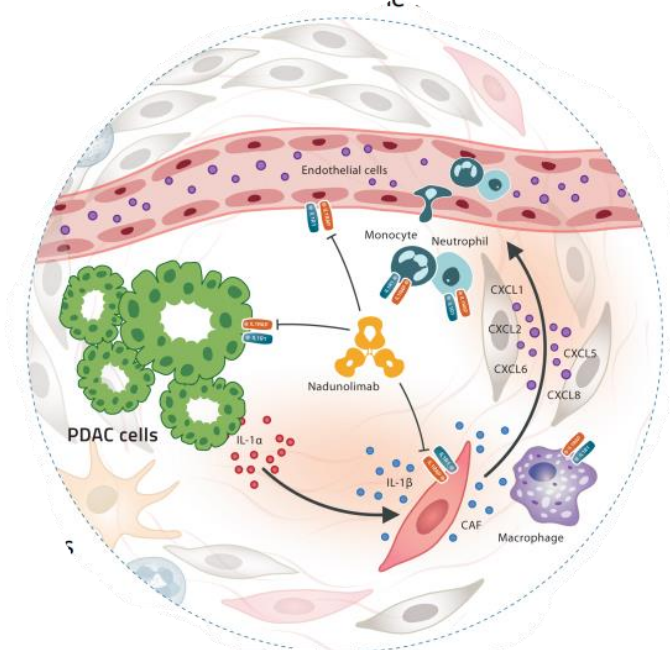
Dämpande effekt på proinflammatoriska receptorer

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.

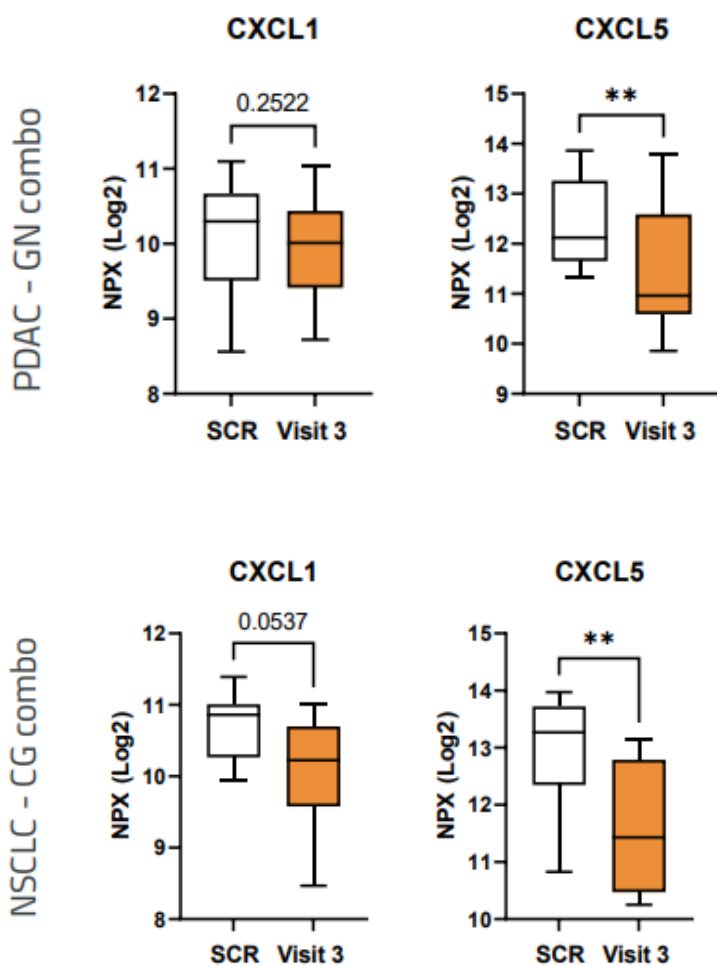
Försöket visade bland annat att olika proinflammatoriska cytokinerna som binder vid CXCR1- och CXCR2-receptorerna minskade. Dessa receptorer är avgörande för migration av immunsuppressiva celler till tumörens TME och främjande av nybildning av blodkärl i TME. Migration av immunsuppressiva celler

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

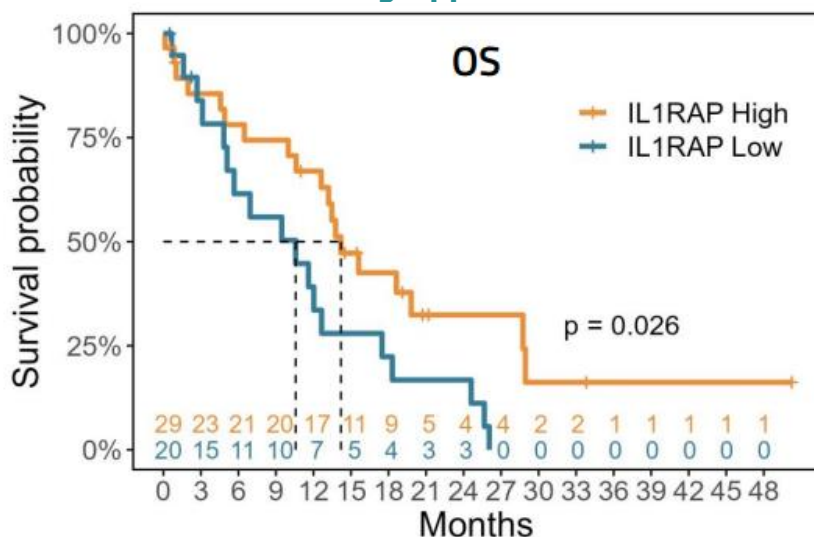


Källa: Rydberg Millrud et al, STIC 2022

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 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.

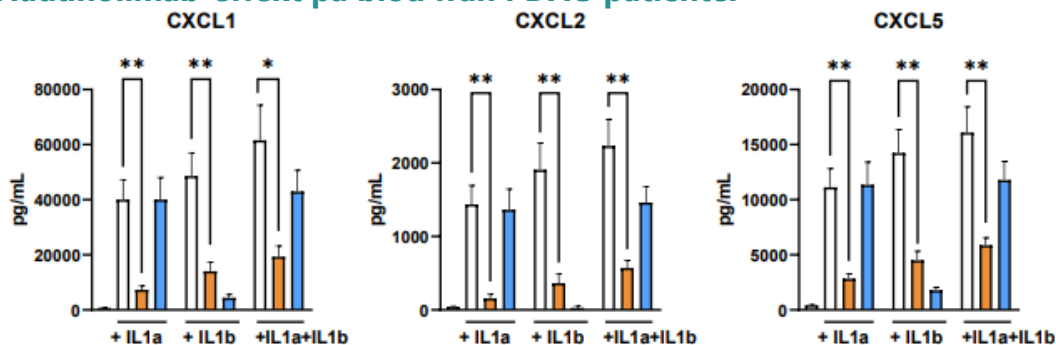
Patienter med partiell tumörrespons hade en H-score för IL-1 RAP på 200, medan patienter med lägre nivåer i högre grad visade fortsatt tumörväxt (H-score på 110). Patienterna är fördelade på två tydliga poängnivåer, 200 och 100.

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



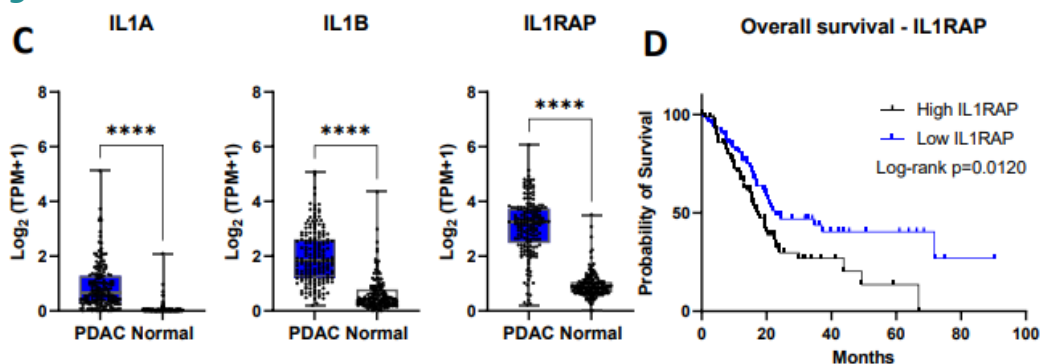
Källa: Cantargia poster från SITC 2022, Rydberg Millrud et al

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 cancerassocierade 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



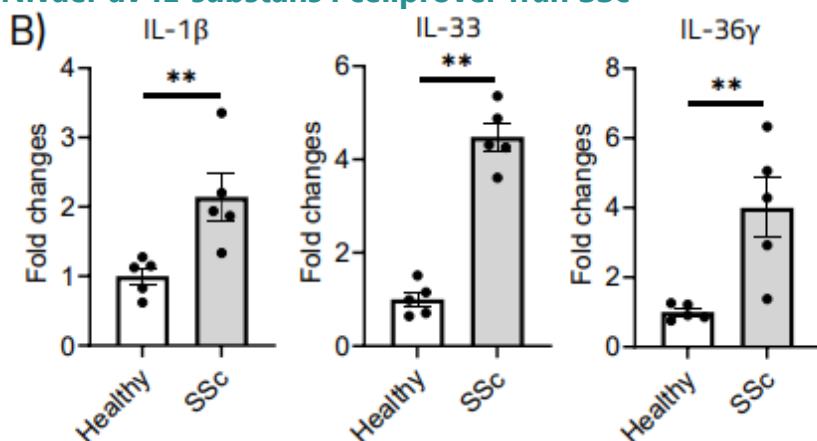
Källa: Cantargia-poster vid SITC, Rydberg Millrud et al

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.

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

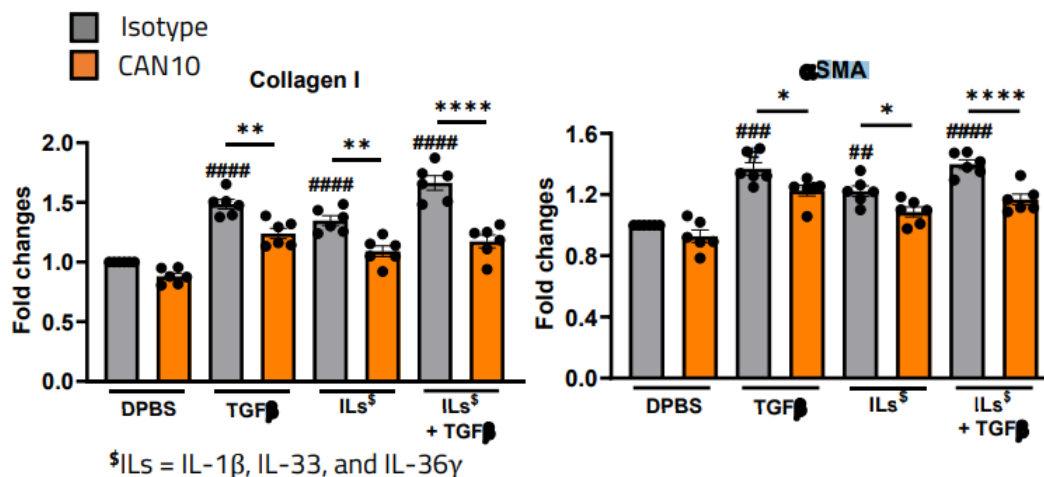


Källa: Distler et al; Combined blockade of IL-1, IL-33 and IL-36 signaling by targeting IL1RAP; poster at Systemic Sclerosis World Congress (2024)

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-1b, IL-33 och IL-36g). 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)

Rask rekrytering i inledande del av fas 1

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 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 toxikologitesterna på gnagare under sex veckor upp till 50 mg/kg.

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