

Nytt område öppnar sig

Start av PanCAN-studie dröjer

Cantargia rapporterar i sin bokslutskommuniké att nadunolimabs inkludering i PanCAN-studien, som undersöker nya behandlingar av metastaserad bukspottkörtelcancer, har försenats på grund av diskussioner med FDA. Förseningen hänger samman med det projekt som FDA lanserat sedan en tid tillbaka, Project Optimus.

Project Optimus ställer nya krav på studier av dosoptimering, alltså val av dosstyrka, innan godkännande av en cancerstudie kan ges. Mycket talar för att första patient kan starta behandling i studien tidigast i slutet av året, en försening i förhållande till tidigare målsättning.

Framsteg inom ny och svår indikation

Den andra stora nyheten i kommunikén var att TRIFOUR-studien, en fas 1-studie på den svåra cancerformen metastaserad trippel-negativ bröstcancer, har visat lovande tumörrespons på tolv patienter och att studien därför kan gå vidare till den planerade fas 2-delen. I denna del ska upp till 98 kvinnor inkluderas i bolagets första proof-of-concept studie, en potentiellt mycket värdeskapande investering.

De preliminära resultaten i fas 1-delen är lovande men också tidiga och svåra att dra tydliga slutsatser av. Den tumörrespons som sågs hos sex av de tolv patienterna är en tydligt positiv signal, men vi avvaktar mer data innan vi drar bestämda slutsatser.

Flera möjliga triggers under 2023

Vi fortsätter att se PanCAN-studien som den stora värdedrivande faktor i bolaget och ett positivt besked från FDA inom kort vore en kurstrigger. Planerna på en proof-of-concept studie inom lungcancer verkar dock inte vara färdiga och därför verkar fortsatt nyhetsflöde i TRIFOUR framstå som en viktigare faktor under 2023. Dessutom hoppas ledningen att fas 1-studie med CAN10 kan inledas under första halvåret.

Motiverat värde på 16 kronor (15) i väntan på FDA

Cantargia tar ett viktigt kliv i värdekedjan genom inledandet av den randomiserade andra delen i TRIFOUR-studien. Vår försiktiga värdering av denna svåra indikation uppgår i dagsläget till 2–3 kronor utspädd på antalet aktier som vi förväntar oss i bolaget under 2024.

Det ska jämföras med PanCAN-studien som vi anser motsvarar ett värde på 8 kronor per aktie, förutsatt att studien inleds i år. Samtaget höjer vi motiverat värde för Cantargia-aktien till 16 kronor, 1 krona över förra rapporten.

Cantargia

Analys

Datum 28 februari 2023
Analytiker Sten Westerberg

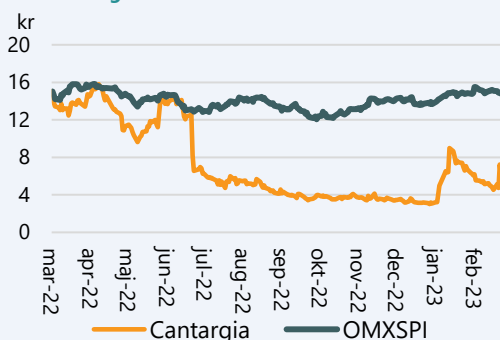
Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande Magnus Persson
Vd Göran Forsberg
Noteringsår 2015
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker CANTA
Aktiekurs 6,7 kr
Antal aktier, milj. 167,0
Börsvärde, mkr 1 119
Kassa, mkr 427

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	-321	-340
Res f skatt	-367	-375	-339	-360
Vinst per aktie	-2,2 kr	-2,2 kr	-2,0 kr	-2,2 kr
Likvida medel	559	427	318	58
Nyemission	250		250	100

Källa: Bolaget, Analysguidens prognoser

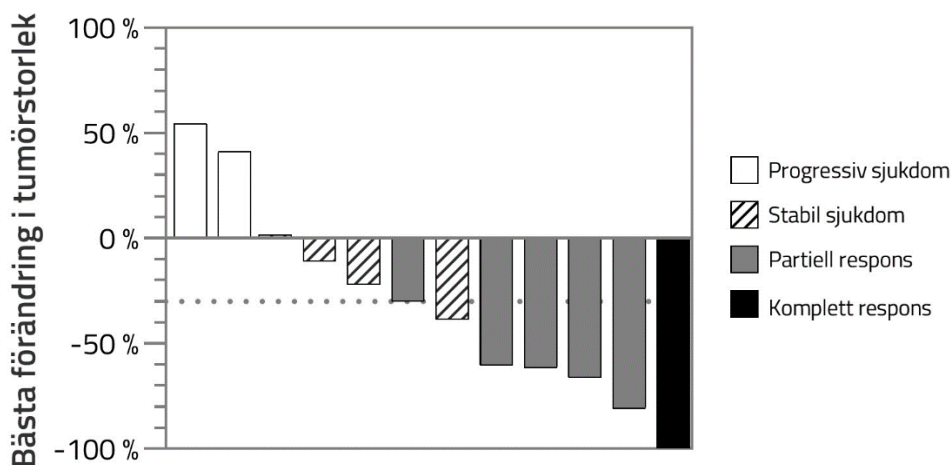
Lovande första data i TRIFOUR

Cantargia meddelar att bolaget går vidare till andra delen i TRIFOUR-studien, en klinisk fas 1/2a-studie på patienter med metastaserad Trippel-Negative bröstcancer (mTNBC). Fas 1-delen i alla kliniska studier är fokuserad på biverkningar, vilket är särskilt viktigt när både ett potent biologiskt medel som nadunolimab kombineras med cellgifter. I denna studie kombineras nadunolimab med cellgifterna gemcitabine och carboplatin, en vanlig behandling på patienter med denna diagnos. Totalt ca 10–15 procent av de kvinnor som drabbas av bröstcancer fortskrider i sin sjukdom till denna svårare form.

Nadunolimab och cellgifterna visade godtagbar säkerhet i studien när tillväxtfaktorn G-CSG lades till. Denna tillväxtfaktor minskar risken för neutropeni, en brist på vita blodkroppar, som kan följa av behandlingen.

Förutom att undersöka behandlingens säkerhet har läkarna också studerat kombinationens effekt på sjukdomen. I fas 1-delen av TRIFOUR inkluderade bolaget 15 patienter varav 12 hunnit göra minst två skannar av tumören efter behandlingens start. I diagrammet nedan visas den svarsgrad (Objective Response Rate, ORR) som röntgenbilderna återger. Den totala svarsgraden är sex patienter av tolv som antingen fått komplett respons (1) eller partiell respons (5), vilket motsvarar en ORR på 50 procent. Detta är en signal om att nadunolimab har förstärkt den effekt som cellgifterna kan förväntas ha på egen hand.

Kliniskt utfall för nadunolimab i fas 1-data



Källa: Cantargia

Cantargia refererar i sitt pressmeddelande till en fas 3-studie på metastaserad TNBC (mTNBC) som publicerades 2014. I denna studie visade kombinationen cisplatin och gemcitabin, alltså samma preparat som i TRIFOUR, en svarsgrad (ORR) på 30 procent i en grupp på 244 kvinnor. Vid ett första påseende verkar därför en svarsgrad på 50 procent positivt, men vi väljer att tolka denna siffra med försiktighet av ett par skäl:

- Den refererade studien¹ inkluderade ett stort antal patienter (109/244) som redan fått en tidigare behandling för mTNBC, vilket för övrigt också gäller patienterna i TRIFOUR,
- Andra studier visar på en stor variation för ORR hos mTNBC, allt emellan 30–80 procent, bland annat beroende på hur sjuka patienter och spridda metastaser²³,
- Som en generell regel är det inte tillförlitligt att jämföra studier av olika storlek och sammansättning, men ett forskningsbolag bör försöka hitta signaler.

Cantargia ger i dagsläget inte information om hur många av fas 1-delens patienter som var obehandlade (första linjens patienter) eller hade fått en tidigare behandling (andra linjens patienter). Denna information bör kunna förväntas senare och kan ge ytterligare underlag att tolka styrkan i resultatet.

Bolagets första randomiserade studie inledd

Beslutet att inleda en randomiserad andra del i TRIFOUR-studien är en märkeshändelse för Cantargia. Det är den första randomiserade proof-of-concept studie som bolaget inlett och ett interimresultat förväntas redan under årets fjärde kvartal. Denna typ av studier har möjlighet att vara mer värdeskapande jämfört med de små icke-randomiserade fas 2a-delar som utgör CANFOUR-studien.

Studiens andra randomiserade del ska innehålla upp till 98 patienter och totalt 24 kliniker i Spanien är involverade i genomförandet. Studien bedrivs i samarbete med den spanska ideella organisationen Geicam, som har ett långt förflutet av att stödja klinisk forskning på bröstcancer.

Det primära effektmåttet i fas 2-delen är ORR, definierad som frekvensen av komplett svar (CR) plus partiellt svar (PR) enligt RECIST-version 1.1. Patienterna ska ha fått minst en dos och har mätbar sjukdom. Dessa resultat kommer att jämföras med ORR i kontrollarmen, som inte får nadunolimab. Utöver säkerhet kommer studien också ge ytterligare insikt i vilka biomarkörer som indikerar hur patienter svarar eller inte svarar på behandlingen.

PanCAN i diskussioner med FDA

Den amerikanska PanCAN-studien pågår sedan 2020 och innehåller i dagsläget tre explorativa armar plus två armar med olika godkända behandlingar. En av de tre explorativa armarna, SM-88, stängdes under förra året i brist på klinisk effekt. Cantargia slöt i början av 2022 avtal med PanCAN om att få inkludera även nadunolimab i kombination med nab-paclitaxel och gemcitabin i den pågående studien. PanCAN, en förkortning av Pancreatic Cancer Network, är en ideell amerikansk organisation som bildades 1999 för att förbättra behandlingen för patienter med cancer i bukspottkörteln, så kallat pankreatiskt duktalt adenocarcinom (PDAC).

¹ O'Shaughnessy, et al: JoCO, VOLUME 32 NUMBER 34 DECEMBER 1 2014

² : Zeichner et al. A Review of Systemic Treatment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. Breast Cancer: Basic and Clinical Research 2016:10 25–36

³ NATURE COMMUNICATIONS | (2022) <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31704-7> |

Cantargia skriver i sin bokslutskommitté att diskussionerna med FDA om studiens protokoll har dragit ut mer på tiden än planerat. Vi hade tidigare räknat med att studien skulle inledas under första halvan i år men nu pekar det mesta mot att PanCAN kan börja rekrytera patienter till nadunolimab-gruppen före slutet av året. Så fort FDA har godkänt ett studieprotokoll för nadunolimab kan PanCAN lämna in en ansökan till FDA om att få inleda studier, en så kallad Investigational New Drug-ansökan

Cantargia skriver att förseningen beror på ett generellt initiativ från FDA, Project Optimus, som syftar till att förbättra säkerheten för patienter som är involverade i cancerstudier i USA. I praktiken avser projektet ofta att skydda cancerpatienter från att exponeras mot höga doser, som kan ha effekt på tumören men i gengäld har svåra biverkningar.

Cantargia och PanCAN ska inom kort hålla en ytterligare ett möte med FDA och vi räknar med att ett nytt protokoll ska kunna godkännas under detta år. Eftersom diskussionen sker inom ramen för Project Optimus tror vi att förändringarna kan gälla inklusion av ytterligare en dosnivå.

FDA-projekt strävar efter dosoptimering

FDA-enheten Oncology Center of Excellence (OCE) skriver på sin hemsida att Project Optimus, som inleddes i slutet av 2021, är ett initiativ för att förbättra doseringen av läkemedelskandidater inom onkologi. Skälet till initiativet är att nuvarande paradigmet för dosval när en ny biologisk läkemedelskandidat ska kombineras med etablerade cytotoxiska kemoterapier ofta leder till otillräckligt underbyggda studier.

OCE skriver att dåligt underbyggda studier och behandlingsschema kan leda till val av doser som ger mer toxicitet utan att erbjuda ytterligare klinisk nytta. Projektets målsättning är att skydda patienter mot allvarlig toxicitet. Eftersom oväntad toxicitet kan kräva ändrad dosstyrka under studiens gång minskar detta dessutom chanserna att nå ett godkännande för läkemedlet. Vi spekulerar i att Cantargias diskussion med FDA gäller vilken dosstyrka som ska inkluderas i PanCAN-studien.

Oklart med slutlig dosnivå i PanCAN

I CANFOUR-studien testades Cantargia dosnivåer mellan 1 och 7,5 mg/kg på PDAC-patienter. De sista 40 patienterna i PDAC-delen testades på 1 och 2,5 mg/kg medan de första 33 patienterna, som redovisades under 2021, testades på 5 och 7,5 mg/kg. Dosen 7,5 mg/kg ansågs ge för hög förekomsten av neutropeni och valdes bort.

Vi spekulerar i att Cantargia ursprungligen avsåg att välja 5 mg/kg som dosering i PanCAN-studien men att det nu blir nödvändigt att också inkludera den lägre dosstyrkan 2,5 mg/kg. Sannolikt måste PanCAN-studien starta med inledande dosoptimering, som undersöker vilken av dessa båda doser som har mest fördelaktig profil på skalan säkerhet och effekt. Vi känner till ett flertal fall där denna typ av dosoptimering har försenat klinisk utveckling sedan Project Optimus inleddes 2021.

Inledningen av PanCAN kan starta sent i år

Den inledande fas 2-delen i den rullande PanCAN-studien skulle från början omfatta 100 nadunolimab-patienter på en dos, ett patientantal som möjligen öka efter kraven från Project Optimus. Ett interimresultat på dessa patienter förväntas efter två år, alltså möjligen i slutet av 2025. Om analysen då är positiv öppnas en registreringsgrundande fas 3-del i studien där ytterligare 75 patienter inkluderas på optimal dos av nadunolimab plus 175 patienter i vardera två olika standard-of-care armar, som redan startat. Slutliga fas 3-data för överlevnad kan förväntas under 2027–28.

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

Framsteg i behandling av PDAC

Vid ett ASCO-möte om gastrointestinala cancertyper som hölls i januari visade Ipsen positiva resultat från en fas 3-studie kallad NAPOLI-3. Studien utvärderade bolagets produkt Onivyde (irinotecan-liposom injektion) hos patienter med tidigare obehandlad metastaserad bukspottkörtelcancer, den typ första linjens patienter som även nadunolimab ska testas på.

I studien, som inkluderade 770 patienter, kombinerades Onivyde med en FOLFIRINOX-likande combination (NALIRINOX) och utfallet visade signifikant längre total överlevnad för den aktiva gruppen jämfört med gemcitabin och nab-paclitaxel (GNP), den vanliga kombination som även Cantargia använt i CANFOUR.

Vid uppföljningen efter 16,1 månader visade Onivyde-patienter signifikant förbättring med total överlevnad på 11,1 månader jämfört med 9,2 månader för patienter som behandlades med GNP (p=0,04; HR 0,83). Värt att notera är att 9,2 månader för GNP-patienter är högre än i ovanstående tabell från ASCO 2021 som visar 6,9 månader genomsnittlig överlevnad för patienter som är yngre än 70 år, baserat på en databas av verkliga behandlingsutfall.

Cantargia har i CANFOUR-studien redovisat en genomsnittlig överlevnad på 12,7 månader för 73 patienter och hänfört till historiska utfall för GNP-kombinationen med genomsnittlig överlevnad på 8,5 månader i denna typ av patienter.

Ipsen ansöker om utökat godkännande

Onivyde godkändes redan 2015 för behandling av patienter med metastaserad PDAC vars sjukdom hade återkommit efter första linjens behandling med Gemzar (gemcitabin). Efter de positiva kliniska resultaten som presenterats i år kommer Ipsen att ansöka om ytterligare en indikation till läkemedlet, första linjens patienter med obehandlad metastaserad bukspottkörtelcancer.

Vi bedömer att denna händelse har marginell påverkan på nadunolimab, som är ett biologiskt preparat med helt annan verkningsmekanism än irinotecan. Överlevnadssiffrorna indikerar också en möjlig mindre fördel för nadunolimab, även om denna typ av jämförelser är opålitliga.

Färdig plan för lungcancer återstår

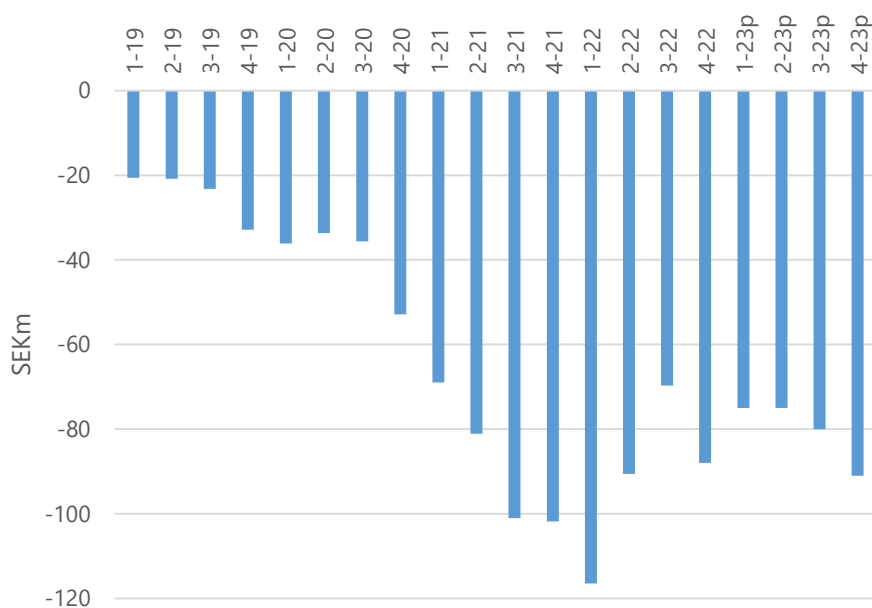
I bokslutskommunikén diskuterar bolaget också framtiden för planerna inom lungcancer, en av de första indikationerna som kartlades för nadunolimab. Bolaget har i dagsläget inte tagit beslut om en randomiserad fas 2b-studie ska inledas. I stället hänvisar ledningen till den hårda konkurrens som kännetecknar området, där behandlingsparadigmet helt ändrats av introduktionen av PD-L1 antikroppar som Keytruda.

Vi uppfattar denna tvekan om framtiden inom lungcancer som något förstärkt jämfört med tidigare uttalanden. Samtidigt fortsätter rekryteringen av patienter med lungcancertypen icke-skivepitel i CANFOUR-studien och ny data förväntas publicerad under årets första halva.

Finansiell diskussion och värdering

Beslutet i oktober att avsluta ett par studier i förväg frigör resurser att avsluta andra pågående studier, i första hand CANFOUR, TRIFOUR och den förväntade CAN10-studien på friska frivilliga. Stapeldiagrammet nedan visar hur R&D-kostnaderna under andra halvan av 2022 understeg nivån under årets andra halva. Vi räknar med att bolagets R&D-kostnader minskar något under 2023 till 321 miljoner kronor (365), men det förutsätter en sen start under året PanCAN-studien i USA.

R&D-kostnader per kvartal, 2019-23p



Källa: Delårsrapporter, Analysguidens prognoser

Cantargias kassa uppgick vid utgången av fjärde kvartalet till 427 miljoner SEK efter en kassaförbrukning under perioden på endast 69 miljoner SEK. Kassan ska enligt ledningen räcka till mitten av 2024, varför behovet av nyemission inte framstår som akut. Vi håller ändå fast vid ett scenario att nyemission om 250 MSEK genomförs under andra halvan av 2023.

Under perioden 2023–27 uppskattar vi att Cantargia ska investera minst 30 miljoner USD, motsvarande 330 miljoner kronor, i PanCAN-studien. Utslaget per patient motsvarar det under 100 000 USD per nadunolimab-patient, vilket är tydligt lägre kostnad än vad som är normalt för studier på amerikanska cancerkliniker.

Vi antar vidare att TRIFOUR-studien, som drivs i Spanien, inte når lika höga kostnader per patient som amerikanska onkologistudierna, uppskattningsvis 75 000 USD/patient, motsvarande en total investering på 105 MSEK. Till det kommer de obestämda planerna på en PoC-studie på lungcancer till uppskattad kostnad på ca 200 MSEK.

Utlicensiering 2025 huvudscenari

I vårt huvudscenari har vi antagit att bolaget kan nå ett licensavtal för nadunolimab under 2025 efter att överlevnadsdata från PoC-studien på bröstcancer presenterats. Interimsdata från PanCAN-studien kan vara på väg mot slutet av 2025. Vi räknar med ett interimsbesked från Precision Precise under 2025.

I tidigare rapporter antog vi att en licensaffär skulle kunna inträffa redan under 2024 men ser detta i dagsläget mer som ett optimistiskt scenario så långa slutavläsning av TRIFOUR inte är på plats. Tills vidare håller vi fast vid att bolaget kan få en upfront på 30-50 miljoner USD under 2025 och att totala milstolpar kan uppgå till 1,0 mdr USD, förutsatt att produkten når en total försäljning över två miljarder USD.

För att få ett starkt avtal med ett ledande läkemedelsbolag tror vi att affären bör inkludera alla indikationer. Avtal med mindre bolag kan möjligen göras separat för en enskild indikation, till exempel med någon mindre aktör som utvecklar produkter inom TNBC.

Motiverat värde höjs till 16 kronor (15)

Vi upprepar vår syn på Cantargia-aktien som lågt värderad biotech med en stark vetenskaplig plattform. Vi ser bolagets målmedvetna ansträngningar med en 'first-in-class antibody' som en intressant högriskinvestering.

Diskussionen med FDA inom PDAC leder ändå till att vi sänker sannolikhet för godkännande inom PDAC till 24 procent (27) i väntan på att ett protokoll finns att ta ställning till. Inom lungcancer sänker vi sannolikheten till 13 procent (15).

I Sum-of-The-Parts inkluderar vi också TNBC-indikationen, som kan bidra till ett positivt nyhetsflöde redan under 2023. Den tidigare karaktären av data inom TNBC gör dock att vi fortsätter se PanCAN som en mer värdedrivande händelse. Nyheter om fortsatta förseningar i diskussionen med FDA om dosoptimering kan därför få en negativ påverkan på kursen.

Summering av Cantargias projektvärden (SEK/aktie)

	Projekt- värde (Mkr)	SEK/ aktie	Topp- försäljning (USDbn)	Sannolikhet att lyckas (LOA)	WACC
PDAC	1 762	7,7	2,4	24%	15%
NSCLC	970	4,3	3,2	12%	15%
TRIFOUR	500	2,2	1,1	13%	15%
CAN10	400	1,8		9%	15%
Avdrag underskott	450	0,4			
Administration	-98	-0,4			
Summa		16			
Beräknat på antal aktier (mln)		228,1	efter nyemissioner 2023-24		
Nuvarande antal aktier (mln)		167,0			

Källa: Analysguidens prognoser

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 registreringsgrundande fas 3-studie.

Antaganden vid nuvärdesberäkning av nadunolimab

	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2034p	2035p
Kliniska investeringar nadunolimab (MSEK)	-198	-237	-218	-60	-330,5	-370		
Pankreatiskt adenocarcinom (PDAC)	Fas 2b/3/registraton							
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
Andel nadunolimab			0%	0%	0%	3%	8%	7%
<i>motsvarande antal behandlingar</i>			0	0	0	8 235	21 960	19 215
Pris per behandling (USD)	100 000		100 000	101 000	102 010	103 030	109 369	110 462
<i>Årlig inflation</i>	1%							
Försäljning, PDAC (MUSD)						848	2 402	2 123
Möjliga milestone (MUSD)	450	0	0	50	0	200	0	0
Faktor riskjustering		0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24
Royalty	14%		0	0	0	119	336	297
Totala PDAC-intäkter, riskjusterat i MSEK		0	0	133	0	848	894	790
<i>Intäkter, nuvärdesjusterat i MSEK</i>		0	0	61	0	293	134	103
Summa, MSEK	1 762							
Icke-småcellig lung cancer (NSCLC)	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	0,47	0,47
<i>Årlig ökning av nya fall</i>				-1%	-1%	-1%	0%	
Andel av nya fall nadunolimab					0%	1%	8%	7%
<i>motsvarande antal behandlingar</i>					4 950	14 702	32 952	14 122
Pris per behandling (USD)	75 000				75 000	76 500	86 151	87 874
<i>Årlig inflation</i>	2%							
Försäljning, NSCLC (MUSD)						379	3 244	2 896
Möjliga milestone (MUSD)	550	0	50	0	100	0	0	0
Faktor riskjustering		0,24	0,16	0,16	0,13	0,13	0,13	0,13
Totala NSCLC-intäkter, riskjusterat i MSEK		0	87	0	148	78	671	599
<i>Intäkter, nuvärdesjusterat i MSEK</i>		0	46	0	59	27	100	78
Summa, MSEK	1 047							
Försäljning, mTNBC					200	400	1 000	1 000
Total försäljning nadunolimab (MUSD)					200	1 627	6 646	6 018

	NSCLC	PDAC
SEK/USD	11	11
Antagen WACC	15%	15%
Skattesats	20%	20%
Framgång fas 2a	90%	100%
Framgång fas 2b	27%	40%
Framgång fas 3	65%	65%
Regulatorisk framgång	85%	93%
Sannolikhet att lyckas	13%	24%
Antal aktier (mln)	167,0	167,0
Antal aktier, utspädd	228,1	228,1

Appendix - Mekanistiska studier av nadunolimab

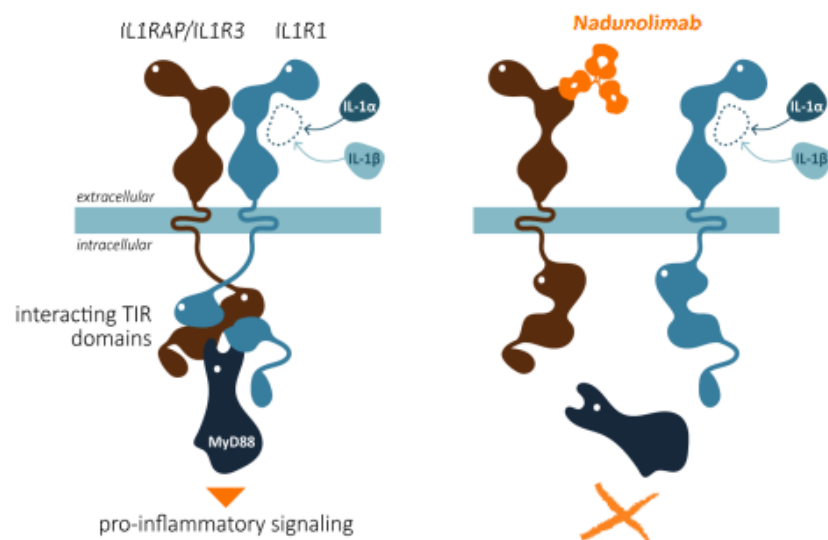
Cantargia har under det senaste året publicerat en rad av artiklar och forskningsresultat som sprider mer klarhet kring verkningsmekanismen för bolagets huvudprojekt, antikroppen nadunolimab, tidigare CAN04. Sedan augusti i år har tre olika resultat från bolagets grundforskning publicerats.

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

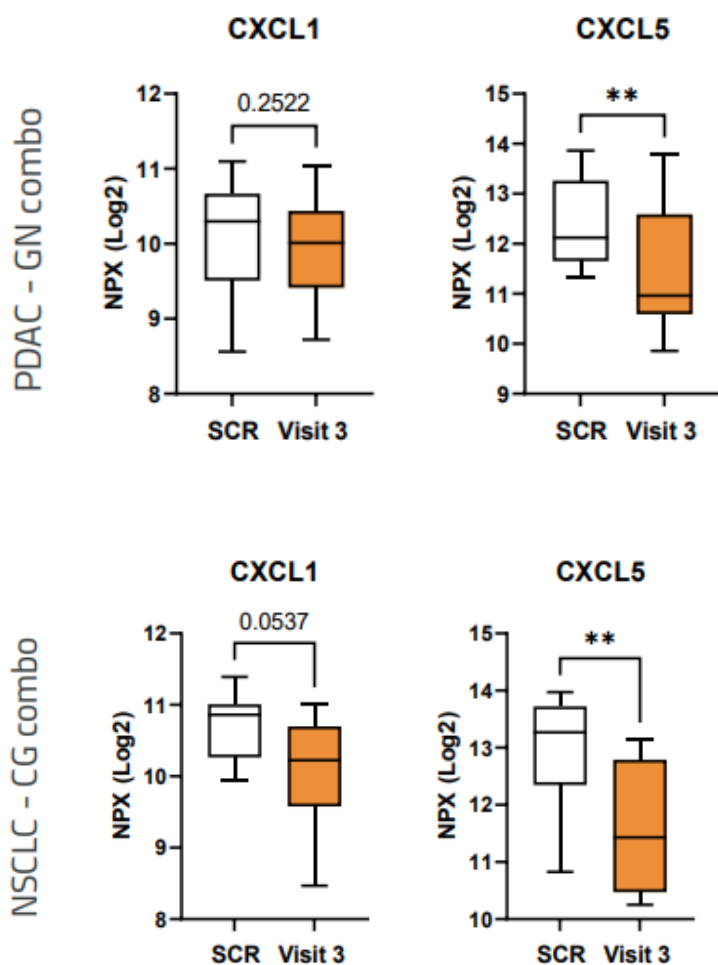
Under en vetenskaplig konferens anordnad av Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) i Boston i oktober presenterade Cantargia resultat av bolagets grundforskning. I en modell baserad på blodprover från patienter med bukspottkörtelcancer visade bolagets forskare att nadunolimab dämpade aktiviteten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

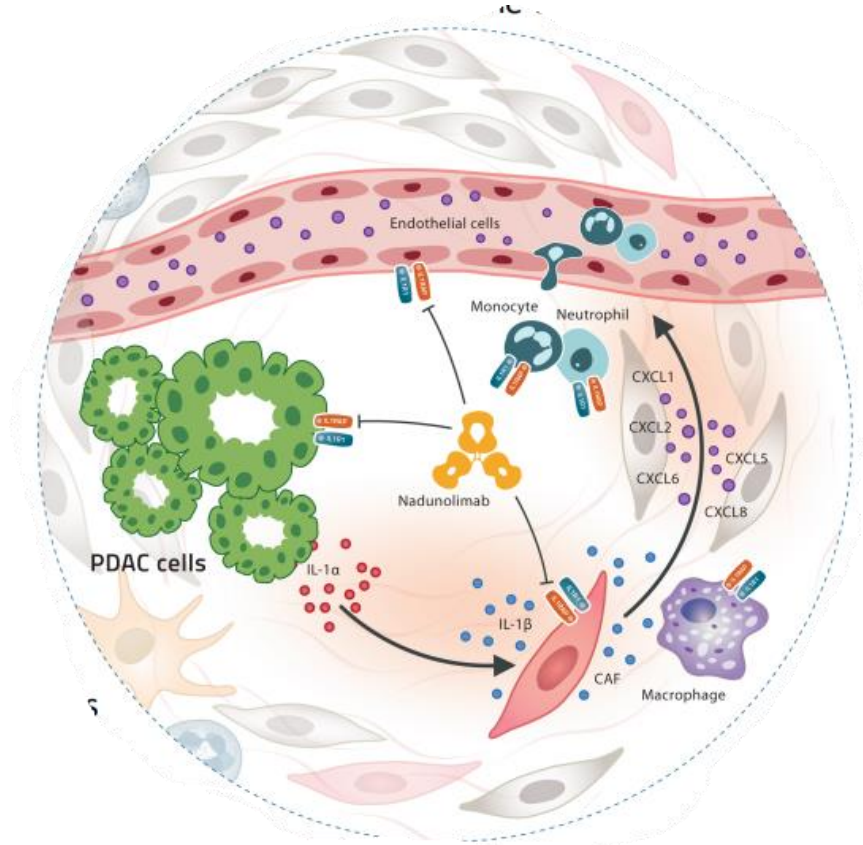
Försöket visade bland annat att olika proinflammatoriska cytokinerna som binder vid CXCR1- och CXCR2-receptorerna minskade. Dessa receptorer är avgörande för migration av immunsuppressiva celler till tumörens TME och främjande av nybildning av blodkärl i TME. Migration av immunsuppressiva celler till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



Källa: Rydberg Millrud et al, STIC 2022

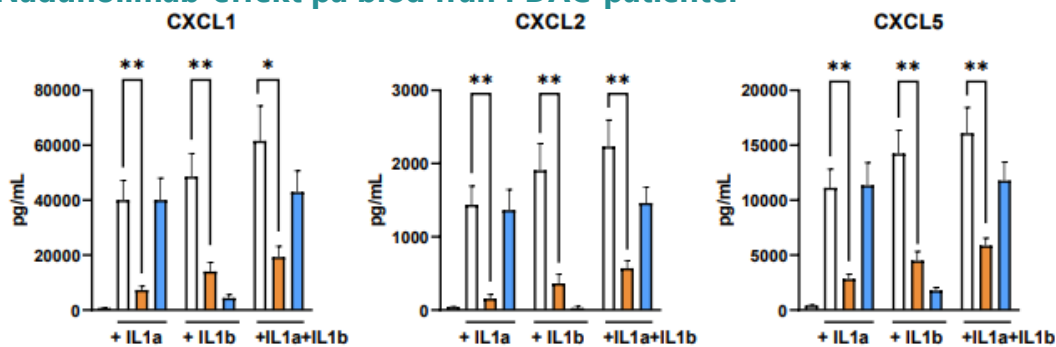
I diagrammen ovan visas effekten på de två centrala cancerkemokinerna CXCL1 och CXCL5 i blodprover från patienter med bukspottkörtelcancer (PDAC) och icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter behandling med nadunolimab. Den vita stapeln motsvarar nivåerna i blod före behandlingsstart och den orangea stapeln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

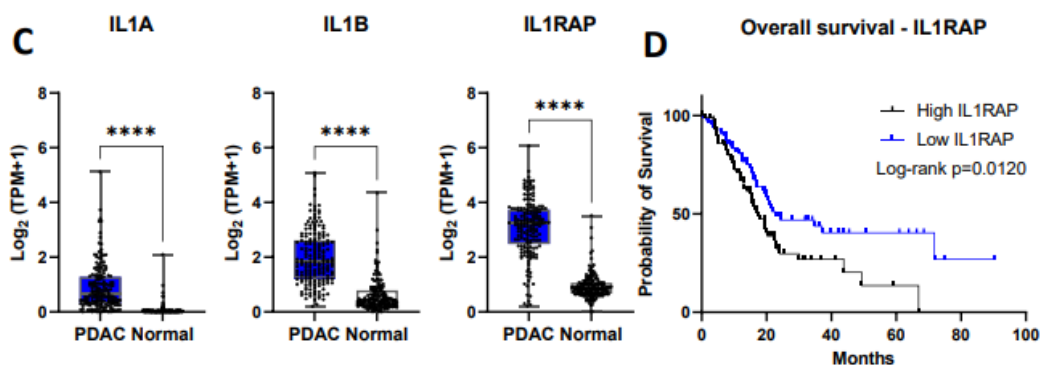


Källa: Cantargia poster från SITC 2022, Rydberg Millrud et al

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

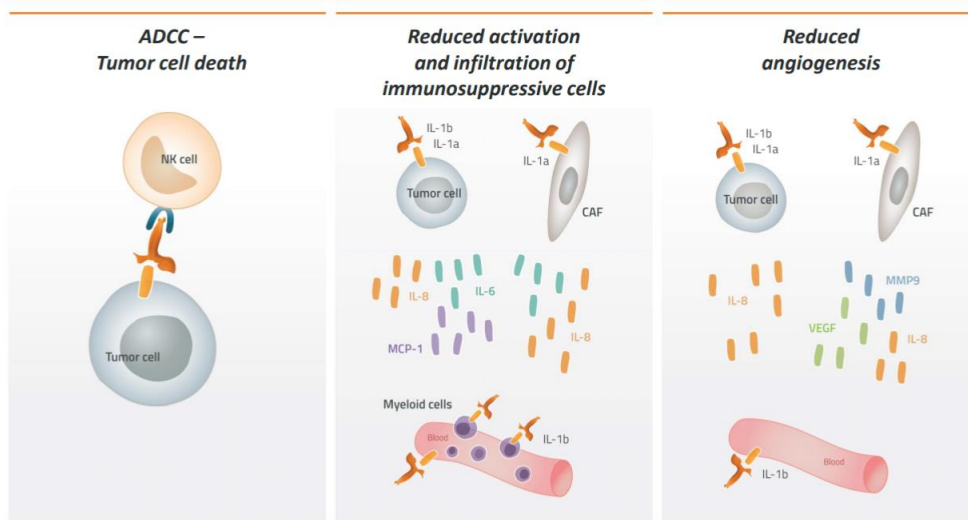
Cancer i bukspottskörteln, eller duktalt adenocarcinom (PDAC), är en obotlig cancer som inte påverkas av traditionella cancerbehandlingar. Ett begränsat antal tidiga patienter kan genomgå radikal kirurgi i samband med tidig diagnos. Immunoterapier för behandling av hematologiska cancerformer och olika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