

Nyhetsflödet fortsätter

Viktiga avläsningar återstår före årsskiftet

Cantargias nyhetsflöde under Q3 var omfattande men vi räknar med viktiga nyheter även under Q4. Bland annat är avsikten att före årsskiftet presentera en uppdaterad avläsning för effektdata i den längst hunna studien, CANFOUR, på patienter med pankreatiskt adenocarcinom (PDAC, bukspottkörtelcancer).

Denna indikation har hunnit längst i bolagets utvecklingsportfölj och om avläsningen kan fortsätta att uppvisa positiva siffror för progressionsfri överlevnad ökar chanserna för att en registreringsgrundande fas 2b/3-studie med nadunolimab inleds under 2022-23.

Förväntningar på oförändrad PFS

Vi förväntar oss att den analysen bekräftar den progressionsfria överlevnad (PFS) på 7,8 månader som bolaget redovisade i maj. Då hade 18 av de utvärderingsbara patienterna nått sin mät punkt medan sju stod kvar på behandling, troligen för få för att märkbart förskjuta PFS i någon riktning. Något färre patienter hade försvunnit ur mätningen av total överlevnad, som då var 12,6 månader.

Kombination med Keytruda rekryterar fler patienter

Bolaget uppger också i sin rapport för tredje kvartalet att ett första resultat snart är att vänta från CIRIFOUR-studien, som undersöker en kombination av nadunolimab (CAN04) och Keytruda. Studien inkluderade i ett första skede 15 patienter och ska nu utökas med ytterligare upp till 30 patienter som förväntas vara särskilt mottagliga för behandling med Cantargia-preparatet.

Oro för Novartis-program kan vara överdriven

I den negativa vågskålen märks svårigheterna för Novartis att lyckas med en liknande anti-inflammatorisk antikropp, canakinumab. Cantargia poängterar de tydliga olikheter som projekten bär på och vi noterar också att Novartis står fas vid sin tro på att behandlingen i rätt population ska kunna lyckas.

Vårt uppdaterade scenario för bolaget ger ett motiverat värde på 44 kronor (49), tydligt över dagens börskurs. De två potentiellt värdeskapande händelser som förväntas under Q4 kan förhoppningsvis bromsa den försiktiga synen på bolaget som brett ut sig i år och åter sätta fokus på möjligheten att lyckas inom ett nytt fält av cancerbehandling.

Cantargia

Analys

Datum 25 november 2021
Analytiker Sten Westerberg

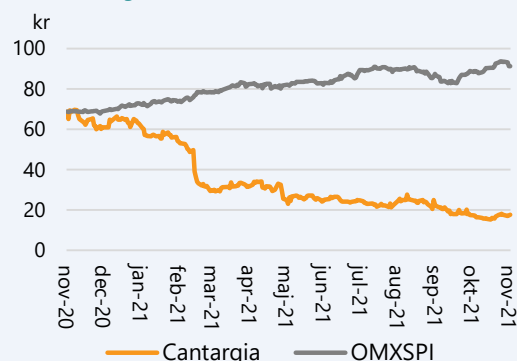
Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande Magnus Persson
Vd Göran Forsberg
Noteringsår 2015
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker CANTA
Aktiekurs 17,5 kr
Antal aktier, milj. 100,1
Börsvärde, mkr 1 752
Kassa 2021p, mkr 539

Webbplats

www.cantargia.com

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, Mkr

	2019	2020	2021p	2022p
Omsättning	0	0	0	0
Resultat f. skatt	-111	-174	-373	-428
Nettoresultat	-111	-174	-373	-428
Vinst per aktie	-1,1 kr	-1,7 kr	-3,7 kr	-4,3 kr
Likvida medel	150	913	539	611
Nyemission	106	951	0	500
Direktavkastning	0%	0%	0%	0%

Källa: Bolaget, Analysguidens prognoser

Investeringstes

Brett kliniskt program i tidigt kliniskt skede

Cantargia driver i dagsläget fem kliniska studier i fas 1 och 2a för att belägga effekten av bolagets antikropp nadunolimab, tidigare CAN-04. Programmet bygger på observationen att anti-inflammatorisk behandling, i detta fall blockering av receptorn IL-1 RAP, kan bidra till att förlänga överlevnad i cancer. Totalt förväntas dessa studier över tiden inkludera ca 550 patienter, ett imponerande kliniskt program för ett bolag av Cantargias storlek.

Detta breda program bidrar också till att sprida risken i bolaget, vars längst hunna program inom bukspottkörtelcancer (PDAC) har utmaningar fram för sig. Före årsskiftet förväntas bolaget komma med ny information om den längst hunna gruppen i CANFOUR-studien, patienter med lokalt metastaserad bukspottkörtelcancer som inte kan opereras.

Fokus på bukspottkörtelcancer

Metastaserad bukspottkörtelcancer är en av de mest svårbehandlade cancertyperna. Den genomsnittliga överlevnaden understiger 1 år och så kallade progressionsfri överlevnad (PFS), alltså att tumörbördan inte växer, är 5-6 månader med befintliga äldre läkemedel.

I CANFOUR-studiens PDAC-del kombineras nadunolimab med två äldre läkemedel, Abraxane och gemcitabine. Cantargia visade i maj i år upp en första avläsning av PFS i utvärderingsbara patienter på 7,8 månader, förutsatt att fem deltagare med så kallad pseudoprogredion (iPFS) inkluderades i mätningen.

Spekulation om oförändrad PFS

Vi spekulerar i att den nya avläsning som ska presenteras före årsskiftet kan visa något förbättrad total överlevnad (OS) medan iPFS på 7,8 månader sannolikt inte ändras märkbart. Vi baserar denna spekulation på att alla patienter i studien var inkluderade redan i den första avläsningen och att de patienter som svarat bäst på behandlingen möjligen får ökat genomslag i OS-talet. Avseende iPFS hade, enligt bolaget, 18 patienter uppnått sin mätpunkt i förra avläsningen medan sju stod kvar på behandling, sannolikt för få för att tydligt ändra iPFS.

Fokus på risk i dagens värdering

Dagens värdering av Cantargia fokuserar på riskerna i nadunolimab-projektet snarare än möjligheterna som finns för ett projekt inom anti-inflammatorisk cancerbehandling. I väntan på mer data om PDAC sänker vi sannolikheten att lyckas nå marknaden till 22 procent (27). Motiverat värde i vårt nya scenario är 44 kronor per aktie (49).

Viktigt nyhetsflöde fortsätter

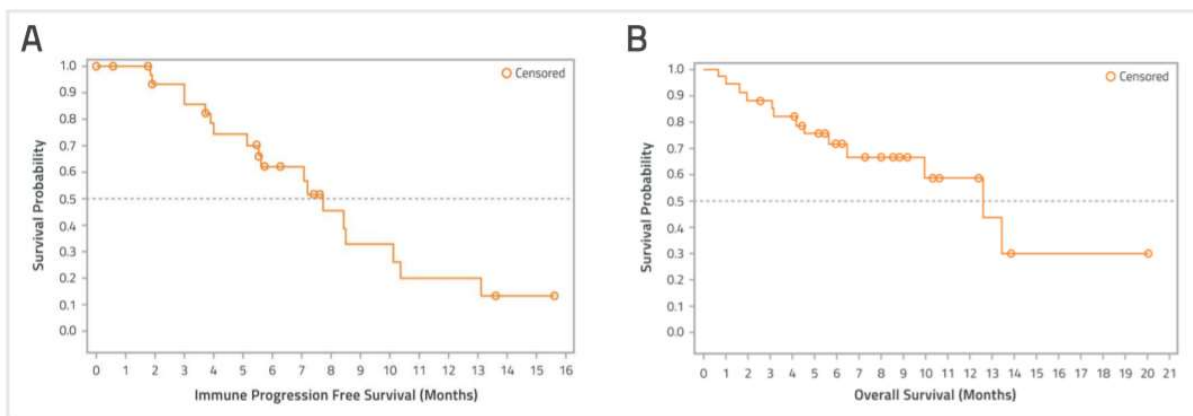
Cantargia räknar med att före årets utgång släppa nya resultat från två av sina totalt fem pågående nadunolimab-studier. Särskild fokus lägger vi på den förnyade avläsningen i CANFOUR-studien av nadunolimabs effekt på patienter med bukspottkörtelcancer (PDAC). Denna del av studien omfattade 36 patienter varav tre tidigt utslöts på grund av allergireaktioner. PDAC står för pancreatic ductal adenocarcinoma, bukspottkörtelcancer.

Patienterna i studien är sedan tidigare obehandlade och lider av lokalt metastaserad bukspottkörtelcancer som inte kan opereras. Nadunolimab (CAN04) kombineras i studien med Abraxane och gemcitabine, en av två etablerade läkemedelskombinationer vid PDAC.

Denna del av CANFOUR-studien har varit fullrekryterad sedan i våras och en utläsning av överlevnad och tumörrespons publicerades i maj. Gruppen visade en progressionsfri överlevnad (PFS) på 7,8 månader, förutsatt att fem patienter med så kallad pseudoprogredion inkluderades i mätningen (iPFS). I-et i iPFS står för immun. Genomsnittlig överlevnad (overall survival) fram till dödsfall för de patienterna som var utvärderingsbara, alltså fortfarande inkluderade i studien, var 12,6 månader.

Med pseudoprogredion menas att patienten vid sitt första uppföljande möte efter att en behandling påbörjats, vanligen efter två månader, uppvisar tumörtillväxt. Vid nästföljande möte, fyra månader efter studiens start, har tumören däremot svarat och tumörbördan minskat.

Grafer iPFS och total överlevnad för PDAC-del



Källa: Cantargias ESMO-poster, september 2121

Graferna ovan utgör en så kallad Kaplan-Meier-analys av den första PDAC-gruppen i CANFOUR-studien. Varje hack i kurvan utgörs av en mätpunkt. Vid avläsningen i maj i år hade, enligt bolaget, 18 av dessa nått en mätpunkt (hack) på PFS-kurvan, dvs patientens tumör hade åter börjat växa. Vid den tidpunkten stod fortfarande sju patienter på nadunolimab-behandling medan åtta hade lyfts ut ur studien, ofta grund av biverkningar eller personliga motiv, och därför inte skulle

nå en mätpunkt på PFS-kurvan. Denna mätteknik följer praxis från andra cancerstudier.

Vidare noterar vi att tolv av de arton hacken i PFS-trappan inträffade före den genomsnittliga iPFS-tiden 7,8 månaders, den tidpunkt när linjen för 50 procents sannolikhet för PFS skär trappan. De övriga sex hacken uppvisade emellertid så pass utsträckta tumörsvår att de väger tyngre i den statistiska uträkningen. Det uträknade genomsnittliga iPFS-talet förklaras även av att censurerade patienter (se nedan) ingår i beräkningen fram till den punkt då de lämnar studien.

Femton "censurerade" patienter

I grafen ovan återfinns också cirklar längs trappan. De utgörs av så kallat censurerade patienter, patienter som av något skäl inte har uppnått en mätpunkt på kurvan, antingen för att de fortfarande står på behandling eller för att de har lämnat studien utan att ännu ha återfallit i tumörtillväxt, i de flesta fall på grund av biverkningar. Det är vanligt förekommande i studier på cancerläkemedel att patienter lämnar studien på grund av biverkningar. Biverkningarna kan bero på effekter av läkemedlet, vara en följd av den svåra sjukdomen eller en blandning av båda. Dessa patienter hinner alltså aldrig uppnå tidpunkten för tumörprogression och exkluderas därför ur beräkningen av progressionsfri överlevnad.

Cantargia uppger att grafen har 15 cirklar på censurerade patienter, varav vi kan se tretton. I denna grupp utgörs sju patienter av dem som fortfarande stod på behandling när avläsningen gjordes, vilket bör innebära att återstående 8 patienter är de som avbrutit behandlingen utan att nå tumörprogression, sannolikt på grund av biverkningar. Detta mönster är inte unikt för CANFOUR-studien utan återfinns i de flesta cancerstudier.

Spekulation om utfall i ny avläsning

När Cantargia inom kort presenterar ny data på progressionsfri överlevnad och total överlevnad är det naturligt att spekulera i hur måttet har utvecklats sedan i våras. Vi den tidpunkten återstod alltså sju patienter som fortfarande stod på behandling och ännu inte nått mätpunkten för tumörtillväxt. Den gruppen är sannolikt för liten för att tydligt ändra på mönstret hos de 18 första hacken, som hade ett snittvärde på 7,8 månader.

Däremot var något färre punkter inkluderade i avläsningen för total överlevnad (overall survival). Studien var vid den tidpunkten fullrekryterad och 13-14 patienter (hack i kurvan, se ovan) var utvärderade fram till sin död. Sjutton patienter var censurerade i denna avläsning på grunder som vi förklarat ovan. Vi spekulerar i att total överlevnad i den andra avläsningen kan ha förlängts med någon månad på grund av att de patienter som svarat bäst på behandlingen, men ändå avbrutit den, finns kvar i studien.

Det är dessutom så att patienter med pseudoprogredion, i denna studie fem patienter, har i historiska studier visat sig ha längre överlevnad än patienter med vanlig tumörprogression.

Måttlig överlevnadsvinst kan vara positiv

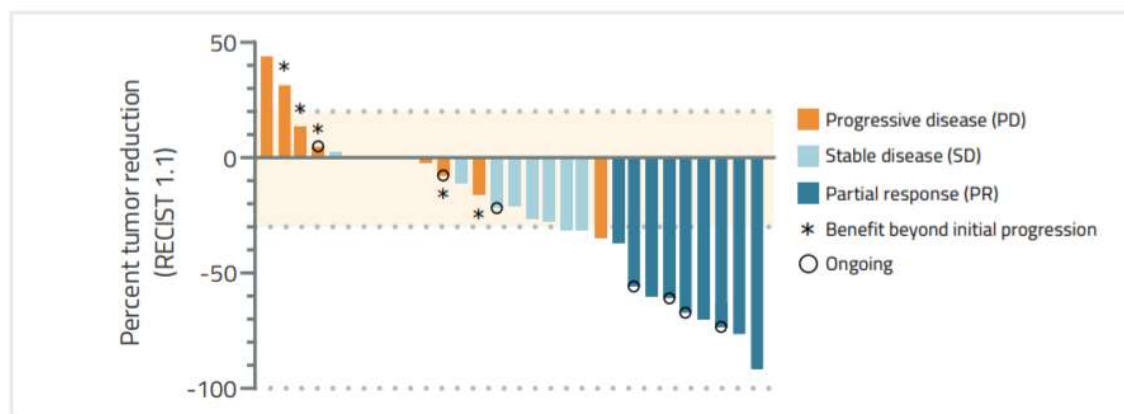
PFS-talet i CANFOUR är baserat på ett litet antal patienter och det är svårt att jämföra det med standardbehandlingar som i dag ges till patienter med lokalt metastaserad icke-opererbar bukspottkörtelcancer. Abraxane i kombination med gemcitabine, den kombination som ges tillsammans med nadunolimab i CANFOUR-studien, har i en tidigare registreringsgrundande studie uppvisat progressionsfri överlevnad (PFS) på 5,5 månader på 431 patienter, varav 63 procent uppnådde PFS innan de lämnade studien. Detta mått inkluderar alltså inte någon så kallade pseudoprogredion, men det är också osannolikt att denna reaktion skulle ha uppträtt i behandling med två kemoterapier.

Sammanfattning av PDAC, CANFOUR vs kemoterapier

	Antal utvärderade patienter	Objektivt tumörsvår (ORR)	Stabil sjukdom (SD)	Progressionsfri överlevnad (månader)	Klinisk nytta
CANFOUR, oktober 2020	20	40%	40%	-	
CANFOUR, maj 2021	33	27%	45%	7,8	72%
Abraxane/gemcita, label	431	23%		5,5	
FOLFIRINOX (PRODIGE, 2011)	171	32%	39%	6,4	71%

Publika källor

Tumörsvår hos PDAC-delen i CANFOUR



Källa: Cantargia, ESMO poster presenterad i september

Grafen ovan visar objektivt tumörsvår (ORR) i CANFOUR-studien hos 29 av de 33 inkluderade patienterna. ORR var det ursprungliga mått som Cantargia började redovisa löpande i CANFOUR-studien redan under 2019. ORR-grafen visar utslag ovanför eller under x-axeln som markerar att tumörvolymen är oförändrad. De patienter som hade pseudoprogredion vid första uppföljande scan är markerade med en asterisk.

Efterhand som en studie fortskrider ökar betydelsen av andra mått än ORR, som PFS och OS. Dessa brukar utgöra primärt effektmått i registreringsgrundande studier.

De två tabellerna ovan blandar olika PFS-mått. För CANFOUR-studien gäller iPFS-måttet, alltså att de fem patienter som hade progression vid den första mätningen två månader efter påbörjad behandling sedan visade tumörrespons vid den andra mätningen efter fyra månader. Detta effektmått, iPFS, ingår egentligen inte i de kriterier som Cantargia använder för att utvärdera studien, RECIST 1.1, men måttet har vunnit i betydelse i ett nytt immunologiskt anpassat kriterium, iRECIST.

Patienter med pseudoprogredion har i tidigare studier visat sig ha bättre överlevnadschanser än patienter som registrerat en vanlig tumörprogression. En diskussion kring detta fenomen går ut på att cancerbehandlingar som verkar genom förstärkning av immunförsvaret har ett långsammare påslag. För de två standardbehandlingarna inom PDAC, Abraxane/gemcitabine och FOLFIRINOX, är det traditionella PFS-måttet inkluderat enligt RECIST 1.0, alltså att en CT-scan med tumörtillväxt också räknas som slutet på progressionsfri överlevnad.

Omfattande utvecklingsprogram för nadunolimab

	Planerat antal patienter	Status	Typ av cancer
CANFOUR	196	Pågående	Bukspottkörtel och lunga
CIRIFOUR	45	Pågående	Fyra typer, icke- skivepitel i del 2
CAPAFOUR	30	Pågående	Bukspottkörtel
CESTAFOUR	165	Pågående	Tre typer
TRIFOUR	116	Pågående	Trippel-negativ bröst
Totalt	552		

Källa: Bolaget, Eudra och clinicaltrials.gov

Avvägning mellan effekt och biverkningar

All form av läkemedelsutveckling kan sägas vara en balansgång mellan terapeutisk effekt och biverkningar. Vid utveckling av cancerläkemedel blir denna dimension ännu tydligare. Det är dessutom svårt att säkerställa om biverkningen var relaterad till läkemedlet eller sjukdomen i sig.

Den svåra biverkning som dominerat i CANFOUR-studien (grad 3-4) är neutropeni, nedtryckta nivåer av vita blodkroppar. Denna biverkning medför bland annat ökad infektionsrisk hos patienten. Under akuta skeden, särskilt vid febrig neutropeni, korrigeras detta framgångsrikt med kortikosteroider eller en tillväxtfaktor, Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF), som adderas till behandling och stimulerar cellproduktionen. Det är också möjligt att lägga till behandling med antibiotika. Cantargia kan också hantera

dessa biverkningar genom att sänka dosen, som vid start ligger mellan 5-7,5 mg/kg.

Vi noterar också att en annan typ av svår biverkning, neuropati, visar sig mer sällan i CANFOUR-studien än vad den vanligen gör med kombinationen Abraxane/gemcitabine.

Tabell över biverkningar i CANFOURs PDAC-del

Grade 3 or higher AEs	Gem/Abraxane (von Hoff) N=421	CANFOUR CAN04/GN N=36	FOLFIRINOX (Conroy 2011) N=171
Neutropenia	38%	67%	46%
Febrile neutropenia	3%	17%	5%
Thrombocytopenia	13%	19%	9%
Anemia	13%	14%	8%
Fatigue	17%	6%	24%
Peripheral neuropathy	17%	0%	9%
Diarrhea	6%	3%	13%
Elevated ALT	ND	3%	7%
IRR	ND	3%	ND

Källa: Cantargia

Säkerhetsdata på ytterligare 40 patienter

CANFOUR-studien innehåller två grupper med PDAC-patienter. I den kommande avläsningen ingår inte den andra gruppen, 40 patienter som under kortare tid behandlas på lägre doser, 1 mg/kg och 2,5 mg/kg, för att ge bolaget en tydligare bild av biverkningar och effektsignal. En första avläsning kommer att presenteras under första halvan av nästa år.

Den sista patienten i denna grupp inkluderades i februari i år. Vi uppfattar denna kompletterande säkerhetsarm i CANFOUR som ett krav från myndigheterna inför en registreringsgrundande studie. Idealt sett hade dessa lägre doser dokumenterats i ett tidigare fas 1-skede av studien, men vi antar att myndigheterna har ställt krav på denna komplettering i ett senare skede av studien. Såvitt vi förstår har studien ännu inte fastställt en MDT, maximalt tolererbar dos, eller P2bD, den dos som ska gälla i en fas 2b-studie.

Annan PDAC-standard testas i CAPAFOUR

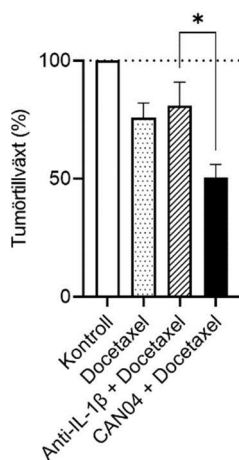
CAPAFOUR är ytterligare en pågående studie med nadunolimab på patienter med bukspottkörtelcancer i kombination med den andra ledande standardbehandlingen på området, FOLFIRINOX. Denna kombination av cellgifter uppvisade i en registreringsgrundande studie publicerad 2011 en PFS på 6,4 månader. FOLFIRINOX består av fyra kemoterapier: oxaliplatin, irinotecan, leucovorin och flourouracil. En måttlig överlevnadsvinst i jämförelse med FOLFIRINOX kan vara värdefull i synnerhet om den också är förenad med lägre biverkningar.

Dubbel mekanism hos nadunolimab

En del av uppvärderingen som Cantargia åtnjöt under 2019-20 drevs på av det stora kliniska fas 3-program som Novartis startade sedan bolaget under 2017 i ett annat sammanhang sett en tydlig anti-cancereffekt av behandling med canakinumab, en antikropp riktad mot cytokinet IL-1 β . Tre stora fas 3-studier drogs i gång och när utfallet av den första studien, CANOPY-2, presenterades i mars i år var utfallet en besvikelse. Patienterna som var inkluderade i studien var svårt sjuka i framskriden och metastaserad icke-småcellig lungcancer och en blockering av signalen från IL-1 β hade ingen klinisk nytta. Detta översattes till ett större kursfall för Cantargia-aktien.

Cantargia svarade i augusti med att publicera försök i en musmodell som visade att blockering av mössens IL-1 β -protein inte hade en potentiell effekt av cellgiftet docetaxel, en standardkomponent vid behandling av lungcancer och en del av behandlingen i CANOPY-2. Däremot visade studien att nadunolimab (CAN04), som hämmar både IL-1 α och IL-1 β genom blockering av receptorn IL-1 RAP, tydligt förstärkte docetaxels tumörhämmande verkan (se tabell nedan).

CAN04 visar förstärkande effekt i djurmodell



Källa: Cantargia

Studien, som ännu inte är publicerad eller granskad, visade att tumören reagerade på docetaxel med att frisätta IL-1 α , som har tumörstimulerande effekt. Docetaxel hade alltså både en tumörhämmande och -stimulerande effekt, ett uppseendeväckande fynd. Dessa resultat stärker Cantargias hypotes att ömsesidig blockering av IL-1 α och IL-1 β är en mer effektiv metod för att hämma tumörtillväxt än behandling med en antikropp endast riktad mot cytokinet IL-1 β .

Novartis driver vidare IL-1 β program

För tre veckor sedan gick Novartis ut och meddelade att den andra av CANOPY-studierna, CANOPY-1, inte heller nådde positivt resultat

vad beträffar det primära effektmåttet, total överlevnad och progressionsfri överlevnad. I denna studie testades en kombination av Keytruda, cellgifter och canakinumab.

Däremot noterade Novartis att i vissa förutbestämda undergrupper kunde potentiellt kliniskt meningsfulla förbättringar av PFS och OS ha observerats. Dessa undergrupper utgjordes av patienter med olika inflammatoriska biomarkörer, såsom hs-CRP.

Novartis uttalade också fortsatt tro på det återstående CANOPY-programmet trots att två av de första studierna inte nått positivt resultat. Bolagets största studie, CANOPY-A, inkluderar 1 500 patienter som genomgått operation av lungcancer och som inte bär på metastaser. Denna grupp anses ha störst chans att dra nytta av den preventiva effekt som canakinumab tillsammans med immunoterapi (Keytruda) antas ha på lungcancer vid adjuvant behandling, alltså efter kirurgi. Bolaget har även startat en studie med neo-adjuvant behandling, alltså förbehandling av patienter som ska opereras. Kallad CANOPY-N.

Immunterapi mot PDAC

Pankreatiskt adenocarcinom är ett av de svåraste fälten att ge sig på inom cancer, som redan i sig är ett svårt fält för läkemedelsutveckling. Den nya typen av immunterapi har också haft svårt att visa någon riktigt effekt på denna aggressiva tumörform.

PDAC har länge setts som en immunologiskt "kall" malignitet, alltså en tumör som i regel inte utlöser ett starkt immunsvär i kroppen. Det utgör ett hinder för effektiv behandling med läkemedel som just stimulerar immunförsvaret i tumörens närområde ('*microenvironment*'). Immunoterapi är För att övervinna dessa hinder testades anti-PD-1 antikroppen pembrolizumab (Keytruda, Merck) i den så kallade Keynote-158, som innehöll en rad olika tumörformer med en viss typ av mutation, så kallad mikrosatellitinstabilitet. Av 22 patienter med bukspottkörtelcancer som ingick i studien observerades tre partiella svar och ett fullständigt tumorsvar (ORR 18, 2%).

Det är oklart vilket genomslag detta speciella Keytruda-resultat kommer att få på behandling av PDAC. Keytruda väntas i år sälja för över 16 miljarder USD, vilket gör det till det mest säljande läkemedlet i världen.

Data på Keytruda-kombination

Även Cantargia testar i CIRIFOUR-studien sin substans i kombination med pembrolizumab. Före utgången av 2021 räknar Cantargia med att presentera säkerhetsdata från studien som inleddes under 2020. Studiens första del innehåller 15 patienter som behandlas med nadunolimab i kombination med anti-PD-1

antikroppen pembrolizumab. Gruppen omfattar fyra olika cancerdiagnoser, bland annat lungcancer.

Enligt Cantargias rapport för tredje kvartalet visar preliminära data från de 15 patienter att behandlingen tolereras väl. Cantargia meddelade att även i rapporten att studien kommer att expanderas i icke-skivepitel icke-småcellig lungcancer för att undersöka nadunolimab med pembrolizumab och cellgifter i den tumörtyp där nadunolimab visat starkast effekt i CANFOUR. Denna andra del av CIRIFOUR-studien ska inkludera upp till 30 patienter och är en viktig del av bolagets utvecklingsprogram. CIRIFOUR-studien är den enda av Cantargias studier som bedrivs i USA, världens viktigaste läkemedelsmarknad. Övriga fyra nadunolimab-studier bedrivs i Europa.

Diskussion om scenario och risker

Vi väljer att i värderingen av Cantargia inkludera ytterligare en nyemission, som vi räknar med under 2022. I vår kalkyl återstår drygt 100 MSEK i bolagets kassa vid utgången av 2022. Vid utgången av Q3 i år som uppgick kassan till 648 MSEK. Vi har då kalkylerat med att bolaget påbörjar förberedelser för en registreringsgrundande fas 2b-studie på bukspottkörtelcancer i slutet av 2022. I detta scenario överstiger bolagets kassaförbrukning tydligt 100 MSEK per kvartal.

Vi har antagit att bolaget genomför en nyemission om 500 miljoner kronor under andra halvan av nästa år. Vi har satt 25 kronor som teckningskurs i tron att positiva avsikter att inleda en fas 2b-studie inom PDAC tillsammans med data från de andra studierna kan vända aktiens negativa utveckling. Vårt tidigare antagande om emissionskurs var 33 kronor.

Just timingen och sannolikheten för en fas 2b-studie för patienter med pankreatiskt adenocarcinom (PDAC) är enligt vårt mening en knäckfråga i aktien. Vi fortsätter att tro att denna indikation är den som ligger närmast marknaden. Emellertid kvarstår frågor för bolaget att ta ställning till. PDAC är en erkänt svår cancerform att behandla. Vi anser att säkerhetsdata inte såg helt tillfredsställande ut i fas 2a, vilket bolaget har en tydlig plan för att åtgärda. Vi tror inte heller att ledningens beslut att bredda utvecklingen till fler indikationer ska tolkas som en tvekan att investera i den svåra PDAC-indikationen.

Summering av Cantargias projektvärden (SEK/aktie)

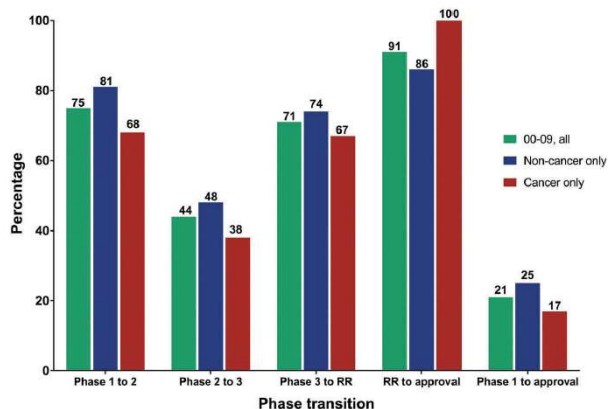
	Projektvärde (Mkr)	SEK/ aktie	Topp- försäljning (USDbn)	Sannolikhet att lyckas (LOA)	WACC
CAN04, PDAC	2 493	20,8	3,5	22%	12%
CAN04, NSCLC	1 620	13,5	4,0	15%	12%
CAN04 + Keytruda	486	4,0	1,7	10%	12%
CAN10	600	5,0		10%	12%
Avdrag underskott	450	0,8			
Administration	-51	-0,4			
Summa		44			
<i>Beräknat på antal aktier (mln)</i>		<i>120,1</i>	<i>efter nyemission 2022</i>		
<i>Nuvarande antal aktier (mln)</i>		<i>100,1</i>			

Källa: Analysguidens prognoser

I vårt scenario sänker vi sannolikheten för ett PDAC-godkännande till 22 procent (tidigare 27), fortfarande en relativt positiv inställning till en läkemedelskandidat inom denna svåra indikation. Sänkningen är ett resultat av vår analys av ESMO-postern, som visar hur pass få patienter som hittills ligger till grund för rapporterade data. Vi behåller en sannolikhet på 15 procent för att nadunolimab ska lyckas inom behandling av icke-småcellig lungcancer av typen icke-skivepitel.

Till skillnad från kursutvecklingen i Cantargia under fjolåret belönas bolagets pressmeddelanden inte längre generöst av aktiemarknaden. Aktien har dragits med i fallet för många andra biotech-aktier med negativa kassaflöden. Vi konstaterar att Cantargia nu har återvänt till en värdering som inte längre fokuserar på de stora möjligheterna som bolaget har inom anti-inflammatorisk cancerbehandling. Motiverat värde med det scenario som vi tecknar uppgår till 44 kronor, sju kronor lägre än i tidigare rapport. Sänkningen är hänförlig till något lägre LOA för PDAC-programmet och utspädning från nyemission nästa år. På andra sidan har en positiv USD-kurs påverkat motiverat värde med +2 kronor.

Sannolikhet lyckad för utveckling av antikropp



Källa: Antibodies to Watch 2019, 11:2, 219-238

Antaganden vid nuvärdesberäkning av nadunolimab

	2022p	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p	2033p	2034p	2035p
Kliniska investeringar nadunolimab (MSEK)	351	498	400	0	0	0	0		
Pankreatiskt adenocarcinom (PDAC)									
	Fas 2b/3		Reg./Lansering						
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%	2%	3%	12%	10%	7%
<i>motsvarande antal behandlingar</i>				0	4 118	8 235	32 940	27 450	19 215
Pris per behandling (USD)	100 000			100 000	101 000	102 010	108 286	109 369	110 462
<i>Årlig inflation</i>	1%								
Försäljning, PDAC (MUSD)				0	416	840	3 567	3 002	2 123
Möjliga milestone (MUSD)	950		150	200	300	0	0	0	0
Faktor riskjustering			0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22
Royalty	14%			0	58	118	499	420	297
Totala PDAC-intäkter, riskjusterat i MSEK			287	383	686	225	956	805	569
<i>Intäkter, nuvärdesjusterat i MSEK</i>			163	193	309	90	192	144	91
Summa, MSEK	2 493								
Icke-småcellig lung cancer (NSCLC)									
	Fas 2b		Fas 3		Reg./Lansering				
Globalt antal nya fall per år, miljoner	2								
varav aktuella för nya läkemedel (mln)	0,5					0,50	0,47	0,47	0,47
<i>Årlig ökning av nya fall</i>						-1%	-1%	-1%	0%
Andel av nya fall nadunolimab						1%	10%	9%	7%
<i>motsvarande antal behandlingar</i>						9 900	42 367	32 952	14 122
Pris per behandling (USD)	75 000					75 000	84 462	86 151	87 874
<i>Årlig inflation</i>	2%								
Försäljning, NSCLC (MUSD)				50	375	3 976	3 650	2 896	
Möjliga milestone (MUSD)	1 000		100	200	0	200	0	0	0
Faktor riskjustering			0,27	0,18	0,18	0,15	0,15	0,15	0,15
Totala NSCLC-intäkter, riskjusterat i MSEK			238	309	11	331	731	671	532
<i>Intäkter, nuvärdesjusterat i MSEK</i>			135	156	5	133	147	120	85
Summa, MSEK	1 620								
Försäljning, Keytryda+nadunolimab					100	200	1 400	1 400	1 000
Total försäljning nadunolimab (MUSD)				0	566	1 415	8 943	8 052	6 018
	NSCLC	PDAC							
SEK/USD	8,8	8,8							
Antagen WACC	12,2%	12,2%							
Skattesats	20%	20%							
Framgång fas 1	100%	100%							
Framgång fas 2a	90%	80%							
Framgång fas 2b	30%	45%							
Framgång fas 3	65%	65%							
Regulatorisk framgång	85%	93%							
Sannolikhet att lyckas	15%	22%							
Antal aktier (mln)	100,1	100,1							

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 receptorn, 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.

CAN04 är en antikropp 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 CAN04 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. Utöver denna anti-inflammatoriska effekt drar CAN04, när den binder vid receptorn på cellmembranet, till sig Natural Killer-Celler som har en direkt avdödande effekt på de tumörceller där CAN04 sitter.

Bakgrund till bukspottkörtelcancer

Cancer i bukspottkörteln, eller duktalt adenocarcinom (PDAC), är en obotlig cancer som inte påverkas av traditionella cancerbehandlingar. Ett begränsat antal tidiga patienter kan genomgå radikal kirurgi i samband med tidig diagnos. Immunterapi 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 tumörinfiltrerande immunceller skapar särskilt besvärliga förhållanden vid behandling med immunterapi, t ex anti-PD1 och anti-PD-L1 antikroppar.

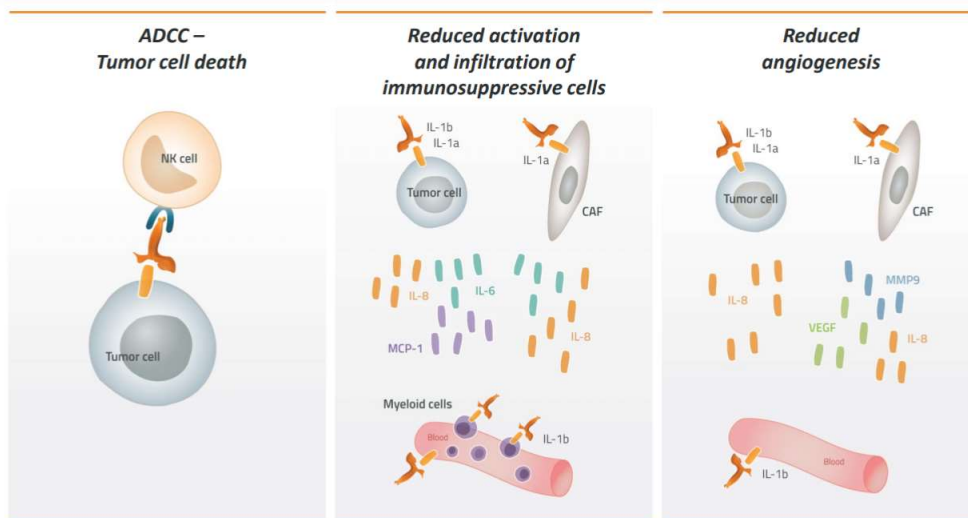
Under Cantargias FoU-dag visade bolaget data på att celler i pankreastumörer inte låter sig påverkas av interleukin-1 β , som är måltavla för Novartis antikropp canakinumab. Däremot visar forskningslitteraturen att effekt på kringliggande stromala celler uppnås vid blockering av interleukin-1 α . Genom 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.

En av de många hypoteser som omger IL-blockerande substanser är att de kan verka synergistiskt med andra cancerbehandlingar, t ex Keytruda. Denna effekt har påvisats i olika musmodeller, bland annat i möss som saknar genuttryck för IL-1 β . Andra modeller har visat att resistens mot Keytruda delvis kan förmedlas av myeloid-derived suppressor cells (MDSC), som behöver IL-1 för att produceras.

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