

Avgörande studier på väg

På väg mot randomiserade studier

Cantargia kan efter sommarens nyemission starta planering av en proof-of-concept studie (PoC) på patienter med lungcancer, alltså en studie där en homogen grupp av patienter slumpvis randomiseras till placebo eller bolagets ledande projekt nadunolimab (CAN04). Planen är att starta denna studie under första halvan av 2023.

En PoC-studie som upprepar de positiva data på överlevnad som redovisats i CANFOUR, bolagets första och icke-randomiserade studie, skulle avsevärt höja värdet på projektet. Om nuvarande lovande data skulle gå att upprepa med signifikans mot en placebogrupp skulle bolagets position i licensförhandlingar dessutom förbättras rejält.

Förberedelser för PoC-studie inom lungcancer

Cantargia slutför för tillfället de sista förberedande delarna inför en randomiserad PoC-studie. Vi spekulerar i att en sådan studie skulle omfatta upp till 150 patienter och kosta ca 300 miljoner kronor. Den stora utmaningen för ledningen blir då att positionera kombinationen nadunolimab och cellgifter inom lungcancerbehandling i den hårda konkurrens som numera råder på detta område.

Ytterligare en möjlighet är att ledningen väljer att inrikta projektet mot andra cancerformer, tex trippelnegativ bröstcancer eller tjocktarmscancer. TRIFOUR-studien på patienter med trippelnegativ bröstcancer är en randomiserad studie med en fas 2-del innefattande 98 patienter. Ett första resultat förväntas under 2024.

PoC-studie startar även inom PDAC

Vi räknar med att ytterligare en PoC-studie med nadunolimab drar igång under nästa år. Antikroppen ska då testas av ett amerikanskt nätverk, Pancreatic Cancer Action Network, på patienter med metastaserad cancer i bukspottkörteln. Nadunolimab ingår bland flera andra substanser för att påskynda utvecklingen av läkemedel inom ett område som domineras av äldre och otillräckliga behandlingar. Ett första resultat förväntas under 2025.

Utspädning sänker motiverat värde till 19 kr (36)

Bolagets senaste finansiering var dyr och ökade antalet aktier med 67 procent. Utspädningen utgör det huvudsakliga skälet till vår sänkning av motiverat värde till 19 kronor från tidigare 36.

I dagsläget förväntar vi oss inte någon stor trigger för Cantargia under 2022. Ett avtal med industrin kan i brist på proof-of-concept dröja till 2024 men den potentiella belöningen om bolaget väljer en egenfinansierad studie kan på sikt uppväga kortsiktig svaghet, där aktien nu handlas med stor rabatt mot vårt underliggande värde.

Cantargia

Analys

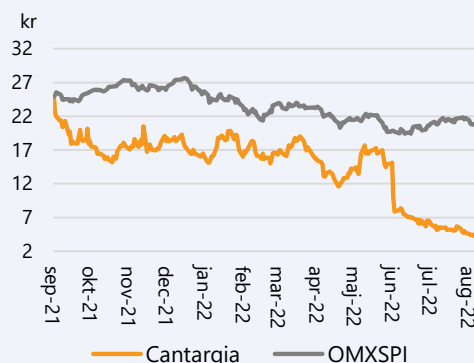
Datum 2 september 2022
Analytiker Sten Westerberg

Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande Magnus Persson
Vd Göran Forsberg
Noteringsår 2015
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker CANTA
Aktiekurs 4,1 kr
Antal aktier, milj. 167,0
Börsvärde, mkr 685
Kassa 22p, mkr 374

Webbplats www.cantargia.com

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, Mkr

	2020	2021	2022p	2023p
Omsättning	0	0	0	0
Rörelseresultat	-174	-370	-409	-384
Nettoresultat	-174	-366	-409	-384
Vinst per aktie	-1,7 kr	-3,7 kr	-4,1 kr	-3,8 kr
Likvida medel	913	559	376	192
Nyemission	951		250	200

Källa: Bolaget, Analysguidens prognoser

PanCAN adderar ytterligare armar

Cantargia har kommit längst med dokumentationen av sin anti-inflammatoriska antikropp nadunolimab inom den aggressiva cancerformen metastaserad bukspottkörtelcancer (mPDAC, metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma). Bolaget har testat nadunolimab på strax över 100 PDAC-patienter men saknar även inom detta område proof-of-concept. Just inom den svårbehandlade cancerformen mPDAC är kravet på PoC mindre strängt än för de flesta andra cancerformer. Med PoC avser vi ett lyckosamt utfall i en studie som randomiserar en utvald och homogen patientgrupp till antingen nadunolimab eller placebo.

I januari i år meddelade Cantargia att man inleder ett samarbete med den amerikanska forskningsstiftelsen Pancreatic Cancer Action Network (PanCAN) för att komma igång med en randomiserad fas 2/3-studie. PanCan driver sedan 2020 en klinisk studie som är tänkt att inkludera upp till 825 patienter fördelade på 5-6 armar.

Studien, som väntas pågå till åtminstone 2026, omfattar så här långt fem olika armar: tre som testar nya läkemedelskandidater och två som utgörs av etablerade standardbehandlingar med äldre cellgifter (gemcitabine/nab-paclitaxel eller kombinationen FOLRIRINOX). Så här långt har nadunolimab ännu inte inkluderats i studien, men vi uppfattar detta mer som en administrativ fråga och räknar med att Cantargias substans startar behandling av patienter under första halvåret 2023.

PanCAN-studien, som också kallas Precision Promise, omfattar patienter med tidigare obehandlad metastaserad PDAC, alltså första linjens patienter.

Novartis deltar med liknande läkemedel

Varje bolag som deltar med en egen kandidat sponsrar sin egen arm medan PanCAN bekostar de två armarna med standardbehandlingar. I en av armarna i PanCAN-studien deltar Novartis med två antikroppar, canakinumab och spartalizumab. Det är noterbart att PanCAN testar canakinumab i denna studie med tanke på att substansen inte lyckats upprepa positiv effekt på lungcancerpatienter i det studieprogram som bolaget startade 2020.

Canakinumab är en antikropp som neutraliserar interleukin-1 beta, en av de två signalvägar som nadunolimab blockerar. Spartalizumab är Novartis egen antikropp mot PD-L1, ett immunosuppressivt protein som hamnat i centrum för cancerbehandling med introduktionen av bland annat Keytruda från Merck.

Med tanke på canakinumabs upprepade bakslag inom lungcancer och att spartalizumab tidigare underkändes av FDA för en annan cancerform kan tillägget av denna kombinationen te sig akademiskt, snarare än kommersiellt. Novartis driver redan ett omfattande program inom mPDAC i egen regi med NIS793, en antikropp riktad mot TGF- β (Transforming Growth Factor beta). Novartis studie ska inkludera 1 500 mPDAC-patienter och avvaktar just nu fas 2-data.

Första substans har redan fallit bort

Den första substans som inkluderades i PanCAN-studien under 2020 var SM-88 från Tyme Therapeutics. Denna arm har dock stängts för ytterligare deltagare då en interimanalys inte visade på otillräcklig nytta. I vår analys av de fas 1-data som SM-88 har uppvisat tycks denna substans inte ha lika stark terapeutisk signal som nadunolimab. Den andra aktiva substansen som studeras i PanCAN-studien är Fibrogens antikropp pamrevlumab, som binder till och blockerar tillväxtfaktorn CTGF (Connective Tissue Growth Factor). PanCAN inkluderades i studien i juni förra året och blev den första substansen som gavs både i första och andra linjens behandling. Det är inte känt hur många patienter som hittills har inkluderats i den aktiva armen sedan starten i juni 2021.

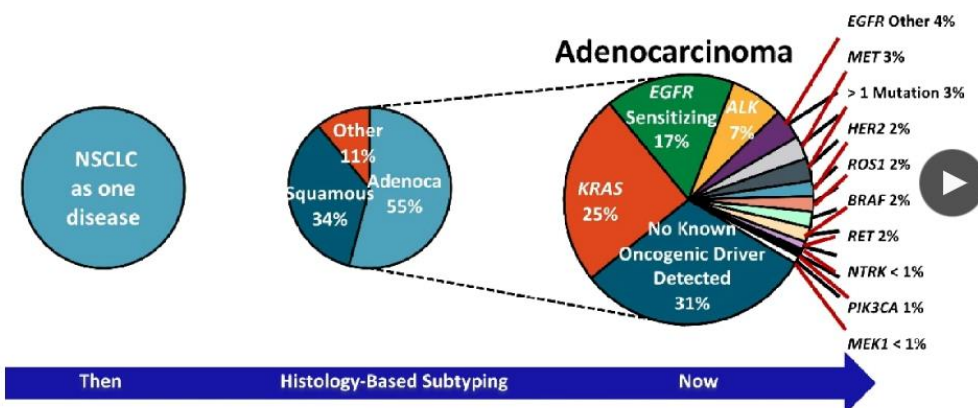
Första nadunolimab-analys möjlig 2025

PanCAN-studien inleds med en fas 2-del för varje substans. Denna del omfattar 100 patienter på behandling och förväntas kunna visa upp ett interimresultat efter två år, vilket för nadunolimabs del skulle handla om första halvåret 2025. Om analysen är positiv öppnas en registreringsgrundande fas 3-del där ytterligare 75 patienter inkluderas och slutliga effektdata för total överlevnad i alla patienter 175 patienter kan förväntas under 2027.

Plan för proof-of-concept inom NSCLC

Vår uppfattning är att Cantargias värdering lider av att bolaget ännu inte kan visa proof-of-concept i sina två mest studerade patientgrupperna mPDAC och icke-småcellig lungcancer (NSCLC). Årets CANFOUR-data som presenterades på ASCO i juni ser lovande ut och data på överlevnad ser ut att vara längre än i de jämförelser som görs med publicerade stora studier på dagens standardbehandlingar. Det är dock så att studien inte är randomiserad och innehåller relativt begränsade patientmängder. För att nå proof-of-koncept inom lungcancer behöver bolaget genomföra en fas 2b-studie på 100-150 patienter där en del av patienterna randomiseras till cellgifter plus placebo medan övriga patienter testas på två dosstyrkor nadunolimab. Denna metod skulle undanröja osäkerheten som aktiemarknaden tycks ha kring att urvalet i nuvarande studier inte motsvarar ett genomsnittligt urval.

Lungcancer en sjukdom med flera genetiska orsaker



Källa: professor Luis Paz-Ares, Cantargias forskningspresentation, juni -22

I och med nyemissionen i sommar har Cantargia skaffat sig utrymme att planera och starta en proof-of-concept studie på patienter med återfall i icke-småcellig lungcancer. Mycket talar för att denna studie ska inrikta sig mot en undergrupp, icke-skivepitel eller adenocarcinom, som svarat tydligast på nadunolimab i CANFOUR-studien. Denna undergrupp motsvarar ca 55 procent av all icke-småcellig lungcancer (NSCLC).

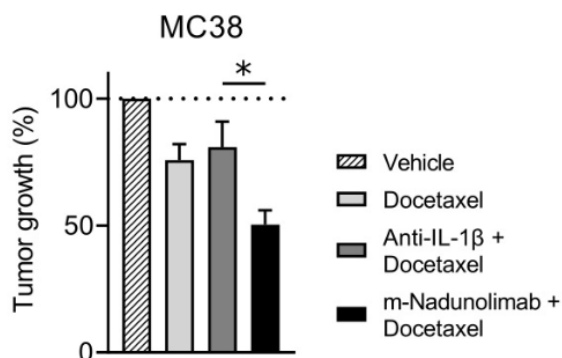
Ledningen i Cantargia räknar med att tillräckligt underlag ska finnas inom kort för att en proof-of-concept studie ska kunna inledas under 2023. En studie på max 150 patienter tror vi skulle kosta bolaget ca 300 miljoner kronor att genomföra, vilket bör innebära att ytterligare en finansiering kan bli aktuell under 2023-24. Samtidigt ska betonas att riskerna i randomiserade fas 2-studier inom onkologi är höga. Historiskt har ca en tredjedel av studier inom onkologi som passerat fas 1 lyckas ta sig igenom hela fas 2 och vidare till fas 3. För antikroppar verkar LOA-talet vara något högre.

Distansering av nadunolimab från Novartis-projekt

Cantargia argumenterar tydligt för att de bakslag som Novartis IL-1 beta-antikropp canakinumab har uppvisat på senare tid inom lungcancer är förknippade med substansens mer begränsade verkningsmekanism. Nadunolimab verkar genom blockering av IL-1 RAP, en receptor som uttrycks på cancerceller och aktiveras av både IL-1 alfa och IL-1 beta. Genom att blockera IL-1 RAP för de båda cytokinerna IL-1 alfa och IL-1 beta kan vi spekulera i att nadunolimab åstadkommer en mer fullständig nedstängning av signaler som bidrar till tumörväxt. Canakinumab däremot är specifik för IL-1 beta, som verkar i ett senare skede av den inflammatoriska kaskaden, i synnerhet i tumörens närmiljö ('micro environment') och i de stromaceller som spelar en viktig roll vid under metastasering av tumören.

De cellgifter som både nadunolimab och canakinumab kombineras med i kliniska studier har som negativ effekt att framkalla en inflammatorisk reaktion hos tumören som bidrar till frisättning av IL-1 alfa och förvärrar sjukdomen. Denna mekanism kan förklara uppkomsten av behandlingsresistens mot cellgifter av typen gemcitabine och nab-paclitaxel. Genom att blockera både IL-1 alfa och beta med nadunolimab räknar Cantargia med att övervinna resistens mot cellgifterna. Denna mekanism är inte möjlig för canakinumab som specifikt inriktar sig mot IL-1 beta.

Nadunolimab förstärker tumöreffekt hos cellgift



Källa: Rydberg et al, Cancer Immunol Immunother 2022, Aug 29

I en nyligen publicerad artikel visade forskare från Cantargia och Lunds universitet att nadunolimab tillsammans med platinumbaserad eller annan kemoterapi har en synergistisk anticancerverkan. Kombinationen i tabellen ovan visar i studier på möss (modell MC38) att nadunolimab ger mer potent tumöreffekt jämfört med blockad av endast IL-1 β signalering (annan antikropp än canakinumab). Slutsatsen i artikeln är att blockad av IL1RAP med nadunolimab minskar den resistens mot cellgifter, i detta fall docetaxel, som frisättning av både IL-1 alfa och beta ger upphov till. Denna slutsats är i linje med tidigare prekliniska data som Cantargia har presenterat.

Finansiell diskussion

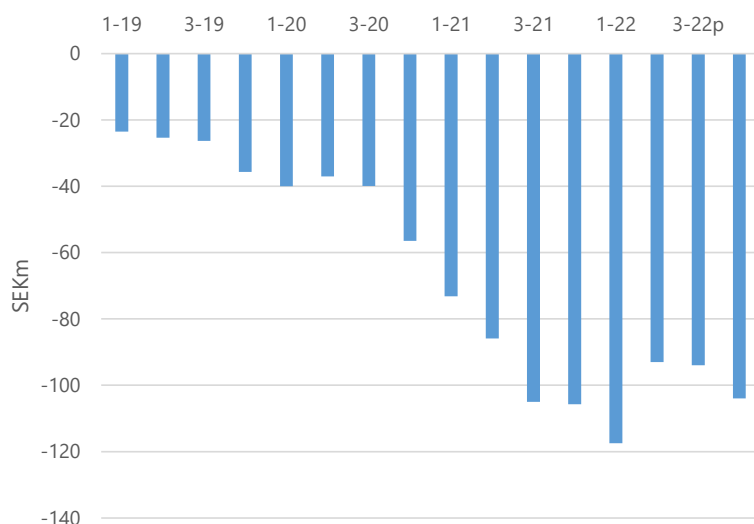
Cantargia genomförde i somras en nyemission som ökade antalet aktier i bolaget med 67 procent, en i sammanhanget dyr finansiering enligt vår uppfattning. Vi tolkar manövern som att de förhandlingar om utlicensiering som bolaget möjligen fört med läkemedelsbolag inte har resulterat i tillräckligt intressanta erbjudanden. Finansieringsklimatet för denna typ av bolag har dessutom försämrats kontinuerligt och möjligen har vi inte sett slutet på denna trend.

Emissionen ger bolaget utrymme att starta PoC-projekt inom både NSCLC och PDAC. I det senare fallet har bolaget hittat en mer ekonomisk form av fas 2/3-studie där kostnaden delas mellan ett nätverk av läkare, Pancreatic Cancer Action Network, och industrin. När det kommer till en PoC-studie inom NSCLC som Cantargia under en längre tid har flaggat för tror vi att de nu inhämtade pengarna räcker en bit in i 2024.

Kassaförbrukning under 2023 i nivå med 2022

I våra antaganden för 2023 tror vi att kassaförbrukning ligger kvar på 90-100 miljoner kronor per kvartal än under 2022. Även om bolaget stänger ett par av sina studier under 2023, t ex CESTAFOUR och CIRIFOUR, är det ändå så att PoC-studierna tillhör en mer kostsam kategori än de tidigare stadier som bolaget nu befinner sig i.

Resultat före skatt per kvartal, 2019-22p



Källa: Delårsrapporter, Analysguidens prognoser

I vårt huvudscenario kan ett starkt licensavtal för nadunolimab vara klart tidigast 2024, men det är också möjligt att spekulera i att en avtal kan komma tidigare. Ett avtal inför en 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 överläter åt licenstagaren att ta produkten genom fas 2 för att positionera produkten inför registreringsgrundande fas 3-studie.

Det som talar emot aktien, trots den låga värderingen, är bland annat att konkurrensen inom onkologi är hård och att spelplanen kan kastas om, t ex när Novartis rapporterar resultat för NIS793 inom mPDAC eller när de olika småmolekylära substanser som testas mot NSCLC visar resultat. I stort sett inga nya produkter har lanserat för PDAC trots upprepade försök under de senaste tio åren. Ytterligare en skäl till aktiemarknadens försiktiga syn på Cantargia är den allmänt höga risken i all utveckling av nya onkologimedel.

Det kraftiga raset för Cantargias marknadsvärde innebär att förväntningarna på ett nära förestående licensavtal är i mycket låga. Med våra antaganden som redovisas i tabellerna nedan ser vi i ett basscenario ett underliggande värde på 19 kronor per aktie, en sänkning från 36 kronor, som motiveras av utspädningen från nya aktier. I vår värdering ligger antagande om ytterligare en emission under 2023-24.

Summering av Cantargias projektvärden (SEK/aktie)

	Projektvärde (Mkr)	SEK/ aktie	Topp- försäljning (USDbn)	Sannolikhet att lyckas (LOA)	WACC
Nadunolimab PDAC	1 985	9,9	3,0	27%	15%
Naduno, NSCLC	1 045	5,2	3,2	15%	15%
Naduno. + Keytruda	418	2,1	1,0	10%	15%
CAN10	400	2,0		10%	15%
Avdrag underskott	450	0,5			
Administration	-60	-0,3			
Summa		19			
<i>Beräknat på antal aktier (mln)</i>		<i>200,3</i>	<i>efter nyemission 2023-24</i>		
<i>Nuvarande antal aktier (mln)</i>		<i>167,0</i>			

Källa: Analysguidens prognoser

Nästa trigger i aktien förväntar vi i samband med första kvartalet 2023 då uppdaterade data ska lämnas på flera av de pågående studierna. För närvarande räknar vi inte med att dessa data ska kraftigt avvika från tidigare rapporterade siffror och en viss försiktighet kommer sannolikt att bestå i värderingen av bolaget till dess att en PoC-studie är fullt rekryterad eller att bolaget lyckas presentera en stark licensaffär.

Vi noterar att intresset för att teckna aktien på 3,75 kronor i den nyligen genomförda emissionen var stort. Inga garantier behövde kallas in varför denna nivå bör markera en fast botten för aktiekursen. Vi räknar ändå med att aktien fortsätter handlas med rabatt mot ett underliggande värde. I ett mer negativt scenario, t ex där bolaget väljer att avbryta sina planer inom NSCLC, räknar vi med att aktien faller tillbaka under nivån för den senaste nyemissionen, men tycker inte att en ny kurskollaps vore motiverad.

Antaganden vid nuvärdesberäkning av nadunolimab

	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2034p	2035p
Kliniska investeringar nadunolimab (MSEK)	-252	-157	-114	-51	0	0		
Pankreatiskt adenocarcinom (PDAC)	Fas 2b/3/registration							
Globalt antal nya fall per år, miljoner	0,55							
varav aktuella för nya läkemedel (mln)	0,27		0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27
Andel nadunolimab			0%	0%	0%	3%	10%	7%
<i>motsvarande antal behandlingar</i>			0	0	0	8 235	27 450	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	3 002	2 123
Möjliga milestone (MUSD)	625	75	0	150	0	200	0	0
Faktor riskjustering		0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27
<i>Royalty</i>	14%		0	0	0	119	420	297
Totala PDAC-intäkter, riskjusterat i MSEK		214	0	428	0	911	1 200	849
<i>Intäkter, nuvärdesjusterat i MSEK</i>		113	0	170	0	274	156	96
Summa, MSEK	1 985							
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%	9%	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	3 650	2 896
Möjliga milestone (MUSD)	550	0	50	0	100	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		0	92	0	157	83	800	635
<i>Intäkter, nuvärdesjusterat i MSEK</i>		0	42	0	54	25	104	72
Summa, MSEK	1 045							
Försäljning, Keytryda+nadunolimab					200	400	1 000	1 000
Total försäljning nadunolimab (MUSD)					200	1 627	7 652	6 018
	NSCLC	PDAC						
SEK/USD	10,5	10,5						
Antagen WACC	15%	15%						
Skattesats	20%	20%						
Framgång fas 2a	90%	100%						
Framgång fas 2b	30%	45%						
Framgång fas 3	65%	65%						
Regulatorisk framgång	85%	93%						
Sannolikhet att lyckas	15%	27%						
Antal aktier (mln)	167,0	167,0						
Antal aktier, utspätt	200,3	200,3						

Omfattande utvecklingsprogram för nadunolimab

Study	Disease	Combination therapy	Estimated enrollment	Status	NCT number
CANFOUR	NSCLC	Cisplatin/gemcitabine	33	Recruitment completed	NCT03267316
	Non-squamous NSCLC	Carboplatin/pemetrexed	40	Recruiting	
	PDAC	Gemcitabine/nab-paclitaxel	76	Recruitment completed	
CIRIFOUR	NSCLC, bladder cancer, HNSCC, melanoma	Pembro	15	Recruitment completed	NCT04452214
	Non-squamous NSCLC	Pembro/carboplatin/pemetrexed	24	Recruitment start in Q1 '22	
CAPAFOUR	PDAC	FOLFIRINOX	30	Recruiting	NCT04990037
CESTAFOUR	NSCLC	Docetaxel	55	Recruiting	NCT05116891
	Biliary tract cancer	Cisplatin/gemcitabine	55		
	Colon cancer	FOLFOX	55		
TRIFOUR	TNBC	Carboplatin/gemcitabine	113	Recruiting	NCT05181462
Precision Promise SM	PDAC	Gemcitabine/nab-paclitaxel	175	Pre-IND submission in Q2 '22	NCT04229004

NSCLC – non-small cell lung cancer; PDAC – pancreatic cancer; HNSCC – head and neck cancer; TNBC – triple negative breast cancer; Pembro – pembrolizumab

Källa: Bolaget, Eudra och clinicaltrials.gov

Appendix - ASCO-mötet i juni

Den data som bolaget presenterade på American Society of Oncology i juni avvek inte tydligt från de uppdateringar på PFS som bolaget lämnat sedan 2019. Däremot baserar sig data på ett större patientantal och längre behandlingstider, vilket i sig är en positiv händelse och skapar mer säkerhet kring nadunolimabs effekt.

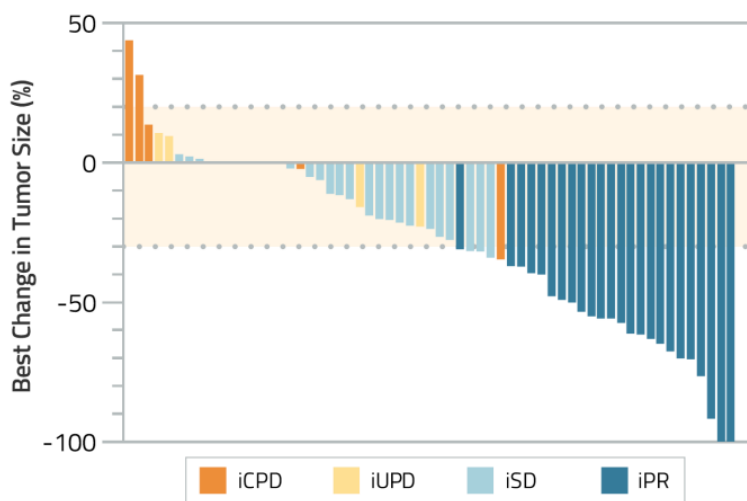
Dubblad patientmängd i PDAC

Inom bukspottkörtelcancer, bolagets längst hunna program, presenterades data på ytterligare 40 patienter med metastaserad och framskriden bukspottkörtelcancer (PDAC). Den nya gruppen i CABFOUR gör att mängden patienter som nu behandlas med nadunolimab för bukspottkörtelcancer mer än fördubblats till antalet 73. Om bolagets andra PDAC-studie inkluderas, CAPAFOUR, har nadunolimab nu testats på över 100 patienter.

Det centrala måttet total överlevnad (median overall survival, mOS) uppgick till 12,7 månader i en avläsning under april, samma genomsnittliga överlevnad som bolaget angav i pressmeddelandet per 29 december. I det abstract som presenteras på ASCO anges den totala överlevnaden till 13,2 månader, men den beräkningen sträcker sig då endast till januari medan pressmeddelandet är baserat på en beräkning i april.

Vår slutsats blir att den tidigare effekt som redovisats alltså bekräftas, trots att de senaste 40 patienter är behandlade på lägre genomsnittlig dos än de första 33 patienterna. I den förra uppdateringen angavs immunologisk progressionsfri överlevnad (iPFS), enligt iRECIST-kriterier, till 7,2 månader, samma siffra som i dagsläget. I en tabell på sidan 6 visar vi historisk data av större kliniska studier på kombinationen gemcitabin och nab-paclitaxel med en genomsnittlig överlevnad på ca 7 månader, tydligt lägre än i CANFOUR.

Tumörrespons från behandling NAD+GP



Källa: Presentation på ASCO, 2022

Tabellen ovan visar att 24 av 73 patienter (33 procent) uppvisade en partiell tumörrespons (iPR) enligt förutbestämda kriterier (iRECIST). Utöver detta visade 25 patienter stabil sjukdom (iSD). Ettårig överlevnad i gruppen var 57 procent, vilket är en hög siffra för

denna grupp. I en studie på cellgifterna GP som presenterades 2013, MPACT, var 1-årig överlevnad 35 procent för alla 431 patienter. I denna studie deltog dock ett fåtal patienter med sämre status (ECOG 2, 8 procent av 431 patienter) medan Cantargia-studien inkluderar patienter med ECOG 0-1, som är något starkare än ECOG 2.

De senaste 40 PDAC-patienterna testades på doserna 1 och 2,5 mg nadunolimab per kg medan de första 33 patienterna, som redovisades under 2021, testades på 5 och 7,5 mg/kg. Det har visat sig att 7,5 mg dosen har för höga biverkningar och därmed pekar det mesta på att 5 mg nu anses som maximalt tolererad dos (MTD). Frågan i den framtida PanCAN-studien, som ska testa nadunolimab i en fas 2b/3-studie, blir därför om läkarna ska gå vidare med 2,5 mg eller 5 mg.

Om det är så att ingen tydlig dos-response föreligger, alltså att högre dos är förknippad med ökat tumörsvår, kan 2,5 mg visa sig bli den dos som PanCAN går vidare med i fas 2b. I CANFOUR-studiens början testades doser ända upp till 10 mg.

Cantargia skrev i PM att tumörens overall response rate (ORR) inte skilde sig åt mellan de olika doserna, trots att biverkningarna var svårare på höga doser. Det vanligaste förhållandet är att både effekt på tumören och på biverkningarna ökar i takt med stigande dos, men inom immunoterapi kan denna regel vara mindre tydlig.

Tabell på överlevnad i första linjens PDAC-behandling

	<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/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.388

1L står för första linjens behandling, vilket i grova drag motsvarar CANFOUR-studien, där endast ett fåtal PDAC-patienter hade fått tidigare behandling. GNP (gemcitabin/nab-paclitaxel) är den kombination som nadunolimab studeras med. Cantargias kommunikation om mOS i kombinationen GNP (gemcitabine/nab-paclitaxel) anges i ASCO-presentationen till 12,7 månader, vilket är tydligt högre än i de data som presenterades på förra årets ASCO-möte (6,5-6,9). Mot den bakgrunden framstår CANFOUR-data på PDAC-patienter så här långt som mycket god.

En annan standardbehandling, FOLFIRINOX, anses ha något bättre överlevnadsdata än GNP vad gäller överlevnad. FOLFIRINOX anses också ha en något sämre biverkningsprofil, särskilt för äldre

patienter, och används därför främst på patienter med bättre allmäntillstånd. I Cantargias CANFOUR-studie kombineras nadunolimab med den senare kombinationen, gem/nab. I tabellen nedan står GNP för gemcitabine/nab-paclitaxel. I Cantargias pågående studie CAPAFOUR kombineras nadunolimab med FOLFIRINOX, men ännu har inga säkerhetsdata presenterats därifrån.

Små förändringar i nya data på NSCLC

I en andra presentation på ASCO i juni presenterades uppdaterad data på 33 patienter med icke-småcellig lungcancer. Tidigare data innehöll 31 patienter. I ASCO-presentation har 30 patienter gått att utvärdera med avseende på effekt jämfört med 27 i den tidigare uppdateringen från ESMO 2021.

Tumörsvår (Overall Response Rate) anges till 53 procent, jämfört med 48 procent vid förra årets ESMO. Progressionsfri överlevnad, som mäts enligt RECIST 1.1, anges till 6,8 månader jämfört med 7,2 månader vid ESMO. I denna del av CANFOUR har ca hälften av patienterna återfallit i fortskridande cancer efter behandling med Keytruda, en liknande population som den i CIRIFOUR. Det bör understrykas att 30 patienter är en liten grupp av patienter med något olika förutsättningar sinsemellan. Med tanke på att praxis för behandling av NSCLC har förändrats kraftigt under de senaste 5 åren blir historiska jämförelser osäkra men siffrorna. Bolaget rekryterar nu ytterligare 40 patienter med typen icke-skivepitel, en grupp som sannolikt kommer avgöra om en fas 2b-studie startas

Utfall i CANFOUR vid behandling av NSCLC

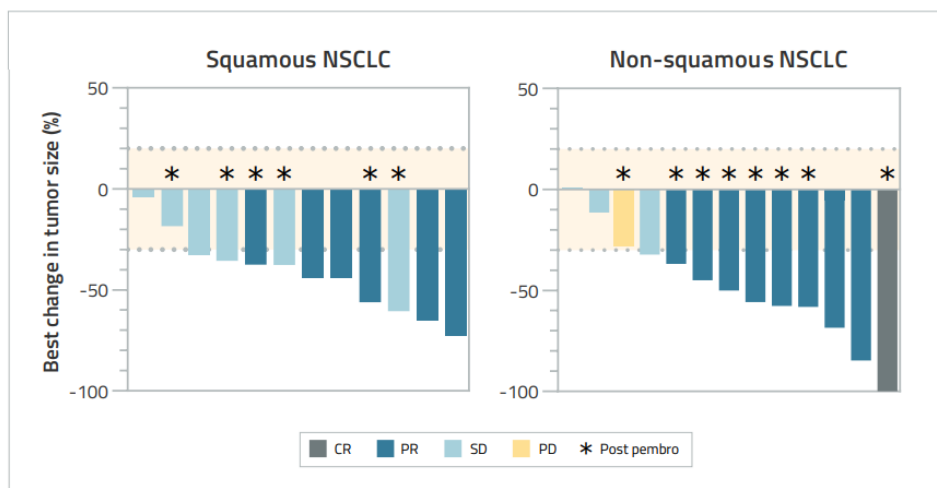
Efficacy parameter*	All (n=30)**	Non-squamous (n=16)	Squamous (n=13)
ORR [95% CI]	53% [34-72]	56% [30-80]	46% [19-75]
Disease control rate*** (CR+PR+SD) [95% CI]	83% [65-94]	75% [48-93]	92% [64-100]
Median duration of response [95% CI]	5.8 months [3.7-11.2]	11.2 months [NA]	4.1 months [3.4-5.8]
PFS [95% CI]	6.8 months [5.5-8.8]	7.3 months [5.3-13.0]	5.8 months [3.7-7.4]
Median OS [95% CI]	13.7 months**** [NA]	NA	NA
1-year survival [95% CI]	53%**** [26-73%]	NA	NA

*Responses according to RECIST1.1 criteria

**One tumor of unknown histology

***Two patients withdrew early in association with COVID-19

****Based on 37% of events



Källa: Presentation på ASCO, 2022

Den stora skillnaden mot förra årets ESMO-data ligger troligen i att gruppen av patienter som verkar svara sämst på nadunolimab, squamos (skivepitel) icke-småcellig lungcancer, har fått något starkare utfall i ASCO. I tabellen nedan återges de diagram som presenterades på bolagets poster.

Sammanställning av ASCO- och ESMO-data på NSCLC

	ASCO, 2022			ESMO, 2021		
	Totalt NSCLC	Icke-skivepitel	Skivepitel	Totalt NSCLC	Icke-skivepitel	Skivepitel
Antal patienter	30	16	13	27	15	11
ORR (%)	53	56	46	48	53	36
PFS* (månader)	6,8	7,3	5,8	7,2	na	na
Sjukdomskontroll**	83	75	92	85	80	90
OS*** (månader)	13,7 (baserat på 37 procent av fallen)					

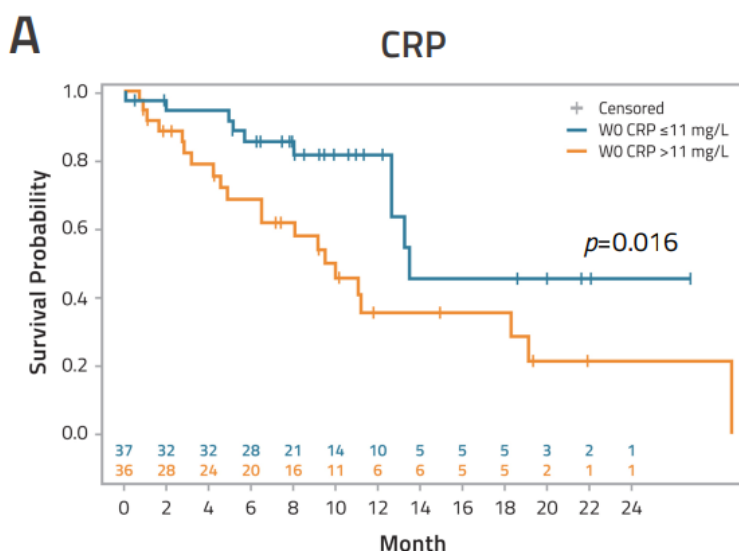
*) Progressionsfri överlevnad; **) CR+PR+SD; ***) Total överlevnad, median

Källa: Cantargia

Första data på biomarkörer

En nyhet för nadunolimab under ASCO-mötet var att forskarna presenterade data på olika biomarkörer som påverkas av behandlingen med antikroppen. Låga nivåer av C-reaktivt protein (CRP) och cytokinen IL-6 före start av behandlingen var förknippat med längre överlevnad i studien, vilket i och för sig låter naturligt, eftersom CRP är ett mått på inflammationens styrka i tumören, möjligen också på hur långt tumören utvecklats.

En påvisad minskning i blodet av CRP och IL-6 efter den första cykeln av behandling med nadunolimab var förknippat med positiv effekt på överlevnad (OS), vilket stärker projektets giltighet.



Källa: Presentation på ASCO, 2022

Bilden ovan visar att patienter med lägre nivåer av den inflammatoriska markören CRP (< 11 mg/L) vid inledning av behandlingen överlevde längre än patienter med högre nivåer. Dessa

siffror skulle kunna tolkas som att patienter med mindre inflammation hade en överlevnadsfördel.

I den del av CANFOUR-studien som undersöker effekten på icke-småcellig lungcancer (NSCLC) visade data från tumörbiopsier att nivåerna av IL-1 RAP (interleukin-1 receptor accessory protein) och IL-1 α var högre efter fyra veckors behandling. Dessa mätningar skedde både på tumörcell och de så kallade stromala celler, som finns i tumörens närhet.

Nadunolimab sänker inte nivåerna av målproteinet IL-1 RAP efter inledande behandling, men den terapeutiska effekten pekar mot att nadunolimab stänger av de pro-inflammatoriska signaler som aktivering av IL-1 RAP utlöser. En ökad förekomst av de proinflammatoriska cytokinerna borde annars ha lett till sämre data för överlevnad.

Båda dessa protein, IL-1 RAP och IL-1 α , är kopplade till tumörtillväxt, vilket utgör själva tesen för nadunolimabs verkningsmekanism. Den underliggande minskningen i blodet av inflammatoriska biomarkörer som CRP och IL-6 skedde alltså samtidigt som tumörbiopsier visade, åtminstone initialt, ökad förekomst av pro-inflammatoriskt IL-1 RAP och IL-1 α på tumörceller och stromaceller i tumörens närhet.

Biverkningar kan mildras med tillägg

CANFOUR-studien är primärt en studie av nadunolimabs säkerhet och den uppdaterade data som presenterades på ASCO visar att nadunolimab tydligt negativt påverkar vissa blodvärden, bland annat på vita blodkroppar som neutrofiler. Dessa blodkroppar har i uppgift att skydda mot infektioner och när nivåerna av neutrofiler sjunker för mycket ökar risken för infektion av främmande ämnen. I några fall övergår neutropeni till febrig neutropeni, en följd av att infektionen sprider sig.

Höga nivåer av neutropeni i CANFOUR

% worst grade per patient	1 mg/kg n=20	2.5 mg/kg n=20	5 mg/kg n=28	7.5 mg/kg n=8	Total n=76
Neutropenia	50	60	57	88	59
Leukopenia	20	5	36	25	22
Febrile neutropenia	15	5	18	13	13
Thrombocytopenia	10	10	7	13	9

Källa: ASCO, 2022

Tabellen ovan visar att 57 procent av patienterna behandlade med 5 mg fick allvarlig neutropeni (grad 3-4) och ytterligare 18 procent fick neutropeni-feber med samma dos, alltså totalt 75 procent negativ påverkan i grad 3-4. Det ska tilläggas att neutropeni är en vanlig biverkan även med cellgifter och att ca hälften av alla cancerpatienter får någon form av sänkt immunförsvar från neutropeni (grad 1-4).

Om behandling med ett neutrofil-stimulerande medel (G-CSF) lades till i behandlingen minskade förekomsten av allvarlig neutropeni till

14 procent, vilket talar för att detta tillägg kan bli en del av den inledande behandlingen med nadunolimab i fas 2/3.

Fas 1-data presenterat 2021

Under 2021 presenterats två artiklar om nadunolimab och dess verkningsmekanism, IL-1 RAP-blockering. Den första artikeln från *Frontiers in Immunology* uppehåller sig allmänt vid IL-1 RAP-systemet som en potentiell behandling av inflammatoriska sjukdomar men går inte i detalj in på hur den inflammatoriska kaskaden vid cancer kan påverkas. De kemiska kaskader som styr inflammation vid olika sjukdomstillstånd är komplexa och involverar flera olika protein-familjer.

Den andra artikeln, publicerad i december, är slutliga data från CANFOURs fas 1-del på nadunolimab som Cantargia publicerade ett första resultat från redan 2018. Studien, som startade 2017, gjordes på 22 patienter på monoterapi med nadunolimab. Inga dosbegränsande biverkningar (DLT) rapporterades på 10 mg/kg, den högsta av fem testade dosnivåer.

Författarna skriver att med tanke på den IL1-blockerande effekten förväntade de sig att registrera neutropeni efter behandling med nadunolimab. Endast en biverkning av leukopeni/neutropeni gjordes på 6,0 mg/kg som uppfyllde DLT-kriterierna. Slutsatsen var att ingen DLT kunde konstateras vid maxdosen 10 mg/kg, som fastslogs till rekommenderar fas 2-dos (RP2D). Senare i CANFOUR valde Cantargia att dra ned doseringen till 5 mg/kg i kombination med cellgifterna gem/nab, då ingen ytterligare effekt hade noterats på 10 mg/kg. Vi tänker också att den relativt höga förekomsten av neutropeni som senare observerades när nadunolimab kombinerades med gem/nab (67 procent av patienterna) kan ha bidragit till beslutet.

I fas 1-studien noterades inga tumörsvår på monoterapi men två av 22 patienter hade stabil sjukdom i mer än fem månader. Beroende på vilket kriterium för mätning av tumörsvår som användes, irRC eller det mer etablerade RECIST 1.1, noterade 9 resp 5 patienter stabil sjukdom vid första kontrollen, men vi tolkar siffrorna som att endast två av dessa uppvisade tumörsvår under upprepade mätningar.

Nadunolimab binder vid fritt IL1RAP

Enligt författarna är en av utmaningarna med nadunolimab att substansen binder vid lösligt IL1RAP (sIL1RAP), alltså fritt i blodomloppet och inte på cancercellens yta. Ett immunokomplex bildas med sIL1RAP, som antas förklara minskning av nadunolimab i blodet efter den första dosen. Det är viktigt att nivåerna av fri CAN04 är högre än komplexbundna antikroppar, vilket verkar vara fallet vid doser över 1 mg/kg. Inflammatoriska markörerna som IL-6 och CRP minskade tydligt under behandling och bedömdes vara relaterat till nadunolimabs hämning av IL-1 systemet. Denna typ av farmakokinetiska utmaningar är inte ovanliga för antikroppar.

Avtal med PanCAN om fas 2/3-studie

Avtalet den 3 januari i år med amerikanska Pancreatic Cancer Action Network (PanCAN) har flera fördelar i våra ögon. PanCAN har sedan 2020 en befintlig infrastruktur för att driva en studie på patienter med metastaserad bukspottkörtelcancer. Den pågående studien, Precision Promise, inkluderar i dagsläget 21 kliniker som är i gång med behandling och studien är tänkt att inkludera totalt 825 patienter.

Studien omfattar så här långt fyra armar: två som testar nya läkemedelskandidater och två som utgörs av varsin standardbehandling. Ytterligare två aktiva substanser ska inkluderas i studien, varav nadunolimab är en. Den första av de två aktiva substanserna i studien, SM-88, har nyligen stoppats på grund av brist på effekt.

Med tanke på risken att misslyckas i studier på denna svåra form av tycker vi att Cantargia har valt att gå en klok väg, där investeringen kan bli betydligt lägre än om bolaget på egen hand hade valt att sätta upp en studie. Nadunolimab ska testas på uppemot 175 patienter, en kostnad som Cantargia ska stå för. Däremot uppfattar vi avtalet som att PanCAN står för kostnaden för kontrollgrupperna

Om Cantargia hade valt att anlita en kommersiellt driven CRO för att sätta upp en egen studie med 175 patienter på nadunolimab-behandling och lika många i en arm med standardbehandling tror vi att kostnaden hade slutat på ca 70 miljoner USD. För att delta i PanCAN-studien, som inte drivs av en CRO, tror vi att insatsen begränsar sig till 25 miljoner USD. Bolaget har alltså mer än halverat sin investering för att nå ett registreringsgrundande fas 3-resultat men har i gengäld lämnat ifrån sig en del av kontrollen över sin längst hunna tillgång.

Utläsning av studien kan dröja till 2027

Cantargia uppger i sitt pressmeddelande att den inledande fas 2-delen i studien ska omfatta 100 patienter med metastaserad bukspottkörtelcancer (mPDAC). Nadunolimab ska kombineras med någon av de två standardbehandlingarna och målet med denna del är att hitta en effektsignal för Cantargias läkemedelskandidat. Om resultatet är positivt utvidgas studien i en fas 3-del med ytterligare 75 patienter för att definitivt avgöra om behandlingen är mer effektiv jämfört med de båda kontrollgrupperna (FOLFIRINOX eller gemcitabine/nab-paclitaxel).

Första delen av studien skulle då kunna vara klar för avläsning 2025 och därefter meddelas beslut om att gå vidare till en avslutande fas 3-del eller avbryta. Slutliga effektdata från fas 3-delen kan då dröja till 2027, en lång tidsrymd för en studie som kan börja behandla första patient i början av 2023. Studiens primära effektmått är Overall Survival, alltså överlevnad.

Pamrevlumab studeras av PanCAN

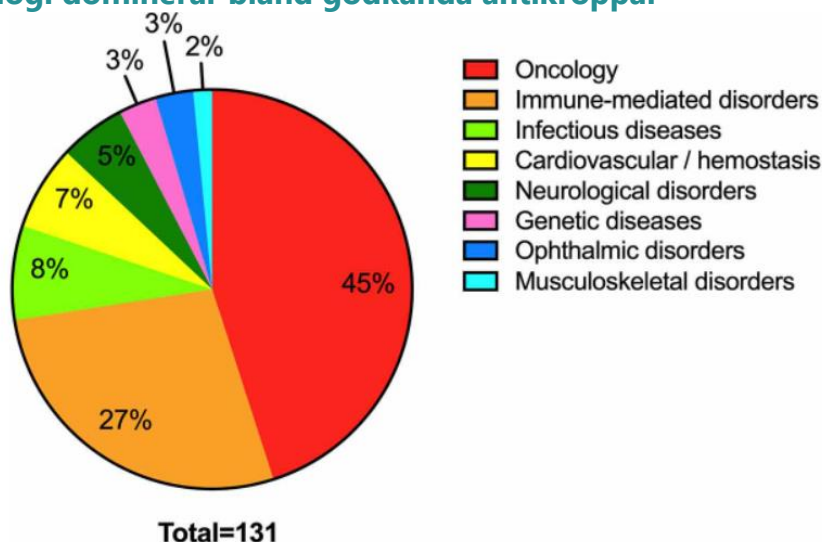
Den andra aktiva substansen som studeras i PanCAN-studien är Fibrogens antikropp pamrevlumab, som binder till och blockerar tillväxtfaktorn CTGF (Connective Tissue Growth Factor). PanCAN inkluderades i studien i juni förra året och blev den första substansen som gavs både i första och andra linjens behandling. Det är inte känt

hur många patienter som hittills har inkluderats i den aktiva armen sedan starten i juni 2021.

Utöver PanCAN-studien befinner sig pamrevlumab i en registreringsgrundande fas 3 -studie, LAPIS, för behandling av patienter med lokalt växande cancer i bukspottskörteln, en tidigare form av PDAC som fortfarande kan vara möjlig att operera. Pamrevlumab ges i sex cykler inför utvärdering av möjligheten till kirurgi, alltså neoadjuvant. Ett första resultatet förväntas under andra halvan av 2022.

Denna studie, LAPIS, bedrivs sedan 2019 på hela 88 cancercenter runtom i världen. Totalt ska 280 patienter inkluderas och det är oklart för oss om LAPIS-studien nått fullt antal. Denna indikation är alltså ett tidigare skede av sjukdomsförloppet jämfört med PanCAN-studien, där patienterna inte längre är möjliga att operera.

Onkologi dominerar bland godkända antikroppar



Källa: Antibodies to watch 2022, baserat på de 131 antikroppar som fram till 2021 hade godkänts i USA och EU.

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 immunsvaret i kroppen. Det utgör ett hinder för effektiv behandling med läkemedel som just stimulerar immunförsvaret i tumörens närområde ('*microenvironment*'). 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, som utgör en liten del av PDAC-populationen. Av 22 patienter med bukspottkörtelcancer som ingick i studien observerades tre partiella svar och ett fullständigt tumorsvar (ORR 18, 2%).

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 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.

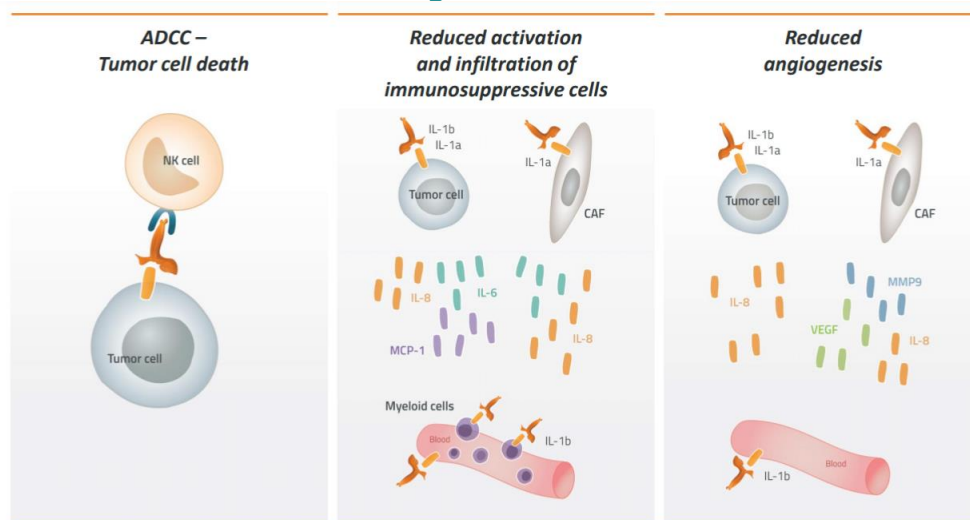
Denna negativa profil brukar knytas till den unika mikromiljön närmast kring pankreas-tumören (TME). Ett nätverk av olika tumör-infiltrerande immunceller skapar särskilt besvärliga förhållanden vid behandling med immunterapi, t ex anti-PD1 och anti-PD-L1 antikroppar.

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-1 α och IL-1 β även har hämmande effekt på tumörväxt, alltså inte är onkogena.

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