

Fokus på avgörande studier

Randomiserade studier ska ge proof-of-concept

Cantargia väljer att fokusera sina resurser på avgörande randomiserade studier och på avslutningen av CANFOUR, bolagets största och längsta studie med antikroppen nadunolimab. Två randomiserade studier, Precision Precise och TRIFOUR, väntas starta redan under nästa år. Dessutom räknar ledningen med att under nästa år starta planering av en fas 2b-studie med nadunolimab på patienter med en typ av lungcancer.

För att ha råd med framtida randomiserade studier och använda kassan på nära 500 miljoner till de mest värdeskapande aktiviteterna avslutar ledningen tre påbörjade studier i förtid: CESTAFOUR, CAPAFOUR och CIRIFOUR. Den preliminära planen var att inkludera upp till 240 cancerpatienter men studierna stoppas nu vid 70 deltagare.

Avgörande studie inom pankreascancer

Under nästa år förväntas amerikanska forskningsorganisationen Pancreatic Cancer Action Network (PanCAN) inkludera nadunolimab i sin stora och registreringsgrundande studieplattform Precision Promise. Studien ska totalt inkludera 825 patienter varav totalt 175 ska behandlas med nadunolimab under den tvåstegsproceduren som är planerad. Avtalet mellan Cantargia och PanCAN ingicks i januari i år och vi inväntar besked om första patientrekrytering inom 3–6 månader.

Mekanistisk grundforskning om nadunolimab

Vid sidan av bolagets omfattande kliniska satsningar pågår samtidigt mekanistiska studier på djur, blodprover och cellodlingar för att bättre förstå biologin för nadunolimabs verkningsmekanism. Bolagets forskare framhäver den unika, mer generella blockeringen av interleukin-systemet, som nadunolimab åstadkommer.

Denna viktiga differentiering av nadunolimab har blivit nödvändig sedan Novartis misslyckats att visa effekt mot lungcancer med antikroppen canakinumab, som neutraliserar det pro-inflammatoriska proteinet IL-1beta. Forskarna spekulerar i att bristen på effekt mot IL-1alfa förklarar bakslaget.

Motiverat värde sänks till 15 kronor (19)

Vi tycker att ledningens satsning på randomiserade studier lovar gott, men i det korta perspektivet väljer vi att plocka bort värdet för marknader som tidigare täcktes av CAPAFOUR- och CIRIFOUR-studierna. Motiverat värde sänks till 15 kronor (19).

Cantargia

Analys

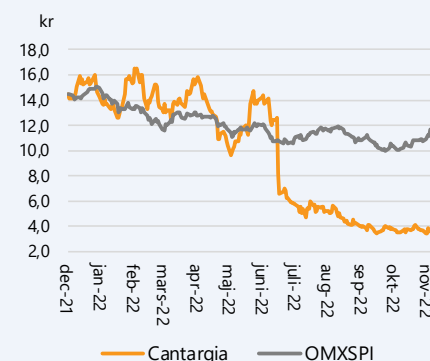
Datum 21 november 2022
Analytiker Sten Westerberg

Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande Magnus Persson
Vd Göran Forsberg
Noteringsår 2015
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker CANTA
Aktiekurs 3,6 kr
Antal aktier, milj. 167,0
Börsvärde, mkr 601
Kassa 22p, mkr 413

Webbplats www.cantargia.com

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, Mkr

	2020	2021	2022p	2023p
Omsättning	0	0	0	0
Rörelseresultat	-174	-370	-370	-331
Nettoresultat	-174	-366	-370	-331
Vinst per aktie	-1,7 kr	-3,7 kr	-3,7 kr	-3,3 kr
Likvida medel	913	559	413	383
Nyemission	951		250	300

Källa: Bolaget, Analysguidens prognoser

Cantargia fokuserar resurserna

Cantargia meddelade i oktober att bolaget stoppar ett antal av sina tidiga studier för att fokusera utvecklingen på randomiserade studier, så kallade proof-of-concept (PoC) studier. Tre större pågående studier stoppas men de patienter som svarat positivt på nadunolimab står kvar så länge de har nytta av behandlingen. De tre studierna är CIRIFOUR, CESTAFOUR och CAPAFOUR.

CIRIFOUR-studien skulle först inkludera 44 patienter men stoppas nu vid 16 patienter. Kort före beskedet i oktober att studien avbryts hade bolaget påbörjat rekrytering till den avslutande fasen men vi tolkar beskedet som att studien riskerade att bli för dyr i förhållande till övriga studier. Avsikten var att visa att nadunolimab i kombinationen med cellgifter kunde potentiera av den immunonkologiska antikroppen Keytruda (pembrolizumab, Merck) i patienter som inte längre svarade på första linjens Keytruda.

CIRIFOUR-studie med Keytruda för dyr

En årlig behandling av Keytruda uppgår till ca 175 000 USD, alltså nästan två miljoner kronor per år. Det skulle alltså innebära en årlig studiekostnad för endast Keytruda-ingrediensen på ca 25–50 miljoner kronor om alla 24 patienter i avslutande delen av CIRIFOUR hade rekryterats, beroende på hur länge kombinationen visade tumörrespons. Sannolikt delades denna kostnad mellan sjukhusen och Cantargia, men till det kommer Cantargias kostnader för att driva själva studien, sannolikt ännu högre än Keytruda-ingrediensen.

I de interimsdata som presenterats vid ASCO i maj i år kunde vi konstatera att den kliniska effekten var begränsad till en undergrupp av patienter som inte längre svarade på Keytruda. I sex av dessa patienter uppmättes meningsfulla förlängningar av sjukdomskontroll, under minst 30 veckor, innan sjukdomen återupptog tumörväxt, men ingen patient hade då bekräftad partiell respons (OR). Detta utfall kan indikera att bolaget skulle få svårt att visa tydliga fördelar i en längre randomiserad PoC-studie.

Som en konsekvens av beslutet att stoppa studien av nadunolimab i kombination med Keytruda väljer vi att ta bort värdet på detta projekt i den Sum-Of-The-Parts som vi återger på sidan 11. Vi tillskrev tidigare detta projekt ett värde om 2,1 kronor per aktie.

Korgstudie stoppas i tidigt skede

Den andra studie som nu avbryts i förtid är CESTAFOUR, den så kallade korgstudien. CESTA betyder korg på spanska, det land som skulle rekrytera flest patienter till studien.

Studien var från början planerad att inkludera 165 patienter med tre olika cancerformer: icke-småcellig lungcancer, gallgångscancer och

tjocktarmscancer. Nu har studien stoppats vid 36 patienter i de tre behandlingsarmar; nadunolimab kombinerat med gemcitabin/cisplatin (14 patienter, varav 8 med gallgångscancer), FOLFOX (14 patienter, varav 5 med tjocktarmscancer), eller docetaxel (8 patienter, samtliga med NSCLC).

CAPAFOUR avbryter i förtid

CAPAFOUR-studien undersöker en mer aggressiv kombination av cellgifter, FOLFIRINOX, tillsammans med nadunolimab på patienter med icke opererbar pankreatiskt adenocarcinom (PDAC). Studien skulle från början inkludera 30 patienter men avslutar nu rekryteringen vid 18 inkluderade patienter. I CANFOUR-studien har en likadan patientgrupp testats med nadunolimab och cellgifterna nab-paclitaxel plus gemcitabin. Denna kombination kommer under nästa år inleda fas 2b-delen i PanCAN-studien. En av de två kontrollarmar som ingår i PanCAN-studien är just FOLFIRINOX

Eftersom FOLFIRINOX är en lika utbredd kombination av cellgifter som nab-paclitaxel/gemcitabin finns det ett kommersiellt intresse att testa nadunolimab tillsammans med FOLFIRINOX. I väntan på mer besked om nadunolimabs framtid i kombination med FOLFIRINOX sänker vi potentiell toppförsäljning av nadunolimab inom PDAC till 2,3 miljarder USD från tidigare 3,0.

Ytterligare säkerhets- och effektdata från CESTAFOUR, CAPAFOUR och CIRIFOUR förväntas under H1 2023.

Åtgärder frigör resurser

Cantargias kassa uppgick vid utgången av tredje kvartalet till 496 miljoner SEK efter tillskott av netto 223 miljoner SEK från den senaste företrädesemissionen. Kassaförbrukningen minskade till 77 miljoner SEK under kvartalet. Denna kassa ska enligt ledningen räcka till mitten av 2024.

Beslutet att stoppa de tre studierna i förväg frigör resurser att avsluta övriga pågående studier, i första hand CANFOUR- och TRIFOUR-studierna. TRIFOUR-studien ska inleda en randomiserad del under nästa år och CANFOUR-studien fortsätter rekrytera lungcancerpatienter i förberedelse för en framtida fas 2b-studie där nadunolimab ska testas i en randomiserad proof-of-concept studie i andra eller tredje linjens behandling av en viss typ lungcancerpatienter.

Beroende på hur snabbt PanCAN-studien kommer igång under 2023 bedömer vi att den kan kosta 50-85 miljoner SEK under första året. Vi räknar med att studien, som är i gång med andra läkemedelskandidater sedan 2020, ska kunna inkludera nadunolimab någon gång under 2023. Under perioden 2023-26 uppskattar vi att Cantargia ska investera 30

miljoner USD, motsvarande 320 miljoner kronor, förutsatt att studien når hela vägen till fas 3. 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.

Lägre kostnad än vid CRO-ledd studie

PanCAN-studien inleds med en fas 2-del omfattande 100 nadunolimab-patienter, som förväntas kunna visa upp ett interimresultat efter två år. Om analysen är positiv öppnas en registreringsgrundande fas 3-del där ytterligare 75 patienter inkluderas på nadunolimab plus 175 patienter på två olika placebo-armor. Slutliga fas 3-data för överlevnad i alla patienter kan förväntas under 2027.

Om våra kostnadsspekulationer stämmer för PanCAN motsvarar det mindre än hälften av vad det skulle kostat Cantargia att på egen hand starta en registreringsgrundande fas 3-studie med hjälp av en Contract Research Organisation (CRO). Vi spekulerar i att priset för denna lägre kostnad är att studien tar något längre tid att genomföra än för en CRO.

Planering av proof-of-concept för lungcancer

Vi räknar också med att bolaget under 2023 startar planering av en PoC-studie (fas 2b) på en viss typ av patienter med icke-småcellig lungcancer. Vi uppskattar att ca 100–150 patienter behöver inkluderas och att studien kan starta i slutet av 2023 eller början av 2024 när finansiering av studien är på plats. Kostnaden för studien blir sannolikt högre än för PanCAN-studien, uppskattningsvis 300–350 miljoner SEK som ska slås ut över perioden 2023–25.

Samtaget lutar vi år att Cantargias F&U-kostnader forskning under nästa år minskar något från 2022 års nivå på 357 miljoner kronor men att mycket talar för att bolaget inför start av PoC-studie genomför en nyemission i slutet av 2023.

Randomiserad studie i svårbehandlad bröstcancer

I januari i år startade Cantargia TRIFOUR-studien, som undersöker effekten av nadunolimab i kombination med gemcitabin och carboplatin på patienter med trippel-negativ bröstcancer (TNBC), en ny patientpopulation i bolagets testschema. Det primära målet är inledningsvis att utvärdera säkerhet och tolerabilitet av kombinationen. Biomarkörer och tidiga tecken på antitumöraktivitet kommer också att utvärderas i detta stadie.

Om förutbestämda milstolpar uppnås i första delen av studien kommer den expanderas till en randomiserad fas 2-del i syfte att utvärdera antitumöraktivitet av nadunolimab kombinerat med gemcitabin och carboplatin jämfört med en kontrollgrupp som enbart behandlas med cellgifter. Studien förväntas inkludera upp till 113 patienter på ungefär 24 kliniker i Spanien.

Bolaget uppgav i januari att första delen av studien ska ta 6–9 månader. I rapporten för tredje kvartalet skriver bolaget att man räknar med att återkomma i början av nästa år med säkerhetsavläsning från studiens första, icke-randomiserade del. Den andra och randomiserade delen förväntas starta kort därefter.

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.

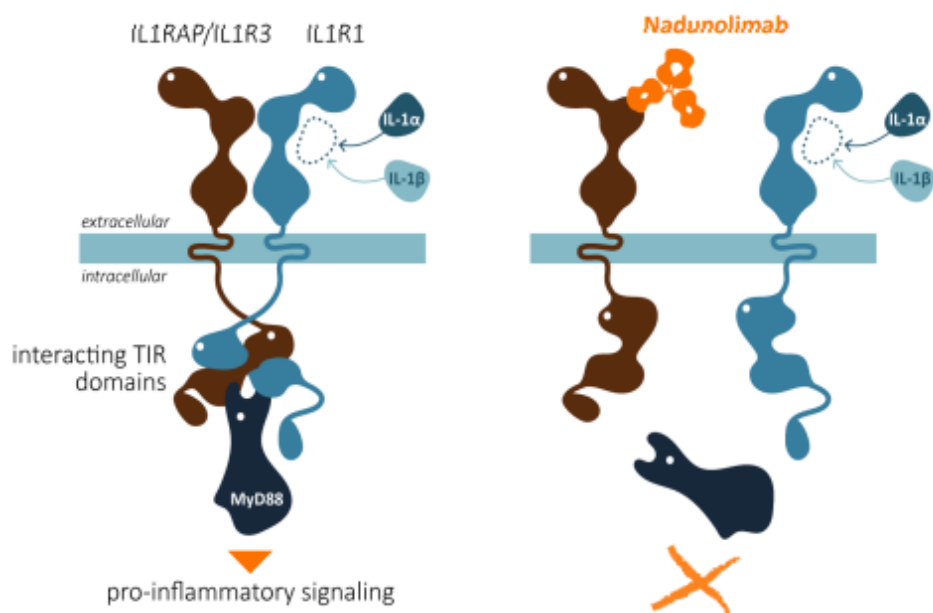
Novartis preliminära resultat från CANTOS-studien på hjärtsjuka patienter visade 2017 att canakinumab minskade antalet fall av lungcancer i denna patientgrupp. Detta positiva och oväntade fynd ledde till att bolaget 2019 sjösatte sitt omfattande CANOPY-program, som sedan inte lyckades upprepa det positiva 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.

Bilden nedan visar till vänster en modell för hur de pro-inflammatoriska proteinerna IL-1alfa och IL-1beta (cytokiner) aktiverar IL1-R1 (cytokinernas receptor på tumörcellens yta). IL-R1 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.

Verkningsmekanism för nadunolimab



Källa: Cantargia

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

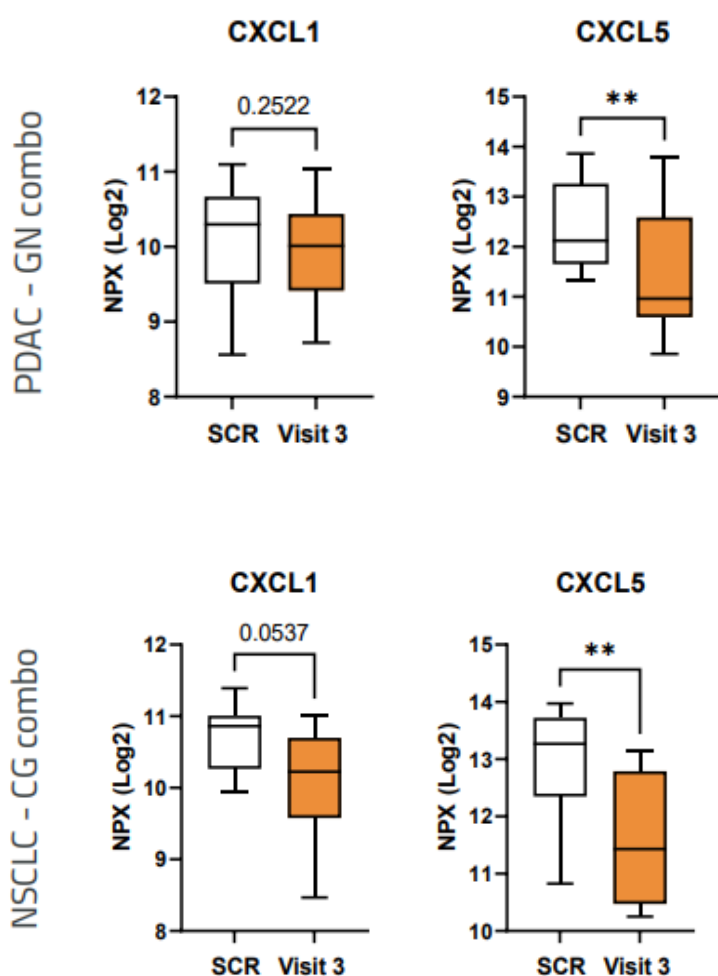
Under en vetenskaplig konferens anordnad av Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) i Boston i oktober presenterade Cantargia resultat av bolagets grundforskning. I en modell baserad på blodprover från patienter med bukspottkörtelcancer visade bolagets forskare att nadunolimab dämpade aktiviteten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

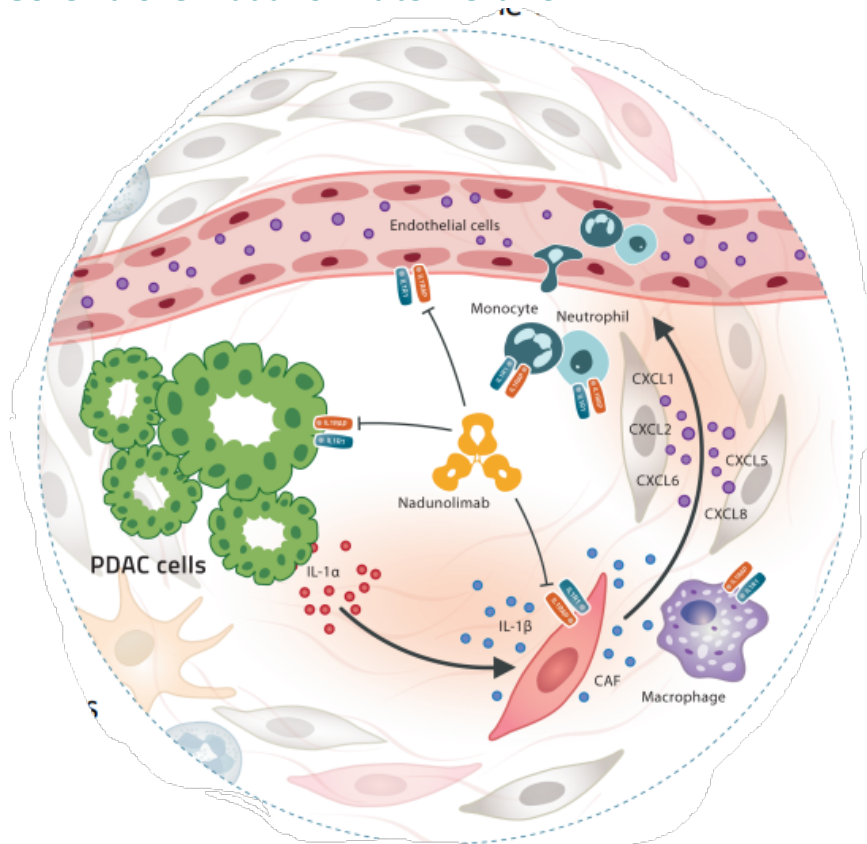


Källa: Rydberg Millrud et al, STIC 2022

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 uttalat och skulle kunna göra proteinet till en

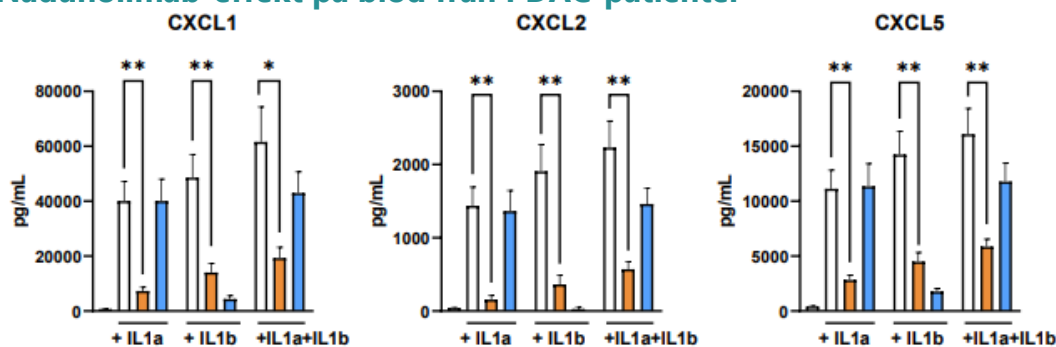
möjlig biomarkör för hur patienter svarar på nadunolimab. CXCL1 och CXCL5 kan fungera som potentiella biomarkörer för att avgöra effekten av nadunolimab på behandlade patienter.

Schema över nadunolimabs mekanism i TME



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

Nadunolimab-effekt på blod från PDAC-patienter

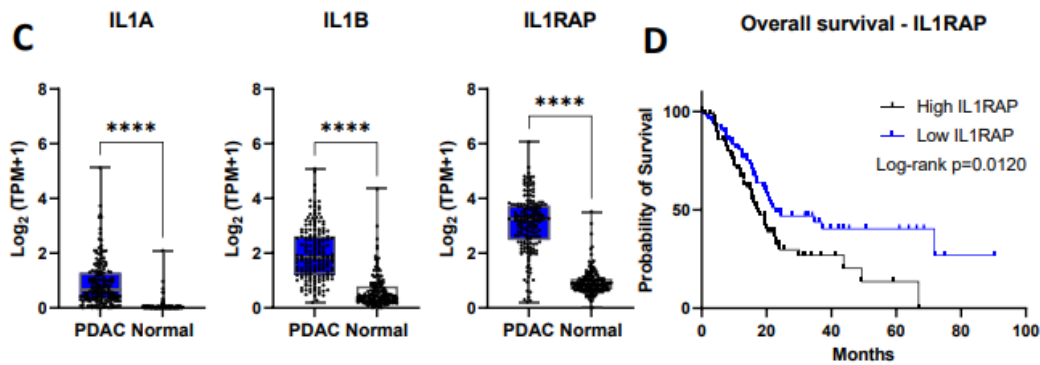


Källa: Cantargia poster från SITC 2022, Rydberg Millrud et al

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

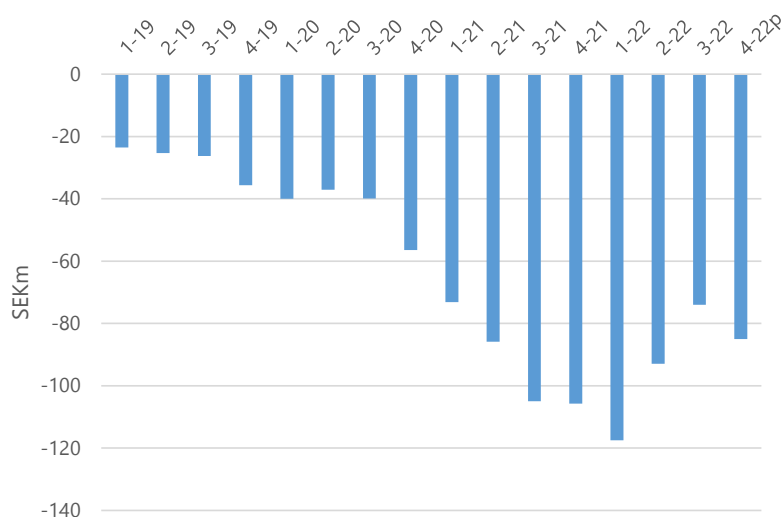
På postern som presenterades vid SITC 2022 upprepade Cantargia också slutsatser från patientdatabaser som visar att låg förekomst IL1-RAP hos PDAC-patienter korrelerar med längre överlevnad (diagram D). I diagram C visar samma databank att IL-1alfa, IL-1beta och IL1-RAP är tydligt mer uttryckta i patienter med cancersjukdom jämfört med friska. Resultaten är avbildade i diagrammet ovan.

Finansiell diskussion

Cantargia minskade sin kassaförbrukning under tredje kvartalet som en följd av lägre aktivitet i kliniska studier. Inför 2023 räknar vi med att forskningskostnaderna inte stiger över den nivå på 357 miljoner SEK som vi räknar med för 2022, men det är i dagsläget svårt att tro att på en tydlig minskning med tanke på att två randomiserade studier, TRIFOUR och Precision Precise, ska inledas. Dessutom ska bolaget starta planeringen för en kostsam fas 2b-studie på patienter med viss typ av icke-småcellig lungcancer.

Vår prognos är att F&U-kostnaderna sjunker till 320 miljoner SEK under 2023 och att denna utgift sedan stiger under 2024 till samma nivå som under 2022. Detta scenario är svårt att förutsäga och kan visa sig optimistiskt mot bakgrund av att PoC-studier som regel är betydligt dyrare än de icke-kontrollerade studier som Cantargia så här långt har drivit, t ex CANFOUR och CAPAFour.

Resultat före skatt per kvartal, 2019-22p



Källa: Delårsrapporter, Analysguidens prognoser

Utlicensiering 2025 huvudscenario

Tills vidare håller vi fast vid ett scenario där bolaget väljer att genomföra ytterligare en nyemission mot slutet av 2023 för att täcka finansieringen av de tre avgörande studierna TRIFOUR, Precision Precise och PoC-studien inom NSCLC. Bolaget ska under 2023 också starta klinisk fas 1-prövning med CAN10, sannolikt på friska frivilliga. CAN10 ska utvecklas som en anti-inflammatorisk behandling av patienter med hjärtmuskelinflammation.

I vårt huvudscenario har vi antagit att bolaget kan nå ett licensavtal för nadunolimab under 2025 efter att utfallet av bolagets PoC-studie på lungcancer presenterats. Vi räknar också med ett interimsbesked från Precision Precise under 2025. Vid ett positivt resultat skulle denna

studie då kunna inleda en registreringsgrundande fas 3-del, som i dagsläget inte är finansierad.

I en tidigare rapport antog vi att en licensaffär skulle kunna inträffa redan under 2024 men ser detta i dagsläget mer som ett möjligt optimistiskt scenario förutsatt att slutavläsning av TRIFOUR-data kan ske under 2024. Vi räknar med att bolaget får en upfront på 50 miljoner USD under 2025 och att totala milstolpar uppgår till 1 mdr USD, förutsatt att produkten når en försäljning över två miljarder USD.

Nytt motiverat värde 15 kronor (19)

Vi upprepar en positiv syn på Cantargia-aktien och ser ett motiverat värde långt utöver nuvarande börskurs. Vi ser bolagets målmedvetna ansträngningar med en 'first-in-class antibody' som en intressant högriskinvestering och håller fast vid Likelihood-of-Approval på 27 procent för PDAC och 15 procent för NSCLC. I dagsläget inkluderar vi inte värdet på Trippel-Negativ bröstcancer och vi exkluderar tills vidare kombinationen med anti-PD1 potentiering efter stängningen av CIRIFOUR.

Vi sänker peak sales för PDAC-indikationen till 2,3 mdr USD från tidigare 3,0 mdr USD efter ett godkännande som första linjens behandling. Skälet är osäkerhet kring nadunolimabs framtid på den PDAC-marknad som domineras av kombinationen FOLFIRINOX. Vår förståelse är att nadunolimab kommer att dokumenteras för den andra kombinationen, som utgörs av nab-paclitaxel och gemcitabin. Vår prognos för toppförsäljning på lungcancermarknaden ligger kvar på 3,6 miljarder USD, en relativt aggressiv siffra för att vara en antikropp som inte når status som första linjens behandling.

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.

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. Trots upprepade försök under de senaste tio åren har i stort sett inga nya produkter har lanserat för PDAC. Ytterligare en skäl till aktiemarknadens försiktiga syn på Cantargia är den allmänt höga risken i all utveckling av nya onkologimedel.

Summering av Cantargias projektvärden (SEK/aktie)

	Projektvärde (Mkr)	SEK/ aktie	Topp- försäljning (USDbn)	Sannolikhet att lyckas (LOA)	WACC
Nadunolimab PDAC	1 892	8,3	2,4	27%	15%
Naduno, NSCLC	1 160	5,1	3,6	15%	15%
Naduno. + Keytruda	0	0,0	0,0		
CAN10	400	1,8		10%	0%
Avdrag underskott	450	0,4			
Administration	-80	-0,4			
Summa		15			
<i>Beräknat på antal aktier (mln)</i>		<i>227,0 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 nu avslutade studierna. För närvarande räknar vi inte med att dessa data ska kraftigt avvika från tidigare rapporterad säkerhetsprofil 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.

Antaganden vid nuvärdesberäkning av nadunolimab

	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2034p	2035p	2036p
Kliniska investeringar nadunolimab (MSEK)	-228	-187	-129	-17	0	0			
Pankreatiskt adenocarcinom (PDAC)									
Fas 2b/3/registration									
Globalt antal nya fall per år, miljoner	0,55								
varav aktuella för nya läkemedel (mln)	0,27		0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27
Andel nadunolimab			0%	0%	0%	3%	8%	7%	7%
motsvarande antal behandlingar			0	0	0	8 235	21 960	19 215	19 215
Pris per behandling (USD)	100 000		100 000	101 000	102 010	103 030	109 369	110 462	111 567
Årlig inflation	1%								
Försäljning, PDAC (MUSD)						848	2 402	2 123	2 144
Möjliga milestone (MUSD)	450	0	0	50	0	200	0	0	0
Faktor riskjustering		0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27	0,27
Royalty 14%			0	0	0	119	336	297	300
Totala PDAC-intäkter, riskjusterat i MSEK		0	0	143	0	911	960	849	857
Intäkter, nuvärdesjusterat i MSEK		0	0	65	0	315	144	110	97
Summa, MSEK	1 892								
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	0,47
Årlig ökning av nya fall				-1%	-1%	-1%	0%		
Andel av nya fall nadunolimab					0%	1%	9%	7%	3%
motsvarande antal behandlingar					4 950	14 702	32 952	14 122	9 415
Pris per behandling (USD)	75 000				75 000	76 500	86 151	87 874	89 632
Årlig inflation	2%								
Försäljning, NSCLC (MUSD)						379	3 650	2 896	1 266
Möjliga milestone (MUSD)	550	0	50	0	100	0	0	0	0
Faktor riskjustering		0,27	0,18	0,18	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Totala NSCLC-intäkter, riskjusterat i MSEK		0	92	0	157	83	800	635	278
Intäkter, nuvärdesjusterat i MSEK		0	48	0	62	29	120	83	31
Summa, MSEK	1 184								
Försäljning, Keytryda+nadunolimab					200	400	1 000	1 000	800
Total försäljning nadunolimab (MUSD)					200	1 627	7 052	6 018	4 210

	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, utspädd	227,0	227,0

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.

Nadunolimab (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 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.

Utöver denna anti-inflammatoriska effekt drar nadunolimab, när den binder vid receptorn på cellmembranet, till sig Natural Killer-Celler som har en direkt avdödande effekt på de tumörceller där antikroppen sitter. 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. Immunterapier för behandling av hematologiska cancerformer och olika solida tumörer har förbättrats avsevärt under de senaste decennierna men resultatet vid behandling av PDAC är svagt.

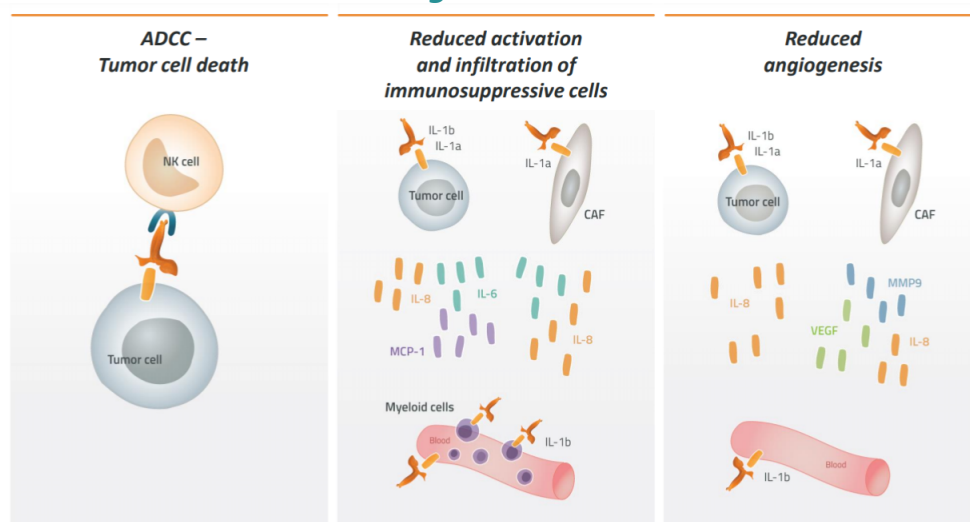
Denna negativa profil brukar knytas till den unika mikromiljön närmast kring pankreas-tumören (TME). Ett nätverk av olika tumör-infiltrerande immunceller skapar särskilt besvärliga förhållanden vid behandling med immunterapi, t ex anti-PD1 och anti-PD-L1 antikroppar.

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-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