

Nya fynd i PDAC

Biopsi-data underbygger tes om nadunolimab

Under måndagens F&U-presentation upprepade ledningen sin optimism om de nadunolimab-data på bukspottkörtelcancer (PDAC) som tidigare presenterats på årsmötet för American Association for Cancer Research. Med hjälp av histologer har Cantargia kunnat visa att patienter med höga nivåer av målproteinet IL-1 RAP i tumörbiopsier svarade bättre på behandling av nadunolimab än patienter med lägre nivåer.

Detta fynd underbygger att nadunolimab, som blockerar det proinflammatoriska proteinet IL-1 RAP, faktiskt har terapeutisk effekt i den aggressiva cancerformen PDAC. Det öppnar också för att ytterligare selektera en grupp av patienter till en möjlig proof-of-concept-studie, som diskuterades på F&U-dagen.

Genomsnittlig överlevnad på höga 14,2 månader

Icke-randomiserade biopsiprover från tumörvävnad kunde erhållas från 46 av de 73 PDAC-patienter som behandlats i CANFOUR-studien sedan mars 2019. Av dessa visade 27 patienter med hög nivå av målproteinet en genomsnittlig överlevnad på 14,2 månader jämfört med 10,6 månader i gruppen med lägre nivåer av IL-1 RAP.

Överlevnaden var statistiskt längre i denna grupp medan data på patienternas tumörrespons inte riktigt nådde statistisk signifikans. En genomsnittlig överlevnad på 14,2 månader är högt i jämförelse med data från större och randomiserade studier som gjorts på PDAC-patienter, där nyare studier i bästa fall hamnar inom 8–11 månader.

Fortsatt dröjsmål i PanCAN-studie

Bolaget bekräftade också på F&U-dagen att diskussionerna med FDA om dosnivåer i den amerikanska Precision Promise-studien är komplicerade. Vi noterar också att organisationen PanCAN, som är direkt ansvarig för Precision Promise-studien, har stoppat rekrytering av nya patienter till de två experimentella armar som ligger före nadunolimab i spåret. I denna osäkra situation pekar mycket mot att Cantargia i år väljer att gå vidare med en randomiserad fas 2-studie på egen hand inom PDAC.

Motiverat värde justerat i väntan på PanCAN

Vår syn har varit att en inklusion av nadunolimab i PanCAN-studien utgör en värdedrivande händelse för Cantargia-aktien. Det framstår nu mindre säkert att denna trigger inträffar i år.

Osäkerhet kring PanCAN-samarbetet bidrar till att tynga Cantargia-aktien. Det är möjligt att bolaget återkommer under året med besked om nya planer inom PDAC och i väntan på ett klagörande sänker vi motiverat värde till 14 kronor per aktie (16), baserat på ett scenario där en utlicensiering sker under 2025.

Cantargia

Analys

Datum 3 maj 2023
Analytiker Sten Westerberg

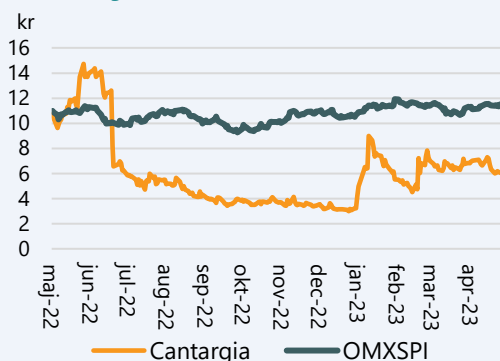
Basfakta

Bransch Läkemedelsutveckling
Styrelseordförande Magnus Persson
Vd Göran Forsberg
Noteringsår 2015
Listning Nasdaq Stockholm
Ticker CANTA
Aktiekurs 5,8 kr
Antal aktier, milj. 167,0
Börsvärde, mkr 968
Kassa, mkr 427

Webbplats

www.cantargia.com

Kursutveckling senaste året



Källa: Refinitiv

Prognoser & Nyckeltal, Mkr

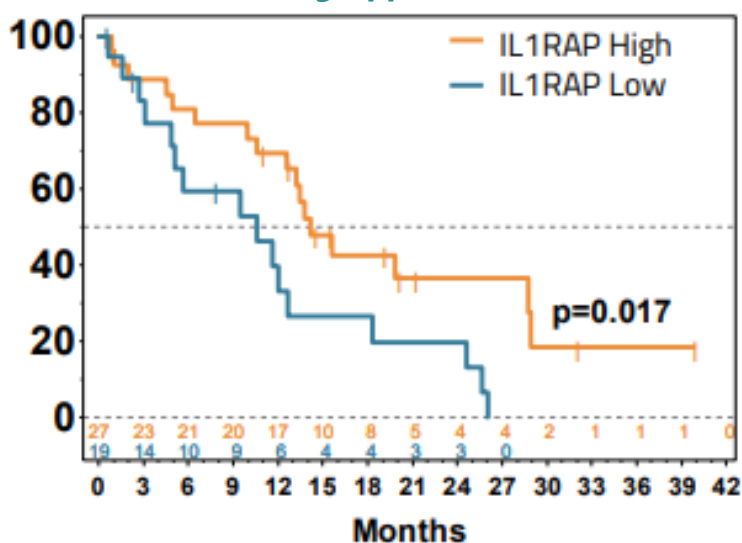
	2021	2022	2023p	2024p
Omsättning	0	0	0	0
R&D-kostnader	-353	-365	-321	-340
Res f skatt	-367	-375	-339	-360
Vinst per aktie	-2,2 kr	-2,2 kr	-2,0 kr	-2,2 kr
Likvida medel	559	427	318	58
Nyemission	250		250	100

Källa: Bolaget, Analysguidens prognoser

AACR-data sprider mer ljus

Under april har Cantargia presenterat nya data från den del av CANFOUR-studien som undersöker nadunolimabs effekt hos patienter med metastaserad bukspottkörtelcancer (metastatic pancreatic adenocarcinoma, mPDAC). Genom att gå tillbaka och studera vävnadsprover (biopsier) från tumörer i CANFOUR-studien har forskarna kunnat visa att de patienter med PDAC som hade höga nivåer av målproteinet IL-1 RAP gynnades mest av behandling med bolagets antikropp nadunolimab.

Överlevnad för olika grupper i CANFOUR-studie



Källa: Cantargia

I tabellen ovan visas total överlevnad (overall survival, OS) för de två grupperna, antingen med hög eller låg nivå av målproteinet. Där trappstegen skär den streckade nivån för 50 procent visas den genomsnittliga överlevnaden. För gruppen med höga nivåer av målproteinet skär trappstegen 50-nivån på 14,2 månader mot 10,6 månader, en skillnad som är statistiskt säkerställd.

Totalt återfanns biopsier på 46 av de 73 PDAC-patienter som behandlats i CANFOUR-studien. Denna observation bygger alltså inte på ett randomiserat urval och måste därför tas med viss försiktighet, även om siffrorna tydligt pekar mot en korrelation. Den genomsnittliga överlevnaden för alla 73 behandlade patienter i CANFOUR-studien var 12,9 månader.

Ett annat viktigt mått på effektiviteten i en cancerbehandling är tumörsvaret, alltså hur effektivt läkemedlet eventuellt bromsar tumörens tillväxt. I den poster som Cantargia presenterade på årsmötet för American Association for Cancer Research i början av april (AACR) anges ORR (Overall Response Rate) till 52 procent i högnivågruppen och 32 procent i lågnivågruppen. Det breda spannet i grupperna antyder att detta utfall inte var statistiskt säkerställt. ORR för alla 73 patienter var 33 procent, alltså tydligt lägre än i den grupp där nivåerna på målproteiner mättes.

Sammantaget underbygger dessa data att nadunolimab har antitumör-effekt genom att hämma målproteinet IL-1 RAP, vilket i sig inte är förvånande eftersom det utgör själva hypotesen för nadunolimabs verkningsmekanism. Mätningen av målproteinet är ett första steg mot att hitta en biomarkör som kan vägleda om vilka patienter som kan förväntas svara bäst på behandlingen i fortsatta kliniska studier.

Histokemisk mätmetod av målprotein

Mätningen av målproteinet görs genom att använda sparade vävnadsprover från de sjukhus som ingått i CANFOUR-studien sedan starten i mars 2019. Ett spårämne tillsätts i vävnadsprovet och färgar provet olika mycket beroende på hur stor mängd av målproteinet som återfinns.

En histolog, som är specialiserad på att studera celler i mikroskop, granskar bilderna av cellvävnaden och sätter en poäng (H-score, histology score) beroende på hur djup färgningen är, en relativt grov mätmetod som inte verkar kunna ersättas av ett blodprov.

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

Oklar tidplan i PanCAN-studie

Cantargia inledde i januari 2022 ett samarbete med den amerikanska läkarorganisationen PanCAN, som samlar intressegrupper inom bukspottkörtelcancer. Målsättningen med samarbetet är att inkludera nadunolimab i den plattform för läkemedelsutveckling inom bukspottkörtelcancer som PanCAN startade under 2020 under namnet Precision Promise.

Sedan dess har planerna för när nadunolimab kan inkluderas i Precision Promise skjutits på framtiden, bland annat sedan FDA visat sig ovilligt att låta patienterna starta behandling på en dos av nadunolimab. FDA driver sedan 2021 Project Optimus, som strävar efter att patienter i cancerstudier inte ska utsättas för alltför höga doser med åtföljande risk för biverkningar. Cantargia och PanCAN höll ett möte med FDA i mars men parterna klarade inte ut alla frågeställningar, som nu skjutits fram tre månader i tiden till i juni.

Ingen rekrytering av nya patienter Precision Promise

I slutet av februari gjorde dessutom PanCAN en förändring av studiens status i databasen clinicaltrials.org. Försöksledningen betecknar nu studien som stängd för ytterligare deltagare i de två experimentella armar som redan har kommit i gång. Dessa armar inkluderar två konkurrerande behandlingar, pamrevlumab och canakinumab/spartalizumab, som ligger före nadunolimab i studien.

Orsaken till att dessa två armar stängts för ytterligare deltagare är inte känd för oss men PanCAN uppger att grupperna kommer öppna igen för nya deltagare runt halvårsskiftet. Vår förhoppning om att nadunolimab skulle kunna inkluderas i plattformen under slutet av 2023 börjar därför verka optimistisk. Vi noterar också att Cantargia-

ledningen talar om att ta ett steg tillbaka och starta en randomiserad proof-of-concept-studie på PDAC-patienter med höga och låga nivåer av IL-1 RAP. Om bolaget väljer denna manöver återstår att konstatera hur samarbetet med PanCAN påverkas.

Oklart med slutlig dosnivå för nadunolimab

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

Vi spekulerar i att Cantargia ursprungligen avsåg att välja 5 mg/kg som dosering i PanCAN-studien men att det nu blir nödvändigt att också inkludera den lägre dosstyrkan 2,5 mg/kg. PanCAN-studien måste i så fall inledas med en dosoptimering i nadunolimab-gruppen, vilket inte varit fallet i de tre tidigare experimentella armarna. Denna typ av dosoptimering har blivit vanligare efter att FDA inledde Project Optimus 2021.

Överlevnad i första linjens behandling av PDAC

	<70y		70-79y		80y+		p-value
	mOS	95% CI	mOS	95% CI	mOS	95% CI	
Overall 1L	7.9	7.6 - 8.3	6.8	6.3 - 7.2	6.2	5.5 - 6.8	<0.001
GNP	6.9	6.4 - 7.5	6.5	5.8 - 7.1	6.8	5.9 - 8.7	0.25
FOLFIRINOX	9.8	9.0 - 10.4	9.6	8.1 - 11.2	6.6	2.3 - 13.6	0.064
Gem-mono	3.0	2.2 - 4.1	4.0	3.1 - 5.2	4.4	3.3 - 5.7	0.72
Liposomal irinotecan-based	7.0	4.7 - 12.8	6.9	5.3 - 8.6	6.8	4.5 - NR	0.75

Källa: ASCO, 2021/JCO.2021.39.3_suppl.388

Framsteg i behandling av PDAC

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

I studien, som inkluderade 770 patienter, kombinerades Onivyde med en FOLFIRINOX-likande combination (NALIRIFOX) och utfallet visade signifikant längre total överlevnad för den aktiva gruppen

jämfört med gemcitabin och nab-paclitaxel (GNP), den vanliga kombination som även Cantargia använt i CANFOUR.

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

Onivyde godkändes redan 2015 för behandling av patienter med metastaserad PDAC vars sjukdom hade återkommit efter första linjens behandling med Gemzar (gemcitabin). Efter de positiva kliniska resultaten kommer Ipsen att ansöka om utökat godkännande på första linjens patienter med obehandlad metastaserad bukspottkörtelcancer.

Finansiell diskussion och värdering

Cantargia överväger att inleda en proof-of-concept studie inom metastaserad adenocarcinom i bukspottkörteln (mPDAC). Vi uppskattar att en studie med 125 patienter skulle kosta minst 175 Mkr, förutsatt att studien övervägande bedrivs i Europa där kostnaderna är lägre än i USA. Bolaget förväntas ha ca 350 Mkr i kassan vid utgången av Q1 och därför står vi fast vid bedömning att en nyemission kan bli aktuell under 2023.

Vi räknar med nyemission på 250 Mkr till kursen 3,75 kronor per aktie, en upprepning av den senaste nyemissionen, vilket skulle ge ett tillskott av ca 235 miljoner aktier. Med dessa villkor sjunker motiverat värde för aktien till 14 kronor (16), även om vi står fast vid huvudscenariot att en utlicensiering är möjlig under 2025.

Summering av Cantargias projektvärden (SEK/aktie)

	Projekt- värde (Mkr)	SEK/ aktie	Topp- försäljning (USDbn)	Sannolikhet att lyckas (LOA)	WACC
PDAC	1 661	6,8	2,4	24%	15%
NSCLC	885	3,6	3,2	12%	15%
TRIFOUR	500	2,0	1,1	13%	15%
CAN10	400	1,6		9%	15%
Avdrag underskott	450	0,4			
Administration	-98	-0,4			
Summa		14			

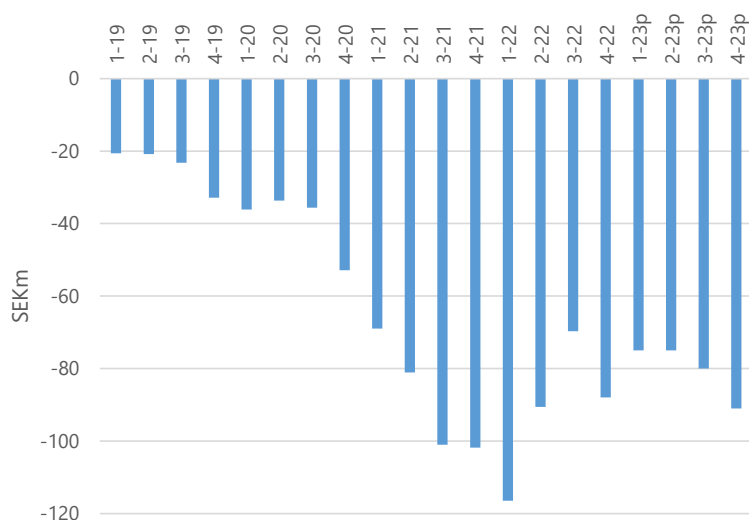
Beräknat på antal aktier (mln) 244,8 efter nyemissioner 2023-24

Nuvarande antal aktier (mln) 167,0

Analysguidens prognoser

I vårt scenario ser vi framför oss en 24-procentig sannolikhet för ett godkännande inom PDAC och 12–13 procents sannolikhet inom NSCLC och TNBC. Toppförsäljning på 5,5 miljarder SEK förväntas under 2033–34.

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



Källa: Delårsrapporter, Analysguidens prognoser

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

Utlicensiering 2025 huvudscenario

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

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

Ett avtal inför en registreringsgrundande fas 3-studie inom onkologi kan vara en mycket lukrativ händelse med en upfront-betalning mellan 50-200 miljoner USD, alltså minst i nivå med bolagets nuvarande börsvärde. De flesta licensavtal inom onkologi ligger på en lägre nivå och överlåter åt licenstagaren att ta produkten genom fas 2 för att positionera produkten inför registreringsgrundande fas 3-studie.

Antaganden vid nuvärdesberäkning av nadunolimab

	2023p	2024p	2025p	2026p	2027p	2028p	2034p	2035p	
Kliniska investeringar nadunolimab (MSEK)	-198	-237	-218	-60	-330,5	-370			
Pankreatiskt adenocarcinom (PDAC)		Fas 2b/3/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%	8%	7%	
<i>motsvarande antal behandlingar</i>			0	0	0	8 235	21 960	19 215	
Pris per behandling (USD) 100 000			100 000	101 000	102 010	103 030	109 369	110 462	
<i>Årlig inflation</i>	1%								
Försäljning, PDAC (MUSD)						848	2 402	2 123	
Möjliga milestone (MUSD)	450	0	0	50	0	100	0	0	
Faktor riskjustering		0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	
Royalty 14%			0	0	0	119	336	297	
Totala PDAC-intäkter, riskjusterat i MSEK		0	0	133	0	582	894	790	
<i>Intäkter, nuvärdesjusterat i MSEK</i>		0	0	60	0	196	127	97	
Summa, MSEK	1 661								
Icke-småcellig lung cancer (NSCLC)		Fas 2	Fas 3	Reg./Lansering					
Globalt antal nya fall per år, miljoner	2								
varav aktuella för nya läkemedel (mln)	0,5				0,50	0,50	0,47	0,47	
<i>Årlig ökning av nya fall</i>				-1%	-1%	-1%	0%		
Andel av nya fall nadunolimab					0%	1%	8%	7%	
<i>motsvarande antal behandlingar</i>					4 950	14 702	32 952	14 122	
Pris per behandling (USD) 75 000					75 000	76 500	86 151	87 874	
<i>Årlig inflation</i>	2%								
Försäljning, NSCLC (MUSD)						379	3 244	2 896	
Möjliga milestone (MUSD)	550	0	50	0	100	0	0	0	
Faktor riskjustering		0,22	0,14	0,14	0,12	0,12	0,12	0,12	
Totala NSCLC-intäkter, riskjusterat i MSEK		0	77	0	131	70	596	532	
<i>Intäkter, nuvärdesjusterat i MSEK</i>		0	40	0	51	23	85	66	
Summa, MSEK	885								
Försäljning, mTNBC					200	400	1 000	1 000	
Total försäljning nadunolimab (MUSD)					200	1 627	6 646	6 018	

	NSCLC	PDAC
SEK/USD	11,0	11,0
Antagen WACC	15%	15%
Skattesats	20%	20%
Framgång fas 2a	80%	100%
Framgång fas 2b	27%	40%
Framgång fas 3	65%	65%
Regulatorisk framgång	85%	93%
Sannolikhet att lyckas	12%	24%
Antal aktier (mln)	167,0	167,0
Antal aktier, utspätt	244,8	244,8

Appendix - Mekanistiska studier av nadunolimab

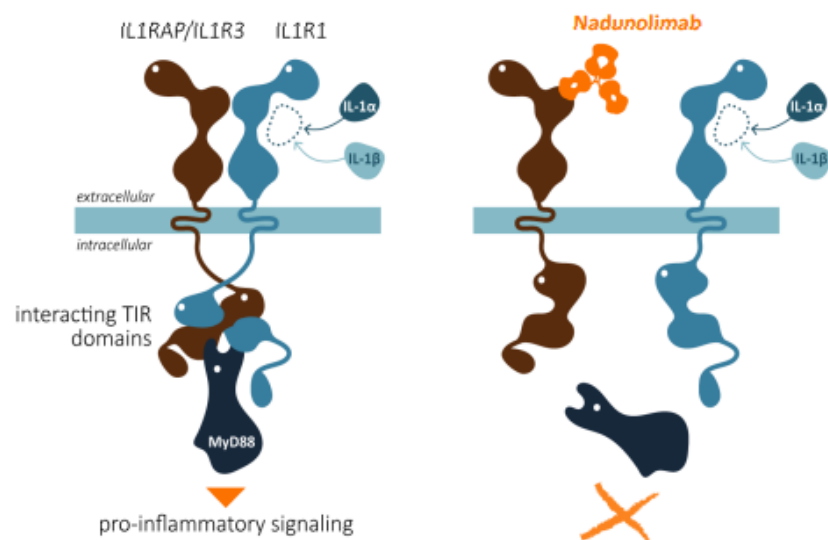
Cantargia har under det senaste året publicerat en rad av artiklar och forskningsresultat som sprider mer klarhet kring verkningsmekanismen för bolagets huvudprojekt, antikroppen nadunolimab, tidigare CAN04. Sedan augusti i år har tre olika resultat från bolagets grundforskning publicerats.

Vi uppfattar att betydelsen av att förstå flera detaljer kring antikroppens verkningsmekanism har ökat sedan Novartis under 2021–22 redovisat upprepade bakslag för sin antikropp canakinumab fas 3-studier (CANOPY-programmet). Canakinumab är en anti-inflammatorisk behandling och fungerar genom att stänga av signaler från det proinflammatoriska proteinet IL-1beta. Både canakinumab och nadunolimab verkar alltså på det viktiga interleukin-systemet men från delvis olika håll.

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

Novartis bakslag har ökat behovet för Cantargia att differentiera sin antikropp nadunolimab från canakinumab eftersom båda substanserna verkar inom interleukin-systemet. Nadunolimab blockerar en så kallad co-receptor, IL1-RAP/IL1-R3, som behövs för att huvudreceptorn, IL1-R1, ska aktiveras och sprida en proinflammatorisk signal till cellkärnans proteinfabriker. Canakinumab verkar däremot i ett mer begränsat steg än nadunolimab genom att endast blockera cytokinet IL-1beta, som tillsammans med IL-1alfa aktiverar IL1-R1.

Verkningsmekanism för nadunolimab



Källa: Cantargia

Bilden ovan visar till vänster en modell för hur de proinflammatoriska proteinerna IL-1alfa och IL-1beta (cytokiner)

aktiverar IL1-RI (cytokinernas receptor på tumörcellens yta). IL-RI reagerar då genom att slå sig samman med sin co-receptor IL1-RAP, en så kallad dimerisering. När dessa membranreceptorer är parade går en signal till receptorernas intracellulära domäner delar som i sin tur skickar vidare den pro-inflammatoriska signalen genom MyD88. Bilden till höger illustrerar hur nadunolimab blockerar den inflammatoriska signalen.

MyD88-proteinet fungerar som ett slags adapter och länkar de olika proteiner som tar emot signaler från utsidan av cellen med proteinerna som vidarebefordrar signaler till cellkärnan. Denna signal kan komma även från andra membranreceptorer än IL1-RAP/IL1-R.

Interleukin-1 hjälper tumören att gömma sig

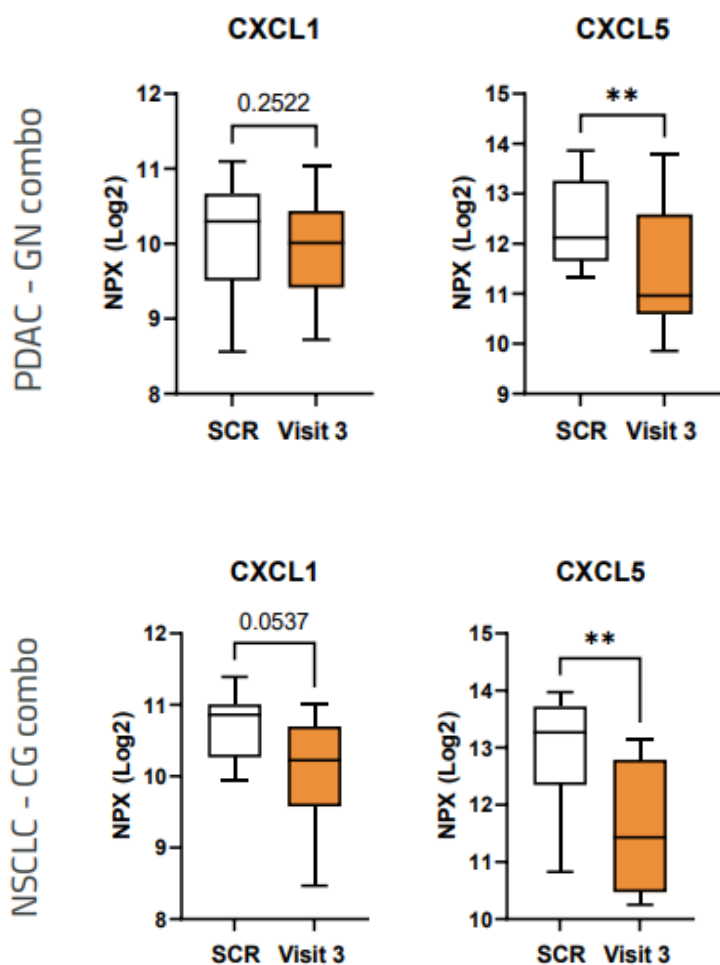
Under en vetenskaplig konferens anordnad av Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) i Boston under 2022 presenterade Cantargia resultat av bolagets grundforskning. I en modell baserad på blodprover från patienter med bukspottkörtelcancer visade bolagets forskare att nadunolimab dämpade aktiviteten hos cancer-associerade fibroblaster (CAF).

En fibroblast är en typ av cell som bygger upp den extracellulära matrisen (vävnad utanför själva tumören) och producerar en ram (stroma) för biologisk vävnad. Denna miljö kallas inom onkologi tumörmikromiljö (TME). CAF är en primär beståndsdel av även kring tumörer i bukspottkörteln och har tidigare visat sig regleras av interleukin-1 genom eget uttryck av IL-1beta. CAF-cellerna uttrycker även, liksom tumörcellerna, stora mängder IL1-RAP (Receptor accessory protein), det receptorprotein som blockeras av nadunolimab. När IL-1 uttrycks i tumörmikromiljön (TME) bidrar proteinet till resistens mot cellgifter och 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.

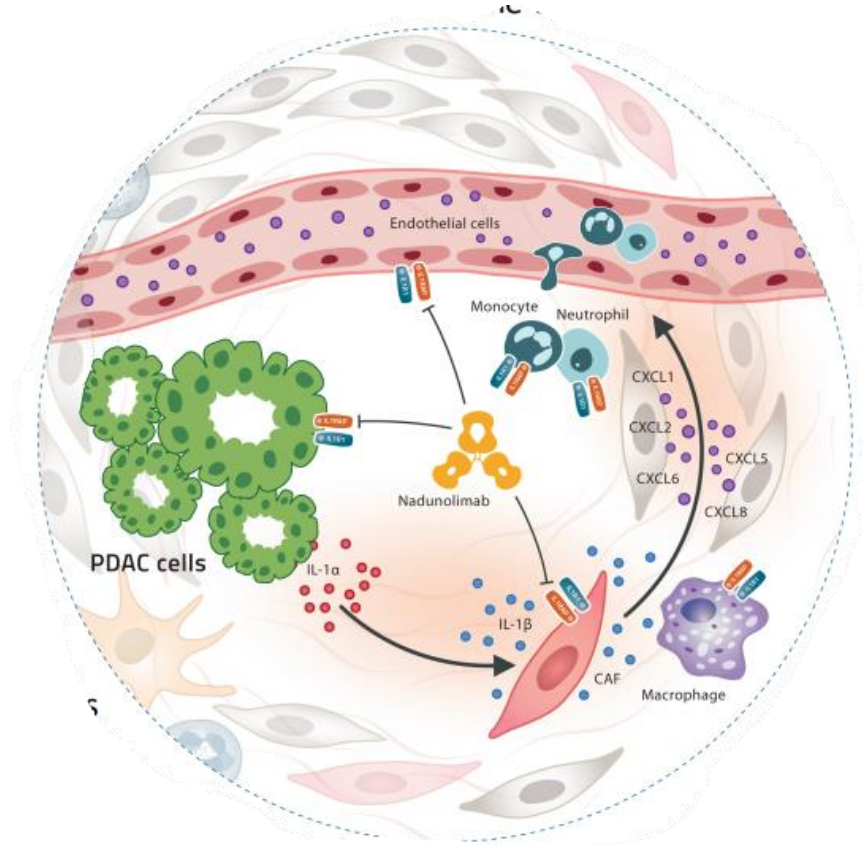
Försöket visade bland annat att olika proinflammatoriska cytokinerna som binder vid CXCR1- och CXCR2-receptorerna minskade. Dessa receptorer är avgörande för migration av immunsuppressiva celler till tumörens TME och främjande av nybildning av blodkärl i TME. Migration av immunsuppressiva celler till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



Källa: Rydberg Millrud et al, STIC 2022

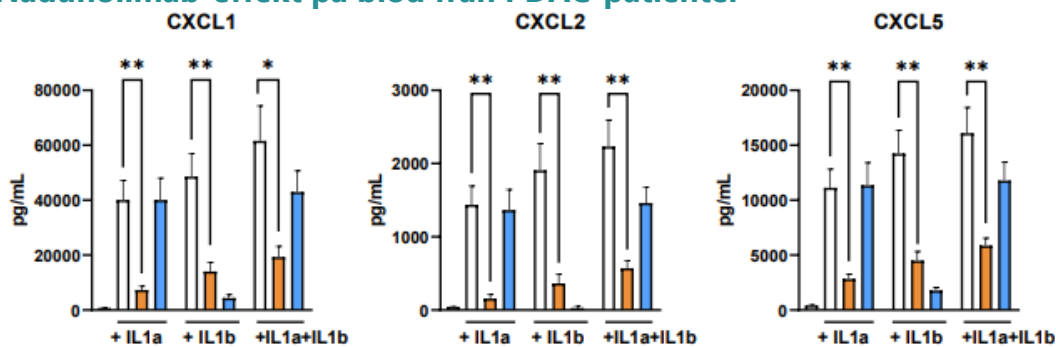
I diagrammen ovan visas effekten på de två centrala cancerkemokinerna CXCL1 och CXCL5 i blodprover från patienter med bukspottkörtelcancer (PDAC) och icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter behandling med nadunolimab. Den vita stapeln motsvarar nivåerna i blod före behandlingsstart och den orangea stapeln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

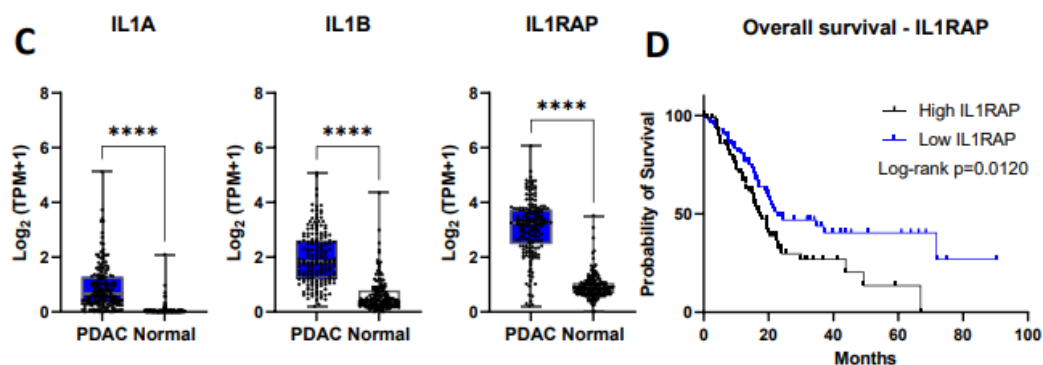


Källa: Cantargia poster från SITC 2022, Rydberg Millrud et al

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



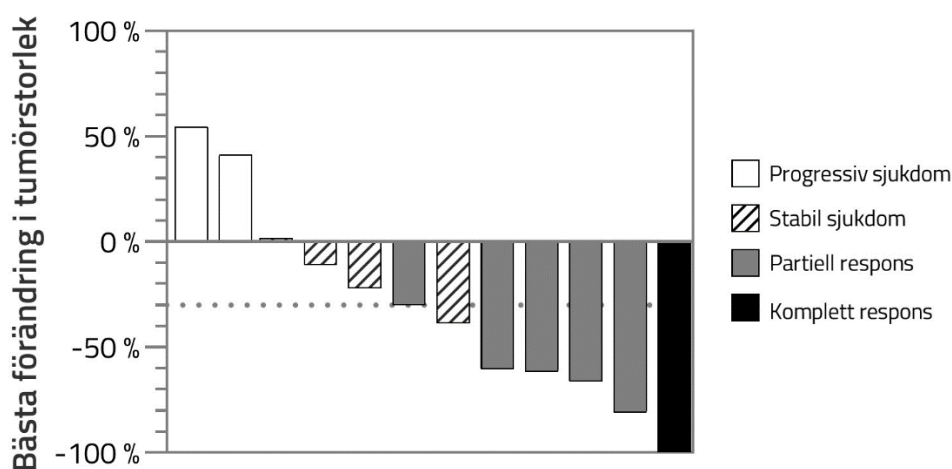
Källa: Cantargia-poster vid SITC, Rydberg Millrud et al

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

Lovande första data i TRIFOUR

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

Kliniskt utfall för nadunolimab TRIFOUR-data



Källa: Cantargia

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

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

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

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

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

Bolagets första randomiserade studie inledd

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

Studiens andra randomiserade del ska innehålla upp till 98 patienter och totalt 24 kliniker i Spanien är involverade i genomförandet. Studien bedrivs i samarbete med den spanska ideella organisationen

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

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

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

Geicam, som har ett långt förflutet av att stödja klinisk forskning på bröstcancer.

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

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 helt humaniserad monoklonal antikropp av typen IgG1K som binder till och blockerar IL1RAP-receptorn, ett receptorprotein som ingår i den omfattande interleukin-familjen. Cantargias forskare har visat att blockering av IL1RAP-receptorn med nadunolimab utestänger effekten av de båda proinflammatoriska cytokinerna IL-1 α och IL-1 β , vilket leder till en reduktion av den inflammation som tumörceller åstadkommer.

Antikroppen har ett litet inslag av så kallat fukos-socker, vilket är kopplat till en starkare direkt immunologisk reaktion. Utöver sin anti-inflammatoriska effekt via IL1RAP drar därför nadunolimab till sig Natural Killer-Celler som har en direkt avdödande effekt på de tumörceller där antikroppen fäster på cellmembranet. Denna effekt kallas ADCC, Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity.

Bakgrund till bukspottkörtelcancer

Cancer i bukspottskörteln, eller duktalt adenocarcinom (PDAC), är en obotlig cancer som inte påverkas av traditionella cancerbehandlingar. Ett begränsat antal tidiga patienter kan genomgå radikal kirurgi i samband med tidig diagnos. Immunoterapier för behandling av hematologiska cancerformer och olika solida tumörer har förbättrats avsevärt under de senaste decennierna men resultatet vid behandling av PDAC är svagt.

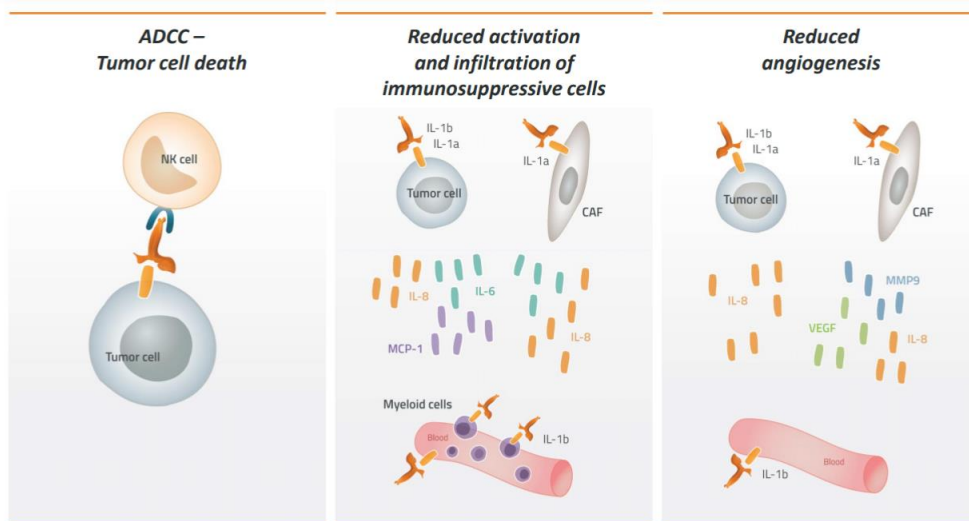
Denna negativa profil brukar knytas till den unika mikromiljön närmast kring pankreas-tumören (TME). Ett nätverk av olika tumör-infiltrerande immunceller skapar särskilt besvärliga förhållanden vid

behandling med immunterapi, t ex anti-PD1 och anti-PD-L1 antikroppar.

Cantargia har visat att celler i pankreastumörer inte låter sig påverkas av interleukin-1 β , som är måltavla för Novartis antikropp canakinumab. Däremot visar forskningslitteraturen att effekt på kringliggande stromala celler uppnås vid blockering av interleukin-1 α . Genom att använda en arsenal av olika immun-behandlingar hoppas forskarna på att vända suppressiva immunreaktioner, som skyddar tumören, till förbättrad antitumör reaktivitet. Traditionella behandlingar, särskilt kemoterapi, kan också optimeras för enskilda patienter för att omforma den immunsuppressiva mikromiljön och göra tumören mer sårbar.

Tanken på att sänka det inflammatoriska tillståndet i concertumörens närmaste omgivning har funnits under en lång tid men endast ett fåtal anti-inflammatoriska substanser har godkänts för cancerbehandling. Interleukin (IL) är en stor familj av cytokiner som spelar en viktig roll i den inflammatoriska processen, bland andra de proinflammatoriska cytokinerna IL-1 α och IL-1 β . Cantargias läkemedelskandidat CAN04 antas blockera verkan av dessa båda substanser genom att utestänga dem från deras receptor, IL-1 RAP (Receptor Accessory Protein). Det finns en oklarhet i forskningslitteraturen om IL-1a och IL-1b även har hämmande effekt på tumörväxt, alltså inte är onkogen.

Schematisk skiss över verkningsmekanism för CAN04



Källa: Cantargia

Disclaimer

Aktiespararna, www.aktiespararna.se, publicerar analyser om bolag som sammanställts med hjälp av källor som bedömts tillförlitliga. Varken Aktiespararna eller rapportens författare kan dock garantera informationens riktighet. Ingenting som skrivs i analysen ska betraktas som en rekommendation eller uppmaning att investera i något finansiellt instrument. Åsikter och slutsatser som uttrycks i analysen är avsedd endast för mottagaren. Analysen är en så kallad Uppdragsanalys där det analyserade Bolaget tecknat ett avtal med Aktiespararna. Analyserna publiceras löpande under avtalsperioden och mot sedvanlig fast ersättning. Aktiespararna har i övrigt inget ekonomiskt intresse avseende det som är föremål för denna analys. Aktiespararna har rutiner för hantering av intressekonflikter, vilket säkerställer objektivitet och oberoende.

Innehållet får kopieras, reproduceras och distribueras. Aktiespararna kan dock inte hållas ansvariga för vare sig direkta eller indirekta skador som orsakats av beslut fattade på grundval av information i denna analys.

Investeringar i finansiella instrument ger möjligheter till värdestegringar och vinster. Alla sådana investeringar är också förenade med risker. Riskerna varierar mellan olika typer av finansiella instrument och kombinationer av dessa. Historisk avkastning ska inte betraktas som en indikation för framtida avkastning.

Analytikern Sten Westerberg äger inte och får heller inte äga aktier i det analyserade bolaget.

Ansvarig analytiker:

Sten Westerberg