

Kanceras läkemedelsprojekt augusti 2018

Innehållsförteckning

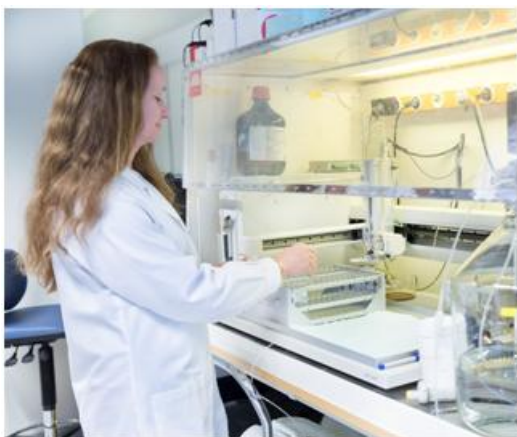
Viktiga händelser senaste 12 månaderna - i korthet	3
Läkemedelsutveckling	5
Fractalkine-projektet	6
ROR-projektet	10
PFKFB3-projektet	12
HDAC6-projektet	14
Patentportfölj och immateriella rättigheter	17
Marknadsutsikter för Kancera AB:s produkter	19

Viktiga händelser senaste 12 månaderna - i korthet

Blockerare av Fractalkine receptorn

Fractalkinereceptorn, CX3CR1, styr cancerceller och immunsystemet. Målet är att förhindra att cancer- och immunceller infiltrerar friska vävnader.

- Den andra delen, multipel-dosstudien, av den kliniska Fas I studien av KAND567 påbörjades i september 2017.
- Kancera och Recipharm har slutit avtal om tillverkning av läkemedelsprodukt för kliniska studier.



- Kancera AB meddelade att bolaget har gjort den andra delbetalningen för Fractalkine-projektet enligt avtal med Acturum Real Estate AB.
- Kancera AB meddelade att rättigheter till Fractalkine-projektet inom området lungsjukdomar har förvärvats från AstraZeneca AB samt Acturum Real Estate AB vilket innebär att Kancera AB nu har full kontroll över rättigheterna till projektet.
- Kancera AB rapporterade att Fas I-studien i Fractalkineprojekt har avslutats. I studien har läkemedelsegenskaper, säkerhet och tolerabilitet dokumenterats för KAND567.
- Resultaten från Fas 1-studien i friska försökspersoner visar att KAND567 är säker och väl tolererad upp till plasma-koncentrationer som är fem till tio gånger högre än den beräknade effektiva nivån för terapeutisk effekt i människa. Resultaten visade även att KAND567 blockerar Fractalkine-systemet genom att minska antalet Fractalkine-receptorer på ytan av immunceller.
- Studier på tre prekliniska sjukdomsmodeller har visat på hjärt-kärl-skyddande egenskaper av KAND567.

- Kancera utvärderar KAND567 mot främst hjärt-kärlinflammation men även cancer. Det finns ett starkt vetenskapligt stöd för att KAND567 kan minska hjärt-kärlskada efter infarkt från prekliniska djurstudier samt från stora kliniska studier utförda av Novartis (CANTOS-studien på >10 000 patienter) och Freeman Hospital, Newcastle (1 300 hjärtinfarkt-patienter). Det finns idag ingen verksam behandling mot denna typ av skador.

Senaste händelser

- Kancera AB meddelade att en ny patent-ansökan har lämnats in som beskriver en ny syntesväg för KAND567 vilken ger en förbättrad kvalitet av den aktiva substansen och möjlighet till förlängt skydd för ett framtida läkemedel. Vidare har två beredningar av KAND567 utvecklats vilka kan utgöra grunden för två oberoende produkter.
- Kancera AB meddelade start av klinisk biomarkörstudie i lymfompatienter i samarbete med Karolinska Institutet. Denna så kallade fas 0-studie syftar till att ge information om vilka patienter som skulle kunna dra klinisk nytta av behandling med KAND567.

Kancera AB meddelade att unika blockerare av Fractalkinesystemet har patentsökts. Från de patentsökta blockerarna avser Kancera att vidareutveckla en ny läkemedelskandidat, vilket beräknas ta cirka 12 månader. Utvecklingen av denna nya läkemedelskandidat bedöms ej påverka den planerade kliniska Fas IIa-studien av KAND567.

ROR-hämmare

Omprogrammerar cancercellerna så att de destruerar sig själva genom apoptos.

- Kancera rapporterade att bolagets ROR1 hämmare KAN0441571 effektivt eliminerar ROR1-bärande leukemiceller i en musmodell av mänsklig kronisk lymfatisk leukemi.
- Forskning om Kanceras ROR-hämmare har publicerats av forskare från Karolinska Institutet och Kancera i den ansedda vetenskapliga tidskriften *Leukemia*.
- Bolagets ROR1-hämmare KAN0441571 tränger in i benmärgen där den uppnår en förväntad farmakologiskt aktiv koncentration under flera timmar.

PFKFB3-hämmare

Stryper energitillförseln av glukos till solida tumörer, samt minskar cancercellers förmåga att reparera sitt DNA, vilket tillsammans kan öka tumörens känslighet för andra cancerterapiar.

- Studier i samarbete med Thomas Helledays forskargrupp visar att cancerceller som är motståndskraftiga mot PARP-hämmaren Veliparib blir känsliga för behandling när veliparib kombineras med en av Kanceras PFKFB3 hämmare.
- Kancera har erhållit förhandsbesked från patentmyndigheterna i EU och USA om att patent kring PFKFB3-hämmaren KAN0438757 kommer att beviljas.

HDAC6 – hämmare

Syftar till att döda blodcancer celler genom att förhindra cancercellers förmåga att spridas samt stödja patientens immunsystem till att känna igen och eliminera cancerceller.

- Djurstudier visar att Kanceras HDAC6 inhibitor KAN0440262 uppehåller sig i hjärnan i betydligt högre koncentrationer och under längre tid än i blodet. Detta öppnar möjligheter att exploatera substansen mot sjukdomar i hjärnan, t.ex. hjärntumörer och neuropatisk smärta.
- En rapport från EPO (The European Patent Office) möjliggör en snabbare hantering av den patentansökan som innefattar KAN0440262 p.g.a. dess uppfinningshöjd.



Läkemedelsutveckling






Kancera bedriver utveckling av fyra läkemedel mot cancer och inflammatoriska sjukdomar som tar sin start i ett nytt behandlingskoncept och avslutas med en patentsökt läkemedelskandidat som erbjuds till försäljning till större läkemedels- och biotechbolag i sen preklinisk eller under tidig klinisk utveckling.

Målet att slutföra Fas 1 studien för KAND567 i Fractalkine-projektet innan slutet av Q4 2017 har uppnåtts. Kancera AB utvärderar nu förutsättningar för en fortsatt klinisk utveckling av KAND567 mot cancer och inflammationsorsakade skador i hjärta och kärl, t.ex. i samband med infarkt. I och med att Kanceras huvudsakliga resurser under 2017 och 2018 lagts på Fractalkineprojektet, har våra övriga läkemedelsprojekt bromsats något. Studier pågår dock för att identifiera bolagets nästa läkemedelskandidat för klinisk utveckling i ROR-, PFKFB3- och HDAC6-projekten.

Bolaget har fyra småmolekylära läkemedelsprojekt i portföljen:

- **Blockerare av Fractalkinereceptorn CX3CR1 för behandling mot hjärtskada efter hjärtinfarkt och mot aggressiv blodcancer.** Blockerare av CX3CR1 motverkar inflammation och metastasering genom att förhindra att cancer- och immunceller infiltrerar friska vävnader.
- **ROR-hämmare för behandling av cancer.** Hämmare av ROR omprogrammerar cancercellerna så att de förstör sig själva. ROR-hämmare har i laboratoriet visat sig fungera på celler från både solida tumörer och leukemi-celler.
- **PFKFB3-hämmare för behandling av cancer.** Hämmare av PFKFB3 stryper energitillförseln genom att hämma /blockera glukosomsättningen i tumörcellerna, samt minskar cancercellers förmåga att reparera sitt DNA vilket tillsammans kan öka tumörens känslighet för andra cancerterapi som strålning.
- **HDAC6-hämmare för behandling av cancer.** HDAC6-hämmare syftar främst till att öka tumörens känslighet för andra cancerterapi och öka kapaciteten hos patientens immunsystem att känna igen och eliminera cancerceller.

Figur 1. Kancera AB:s produktportfölj

Projekt	Forskning	Läkemedels-optimering	Preklinisk läkemedels-kandidat	Klinisk läkemedels-kandidat	Klinisk Fas I	Klinisk Fas II
CX3CR1 (KAND567) (Kardiovaskulär inflammation)						
CX3CR1 (KAND567) (Cancer)						
ROR1 (Cancer)						
PFKFB3 (Cancer)						
HDAC6 (Cancer)						

Se sid 19 för mer information om marknadsutsikter för Kancera AB:s produkter.

Fractalkine-projektet

– styr immunsystemet mot inflammation och cancer

Produktprofil – Fractalkine-blockerare

Egenskap	Summering av "Target Product Profile" (TPP)
Primär indikation	Inflammation, t.ex. hjärt-kärl sjukdom
Sekundär indikation	Cancer
Administration	Hjärtinfarkt: IV. Cancer och andra inflammatoriska sjukdomar: Peroral
Produktdifferentiering	Effekt: a) Selektiv modulering av inflammation b) Cancer: Förlängd tid till sjukdomsprogression. Säkerhet: Förväntad låg nivå av mekanism-relaterade sidoeffekter. Ny verkningsmekanism: Förväntas vara den första småmolekylära blockeraren av Fractalkinereceptorn.

Kancera AB har ingått ett avtal med Acturum Life Science AB i syfte att utvärdera och vidareutveckla den unika blockeraren av Fractalkine-signalering KAND567 (AZD8797, f.d. KAN0440567). Avtalet med Acturum Life Science gav Kancera AB rätt att utvärdera KAND567 i prekliniska studier och sedan förvärva projektet. Mot bakgrund av visade effekter i sjukdomsmodeller som har relevans för behandling av cancersmärta meddelade Kancera AB under april 2016 beslutet att förvärva Fractalkineprojektet efter lyckad överföring av know-how och data från AstraZeneca och Acturum. Betalning för Fractalkineprojektet sker genom kvittningsemission i tre delsteg med sammanlagt 6 miljoner aktier i Kancera AB. Delbetalningarna görs i takt med att projektet utvecklas framgångsrikt fram till att första kliniska studien har genomförts. Denna betalningsmodell innebär att de båda bolagen delar på risken i produktutvecklingen fram till att första studien har genomförts i människa. Kancera AB avser att förstärka skyddet för Fractalkine-blockeraren genom ansökan om registrering som sårläkemedel ("Orphan drug designation") med målet att säkerställa minst 10 års marknadsexklusivitet i Europa och 7 år i USA.

KAND567 är en peroralt tillgänglig småmolekyl som blockerar CX3CR1, receptorn för Fractalkine. Fractalkine är en immunreglerande faktor, så kallad kemokin, som skickar signaler via CX3CR1-receptorn och därigenom styr funktionen hos immunceller och cancerceller. Mängden Fractalkine och dess receptor CX3CR1 har visats vara förhöjda i flera inflammatoriska sjukdomar, i cancer och i kroniska smärttillstånd.

Kanceras läkemedelskandidat KAND567 är den längst utvecklade läkemedelskandidaten mot CX3CR1 och har visats vara effektiv mot inflammation och smärta i flera prekliniska sjukdomsmodeller.

I den friska individen reglerar Fractalkine och dess receptor, CX3CR1, vandrigen av immunceller från blodet över kärlväggen till områden där immunförsvaret behövs. Djurstudier visar dock att receptorn för Fractalkine inte är nödvändig för överlevnad och att viktiga immunfunktioner behålls intakta trots att receptorn saknas. Att effektivt kunna motverka lokal inflammation och samtidigt bibehålla ett väl fungerande immunförsvaret hos patienten väntas utgöra grunden för en framgångsrik utveckling av KAND567.

Autoimmuna sjukdomar och cancer kan både orsakas och förvärras av ett missriktat immunsystem. Människans immunsystem består i huvudsak av ett specifikt immunförsvaret som lärns upp för att angripa främmande strukturer i kroppen, och ett ospecifikt immunförsvaret som snabbt och utan inlärning kan gå till attack mot det främmande. Fractalkine-systemet tillhör det senare.

Huvuddelen av dagens kraftiga anti-inflammatoriska läkemedel blockerar antingen stora delar av immunförsvaret (t.ex. kortison, anti-TNF, cyclosporin, anti-VLA4) eller målsöker det specifika immunförsvaret (t.ex. JAK-hämmare, PD1/L1-hämmare). Dessa läkemedel är framgångsrika men hos en betydande andel av patienterna är de inte tillräckligt effektiva. Dessutom innebär en kraftig hämning av immunförsvaret en ökad risk för allvarliga infektioner och cancer.

Nu eftersöks nya läkemedel, såsom blockerare av Fractalkine signalering, som effektivt och selektivt målsöker det ospecifika immunförsvaret i människa för att uppnå bättre terapeutiska effekter och lägre risk för sidoeffekter. Det ospecifika immunförsvaret har genom de immunceller som kallas makrofager, länkats till flera svåra sjukdomar inklusive cancer och kroniska inflammationssjukdomar i magtarmsystemet, leder, nerver och blodkärl.

Blockering av Fractalkine-systemet har i kliniska studier visats ge önskad effekt mot auto-immuna sjukdomar som Crohns sjukdom och reumatoid artrit hos svårbehandlade patienter. Dessa positiva studier har utförts av läkemedelsbolaget Eisai med en monoklonal antikropp (E6011) riktad mot liganden Fractalkine och medför att den inte kan binda till receptorn CX3CR1. Studiernas resultat innebär att sannolikheten ökar för att Kanceras läkemedelskandidat KAND567 når en klinisk och kommersiell framgång som det första småmolekylära läkemedlet som verkar genom Fractalkine-systemet.

De två läkemedelskandidaterna mot Fractalkine-systemet, antikroppen E6011 och KAND567, kan liknas vid "två sidor av samma mynt", dvs de påverkar Fractalkine-systemets sändare respektive mottagare av signalen. Både antikroppen och KAND567 förväntas verka i blodbanan för att förhindra immunceller att tränga ut i vävnader och skapa eller underhålla inflammation. Antikroppen ges via injektioner medan KAND567 kan ges både som injektion och som en tablett eller kapsel via munnen. KAND567 förväntas ha en fördel gentemot antikroppen genom att den som småmolekyl lättare kan tränga ut i vävnader utanför blodkärlen för att där utöva sin effekt. Blockering av Fractalkine-systemet kan utgöra grunden för en helt ny klass av läkemedel för behandling av flera folksjukdomar.

Tidigare resultat i en sjukdomsmodell för multipel skleros (PNAS, 2014, vol. 111, sid. 5409–5414) stödjer att behandling med Kanceras KAND567 ger den önskade effekten mot autoimmun sjukdom. Denna forskningsstudie stödjer dessutom att önskade effekter mot sjukdomen kan uppnås utan signifikanta biverkningar på det specifika immunsystemet. Om detta kan återupprepas i människa innebär det en konkurrensfördel i förhållande till andra läkemedel som verkar genom immunsystemet.

Kanceras studier har även visat att KAND567 kan minska nervskador i samband med kemoterapi vilket dels kan möjliggöra en mer effektiv behandling mot cancer genom att dosbegränsande biverkningar motverkas. Idag finns ingen effektiv behandling mot denna typ av nervskador.

Dessutom finns det skäl att pröva om Fractalkine-blockerande läkemedel direkt kan angripa cancerceller. Bakgrunden till detta är att flera typer av cancerceller har tillägnat sig förmågor som det ospecifika immunsystemet har. En av dessa förmågor som cancerceller har tillägnat sig är att använda Fractalkine-systemet för att, precis som immunsystemet, sprida sig i kroppen. Kan KAND567 blockera denna förmåga hos cancerceller finns förutsättningar att hindra eller minska metastasering.

Oberoende forskargrupper som har studerat Fractalkine-signalering och dess biologiska och kliniska roll har rapporterat resultat som stödjer att en hämmare av Fractalkine-receptorn kan:

- underlätta för immunsystemet att angripa cancer
- motverka att cancerceller sprider sig till nerver och benmärg
- minska cancersmärta som orsakas av tumören och av biverkningar av kemoterapi

Trots att läkemedelskandidaten KAND567 ursprungligen utvecklades av AstraZeneca för drygt 10 år sedan är substansen fortfarande den ledande småmolekylära blockeraren av Fractalkinereceptorn CX3CR1. Det finns andra projekt som utvecklar småmolekylära läkemedelskandidater mot CX3CR1. Kerberos Biopharma (USA) utvecklar småmolekylära blockerare till CX3CR1 som har uppvisat intressanta effekter vid metastasering av bröstcancer i djurmodeller för deras kandidat JMS-17-2 (AACR; Cancer Res 2015;75(15 Suppl):Abstract nr 4116. doi:10.1158/1538-7445.AM2015-4116). Publik information indikerar dock att JMS-17-2 inte har önskade läkemedelsegenskaper vilket också stöds av att man i djurmodellen tillför substansen med en injektion i buken. Som nämnts ovan utvecklar läkemedelsbolaget Eisai Co Ltd en monoklonal antikropp som verkar genom att fånga upp och göra Fractalkine otillgänglig för sin receptor CX3CR1. Hösten 2017 publicerade Eisai Co Ltd att de utvecklat en småmolekylär CX3CR1 modulator kallad E6130 som visat effekt i två musmodeller för kolit (Wakita et al., Mol Pharmacol. 2017 Nov;92(5):502-509). Under 2017 slutfördes en single-ascending dose (SAD) fas 1 klinisk studie av E6130 i friska frivilliga, se

(<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02902978?term=E6130&rank=1>).

Vår bedömning är att en småmolekylär blockerare mot Fractalkinereceptorn CX3CR1 har potential att vara signifikant bättre läkemedel mot cancer än en antikropp som fångar upp Fractalkine. Denna bedömning baseras på att antikroppar har svårare att penetrera och påverka en solid tumör jämfört med en småmolekylär substans och att CX3CR1 kan ha en verkan i cancer och immunceller som inte är beroende av att liganden Fractalkine finns närvarande. En tredje aspekt är att en småmolekylär substans i regel är billigare att producera än en antikropp vilket kan medföra att en småmolekyl får en bredare användning än antikroppen om den i övrigt uppfyller krav på effekt och säkerhet.

KAND567 är en läkemedelskandidat som har genomgått toxikologisk utvärdering enligt GLP och vars produktionsmetod är utprövad för produktion i kg-kvantiteter.

Enligt plan togs Kanceras Fractalkine-projekt in i klinisk Fas I studie i maj 2017 och slutfördes i december 2017. I studien har läkemedelsegenskaper, säkerhet och tolerabilitet dokumenterats för KAND567 hos friska försökspersoner. Resultaten visar att KAND567 är säker och väl tolererad upp till plasmakoncentrationer som är fem till tio gånger högre än den beräknade effektiva nivån för terapeutisk effekt i människa. Resultaten visade även att KAND567 blockerar Fractalkine-systemet inte bara genom direkt interaktion med Fractalkine-receptorn utan också genom att minska antalet Fractalkine-receptorer på ytan av immunceller. Kancera utvärderar KAND567 mot främst hjärt-kärlinflammation men även cancer .

KAND567 har i tre prekliniska djurmodeller visat hjärt-kärl-skyddande anti-inflammatoriska egenskaper genom att signifikant minska infarktstorlek, stabilisera kärplack som kan förorsaka infarkt och motverka återförträngning (restenos) efter vidgning av hjärtats kranskärl med s.k. kärilstentar. Dessa studier utfördes då projektet ägdes av AstraZeneca. Kliniska bevis från Novartis CANTOS studie under 2017 visade att anti-inflammatorisk behandling minskar risken för komplikationer efter hjärtinfarkt. Dessutom visade uppföljande studie-analyser en stark och dosberoende minskning av lungcancer i patienter som behandlades med anti-inflammatoriska läkemedel. Även publikationer av oberoende forskargrupper stödjer att blockering av Fractalkine-systemet skyddar hjärtat i samband med hjärtinfarkt (i djurmodell) och att Fractalkine-systemet är en oberoende riskmarkör och pådrivande faktor bakom den inflammation som sker i blodkärl och hjärtmuskeln efter hjärtinfarkt hos människa (visat i studie av totalt 1300 patienter). Inflammatoriska celler från blodet infiltrerar hjärtat efter infarkten och orsakar komplikationer i efterförloppet. Bland dessa sjukdomsorsakande immunceller pekas de med ett aktivt Fractalkine-system ut som ansvariga för komplikationerna efter hjärtinfarkt. Tillsammans ger dessa resultat stöd för KAND567 som läkemedelskandidat för behandling av hjärt-kärl-sjukdomar. Resultaten ger även information om lämpliga biomarkörer för identifiering av patienter som skulle kunna dra nytta av en sådan behandling.

Under 2017 publicerades resultat som stödjer att Fractalkine-systemet i immunceller korrelerar med ett aggressivt sjukdomsförlopp vid lymfom och föreslår att en blockad av Fractalkine-systemet skulle kunna bromsa sjukdomen. Mot bakgrund av dessa resultat, samt att Kanceras resultat från den kliniska fas I-studien som visar att KAND567 slår mot de utpekade immuncellerna, har Kancera AB inlett ett samarbete med Karolinska Institutet. Samarbetet syftar till att förbereda för en klinisk studie genom att utvärdera biomarkörer för Fractalkine-systemet i blod och cancervävnad och effekten av KAND567 på dessa biomarkörer (i isolerat blod från patienterna) vilket kan ge information om vilka patienter som skulle kunna dra klinisk nytta av behandling med KAND567.

Händelser under 2017

Oberoende av Kancera har läkemedelsbolaget Eisai visat att blockering av fractalkine-systemet med en antikropp (E6011) ger önskad effekt mot auto-immuna sjukdomar som Crohns sjukdom och reumatoid artrit hos svårbehandlade patienter. Behandlingen har i vissa fall har resulterat i en återgång till normalt hälsotillstånd (remission). Dessa effekter har visats i patienter som inte svarar på eller tål dagens bästa läkemedel mot autoimmuna sjukdomar (anti-TNF behandling). Dessa kliniska resultat innebär även att sannolikheten ökar för att Kanceras KAND567 skall nå en klinisk och kommersiell framgång i behandlingen av svårbehandlade folksjukdomar. KAND567 kan bli det första läkemedel som blockerar Fractalkine-systemet med en småmolekyl vilken är lättare att medicinera och har lättare att nå fram till sjuka organ eller tumörer jämfört med en antikropp.

I april 2017 ansökte Kancera till berörda myndigheter i Nederländerna om tillstånd för klinisk prövning samt ingick avtal med det kliniska kontraktbolaget QPS för genomförande av klinisk fas I studie med KAND567. Studien utförs vid QPS anläggning i Groningen. QPS är ett internationellt etablerat kontraktforskningsbolag som utför kliniska studier, utvecklar beredningar av läkemedel och genomför laboratorieanalyser enligt kvalitetsnormerna GLP och GCP (Good Laboratory respektive Clinical Practice).

Kancera meddelade att bolaget slutför förvärvet av Fractalkine-projektet mot autoimmuna sjukdomar och cancer av Acturum Real Estate AB

Till följd av att Kancera AB har ansökt om tillstånd för klinisk prövning skall Kancera emittera 2 miljoner aktier som delbetalning för Fractalkine-projektet till Acturum.

Den medicinska etiska kommittéen (METC) vid University Medical Center i Groningen, Nederländerna, har lämnat sitt godkännande för start av klinisk Fas I studie av KAND567. Den kliniska studien syftar till att kartlägga säkerhet, tolerabilitet och farmakokinetik av KAND567 hos friska försökspersoner.

Den kliniska Fas I studien av KAND567 påbörjades i maj 2017.

Kanceras Fractalkine-projekt har av Sveriges innovationsmyndighet VINNOVA tilldelats ett anslag om totalt 1 MSEK riktat till projekt som betecknas ha "en mycket hög innovationshöjd och kommersialiseringspotential". Syftet med anslaget är att bidra till förberedelser inför fas II-studier.

Den andra delen, multipel-dosstudien, av den kliniska Fas I studien av KAND567 påbörjades i september 2017. I den kliniska studien tillförs KAND567 peroralt först i enstaka och sen i multipla doser till sammanlagt 80 individer. Syftet med studien är att utvärdera KAND567 i friska frivilliga med avseende på säkerhet, tolerans och farmakokinetik (upptag, exponering och utsöndring av läkemedel) samt födointeraktion (hur föda påverkar upptag av läkemedel i kroppen).

Kancera och Recipharm har slutit avtal om tillverkning av läkemedelsprodukt för kliniska studier. I framtida kliniska studier avser Kancera behandla patienter med läkemedelskandidaten KAND567 förpackad i kapslar för peroralt intag. Samarbetet omfattar utveckling av den beredningsform som krävs för effektiv frisättning av KAND567 från kapslarna samt produktion av läkemedelsprodukten. Arbetet utförs på Recipharms anläggning i Solna.

Kancera AB har gjort den andra delbetalningen för Fractalkine-projektet och två miljoner av bolagets aktier har därmed nyemitterats till Acturum Real Estate AB.. Den andra delbetalningen för Fractalkineprojektet förföll enligt avtal med Acturum Real Estate AB i samband med att läkemedelskandidaten KAND567 hade givits till ett bestämt antal försökspersoner i Fas I studien.

Kancera AB har förvärvat rättigheter till Fractalkine-projektet inom området lungsjukdomar från AstraZeneca AB samt Acturum Real Estate AB vilket innebär att Kancera AB nu har full kontroll över rättigheterna till projektet. Avtalen innebär dels att AstraZeneca AB har rätt att som första bolag erbjudas en möjlighet att på kommersiella villkor förvärva en eventuell framtida produkt (s.k. "right of first refusal") från Fractalkine-projektet för behandling av lungsjukdomar och dels att Kancera AB betalar en låg nivå av royalty på nettointäkter från en sådan produkt till Acturum Real Estate AB. Kancera AB's ovanstående åtaganden gäller ej produkter utanför området lungsjukdomar.

Att Kancera AB härmed kontrollerar fullständiga rättigheter till Fractalkine-projektet underlättar bolagets framtida kommersialisering av läkemedelskandidaten KAND567.

Enligt plan slutfördes den kliniska Fas I studien av Kanceras Fractalkine-projekt i december 2017. I studien har läkemedelsegenskaper, säkerhet och tolerabilitet dokumenterats för KAND567 hos friska försökspersoner. KAND567 har getts oralt, det vill säga via munnen, i ökande engångsdoser och därefter i upprepade doser. Studien har även inkluderat ett delmoment som avser att visa om föda påverkar upptaget av KAND567. Syftet med studien är att påvisa möjligheter och begränsningar för den vidare utvecklingen av denna läkemedelskandidat. All data skall nu kvalitetskontrolleras, sammanställas och analyseras och enligt föreliggande plan beräknas resultaten från studien kommuniceras under februari 2018.

Händelser under 2018 fram till rapportdatum

Kancera AB rapporterade 19 februari 2018 resultat från en Fas I-studie i friska försökspersoner med den immunreglerande läkemedelskandidaten KAND567. Studien har visat att KAND567 är säker och väl tolererad upp till plasmakoncentrationer som var fem till tio gånger högre än den beräknade effektiva nivån för terapeutisk effekt i människa. Vid ytterligare höjning av dosen noterades en reversibel förhöjning av markörer för leverpåverkan. Resultaten visade även att KAND567 blockerar Fractalkine-systemet genom att minska antalet Fractalkine-receptorer på ytan av immunceller.

Kancera har vidare rapporterat resultat från tre prekliniska sjukdomsmodeller som visar på hjärt-kärl-skyddande egenskaper av KAND567. Kancera utvärderar KAND567 mot främst hjärt-kärlinflammation men även cancer.

Kancera AB meddelade att en ny patentansökan har lämnats in som beskriver en ny syntesväg för KAND567 vilken ger en förbättrad kvalitet av den aktiva substansen och möjlighet till förlängt skydd för ett framtida läkemedel. Vidare har två beredningar av KAND567 utvecklats vilka kan utgöra grunden för två oberoende produkter som kan riktas mot olika sjukdomar och köpare.

Kancera AB meddelade start av en klinisk biomarkörstudie i lymfompatienter i samarbete med Karolinska Institutet. Denna så kallade fas 0-studie syftar till att förbereda för en klinisk studie genom att utvärdera biomarkörer för Fractalkine-systemet i blod och cancervävnad och effekten av KAND567 på dessa biomarkörer (i isolerat blod från patienterna) vilket kan ge information om vilka patienter som skulle kunna dra klinisk nytta av behandling med KAND567.

Kancera AB meddelade att unika blockerare av Fractalkinesystemet har patentsökts. Från de patentsökta blockerarna avser Kancera att vidareutveckla en ny läkemedelskandidat, vilket beräknas ta cirka 12 månader. Utvecklingen av denna nya läkemedelskandidat bedöms ej påverka den planerade kliniska Fas IIa-studien av KAND567. Med två oberoende produkter (KAND567 samt en framtida ny läkemedelskandidat), som skyddas av separata patentansökningar, stärks Kanceras möjligheter ytterligare att kommersialisera Fractalkineprojektet inom flera sjukdomsområden som t.ex. kardiovaskulär sjukdom, inflammation och cancer.

ROR-projektet

– omprogrammerar cancer till att självdestrueras

Produktprofil – ROR1 hämmare

Egenskap	Summering av "Target Product Profile" (TPP)
Primär indikation	B-cellslymfom
Sekundär indikation	Lung-, pancreas-, bröst- och ovarialcancer
Administration	Peroral med andra läkemedel
Produktdifferentiering	<p>Effekt: Induktion av tumörselektiv celldöd i blod, benmärg och lymfa av blodcancer samt vid olika solida tumörer ger förutsättning till komplett remission.</p> <p>Säkerhet: ROR1 finns främst i cancerceller varför en ROR1 riktad behandling bör ge en lägre nivå av biverkan än brett verkande läkemedel.</p> <p>Ny verkningsmekanism: Addera effekt till existerande läkemedel.</p>

När friska celler har fått skador på arvsmassan som inte repareras initieras i normalfallet ett cellulärt självmord i syfte att undanröja det hot som dessa skador innebär för omgivande friska celler. Cancerceller har däremot utvecklat en motståndskraft mot signaler som borde leda till cellulärt självmord när allvarliga skador uppkommer i arvsmassan. Cancercellernas fel i arvsmassan är i själva verket en förutsättning för cancerens aggressiva och livshotande egenskaper.

Kancera AB har visat att om tillväxtfaktor-receptorn ROR-1 finns närvarande i tumören så kan anti-ROR-läkemedel utvecklas som omprogrammerar cancercellerna så att de destruerar sig själva genom cellulärt självmord. Detta faktum utgör grunden för utveckling av Kancera AB:s läkemedelskandidat.

Kancera AB:s första läkemedelskandidat inom ROR-projektet riktas mot lymfatisk leukemi.

Efter decennier av stiltje i utveckling av läkemedel mot denna sjukdom har flera nya läkemedel godkänts såsom Imbruvica från Pharmacyclics/J&J/Abbvie och Zydelig från Gilead. Introduktionen av dessa läkemedel har inneburit stora framsteg i behandlingen av patienter med långt framskriden och behandlingsresistent sjukdom. För dessa patienter kan sjukdomen nu stabiliseras ytterligare två till tre år jämfört med traditionell behandling. Den kliniska erfarenheten visar dock att stora medicinska behov kvarstår trots dessa framsteg.

Det saknas fortfarande läkemedel mot kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som långsiktigt får sjukdomen under kontroll (komplett remission) utan att utgöra ett hot för patienternas normalt fungerande organ. Kancera AB:s hämmare av den cancerselektiva tillväxtfaktor-receptorn ROR1 har en sådan potential då bolaget och oberoende forskare har visat att en blockad av ROR1 leder cancerceller till cellulärt självmord, även de mest behandlingsresistenta cancercellerna. Att ROR1 dessutom i huvudsak finns som måltavla på cancerceller men inte på friska omgivande celler innebär att ett läkemedel som verkar med god selektivitet mot ROR1 har förutsättningar att ge patienten möjlighet att leva ett normalt liv med begränsade biverkningar.

Cirka 15% av patienterna med KLL utvecklar en mycket svårbehandlad form av lymfom som kallas Richter's syndrom. Varken standardbehandlingarna eller de nyaste läkemedlen mot KLL har önskvärd effekt mot Richters syndrom varför det medicinska behovet av nya läkemedel är stort mot denna sjukdom. Undersökningar har visat att tumörceller vid Richter's syndrom bär på ROR1 hos en majoritet av undersökta patienter. Kancera har även visat att bolagets ROR1 hämmare dödar cancerceller som representerar Richters syndrom och uttrycker ROR-1.

En första generation av Kanceras ROR-hämmare har visats verka snabbt och effektivt mot KLL celler från patienter, även mot behandlingsresistenta celler från patienter med behandlingsresistent KLL. Detta har visats i laboratoriet mot isolerade cancerceller och i djurstudier där människans sjukdom har återskapats i möss. En första läkemedelskandidat, KAN0439834, utsågs mot KLL men substansen försvinner relativt snabbt från blodcirkulationen och ger inte tillräcklig effekt mot solida cancersjukdomar.

Kanceras utveckling av en andra generations ROR-hämmare syftar till att förlänga substansernas uppehållstid i blodcirkulationen vilket förväntas möjliggöra effekt mot flera cancerformer. Forskargrupper har oberoende av Kancera AB påvisat att ROR1 är involverad i blodcancerformer som akut myeloid leukemi (AML) och multipelt myelom (MM) samt vissa svårbehandlade solida cancersjukdomar som pancreascancer (cancer i bukspottskörteln) ovarialcancer (äggstockscancer) samt trippelnegativ bröstcancer (en speciellt svårbehandlad form av bröstcancer som saknar tre vanliga måltavlor för cancerläkemedel, därav trippelnegativ).

Ett första mål i detta arbete har uppnåtts då en andra generation av ROR-hämmare har utvecklats som uppvisar en förbättrad effekt mot cancerceller (lägre dos krävs än tidigare för att uppnå samma dödande verkan). Dessutom bibehålls dessa ROR hämmare i blodcirkulationen under en så pass lång tid att läkemedelssubstansen har förutsättningar att uppnå effekt mot lymfom och solida tumörer. Andra generationens ROR hämmare har visat effekt mot solid tumör i en sjukdomsmodell som bygger på att en mänsklig trippelnegativ bröstcancer inplanteras och studeras i zebrafisk, och har även visats eliminera ROR1-bärande leukemiceller i en musmodell av mänsklig KLL.

Bedömningen är att Kancera AB:s utveckling av småmolekylära läkemedel mot den cancerspecifika tillväxtfaktorn ROR är världsledande. Blockeras ROR1 omprogrammeras t ex leukemiceller till att destruera sig själva. Konkurrerande grupper utvecklar antikroppar och modifierade immunceller som riktas mot ROR1. Till skillnad mot dessa har Kancera AB:s ROR-hämmare förmågan att tränga in i cancerceller och döda dessa även om ROR1 inte finns på ytan av cancercellerna vilket varken antikroppar eller modifierade immunceller kan.

Händelser under 2017

I ROR-projektet har en substans (KAN0441571) utvecklats som kan hämma ROR under dygnets alla 24 timmar genom peroral dosering två gånger dagligen. Detta ger nu möjlighet att pröva Kanceras ROR-hämmare mot både blodcancer och solida cancerformer. De senare har visats vara motståndskraftiga mot Kanceras första läkemedelskandidat KAN0439834.

Kancera rapporterade att bolagets ROR1 hämmare KAN0441571 effektivt eliminerar ROR1-bärande leukemiceller i en musmodell av mänsklig kronisk lymfatisk leukemi (KLL). De mänskliga leukemicellerna tilläts under en vecka infiltrera det lymfatiska systemet i möss såsom det också sker i människan. Efter 13 dagar (och fyra behandlingsdagar) minskade antalet ROR1-bärande mänskliga cancerceller i det lymfatiska systemet (prov taget från mjälten) med cirka 50% jämfört med kontrollbehandlade djur. Denna effekt är statistiskt signifikant ($P < 0,0005$) liksom den önskade minskningen av mjältens vikt ($P < 0,0002$). Resultaten stödjer vidare att KAN0441571 tolererades väl och gav en långverkande effekt mot KLL i denna sjukdomsmodell som nära liknar människans sjukdom.

Kancera har kunnat verifiera att den sammanlagda effekten av KAN0441571, utöver en hämning av ROR1, även inkluderar reglering av mekanismer som styr celldelnings- och inflammationssignaler. Detta effektmönster kan leda Kancera till att identifiera cancerformer som är speciellt känsliga för substansen.

Händelser under 2018 fram till rapportdatum

Kancera meddelade att en artikel med titeln "First-in-class oral small molecule inhibitor of the tyrosine kinase ROR1 (KAN0439834) induced significant apoptosis of chronic lymphocytic leukemia cells" har publicerats av forskare från Karolinska Institutet och Kancera i tidskriften *Leukemia* (*Leukemia* (2018) doi:10.1038/s41375-018-0113-1 March 27 (E-publ. ahead)). Artikeln dokumenterar de molekylära mekanismer som gör att småmolekylen KAN0439834 ger en potent antitumöreffekt i prekliniska modeller av kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Läkemedelskandidatens grundstruktur identifierades från Kanceras kemiska bibliotek varifrån ett set bestående av 110 000 substanser screenades mot ROR1 och den vidareutvecklades med tester mot KLL-celler från patienter till KAN0439834.

Kancera rapporterade att KAN0441571 tränger in i benmärgen där den uppnår en förväntad farmakologiskt aktiv koncentration under flera timmar. Denna egenskap kan ha väsentlig betydelse för behandling av blodcancerformer som har sitt ursprung i benmärgen och i behandlingen av ROR-beroende metastaser till benvävnad.

PFKFB3-projektet

- förhindrar cancercellers reparationsförmåga

Produktprofil – PFKFB3-hämmare

Egenskap	Summering av "Target Product Profile" (TPP)
Primär indikation	Solida tumörer som behandlas med DNA-skadande terapi såsom äggstockscancer, bröstcancer och lungcancer
Sekundär indikation	Inflammation
Administration	Peroral/intravenös
Produktdifferentiering	Effekt: Synergistisk effekt med PARP-hämmare, strålning eller kemoterapi Säkerhet: PFKFB3 finns primärt i hypoxisk vävnad och i cancerceller varför ett PFKFB3-selektivt verkande läkemedel har förutsättningar att ge en låg nivå av biverkningar. Ny verkningsmekanism: Adderar effekt till existerande läkemedel.

Projekt syftar till att utveckla hämmare av enzymet PFKFB3 för att på så sätt strypa cancercellers energiomsättning och därmed göra dem känsliga för kemo- och radioterapi. Kancera AB har tillsammans med Professor Thomas Helleday och hans forskargrupp vid Karolinska Institutet gjort en överraskande upptäckt som visar hur bolagets hämmare av PFKFB3 går in i cancercellens kärna och förstärker effekten av en nyligen given stråldos. Denna upptäckt har patentsökts i USA (patentsökan ägs av Kancera AB).

Bakgrunden till denna uppfinning är cancerens unika ämnesomsättning. Cancerceller använder exempelvis upp till 200 gånger så mycket socker som en frisk cell för sin energiförsörjning. Under senare år har både akademiska forskare och läkemedelsbolag uppmärksammat att den förändrade ämnesomsättningen bidrar till att cancerceller kan överleva med tillgång till mycket lite syre vilket skapar en miljö där aggressiva cancerceller utvecklas. Genom att strypa den speciella ämnesomsättning som cancerceller behöver för att motstå både kemoterapi och strålning blir tumören försvagad. Friska celler drabbas dock inte av behandlingen på samma sätt då dessa har en annan ämnesomsättning än cancercellerna. Därmed har en ny strategi för att bekämpa cancer vuxit fram.

PFKFB3 är ett enzym som fungerar som en gaspedal i omsättningen av socker till energi. Kancera AB har utvecklat en substans som hämmar PFKFB3 och visat att denna bromsar tillväxt av pancreascancer i en djurstudie. Även om denna cancerform är mycket svårbehandlad så bedömdes den bromsande effekten av PFKFB3 hämmaren på tumören inte vara tillräckligt stark för att gå vidare med den valda substansen som en monoterapi. Istället valde Kancera AB att starta ett samarbete med Professor Thomas Helledays grupp vid Karolinska Institutet för att bättre förstå hur PFKFB3-hämmare bäst används för att nå största möjliga effekt mot cancer.

Samarbetet med Professor Helleday och Karolinska Institutet har lett fram till upptäckten att PFKFB3 inte bara reglerar omsättningen av socker till energi utan även ansamlas i cancercellens kärna för att bidra till förmågan att reparera arvsmassan (DNA). Som förväntat från denna upptäckt ökar också Kancera AB:s patentsökta substans KAN0438757 den skada som strålning orsakar i cancercellerna. Dessa resultat stödjer Kancera AB:s fortsatta arbete att vidareutveckla en läkemedelskandidat mot PFKFB3 och pröva denna i kombination med olika behandlingar för att bekämpa resistent cancer.

Strålterapi är en effektiv metod för att behandla cancer men utmanas dock av negativa biverkningar och av att cancercellerna uppvisar resistens mot strålning. För att förbättra den terapeutiska effekten och minska biverkningarna är det önskvärt att göra cancercellerna mer känsliga för strålning. En av de mest attraktiva möjligheterna är att försvåra för cancercellerna att reparera de skador på arvsmassan som åstadkommes av strålningen och då helst utan att försvåra för friska celler att repareras. Friska celler utsätts för omvärldsfaktorer som orsakar enkelsträngsbrott på DNA, tex av solljus. Gamma-strålning som används vid cancerterapi är dock kraftigare och orsakar utöver enkelsträngsbrott även dubbelsträngsbrott på DNA. Ett läkemedel som förhindrar reparation av dubbelsträngsbrott men tillåter reparation av enkelsträngsbrott skulle därmed göra mer skada för cancercellen som utsätts för gammastrålning (och kemoterapi) än för den friska cellen som har utsätts för solens strålar. Den upptäckt som Kancera AB nu har gjort tillsammans med Prof. Thomas Helledays forskargrupp pekar just på att Kancera AB:s PFKFB3 hämmare uppfyller dessa önskemål.

Av de olika möjligheterna att angripa cancerens ämnesomsättning har hämning av PFKFB3 attraherat flera läkemedelsbolag. Att utveckla läkemedel mot PFKFB3 är dock tekniskt utmanande vilket sannolikt har bidragit till att inget läkemedel mot detta enzym ännu har prövats i kliniska effektstudier (klinisk fas 2). Detta innebär också att området ännu inte domineras av något

bolag. Exempel på bolag som arbetar med PFKFB3 är AstraZeneca och det amerikanska biotechbolaget Advanced Cancer Therapeutics. I jämförelse med Astras substanser kan Kancera AB:s PFKFB3 hämmare ha fördelen att genom en särskiljande verkningsmekanism åstadkomma en högre grad av selektivitet mot cancer än de substanser som AstraZeneca har publicerat. När det gäller PFKFB3 hämmare från Advanced Cancers Therapeutics har Kancera AB inte kunnat påvisa den önskade effekten på DNA reparation som Kancera AB:s PFKFB3 hämmare uppvisar.

Kancera AB har tre patentansökningar (varav ett beviljat i USA) inom PFKFB3-projektet. Två av dessa täcker nya PFKFB3 hämmare (registrerade 2010 och 2012) och en av dessa (registrerad 2016) som täcker kombinationsbehandling med PFKFB3-hämmare och strålning.

Händelser under 2017

DNA-skaderespons i tumörceller (DNA damage response, DDR) är ett av de mest lovande forskningsområdena för utveckling av nya läkemedel mot cancer som idag är obotlig. Ett exempel på läkemedel som verkar genom DDR är de nya så kallade PARP-hämmarna mot behandlingsresistent muterad äggstockscancer.

Kancera i samarbete med Thomas Helledays forskargrupp har visat att cancerceller som är motståndskraftiga mot PARP-hämmaren Veliparib blir känsliga för behandling när Veliparib kombineras med en av Kanceras PFKFB3 hämmare. Det innebär att Kanceras PFKFB3-hämmare i kombination med PARP-hämmare kan bekämpa mer svårbehandlade cancersjukdomar än PARP-hämmare för sig. Orsaken till att Kanceras PFKFB3-hämmare ökar effekten av Veliparib är att den blockerar cancercellens förmåga att reparera DNA. Då vanliga, friska celler inte är rekombinationsdefekta och inte heller är beroende av PFKFB3 för fungerande DNA reparation, är det möjligt att en sådan kombinationsbehandling kommer att vara väl tolererad med få biverkningar.

Kancera har erhållit förhandsbesked från patentmyndigheterna i EU och USA om att patent kring PFKFB3-hämmaren KAN0438757 kommer att beviljas.

Händelser under 2018 fram till rapportdatum

Inga händelser har rapporterats i PFKFB3 projektet under 2018 fram till rapportdatum.

HDAC6-projektet

– verkar mot cancer genom att styra cancercellernas förmåga att spridas

Produktprofil – HDAC6-hämmare

Egenskap	Summering av "Target Product Profile" (TPP)
Primär indikation	Glioblastom
Sekundär indikation	Smärta
Administration	Peroral
Produktdifferentiering	<p>Effekt: a) ny verkningsmekanism som i kombination med andra läkemedel kan ge en förbättrad effekt mot cancercellens förmåga att dela sig; b) under utredning: småmolekylär immunstimulerande effekt mot cancer.</p> <p>Säkerhet: På grund av hög grad av selektivitet för HDAC6 förväntas en lägre grad av mag-tarmpåverkan jämfört med mindre selektiva HDAC-hämmare som idag finns i klinisk utveckling.</p> <p>Ny verkningsmekanism: Kombination av verkan på HDAC6 och Kanceras "Target 2".</p>

HDAC6 är ett enzym som styr hur cellens inre fibrer, en typ av cell-skelett, fungerar och därigenom hur celler kan röra sig i kroppen. Ett aktivt HDAC6 påverkar tumörens förmåga att invadera omgivande frisk vävnad och bilda metastaser. HDAC6 har även visats vara en värdefull markör som ger en indikation på hur svårbehandlad cancer är. Tillsammans pekar dessa iakttagelser på att HDAC6 bidrar till förändringar i celler som leder till bildning av tumörer och invasion av tumörceller i frisk vävnad vilket gör HDAC6 till en attraktiv måltavla för utveckling av nya effektiva läkemedel mot cancer.

Ny forskning visar även att HDAC6-hämmare kan hjälpa patientens immunförsvar att känna igen och angripa cancerceller. Det sker genom att HDAC6-hämmare lättar på en molekulär broms, kallad PD-L1, som cancer lägger på immuncellerna. Därmed kan HDAC6-hämmare utgöra en effektiv småmolekylär ersättare av de nya PD-L1 antikroppar som idag finns i klinisk användning med fördelarna att läkemedlet kan tas i tablettform istället för med spruta och vara ett billigare läkemedel vilket kan göra det tillgängligt för flera patienter. Det återstår för Kancera AB att visa hur effektivt bolagets substanser kan motverka cancers broms på patientens immunsystem.

Det finns idag fem HDAC-hämmare på marknaden för behandling av Akut Myeloisk Leukemi (AML), multipelt myelom (MM) och olika former av T-cells lymfom. Dessa hämmare slår brett på flera medlemmar inom HDAC-familjens enzymer vilket även leder till svåra biverkningar bland annat i mag-tarmkanalen. Även risken för negativ inverkan på hjärtfunktionen är stor. Kancera AB:s upptäckt av selektiva HDAC6-hämmare kan vara en lösning på hur sjukvården skall kunna dra nytta av HDAC-hämmarnas cancerbromsande effekt utan att försäkra patienten svåra biverkningar.

Kancera AB:s HDAC6-hämmare omfattas av två patentansökningar som inlämnats 2015 och 2016. Dessa substanser är mera potenta och selektiva in vitro mot cancerceller från multipelt myelom än den längst utvecklade konkurrerande HDAC6-hämmaren ACY-1215.

Kancera AB har även funnit att vissa av bolagets HDAC6-hämmare kan styras till att verka genom ytterligare en mekanism som ej har beskrivits publikt av konkurrensskäl. Kancera AB:s resultat visar att en kombinerad effekt mot HDAC6 och Target 2 på ett mer effektivt sätt stoppar upp cancercellens förmåga att växa till fler.

Kancera AB har tagit fram en selektiv HDAC6 inhibitor som kombinerar god avdödande effekt på cancerceller i laboratoriet med signifikant bättre upptag och stabilitet i blodcirkulationen hos mus vid peroral tillförsel jämfört med den längst utvecklade konkurrerande HDAC6-hämmaren ACY-1215. Kanceras HDAC6 inhibitor utvärderas nu i sjukdomsmodeller.

Nya djurstudier visar att KAN0440262 effektivt går genom blod-hjärnbarriären och uppehåller sig i hjärnan i betydligt högre koncentrationer och under längre tid än i blodet. Denna kombination av egenskaper ger Kancera möjligheter att exploatera substansen mot flera sjukdomar i hjärnan, inklusive hjärntumör (glioblastom) och neuropatisk smärta. Kancera har vidare kunna visa att behandling som givit relevanta exponeringar i hjärnan av KAN0440262 inte leder till noterbara effekter på djurets beteende eller allmänna hälsa. Den hittills positiva säkerhetsprofilen av KAN0440262 underbyggs ytterligare av studier som genomförts utan anmärkning på 44 säkerhetsmarkörer in vitro. Innan kliniska studier kan vidta krävs dock utvidgade toxikologiska studier.

Händelser under 2017

Kancera har även rapporterat att bolaget i samarbete med SARomics Biostructures har lyckats bestämma kristallstrukturen av Target2 bundet till Kanceras kombinerade HDAC6/Target2 hämmare. Genom denna strukturbestämning, på atomär nivå, erhåller Kancera information om hur substanser kan konstrueras för att på ett mer optimalt sätt hämma Target2.

Kancera har tidigare rapporterat om bolagets unika substanser som utövar en kombinerad hämning av HDAC6 och en ännu icke angiven mekanism, benämnd Target2. Den kombinerade effekten väntas utgöra en fördel i behandlingen av bröstcancer. Med ambitionen att öka effekten mot Target2 har en kristallstruktur tagits fram för denna måltavla (protein) i cancercellen. Med hjälp av information från kristallstrukturen har nu nya substanser utvecklats som verkar med stor effektivitet mot Target2.

Vinnova har genom ett anslag om 2 MSEK delfinansierat HDAC6-projektet under två år t.o.m. 2017-06-30. Kanceras slutrapport har lämnats in och godkänts under juli månad 2017.

Händelser under 2018 fram till rapportdatum

Nya djurstudier visar att KAN0440262 effektivt går genom blod-hjärnbarriären och uppehåller sig i hjärnan i betydligt högre koncentrationer och under längre tid än i blodet. Denna kombination av egenskaper ger Kancera möjligheter att exploatera substansen mot flera sjukdomar i hjärnan, inklusive hjärntumör (glioblastom) och neuropatisk smärta. Kancera har vidare kunna visa att behandling som givit relevanta exponeringar i hjärnan av KAN0440262 inte leder till noterbara effekter på djurets beteende eller allmänna hälsa. Den hittills positiva säkerhetsprofilen av KAN0440262 underbyggs ytterligare av studier som genomförts utan anmärkning på 44 säkerhetsmarkörer in vitro. Innan kliniska studier kan vidta krävs dock utvidgade toxikologiska studier.

EPO (The European Patent Office) har i en rapport (International Preliminary Report on Patentability) bedömt att patentansökan som innefattar KAN0440262 är både nyskapande och har uppfinningshöjd. Efter en sådan positiv rapport så erbjuder dessutom flera länder möjligheten till en snabbare hantering av patentansökan, en så kallad "Patent Prosecution Highway". Denna patentansökan som bland annat innefattar KAN0440262 går in i nationell registreringsfas i juni 2018.

Antiparasitprojekt – ett EU-finansierat internationellt samarbete mot dödliga sjukdomar

Det EU-finansierade projektet A-PARADDISE (Anti-Parasitic Drug Discovery in Epigenetics) koordineras av Pasteurinstitutet och inkluderar samarbeten med epigenetisk expertis från Tyskland, Frankrike, Storbritannien, Italien, Australien samt Brasilien..

Projektet riktas mot målproteiner i följande sjukdomar (parasiter): malaria (*Plasmodium falciparum*), snäckfeber (*Schistosoma mansoni*), leishmaniasis (*Leishmania*) och Chagas sjukdom (*Trypanosoma cruzi*).

Kancera AB är det enda läkemedelsutvecklande bolaget i A-PARADDISE-projektet och väl positionerat för att kommersialisera de läkemedelskandidater som bolaget utvecklar och äger tillsammans med sina partners. För klinisk utveckling och marknadsföring av läkemedel mot förbisedda sjukdomar (neglected diseases) är det sannolikt att Kancera AB söker samarbete med internationellt etablerade läkemedelsbolag och ideella organisationer som har valt att ta samhällsansvar genom att investera i utvecklingen av terapier mot sjukdomar som främst drabbar fattiga länder i tropiska och subtropiska områden. Då länder som idag drabbas av allvarliga parasitsjukdomar har en allt starkare finansiell förmåga att investera i läkemedel kan projektets framtida läkemedelskandidater även ha en kommersiell potential.

Kancera AB har fortsatt optimeringen av anti-parasitiska substanser som Kancera AB framgångsrikt initierat under det slutförda EU finansierade projektet SETTREND. Projektarbetet har främst inriktats på att vidareutveckla de anti-parasitiska substanser som bolaget tidigare tagit fram. Mer än 150 nya substanser har syntetiserats mot målproteinet sedan starten av projektet. De akademiska grupperna som ingår i konsortiet testar löpande effekten av syntetiserade substanser mot olika typer av parasiter. Kancera AB har vidare tillsammans med partners i konsortiet etablerat en experimentell plan för urval av läkemedelskandidater mot parasiter som kan komma från Kancera AB:s kemiutveckling eller från andra partners i konsortiet. Utbyte av substanser skedde i syfte att identifiera vilka epigenetiska mekanismer som är lämpliga att angripa i de fyra studerade parasitsjukdomarna.

Händelser under 2017

Inom projektets ramar har Kancera utvecklat hämmare av flera epigenetiska enzymer från parasiter, däribland sirtuin2. Kancera rapporterar härmed att bolagets hämmare av sirtuin2 (KAN0441411) har visat en signifikant effekt i en djurmodell för Chagas sjukdom som orsakas av infektion av parasiten *Trypanosoma cruzi*. Därmed har Kancera uppnått sina högt ställda mål i projektet. Cirka 8 miljoner människor beräknas bära på Chagas sjukdom som i den kroniska fasen bl.a. leder till hjärtsvikt. Patienterna finns främst i Central- och Sydamerika.

Den experimentella delen av detta EU-finansierade antiparasitprojekt avslutades hos Kancera den 31 januari 2017. En slutrapport för projektet lämnades in till EU 31 mars 2017. Kancera är villigt att samarbeta med ideella organisationer och läkemedelsbolag för att vidareutveckla projektet genom extern finansiering.

EU har efter den godkända slutrapporteringen av projektet utbetalat den sista delen av bidraget om ca 1,4 MKr samt en extra utbetalning utöver budget om ca 180 tkr som kompensation för kostnader utöver budget.

Efter avslutat EU-finansierat projekt kommer inga investeringar i antiparasitprojektet från Kanceras sida att ske om inte extern finansiering säkras.

Händelser under 2018 fram till rapportdatum

Inga händelser har rapporterats i antiparasitprojektet under 2018 fram till rapportdatum.

Patentportfölj och immateriella rättigheter

Grunden för de kommersiella möjligheterna för nya läkemedel är ett brett patentskydd. Patentarbetet är en viktig och integrerad del av Kancera AB:s verksamhet, särskilt i de tidiga prekliniska faserna. Kancera AB:s ledning har stor erfarenhet av att etablera patentstrategier och bygga konkurrenskraftiga patentportföljer även i högt konkurrens-utsatta områden. För Kancera AB:s projekt utvecklas patentstrategier och patentportföljer tillsammans med inter-nationellt etablerade patentbyråer. Tidsplaner för första patentansökan bestäms från fall till fall beroende på eventuell aktivitet från konkurrenter. När Kancera AB avyttrar läkemedelskandidater sker en förhandling om bolagets patent eller patentansökningar skall licensieras ut eller säljas, direkt eller genom option.

Kancera AB har för närvarande nio patentfamiljer för småmolekylära substanser: två för Fractalkineblockerare, två för ROR-hämmare, tre för PFKFB3-hämmare och två för HDAC6-hämmare. Utöver dessa har Kancera AB två patentfamiljer som täcker antikroppar mot ROR1. Dessa utvecklas dock ej kommersiellt för närvarande.

Projekt/ Patentfamilj	Beskrivning	Status	Ansöknings/Patent nummer	Ansöknings- datum
Fractalkine	Substanspatent 1	Beviljat patent i: Kina Tyskland Frankrike Storbritannien Italien Japan Sverige USA	US 7947693	2006-04-03
Fractalkine	Substanspatent 2	Beviljat patent i: Kina Tyskland Frankrike Storbritannien Italien Japan Sverige USA	US 7960395	2007-09-27
Fractalkine	Substanspatent 3	Patentansökan i Storbritannien, internationell ansökan i nästa steg.	GB1811169.0	2018-07-06
Fractalkine	Processpatent	Patentansökan i Storbritannien, internationell ansökan i nästa steg.	GB1807898.0	2018-05-15
ROR1	Substanspatent 1	Patentansökan i: Australien Brasilien Europa Hongkong* Indien Israel Japan Kanada Kina Mexiko Nya Zeeland Sydafrika Sydkorea USA	PCT/EP2016/052091	2016-02-01
ROR1	Substanspatent 2	Internationell ansökan	PCT/EP2017/067262	2017-07-10
ROR1	Antikroppar från mus	Beviljat patent i: Europa Kina USA	PCT/EP2010/007524	2010-12-10

		Patentansökan i: Indien		
ROR1	Humana antikroppar	Beviljat patent i: Europa Kina USA Patentansökan i: Indien	PCT/EP2011/072490	2011-12-12
PFKFB3	Patentfamilj "Sulfonamide compounds"	Beviljat patent i: Europa USA Patentansökan i: Hongkong Indien	PCT/EP2011/066250	2011-09-19
PFKFB3	Patentfamilj "Bisarylsulfonamides"	Beviljat patent i: Australien Europa Hongkong Japan Kina Mexiko Nya Zeeland Sydafrika USA Patentansökan i: Brasilien Indien Israel Sydkorea	PCT/EP2012/076836	2012-12-21
PFKFB3	Patentfamilj "Biarylsulfonamides in combination with radiation therapy".	Beviljat patent i: USA (Continuation-in -Part)	PCT/EP2012/076836	2012-12-21
HDAD6	Substanspatent 1	Patentansökan i: Australien Europa Kanada Nya Zeeland USA	PCT/EP2015/0603293	2015-05-11
HDAC6	Substanspatent 2	Patentansökan i: Australien Europa Indien Japan Kanada Kina Nya Zeeland Sydafrika USA Ryssland Sydkorea	PCT/EP2016/077914	2016-11-16

Marknadsutsikter för Kancera AB:s produkter

2017 var ett starkt år för branschen med en 19% ökning av Biotechindex på Nasdaq. Antalet förvärv och den samlade storleken av dessa var jämförbara med 2016. IPO marknaden liksom venture-investeringar i tidiga FoU bolag fortsätter att vara stark. Teknologigenombrott inom immuno-onkologi har genererat de första godkända läkemedlen (utöver Check-point-hämmare nu även cell-behandling med CAR-T). I december godkändes den första genterapi som kan ge en botande behandling av en allvarlig ögonsjukdom. Denna typ av tekniska genombrott (CAR-T samt genterapi) har även resulterat i rekordnoteringar för prissättning av läkemedel om ca 400 KUSD för cancerbehandling upp till 1 MUSD för genterapi (Genetic Engineering News 2017 overview <https://cen.acs.org/articles/95/i48/year-in-pharma-2017.html>). Sammantaget stödjer dessa en fortsatt stark utveckling av marknaden för innovativa läkemedel.

Glädjande ser man även att andelen optioner som verkligen används för att förvärva projekt under perioden 2010-2013 är 40% och löptiden 2-3 år vilket tyder på att många samarbeten relativt snabbt leder till beslut att fortsätta produktutvecklingen (Thomson Reuters Life Science rapport för 2015). IMS Health rapporterar att prognosen för användandet av läkemedel och samhällets investering i användandet av läkemedel kommer att öka med 4-7% per år fram till 2018 vilket är en ökad takt jämfört med föregående femårsperiod. De drivande faktorerna bakom denna tillväxt är en ökad tillgång till nya bra patentskyddade specialisläkemedel (såsom cancerläkemedel) för allt fler patienter och en ökande andel av världens befolkning som är över 65 år.

Under 2017 godkände den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA 92 nya läkemedel varav 35 av en helt ny klass. Den amerikanska läkemedelsmyndigheten (FDA), godkände 46 nya läkemedel under 2017 vilket efter nedgången 2016 åter var högre än de genomsnittliga ca 31 per år för perioden 2006 till 2016. Av dessa 46 var 32 % av en helt ny klass och 39% säräkemedel. Av de 46 godkända läkemedlen i USA 2016 var andelen som erhållit någon form av accelererad utvärderingsprocess hela 61%.

Både i USA och i Europa var cancer den sjukdom mot vilken flest nya läkemedel registrerades (11 nya cancerläkemedel godkändes i USA och lika många i Europa) (Källa: EMA och FDA). *Kancera bidrog till utvecklingen av ett av dessa godkända läkemedel, Enasidenib mot Akut Myeloid Leukemi (AML). Kanceras bidrag bestod i att som betalda expertkonsulter ta fram den substans som vidareutvecklades till det färdiga läkemedel som nu Agios Inc. och Celgene Inc. har på marknaden.*

Kancera AB:s primära marknad bygger på försäljning business-to-business av läkemedelskandidater för vidare klinisk utveckling och marknadsföring av internationellt etablerade läkemedelsbolag. Den prioriterade affären bygger på en optionsmodell där Kancera AB sluter avtal i preklinisk fas eller tidig klinisk fas, med en utvald internationell partner som har resurser och kapacitet för en effektiv klinisk utveckling och marknadsföring på internationell bas. Optionsmodellen ger Kancera AB ett kassaflöde under mer kostnadskrävande delar av projektets utveckling samtidigt som samarbetet ger partnern möjlighet att påverka projektets inriktning under den kritiska fasen mellan sen preklinisk utveckling och registreringsgrundande klinisk utveckling. Därmed ökar även möjligheterna till en snabb inledning av ett kliniskt program. En snabb och lyckosam övergång från Kancera AB:s preklinik och tidiga kliniska utveckling till partnerns vidare registreringsgrundande kliniska utveckling ökar också sannolikheten för att tidsplanen avseende milstolpebetalningar till Kancera AB hålls.

Det finns flera anledningar till att utvecklingsprojekt i sen preklinisk eller tidig klinisk fas möter ökat intresse från de stora läkemedelsbolagen. Utvecklingsavdelningarna på läkemedelsbolagen vill själva kunna vara med och påverka valet och utformningen av en aktiv substans, produktformulering och indikation. Det skulle kunna vara fördelaktigt om en substans som nått fas III visar sig vara suboptimal eller otillräckligt anpassad till sin uppgift. Tid och pengar går förlorade om en klinisk studie behöver tas om från början. Historiskt finns det många exempel på projekt som behöver korrigeras och där den kliniska prövningen behöver tas om från start. Samtidigt väljer läkemedelsbolag ibland att driva flera parallella explorativa kliniska studier för att säkerställa att man täcker flera olika patientgrupper och sjukdomar samt scheman för behandling för att på så sätt positionera produkten optimalt inför dyrbara kliniska fas III studier.

Den underliggande efterfrågan på Kancera AB:s läkemedelskandidater drivs av ett medicinskt behov att effektivisera bekämpningen av cancersjukdomar och inflammationssjukdomar.

Utvecklingen inom cancer går mot

- diagnostiska metoder som ger information om exakt vilka faktorer i den individuella patientens cancer som driver sjukdomen och om det finns mutationer som gör att ett traditionellt läkemedel inte är verksamt

- läkemedel som attackerar cancers drivande mekanismer, övervinner orsaker till motståndskraft och verkar selektivt på cancer för att minska biverkningar som annars bidrar till ökad dödlighet och höga sjukvårdskostnader.

Därmed kommer fler patienter att kunna erbjudas en individanpassad cancerbehandling som ger ett längre och bättre liv.

Kancera AB:s fokus ligger på målmolekyler i cancer som öppnar möjligheter att bryta motståndskraften i livshotande cancerformer samt utveckling av diagnostika som tillåter en tidig identifiering av patienter som drar nytta av den nya behandlingen.

Kancera AB utvärderar för närvarande tillämpningar av framtida läkemedel som verkar genom att styra aktiviteten hos Fractalkine-receptorn, ROR-receptorn samt enzymerna PFKFB3 och HDAC6 i

- Solida tumörer i pancreas, äggstock, lunga, tarm och bröst. Dessa former av cancer hör till de typer av cancer som orsakar flest dödsfall.
- Blodcancer såsom Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och akut myeloisk leukemi (AML), vilka tillsammans utgör de vanligaste kroniska respektive akuta blodcancerformerna hos vuxna, samt multipelt myelom (MM).
- Inflammationer som drivs på av vårt medfödda immunsystem och som orsakar cancerkopplad smärta samt andra inflammatoriska tillstånd.

Dessa cancerindikationer och inflammationssjukdomar representerar en världsmarknad var för sig som ligger i området från SEK 3,5 till >10 miljarder årligen (Källa: Global Data). För läkemedel som behandlar livshotande och andra svåra sjukdomar finns enligt Tandvårds och Läkemedelsförmånsverket (TLV) en betalningsvilja hos samhället upp till 1 MKr per levnadsår med full livskvalitet (s.k. quality adjusted life year, QALY). Två års extra överlevnad med en uppskattad 50% nivå av full livskvalitet omräknas till ett QALY. Även om det inte existerar några definitiva krav på visad ökad överlevnad för nya läkemedel menar TLV att det i praktiken blir svårt att motivera subventionering av nya läkemedel som förbättrar överlevnaden med mindre än 6 månader då denna nivå av förlängning av överlevnad förutsätter en låg prissättning för att klara kostnaden per QALY.

Liknande principer för samhällets betalningsvilja finns i övriga världen. T.ex. i England där man inte subventionerar läkemedel med en kostnad per QALY som överstiger 30 000 £. Undantag görs dock för livshotande tillstånd då gränsen flyttas upp till 50 000 £ i enlighet med myndighetens (NICE) "end-of life criteria" (vid registrering av läkemedlet saknar man ofta tydliga resultat vad gäller total överlevnad så förutsätter man att förlängd tid med stabil sjukdom, s.k. progression free survival, översätts i lika omfattande förbättring av överlevnaden). Industrins intresse för sällsynta sjukdomar, s.k. Orphan diseases, är stor mot bakgrund av att de representerar väsentliga medicinska behov samtidigt som patientgruppen ofta är tydligt definierad, vilket underlättar kliniska studier. Detta har medfört att myndigheter underlättar utveckling av, och skydd för, produkter mot dessa sjukdomar. Både den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA och amerikanska FDA uppvisar en hög andel sällsynta läkemedel av det totala antalet nya godkända läkemedlen 2017. Kancera AB:s projekt har i prekliniska studier visats vara en möjlig väg att behandla flera cancerformer som just uppfyller kraven för att klassificeras som Orphan disease, t.ex. olika former av blodcancer. Definitionen för Orphan disease i USA är sjukdomar som drabbar färre än 200 000 individer.



För ytterligare information, kontakta:

Thomas Olin, VD: +46 73 520 40 01

Kancera AB (publ)
Karolinska Institutet Science Park
Banvaktsvägen 22
SE 171 48 Solna

Besök gärna Bolagets hemsida www.kancera.se