

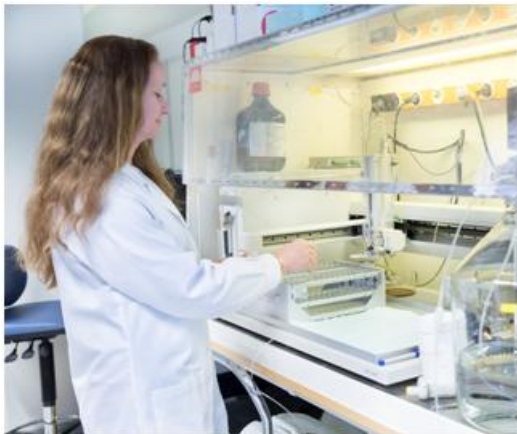
Kanceras läkemedelsprojekt februari 2019

KANCERAS LÄKEMEDELSPROJEKT FEBRUARI 2019	1
VIKTIGA HÄNDELSER SENASTE 12 MÅNADERNA - I KORTHET	2
KANCERAS PROJEKTPORTFÖLJ	4
Fractalkine-projektet	5
ROR-projektet.....	9
PFKFB3-projektet.....	10
HDAC6-projektet	12
PATENTPORTFÖLJ OCH IMMATERIELLA RÄTTIGHETER	14
MARKNADSUTSIKTER FÖR KANCERA AB:S PRODUKTER	17

Viktiga händelser senaste 12 månaderna - i korthet

Blockerare av Fractalkine-receptorn

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



- 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.
- 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.
- 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 Fractalkine-systemet 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.
- Kancera AB (publ) rapporterade om delmoment och tidsplan för förberedelser och genomförande av en klinisk studie inom kardiovaskulär inflammation kopplad till hjärtinfarkt.
- Kancera har meddelat att forskningsprojektet inom området cancer som finansierats av SWELife har avslutats och att slutrapporten har godkänts.
- Kancera har rapporterat att den kliniska biomarkörstudien i lymfompatienter fortlöper enligt plan.
- Kancera har inom ramarna för EU:s forskningsprogram Horizon 2020 tilldelats ett forskningsanslag om totalt cirka 250 000 Euro för finansiering av en doktorand i syfte att utforska hur Fractalkine-systemet styr en typ av immunceller som kallas makrofager, vilka antas orsaka smärta vid bl.a. reumatism.
- Ny effektstudie i djurmodell av hjärtinfarkt visade att lägre doser än förväntat ger en signifikant hjärtskyddande effekt
- Preliminära resultat från GLP-toxikologisk studie visade att den beräknade effektiva dosen av KAND567 var säker (finala resultat från denna studie väntas under januari).
- Fas 0-studien i lymfompatienter avslutas under december och analyserna beräknas vara klara under januari 2019.

Senaste händelser

- Kancera AB att två delmål uppnåtts inför den planerade starten av kliniska studier med läkemedelskandidaten KAND567 för att visa minskad vävnadsskada i samband med hjärtinfarkt. KAND567 har i en nys avslutad preklinisk toxikologisk studie uppvisat en gynnsam säkerhetsprofil, samtidigt som betydande framsteg gjorts i utvecklingen av en storskalig produktionsmetod.
- Resultaten från en studie av lymfompatienters immunceller visar att fractalkine-systemet är aktiverat vid cancerformerna kronisk lymfatisk leukemi, diffust storcelligt B-cellslymfom och Hodgkins lymfom. Med anledning av denna upptäckt kommer bolaget nu att fördjupa studierna av hur läkemedelskandidater som interagerar

med Fractalkine-systemet, såsom KAND567, kan komma att spela en roll i framtida behandlingar av dessa sjukdomar.

ROR-hämmare

Omprogrammerar cancercellerna så att de destruerar sig själva genom apoptos.

- 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 cancerterapi.

- Kancera har erhållit förhandsbesked från patentmyndigheterna i EU och USA om att patent kring PFKFB3-hämmaren KAN0438757 kommer att beviljas.
- Upptäckten av hur Kanceras PFKFB3-hämmare verkar mot cancer publicerad i Nature Communications.



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.
- Kancera rapporterar att bolaget har registrerat en patentansökan (EP18205819.8) för en tredje serie av nya substanser som selektivt hämmar enzymet HDAC6. Kancera har nu registrerat sammanlagt tre patentansökningar inom HDAC6-projektet vilka skyddar samtliga HDAC6-hämmare som hittills utvecklats av bolaget.

Senaste händelser

- Kancera AB meddelade att bolaget har ingått ett Forsknings- och Optionsavtal med Grünenthal, ett ledande läkemedelsföretag inom smärtforskning och behandling. Enligt detta avtal ansvarar Grünenthal för all preklinisk forskning för att utveckla läkemedelskandidater från Kanceras serier av HDAC-hämmare och erhåller rätt att förvärva dessa substanser. Genom avtalet kommer Grünenthal att kunna accelerera sina pågående insatser på detta område, med målet att utveckla nya och potentiellt sjukdomsmodifierande behandlingar för neuropatisk smärta.

Kanceras projektportfölj

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 Fractalkin-projektet innan slutet av Q4 2017 har uppnåtts. Kancera AB fortsätter nu den kliniska utvecklingen av KAND567 mot inflammationsorsakade skador i hjärta och kärl, t.ex. i samband med infarkt. Kancera har tidigare meddelat att bolagets huvudsakliga interna resurser skall fokuseras på Fractalkin-projekten riktade mot inflammation och cancer. Fortsatt utveckling av övriga projekt är därmed mer beroende av externa samarbeten.

Bolaget har fyra småmolekylära läkemedelsprojekt i portföljen:

- **Blockerare av Fractalkin-receptorn 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 (2a generations blockerare) Kroniska sjukdomar						
ROR1 (Apoptos /Cellöd) Cancer						
PFKFB3 (DNA reparation) Cancer						
HDAC6 (Cytoskelett/Epigenetik) Inflammation, Smärta, Cancer						

Fractalkine-projektet

– styr immunsystemet mot inflammation och cancer

Produktprofil – Fractalkine-blockerare

Egenskap	Summering av "Target Product Profile" (TPP)
Primär indikation	Akuta inflammatoriska hjärt- och njur-skador efter behandling av hjärtinfarkt
Sekundär indikation	Cancer, kroniska inflammatoriska sjukdomar
Administration	Hjärtinfarkt: intravenöst. Cancer och kroniska inflammatoriska sjukdomar: peroralt
Produktdifferentiering	<i>Effekt:</i> a) Selektiv modulering av inflammation b) Cancer: Förlängd tid till sjukdomsprogression. <i>Säkerhet:</i> Förväntad låg nivå av mekanism-relaterade biverkningar. <i>Ny verkningsmekanism:</i> 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-signalerings 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 Fractalkin-projektet efter lyckad överföring av know-how och data från AstraZeneca och Acturum. Betalning för Fractalkin-projektet 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 säriläkemedel ("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, vandringshastigheten 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 biverkningar. 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 när 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 sidoeffekter 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 sidoeffekter av kemoterapi

Trots att läkemedelskandidaten KAND567 ursprungligen utvecklades av AstraZeneca för drygt 10 år sedan är substansen fortfarande den ledande småmolekylära blockeraren av Fractalkin-receptorn 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 Fractalkin-receptorn 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 Ia 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 kärlplack som kan förorsaka infarkt och motverka återförträngning (restenos) efter vidgning av hjärtats kranskärl med s.k. kärlstentar. 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 2018 och 2019 fram till rapportdatum

Kancera rapporterar resultat från klinisk Fas I-studie samt strategi för fortsatt utveckling av KAND567

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 informerar om patentansökan för förlängt produktskydd och ny produktformulering för KAND567

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 meddelar start av klinisk biomarkörstudie inom Fractalkin-projektet

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.

Ny patentansökan från Kancera grundlägger utveckling av ytterligare läkemedelskandidat inom Fractalkin-projektet

Kancera AB meddelade att unika blockerare av Fractalkin-systemet 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 Fractalkin-projektet inom flera sjukdomsområden som t.ex. kardiovaskulär sjukdom, inflammation och cancer.

Planering för klinisk studie på patienter med hjärtinfarkt

Kancera AB har redogjort för delmoment och tidsplan för förberedelser och genomförande av en klinisk studie inom kardiovaskulär inflammation kopplad till hjärtinfarkt. Inom området cancer meddelas att forskningsprojektet som finansierats av SWELife har avslutats och att slutrapporten har godkänts samt att den kliniska biomarkörstudien i lymfompatienter fortlöper enligt plan.

Vidare rapporteras det från egna och oberoende forskares studier att en blockad av Fractalkin-systemet i samband med akut hjärtinfarkt förväntas inverka positivt på hjärtats läkning och funktion, skydda njurfunktionen och minska risken för förnyade kärlkomplikationer. Planeringen av Fas IIa-studien breddas därmed till att omfatta biomarkörer för alla dessa tre effekter vilket i sin tur innebär att sannolikheten ökar för att studien skall kunna påvisa en attraktiv möjlighet till vidare utveckling av KAND567.

Utveckling och produktion av läkemedelsprodukt för intravenös (IV) tillförsel, toxikologiska studier samt kompletterande prekliniska effektstudier fortlöper enligt plan. Parallellt pågår färdigställande av kliniska studieprotokoll samt uppbyggnad av konsortium för genomförande av Fas IIa-studien.

Vinnova projekt slutfört

Inom indikationen cancer har Fractalkine-projekt tilldelades Kancera förra året 1 MSEK i anslag från det strategiska innovationsprogrammet för folksjukdomar (SWELife) som administreras av Sveriges innovationsmyndighet Vinnova. Anslaget riktas till projekt som betecknas ha "en mycket hög innovationshöjd och kommersialiseringspotential". Det ett-åriga projektet har nu avslutats och Vinnova har godkänt slutrapporten.

Utveckling av läkemedelsprodukt för oral administration

I projektet har det första steget i utveckling av en läkemedelsprodukt av KAND567 för oral administration genomförts vilket inkluderar utveckling av en fast formulering av KAND567 för snabb frisättning från kapsel, vilket krävs för fas II-studier inom cancer. Vidare har det i samarbete med Per Kogners forskargrupp vid Karolinska Institutet genomförts en effektstudie i en djurmodell av barncancer neuroblastoma. Behandlingen med KAND567 gav i denna studie inte en statistiskt signifikant minskning av tumörtillväxten vilket kan bero på att tumörerna växte oväntat snabbt och att behandlingen sattes in försent. Laboriestudier har dock visat att KAND567 och Fractalkin-systemet kan hämma reparationsenzymerna som är nödvändiga för att skydda cancercellernas DNA. Mot denna bakgrund fortsätter Kancera studier av hur KAND567 kan kombineras med behandlingar (cytostatikum eller strålning) som åstadkommer brott i cancercellernas DNA.

Uppdatering av den kliniska biomarkörstudien

Den kliniska biomarkörstudien i lymfompatienter som genomförs i samarbete med Karolinska Institutet fortlöper enligt plan och hittills har prover från ett 50-tal patienter analyserats. Studien beräknas kunna slutföras under det fjärde kvartalet 2018. I denna så kallade fas 0-studie utvärderas biomarkörer för ett aktiverat fractalkine-system samt effekten av KAND567 på dessa biomarkörer i isolerat blod från patienterna. Ett aktiverat fractalkinesystem har av oberoende akademiska forskare föreslagits påskynda framskridandet av lymfom genom att öka blodflödet in i tumören och/eller motverka ett angrepp från patientens immunsystem. Studien syftar till att ge information om vilka patienter som skulle kunna dra klinisk nytta av behandling med KAND567 och därmed hur en klinisk fas IIa-studie inom cancer kan genomföras.

Kancera har tilldelats EU-finansiering för forskning om Fractalkin-systemet i inflammationssjukdomar

Kancera har inom ramarna för EU:s forskningsprogram Horizon 2020 tilldelats ett forskningsanslag om totalt cirka 250 000 Euro. Kancera ingår i ett konsortium tillsammans med 11 internationellt erkända forskargrupper som skall undersöka nya angreppssätt mot neurodegenerativ smärta och kroniskt smärtsyndrom i inflammationssjukdomar. EU har inom ramarna för Horizon 2020 tilldelat Kancera AB och dess partners anslag om totalt cirka 2 800 000 Euro för ett forskningsprogram kallat TOBeATPAIN. Kanceras del av anslaget om cirka 250 000 Euro ger resurser att finansiera forskningen för en doktorand. Doktorandens forskning kommer ske i nära samarbete med Professor Camilla Svensson vid Karolinska Institutet. Syftet med doktorandens forskningsprojekt är att utforska hur Fractalkine-systemet styr en typ av immunceller som kallas makrofager, vilka antas orsaka smärta vid bl.a. reumatism. Forskningsprogrammet koordineras av Professor Marzia Malcangio vid King's College i London. Marcia Malcangio är en framstående forskare inom området nervsystemets sjukdomar. Inom konsortiet är Kancera tillsammans med Universitetsklinikum Würzburg ansvarigt för hur upptäckter inom konsortiet kan omsättas och utvecklas till nya terapier och komma till nytta i hälsovården. Detta arbete kommer att ske med stöd av Eli Lilly i UK och Bionorica Research GmbH i Österrike, som utgör två partners i forskningsprogrammet.

Ny effektstudie i djurmodell av hjärtinfarkt visade att lägre doser än förväntat ger en signifikant hjärtskyddande effekt

Preliminära resultat från GLP-toxikologisk studie visade att den beräknade effektiva dosen av KAND567 var säker (finala resultat från denna studie väntas under januari).

Fas 0-studien (biomarkörstudien) i lymfompatienter avslutas under december och analyserna beräknas vara klara under januari 2019.

Kancera har uppnått viktiga delmål inför planerad start av kliniska studier med läkemedelskandidaten KAND567.

Kancera AB meddelade att två delmål uppnåts inför den planerade starten av kliniska studier med läkemedelskandidaten KAND567 för att visa minskad vävnadsskada i samband med hjärtinfarkt. KAND567 har i en nyss avslutad preklinisk toxikologisk studie uppvisat en gynnsam säkerhetsprofil, samtidigt som betydande framsteg gjorts i utvecklingen av en storskalig produktionsmetod.

Kancera rapporterar resultat från analyser av Fractalkin-systemet i lymfompatienters immunceller.

Resultaten från en studie av lymfom-patienters immunceller visar att fractalkine-systemet är aktiverat vid cancerformerna kronisk lymfatisk leukemi, diffust storcelligt B-cellslymfom och Hodgkins lymfom. Med anledning av denna upptäckt kommer bolaget nu att fördjupa studierna av hur läkemedelskandidater som interagerar med Fractalkin-systemet, såsom KAND567, kan komma att spela en roll i framtida behandlingar av dessa sjukdomar.

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 Richters 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 myeloisk 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 2018 fram till rapportdatum

Forskning om Kanceras ROR-hämmare publicerad i ansedd internationell vetenskaplig tidskrift

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 rapporterar härmed att KAN0441571 tränger in i benmärgen

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	<p>Effekt: Synergistisk effekt med PARP-hämmare, strålning eller kemoterapi</p> <p>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.</p> <p>Ny verkningsmekanism: Adderar effekt till existerande läkemedel.</p>

Projektet 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 (patentansökan 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 AstraZenecas 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.

Händelser under 2018 fram till rapportdatum

Upptäckt av hur Kanceras PFKFB3-hämmare verkar mot cancer publicerad i ansedd vetenskaplig tidskrift

Kancera AB har meddelat att artikeln med titeln "Targeting PFKFB3 radiosensitizes cancer cells and suppresses homologous recombination" har publicerats av forskare från Karolinska Institutet och Kancera AB i tidskriften Nature Communications (1). Artikeln dokumenterar de molekylära mekanismer som gör att småmolekylen KAN0438757 ger en potent antitumöreffekt i prekliniska modeller. I den aktuella studien upptäckte forskarna att enzymet PFKFB3 bidrar till att cancerceller motstår strålbehandling. Upptäckten visar att det sker genom att PFKFB3 binder till cancercellens skadade DNA (arvsmassa) där enzymet bidrar till en reparation som leder till fortsatt tillväxt. Denna nya kunskap stödjer därmed att ett läkemedel som blockerar PFKFB3 skulle kunna förändra en motståndskraftig cancer till en som är känslig för strålbehandling. Den hypotesen prövades genom att utvärdera Kanceras PFKFB3-hämmare KAN0438757 mot cancerceller i kombination med strålning. Forskarna kunde visa i laboratoriet att cancercellernas förmåga att reparera sin arvsmassa och överleva stoppades av denna kombination medan friska celler inte påverkades av KAN0438757.

(1) Artikeln kan nås på <http://www.nature.com/ncomms>.
DIO:10.1038/s41467-018-06287-x

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 molekylär 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 förorsaka 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 2018 och 2019 fram till rapportdatum

Kanceras HDAC6-hämmare KAN0440262 tas effektivt upp i hjärnan .

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.

Kancera AB ansöker om patent för en tredje serie av HDAC6-hämmare

Kancera har registrerat en patentansökan (EP18205819.8) för en tredje serie av nya substanser som selektivt hämmar enzymet HDAC6. Kancera har nu registrerat sammanlagt tre patentansökningar inom HDAC6-projektet vilka skyddar samtliga HDAC6-hämmare som hittills utvecklats av bolaget.

Denna tredje serie av HDAC6-hämmare har i laboratoriet visat hög potens mot HDAC6, hög selektivitet mot övriga HDAC-isoformer samt god effekt mot cancerceller. Oberoende forskare har visat att HDAC6-hämmare förutom cancer även har potential att användas för behandling av smärta, autoimmuna och neurodegenerativa sjukdomar samt depression.

Kancera får en stark partner för vidareutveckling av HDAC-hämmare

Kancera AB meddelade idag att bolaget har ingått ett Forsknings- och Optionsavtal med Grünenthal, ett ledande läkemedelsföretag inom smärtläkemedelsforskning och behandling. Enligt detta avtal ansvarar Grünenthal för all preklinisk forskning för att utveckla läkemedelskandidater från Kanceras serier av HDAC-hämmare och erhåller rätt att förvärva dessa substanser. Genom avtalet kommer Grünenthal att kunna accelerera sina pågående insatser på detta område, med målet att utveckla nya och potentiellt sjukdomsmodifierande behandlingar för neuropatisk smärta.

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 11 patentfamiljer för småmolekylära substanser: Fyra för Fractalkineblockerare, två för ROR-hämmare, tre för PFKFB3-hämmare och tre 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	Patentbyrå
Fractalkine	Substanspatent 1	Beviljat patent i: Kina Tyskland Frankrike Storbritannien Italien Japan Sverige USA	US 7947693	2006-04-03	Swea IP Law
Fractalkine	Substanspatent 2	Beviljat patent i: Kina Tyskland Frankrike Storbritannien Italien Japan Sverige USA	US 7960395	2007-09-27	Swea IP Law
Fractalkine	Processpatent	Patentansökan i Storbritannien, internationell ansökan i nästa steg.	GB1807898.0	2018-05-15	Potter Clarkson
Fractalkine	Substanspatent 3	Patentansökan i Storbritannien, internationell ansökan i nästa steg.	P66314GB	2018-07-06	Potter Clarkson
ROR1	Substanspatent 1	Patentansökan i: Australien Brasilien Europa HongkongIndien Israel Japan Kanada Kina Mexiko Nya Zeeland Sydafrika Sydkorea USA	PCT/EP2016/052091	2016-02-01	Brann
ROR1	Substanspatent 2	Patentansökan i: Europa* USA* HongKong*	PCT/EP2017/067262	2017-07-10	Brann

		Indien* Japan* Kina* SydKorea*			
ROR1	Antikroppar från mus	Beviljat patent i: Europa Kina USA Patentansökan i: Indien	PCT/EP2010/007524	2010-12-10	Novitas Patent
ROR1	Humana antikroppar	Beviljat patent i: Europa Kina USA Patentansökan i: Indien	PCT/EP2011/072490	2011-12-12	Novitas Patent
PFKFB3	Patentfamilj "Sulfonamide compounds"	Beviljat patent i: Europa USA Patentansökan i: Hongkong Indien	PCT/EP2011/066250	2011-09-19	Brann
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	Brann
PFKFB3	Patentfamilj "Biarylsulfonamides in combination with radiation therapy".	Patentansökan i: USA (Continuation-in -Part)	PCT/EP2012/076836	2012-12-21	Brann
HDAD6	Substanspatent 1	Patentansökan i: Australien Europa Kanada Nya Zeeland USA	PCT/EP2015/0603293	2015-05-11	Brann
HDAC6	Substanspatent 2	Patentansökan i: Australien Europa Indien Japan Kanada Kina Nya Zeeland Sydafrika	PCT/EP2016/077914	2016-11-16	Brann

		USA Ryssland Sydkorea			
HDAC6	Substanspatent 3	Patentansökan i: Europa	18205819.8.	2018-11-13	Brann

**Under inlämning*

Marknadsutsikter för Kancera AB:s produkter

Detta kapitel är under uppdatering.



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