

Kanceras läkemedelsprojekt

Maj 2019

Kancera AB (publ.), org.nr. 556806-8851

Innehållsförteckning

Detta är Kancera	3
Viktiga händelser i korthet.....	4
Kanceras projektportfölj	6
Fractalkine-projektet.....	8
ROR-projektet	12
PFKFB3-projektet	14
HDAC-projektet.....	16
Patentportfölj och immateriella rättigheter.....	18
Marknadsutsikter för Kanceras produkter	21



Detta är Kancera

Kancera utvecklar läkemedel mot cancer och inflammatoriska sjukdomar.

Kancera AB utvecklar läkemedel mot cancer och inflammatoriska sjukdomar i laboratorier i Karolinska Institutet Science Park i Stockholm och sysselsätter cirka 15 personer. Aktien handlas på NASDAQ First North Premier. Antalet aktieägare uppgick per den 28 mars 2019 till cirka 7400. FNCA Sweden AB är bolagets Certified Adviser. FNCA kan nås på info@fnca.se samt på 08-528 00 399. MD PhD Charlotte Edenius, MD PhD Anders Gabrielsen, Professor Carl-Henrik Heldin samt Professor Håkan Mellstedt är alla vetenskapliga rådgivare samt styrelsemedlemmar i Kancera AB.

Affärsmodell

Att utveckla patentskyddade läkemedel, som kan förlänga liv och minska vårdkostnader, för försäljning till internationell läkemedelsindustri och vidare klinisk prövning.

Utlicensiering av läkemedelskandidater förväntas ske mot delbetalningar vid signatur och milstolpar i produktutveckling (typiskt sett vid inledning av klinisk fas I, II, III och vid registrering) samt royaltyintäkter.

Historik

Under 2006 avknoppades Pharmacias och Biovitrams enhet för utveckling av läkemedelskandidater till bolaget iNovacia. Under 2008 startade iNovacia läkemedelsutveckling i samarbete med forskare vid Karolinska Institutet.

I maj 2010 bildade forskare från cancercentrum Karolinska, iNovacia AB och en grupp privata investerare Kancera AB genom tillskott av kapital och två läkemedelsprojekt inom cancer.

NASDAQ godkände Kancera AB för upptagande till handel på First North med första handelsdag den 25 februari 2011. I mars 2013 förvärvade Kancera AB ett komplett utvecklingslaboratorium för läkemedel från sitt nu avvecklade dotterbolag iNovacia AB varefter läkemedelsutveckling sker i egen regi inom Karolinska Institutet Science Park, Stockholm. Inför byte av segment för notering från Nasdaq First North till Nasdaq First North Premier, vilket skedde den 28 oktober 2016, bildades dotterbolaget Kancera Förvaltning AB varefter Kancera AB fr.o.m. andra kvartalet 2016 övergick till redovisning i enlighet med IFRS i Koncernen och RFR2 i Moderbolaget samt i enlighet med årsredovisningslagen.

Kommande rapporttillfällen samt årsstämma

Årsstämma 2019	27 maj 2019
Delårsrapport januari-juni 2019	23 augusti 2019
Delårsrapport januari-september 2019	22 november 2019
Bokslutskommuniké januari-december 2019	21 februari 2020

Viktiga händelser i korthet

Senaste 12 månaderna

Blockerare av Fractalkine-receptorn

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

- 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 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 förlängd skydd för ett framtida läkemedel. Vidare har två beredningar av KAND567 utvecklats vilka kan utgöra grunden för två oberoende produkter.
- Kancera 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 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 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.
- Kancera meddelar 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.
- 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 Fractalkine-systemet, såsom KAND567, kan komma att spela en roll i framtida behandlingar av dessa sjukdomar.

Senaste händelser

- Kancera har meddelat att Läkemedelsverket och etisk kommitté har godkänt ansökan om Fas Ib-studie med läkemedelskandidaten KAND567. Ett tillägg kommer lämnas in till Läkemedelsverket avseende kompletterande uppgifter kring en standardiserad metod för

intravenös tillförsel av KAND567. Efter godkännande av detta tillägg kan studien starta vilket beräknas ske i juni

- Kancera har rapporterat att bolagets projektportfölj ytterligare förstärkts genom nominering av läkemedelskandidaten KAND145. KAND145, som täcks av en patentansökan från juli 2018, utgör tillsammans med den kliniska läkemedelskandidaten KAND567 grunden till ett nytt koncept för behandling av akut och kronisk inflammation.

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.

- 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.

- 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.
- Kancera 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

Kanceras projektportfölj omfattar fem läkemedelsprojekt. Ett projekt befinner sig i klinisk fas och fyra i preklinisk fas.

Kancera utvecklar läkemedel som motverkar skador vid akut och kronisk inflammation. Fractalkine-blockeraren KAND567 utvecklas i första hand för att effektivt och selektivt minska inflammationen i hjärta och kärl efter en hjärtinfarkt och förväntas under 2019 ta steget in i en klinisk fas II-studie. Eftersom vetenskapliga studier har påvisat förhöjda nivåer av fractalkine inte bara i samband med hjärtinfarkt, utan även vid inflammationssjukdomar och vissa former av cancer finns flera möjliga utvecklingsmöjligheter för en fractalkine-blockerare som KAND567.

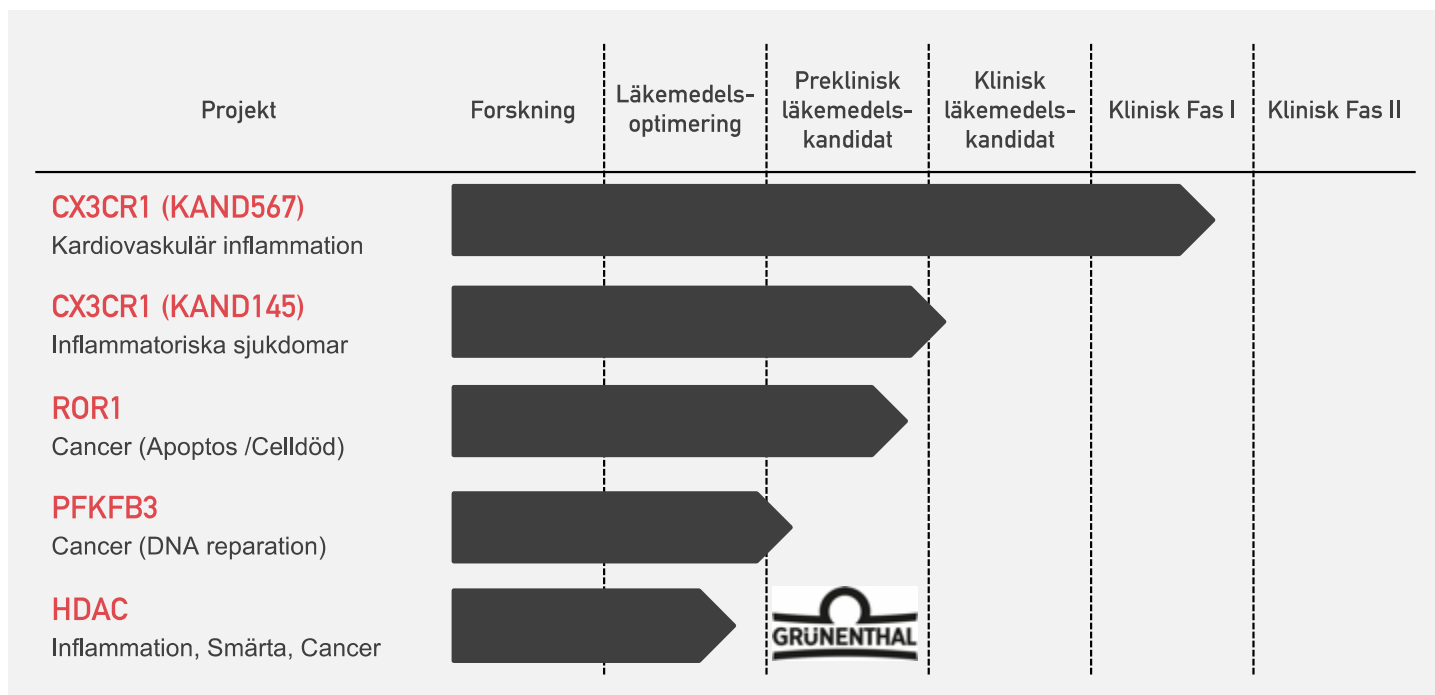
2018 inleddes med att Kanceras första kliniska studie i friska frivilliga rapporterades och avslutades med ett avtal mellan Kancera och läkemedelsbolaget Grünenthal om den vidare utvecklingen av Kanceras HDAC-projekt inom nervinflammation.

Under första halvåret 2019 genomförs den andra fas I-studien för att fastställa intravenös doseringsstrategi in för den planerade Fas IIa-studien i hjärtinfarktpatienter.

Målet för utvecklingen av Kanceras produktportfölj de närmaste 12-24 månaderna är att:

- genomföra klinisk fas IIa-studie av KAND567 mot inflammations-skador vid hjärtinfarkt
- avancera Kanceras andra läkemedelskandidat KAND145 genom klinikförberedande utvecklingssteg.
- utvärdera möjligheter att expandera indikationsområdet för KAND567 och KAND145 inom inflammatoriska nischsjukdomar och cancer.





Projekt i klinisk fas

- Blockerare av fractalkinereceptorn CX3CR1. Kancera utvecklar de småmolekylära läkemedelskandidaterna KAND567 och KAND145 (den senare i sen preklinisk fas), som båda blockerar receptorn för fractalkine, och därmed specifika delar av immunsystemet. Den första indikationen för Kanceras fractalkineblockerare är behandling mot hjärtskada efter hjärtinfarkt. Expansionsmöjligheter för blockerare av fractalkinesystemet utvärderas även inom inflammatoriska sjukdomar och cancer.

Projekt i preklinisk fas

- Kanceras HDAC-projekt utvärderas och utvecklas i partnerskap med Grünenthal inom nervinflammation och smärta.
- ROR-hämmare för behandling av cancer. Hämmare av ROR omprogrammerar cancerceller så att de destruerar sig själva. ROR-hämmare har i laboratoriet visat sig fungera på celler från både solida tumörer och blodcancer (leukemi och lymfom).
- PFKFB3-hämmare för behandling av cancer. Hämmare av PFKFB3 stryper energitillförseln till solida tumörer, samt minskar cancercellers förmåga att reparera sitt DNA vilket tillsammans kan öka tumörens känslighet för andra cancerterapi.

Fractalkine-projektet

Styr immunsystemet mot inflammation och cancer.

Egenskap	Summering av Target Product Profile (TPP)
Primär indikation	Akuta inflammatoriska skador på hjärtat efter behandling av hjärtinfarkt
Sekundär indikation	Inflammatoriska hjärtmuskelsjukdomar
Behandlingsregim	Intravenös behandling vid akut behandling Oral behandling för kroniska tillstånd
Biomarkör	<i>Hjärtinfarkt:</i> ECG <i>Inflammatoriska hjärtmuskelsjukdomar:</i> Inflammatoriska biomarkörer
Produktdifferentiering	Ökat skydd mot hjärtskador jämfört med dagens behandling av hjärtinfarkt

I samband med hjärtinfarkt uppträder en vävnadsdöd som orsakas av inflammationsprocesser som Kancera har visat positiva effekter mot i sjukdomsmodeller med en så kallad fractalkine-blockerare, KAND567. Resultaten från en nyligen avslutad klinisk Fas I-studie konfirmerar att KAND567 också blockerar fractalkinesystemet i människa vid doser som tolereras väl hos friska försökspersoner. Därmed ser bolaget en stark grund för vidare utveckling av KAND567 i kliniska fas II-studier mot inflammatoriska sjukdomar, inklusive hjärtinfarkt.

Hjärtinfarkt är fortfarande en av de vanligaste orsakerna till livshotande kronisk sjukdom. Samtidigt är bristen på innovation och nya läkemedel inom området stor. Ny kunskap pekar nu på att akut hjärtinfarkt startar en överreaktion i immunsystemet som leder till inflammation i hjärtmuskeln med ansamling av specifika immunceller (lymfocyter). Det har också visats att detta korrelerar med försämrade möjligheter för kroppen att läka ut skadan och ökad risk för akuta komplikationer, kronisk hjärtsjukdom och död. En signifikant andel av de ansamlade immuncellerna i det skadade området bär just fractalkine-receptorn. KAND567 som har kapacitet att blockera

fractalkinereceptorn och ansamlingen av dessa immunceller förbereds således nu för en klinisk fas II-studie som skall pröva en helt ny behandlingsstrategi för att skydda hjärtats funktion.

Vetenskapliga studier har visat att liknande immunologiska överreaktioner avseende fractalkine-systemet ligger bakom flera former av inflammationssjukdomar. Vidare stödjer forskningsstudier i sjukdomsmodeller att fractalkinesystemet är involverat i vissa tumörsjukdomar, bl.a. bröst-, äggstocks-, prostata- och bukspottskörtelcancer. Detta gör att det finns betydande expansionsmöjligheter för Kanceras fractalkine-plattform. För att tillvarata dessa möjligheter har Kancera fortsatt arbetet med att identifierat ytterligare substanser med syfte att kunna utveckla flera läkemedelsprodukter inom olika sjukdomsområden. Denna forskning har bl.a. resulterat i ytterligare en läkemedelskandidat, KAND145, som täcks av en av Kanceras tre nya patentansökningar under 2018.

Kanceras huvudsakliga resurser investeras nu i utvecklingen av läkemedelskandidater som kan stoppa inflammationer på ett nytt och effektivt sätt där KAND567 kommit längst och är på väg in i en första studie på patienter med akut hjärtinfarkt.

Händelser under 2018 och 2019 fram till rapportdatum

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

Kancera 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 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 meddelar start av klinisk biomarkörstudie inom Fractalkine-projektet**

Kancera 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 Fractalkine-projektet**

Kancera 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. Med två oberoende produkter (KAND567 samt en framtida ny läkemedelskandidat), som skyddas av separata patentansökningar, stärks Kanceras möjligheter ytterligare att kommersialisera fractalkine-projektet inom flera sjukdomsområden som t.ex. kardiovaskulär sjukdom, inflammation och cancer.

- **Planering för klinisk studie på patienter med hjärtinfarkt**

Kancera 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 Fractalkine-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.

- **Vinnova projekt slutfört**

Inom indikationen cancer har Fractalkine-projektet 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.

Laborariestudier har dock visat att KAND567 och Fractalkine-systemet kan hämma reparationsenzymer 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.

- **Kancera har tilldelats EU-finansiering för forskning om Fractalkine-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 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**

Effektstudien visade att lägre doser än förväntat ger en signifikant hjärtskyddande effekt.

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

Kancera 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 Fractalkine-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 Fractalkine-systemet, såsom

KAND567, kan komma att spela en roll i framtida behandlingar av dessa sjukdomar.

Kancera har meddelat att Läke­me­dels­ver­ket och etisk kommittee har godkänt ansökan om Fas Ib-studie med läke­me­dels­kand­i­da­ten KAND567. Ett tillägg kommer lämnas in till Läke­me­dels­ver­ket avseende kompletterande uppgifter kring en standardiserad metod för intravenös tillförsel av KAND567. Efter godkännande av detta tillägg kan studien starta vilket beräknas ske i juni

- **Kancera nominerar KAND145 som ny läke­me­dels­kand­i­dat**

Kancera har rapporterat att bolagets projektportfölj ytterligare förstärkts genom nominering av läke­me­dels­kand­i­da­ten KAND145. KAND145, som täcks av en patentansökan från juli 2018, utgör tillsammans med den kliniska läke­me­dels­kand­i­da­ten KAND567 grunden till ett nytt koncept för behandling av akut och kronisk inflammation.



ROR-projektet

Omprogrammerar cancer till att självdestrueras.

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><i>Effekt:</i> Induktion av tumörselektiv celldöd i blod, benmärg och lymfa av blodcancer samt vid olika solida tumörer ger förutsättning till komplett remission</p> <p><i>Säkerhet:</i> ROR1 finns främst i cancerceller varför en ROR1 riktad behandling bör ge en lägre nivå av biverkan än brett verkande läkemedel</p> <p><i>Ny verkningsmekanism:</i> Addera effekt till existerande läkemedel</p>

Blockering av ROR1 leder cancer till själveliminering

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 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 Kanceras läkemedelskandidat.

Första indikation är B-cellslymfom

Kanceras 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. Kanceras 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.

Målet är att bryta cancerens resistens

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.

Andra generationens ROR-hämmare

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 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 Kanceras 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 Kanceras 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 och 2019 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.

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><i>Effekt:</i> Synergistisk effekt med PARP-hämmare, strålning eller kemoterapi</p> <p><i>Säkerhet:</i> 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><i>Ny verkningsmekanism:</i> 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 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).

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 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 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 Kanceras patentsökta substans KAN0438757 den skada som strålning orsakar i cancercellerna. Dessa resultat stödjer Kanceras 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 cancerna 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 cancern som utsätts för gammastrålning (och kemoterapi) än för den friska cellen som utsätts för solens strålar. Den upptäckt som Kancera nu har gjort tillsammans med Prof. Thomas Helledays forskargrupp pekar just på att Kanceras PFKFB3 hämmare uppfyller dessa önskemål.

Av de olika möjligheterna att angripa cancerns 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 Kanceras 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 inte kunnat påvisa den önskade effekten på DNA reparation som Kanceras PFKFB3 hämmare uppvisar.

Händelser under 2018 och 2019 fram till rapportdatum

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

Kancera har meddelat att artikeln med titeln "Targeting PFKFB3 radiosensitizes cancer cells and suppresses homologous recombination" har publicerats av forskare från Karolinska Institutet och Kancera i tidskriften Nature Communications.

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 cancern motstår strålbehandling. Upptäckten visar att det sker genom att PFKFB3 binder till cancerns 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 cancern i kombination med strålning. Forskarna kunde visa i laboratoriet att cancerns förmåga att reparera sin arvsmassa och överleva stoppades av denna kombination medan friska celler inte påverkades av KAN0438757.

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

HDAC-projektet

Verkar mot inflammation och cancer genom att styra cellers förmåga att vandra i kroppen.

Egenskap	Summering av Target Product Profile (TPP)
Primär indikation	Neuroinflammation och smärta (samarbete med läkemedelsbolaget Grünenthal)
Sekundär indikation	Glioblastom
Administration	Peroral
Produktdifferentiering	<p><i>Effekt:</i> a) Ny verkningsmekanism som i kombination med andra läkemedel kan ge ökad effekt mot immunceller och cancercellers förmåga att dela/vandra b) Under utredning: Småmolekylär immunstimulerande effekt mot cancer</p> <p><i>Säkerhet:</i> grad av På grund av hög grad av selektivitet för HDAC-familjen förväntas en lägre mag-tarmpåverkan jämfört med mindre selektiva HDAC-hämmare som idag finns i klinisk utveckling</p>

Kanceras HDAC-projekt utvärderas och utvecklas partnerskap med Grünenthal inom nervinflammation och smärta. Vidareutveckling av dessa substanser mot cancer kan ske efter överenskommelse med Grünenthal. Kancera har därutöver behållit rättigheter att utveckla ytterligare en serie av HDAC-hämmare mot cancer.

HDAC6-hämmare som cancer-target

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.

Det finns idag fem HDAC-hämmare på marknaden för behandling av Akut Myeloid 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. Kanceras 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.

Kanceras 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 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. Kanceras 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 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 i samarbete med Grünenthal möjligheter att exploatera substansen mot flera sjukdomar i hjärnan, inklusive neuropatisk smärta och hjärntumör (glioblastom). 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 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 meddelade idag 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.

Patentportfölj och immateriella rättigheter

Patentarbetet är en integrerad del av verksamheten, och bygger på omfattande erfarenhet av att etablera och genomföra patentstrategier.

Grunden för de kommersiella möjligheterna för nya läkemedel är ett brett patentskydd. Patentarbetet är en viktig och integrerad del av Kanceras verksamhet, särskilt i de tidiga prekliniska faserna. Kanceras ledning har stor erfarenhet av att etablera patentstrategier och bygga konkurrenskraftiga patentportföljer även i högt konkurrensutsatta områden.

För Kanceras projekt utvecklas patentstrategier och patentportföljer tillsammans med internationellt etablerade patentbyråer. Tidsplaner för första patentansökan bestäms från fall till fall beroende på eventuell aktivitet från konkurrenter. När Kancera

avytttrar läkemedelskandidater sker en förhandling om bolagets patent eller patentansökningar skall licensieras ut eller säljas, direkt eller genom option.

Kancera har för närvarande 12 patentfamiljer för småmolekylära substanser: Fyra för Fractalkine-blockerare, två för ROR-hämmare, tre för PFKFB3-hämmare och tre för HDAC6-hämmare. Utöver dessa har Kancera två patentfamiljer som täcker antikroppar mot ROR1. Dessa utvecklas dock ej kommersiellt för närvarande.

Kanceras patentportfölj redovisas i tabellen på de följande två sidorna.



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 Indien Japan Kina SydKorea	PCT/EP2017/067262	2017-07-10	Brann
ROR1	Antikroppar från mus	Beviljat patent i: Europa Kina USA Patentansökan i: Indien	PCT/EP2010/007524	2010-12-10	Novitas Patent

Projekt/ Patentfamilj	Beskrivning	Status	Ansöknings/Patent- nummer	Ansöknings- datum	Patentbyrå
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 USA Ryssland Sydkorea Hongkong	PCT/EP2016/077914	2016-11-16	Brann
HDAC6	Substanspatent 3	Patentansökan i: Europa	18205819.8.	2018-11-13	Brann

Marknadsutsikter för Kanceras produkter

Kanceras projekt adresserar medicinska behov inom inflammation och cancer på en växande marknad. Accelererad prövning av nya läkemedel mot livshotande sjukdomar bidrar till ökat antal godkända läkemedel.

2017 var ett starkt år för branschen med en 19% ökning av Biotechindex på Nasdaq. Denna trend fortsatte under det första tre kvartalen 2018 varefter aktiemarknaden sjönk generellt och signifikant under det fjärde kvartalet. Under början av 2019 har dock aktiemarknaden återhämtat sig och Biotech index internationellt gick upp 18% under de första två månaderna under 2019. Antalet förvärv och den samlade storleken av dessa har varit jämförbara under perioden 2016-18. IPO marknaden liksom venture-investeringar i tidiga FoU bolag fortsätter att vara stark.

I PWCs rapport Global Pharma & Life Sciences Deals Insights Year-end 2018, kommenterar Glenn Hunzinger, US PLS Deals Leader, PwC, "vi förväntar oss att 2019 blir ett robust år för M&A i biotechsektorn eftersom de underliggande marknadskrafterna aldrig har varit bättre". Marknaden för börsintroduktioner och investeringar av riskkapital i tidig R&D fortsätter vara stark.

Ökande antal godkända läkemedel

Under 2018 godkände den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA 84 nya läkemedel varav 42 av en helt ny klass. Den amerikanska läkemedelsmyndigheten (FDA), godkände 60 nya läkemedel under 2018 vilket överträffar 2017 års rekordnotering på 46 läkemedel. Småmolekylära läkemedel dominerar fortfarande med 38 godkända läkemedel jämfört med 17 proteinläkemedel. En signifikant andel av nya godkända läkemedel har dragit nytta av de europeiska och amerikanska läkemedelsmyndigheternas (EMA respektive FDA) erbjudande om accelererad prövning och stärkt rådgivning riktad till projekt som kan förbättra vården av livshotande sjuka.

Kancera har bidragit till utvecklingen av ett av de småmolekylära läkemedel som godkändes under 2017, Enasidenib mot akut myeloid leukemi (AML)

som också erhöll en accelererad prövning av FDA. Kanceras prestation i denna utveckling var att som betald konsultfirma utveckla den kemi som ligger till grund för läkemedlet som marknadsförs av Agios Inc. and Celgene Inc. Under 2018 ingick Kancera optionsavtal med Grünenthal om utveckla ytterligare ett småmolekylärt läkemedel, denna gång mot nervinflammation och smärta. Projektet ligger ännu i tidig preklinisk fas.

Kanceras 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 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 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 effektiv klinisk utveckling. En snabb och lyckosam övergång från Kanceras preklinik och tidiga kliniska utveckling till partnerns vidare registreringsgrundande kliniska utveckling ökar också sannolikheten för att tidsplanen avseende milstolpebetalningar till Kancera hålls.

Synergi mellan biotech och läkemedelsbolag

Det finns flera anledningar till att utvecklingsprojekt i sen preklinisk eller tidig klinik 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 förödande 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 Kanceras läkemedelskandidater drivs av ett medicinskt behov att effektivisera bekämpningen av inflammationssjukdomar, däribland kardiovaskulär inflammation, och cancer.

Kanceras kliniska utveckling mot inflammatoriska sjukdomar

Kanceras kliniska läkemedelskandidat och blockerare av fractalkine-systemet (KAND567) har visat en potent effekt mot såväl akuta som kroniska inflammatoriska tillstånd. Andra har visat att blockering av fractalkine-systemet är ett effektivt sätt att behandla autoimmuna inflammatoriska i människa. Sammantaget innebär det att Kancera står inför möjligheten att utveckla denna typ av läkemedel mot en rad olika sjukdomar, akuta och kroniska, stora folksjukdomar och nisch-sjukdomar.

För en sådan långsiktig expansion behövs flera läkemedelskandidater som kan möta olika tekniska och kommersiella villkor, däribland det faktum att produkter som omsätts i stora volymer (t.ex. mot kardiovaskulär inflammation) prissätts annorlunda än produkter mot nischindikationer som omsätts i mindre volymer. Det är mot denna bakgrund som vi ser en stor fördel att nu ha två läkemedelskandidater i fractalkine-projektet: KAND567 samt KAND145. Den första indikationen för KAND567 är kardiovaskulär inflammation i samband med hjärtinfarkt. Beslut har ännu inte tagits vad gäller första indikation för KAND145.

Hjärtinfarkt är fortfarande den drivande orsaken till hjärtsvikt och för tidig död vilket även innebär de största kostnaden för samhället av alla sjukdomar. T.ex. väntas läkemedelskostnaderna för behandling av hjärtsvikt öka med 15% per år till 2026 upp till 16 miljarder USD.

Global data för hjärtsvikt finns på följande webbsida:

<https://www.globaldata.com/store/report/gdhc146pi-dr--pharmapoint-heart-failure-global-drug-forecast-and-market-analysis-to-2026/>

Hjärtinfarkt drabbar cirka 7 miljoner människor årligen världen över. Cirka 25% av dessa drabbas av ytterligare en allvarlig hjärtkärlhändelse eller dör inom fem år från första infarkten. Det medicinska behovet är således mycket stort. Trots det utvecklas få nya läkemedel inom hjärt-kärlområdet. Detta stora gap mellan behov och innovation är sannolikt till största del beroende av att det har saknats kunskap om de faktorer i sjukdomen som driver på komplikationerna. Ny kunskap (som bl.a genererats av CANTOS-studien: N Engl J Med 2017; 377:1119-1131) visar att inflammation och det medfödda immunsystemet är en sådan underskattad sjukdomspådrivande faktor under den kroniska fasen efter hjärtinfarkt. Under den akuta fasen efter hjärtinfarkt har en mer grundvetenskaplig studie i över 1300 STEMI-patienter (ST-elevation Myocardial Infarction vilket är en stor infarkt i vänstra hjärtkammaren) visat att fractalkine-systemet är nära kopplat till komplikationsrisk och överlevnad (Hazard ratio 2,4: J Clin Invest. 2015;125(8):3063–3076). Att hjärta och kärl kan skyddas genom blockad av fractalkine-systemet genom behandling med KAND567 har också visats av Kancera i flera sjukdomsmodeller.



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