

Kanceras läkemedelsprojekt

November 2019

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

Innehållsförteckning

Detta är Kancera	3
Viktiga händelser i korthet.....	4
Läkemedelsutveckling.....	7
Fractalkine-projektet.....	9
ROR-projektet	10
PFKFB3-projektet	12
HDAC-projektet.....	14
Patentportfölj och immateriella rättigheter.....	16
Marknadsutsikter för Kanceras produkter	19

Detta är Kancera

Kancera utvecklar läkemedel mot inflammatoriska sjukdomar och cancer.
KAND567 mot klinisk fas II-studie i hjärtinfarktpatienter.

Kancera utvecklar läkemedel som motverkar skador vid akut och kronisk inflammation. Fractalkinblockeraren KAND567 utvecklas i första hand för att effektivt och selektivt minska inflammationen i hjärta och kärl efter en hjärtinfarkt och Kancera planerar att under andra kvartalet 2020 ansöka om tillstånd för en klinisk fas II-studie. Eftersom vetenskapliga studier har påvisat förhöjd aktivitet för fractalkinsystemet inte bara i samband med hjärtinfarkt, utan även vid inflammationssjukdomar och vissa former av cancer, finns flera möjliga utvecklingsmöjligheter för Kanceras fractalkinblockerare KAND567 och KAND145.

Kancera AB bedriver forskning och utveckling 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 30 september 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 normalisera liv och minska vårdkostnader för försäljning till internationell läkemedelsindustri och vidare klinisk utveckling och marknadsföring.

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.

Bakgrund

Kanceras team har lång erfarenhet av läkemedelsforskning från upptäckter av nya sjukdomsprocesser till klinisk utveckling inom AstraZeneca, Biovitrum (tidigare Pharmacia) och Karolinska Institutet. Kancera har i huvudsak fokuserat på inflammatoriska sjukdomar och cancer både för egen läkemedelsutveckling och som forskningskonsulter. Som forskningskonsulter har Kanceras team utfört projekt åt både läkemedelsbolag och biotechbolag i USA och i Europa. Bland dessa uppdrag finns utveckling av den kemi som lade grunden till Enasidenib, ett läkemedel som sedan 2017 marknadsförs av amerikanska läkemedelsbolaget Celgene för behandling av lymfom (AML). 2018 slöts avtal med tyska läkemedelsbolaget Grünenthal om utveckling av Kanceras HDAC-hämmare för behandling av nervinflammation och smärta.

Kanceras längst utvecklade läkemedelskandidat KAND567 bygger på forskning som belönades med Nobelpriset i Fysiologi eller Medicin 2019, dvs kunskapen om hur celler känner av och anpassar sig till tillgång på syre. Den anpassningen omfattar t.ex. hur immunreaktioner styrs genom fractalkinsystemet som läkemedelskandidaterna KAND567 och KAND145 verkar genom.

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 varefter läkemedelsutveckling sker i egen regi inom Karolinska Institutet Science Park, Stockholm. I samband med notering på listan Nasdaq First North Premier 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.

Viktiga händelser i korthet

Senaste 12 månaderna

Blockerare av Fractalkine-receptorn

Kancera utvecklar de småmolekylära läkemedelskandidaterna KAND567 och KAND145, som båda blockerar fractalkinreceptorn och därmed specifika delar av immunsystemet. Den första indikationen för Kanceras fractalkinblockerare är behandling mot hjärtskada efter hjärtinfarkt. Expansionsmöjligheter för blockerare av fractalkinsystemet utvärderas även inom inflammatoriska sjukdomar och cancer..

- 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 uppnåtts 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.
- 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.
- Kancera meddelar start av klinisk Fas Ib-studie av KAND567. Den kliniska Fas Ib-studien av intravenös tillförsel av KAND567 har påbörjats och planeras att slutföras under tredje kvartalet 2019. KAND567 har tidigare visats vara väl tolererad och ha goda farmakokinetiska egenskaper vid peroral tillförsel i 62 friska individer.
- Kancera meddelade att European Society of Cardiology valt ut Kanceras forskning för dess "outstanding quality" vilket innebär en muntlig presentation som del av sessionen för "Nya behandlingar av akuta hjärttillstånd" vid det stora mötet ESC 2019 i september.
- Kancera meddelade den 20 juni positiva interimresultat och en mindre försening av pågående klinisk Fas Ib-studie av KAND567. Kancera meddelar idag positiva interimresultat från den pågående Fas Ib-studien av KAND567 vilken syftar till att studera en infusionslösning

av läkemedelskandidaten i friska försökspersoner. Den första explorativa delen av studien visar att KAND567 har en god säkerhetsprofil vid kortare tids infusion och att den beräknade effektiva plasmakoncentrationen kan uppnås enligt plan. I den efterföljande delen av studien observerades dock en lokal irritation vid infusionsstället vid längre tids infusion. För att uppnå erforderlig tolerabilitet vid längre tids infusion kommer förhållandet mellan infusionshastighet och koncentration av KAND567 i infusionslösningen behöva justeras. En sådan justering är möjlig inom ramarna för det godkända studieprotokollet. Fortsatt dosering förutsätter ett formellt godkännande från Läkemiddelsverket, för vilket handläggningstiden normalt är trettio dagar. Således bedömer Kancera att studien kan slutföras under oktober med rapportering av resultaten under november i år. Bolagets tidigare bedömning var att studien skulle kunna slutföras senast i september 2019.

- Kancera AB meddelar idag att två patentansökningar inom fractalkineprojektet nu går in i internationell fas. Patent-ansökningarna omfattar dels en ny produktionsmetod och dels en ny serie av blockerare av fractalkinesystemet, inklusive KAND145.
- Kancera AB meddelar att bolagets kliniska Fas Ib-studie åter har startat enligt plan med målet att rapportera studien under november månad 2019.

Senaste händelser

- Kancera meddelade att en vidareutvecklad doseringsstrategi för KAND567 avses införas vilket innebär adderad försening av fas 1b-studien. Den nya doseringsstrategin är i överensstämmelse med klinisk praxis för hjärtskyddande behandling av patienter med infarkt. Erhållna resultat från fas 1-studierna stödjer att en sådan dosering ger önskad effekt och tolerabilitet.
- Kancera presenterade nya forskningsresultat om sin läkemedelskandidat KAND567 på

världens största hjärtkongress, som är ett samarrangemang mellan ESC-kongressen och World Congress of Cardiology, Kanceras forskningsresultat bedömdes av ESC vara av "outstanding quality" och valdes av denna anledning ut för presentation under den centrala sessionen för vetenskapliga framsteg inom området "akuta kranskärllsjukdomar". Resultaten visar att Kanceras läkemedelskandidat KAND567 har en antiinflammatorisk effekt som skyddar hjärtat och blodkärlen från skador i samband med hjärtinfarkt respektive åderförkalkning. [Klicka här för att se en video på hela presentationen.](#)

- Kancera har beskrivit betydelsen av Nobelpriset 2019 i Fysiologi eller Medicin för Kanceras läkemedelsforskning (se <http://kancera.com/sv/press-swedish/nyheter/nobelpriset2019/>)
- Kancera har meddelat avsikt att genomföra det sista steget i fas Ib-studien av läkemedelskandidaten KAND567 i Finland istället för som tidigare planerat i Sverige. Kancera ansökte i augusti 2019 om tillstånd från svenska Läkemiddelsverket att ändra doseringsstrategin i studien för att möjliggöra en för patienterna optimal dosering. Läkemiddelsverket har meddelat att myndigheten önskar kompletterande information och en ny ansökan om tillstånd att fortsätta studien. Kancera har sammanställt den begärda informationen och förberett en ny ansökan, men för att upprätthålla tidsplanen för fas IIa-studien väljer bolaget att ansöka om att genomföra den sista delen av fas Ib-studien i Finland. Bolaget bedömer att detta möjliggör att fas Ib-studien slutförs med oförändrad budget under första kvartalet 2020. Den tidigare kommunicerade planen att ansöka om tillstånd för en fas IIa-studie under det andra kvartalet 2020 är därmed oförändrad.

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

Kanceras HDAC-projekt utvärderas och utvecklas i partnerskap med Grünenthal inom nervinflammation och smärta.

- 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.
- Kancera har meddelat en ny patentstrategi inom samarbetet med Grünenthal för utveckling av HDAC-hämmare för behandling av smärta och inflammation. Det innebär närmast att en patentansökan dras tillbaka kring en serie HDAC-hämmare för att i ett senare skede skicka in en ny kompletterad ansökan. Gällande samarbetsavtal har kompletterats i enlighet med denna nya strategi för att båda parter ska få del av fördelarna av denna reviderade patentstrategi.

Läkemedelsutveckling

Kanceras läkemedelsutveckling uppmärksammas internationellt genom kommersiellt samarbete samt nominering för utomordentligt hög vetenskaplig kvalitet

I december 2018 inleddes samarbete med tyska läkemedelsbolaget Grünenthal baserat på Kanceras prekliniska HDAC-projekt för utveckling av nya läkemedel mot nervinflammation och smärta. Under september 2019 bjöds Kancera in till årets största hjärtkongress för att presentera KAND567 under den centrala sessionen för vetenskapliga framsteg inom området "akuta kranskärslsjukdomar" med motivet att resultaten håller utomordentligt hög vetenskaplig kvalitet.

Läkemedelskandidaten KAND567 förbereds nu för en klinisk fas II-studie som skall pröva en helt ny behandlingsstrategi för att skydda hjärtats funktion och rädda liv efter infarkt. Trots att hjärtinfarkt fortfarande är en av de vanligaste orsakerna till livshotande kronisk sjukdom är bristen på innovation inom området stor, tills nu.

Ny kunskap pekar på att en överreaktion från immunsystemets sida ligger bakom flera typer av hjärt-kärlsjukdomar och att KAND567 kan blockera denna sjukdomsprocess. Eftersom vetenskapliga studier också har visat att liknande immunologiska överreaktioner ligger bakom flera former inflammationssjukdomar och viss cancer finns betydande expansionsmöjligheter för Kanceras fractalkinblockerande läkemedelskandidater.

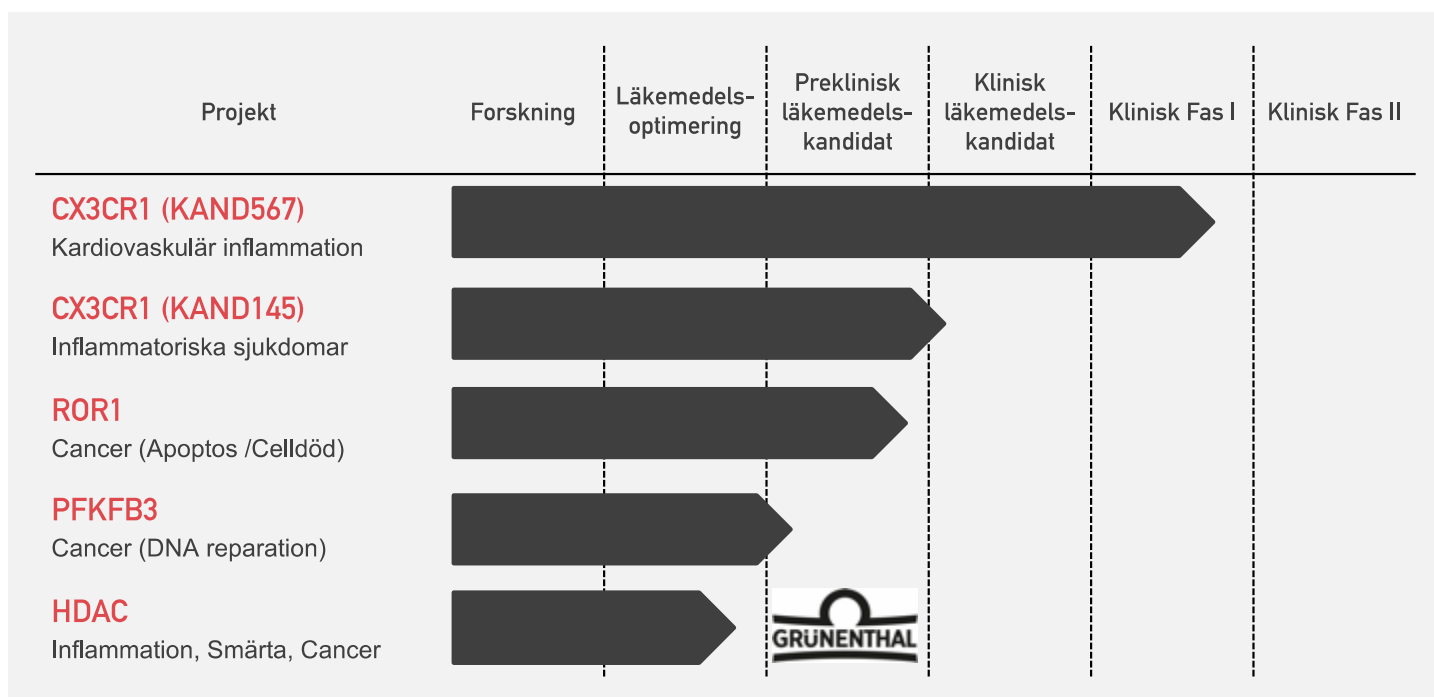
2018 inleddes med att Kanceras första kliniska studie med KAND567 i friska försökspersoner rapporterades.

Under första halvåret 2019 inleddes den andra fas I-studien (fas Ib) med KAND567 för att fastställa intravenös doseringsstrategi inför den planerade fas IIa-studien i hjärtinfarktpatienter. Den första explorativa delen av fas Ib-studien visar att KAND567 har en god säkerhetsprofil vid kortare tids intravenös infusion och att den beräknade effektiva plasmakoncentrationen kan uppnås enligt plan.

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

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





Kancera har fem läkemedelsprojekt i portföljen. Kanceras huvudsakliga resurser investeras i de två Fractalkinprojekten. Den vidare utvecklingen av HDAC-projektet externfinansieras genom avtal med läkemedelsbolaget Grünenthal. PFKFB3-projektet finansieras genom ett EU Horizon2020 projekt och ROR1 huvudsakligen genom akademiska samarbeten.

Projekt i klinisk fas

- Blockerare av fractalkinreceptorn CX3CR1. Kancera utvecklar de småmolekylära läkemedelskandidaterna KAND567 och KAND145, som båda blockerar fractalkinreceptorn och därmed specifika delar av immunsystemet. Den första indikationen för Kanceras fractalkinblockerare är behandling mot hjärtskada efter hjärtinfarkt. Expansionsmöjligheter för blockerare av fractalkinsystemet 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.

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 tumörsektiv 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 Richter´s syndrom bär på ROR1 hos en majoritet av undersökta patienter. Kancera har även visat att bolagets ROR1 hämmare dödar cancerceller som representerar Richters syndrom och uttrycker ROR-1.

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

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.

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

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 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 utsatts för gammastrålning (och kemoterapi) än för den friska cellen som har utsatts 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 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 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.

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.

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 11 patentfamiljer för småmolekylära substanser: Fyra för Fractalkine-blockerare, två för ROR-hämmare, tre för PFKFB3-hämmare och två 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	Internationell ansökan	GB1807898.0	2018-05-15	Potter Clarkson
Fractalkine	Substanspatent 3	internationell ansökan	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 Hongkong Patentansökan i: 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 partners 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