

Pressmeddelande den 3 maj 2016

# Delårsrapport för Kancera AB (publ) Kvartal 1 2016

## 1 januari-31 mars 2016

### Perioden januari till mars 2016 i korthet,

- FoU-kostnader för första kvartalet uppgick till 4,2 Mkr (4,2 Mkr).
- Rörelseresultatet för första kvartalet uppgick till -5,1 Mkr (-4,9 Mkr).
- Resultat efter finansiella poster för första kvartalet uppgick till -5,0 Mkr (-4,9 Mkr).
- Resultat per aktie för första kvartalet uppgick till -0,05 kr (-0,05 kr).
- Kassaflödet från den löpande verksamheten för första kvartalet uppgick till -6,3 Mkr (-5,1 Mkr).
- Eget kapital uppgick per den 31 mars 2016 till 17,0 Mkr (22,6 Mkr) eller 0,16 kr (0,22 kr) per aktie. Soliditeten uppgick per den 31 mars 2016 till 70 procent (71 procent).
- Likvida medel uppgick den 31 mars 2016 till 12,1 Mkr (17,8 Mkr).

### Viktiga händelser under perioden

- Kancera meddelade att bolaget genom ett avtal med Humlegården Fastigheter fr.o.m. den 1a januari 2016 förlängt hyresavtalet för bolagets laboratorier inom Karolinska Science Park med tre år.
- Kanceras rapporterade följande uppdatering av bolagets patentportfölj:
  - patent för småmolekyelhämmare av PFKFB3 har godkänts i USA
  - patentansökan har lämnats in för nya kemiska serier i HDAC6-projektet
  - internationell patentansökan har förstärkts med ytterligare högpotenta ROR-hämmare
- Kancera rapporterade att bolaget inom ROR-projektet har utvecklat en ny serie substanser som uppvisar förbättrade läkemedelsegenskaper vilket möjliggör prövning av effekt mot bl.a. solida tumörer i prekliniska studier. Mot bakgrund av dessa resultat koncentrerar Kancera investeringen inom ROR-projektet till småmolekyllära hämmare och avslutar produktutvecklingen av ett ROR-baserat vaccin. Vidare har Kancera rapporterat resultat från Fractalkine-projektet som visar att KAN0440567 efter peroral tillförsel till möss effektivt blockerar funktionen av Fractalkine-receptorn i möss.
- Kancera meddelade att bolaget har planerligt erhållit ytterligare en utbetalning från EU för A-PARADDISE projektet, som syftar till att utveckla läkemedel mot parasitsjukdomar, om 2,8 Mkr under januari månad 2016.

### Viktiga händelser efter rapportperiodens utgång

- Kancera har meddelat att extra bolagsstämma i Kancera AB godkände styrelsens beslut av den 6 april 2016 om nyemissioner av aktier och teckningsoptioner i form av units. Beslutet inkluderar en företrädesemission av aktier och teckningsoptioner (units) ("Nyemissionen"), som vid full teckning tillför Kancera cirka 52 MSEK före emissionskostnader och som vid fullt utnyttjande av teckningsoptionerna tillför Kancera ytterligare 52 - 62 MSEK. Emissionslikviden kommer att användas till Kanceras läkemedelsutveckling, kliniska studier samt till vidareutveckling av Bolagets kapacitet att kommersialisera produkter. Huvuddelen av Kanceras resurser koncentreras nu på att ta minst en av Kanceras läkemedelskandidater inom ROR- och Fractalkineprojekten fram till klinisk prövning mot kronisk lymfatisk leukemi respektive pancreascancer. Parallellt avser Bolaget att validera en breddad användning av läkemedelskandidater från dessa projekt i syfte att påvisa projektens fulla kommersiella potential.
- Kancera har rapporterat att ROR hämmare har prövats mot mänsklig trippelnegativ bröstcancer som överförts till zebrafisk och i dessa försök visat att Kanceras småmolekyllära ROR hämmare både kan minska tumörstorlek och metastasering (spridning) av denna aggressiva tumörform. Vidare rapporterar Kancera att bolagets PFKFB3 hämmare är aktiva i samma modell av trippelnegativ bröstcancer samt att upptäckten att strålning och PFKFB3-hämmare samverkar har patentsökts.
- Kancera har rapporterat att Bolaget mot bakgrund av positiva effektdata i sjukdomsmodeller inom cancer och smärta beslutat att utnyttja bolagets exklusiva option att förvärva Fractalkineprojektet. Förvärvet kommer att genomföras i samband med slutförandet av pågående överföring av resultat och know-how från Acturum och AstraZeneca till Kancera. Betalning för Fractalkineprojektet sker till Acturum Life Science AB i tre delsteg med

sammanlagt 6 miljoner aktier varav den första betalningen förfaller vid inlämnande av ansökan om tillstånd för klinisk prövning och stämmans godkännande. Parallellt avser Bolaget att validera en breddad användning av läkemedelskandidaten från detta projekt (KAN0440567) i syfte att påvisa dess fulla kommersiella potential.

## VD har ordet

Under 2016 har vi rapporterat framsteg i utvecklingen av en ny generation av ROR hämmare med egenskaper som vi bedömer skall möjliggöra effekt mot både lymfom och solida tumörer. En första studie där mänsklig trippelnegativ bröstcancer transplanterats in i zebrafisk visar att ROR-hämmare både kan hämma tumörtillväxten och motverka spridning. Vidare har vi kunnat validera att Kanceras PFKFB3-hämmare kan hämma tumörtillväxten i samma modell.

På patentsidan har vi kompletterat en internationell patentansökan i ROR-projektet med ytterligare cirka 100 utvalda potenta substanser. I USA har en patentansökan för PFKFB3-substanser godkänts. Dessutom har en ny patentansökan lämnats in som täcker uppfinningen att Kanceras PFKFB3 hämmare slår mot cancer genom att öka effekten av strålningsbehandling. I HDAC6-projektet har ytterligare en patentansökan lämnats som omfattar en ny grupp av aktiva substanser vilket tillsammans med en första patentansökan i projektet breddar skyddsomfånget runt våra unika selektiva och effektiva föreningar mot myelom.

Vidare har Kanceras styrelse, mot bakgrund av positiva effektdata i sjukdomsmodeller inom cancer och smärta, beslutat att utnyttja bolagets exklusiva option att förvärva Fractalkineprojektet.

Målet för de närmaste 18-24 månaderna är att ta minst ett av Kanceras läkemedelskandidater inom Fractalkine och ROR-projekten fram till klinisk prövning och därmed första kliniska användning (kronisk lymfatisk leukemi/pancreascancer). Parallellt slutför vi även utvärderingen av en breddad användning av läkemedelskandidater från dessa projekt i syfte att minska risken i den vidare produktutvecklingen och att påvisa projektens fulla kommersiella potential. De operationella målen inkluderar även att leverera läkemedelskandidater från HDAC6 och PFKFB3 projekten.

Mot bakgrund av dessa högt ställda mål har Kanceras styrelse, med stöd av beslut från extrastämman den 22a april 2016, beslutat om nyemission. Beslutet inkluderar en företrädesemission av aktier och teckningsoptioner (units) som vid full teckning tillför Kancera cirka 52 MSEK före emissionskostnader

Med åtta patentfamiljer som tillsammans bygger upp det immateriella skyddet för fyra småmolekylära cancerprojekt ser vi att Kancera har goda möjligheter att omsätta vetenskapliga resultat till kommersiellt attraktiva nya läkemedel mot cancer. Utvecklingen av nya läkemedel är dock biologiskt och tekniskt riskfylld och utmanad av internationell konkurrens.

Föreliggande emission syftar till att lyfta Kanceras cancerprojekt från en lovande utvecklingsfas till att färdigställas för att kunna prövas mot cancer i patienter. Jag är övertygad om att vi kommer att lyckas med detta arbete.

Thomas Olin  
VD Kancera

**Detta är Kancera AB (publ)**

Kancera bedriver utveckling av läkemedel som tar sin start i nya behandlingskoncept och avslutas med försäljning av en läkemedelskandidat till internationella läkemedelsbolag. Kancera bedriver sin verksamhet i Karolinska Institutet Science Park i Stockholm och sysselsätter cirka 13 personer. Aktien handlas på NASDAQ OMX First North. Antalet aktieägare uppgick per den 31 mars 2016 till cirka 7900. Remium Nordic AB är Kanceras Certified Adviser. Professor Carl-Henrik Heldin & Professor Håkan Mellstedt är vetenskapliga rådgivare och styrelseledamöter i Kancera AB.

**Historik Kancera**

Under 2006 avknoppades Pharmacias och Biovitrams enhet för utveckling av läkemedelskandidater till bolaget iNovacia. Under 2008 startade iNovacia utvecklingen av ROR projektet i samarbete med 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: ROR-projektet samt PFKFB3-projektet som initierats av Biovitrum AB. NASDAQ OMX godkände Kancera för upptagande till handel på First North med första handelsdag den 25 februari 2011. I mars 2013 förvärvade Kancera ett komplett utvecklingslaboratorium för läkemedel från sitt nu avvecklade dotterbolag iNovacia AB varefter läkemedelsutveckling sker i egen regi inom Karolinska Institutet Science Park, Stockholm.

## Finansiella utvecklingen i sammandrag

### Finansiell utveckling i sammandrag

<b>Kancera AB</b> <i>tkr (om ej annat anges)</i>	1 jan-31 mars		1 jan-31 dec
	2016	2015	2015
Nettoomsättning	114	10	282
FoU kostnader	-4 249	-4 164	-20 355
Rörelseresultat	-5 055	-4 937	-19 686
Resultat efter finansiella poster	-5 035	-4 918	-19 612
Resultat efter skatt	-5 035	-4 918	-19 612
Kassaflöde från den löpande verksamheten	-6 284	-5 133	-20 658
Resultat per aktie, kr	-0,05	-0,05	-0,19
Likvida medel per balansdagen	12 083	17 809	15 567
<b>Nyckeltal</b>			
Avkastning på eget kapital, %	neg	neg	neg
Avkastning på sysselsatt kapital, %	neg	neg	neg
Soliditet	70%	71%	80%
Antal anställda vid periodens slut	13	10	13
Resultat per aktie, före utspädning, kr	-0,05	-0,05	-0,19
Resultat per aktie, efter utspädning, kr	-0,05	-0,05	-0,19
Eget kapital per aktie, kr	0,16	0,22	0,21
Kassaflöde per aktie, kr	-0,03	-0,05	-0,07

## Kommentarer till den finansiella utvecklingen

### Nettoomsättning

Kanceras verksamhet har i huvudsak omfattat utveckling av bolagets egna läkemedelsprojekt vid sidan av mindre externa konsultuppdrag som inbringade en omsättning under perioden om 0,14 Mkr (0 Mkr). Bolaget erhåller också finansiellt stöd från EU projektet A-PARADDISE där stödet har avräknats mot upparbetade kostnader för perioden om 0,9 Mkr och varit fördelade på förbrukningsmaterial, månader utfört arbete samt 60 % overhead på summan av havda kostnader som rapporterats och godkänts av EU i en halvtidsrapport. EU's finansiella stöd täcker 75 % av summan av havda kostnader plus 60 % overhead.

### Kostnader

Kostnaderna under första kvartalet uppgick till 5,2 Mkr (4,9 Mkr) fördelat på kostnader för sålda tjänster 0,0 Mkr (0,0 Mkr) forsknings- och utvecklingskostnader 4,2 Mkr (4,2 Mkr), samt övriga försäljnings- och administrativa kostnader 1,0 Mkr (0,7 Mkr).

### Resultat

Resultatet efter finansiella poster för första kvartalet uppgick till -5,0 Mkr (-4,9 Mkr).

Kostnader för optionsprogrammet till anställda och andra ledande befattningshavare uppgick under första kvartalet till 115 tkr (219 tkr).

### Kassaflöde och likviditet

Kassaflödet uppgick till -3,5 Mkr (-5,2 Mkr) under första kvartalet. Kassaflödet från den löpande verksamheten uppgick till -6,3 Mkr (-5,1 Mkr) och från finansieringsverksamheten uppgick det till 2,8 Mkr (0,0 Mkr).

Kancera har under det första kvartalet 2016 tilldelats ett bidrag om 2,8 Mkr från Europeiska Unionens 7e ramprogram för A-PARADDISE projektet som riktas mot parasitsjukdomar. Pågående arbete uppgår för perioden till 2,2 Mkr hänförligt till utfört arbete inom ramarna för EU-projektet A-PARADDISE. Bidraget redovisas som en kortfristig skuld fram till att slutrapportering av projektet har godkänts av vilket beräknas ske under tredje kvartalet 2017 varefter pågående arbete intäktsförs och avräknas mot havda kostnader.

Kancera AB:s likvida medel uppgick per den 31 mars 2016 till 12,1 Mkr (17,8 Mkr).

### Investeringar

Investeringar i materiella anläggningstillgångar uppgick under första kvartalet till 0,0 Mkr (0,0 Mkr).

Investeringar i immateriella anläggningstillgångar uppgick under första kvartalet till 0,0 Mkr (0,0 Mkr).

Bolaget investerar löpande i forskningsprojekt som ökar bolagets kunskap kring teknologi och där även patentansökan kring teknologi kan ingå. I redovisningen kostnadsförs dessa investeringar inkluderande kostnader för patent då aktiveringstidpunkt för projekt utgår från tidpunkten då projektet bedöms komma att kunna kommersialiseras och denna tidpunkt inte ännu inträtt. FoU utgifter under första kvartalet som kostnadsförs som FoU, uppgick till 4,2 Mkr (4,2 Mkr).

### Eget kapital och aktiedata

Totalt eget kapital uppgick per den 31 mars 2016 till 17,0 Mkr (22,6 Mkr).

Aktiekapitalet uppgick den 31 mars 2016 till 8 660 446,97 kr fördelat på 103 925 364 aktier med ett kvotvärde om, avrundat, 0,0833 kr per aktie.

Resultat per aktie för första kvartalet uppgick, baserat på ett vägt genomsnitt av antalet utestående aktier, till -0,05 kr (-0,05 kr).

Kanceras soliditet per den 31 mars 2016 var 70 procent (71 procent). Eget kapital per aktie var 0,16 kr (0,22 kr), baserat på eget kapital dividerat med antal aktier på balansdagen vid kvartalets slut.

### Skattemässiga underskott

Kanceras nuvarande verksamhet förväntas initialt innebära negativa resultat och skattemässiga underskott. Det finns i dagsläget inte tillräckligt övertygande skäl som talar för att skattemässiga överskott kommer att finnas i framtiden som kan försvara en aktivering av värdet av underskotten, och ingen uppskjuten skattefordran har redovisats. Vid en försäljning av en läkemedelskandidat förväntas vinster kunna redovisas vilka förväntas kunna komma att skattemässigt avräknas mot tidigare års skattemässiga underskott vilket skulle komma att innebära en låg skattebelastning för Bolaget när ett projekt säljs. De skattemässiga underskotten uppgår till 94,7 Mkr.

### Personal

Kancera AB hade 13 heltidsanställda (10) per den 31 mars 2016, varav 9 är män och 4 är kvinnor.

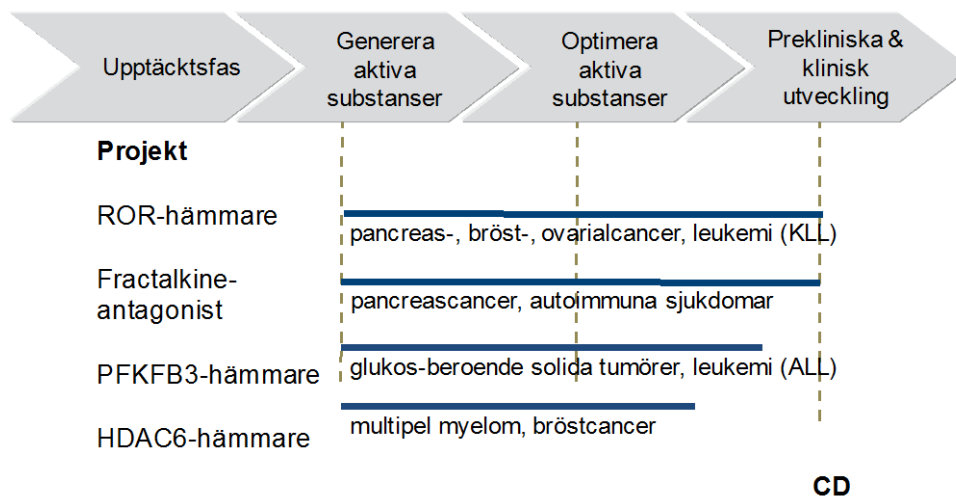
## Läkemedelsutveckling

Kancera bedriver utveckling av cancerläkemedel som tar sin start i ett nytt behandlingskoncept och avslutas med en patentsökt läkemedelskandidat som erbjuds till försäljning till större läkemedels- och biotechbolag innan den nått den kliniska fasen i produktutvecklingskedjan.

Bolaget har fem läkemedelsprojekt i portföljen:

- **Småmolekylära ROR-hämmare** som omprogrammerar cancercellerna så att de destruerar sig själva. ROR-tekniken har i laboratoriet visat sig fungera på både solida tumörceller och leukemiceller.
- **Småmolekylära antagonister av Fractalkinereceptorn CX3CR1** som styr cancerceller och immunsystemet för att motverka tumörens tillväxt och spridning samt motverka smärta i cancer samt vävnadsskador och smärta vid inflammation.
- **Småmolekylära PFKFB3-hämmare** som stryker energitillförseln av glukos till solida tumörer, samt minskar cancercellers förmåga att reparera sitt DNA vilket tillsammans kan öka tumörens känslighet för andra cancerterapi.
- **Småmolekylära HDAC6 hämmare** som främst syftar till att döda blodcancer (främst myelom) celler genom att förlama cancerceller och stödja patientens immunsystem (och därmed framkalla tumörcellsdöd).
- **Småmolekylära hämmare av epigenetiska processer i parasiter** för att utveckla nya behandlingar mot t.ex. malaria och schistosomiasis (snäckfeber).

Figur 1. Kanceras produktportfölj av cancerprojekt



Produktutvecklingen i ROR-projektet har under det fjärde kvartalet 2014 levererat KAN0439834 som första läkemedelskandidat vilken har potential att slå mot såväl svårbehandlade solida cancerformer (enligt laboratoriestudier) som blodcancer (enligt genomförda djurstudier). Det innebär även att diskussioner med tänkbara kommersiella partners har påbörjats.

Se sid 17 för mer information om marknadsutsikter för Kanceras produkter.

KAN0439834 kommer löpande att prövas i nya effekt- och säkerhetsmodeller. Kanceras forskning visar samtidigt att möjlighet finns att skapa ytterligare värde i projektet för småmolekylära ROR hämmare varför nya formuleringar av KAN0439834 och analoger till denna substans har utvecklats. Den fortsatta vägen mot kommersialisering är dock fortfarande riskfylld eftersom allt mer avancerade effekt- och säkerhetsstudier görs i syfte att tydliggöra produktens kommersiella värde och uppfylla krav för klinisk prövning. En lyckad kommersialisering kan innebära att risk och kostnad för nämnda studier delas med partner samt att Kancera erhåller stegvis ersättning för projektet vid signatur av avtal samt i takt med att projektet når uppsatta mål. Kancera kan för närvarande dock ej fastlägga en tidsplan för kommersialisering av ROR projektet.

Kancera har ingått ett avtal med Acturum Life Science AB i syfte att utvärdera och vidareutveckla den unika Fractalkine-antagonisten AZD8797. Avtalet med Acturum Life Science ger Kancera rätt att utvärdera AZD8797 i prekliniska studier och sedan förvärva projektet. Detta avtal innebär inga utgifter för Kancera utöver investering i patentportföljen samt i den vetenskapliga utvärderingen.

Vid förvärv av Fractalkineprojektet, betalas Acturum med sammanlagt 6 miljoner Kancera-aktier uppdelat i tre delsteg vilka endast uppnås om projektet utvecklas framgångsrikt. Denna betalningsmodell innebär att de båda bolagen delar på risken i produktutvecklingen fram till att första studien har genomförts i människa. Kancera avser att förstärka skyddet för Fractalkine-antagonisten genom ansökan om registrering som säräkemedel ("Orphan drug designation") med målet att säkerställa minst 10 års marknadsexklusivitet i Europa och 7 år i USA.

Huvuddelen av bolagets resurser investeras i ROR, Fractalkine och HDAC6-projektet, samt i det epigenetiskt inriktade projektet mot parasitsjukdomar som huvudsakligen finansieras av EU. Kancera har för detta EU-projekt tilldelats finansiering om 950 000 € för forskning och produktutveckling. Denna finansiering täcker ca 75 % av projektets personal och materialkostnader. I tillägg utbetalar EU ett belopp för overheadkostnader som motsvarar 60% av projektets personal och materialkostnader, vilket innebär att projektet även bär en del av Kanceras administrativa kostnader.

Bolagets produktutveckling av epigenetiskt verkande läkemedel mot parasiter gör det även möjligt för Kancera att resurseffektivt vidareutveckla epigenetiskt verkande läkemedel mot cancer, inklusive HDAC6 hämmare, då liknande teknisk expertis och kapacitet behövs i de båda epigenetiska projekten. Kancera erhåller för närvarande bidrag från Vinnova på sammanlagt 2 Mkr under två år (fr.o.m. juli 2015) för den vidare utvecklingen av HDAC6 hämmare. HDAC6 projektet befinner sig inom 9-15 månader från val av läkemedelskandidat.

Kancera har utvecklat hämmare av PFKFB3 som i laboratoriet visats potentiella andra cancerläkemedel och på egen hand bromsa tillväxten av pancreascancer i experimentell modell. Nu drivs PFKFB3-projektet vidare i samarbete med Professor Thomas Helledays forskargrupp vid Science for Life Laboratoriet vid Karolinska Institutet. Målet för detta samarbete är att kartlägga hur Kanceras PFKFB3-hämmare mest effektivt kan kombineras med andra läkemedel och strålning för att kunna nå bästa kliniska effekt. På basis av resultaten från denna forskning kommer Kancera avgöra hur den vidare optimeringen av bolagets PFKFB3 hämmare skall drivas mot val av läkemedelskandidat. Denna produktutveckling är beroende av att adekvat finansiering för projektet säkras. PFKFB3-projektet har upptagits till 3 Mkr i balansräkningen vilket är anskaffningsvärdet för projektet. Det är styrelsens bedömning att det värdet, som baseras på idag kända resultat av Kanceras forskning, kan försvaras med utgångspunkt från nu rådande prisnivå på jämförbara projekt och den bedömda höga potential som finns för att framgångsrikt vidareutveckla projektet.

FoU-kostnader för första kvartalet 2016 uppgick till 4,2 Mkr (4,2 Mkr) vilka i sin helhet har kostnadsförts.

## ROR-teknologin – omprogrammerar cancer till att själv-destrueras

### Produktprofil – ROR1 hämmare

Egenskap	Summering av "Target Product Profile" (TPP)
Primär indikation	Kronisk lymfatisk leukemi, andra ROR1 drivna hematologiska cancerformer.
Sekundär indikation	<u>Pancreas-, bröst- och ovarialcancer</u>
Behandlingsregim	Monoterapi eller i kombination med andra läkemedel, en till två gånger per dag
Administration	Peroral/IV/SC
Biomarkör	ROR1 antikropp som känner igen aktivt ROR1
Produktdifferentiering	<i>Effekt:</i> Induktion av cancerselektiv celldöd i blod, benmärg och lymfa samt i solid tumör ger förutsättning till komplett <u>remission</u> <i>Säkerhet:</i> ROR1 finns främst i cancerceller varför en ROR1 riktad behandling bör ge en lägre nivå av biverkan än brett verkande läkemedel <i>Ny verkningsmekanism:</i> Adderar effekt till existerande läkemedel

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 delar av kroppen. Cancerceller har däremot utvecklat en motståndskraft mot signaler som borde leda till cellulärt självmord då 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 tillväxtfaktorn 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.

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 speciellt i behandlingen av patienter med långt framskriden och behandlingsresistent sjukdom. För dessa patienter kan sjukdomen nu stabiliseras ytterligare två till tre år jämfört med den traditionella behandlingen. Den kliniska erfarenheten visar dock att stora medicinska behov kvarstår trots dessa framsteg.

Det saknas således fortfarande läkemedel mot kronisk lymfatisk leukemi som får sjukdomen att långsiktigt retirera (ge komplett remission) utan att utgöra ett hot för patientens normalt fungerande organ. Kanceras hämmare av den cancerselektiva tillväxtfaktorn ROR1 har en sådan potential då bolaget och oberoende forskare har visat att en blockad av ROR1 leder cancerceller, även de mest behandlingsresistenta, att destruera sig själva. Att ROR1 dessutom i huvudsak finns som måltavla på cancerceller men inte 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 av behandlingen.

Kanceras ROR-hämmare verkar snabbt och effektivt mot behandlingsresistenta celler från patienter med behandlingsresistent kronisk lymfatisk leukemi. Detta har visats i laboratoriet mot isolerade cancerceller och i djurstudier där människans sjukdom har återskapats i möss. Inledande djurstudier stödjer att ROR-hämmarna tolereras väl av djuren vilket har studerats i tioalet utvalda organ från behandlade djur. Dessa studier på kronisk lymfatisk leukemi slutfördes i början av 2015. Sedan dess har Kanceras målsättning varit att utveckla en ny generation av ROR-hämmare som genom en förlängd uppehållstid i blodcirkulationen förväntas kunna ge effekt mot flera cancerformer. Forskargrupper har oberoende av Kancera påvisat att ROR1 är involverad i blodcancerformer som akut myeloid leukemi (AML) och multipel myelom (MM) samt vissa svårbehandlade solida cancersjukdomar som pancreascancer (cancer i bukspottskörteln) ovarialcancer (äggstockscancer) samt trippelnegativ bröstcancer (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. Resultat har nyligen visat att denna nya generation av ROR hämmare har effekt i en första sjukdoms modell för solid tumör i vilken trippel-negativ bröstcancer från människa har inplanterats och behandlats i en zebrafisk. I denna studie minskar ROR hämmare både tumörens storlek och metastasering (spridning).

Bedömningen är att Kanceras utveckling av syntetiska läkemedel mot den cancerspecifika tillväxtfaktorn ROR är världsledande. Blockeras ROR1 så omprogrammeras t ex leukemiceller till att destruera sig själva. Konkurrerande grupper utvecklar antikroppar och modifierade immunceller som riktar sig 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.

Kancera rapporterade i februari 2015 att en patentansökan (EP15153394.0) har registrerats som omfattar exempel på cirka 100 småmolekylära ROR hämmare, inklusive läkemedelskandidaten KAN0439834. I samband med att denna patentansökan inträdde i internationell fas förstärktes ansökan med exempel på ytterligare cirka 300 substanser. Ansökan kommer då att omfatta substanser som visat sig ha mer än 20 gånger högre potens än KAN0439834 mot cancerceller från KLL-patienter.

#### *Händelser under perioden*

Kancera rapporterade att en patentansökan (EP15153394.0) har registrerats som omfattar exempel på cirka 100 småmolekylära ROR hämmare, inklusive läkemedelskandidaten KAN0439834. Denna patentansökan har nu gått in i internationell fas och i och med detta har Kancera förstärkt ansökan med exempel på ytterligare cirka 300 substanser inklusive substanser som visat sig ha mer än 20 gånger högre potens än KAN0439834 mot cancerceller från KLL-patienter. Kancera har även rapporterat att den nya substansserien a) är mer potent mot leukemiceller och slår i mindre utsträckning på friska blodceller, b) uppvisar en högre metabol stabilitet i leverceller från såväl mus som människa samt c) förblir tillgänglig i blodcirkulationen under fyra gånger så lång tid som KAN0439834. Såväl KAN0439834 som substanser i den nya substansserien uppvisar god peroral biotillgänglighet vilket indikerar att båda kan utvecklas till att ges i tablettform.

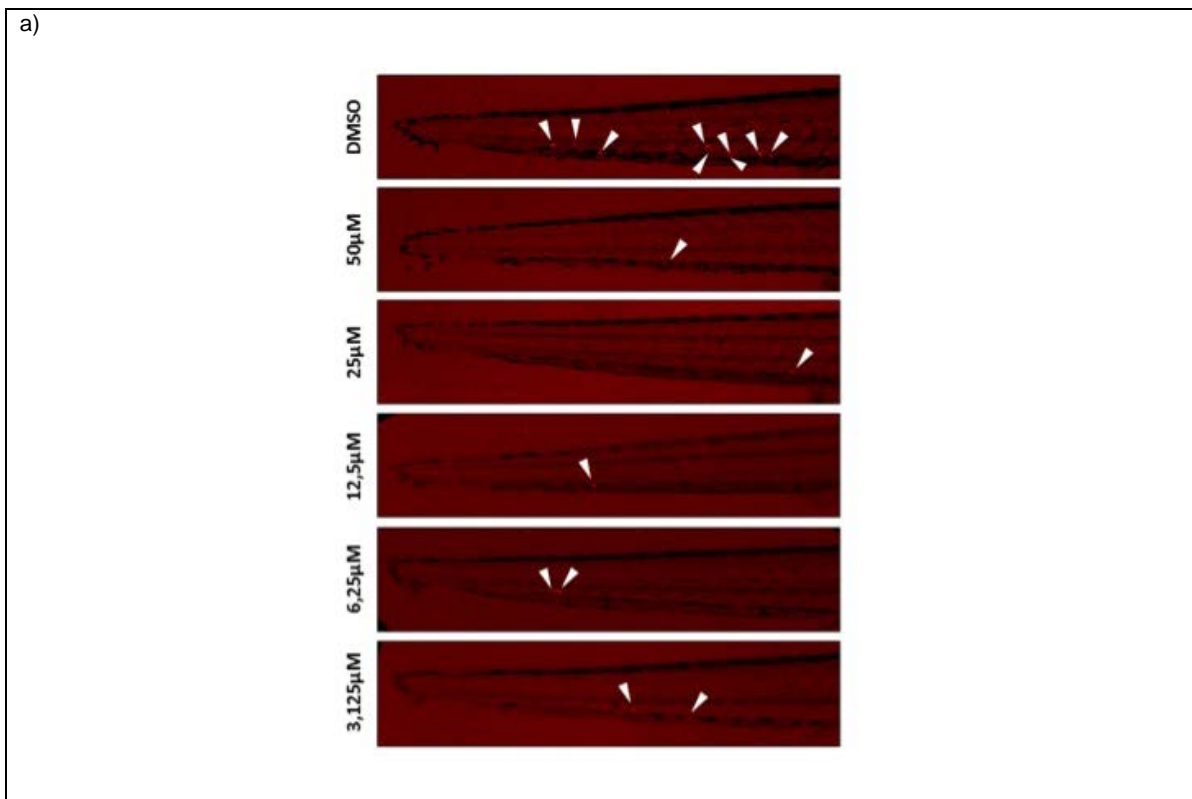
Resultaten från utvärderingen av peptidsekvenser för vaccintveckling har konfirmerat att dessa inte genererar ett immunsvar som är tillräckligt effektivt mot leukemiceller i jämförelse med den effekt som uppnås med Kanceras småmolekyler. Mot denna bakgrund har Kancera nu valt att avsluta produktutvecklingen av vaccin och återföra vaccinprojektet till akademisk grundforskning. Kancera kommer således att koncentrera investeringen inom ROR-projektet till småmolekylära hämmare.

#### *Händelser efter periodens utgång*

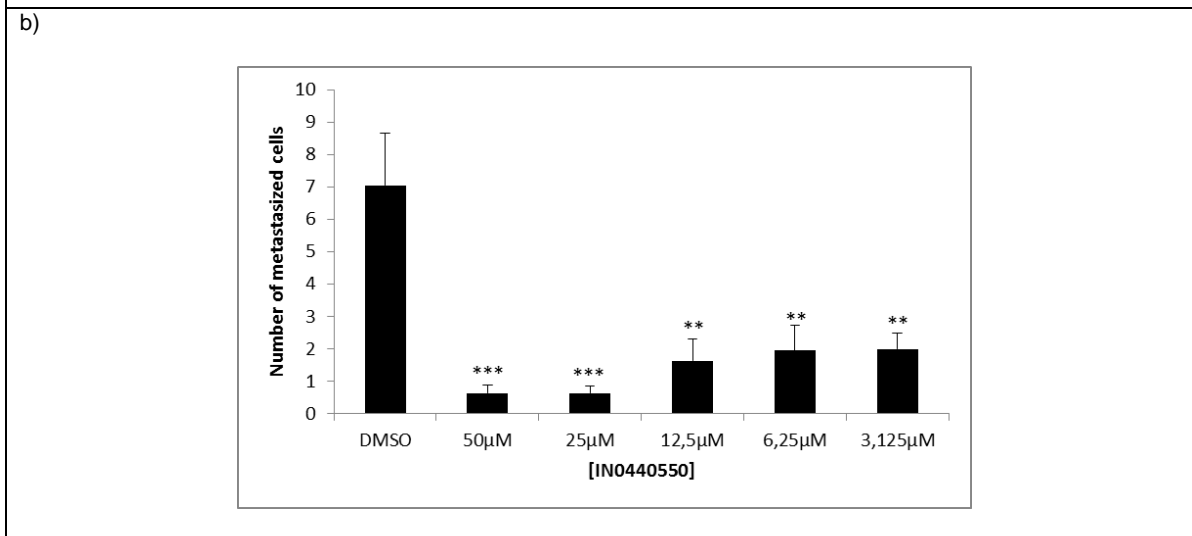
Kancera har tidigare rapporterat att en ny generation av ROR-hämmare (t.ex. substansen KAN0440550) har utvecklats och att dessa uppvisar en hög nivå av effekt och selektivitet mot cancerceller jämfört med friska celler samtidigt som de uppnår en koncentration i blodet vid peroral tillförsel som bedöms vara tillräcklig för att uppnå effekt mot flera cancersjukdomar som lymfom och solida tumörer. Nu har Kancera provat hur en representant för denna nya generation av ROR hämmare verkar mot solid tumör i en sjukdomsmodell som bygger på att en mänsklig trippel-negativ bröstcancer inplanteras och studeras i zebrafisk. Resultaten visar att ROR hämmare både ger en minskad tumörtillväxt och minskad metastasering (spridning) efter tre dagars behandling. Studien visar även att KAN0440550 tolereras väl vid den effektiva koncentrationen av substansen. KAN0440550 och närbesläktade ROR-hämmare prövas nu mot solid cancer och lymfom i prekliniska sjukdomsmodeller inför val av en läkemedelskandidat som kompletterar KAN0439834 vilken är en substans som är mer anpassad för verkan mot leukemi.



Figur 2. ROR1 hämmare KAN0440550 minskar metastasering av mänsklig trippelnegativ bröstcancer transplanterad i zebrafisk



I figur 2a) visas mikroskopibilder av zebrafiskembryon som transplanterats med en trippelnegativ bröstcancertumör. Tre dygn efter transplantation av tumören bestäms hur många tumörceller som har metastaserat (spridits) ut i kroppen hos zebrafisken som bär den transplanterade mänskliga tumören. Varje pil markerar en cancercell. Bildserien markerad som DMSO representerar en kontrollgrupp som inte behandlats med aktiv substans. De följande bildserierna därunder är representativa för djur som har behandlats med KAN440550 i fallande koncentration från 50 µM till 3,125 µM. Alla djur har exponerats för DMSO (placebo) eller KAN440550 under tre dygn före grad av metastasering bestäms.



I figur 2b visas ett stapeldiagram för resultaten som erhållits i studien som beskrivs i Figur 2a. Graden av signifikant effekt som beräknats med den statistiska metoden T-test markeras med \*\* eller \*\*\* vilka båda representerar en statistisk säkerställd skillnad.

## Fractalkine-projektet – styr immunsystemet mot cancer och avhjälp svår smärta

### Produktprofil – Fractalkine-antagonist

Egenskap	Summering av "Target Product Profile" (TPP)
Primär indikation	<u>Pancreascancer</u> och <u>metastaserande bröstcancer</u>
Sekundär indikation	Cancersmärta ( <u>Pancreascancerrelaterad smärta</u> , smärta förorsakad av skelettmetastaser samt smärta orsakad av behandling med kemoterapi)
Behandlingsregim	Monoterapi eller i kombination med andra läkemedel, en till två gånger per dag
Administration	Peroral
Biomarkör	Närvaro av receptor och/eller <u>ligand</u> i biopsi eller blod (cirkulerande tumörceller)
Produktdifferentiering	<i>Effekt:</i> a) Ökad överlevnad b) Prevention av förnyad <u>metastasering</u> (s.k. re-seeding) c) effektiv smärtlindring då opiater ej är effektiva <i>Säkerhet:</i> Förväntad låg nivå av mekanism relaterad sideeffekt. Terapeutiskt fönster i förhållande till begränsande njurpåverkan av metaboliter är under utredning. <i>Ny verkningsmekanism:</i> Förväntas vara den 1a småmolekylära antagonisten till <u>Fractalkinereceptorn</u>

Baserat på nya forskningsresultat som stödjer att denna antagonist kan ha en central betydelse i olika cancerformer genomför Kancera studier av hur väl Fractalkine- receptor antagonisten AZD8797 kan stoppa tumörtillväxt och lindra svår cancersmärta.

Inom projektet har nu positiva resultat genererats i flera sjukdomsmodeller inom cancer och smärta. Resultaten visar önskade behandlingseffekter som har betydelse för Kanceras vidare utveckling och kommersialisering av projektet. Publikationen av dessa resultat kommer att ske vid senare tidpunkt i samarbete med involverade akademiska partners. Mot bakgrund av de positiva resultaten har Kanceras styrelse beslutat att förvärva Fractalkineprojektet.

Kancera ingick under 2015 ett avtal med Acturum Life Science AB i syfte att utvärdera och vidareutveckla den unika Fractalkine-receptor antagonisten AZD8797 (KAN0440567). Förvärvet av projektet kommer att genomföras i samband med slutförandet av pågående överföring av resultat och know-how. Som ersättning för Fractalkineprojektet betalas Acturum Life Science AB sammanlagt 6 miljoner Kancera-aktier uppdelat i tre delsteg vilka endast uppnås om projektet utvecklas framgångsrikt. Denna betalningsmodell innebär att de båda bolagen delar på risken i produktutvecklingen fram till att första studien har genomförts i människa. Kancera avser att förstärka skyddet för Fractalkine-antagonisten genom ansökan om registrering som säräkemedel ("Orphan Drug Designation") med målet att säkerställa minst 10 års marknadsexklusivitet i Europa och 7 år i USA.

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

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

Fokus för pågående FoU arbete inom Fractalkineprojektet inom Kancera är riktat mot pancreascancer. Trots att pancreascancer är en relativt sällsynt sjukdom (300 000 nya fall under 2012) är sjukdomen den femte största orsaken till dödsfall i cancer i Europa och den fjärde största i USA. Pancreascancer är därmed den cancersjukdom som har den svåraste prognosen varför det medicinska behovet av nya läkemedel som förlänger eller räddar livet för dessa patienter är en stor och angelägen utmaning för hela samhället. Nära 80 % av dessa cancerpatienter har idag en allt för långskriden sjukdom för att kirurgi skall kunna utföras. I denna fas av sjukdomen finns idag ingen läkemedelsbehandling som ger en långvarig effekt.

Pancreascancer utmärks av att tumören är omgiven och infiltrerad av fibrös vävnad och immunceller som har passi-

viserats av tumören, inklusive en typ av immunceller som vandrat dit från benmärgen och undertrycker immunreaktionen mot tumören. Denna typ av undertryckande immunceller har troligen vandrat till tumören genom ta sig igenom närliggande blodkärl genom att binda in till Fractalkine. Den komplexa sammansättning av celler som utgör tumören antas bidra till att pancreascancer är så pass motståndskraftig mot läkemedel.

Pancreascancer utgör också ett hot mot andra vävnader i kroppen såsom omgivande nerver, lever och lunga. Fractalkine som frisätts från omgivande nerver skickar en signal till cancercellerna att vandra vidare från moder-tumören för att omge nerverna. Denna spridning bidrar både till att sjukdomen återkommer efter slutförd behandling och till en svår smärta som cirka 50 % av dessa cancerpatienter upplever. Cancersmärta, som markant påverkar livskvaliteten för dessa svårt sjuka patienter behandlas idag i huvudsak med opiater som gradvis avtar i smärtlindrande effekt och är förknippade med oönskade biverkningar på t.ex. syresättningen. Utöver den smärta som själva sjukdomen orsakar ger även dagens bästa kemoterapi, Abraxane (innehåller ämnet Paclitaxel), nervskador som ger smärta hos 70 % av patienterna och svår smärta hos 10%. Smärta kan dessutom förhindra att läkemedlet kan tas i en tillräckligt hög dos för att ge en god verkan. Den smärta som Paclitaxel ger har visats förmedlas delvis genom att öka mängden av receptorn CX3CR1 som signalerar när den binder Fractalkine (Neurochemistry Research 2016).

KAN0440567 är en läkemedelskandidat som har genomgått toxikologisk utvärdering enligt GLP och vars produktionsmetod är utprövad i kg skala. Nästa steg i läkemedlets utveckling blir att utvärdera om en tillräckligt stor terapeutisk effekt kan uppnås för behandling av pancreascancer på ett säkert sätt och utifrån dessa resultat därefter förbereda för klinisk fas I. Parallellt kommer prekliniska studier fortgå i syfte att skapa ytterligare förståelse för verkningsmekanism och förutsättningar för att bredda indikationsområdet utanför pancreascancer.

Trots att läkemedelskandidaten KAN0440567 ursprungligen utvecklades av Astrazeneca för drygt 10 år sedan är substansen fortfarande den ledande småmolekylära antagonisten till fractalkinereceptorn CX3CR1. Det finns andra projekt som utvecklars småmolekylära läkemedelskandidater mot CX3CR1. Kerberos Biopharma (USA) utvecklar småmolekylära antagonister till CX3CR1 som har uppvisat intressanta effekter mot metastasering av bröstcancer i djurmodeller för deras kandidat JMS-17-2 (AACR; Cancer Res 2015;75(15 Suppl):Abstract nr 4116. doi:10.1158/1538-7445.AM2015-4116). Publik information indikerar dock att JMS-17-2 inte har önskade läkemedelsegenskaper vilket också stöds av det faktum att man i djurmodellen tillför substansen med en injektion i buken. Vidare utvecklar läkemedelsbolaget Eisai Co Ltd en monoklonal antikropp som verkar genom att fånga upp och göra Fractalkine otillgänglig för sin receptor CX3CR1. Denna antikropp studeras för närvarande i klinisk fas I mot reumatoid artrit (Clinicaltrials.gov).

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

Kancera har rapporterat att ett nätverk av ledande cancer- och smärtforskare har etablerats som i ett samarbetsprojekt skall utvärdera läkemedelskandidaten KAN0440567 (AZD8797) i en avancerad djurmodell, som nära liknar den mänskliga formen av pancreascancer.

#### *Händelser under perioden*

Kancera rapporterade resultat från en första av en serie studier som skall pröva om Kanceras Fractalkinehämmare kan vara ett läkemedel mot cancer. I denna studie prövade Kancera KAN0440567, i samarbete med Professor Mia Phillipson (Avdelningen för Medicinsk Cellbiologi, Uppsala Universitet), i genmodifierade möss som saknar CX3CR1, dvs måltavlan för KAN0440567. Resultaten visar att KAN0440567 på ett selektivt och effektivt sätt blockerar Fractalkines effekt bl.a. på immunceller kallade makrofager. Oberoende forskargrupper har visat att Fractalkine i cancer bidrar till att programmera om makrofager från att vara ett hot mot tumören till att hjälpa tumören. Av denna anledning kan det vara önskvärt att blockera Fractalkinets verkan i cancer.

#### *Händelser efter periodens utgång*

Kancera har tidigare meddelat att bolaget äger en rätt (option) att under en utvärderingsperiod om 24 månader (från september 2015) förvärva exklusiva rättigheter till Fractalkineprojektet utanför området respiratoriska sjukdomar.

Inom projektet har nu positiva resultat genererats i flera sjukdomsmodeller inom cancer och smärta. Resultaten visar önskade behandlingseffekter som har betydelse för Kanceras vidare utveckling och kommersialisering av projektet. Publikationen av dessa resultat kommer att ske vid senare tidpunkt i samarbete med involverade akademiska partners. Mot bakgrund av de positiva resultaten har Kanceras styrelse beslutat att förvärva Fractalkineprojektet. Förvärvet kommer att genomföras i samband med slutförandet av pågående överföring av resultat och know-how från Acturum och AstraZeneca till Kancera. Betalning för Fractalkineprojektet sker till Acturum Life Science AB i tre delsteg med sammanlagt 6 miljoner aktier varav den första betalningen förfaller vid inlämnande av ansökan om tillstånd för klinisk prövning och stämmans godkännande. Parallellt avser Bolaget att validera en breddad användning av läkemedelskandidaten från detta projekt (KAN0440567) i syfte att påvisa dess fulla kommersiella potential.

### PFKFB3-projektet - stryper solida tumörers sockeromsättning och försvagar cancerceller

Produktprofil – PFKFB3-hämmare

Egenskap	Summering av "Target Product Profile" (TPP)
Primär indikation	Höggradigt glukoskonsumerande solida tumörer såsom <u>pancreas- och kolorektalcancer</u>
Sekundär indikation	Akut lymfatisk leukemi
Behandlingsregim	Monoterapi eller i kombination med andra läkemedel, en till två gånger per dag
Administration	Peroral/IV/SC
Biomarkör	PET-scanning med 2FDG för identifiering av glukoskonsumerande tumörer
Produktdifferentiering	<i>Effekt:</i> Synergistisk effekt med strålning eller DNA skadande 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

Projekt syftar till att utveckla hämmare av enzymet PFKFB3 för att på så sätt strypa cancercellers energiomsättning och därmed göra dem känsliga för kemo- och radioterapi. Kancera 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 strålningsdos. Denna upptäckt har patentsökts i USA (patentansökan ägs av Kancera).

Bakgrunden till denna uppfinning är cancers unika ämnesomsättning. Cancerceller använder exempelvis upp till 200 gånger så mycket socker som en frisk cell för sin energiförsörjning. Detta faktum används redan i klinisk verksamhet för att spåra tumörer i patienter med en så kallad PET kamera. 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.

Kanceras läkemedelsprojekt som riktas mot cancers ämnesomsättning har PFKFB3 som måltavla vilket är ett enzym som fungerar som en gaspedal i omsättningen av socker till energi. Kancera har redan 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 nu lett fram till upptäckten att PFKFB3 inte bara reglerar omsättningen av socker till energi utan även vandrar in 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, tillsammans med kunskap om att patienter som drabbats av strålningsresistent akut leukemi (ALL) har en förhöjd nivå av PFKFB3, stödjer Kanceras fortsatta arbete att vidareutveckla en läkemedelskandidat mot PFKFB3 och pröva denna i kombination med strålning för att bekämpa resistent cancer.

Strålningsterapi är en av de mest effektiva metoderna att behandla cancer. Av alla cancerpatienter behandlas cirka 50% med strålning. Strålningsbehandling utmanas dock av att cancercellerna uppvisar resistens och negativa sidoeffekter av själva strålningen. För att förbättra den terapeutiska effekten och minska sidoeffekterna är det önskvärt att göra cancercellerna mer känsliga för strålning. En av de mest attraktiva möjligheterna att åstadkomma detta 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 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 på en terapi som på ett cancerselektivt sätt ökar känsligheten för gammastrålning.

Av de olika möjligheterna att angripa cancers 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. Som 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 i 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.

Kancera har tre patentansökningar (varav ett beviljat i USA), två som täcker nya PFKFB3 hämmare, en registrerad 2010 och en 2012 och ett som täcker kombinationsbehandling med PFKFB3-hämmare och strålning.

#### *Händelser under perioden*

Kancera rapporterade att ett patent för småmolekyllhämmare av PFKFB3 har godkänts i USA.

#### *Händelser efter periodens utgång*

Kanceras PFKFB3-hämmare KAN0438757 har tidigare visats vara effektiv mot trippelnegativ bröstcancer. I ytterligare en zebrafisk-studie verifieras effekten av Kanceras PFKFB3-hämmaren i monoterapi (behandling med substansen utan att kombinera den med annan terapi). Kanceras PFKFB3 hämmare tolererades väl vid den aktiva koncentrationen av substansen. Vidare har Kancera tidigare rapporterat en upptäckt, som gjorts tillsammans med Professor Thomas Helledays forskargrupp vid Karolinska Institutet, som visar att PFKFB3-hämmare i laboratoriestudier kan öka effekten av strålning mot cancerceller. Denna upptäckt har nu patentsökts i USA genom att komplettera bolagets tidigare patentansökan som skyddar de PFKFB3-hämmande substanserna. Kancera äger även denna nya patentansökan.

**HDAC6-projektet – verkar mot cancer genom att styra cancercellernas förmåga att spridas**
*Produktprofil – HDAC6-hämmare*

Egenskap	Summering av "Target Product Profile" (TPP)
Primär indikation	Multipel <u>myelom</u>
Sekundär indikation	Bröstcancer
Behandlingsregim	Monoterapi eller i kombination med andra läkemedel, en till två gånger per dag
Administration	Peroral/IV/SC
Biomarkör	Återstår att identifiera i biopsi och cirkulerande tumörceller
Produktdifferentiering	<p><i>Effekt:</i> a) en ökad effekt på cancercellens förmåga att dela sig b) under utredning: småmolekylär immunstimulerande effekt mot cancer</p> <p><i>Säkerhet:</i> På grund av hög grad av selektivitet för HDAC6 förväntas en lägre grad av mag-tarmpåverkan jämfört med mindre selektiva HDAC hämmare som idag finns i klinisk utveckling.</p> <p><i>Ny verkningsmekanism:</i> Kombination av verkan på HDAC6 och Kanceras "Target 2"</p>

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

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

Det finns idag fem HDAC-hämmare på marknaden för behandling av olika former av T-cells lymfom, AML och multipelt myelom. 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 2014 och 2015. Dessa substanser var mera potenta och selektiva in vitro mot cancerceller från multipelt myelom än den längst utvecklade konkurrerande HDAC6-hämmaren ACY-1215 som utvecklas av Celgene.

Kancera har även funnit att bolagets HDAC6 hämmare kan styras till att verka genom ytterligare en mekanism 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.

Bolaget uppskattar att projektet med adekvata resurser kan leverera en läkemedelskandidat om cirka 12-18 månader. I nästa steg avser Kancera att utvärdera hur den nya verkningsmekanismen kan samverka med hämning av HDAC6 mot svårbehandlad cancer.

Under juni 2015 har Vinnova meddelat att anslag om 2 Mkr har beviljats Kancera som stöd för den vidare utvecklingen av HDAC6-hämmare mot cancer.

*Händelser under perioden*

Kancera rapporterade att nya potenta serier av substanser som enbart hämmar HDAC6 har utvecklats och patent-

sökts.

Kancera har tidigare rapporterat att bolagets substans KAN0439782, som verkar genom att hämma både HDAC6 och "Target 2" (identiteten för denna target är ej publicerad), selektivt motverkar förmågan hos celler som normalt omger och hjälper tumörer (s.k. cancer-associerade fibroblaster) att migrera genom att störa cellskelettet (cellskelettet består av proteinfibrer som påverkar cellens förmåga att t.ex. dela på sig, skicka hormonsignaler, invadera och migrera till andra ställen i kroppen).

Dessa studier har nu utvidgats till cancerceller som har en stark förmåga att med hjälp av cellskelettet vidhäfta till omgivande friska vävnader, invadera och bilda metastaser. KAN0439782 kan påverka cellskelettet på ett sätt som får aggressiva prostatacancerceller att tappa vidhäftningen till underlaget och dö medan behandling med den konkurrerande HDAC6-hämmaren ACY-1215 tillåter en andel av cancercellerna att överleva och sprida ut sig mot underlaget.

#### *Händelser efter periodens utgång*

Kancera har ej rapporterat väsentliga händelse efter periodens utgång för detta projekt.

#### **Antiparasitprojekt – ett EU-finansierat internationellt samarbete mot dödliga sjukdomar**

Det EU-finansierade projektet A-PARADDISE (Anti-Parasitic Drug Discovery in Epigenetics) koordineras av Pasteurinstitutet och inkluderar samarbeten med epigenetisk expertis från Tyskland, Frankrike, Storbritannien, Italien, Australien samt Brasilien. Kanceras primära fokus för den första fasen av projektet är att optimera de anti-parasitiska substansernas läkemedelsegenskaper.

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

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

Under 2014 har Kancera fortsatt optimeringen av anti-parasitiska substanser som Kancera framgångsrikt initierat under det slutförda EU finansierade projektet Settrend. Projektarbetet har främst inriktats på att vidareutveckla de anti-parasitiska substanser som bolaget tidigare tagit fram. 70 nya substanser har syntetiserats med målet att öka upptaget av dem in i parasiten. De akademiska grupperna som ingår i konsortiet testar för närvarande effekten av dessa substanser mot olika typer av parasiter. Kancera har vidare tillsammans med partners i konsortiet etablerat en experimentell plan för urval av läkemedelskandidater mot parasiter som kan komma från Kanceras kemiutveckling eller från andra partners i konsortiet. Utbyte av substanser skedde i syfte att identifiera vilka epigenetiska mekanismer som är lämpliga att angripa i de fyra studerade parasitsjukdomarna.

#### *Händelser under perioden*

Under januari månad utbetalade EU 300.000 € (ca 2,8 Mkr) till Kancera för fortsatt drift av projektet till och med januari 2017.

#### *Händelser efter periodens utgång*

Kancera har ej rapporterat väsentliga händelse efter periodens utgång för detta projekt.

### Patentportfölj och immateriella rättigheter

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, med vilka Kanceras ledning har en långvarig relation. Tidsplaner för första patentansökan bestäms från fall till fall beroende på eventuell aktivitet från konkurrenter. När Kancera avyttrar läkemedelskandidater sker en förhandling om bolagets patent eller patentansökningar skall licensieras ut eller säljas, direkt eller genom option. Kancera har för närvarande åtta patentfamiljer för småmolekylära substanser (inklusive den exklusiva optionen att förvärva Fractalkineprojektets patent), ett för ROR-hämmare, två för Fractalkineantagonister, 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.

Projekt/ Patentfamilj	Beskrivning	Status	Ansöknings-/Patentnummer	Ansökningsdatum
Fractalkine*	Substanspatent 1	Beviljat internationellt patent	US 7947693	2006-04-03
Fractalkine*	Substanspatent 2	Beviljat internationellt patent	US 7960395	2007-09-27
ROR1	Substanspatent	Internationell ansökan	15201842.2	2016-02-01
ROR1	Antikroppar från mus	Internationell ansökan, godkänd i USA och Kina	US 9150647	2010-12-10
ROR1	Humana antikroppar	Internationell ansökan, beviljad i USA och Kina	US 9266952	2011-12-12
PFKFB3	Patentfamilj "Sulphoneamide compounds"	Internationell ansökan och beviljad i USA	9233946	2011-09-19
PFKFB3	Patentfamilj "Biarylsulfoneamides"	Internationell ansökan och beviljad i Sydafrika	2014/03652	2012-12-21
PFKFB3	Patentfamilj "Biarylsulfoneamides". Avdelad ansökan i USA. Kombination av biarylsulfoneamides med strålningsterapi.	Avdelad ansökan i USA	15/078502	2016-03-23
HDAD6	Substanspatent 1	Internationell ansökan	PCT/EP2015/0603293	2015-05-11
HDAC6	Substanspatent 2	Internationell ansökan	PCT/EP2015/052091	2015-12-22

\* Kancera har exklusiv option att förvärva dessa patent av Acturum AB



### Marknadsutsikter för Kanceras produkter

2015 var ett starkt år för branschen med flera och större förvärv än någonsin (Thomson Reuters Life Science rapport för 2015). Prekliniska avtal fortsätter att utgöra en betydande andel av det totala antalet förvärvsavtal i prekliniska samt klinisk fas (53%). Även antalet och storleken på licensavtal och samarbeten överträffade tidigare år. När det gäller licens och optionsavtal visar jämförelsen under perioden 2010-2015 dels ökande nivå av betalning vid signatur av avtalet och dels ökande totala prislappar för läkemedelsprojekt. För prekliniska licensavtal ligger nu medianen för betalning vid signatur av avtal på 10 MUSD. Cancer fortsätter att vara det terapiområde där flest avtal träffas mellan biotech och läkemedelsbolag (35% av licens och optionsavtalen). Glädjande ser man även att andelen optioner som verkligen används för att förvärva projekt under perioden 2010-2013 är 40% och löptiden 2-3 år vilket tyder på att många samarbeten relativt snabbt leder till beslut att fortsätta produktutvecklingen (Thomson Reuters Life Science rapport för 2015).

IMS Health rapporterar att prognosen för användandet av läkemedel och samhällets investering i användandet av läkemedel kommer att öka med 4-7% per år fram till 2018 vilket är en ökad takt jämfört med föregående femårsperiod. De drivande faktorerna bakom denna tillväxt är en ökad tillgång till nya bra patentskyddade specialisläkemedel (såsom cancerläkemedel) för allt fler patienter och en ökande andel av världens befolkning som är över 65 år.

Under 2015 godkände den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA 93 nya läkemedel varav cirka 42 % av en helt ny klass och 20% särklassläkemedel. Den amerikanska läkemedelsmyndigheten (FDA), godkände 45 nya läkemedel under 2015 vilket är betydligt högre än de genomsnittliga 28 per år för perioden 2006 till 2014. Av dessa 45 var 36 % av en helt ny klass och 47% särklassläkemedel. Antalet nya ansökningar till FDA för godkännande av läkemedel har dock legat på samma nivå under 2006-2015 vilket indikerar en högre fraktion av godkännanden under 2015. Av de 45 godkända läkemedlen i USA 2015 var andelen som erhållit status som s.k. "Break-through therapy" 22%, vilket kan innebära en snabbare väg mot prövning och eventuellt godkännande. Både i USA och i Europa var cancer den sjukdom mot vilken flest nya läkemedel registrerades (11 nya cancerläkemedel godkändes i USA och 14 i Europa) (Källa: EMA och FDA).

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, innan regulatoriska studier initierats, 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 preklinisk och klinisk. Därmed ökar även möjligheterna till en snabb inledning av ett kliniskt program. En snabb och lyckosam övergång från Kanceras preklinisk till partnerns vidare kliniska utveckling ökar också sannolikheten för att tidsplanen avseende milstolpebetalningar till Kancera hålls.

Det finns ett flertal exempel på licensförsäljning inom cancerområdet i preklinisk fas som uppgått till flera hundra MUSD. Två av de mest tongivande affärerna mellan biotechbolag och läkemedelsbolag under perioden 2010-2011 gjordes av bolag vars projekt delvis hade utvecklats av Kanceras tidigare dotterbolag iNovacia AB, däribland Agios Inc. avtal med Celgene som innefattade en betalning vid signatur på 130 MUSD (denna affär betraktas dock som ett undantag med avseende på betalningens storlek). Sedan starten har samarbetet mellan de båda bolagen förlängts i sammanlagt två år för att tillåta leverans av Agios första kliniska fas 1 projekt. Detta annonserades den 13 juni 2014 då Celgene beslutade att använda sig av rätten att förvärva Agios läkemedelskandidat AG-221 som angriper hematologisk cancer genom att hämma enzym IDH för att på så sätt störa cancerens ämnesomsättning. Celgene betalade 120 MUSD samt royalties för detta tidiga kliniska projekt.

Ett annat exempel är Astra Zenecas amerikanska dotterbolag Medimmune's förvärv av Amplimmune, ett bolag med preparat i sen preklinisk fas, för den initiala köpeskillingen om 225 MUSD, vilken kan komma att utökas senare. J&J betalade 150 MUSD till Pharmacyclics för BTK hämmaren Ibrutinib i klinisk fas II, utöver framtida delbetalningar om 825 MUSD. Pharmacyclics framgång i att utveckla Ibrutinib från en läkemedelskandidat 2008 till ett av de starkaste nya läkemedlen på marknaden mot kronisk lymfatisk leukemi resulterade i att bolaget förvärvades av Abbvie under mars 2015 för 21 miljarder dollar med målet att vidareutveckla Ibrutinibs fulla potential inom såväl cancer som auto-immuna sjukdomar.

Under april 2012 publicerades ett avtal mellan Boston-baserade Epizyme och Celgene gällande ett prekliniskt läkemedelsutvecklingsprojekt riktat mot epigenetiska måltavlor i cancer, d.v.s. läkemedel mot samma grupp av måltavlor

i cancer som Kanceras hämmare av HDAC. Avtalet inbegrep 90 MUSD i betalning vid signering, inklusive investering i eget kapital. Epizyme är ett biotechbolag som gått i fronten för ett nytt behandlingskoncept mot cancer och lyckats göra en rad prekliniska affärer inom cancerområdet sedan början av 2011 med GSK respektive Esai.

Ett annat exempel på intresset för denna typ av hämmare är att Celgene i juli 2013 förvärvade en option för 100 MUSD kontant att köpa Boston-baserade Acetylon Pharmaceuticals. Villkoren i övrigt för optionen innebär att ett fullföljande ger säljarna minst 1,7 miljarder USD. Acetylons främsta läkemedelskandidat är en HDAC6 hämmare och det längst framskridna projektet befinner sig i fas 2 avseende en möjlig behandling av blodcancer. Under juli 2015 tecknade Sprint Bioscience AB ett licensavtal med Bayer Healthcare rörande ett prekliniskt projekt riktat mot cancers ämnesomsättning via enzymet MTH1. MTH1 som måltavla i cancer har tidigare under 2015 publicerats i tidskriften Nature av en svensk forskargrupp ledd av Prof. Thomas Helleday vid SciLifeLab och Karolinska Institutet i Solna. Avtalet mellan Sprint Bioscience och Bayer Healthcare omfattar betalningar upp till cirka 190 MEUR om alla milstolpar uppnås och därutöver royalties på försäld produkt. Sammantaget visar detta att svensk läkemedels-FoU ligger i internationell framkant vad gäller såväl akademisk biologisk forskning och produktutveckling i preklinisk fas.

Det finns flera anledningar till att prekliniska projekt möter ökat intresse från de stora läkemedelsbolagen. Utvecklingsavdelningarna på läkemedelsbolagen vill själva kunna vara med och påverka valet och utformningen av en aktiv substans. Det skulle kunna vara förödande om en substans som nått fas II eller 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 fas I och fas II 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 cancersjukdomar.

Utvecklingen går mot

- diagnostiska metoder som ger information om exakt vilka faktorer i den individuella patientens cancer som driver sjukdomen och om det finns mutationer som gör att ett traditionellt läkemedel inte är verksamt
- läkemedel som attackerar cancers drivande mekanismer, övervinner orsaker till motståndskraft och verkar selektivt på cancer för att minska sideeffekter som annars bidrar till ökad dödlighet och höga sjukvårdskostnader

Därmed kommer fler patienter att kunna erbjudas en individanpassad cancerbehandling som ger ett längre och bättre liv. Antalet läkemedelsprojekt inom cancerområdet har stadigt ökat men många av dessa följer samma spår som andra (Källa: [lifescivc.com/2012/06/cancer-drug-targets-the-march-of-the-lemmings/](http://lifescivc.com/2012/06/cancer-drug-targets-the-march-of-the-lemmings/)) varför läkemedelsbolagen nu riktar sitt sökande efter läkemedelskandidater som särskiljer sig från huvudfåran och har potential att i grunden förändra villkoren för behandling av livshotande sjukdomar. Läkemedel mot ROR1 kvalificerar för ett sådant intresse från läkemedelsindustri och Kancera leder som biotechbolag denna utveckling.

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

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

- Solida tumörer i pancreas, äggstock, lunga, tarm och bröst. Dessa former av cancer hör till de typer av cancer som orsakar flest dödsfall.
- Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och akut myeloisk leukemi (AML), vilka utgör de vanligaste kroniska respektive akuta hematologiska cancer hos vuxna, samt multipelt myelom (MM).

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

överlevnaden med mindre än 6 månader\* då denna nivå av förlängning av överlevnad förutsätter en låg prissättning för att klara kostnaden per QALY. Liknande principer för samhällets betalningsvilja finns i övriga världen. T.ex. i England där man inte subventionerar läkemedel med en kostnad per QALY som överstiger 30 000 £. Undantag görs dock för livshotande tillstånd då gränsen flyttas upp till 50 000 £ i enlighet med myndighetens (NICE) ”end-of life criteria”.

\* då man vid registrering av läkemedlet ofta saknar tydliga resultat vad gäller total överlevnad så förutsätter man att förlängd tid med stabil sjukdom (sk progression free survival) översätts i lika omfattande förbättring av överlevnaden

Kanceras egna publicerade resultat samt oberoende forskargrupperns publikationer inom ROR respektive PFKFB3-området (se källor under respektive projektavsnitt) understödjer att framtida läkemedel som verkar genom ROR och PFKFB3 har potential att förbättra behandlingen av ovan nämnda cancersjukdomar. Hur väl denna potential kan översättas i klinisk praxis återstår att bevisa i kliniska studier.

Industrins intresse för sällsynta sjukdomar, s.k. Orphan diseases, har dessutom ökat på senare tid mot bakgrund av att de representerar väsentliga medicinska behov samtidigt som patientgruppen ofta är tydligt definierad, vilket underlättar kliniska studier. Detta har medfört att myndigheter underlättar utveckling av, och skydd för produkter mot dessa sjukdomar. Både den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA och amerikanska FDA har av de nya godkända läkemedlen en hög andel läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar (se inledningen för statistik från 2015). Kanceras projekt har i prekliniska studier visats vara en möjlig väg att behandla flera cancerformer som just uppfyller kraven för att klassificeras som Orphan disease (definitionen för Orphan disease i USA är sjukdomar som drabbar färre än 200 000 individer).

Nedan exemplifieras behovet av förbättrade behandlingar för två av de former av cancer som Kancera adresserar med sina läkemedelsprojekt och som kvalificerar som Orphan disease.

Cancer i pancreas (bukspottkörteln) drabbar årligen över 100 000 patienter i Europa och USA. Överlevnaden hos dessa patienter är lägre än två procent fem år efter diagnos. En kombination av kemo- och radioterapi används för att möjliggöra kirurgiskt ingrepp för att avlägsna tumören. Den rena livsuppehållande läkemedelsbehandlingen består i huvudsak av olika typer av cellgifter (Gemcitabin och FOLFIRINOX innehållande kombinationer av Fluorouracil, Irinotekan och Oxaliplatin). Under senare år har mer specifika enzymhämmande läkemedel godkänts för behandling av pancreascancer i USA såsom Erlotinib (hämmare av huvudsakligen EGFR) samt Sutent (en brett verkande hämmare av många kinasenzym, inklusive receptorerna för VEGF, PDGF och SCF (Kit)). Dessa läkemedel har dock visat en mycket begränsad terapeutisk effekt varför det medicinska behovet av nya läkemedel mot denna sjukdom är mycket stort. Marknaden för pancreascancer i USA 2009 uppgick till 781 MUSD och den förväntade tillväxten var -4 till +8 % fram till 2017 (Källa: Global Data Healthcare 2010).

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) drabbar årligen cirka 30 000 patienter i Europa och USA vilket gör KLL till den vanligast förekommande kroniska leukemin. Traditionell behandling av cancerformer som KLL är idag inte tillräckligt effektiv och selektiv. Den hittills vanligaste typen av behandling vid KLL består av en kombination av antikroppen Rituximab i kombination med Fludarabin och Cyclophosphamid. Denna kombination av läkemedel utnyttjades i 19% av behandlingarna i de sju länder som representerade de största läkemedelsmarknaderna. Efter den första behandlingen av behandlingskrävande patienter blev cirka 85% symptomfria men redan efter fyra år har cirka 80% återfått cancersjukdomen. Nya och bättre behandlingar, krävs i denna fas av sjukdomen. Läkemedel med andra effekter vid KLL såsom ibrutinib och idelalisib har introducerats. Ibrutinib och Idelalisib har markant förbättrat behandlingen av KLL vilket reflekteras genom att de ger effekt hos 70-80% av patienterna med denna sjukdom. Dock har så kallad komplett remission (symptomen har försvunnit) bara uppnåtts hos ett fåtal av dessa patienter. Då komplett remission i cancer generellt kopplas till en längre överlevnad finns det behov av läkemedel som verkar på ett nytt sätt. Kancera har tidigare visat att läkemedelskandidaten KAN0439834 är effektiv att döda KLL celler från blod och lymfa från patienter i laboratoriet och i djurstudier av den mänskliga sjukdomen. Dessutom har Kancera i samarbete med Prof. Håkan Mellstedts grupp vid Karolinska institutet, visat att Kanceras ROR hämmare även är effektiva att döda KLL-celler från benmärg vilket är en egenskap som eftersöks som komplement till dagens registrerade läkemedel mot KLL.

Marknaden för KLL beräknas till 800 MUSD år 2017 (Källa: Global Data Healthcare 2013). Kancera räknar dessutom med att en god möjlighet finns att expandera in i andra cancersjukdomar mot bakgrund av att ROR1 återfinns i minst åtta andra blodcancersjukdomar och ett flertal solida tumörer (äggstockscancer, lungcancer, bröstcancer, bukspottkörtelcancer).

## Resultaträkning

tkr (om ej annat anges)

	1 jan-31 mars		1 jan-31 dec
	2016	2015	2015
<i>Rörelsens intäkter</i>			
<b>Nettoomsättning</b>	<b>114</b>	<b>10</b>	<b>282</b>
Kostnader för sålda varor och tjänster	-19	-7	-74
<b>Bruttoresultat</b>	<b>95</b>	<b>3</b>	<b>208</b>
<i>Rörelsens kostnader</i>			
Administrationskostnader	-672	-587	-3 943
Försäljningskostnader	-229	-189	-805
Forsknings- och utvecklingskostnader	-4 249	-4 164	-20 355
Övriga intäkter och kostnader	-	-	5 209
<b>Summa rörelsens kostnader</b>	<b>-5 150</b>	<b>-4 940</b>	<b>-19 894</b>
<b>Rörelseresultat</b>	<b>-5 055</b>	<b>-4 937</b>	<b>-19 686</b>
<i>Resultat från finansiella investeringar</i>			
Övriga ränteintäkter och liknande resultatposter	25	23	85
Övriga räntekostnader och liknande resultatposter	-5	-4	-11
<b>Finansnetto</b>	<b>20</b>	<b>19</b>	<b>74</b>
<b>Resultat efter finansiella poster</b>	<b>-5 035</b>	<b>-4 918</b>	<b>-19 612</b>
Skatt på årets resultat	-	-	-
<b>Periodens resultat</b>	<b>-5 035</b>	<b>-4 918</b>	<b>-19 612</b>
resultat per aktie före och efter utspädning	-0,05	-0,05	-0,19

## Balansräkning

tkr (om ej annat anges)

	31 mars		31-dec
	2016	2015	2015
<i>Tillgångar</i>			
<i>Anläggningstillgångar</i>			
Immateriella, balanserade utvecklingsutgifter	6 000	6 000	6 000
Materiella anläggningstillgångar	2 866	3 667	3 145
<b>Summa anläggningstillgångar</b>	<b>8 866</b>	<b>9 667</b>	<b>9 145</b>
<i>Omsättningstillgångar</i>			
Pågående arbeten	2 155	3 501	1 486
Kundfordringar och andra fordringar	1 277	899	1 213
Likvida medel	12 083	17 809	15 567
<b>Summa omsättningstillgångar</b>	<b>15 515</b>	<b>22 209</b>	<b>18 266</b>
<b>TOTALA TILLGÅNGAR</b>	<b>24 381</b>	<b>31 876</b>	<b>27 411</b>
<i>Eget kapital och skulder</i>			
<i>Eget kapital</i>			
Bundet eget kapital	8 660	8 212	8 660
Fritt eget kapital	8 345	14 378	13 265
<b>Summa eget kapital</b>	<b>17 005</b>	<b>22 590</b>	<b>21 925</b>
<i>Avsättningar och skulder</i>			
Långfristiga skulder	2 800	1 500	1 500
Kortfristiga skulder	4 576	7 786	3 986
<b>Summa avsättningar och skulder</b>	<b>7 376</b>	<b>9 286</b>	<b>5 486</b>
<b>TOTALT EGET KAPITAL och SKULDER</b>	<b>24 381</b>	<b>31 876</b>	<b>27 411</b>

## Rapport över förändring i eget kapital

tkr (om ej annat anges)

	2016		2015
<b>Ingående balans 2016-01-01</b>	<b>21 925</b>	<b>Ingående balans 2015-01-01</b>	<b>27 289</b>
Personaloptionsprogram	115	Personaloptionsprogram	219
Resultat för kvartal 1	-5 035	Resultat för kvartal 1	-4 918
<b>Utgående balans 2016-03-31</b>	<b>17 005</b>	<b>Utgående balans 2015-03-31</b>	<b>22 590</b>

## Kassaflödesanalys

tkr (om ej annat anges)

	1 jan-31 mars		1 jan-31 dec
	2016	2015	2015
<i>Den löpande verksamheten</i>			
Rörelseresultat efter finansiella poster	-5 035	-4 918	-19 612
Avskrivningar	279	233	1 088
Övriga ej kassaflödespåverkande poster	8	219	631
<b>Kassaflöde från den löpande verksamheten före förändringar i rörelsekapitalet</b>	<b>-4 748</b>	<b>-4 466</b>	<b>-17 893</b>
Förändringar i rörelsekapitalet	-1 536	-667	-2 765
<b>Kassaflöde från den löpande verksamheten</b>	<b>-6 284</b>	<b>-5 133</b>	<b>-20 658</b>
<i>Investeringsverksamheten</i>			
Nettoinvesteringar i materiella anläggningstillgångar	0	-32	-366
<b>Kassaflöde från investeringsverksamheten</b>	<b>0</b>	<b>-32</b>	<b>-366</b>
<b>Nettokassaflöde före finansiella poster</b>	<b>-6 284</b>	<b>-5 165</b>	<b>-21 024</b>
<i>Finansieringsverksamheten</i>			
Nyemission	-	-	13 617
EU finansiering	2 800	-	-
<b>Kassaflöde från finansieringsverksamheten</b>	<b>2 800</b>	<b>-</b>	<b>13 617</b>
<b>PERIODENS KASSAFLÖDE</b>	<b>-3 484</b>	<b>-5 165</b>	<b>-7 407</b>
Likvida medel vid periodens början	15 567	22 974	22 974
Likvida medel vid periodens slut	12 083	17 809	15 567

## Noter

### Not 1. Redovisnings- och värderingsprinciper

Delårsrapporten har upprättats enligt BFNAR 2007:1, Frivillig delårsrapportering och följer First North noteringskrav. Kancera tillämpar årsredovisningslagen och fr o m 2013 BFN:s kompletterande regelverk BFNAR 2012:1 Årsredovisning och Koncernredovisning (K3).

Bolagets redovisningsprinciper finns beskrivna i senast avgivna årsredovisning (2015).

Belopp anges i svenska kronor, avrundade till närmaste tusental om inget annat anges. Avrundningar till tusentals kronor kan innebära att beloppen inte stämmer om de summeras. Belopp och siffror som anges inom parentes avser jämförelsesiffror för motsvarande period föregående år.

### Not 2. Transaktioner med närstående

Under perioden har Kancera erlagt ersättning till F:a Mellstedt Medical för tjänster omfattande vetenskaplig rådgivning och vetenskaplig marknadsföring med ett belopp om 47 tkr. Håkan Mellstedt, styrelseledamot i Kancera är VD för och ägare till F:a Mellstedt Medical. Inga andra ersättningar har utgått till närstående utöver styrelsearvode samt utlägg för kostnader.

### Not 3. Optionsprogram

Bolagsstämman beslutade den 26 maj 2014 att införa ett optionsprogram riktat till företagets anställda och motsvarande befattningshavare samt styrelseledamöter. Optionsprogrammet innefattar emission av högst 2 800 000 teckningsoptioner. Av dessa skall 2 200 000 ligga till grund för utställande av högst 1 650 000 personaloptioner. Varje option ska berättiga till förvärv av en aktie till en kurs motsvarande 130 procent av den volymvägda börskursen för bolagets aktie på NASDAQ OMX First North under perioden 27 maj – 13 juni 2014. Personaloptionerna skall ha en löptid om tre år. Under perioden kan personalen om man så väljer lösa in ¼ av antalet tilldelade optioner efter ett respektive två år varefter i detta exempel ½ av antalet optioner återstår för inlösen efter tre år.

De resterande 600.000 teckningsoptionerna emitteras till styrelseledamöterna Bernt Magnusson, Håkan Mellstedt och Carl-Henrik Heldin. Varje teckningsoption skall löpa i tre år. Optionerna till styrelseledamöterna har prissatts till marknadspris bestämt enligt Black & Scholes värderingsformel. Teckningsoptionerna till personal och uppdragstagare emitteras utan vederlag. Vid full teckning av emissionen och fullt utnyttjande av samtliga teckningsoptioner ökar aktiekapitalet med 233 333,33 kr. Om samtliga teckningsoptioner utnyttjas för nyteckning av 2 800 000 aktier kommer utspädningen av aktiekapitalet uppgå till ca 2,8 procent.

Den första teckningsperioden för utnyttjande av optionerna avslutades under juni 2015. Totalt tecknades 450 246 nya aktier. Därefter återstår 2 349 754 teckningsoptioner,

Optioner i bolagets eget förvar uppgick per 30 dec, 2015 till 560 000 stycken och har upptagits till 0 kr i balansräkningen och företagsledningen räknar med att dessa kan säljas med intäkt i framtiden.

### Not 4. Erhållna bidrag som skall slutredovisas vid senare tillfälle

Anslagsgivare	Belopp beviljat, tkr	Belopp utbetalt, tkr	Datum för redovisning
Vinnova	2 000	1 097	juni 2016 samt juli 2017
EU	8 520**	7 487	mars 2017*
	<b>10 520</b>	<b>8 586</b>	

\* slutredovisning

\*\* enligt EUR kurs 8,95 kr. Utbetalat belopp om 4 686 tkr motsvarar 55% av bidraget. Ytterligare 30 % av bidraget betalas ut efter godkänd halvtidsrapport som lämnades i augusti 2015 och 15 % av bidraget betalas ut efter godkänd slutredovisning som lämnas i mars 2017.

## Not 5. Bolagets verksamhet och riskfaktorer

Styrelsen och verkställande direktören försäkrar att delårsrapporten ger en rättvisande översikt av företagets verksamhet, ställning och resultat samt beskriver de väsentliga risker och osäkerhetsfaktorer som företaget står inför.

Vid bedömning av Kanceras framtida utveckling är det av vikt att vid sidan av potentiell resultattillväxt även beakta riskfaktorer. Kanceras verksamhet påverkas av ett flertal risker som kan ge effekt på Kanceras resultat och finansiella ställning i varierande grad. För en beskrivning av bolagets risker hänvisas till bolagets årsredovisning för 2015.

## Not 6. Definitioner

### **Avkastning på eget kapital**

Periodens resultat i procent av genomsnittligt eget kapital.

### **Avkastning på sysselsatt kapital**

Resultat före skatt med tillägg för finansiella kostnader i procent av genomsnittligt sysselsatt kapital.

### **Eget kapital per aktie**

Eget kapital dividerat med antal aktier på balansdagen.

### **Kassaflöde per aktie**

Kassaflöde från den löpande verksamheten dividerat med genomsnittligt antal aktier.

### **Optionsbaserad affär**

Avtal mellan två parter där ena parten genom förbetalning förvärvar möjligheten att senare förvärva ensamrätt till tillgången ifråga.

### **Resultat per aktie**

Periodens resultat dividerat med genomsnittligt antal aktier.

### **Sysselsatt kapital**

Balansomslutning reducerad med icke räntebärande skulder.

### **Soliditet**

Eget kapital i procent av balansomslutningen.



---

Stockholm den 3 maj 2016

Erik Nerpin  
*Ordförande*

Håkan Mellstedt  
*Ledamot*

Bernt Magnusson  
*Ledamot*

Carl-Henrik Heldin  
*Ledamot*

Thomas Olin  
*VD/Ledamot*

**Denna rapport har inte varit föremål för granskning av bolagets revisorer.**

**Kommande rapporttillfällen**

- |  |                  |
|--|------------------|
| • Årsstämma                            | 26 maj 2016      |
| • Delårsrapport januari-juni 2016      | 19 augusti 2016  |
| • Delårsrapport januari-september 2016 | 18 november 2016 |

För ytterligare information, kontakta:

- Thomas Olin, VD: +46 73 520 40 01
- Erik Nerpin, Ordförande i styrelse samt valberedning: +46 70 620 73 59

**Kancera AB (publ)**

Karolinska Institutet Science Park  
Banvaktsvägen 22  
SE 171 48 Solna

Besök gärna Bolagets hemsida [www.kancera.se](http://www.kancera.se)