

## PRESSEMITTEILUNG

# Basilea gibt Präsentation von Interim-Daten aus klinischen Phase-1/2a-Studien mit Onkologie-Medikamentenkandidaten BAL101553 auf ASCO-Tagung bekannt

**Basel, 6. Juni 2017** – Basilea Pharmaceutica AG (SIX: BSLN) gab heute bekannt, dass Updates über das laufende klinische Phase-1/2a-Programm mit ihrem Medikamentenkandidaten für die Krebstherapie BAL101553, einem neuartigen Tumor-Checkpoint-Controller, auf der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) präsentiert wurde, die vom 2.-6. Juni 2017 in Chicago stattfand.

„Wir sind mit den Fortschritten zufrieden, die wir in unserem klinischen Phase-1/2a-Programm mit BAL101553 erzielt haben, in dessen Rahmen der Wirkstoff bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und Glioblastom evaluiert wird“, so Prof. Achim Kaufhold, Chief Medical Officer von Basilea. „Im Vergleich zum zuvor untersuchten Behandlungsschema, einer 2-Stunden-Infusion einmal pro Woche, bietet die einmal tägliche orale Gabe ein verbessertes therapeutisches Fenster. Wir erwarten, die Dosis-Eskalation in unseren Studien mit einmal täglicher oraler Gabe sowie wöchentlicher kontinuierlicher Infusion über 48 Stunden bei Patienten mit soliden Tumoren dieses Jahr abzuschliessen.“

In einer zuvor durchgeführten Phase-1/2a-Studie mit einmal wöchentlicher zweistündiger intravenöser (i.v.) Infusion von BAL101553 waren dosislimitierende vaskuläre Effekte beobachtet worden.<sup>1</sup> Diese schienen mit der maximalen Konzentration ( $C_{max}$ ) des Wirkstoffs im Blutplasma zusammenzuhängen, wohingegen gemäss nichtklinischen Modellen der das Krebswachstum hemmende Effekt des Medikamentenkandidaten von der insgesamt aufgenommenen Menge (berechnet als Area under the Curve, AUC) bestimmt wird. Daher startete Basilea zwei klinische Phase-1/2a-Studien mit dem Ziel, die AUC zu maximieren und zugleich  $C_{max}$  zu minimieren. Auf der ASCO-Tagung wurde ein Überblick über diese derzeit laufenden Studien, deren Konzeption sowie erste Interim-Daten präsentiert.

In einer open-label, also einer nicht verblindet durchgeführten Phase-1/2a-Studie untersucht Basilea die einmal tägliche orale Gabe von BAL101553 bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, welche auf Standard-Therapien nicht ansprechen. Im Vergleich zur wöchentlichen 2-Stunden-Infusion erhöhte sich in den bisher abgeschlossenen Patienten-Kohorten die pro Woche aufgenommene Wirkstoffmenge proportional zur Dosis um bis das Fünffache, bei zugleich niedrigeren maximalen Plasmakonzentrationen. Oral gegebenes BAL101553 hatte keinen Effekt auf den Blutdruck und die bei der zweistündigen Infusion aufgetretene vaskuläre Toxizität wurde bei täglicher oraler Gabe nicht beobachtet. Bei acht von insgesamt 19 bisher behandelten Patienten wurde als bestes objektives Tumoransprechen eine Stabilisierung der Erkrankung festgestellt. Die Bestimmung der maximal verträglichen Dosis (maximum tolerated dose, MTD) soll in 2017 abgeschlossen werden.

Da bei oraler Gabe von BAL101553 keine vaskuläre Toxizität beobachtet wurde und basierend auf einer in präklinischen Modellen gezeigten vielversprechenden Antitumor-Aktivität des Wirkstoffs bei Hirntumoren,<sup>2,3,4</sup> wurde die Studie mit einmal täglicher oraler Gabe von BAL101553 Ende 2016 um einen Arm mit erwachsenen Patienten mit wiederkehrendem oder progressivem Glioblastom (Hirntumor) erweitert, die bereits Strahlentherapie alleine oder in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben. Derzeit läuft die Phase-1-Dosis-Eskalation zur Bestimmung der

MTD, zur Identifizierung dosislimitierender Toxizitäten und zur Bewertung der pharmakokinetischen (PK), pharmakodynamischen (PD) und Antitumor-Eigenschaften oral verabreichten BAL101553 in dieser Patientengruppe. Bisher wurden zwei Patientenkohorten abgeschlossen. Dabei wurden keine dosislimitierenden Toxizitäten beobachtet. Glioblastom ist der häufigste primäre Hirntumor und zählt zu den Krebsarten mit der höchsten Sterblichkeit.

In einer weiteren Phase-1/2a-Studie untersucht Basilea die wöchentliche Gabe von BAL101553 in Form einer 48-stündigen kontinuierlichen Infusion als alternatives Behandlungsschema mit hoher verabreichter Wirkstoffmenge und niedriger Maximalkonzentration. Diese Studie wird mit erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren durchgeführt. Bisher wurden zwei Patientenkohorten abgeschlossen, ohne dass vaskuläre Toxizität beobachtet wurde. Die Studie wird derzeit fortgeführt, wobei der Abschluss der Dosis-Eskalation gegen Jahresende 2017 erwartet wird.

#### **BAL101553-Poster auf der ASCO 2017**

- *Phase 1/2a trial of daily oral BAL101553, a novel tumor checkpoint controller (TCC), in advanced solid tumors – R. S. Kristeleit, T. R. J. Evans, A. H. Ingles Garcés, S. Slater, Y. Drew, M.-J. Devlin, N. R. Md Haris, N. Diamantis, J. MacDonald, F. Bachmann, A. L. Hannah, S. Anderson, H. A. Lane, A. Schmitt-Hoffmann, P. McKernan, M. F. Engelhardt, A. Greystoke, R. Miller, E. R. Plummer, J. S. Lopez; Abstract 2532*
- *A phase 1 study to assess the safety, pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) and antitumor activities of daily oral BAL101553, a novel tumor checkpoint controller (TCC) in adult patients with progressive or recurrent glioblastoma (GBM) or high-grade glioma – A. H. Ingles Garcés, E. R. Plummer, J. S. Lopez, R. S. Kristeleit, J. MacDonald, L. Sweeting, M.-J. Devlin, Y. Drew, A. L. Hannah, N. Aceto, S. Anderson, H. A. Lane, P. Larger, M. Maurer, P. McKernan, M. F. Engelhardt, A. Greystoke, N. Coleman, T. R. J. Evans, P. J. Mulholland; Abstract TPS2601*
- *A phase 1 study to assess the safety, pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) and antitumor activities of BAL101553, a novel tumor checkpoint controller (TCC), administered as 48-hour infusion in adult patients with advanced solid tumors – M. Joerger, A. Stathis, I. Metaxas, D. Hess, A. G. Omlin, G. Mayer, S. Gaggetta, S. Anderson, M. G. Pasqualotto, F. Hutter, N. Levy, S. Stuedeli, M. Landau-Salzberg, P. McKernan, H. A. Lane, P. Larger, R. Scheerlinck, M. F. Engelhardt, R. Von Moos, C. Sessa; Abstract TPS2602*

Für weitere Informationen besuchen Sie bitte <https://am.asco.org/>.

## Über BAL101553

Basileas niedermolekularer Medikamentenkandidat BAL101553 (Prodrug des Wirkstoffs BAL27862)<sup>5</sup> wird für die potenzielle Behandlung verschiedener Krebserkrankungen entwickelt. BAL101553 befindet sich derzeit in Phase 1/2a der klinischen Erprobung bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren oder Glioblastom (Hirntumor). In präklinischen Studien zeigte der Medikamentenkandidat In-vitro- und In-vivo-Wirksamkeit in verschiedenen behandlungsresistenten Krebsmodellen, darunter solchen, die auf konventionelle Medikamente und Bestrahlung nicht ansprechen.<sup>6,7,8</sup> BAL101553 verteilt sich effizient im Hirngewebe und zeigt Antikrebs-Wirksamkeit in Glioblastom-Modellen.<sup>2,3,4</sup> Die aktive Wirksubstanz BAL27862 bindet an die Colchicin-Bindungsstelle von Tubulin, was spezifische Auswirkungen auf die Mikrotubuli-Anordnung hat.<sup>9</sup> Dadurch kommt es zur Aktivierung des sogenannten „Spindle-Assembly-Checkpoints“, der das Absterben von Tumorzellen fördert.<sup>10</sup>

## Über Basilea

Basilea Pharmaceutica AG ist ein biopharmazeutisches Unternehmen, das sich auf die Entwicklung von Antibiotika, Antimykotika und Medikamenten zur Krebstherapie spezialisiert hat. Basileas Therapeutika zielen dabei auf das medizinische Problem der zunehmenden Resistenzen gegen bzw. das Nicht-Ansprechen auf derzeitige Behandlungsmöglichkeiten ab. Mittels der integrierten Forschungs-, Entwicklungsaktivitäten und Vermarktungsaktivitäten der Tochtergesellschaft Basilea Pharmaceutica International AG erforscht, entwickelt und vermarktet das Unternehmen innovative Medikamente, um den medizinischen Bedarf von Patienten zu adressieren, die an schweren und potenziell lebensbedrohlichen Krankheiten leiden. Basilea Pharmaceutica AG hat ihren Hauptsitz in Basel, Schweiz, und ist an der Schweizer Börse SIX Swiss Exchange kotiert (SIX: BSLN). Für weitere Informationen besuchen Sie bitte die Unternehmens-Website [www.basilea.com](http://www.basilea.com).

## Ausschlussklausel

Diese Mitteilung enthält explizit oder implizit gewisse zukunftsgerichtete Aussagen betreffend Basilea Pharmaceutica AG und ihrer Geschäftsaktivitäten. Solche Aussagen beinhalten bekannte und unbekannt Risiken und Unsicherheitsfaktoren, die zur Folge haben können, dass die tatsächlichen Ergebnisse, die finanzielle Lage, die Leistungen oder Errungenschaften der Basilea Pharmaceutica AG wesentlich von denjenigen Angaben abweichen können, die aus den zukunftsgerichteten Aussagen hervorgehen. Diese Mitteilung ist mit dem heutigen Datum versehen. Basilea Pharmaceutica AG übernimmt keinerlei Verpflichtung, zukunftsgerichtete Aussagen im Falle von neuen Informationen, zukünftigen Geschehnissen oder aus sonstigen Gründen zu aktualisieren.

Für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte:

Peer Nils Schröder, PhD Head of Corporate Communications & Investor Relations +41 61 606 1102 <a href="mailto:media_relations@basilea.com">media_relations@basilea.com</a> <a href="mailto:investor_relations@basilea.com">investor_relations@basilea.com</a>
---

Diese Pressemitteilung ist unter [www.basilea.com](http://www.basilea.com) abrufbar.

## Quellenangaben

- 1 J. Lopez et al. Phase 1/2a trial of intravenous BAL101553, a novel tumor checkpoint controller (TCC), in advanced solid tumors. *Journal of Clinical Oncology* 2016 (34), Suppl., Abstract 2525
- 2 R. Bergès et al. The novel tubulin-binding checkpoint activator BAL101553 inhibits EB1-dependent migration and invasion and promotes differentiation of glioblastoma stem-like cells. *Molecular Cancer Therapeutics* 2016 (15), 2740-2749
- 3 A. Schmitt-Hoffmann et al. BAL27862: a unique microtubule-targeted agent with a potential for the treatment of human brain tumors. AACR-NCI-EORTC-Symposium 2009, Abstract C233; *Molecular Cancer Therapeutics* 2009, 8 (12 Supplement)
- 4 A. C. Mladek et al. The novel tubulin-binding 'tumor checkpoint controller' BAL101553 has anti-cancer activity alone and in combination treatments across a panel of GBM patient-derived xenografts. *Jahrestagung der American Association for Cancer Research (AACR) 2016*, Abstract 4781
- 5 J. Pohlmann et al. BAL101553: An optimized prodrug of the microtubule destabilizer BAL27862 with superior antitumor activity. *Jahrestagung der American Association for Cancer Research (AACR) 2011*, Abstract 1347; *Cancer Research* 2011, 71 (8 Supplement)
- 6 A. Brogгинi-Tenzer et al. The novel microtubule-destabilizing drug BAL101553 (prodrug of BAL27862) sensitizes a treatment refractory tumor model to ionizing radiation. *EORTC-NCI-AACR-Symposium 2014*, Abstract 202
- 7 G. E. Duran et al. In vitro activity of the novel tubulin active agent BAL27862 in MDR1(+) and MDR1(-) human breast and ovarian cancer variants selected for resistance to taxanes. *Jahrestagung der American Association for Cancer Research (AACR) 2010*, Abstract 4412

- 8 F. Bachmann et al. BAL101553 (prodrug of BAL27862): A unique microtubule destabilizer active against drug refractory breast cancers alone and in combination with trastuzumab. Jahrestagung der American Association for Cancer Research (AACR) 2014, Abstract 831
- 9 A. E. Prota et al. The novel microtubule-destabilizing drug BAL27862 binds to the colchicine site of tubulin with distinct effects on microtubule organization. Journal of Molecular Biology 2014 (426), 1848-1860
- 10 F. Bachmann et al. BAL101553 (prodrug of BAL27862): the spindle assembly checkpoint is required for anticancer activity. Jahrestagung der American Association for Cancer Research (AACR) 2015, Abstract 3789