

## PRESSEMITTEILUNG

# Basilea berichtet über Präsentation von Daten zu den klinischen Onkologie-Kandidaten BAL101553 und BAL3833 auf AACR-Tagung

- **Tumor-Checkpoint-Controller BAL101553 zeigt als Einzelwirkstoff und in Kombination Aktivität in präklinischen Modellen therapierefraktärer Glioblastome**
- **PanRAF/SRC-Kinase-Inhibitor BAL3833 hemmt in präklinischen Modellen das Wachstum KRAS-basierter Tumoren**

**Basel, 21. April 2016** – Basilea Pharmaceutica AG (SIX: BSLN) gab heute bekannt, dass auf der Jahrestagung der American Association for Cancer Research (AACR), die vom 16. bis 20. April 2016 in New Orleans, USA, stattfand, präklinische Daten zu den Krebsmedikamentenkandidaten BAL101553 und BAL3833 präsentiert wurden. Der Tumor-Checkpoint-Controller BAL101553 befindet sich derzeit in Phase 1/2a der klinischen Entwicklung und der panRAF/SRC-Kinase-Inhibitor BAL3833 in Phase 1.

Auf der AACR-Tagung wurden präklinische Daten präsentiert, die eine Antitumorwirkung von BAL101553 gegenüber Glioblastoma Multiforme (GBM) zeigen. GBM ist eine hochmaligne Hirntumor-Form, für die es nur sehr wenige Therapieoptionen gibt und die häufig mit einer schlechten Prognose für Patienten verbunden ist. In präklinischen Modellen verteilte sich BAL101553 effizient im Hirngewebe. Zuvor durchgeführte Studien zeigten, dass die Substanz eine Antitumorwirkung auf therapierefraktäre Modelle solider Tumore hat, und zwar sowohl als Einzelwirkstoff als auch in Kombination mit Bestrahlung.<sup>1</sup> Die auf der AACR-Tagung präsentierten Daten wurden von der Gruppe von Prof. Jann N. Sarkaria (Mayo-Klinik, Rochester) generiert. Sie zeigen bei täglicher oraler Gabe eine statistisch signifikante Wirksamkeit des Einzelwirkstoffs in einer Reihe von In-vivo-GBM-Modellen, darunter auch solchen, die therapierefraktär gegenüber der Kombination aus Temozolomid (TMZ) und Bestrahlung waren, der Standardtherapie bei neu diagnostiziertem GBM. Zusätzliche Vorteile zeigten sich in einem Modell mit verringerter Empfindlichkeit sowohl gegenüber Bestrahlung als auch TMZ. Hier führte die Kombination von BAL101553 mit Bestrahlung oder mit Bestrahlung plus TMZ zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebensdauer im Vergleich zu den Standard-Behandlungsverfahren. Diese Daten zeigen, dass BAL101553 alleine oder in Kombination zu einer Verlängerung der Überlebensdauer bei GBM führt und somit potenziell eine alternative Behandlungsoption in diesem von hohem medizinischem Bedarf gekennzeichneten Gebiet darstellen könnte. BAL101553 (sowohl die orale als auch die intravenöse Darreichungsform) wird derzeit in klinischen Phase-1/2a-Studien untersucht.

In einer "Late-breaking"-Session zu aktuellen Forschungsergebnissen berichteten die Gruppen von Prof. Caroline Springer (The Institute of Cancer Research, London) und Prof. Richard Marais (Cancer Research UK Manchester Institute, University of Manchester), dass der neuartige panRAF/SRC-Kinase-Inhibitor BAL3833 (auch bekannt als CCT3833) in KRAS-basierten In-vitro- und In-vivo-Tumormodellen eine auf der Hemmung von Kinasen der RAF- und SRC-Familien beruhende Antitumorwirkung zeigt. KRAS ist ein bedeutender Treiber des Tumorwachstums. Bei einer Reihe häufiger Krebsarten, wie Bauchspeicheldrüsenkrebs, Dickdarmkrebs und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, wurden hohe Raten von KRAS-Mutationen festgestellt. BAL3833

hemmt mutierte BRAF- Proteinkinase sowie CRAF- und SRC-Proteinkinasen und wurde ursprünglich für den steigenden medizinischen Bedarf bei Patienten mit schwarzem Hautkrebs (Melanoma) entwickelt, deren Krebs auf eine Behandlung mit aktuellen, gegen den mit mutiertem BRAF verbundenen Signalweg gerichteten Wirkstoffen nicht anspricht. Die präsentierten Daten zeigen, dass BAL3833 auch bei Nicht-Melanoma-Krebsarten mit KRAS-Mutationen aktiv sein könnte. Daraus könnte sich eine neue Therapieoption für diese Patienten entwickeln. BAL3833 (orale Darreichungsform) wird derzeit in einer klinischen Phase-1-Studie mit Patienten untersucht, die an soliden Tumoren erkrankt sind, darunter Melanome mit mutiertem BRAF sowie BRAF-Inhibitor-resistente Formen.

#### **Poster zu BAL1011553 auf der AACR-Jahrestagung 2016**

- *The novel tubulin-binding 'tumor checkpoint controller' BAL1011553 has anti-cancer activity alone and in combination treatments across a panel of GBM patient-derived xenografts – Ann C. Mladek, Jenny L. Pokorny, Heidi Lane, Felix Bachmann, Mark A. Schroeder, Katrina K. Bakken, Brett L. Carlson, Paul A. Decker, Jeanette E. Eckel-Passow, Jann N. Sarkaria; Abstract 4781*

#### **Poster zu BAL3833 auf der AACR-Jahrestagung 2016**

- *Therapeutic efficacy of the paradox-breaking panRAF and SRC drug CCT3833/BAL3833 in KRAS-driven cancer models – Grazia Saturno, Filipa Lopes, Maria Romina Girotti, Ion Niculescu-Duvaz, Dan Niculescu-Duvaz, Alfonso Zambon, Lawrence Davies, Louise Johnson, Natasha Preece, Amaya Viros, Malin Pedersen, Robert McLeary, Ruth Knight, Rebecca Lee, Denys Holovanchuk, Alberto Fusi, Paul Lorigan, Nathalie Dhomen, Richard Marais, Caroline Springer; Abstract LB-212*

Für weitere Informationen besuchen Sie bitte [www.aacr.org](http://www.aacr.org).

### **Über BAL1011553**

BAL1011553 ist ein Medikamentenkandidat von Basilea für die Krebstherapie, der für die potenzielle Behandlung unterschiedlicher Krebserkrankungen entwickelt wird, darunter Tumorarten, die auf Standardtherapeutika nicht ansprechen. Es ist das Prodrug des niedermolekularen Wirkstoffs BAL27862. Der Medikamentenkandidat befindet sich derzeit in klinischen Studien bei Patienten mit soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium (intravenöse Darreichungsform in Phase 2a, orale Darreichungsform in Phase 1). In einer Phase-1-Studie, in der die maximal verträgliche Dosis bestimmt wurde, zeigte der Wirkstoff erste Hinweise auf eine klinische Antitumor-Aktivität.<sup>2</sup> In früheren präklinischen Untersuchungen zeigte der Medikamentenkandidat in vitro und in vivo Wirksamkeit in verschiedenen behandlungsresistenten Krebsmodellen, einschliesslich Tumoren, die auf bisher zugelassene Medikamente und Bestrahlung nicht ansprachen.<sup>1, 3, 4</sup> BAL1011553 verteilt sich effizient in Tumoren und im Gehirn und zeigt einen zytotoxischen Effekt auf Hirntumor- (Glioblastoma) Zelllinien.<sup>5</sup> Die aktive Wirksubstanz BAL27862 bindet an die Colchicin-Bindungsstelle von Tubulin und hat einen spezifischen Effekt auf die Mikrotubuli-Ausrichtung. Dadurch kommt es zur Bildung des "Spindle Assembly Checkpoints", wodurch das Absterben der Tumorzellen gefördert wird.<sup>6</sup> Bereits in der frühen klinischen Entwicklung werden potenzielle Biomarker untersucht, um die Dosisfindung zu optimieren und die Gruppen von Krebspatienten zu identifizieren, die eher auf die Behandlung ansprechen könnten.

## Über BAL3833

BAL3833 (weitere Bezeichnung CCT3833) ist ein oral verabreichter niedermolekularer panRAF/SRC-Kinase-Inhibitor, der sich gegen bestimmte mit Tumorwachstum assoziierte Signalwege der Zellproliferation und Resistenzen gegenüber derzeitigen Behandlungsoptionen richtet. Er ist Leitsubstanz einer Gruppe von Kinase-Inhibitoren, die Basilea im April 2015 im Rahmen einer Vereinbarung mit dem Institute of Cancer Research, London, Cancer Research Technology, dem Wellcome Trust sowie der Universität Manchester einlizenziert hat. BRAF-Mutationen finden sich in verschiedenen Krebsarten, einschliesslich dem schwarzen Hautkrebs (Melanoma), Dickdarmkrebs und serösem Eierstockkrebs. Daten aus präklinischen Studien deuten darauf hin, dass Vertreter dieser gegen Kinasen der BRAF-, CRAF- und SRC-Familien gerichteten Substanzklasse eine Antitumorwirkung in verschiedenen, von Patienten abgeleiteten Modellen besitzen, die sich als resistent gegenüber Standard-BRAF- und MEK-Inhibitortherapien erwiesen haben.<sup>7</sup> BAL3833 wurde in eine klinische Phase-1-Studie überführt, in der erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren untersucht werden, einschliesslich solcher mit BRAF-Mutationen und Melanomen, die gegenüber BRAF-Inhibitoren resistent sind. Der Wirkstoff wurde ursprünglich von Wissenschaftlern am Institute of Cancer Research und dem Cancer Research UK Manchester Institute entwickelt, die von Cancer Research UK und dem Wellcome Trust finanziert wurden.

## 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 Problem der zunehmenden Resistenzen gegen bzw. das Nicht-Ansprechen auf derzeitige Behandlungsmöglichkeiten ab. Mittels der integrierten Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten 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 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 A. Broggini-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
- 2 L. R. Molife et al. Phase 1/2a trial of the novel microtubule inhibitor BAL101553 in advanced solid tumors: Phase 1 completed. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting 2014, Abstract 2562
- 3 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. American Association for Cancer Research (AACR) annual meeting 2010, Abstract 4412
- 4 F. Bachmann et al. BAL101553 (prodrug of BAL27862): A unique microtubule destabilizer active against drug refractory breast cancers alone and in combination with trastuzumab. American Association for Cancer Research (AACR) annual meeting 2014, Abstract 831
- 5 A. Schmitt-Hoffmann et al. BAL27862: a unique microtubule-targeted agent with a potential for the treatment of brain tumors. AACR-NCI-EORTC Symposium 2009, Abstract C233
- 6 F. Bachmann et al. BAL101553 (prodrug of BAL27862): the spindle assembly checkpoint is required for anticancer activity. American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2015, Abstract 3789
- 7 M. R. Girotti et al. Paradox-breaking RAF inhibitors that also target SRC are effective in drug-resistant BRAF mutant melanoma, Cancer Cell 2015 (27), 85-96