

PRESSEMITTEILUNG

Basilea berichtet über Präsentation von Daten zu den klinischen Onkologie-Programmen BAL101553 und BAL3833 auf ASCO-Konferenz

- Veröffentlichung klinischer Daten aus der abgeschlossenen Phase-1/2a-Studie mit BAL101553 bei einmal wöchentlicher 2-stündiger intravenöser Gabe; Signale klinischer Aktivität gezeigt
- Vorstellung des Designs der laufenden Phase-1/2a-Studie mit einmal täglicher oraler Gabe von BAL101553; vier Dosisgruppen abgeschlossen
- Präsentation des Phase-1-Studiendesigns der laufenden Untersuchung von oral verabreichtem BAL3833; vier Dosisgruppen abgeschlossen

Basel, 9. Juni 2016 – Basilea Pharmaceutica AG (SIX: BSLN) teilte heute mit, dass die finalen klinischen Daten der *first-in-human* (Erstanwendung am Menschen) Phase-1/2a-Studie mit intravenöser (i. v.) Gabe ihres Tumor-Checkpoint-Controllers BAL101553 im Rahmen der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) präsentiert wurden. Die Konferenz fand vom 3. bis 7. Juni 2016 in Chicago, USA, statt. Die Studie zeigte Signale klinischer Aktivität bei Dosierungen, die mit einem vielversprechenden Sicherheitsprofil verbunden waren. Darüber hinaus wurde das Design einer Phase-1/2a-Studie mit einmal täglicher oraler Gabe von BAL101553 sowie das Design einer *first-in-human* Phase-1-Studie mit dem oral verabreichten panRAF/SRC-Kinase-Inhibitor BAL3833 vorgestellt. Beide Studien befinden sich derzeit in der Phase der Dosis-Eskalation.

In der nicht-verblindeten (*open label*) Phase-1/2a-Studie erhielten die Teilnehmer innerhalb von 28-tägigen Behandlungszyklen jeweils an Tag 1, 8 und 15 eine zweistündige Infusion von BAL101553. Die Studie wurde bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren durchgeführt, die auf eine Standardtherapie nicht ansprachen oder für die keine wirksame Standardtherapie zur Verfügung stand. Basierend auf präklinischen Daten und der Auswertung einer Reihe von Biomarkern wurden in den Phase-2a-Teil der Studie Patienten mit Dickdarmkrebs, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Eierstockkrebs sowie dreifach Rezeptor-negativem Brustkrebs eingeschlossen.

Insgesamt konnten 59 Patienten auf Wirksamkeit evaluiert werden. Davon erhielten 39 Patienten eine Dosis von 30 mg/m², entweder als Ausgangsdosis oder nach Dosisanpassung. Unter diesen 39 Patienten wurde bei zwei Patienten mit ampullärem Krebs (Krebs im Bereich Bauchspeicheldrüse/Galle) in einem Fall eine langfristige partielle Remission (*partial response*) über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren und in dem anderen Fall eine länger anhaltende Stabilisierung (*stable disease*) von sechs Monaten beobachtet. Bei neun weiteren Patienten zeigte sich eine Stabilisierung der Erkrankung für eine Dauer zwischen zwei und acht Monaten. Insgesamt wurde der Wirkstoff in den 15-30 mg/m² Dosisgruppen gut vertragen. Patienten in diesen Gruppen konnten länger behandelt werden und zeigten mehr Signale für eine klinische Wirksamkeit als Patienten in den 45-80 mg/m²-Gruppen. Dies könnte mit unterschiedlichen Effekten auf die Tumorumvascularisierung bei niedrigen im Vergleich zu hohen BAL101553-Dosierungen zusammenhängen.

Für eine zweistündige, einmal wöchentliche Gabe von BAL101553 wurde daher 30 mg/m² als empfohlene Phase-2-Dosis festgelegt. Bei höheren Dosen wurden als dosislimitierende Nebenwirkungen transiente, reversible Gangstörungen, Grad 2 bis 3, in Verbindung mit transientser peripherer sensorischer Neuropathie, Grad 1 bis 2, sowie asymptomatische und reversible kardiale Ischämie beobachtet. Diese unerwünschten Wirkungen schienen primär mit der maximalen Wirkstoffkonzentration im Blutplasma (C_{max}) zusammenzuhängen. Demgegenüber zeigen präklinische Daten¹, dass die antiproliferativen Effekte von der Gesamtexposition (*area under the curve*, AUC) bestimmt werden. Dies legt nahe, dass sich das therapeutische Fenster durch alternative Dosierungsschemata erweitern lassen könnte, beispielsweise durch einmal tägliche orale Gabe. In der laufenden Studie mit der oralen Darreichungsform wurde nach Abschluss von vier Dosisgruppen keine dosislimitierende Toxizität beobachtet.

Poster zu BAL101553 auf der ASCO-Jahrestagung

- *Phase 1/2a trial of intravenous BAL101553, a novel tumor checkpoint controller (TCC), in advanced solid tumors – J. Lopez, T. R. J. Evans, E. R. Plummer, N. Diamantis, H. M. Shaw, I. H. Zubairi, N. R. Md Haris, J. MacDonald, A. Greystoke, R. L. Roux, N. Tunariu, L. R. Molife, A. L. Hannah, S. Anderson, H. A. Lane, M. Maurer, A. Schmitt-Hoffmann, F. Bachmann, M. F. Engelhardt, R. S. Kristeleit; Abstract 2525, Poster #225*
- *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 advanced solid tumors – R. S. Kristeleit, T. R. J. Evans, J. Lopez, S. Slater, M. D'Arcangelo, Y. Drew, S. Adeleke, J. Brown, D. Crawford, N. Diamantis, P. Gougis, A. Tzankov, A. L. Hannah, S. Anderson, H. A. Lane, A. Schmitt-Hoffmann, M. Maurer, F. Bachmann, M. F. Engelhardt, E. R. Plummer; Abstract TPS2594, Poster #292b*

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

Darüber hinaus wurde auf der ASCO-Konferenz das Design der laufenden unverblindeten, multizentrischen *first-in-human* Phase-1-Studie mit oraler Gabe des panRAF/SRC-Kinase-Inhibitors BAL3833 (auch bekannt als CCT3833) präsentiert, in der Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, darunter metastasierende Melanome, untersucht wurden.

In Rahmen der Studie erhalten Patienten zunächst orale Einmaldosen von BA3833, anhand derer die klinische Sicherheit und pharmakokinetische Parameter analysiert werden. Anschliessend erhalten sie den Wirkstoff kontinuierlich als einmal tägliche orale Gabe im Rahmen von 28-Tage-Behandlungszyklen. Im Dosisescalationsteil der Studie werden die Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile von BAL3833 untersucht sowie die maximal verträgliche Dosis (*maximum tolerated dose*, MTD) und die empfohlene Phase-2-Dosis (*recommended phase 2 dose*, RP2D) bestimmt. Zusätzlich werden in der Studie pharmakokinetische Analysen durchgeführt sowie Blut- und Tumorproben von Patienten auf verschiedene Biomarker untersucht. Dabei handelt es sich einerseits um Biomarker für ein Ansprechen der Tumore auf den Wirkstoff, andererseits um Biomarker, die für die Auswahl von Patienten von Bedeutung sein könnten. Das Studienprotokoll sieht nach der Bestimmung von MTD und RP2D eine Erweiterung auf Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Melanomen vor, darunter unbehandelten Melanomen mit BRAF-Mutation, Melanomen, die unter konventioneller BRAF-Inhibitor-Therapie weiter voranschreiten sowie Melanomen mit RAS-Mutation.

Die Studie wird voraussichtlich 69 Patienten umfassen und im Vereinigten Königreich von den Royal Marsden und Christie NHS Foundation Trusts durchgeführt, in Zusammenarbeit mit dem Institute of Cancer Research, London, und dem CRUK Manchester Institute der Universität Manchester. Bisher sind vier Dosisgruppen in die Studie aufgenommen worden, ohne dass dosislimitierende Toxizität aufgetreten ist.

Poster zu BAL3833 auf der ASCO-Jahrestagung

- *A Phase 1 first-in-human trial to evaluate the safety and tolerability of CCT3833, an oral panRAF inhibitor, in patients with advanced solid tumours, including metastatic melanoma – E. J. Dean, U. Banerji, R. Girotti, I. Niculescu-Duvaz, F. Lopes, L. Davies, D. Niculescu-Duvaz, N. Dhomen, S. Ellis, Z. Ali, B. O’Carrigan, L. Carter, L. Chisholm, C. Dive, H. A. Lane, P. Lorigan, M. E. Gore, J. Larkin, R. Marais, C. Springer; Abstract TPS9597, Poster #199a*

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

Über BAL101553

BAL101553 ist ein niedermolekularer Medikamentenkandidat von Basilea für die Krebstherapie, der für die potenzielle Behandlung unterschiedlicher Krebserkrankungen entwickelt wird, darunter Tumorarten, die auf Standardtherapeutika nicht ansprechen. Die Substanz ist das Prodrug des Wirkstoffs BAL27862.¹ Die orale Darreichungsform von BAL101553 wird derzeit in einer klinischen Phase-1/2a-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren untersucht. In einer klinischen Studie der Phase 1/2a mit der intravenösen Darreichungsform, in der die maximal verträgliche Dosis sowie die empfohlene Phase-2-Dosis für die einmal wöchentliche zweistündige intravenöse Gabe bestimmt wurden, zeigten sich Signale für eine klinische Antitumor-Aktivität. In 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.^{2, 3, 4} BAL101553 verteilt sich effizient in Tumoren und im Gehirn und zeigt einen zytotoxischen Effekt auf Glioblastom- (Hirntumor) Zelllinien.⁵ Die aktive Wirksubstanz BAL27862 bindet an die Colchicin-Bindungsstelle von Tubulin und hat einen spezifischen Effekt auf die Mikrotubuli-Ausrichtung.⁶ Dadurch kommt es zur Bildung des Spindle-Assembly-Checkpoints, wodurch das Absterben der Tumorzellen gefördert wird.⁷ In seinen Onkologie-Programmen verfolgt Basilea den Ansatz, bereits in der frühen klinischen Entwicklung (Phase 1/2a) potenzielle Biomarker zu untersuchen, um mit deren Hilfe die Dosisfindung zu optimieren und die Gruppen von Krebspatienten zu identifizieren, die eher auf die Behandlung ansprechen könnten.

Über BAL3833

BAL3833 (auch bekannt als CCT3833) ist ein oral verabreichter niedermolekularer panRAF/SRC-Kinase-Inhibitor, der sich gegen bestimmte mit Tumorstadium assoziierte Signalwege der Zellproliferation sowie 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 (Melanom), 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 Melanom-Modellen besitzen, die sich als resistent (intrinsische oder erworbene Resistenz) gegenüber derzeit verfügbaren Therapien mit spezifischen BRAF- und MEK-Inhibitoren erwiesen haben.⁸ Darüber hinaus zeigte BAL3833 auch Aktivität gegenüber KRAS-basierten Krebsmodellen, einschliesslich nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, Dickdarmkrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs.⁹ BAL3833 wurde in eine klinische Phase-1-Studie überführt, in der erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren untersucht werden, einschliesslich metastasierenden Melanomen. 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.

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 media_relations@basilea.com investor_relations@basilea.com
--

Diese Pressemitteilung ist unter www.basilea.com abrufbar.

Quellenangaben

- 1 J. Pohlmann et al. BAL101553: An optimized prodrug of the microtubule destabilizer BAL27862 with superior antitumor activity. American Association for Cancer Research (AACR) annual meeting 2011, abstract 1347; Cancer Research 2011, 71 (8 Supplement)
- 2 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
- 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 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
- 7 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

- 8 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
- 9 G. Saturno et al. Therapeutic efficacy of the paradox-breaking panRAF and SRC drug CCT3833/BAL3833 in KRAS-driven cancer models. American Association for Cancer Research (AACR) annual meeting 2016, Abstract LB-212