

Aprea presenterar preliminära kliniska fas Ib/II-resultat inom äggstockscancer med APR-246 – en ‘first-in-class’-substans som återställer muterat p53 protein till vildtyp

STOCKHOLM den 23 oktober 2015. Aprea AB, ett av Karolinska Development AB:s (Nasdaq Stockholm: KDEV) portföljbolag, meddelar idag uppdaterade preliminära data från den pågående kliniska fas Ib/II-studien i samarbete med The European Network for Translational Research in Ovarian Cancer (EUTROC). Data kommer att presenteras under lördagen den 24 oktober vid European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) International Meeting i Nice, Frankrike som bekräftar de indikativa slutsatserna som presenterades från studien den 20 april 2015, att APR-246 kan kombineras med standarbehandling med kemoterapi och att preliminära effektdata av kombinationsbehandlingen visar aktivitet i behandling av patienter med äggstockscancer som återfallit i sin sjukdom.

I Apreas fas Ib/II-studie PiSARRO undersöks säkerhet och effekt vid behandling med APR-246 tillsammans med karboplatin och doxorubicin vid andra linjes behandling av höggradig serös äggstockscancer. Idag offentliggörs preliminära resultat för de första 24 patienterna i fas Ib-delen av studien, varav 8 patienter har genomgått alla 6 behandlingscyklerna av kombinationsbehandlingen med APR-246.

Vid brytpunkten för de preliminära resultaten har alla patienter som behandlats i studien stabil sjukdom (stable disease) enligt RECIST-kriterier. I 13 av 14 utvärderingsbara patienter har dessutom GCIG CA-125 (biomarkör för tumörantigen) respons uppmäts efter 3 behandlingscykler. Preliminära effektdata indikerar därför att APR-246 i kombination med kemoterapi har aktivitet i patienter med platinumkänsliga eller delvis platinumkänsliga tumörer.

APR-246 påvisade linjär farmakokinetik utan ackumulering och låg variabilitet inom patienter. Dessutom påvisades inga interaktioner mellan APR-246 och kemoterapin. Detta indikerar att APR-246 kan kombineras med karboplatin och doxorubicin vid relevanta doser.

Inga nya säkerhetsproblem framkommit i studien. De huvudsakliga biverkningar som framkommit vid behandling har varit gastrointestinala och relaterade till centrala nervsystemet av låg biverkansgrad. Ett fall av dosbegränsande toxicitet genom brusten divertikel har framkommit vid studiens andra dosnivå vilket ledde till en expansion av denna doseringskohort till 6 patienter. I dagsläget kan inte en ökning av hematologiska biverkningar jämfört med behandling genom enbart kemoterapi uteslutas.

Mikael von Euler, medicinsk chef för Aprea kommenterar: "Vi är fortsatt uppmuntrade av de preliminära resultat som framkommer från fas Ib-delen av studien. För det första indikerar säkerhetsdata och farmakokinetiska data att APR-246 kan kombineras med kemoterapi vid full dos för behandling av äggstockscancer. För det andra indikerar effektdata från de utvärderingsbara patienterna att kombinationsbehandlingen med APR-246 har aktivitet i patienter med äggstockscancer som är helt eller delvis känsliga för platinumbehandling. Medan vi i dagsläget är försiktiga med att inte dra definitiva slutsatser från dessa preliminära resultat, är vi uppmuntrade av data som indikerar att APR-246 har potential att förbättra behandlingen för patienter med äggstockscancer".

Postern *Preliminary Results from EUTROC PiSARRO: a Phase Ib Study Combining APR-246 with Standard Chemotherapy in Platinum Sensitive Relapsed High Grade Serous Ovarian Carcinoma (HGSOC)* kommer att presenteras vid ESGO på lördag den 24 oktober, vid en "e-poster session" som kommer att starta kl 07.00 och postern är även bilagd detta pressmeddelande samt tillgänglig på Apreas hemsida: www.aprea.com.

För mer information, vänligen kontakta:

Ulf Björklund, VD, Aprea AB

Tel: +46 (0) 8 508 845 04, e-mail: ulf.bjorklund@aprea.com

Jim Van heusden, VD, Karolinska Development AB

Tel: +46 (0) 72 858 32 09, e-mail: jim.van.heusden@karolinskadevelopment.com

TILL REDAKTÖRERNA

Om Aprea AB

Aprea AB är ett svenskt bioteknikföretag som bedriver forskning och utveckling av nya cancerläkemedel riktade mot tumörsuppressorproteinet p53. Huvudägare är KDev Investments AB, en del av Karolinska Development AB (publ). Andra stora ägare i bolaget är Östersjöstiftelsen, Praktikerinvest och KD Co-Investment Fund KB. För mer information: www.aprea.com

Om APR-246

APR-246 har utvecklats baserat på resultat från Professor Klas Wiman med kollegor vid Karolinska Institutet, och har visats aktivera det icke-funktionella tumörsuppressorproteinet p53 vilket inducerar programmerad celledöd i många humana cancerceller. I prekliniska studier har APR-246 visat unika farmakologiska egenskaper jämfört med konventionell kemoterapi, genom att vara effektiv även i cancerceller med p53-mutationer och genom att påverka tumörceller i större utsträckning än normala celler. En klinisk fas I/II-studie på hematologiska maligniteter och prostatacancer med APR-246 har avslutats med lovande resultat. Substansen uppvisade en god säkerhetsprofil och både biologiska och kliniska effekter observerades. En fas I/II proof-of-concept-studie på patienter med äggstockscancer som bär mutant p53 pågår.

Om PiSARRO-studien

Fas I/II-studien är utformad för att utvärdera säkerhet, effekt, farmakokinetik och farmakodynamik av APR-246 i kombination med karboplatin (AUC 5) och pegylerat doxorubicin (30 mg/m²), en andra linjens standardbehandling med kemoterapi för reciderande platinumkänslig höggradig serös äggstockscancer. Fas I/II-studien är en tvådelad prövning som kommer att omfatta cirka 180 patienter. Del A är en öppen, dosökningsstudie. De primära målen för del A är att utvärdera säkerhet och tolerabilitet av APR-246 i kombination med karboplatin och pegylerat doxorubicin och att fastställa dosen av APR-246. Vid framgångsrikt slutförandet av denna fas planerar Aprea att inleda del B, som kommer att vara en randomiserad, kontrollerad studie för att undersöka säkerheten och antitumöreffekten av APR-246 i kombination med karboplatin och pegylerat doxorubicin, jämfört med enbart karboplatin och pegylerat doxorubicin. Primärt studiemål för del B kommer att vara progressionsfri överlevnad (PFS). För mer information om PiSARRO-studien, besök www.ClinicalTrials.gov.

Om EUTROC

European Network for Translational Research in Ovarian Cancer (EUTROC) inrättades för att förbättra nuvarande och framtida behandlingar av äggstockscancer samt att samla de komplexa behandlingsmatriserna inom ett multidisciplinärt, transnationellt ramverk för äggstockscancer. EUTROC:s mål är att definiera och ge vägledning mot de kliniska, vetenskapliga och tekniska behov som idag inte är tillgodosedda genom aktiviteter som exempelvis en europeisk tumörbank och tekniska plattformar som kommer att bidra med identifiering och prioritering av lämpliga biomarkörer. EUTROC:s nätverk inkluderar institutioner med bred erfarenhet av kliniskt och vetenskapligt arbete inom äggstockscancer som är engagerade i långsiktiga förbättringar av kliniska resultat för patienter inom ett integrerat samarbete över hela Europa

Om Karolinska Development AB

Karolinska Development AB är ett investmentbolag som fokuserar på att identifiera medicinska innovationer samt investera i bildande och tillväxt av bolag som utvecklar sina tillgångar till nya produkter som gör skillnad i patienters liv och ger en attraktiv avkastning på investerat kapital.

Karolinska Development har tillgång till medicinsk forskning i världsklass från Karolinska Institutet och andra ledande universitet och forskningsinstitutioner i Norden. Bolagets målsättning är att bygga nya bolag runt ledande forskare inom respektive vetenskapsområde med stöd från erfarna ledningsgrupper och rådgivare, genom finansiering tillsammans med internationella investerare som är specialiserade inom sektorn för att ge störst möjlighet till framgång.

Karolinska Developments portfölj består av 12 bolag inriktade mot innovativa behandlingar för livshotande och funktionsnedsättande sjukdomar.

Bolaget leds av ett team bestående av professionella investerare med lång erfarenhet inom riskkapital, erfarna företagsbyggare och entreprenörer, med tillgång till ett starkt globalt nätverk.

För mer information: www.karolinskadevelopment.com

Ovanstående information är sådan som Karolinska Development AB (publ) (Nasdaq Stockholm: KDEV) ska offentliggöra enligt lagen om värdepappersmarknaden och/eller lag om handel med finansiella instrument.

Preliminary Results from EUTROC PiSARRO: a Phase Ib Study Combining APR-246 with Standard Chemotherapy in Platinum Sensitive Relapsed High Grade Serous Ovarian Carcinoma (HGSOC)

Charlie Gourley¹, Hani Gabra², Ignace Vergote³, Bristi Basu⁴, James D Brenton⁴, Mikael von Euler⁵, Ulf Björklund⁵, Austin M Smith⁶, and John A Green⁷

¹University of Edinburgh, Edinburgh, UK; ²Imperial College London, London, UK; ³University of Leuven, Leuven, Belgium; ⁴University of Cambridge, Cambridge, UK; ⁵Aprea, Solna, Sweden; ⁶Theradex Ltd., Crawley, UK; ⁷University of Liverpool, Liverpool, UK.

PiSARRO, p53 Suppressor Activation in Recurrent High Grade Serous Ovarian Cancer, is a recently commenced Aprea/ EUTROC Phase Ib/II study of APR-246, the first clinical-stage compound that reactivates mutant p53, in combination with carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in recurrent p53 mutant platinum sensitive high grade serous ovarian cancer.

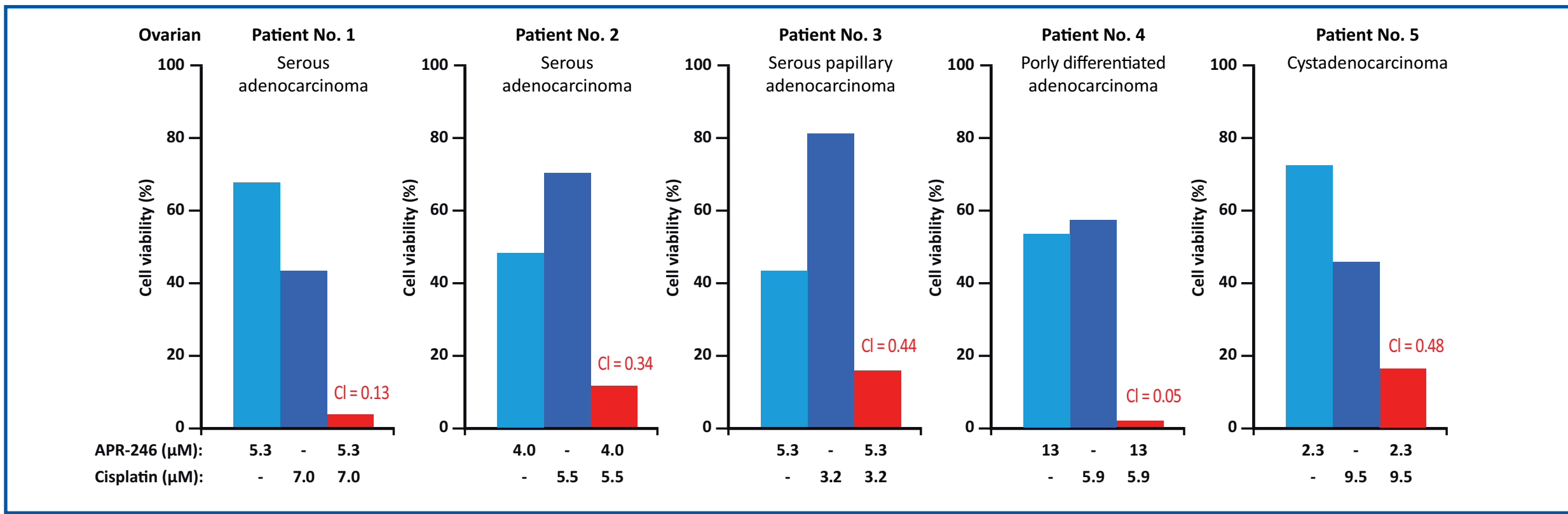
Introduction

- p53 is a key tumour suppressor that induces cell cycle arrest, senescence and/or apoptosis upon cellular stress, eliminating tumour cells. p53 mutations are found in more than 50% of cancers and are associated with increased resistance to chemotherapy and correlate with duration of remission and reduced survival across many tumour types¹.
- Despite high response rates from carboplatin in combination with paclitaxel in first-line treatment of ovarian cancer, most patients relapse and develop resistance.
- In High Grade Serous Ovarian Cancer (HGSOC) 96% of patients have p53 mutations².

Background

- APR-246 (PRIMA-1^{MET}) is a pro-drug that is converted to the active form MQ, which restores mutant p53 to the wild type conformation³.
- APR-246 is the first clinical-stage compound that reactivates mutant p53.
- In the first-in-human Phase Ia study, APR-246 monotherapy was found to have a satis-factory safety and pharmacokinetic profile allowing it to be combined with full dose chemotherapy. Signs of single agent clinical activity were observed in several patients, and p53-dependent biological effects in patient tumor cells were demonstrated. APR-246 was considered safe in patients, with infrequently fully reversible CNS related side effects (dizziness, dyskinesia and ataxia). No bone marrow toxicity was seen⁴.
- APR-246 has been shown *in vitro* to reduce glutathione levels, increase ROS levels and ER stress, and to re-sensitize ovarian cancer cells to platinum drugs and doxorubicin^{5,6}.
- APR-246 displays strong synergy with conventional chemotherapeutic drugs in primary ovarian cancer cells *ex vivo*^{5,7} (Figure 1).
- It is proposed that through reactivation of p53, APR-246 resensitizes tumor cells to cisplatin, forming a strong rationale for combination treatment with APR-246 and platinum-based chemotherapy.

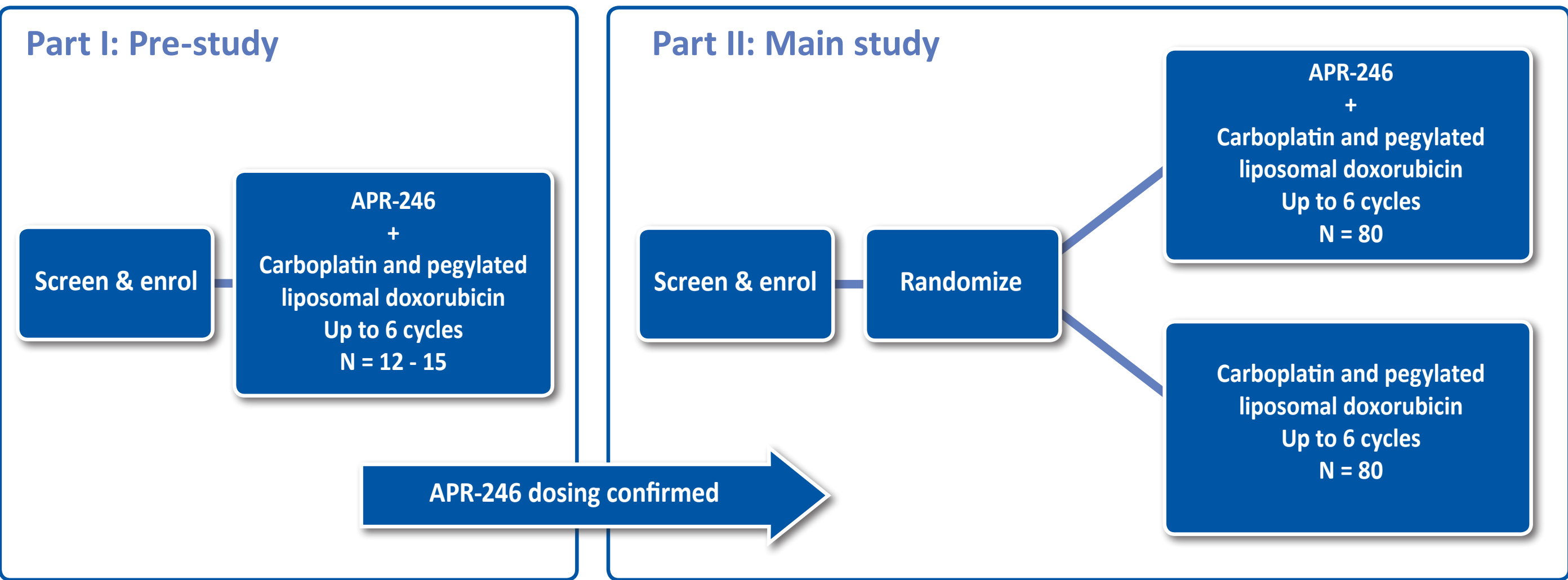
Fig. 1. Synergistic effect of APR-246 with cisplatin on primary cancer cells from 5/5 examined ovarian cancer patients.



Clinical study design

- The ongoing Phase Ib/II study is enrolling patients with recurrent partially platinum sensitive (PFI 6-12 mo) and platinum sensitive (PFI 12-24 mo) HGSOC with positive p53 staining on immunohistochemistry.
- APR-246 is administered as a 6h i.v. infusion on 4 consecutive days every 4 weeks for 6 cycles. On day 4, APR-246 is given concomitantly with carboplatin AUC 5 and PLD 30 mg/m².
- The Phase Ib part has a 3+3 dose escalation design with 3 planned dose levels (Figure 2) based on safety evaluation after cycle one for dose escalation.
- Phase II dose selection will be based on short and long term safety as well as preliminary efficacy data.
- In the Phase II part, patients with up to two prior lines of platinum based therapy with a PFI of 6-24 months with measurable disease available for pre- and on treatment biopsies will be randomized to standard chemotherapy with or without APR-246.
- Patients are followed for safety, response (Recist 1.1 and CA125 (GCIG criteria)), progression and survival as well as several exploratory endpoints.

Fig. 2 PiSARRO has a straight forward study design with PFS as primary endpoint



Translational studies

- A comprehensive exploratory translational science program with repeat tumour biopsies is included in the study as part of the EUTROC investigators group. The key objectives are to identify potential biomarkers for patient selection and for monitoring response to treatment and to further our understanding of the MOA.
- p53 will be sequenced in tumour biopsies. Mutations will be classified structurally, and the possible correlation of treatment response with mutations and/or type of mutant p53 structure will be assessed.
- p53 will also be sequenced from circulating free tumor DNA.
- Circulating cytokeratin 18 in serum will be measured by ELISA, to follow epithelial cell death and apoptosis.
- ER stress biomarkers will be analyzed in tumour biopsies using IHC.
- Multiple markers will be studied using reverse Phase protein array and mRNA micro-array analyses.

Preliminary results

- At data cut off (8 September, 2015) patients have been enrolled to all 3 dose cohorts of the Phase Ib and 8 patients have completed all 6 cycles of combination therapy.
- Overall, 2/3 of patients are partially platinum sensitive (relapse 6-12 months following previous platinum) and 1/3 are platinum sensitive (relapse >12 months following previous platinum therapy).
- During the safety observation period over the first cycle, one Dose Limiting Toxicity (DLT) of ruptured diverticulum occurred at the 2nd dose level leading to expansion of this cohort to 6 patients.
- Main APR-246 related treatment-emergent adverse events (TEAEs) have been GI related (low grade nausea and vomiting) and low grade CNS related effects (dizziness, vertigo, nausea, dysgeusia). No new safety concerns have emerged (Table 1). A possible increase in hematological side effects over the expected with the chemotherapy alone cannot be ruled out at this stage.
- APR-246 showed linear pharmacokinetics with no accumulation and low inter- and intra- patient variability (Fig. 3). No indication of interaction between APR-246 and chemotherapy was seen.
- 13/14 eligible patients have rapid falls in CA125 and have GCIG CA125 response after 3 cycles (Fig. 4).
- All patients have stable disease or better (emerging data) (Fig. 5).

Table 1. Summary of Grade 3 or Greater, Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) by System Organ Class (N=24) [1]

MedDRA System Organ Class	APR-246 Dose Cohort (mg/kg)			
MedDRA Preferred Term [1][2]	35	50	67.5	Overall
Number of Patients	7	6	11	24
Number of Patients with Any Grade 3 or Greater, TEAEs [3]	3 (42.9%)	5 (83.3%)	7 (63.6%)	15 (62.5%)
Blood and lymphatic system disorders	3 (42.9%)	4 (66.7%)	4 (36.4%)	11 (45.8%)
Neutropenia	3 (42.9%)	4 (66.7%)	2 (18.2%)	9 (37.5%)
Anaemia	0	3 (50.0%)	2 (18.2%)	5 (20.8%)
Thrombocytopenia	0	2 (33.3%)	1 (9.1%)	3 (12.5%)
Febrile neutropenia	0	1 (16.7%)	0	1 (4.2%)
Leukopenia	0	0	1 (9.1%)	1 (4.2%)
Infections and infestations	0	4 (66.7%)	2 (18.2%)	6 (25.0%)
Device related infection	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)	2 (8.3%)
Infection	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)	2 (8.3%)
Abdominal infection	0	1 (16.7%)	0	1 (4.2%)
Influenza	0	1 (16.7%)	0	1 (4.2%)
Infusion site infection	0	1 (16.7%)	0	1 (4.2%)
Septic shock	0	1 (16.7%)	0	1 (4.2%)
Gastrointestinal disorders	0	1 (16.7%)	2 (18.2%)	3 (12.5%)
Vomiting	0	0	2 (18.2%)	2 (8.3%)
Abdominal pain	0	1 (16.7%)	0	1 (4.2%)
Ascites	0	0	1 (9.1%)	1 (4.2%)
Large intestine perforation	0	1 (16.7%)	0	1 (4.2%)
Nausea	0	0	1 (9.1%)	1 (4.2%)
Small intestinal obstruction	0	0	1 (9.1%)	1 (4.2%)
General disorders and administration site conditions	0	0	3 (27.3%)	3 (12.5%)
Fatigue	0	0	2 (18.2%)	2 (8.3%)
Pyrexia	0	0	1 (9.1%)	1 (4.2%)
Investigations	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)	2 (8.3%)
Neutrophil count decreased	0	0	1 (9.1%)	1 (4.2%)
Weight increased	0	1 (16.7%)	0	1 (4.2%)
Metabolism and nutrition disorders	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)	2 (8.3%)
Decreased appetite	0	0	1 (9.1%)	1 (4.2%)
Hypoalbuminaemia	0	1 (16.7%)	0	1 (4.2%)
Nervous system disorders	0	0	2 (18.2%)	2 (8.3%)
Dizziness	0	0	2 (18.2%)	2 (8.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	1 (9.1%)	1 (4.2%)
Pulmonary embolism	0	0	1 (9.1%)	1 (4.2%)
Vascular disorders	0	0	1 (9.1%)	1 (4.2%)
Hypotension	0	0	1 (9.1%)	1 (4.2%)

[1] Number of Patients used as denominator to calculate percentages.

[2] Patients with multiple TEAEs were counted once within a summary category: system organ class, preferred term, maximum grade, or relationship to treatment. Patients with events in more than one category were counted once within each category. TEAEs were defined as all AEs that occurred after the first dose of study medication or within 30 day post-treatment period.

[3] Grade: 1-Mild, 2-Moderate, 3-Severe, 4-Life-Threatening, 5-Fatal

Fig. 3. PK samples taken day 1 and day 4, cycle 1. Mean values (50 µg/L = 250 µM)

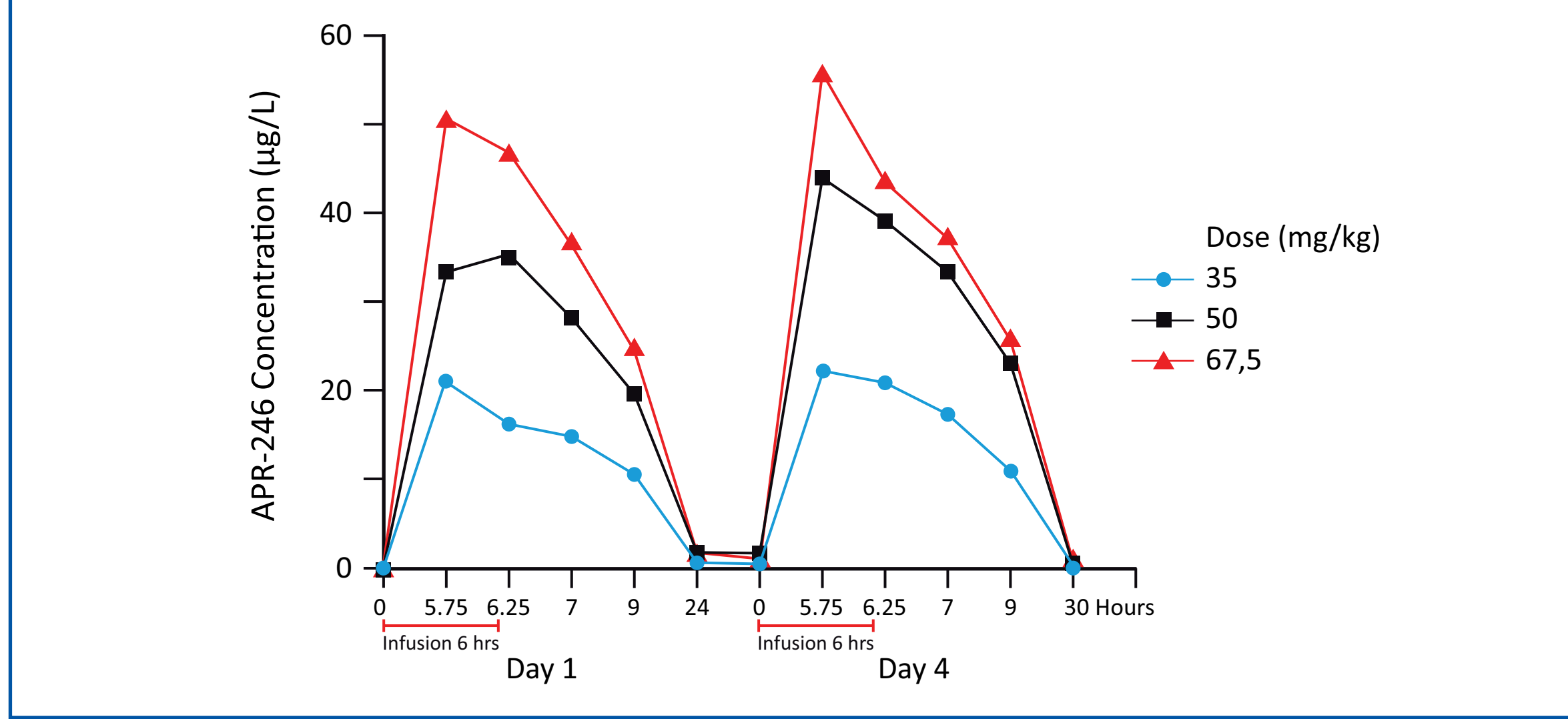


Fig. 4. Spider plot of CA125 change over the treatment period.

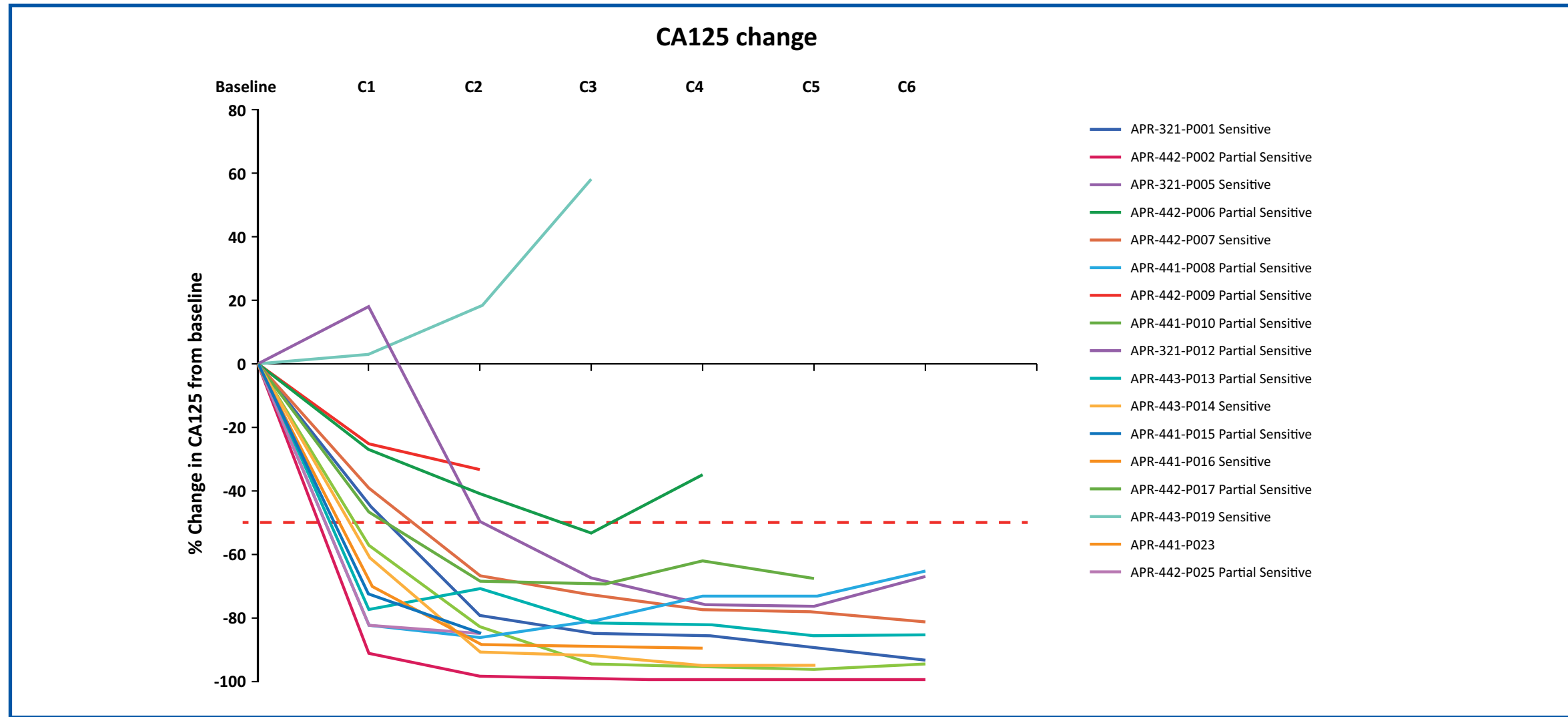
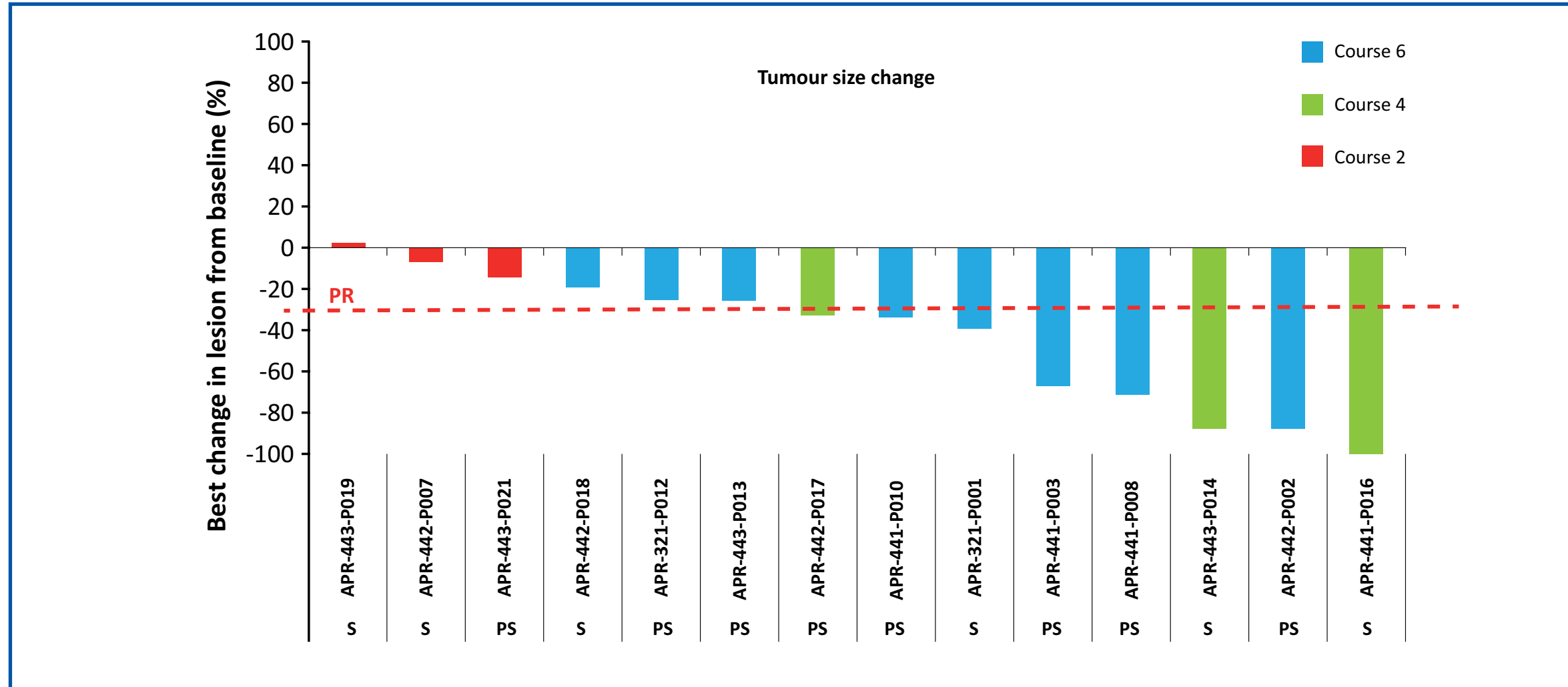


Fig. 5. Waterfall plot of change in tumour size according to RECIST 1.1. At data cut off, all patients have SD or better.



Conclusions

- Preliminary data from the PiSARRO Phase Ib study indicate that APR-246 can be combined with carboplatin and PLD at relevant doses.
- A possible increase of the chemotherapy related hematological side effects cannot be ruled out at this stage.
- The preliminary efficacy data indicate that APR-246 in combination with chemotherapy has activity in patients with partially platinum sensitive as well as fully platinum sensitive disease.
- APR-246 in combination with chemotherapy has an encouraging safety and activity profile, supporting continuation of the study in Phase II.

References:

- Masica DL, Li S, Douville C, Manola J, Ferris RL, Burtness B, *et al.* Predicting survival in head and neck squamous cell carcinoma from TP53 mutation. *Human genetics* 2015, **134**(5): 497-507.
- Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, Lynch AG, Riad M, Sharma R, *et al.* Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *The Journal of pathology* 2010, **221**(1): 49-56.
- Lambert JM, Gorzov P, Veprintsev DB, Soderqvist M, Segerback D, Bergman J, *et al.* PRIMA-1 reactivates mutant p53 by covalent binding to the core domain. *Cancer cell* 2009, **15**(5): 376-388.
- Lehmann S, Bykov VJ, Ali D, Andren O, Cherif H, Tidefelt U, *et al.* Targeting p53 *in vivo*: a first-in-human study with p53-targeting compound APR-246 in refractory hematologic malignancies and prostate cancer. *J Clin Oncol* 2012, **30**(29): 3633-3639.
- Mohell N, Alfredsson J, Fransson A, Uustalu M, Bystrom S, Gullbo J, *et al.* APR-246 overcomes resistance to cisplatin and doxorubicin in ovarian cancer cells. *Cell Death Dis* 2015, **6**: e1794.
- Lambert JM, Moshfegh A, Hainaut P, Wiman KG, Bykov VJ. Mutant p53 reactivation by PRIMA-1^{MT} induces multiple signaling pathways converging on apoptosis. *Oncogene* 2010, **29**(9): 1329-1338.
- Fransson Å, Glaessen D, Alfredsson J, Wiman K, Bajalica S. and Mohell N. Strong Synergy with APR-246 and DNA-Damaging Drugs in Primary Ovarian Cancer Cells. *Poster at the AACR Annual Meeting 2015* 2015.

Disclosures:

The study is sponsored by Aprea AB.