



## Press Release

For further information please contact:

**Antisense Pharma GmbH**

Dr. Heike Specht / Public Relations  
Josef-Engert-Str. 9, D-93053 Regensburg  
Telefon: 0941-92013-0 / Fax: -29  
e-mail: [pr@antisense-pharma.com](mailto:pr@antisense-pharma.com)  
[www.antisense-pharma.com](http://www.antisense-pharma.com)

### **Clinical Proof of Concept for TGF-beta 2-Inhibitor AP 12009 in Phase IIb EMA provides Guidance on Phase III Design and Approval Requirements**

**CHICAGO/REGENSBURG - June 2, 2008 - "A two-year survival rate of more than 80 percent in recurrent or refractory anaplastic astrocytoma suggests a breakthrough in this devastating disease by targeted therapy," commented Prof. Ulrich Bogdahn, Neuro-Oncologist and Coordinating Investigator of the Phase IIb active-controlled dose-finding trial with AP 12009 in recurrent or refractory high-grade glioma, while presenting the data at the 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago, USA, today. The 24-month survival rate was accepted by the Scientific Advice Working Party (SAWP) at the EMA as the primary endpoint for the upcoming Phase III study in recurrent or refractory anaplastic astrocytoma patients. Furthermore, 14-month progression rate was accepted as the endpoint for conditional approval.**

The drug designed for the targeted treatment of recurrent or refractory high-grade glioma was administered as monotherapy and compared to standard chemotherapy in an international, randomized, active-controlled Phase IIb clinical trial. Efficacy results show that the 10  $\mu$ M dose of AP 12009, identified in the Phase IIb trial, is superior to standard chemotherapy in anaplastic astrocytoma: Current median survival times in the 10  $\mu$ M AP 12009 group are 37.2 months compared to 21.7 months in the standard chemotherapy control arm. This translates to a survival benefit of 15.5 months for patients receiving the antisense treatment over chemotherapy. In recurrent or refractory anaplastic astrocytoma, 83.3% of the patients treated with 10  $\mu$ M AP 12009 survived two years or more, whereas 41.7% survived in the control arm with standard chemotherapy (1).

"The effect of the drug is long-lasting and by far exceeds the period of active treatment," said Prof. Bogdahn, Director of the Department of Neuro-Oncology, University of Regensburg. This is fully supported by a steady increase in overall tumor response rates for 10  $\mu$ M AP 12009 in recurrent or refractory anaplastic astrocytoma, with up to 42% at 14 months. At the same time, the initial 25%-overall response rate in the control group fell to zero.

An international, randomized, active-controlled, Phase III study to evaluate the efficacy and safety of AP 12009 as monotherapy in adult patients with recurrent or refractory anaplastic astrocytoma will start in Q3 2008. The study drug will be compared to standard chemotherapy with either Temozolomide or BCNU. Antisense Pharma plans to conduct an interim analysis using the progression rate at 14 months as the surrogate endpoint. Positive results will allow submission for conditional approval by the EMA. The SAWP at the EMA indicated that, due to the rarity of the disease, the surrogate endpoint would be accepted, provided that the response data are supported by survival data.



## Press Release

The fixed timepoint analysis at 24 months will be acceptable as the primary endpoint for full approval. Furthermore, a time-to-event analysis will be performed. "We are very pleased with this explicit statement by the Scientific Advice Working Party to proceed as we have planned. We sincerely hope that this will accelerate access to treatment for patients in need," says Dr. Hubert Heinrichs, Chief Medical Officer of Antisense Pharma. The Phase III study aims to enroll recurrent or refractory anaplastic astrocytoma patients in about 50 centers in 12 countries.

In the international randomized, active-controlled Phase IIb study, reported at ASCO, recurrent or refractory glioblastoma patients also showed long-lasting tumor responses in the AP 12009 groups (2). As of April 2008 the odds ratio for 10  $\mu$ M AP 12009 versus control is 0.54. The risk to die is thus reduced by approximately 50% for glioblastoma patients receiving the study drug, as compared to patients under standard chemotherapy treatment. "Based on these data, a pivotal clinical trial in glioblastoma patients with good prognosis, for example newly diagnosed, is scheduled to start in 2009," explains Dr. Karl-Hermann Schlingensiepen, Chief Executive Officer of Antisense Pharma.

### Literature

- (1) Bogdahn, U. et al. "Results of a Phase IIb Active-controlled Study with AP 12009 for Patients with Recurrent or Refractory Anaplastic Astrocytoma", ASCO Annual Meeting, 2008, Abstract ID 2076
- (2) Bogdahn, U. et al. "Targeted Therapy with AP 12009 in Recurrent or Refractory Glioblastoma Patients: Results of a Phase IIb Study", ASCO Annual Meeting, 2008, Abstract ID 2018

### The Phase IIb study AP 12009-G004

The Phase IIb study AP 12009-G004 is an open-label, randomized, active-controlled, parallel-group dose-finding study to evaluate the efficacy and safety of two doses of AP 12009 in adult patients with recurrent or refractory high-grade glioma. Efficacy endpoints were tumor response assessed by central blinded MRI reading and survival. At 29 international clinical centers, 134 evaluable patients (39 with anaplastic astrocytoma, AA, WHO grade III and 95 with glioblastoma, GBM, WHO grade IV) have been randomized to three arms: AP 12009 10  $\mu$ M, AP 12009 80  $\mu$ M and standard chemotherapy (Temozolomide or PCV) as an active control. AP 12009 was administered intratumorally via one catheter as continuous high-flow microperfusion over a 7-day period every other week for up to 6 months on an outpatient treatment basis. Tumor response was assessed according to Macdonald criteria. Post-study follow-up for survival, long-term tumor response, and safety is still ongoing. Analysis of the core phase is completed.



## Press Release

### **AP 12009 and TGF-beta 2**

AP 12009 is an antisense drug - a phosphorothioate oligodeoxynucleotide - designed to selectively downregulate the production of transforming growth factor-beta 2 (TGF-beta 2) at the translational level. TGF-beta 2 plays a pivotal role as a multimodal cytokine by regulating key mechanisms of tumor progression. Immunosuppression, invasion and migration, proliferation and angiogenesis are simultaneously promoted by TGF-beta 2 in a variety of malignant tumors. This multiple impact on cancer cells is inhibited by AP 12009.

### **High-Grade Glioma**

Anaplastic astrocytoma and glioblastoma are the two most common forms of primary brain tumors, a diagnosis with high unmet medical need. Adults as well as children may be affected, although the age peak is at 45-65 years. Current therapies comprise surgery, radiation and/or chemotherapy. Despite recent advances, the prognosis for these patients is still poor, with a high proportion dying within two years of initial diagnosis.

### **About Antisense Pharma GmbH**

Antisense Pharma is a biopharmaceutical company located in Regensburg, Germany. The company focuses on targeted therapies for malignant tumors and is dedicated to discovering and developing drugs based on antisense technology for worldwide commercialization. The agents specifically block the synthesis of key cancer proteins. Antisense Pharma has been honored with the Bavarian Innovation Award and the German Founders Award.

### **Disclaimer**

This document contains forward-looking statements with respect to the future business of Antisense Pharma GmbH. By their nature, forward-looking statements and forecasts involve risks and uncertainties because they relate to events and depend on circumstances that could occur in the future. There is a number of factors that could cause actual results and developments to differ materially. Antisense Pharma GmbH disclaims any intent of obligation to update any of these forward-looking statements.

## Deutsche Übersetzung

**CHICAGO/REGENSBURG - am 2. Juni 2008 - "Eine zweijährige Überlebensrate von mehr als 80 Prozent bei wiederkehrendem oder hartnäckigem anaplastischen Astrocytom deutet auf einen Durchbruch bei dieser verheerenden Krankheit, durch zielgerichtete Therapie, hin" kommentierten Prof. Ulrich Bogdahn, Neuro-Onkologe und koordinierender Forscher der aktiv kontrollierten Phase IIb - Dosisfindungsstudie mit AP 12009 bei wiederkehrendem oder hartnäckigem hochgradigem Gliom, indem er die Daten auf der 44. Jahresversammlung der amerikanischen Gesellschaft der klinischen Oncology (ASCO) in Chicago, USA heute präsentiert. Die 24-Monate Überlebensrate wurde vom wissenschaftlichen Vorschlags-Arbeitskreis (SAWP) bei der EMEA (Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)) als der primäre Endpunkt für die kommende Studienphase III bei Patienten mit wiederkehrendem oder hartnäckigem anaplastischen Astrocytom akzeptiert. Darüber hinaus wurde die 14-monatige Fortschritt-Rate als der Endpunkt für die eingeschränkte Bewilligung akzeptiert.**

Der für die ins Visier genommene Behandlung von wiederkehrendem oder hartnäckigen hochgradigem Gliom konzipierte Wirkstoff, wurde als Monotherapie und im Vergleich zur Standardchemotherapie in einer internationalen, randomisierten (stichprobenartig ausgewählten), aktiv kontrollierte klinischen Phase IIb Studie verwaltet. Wirkungsergebnisse zeigen, dass die 10 µM Dosis von AP 12009, identifiziert im Phase IIb Versuch, der Standardchemotherapie beim Anaplastischen Astrocytom überlegen ist: Gegenwärtige durchschnittliche Überlebenszeiten mit der 10 µM AP 12009 Gruppe beträgt 37,2 Monate im Vergleich zu 21,7 Monaten im Standardchemotherapie-Kontrollarm. Das rechnet sich um, zu einem Überlebensvorteil von 15,5 Monaten für Patienten, die die Antisense Behandlung erhalten haben im Vergleich zur Chemotherapie. Im wiederkehrendem oder hartnäckigem anaplastischen Astrocytom, 83,3 % der mit 10 µM AP 12009 behandelten Patienten überlebten zwei Jahre oder mehr, wohingegen 41,7 % im Kontrollarm mit der Standardchemotherapie (1) überlebten.

"Die Wirkung des Wirkstoffes ist lang anhaltend und überschreitet bei weitem die Periode der aktiven Behandlung“, sagte Prof. Bogdahn, Direktor der Abteilung Neuro-Onkologie, Universität von Regensburg. Das wird durch eine stetige Zunahme der gesamten Tumor-Ansprechrates für 10 µM AP 12009 im wiederkehrendem oder widerspenstigem anaplastischen Astrocytom mit bis zu 42 % in 14 Monaten völlig gestützt. Zur gleichen Zeit fiel die anfängliche 25 % - überalles Ansprechrate in der Kontrollgruppe gegen Null.

Eine internationale, randomisierte, aktiv kontrollierte Studienphase III, zur Einschätzung der Wirksamkeit und Sicherheit der AP 12009 als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit wiederkehrendem oder hartnäckigem anaplastischen Astrocytom, wird im 3. Quartal 2008 beginnen. Der Studienwirkstoff wird verglichen zur Standardchemotherapie entweder mit Temozolomide oder BCNU. Antisense Pharma plant, eine Zwischenanalyse durchzuführen, unter Verwendung der Fortschrittsrate in 14 Monaten als dem Ersatz-Endpunkt. Positive Ergebnisse werden Vorlage für die bedingte Billigung durch die EMEA erlauben. Der SAWP der EMEA zeigte an, dass, wegen der Seltenheit der Krankheit, der Stellvertreter-Endpunkt akzeptiert würde, vorausgesetzt, dass die Ansprechdaten durch Überlebensdaten unterstützt werden.

Die feste Zeitpunkt-Analyse in 24 Monaten wird als der primäre Endpunkt für die volle Billigung akzeptiert. Außerdem wird eine time-to-event Analyse durchgeführt. "Wir sind mit dieser deutlichen Stellungnahme durch den wissenschaftlichen Vorschlags-Arbeitskreis sehr zufrieden,

so weiterzumachen, wie wir geplant haben. Wir hoffen aufrichtig, dass dies den Zugang zur Behandlung für Patienten in Not beschleunigen wird“, sagt Dr. Hubert Heinrichs, Chief Medical Officer der Antisense Pharma. Die Studienphase III hat zum Ziel, Patienten mit wiederkehrendem oder hartnäckigem anaplastischen Astrocytom in ungefähr 50 Zentren in 12 Ländern einzuschreiben.

In der internationalen randomisierten, aktiv kontrollierten Phase IIb Studie, berichtet beim ASCO, Patienten mit wiederkehrendem oder hartnäckigem Glioblastom zeigten auch langandauernde Tumor-Antworten in den AP 12009 Gruppen (2). Seit April 2008 ist das Chancenverhältnis für 10 µM AP 12009 gegen die Kontrolle 0,54. Die Gefahr zu sterben ist daher um etwa 50 % für Gliompatienten reduziert, die den Studienwirkstoff erhalten haben, verglichen mit Patienten unter der Standardchemotherapiebehandlung. "Beruhend auf diesen Daten ist eine klinische Schlüsselstudie bei Gliompatienten mit guter Prognose, zum Beispiel kürzlich diagnostiziert, in 2009 geplant anzufangen“, erklärt Dr. Karl-Hermann Schlingensiepen, Geschäftsführer des Antisense Pharma.

Anmerkung:

Übersetzt ins Deutsche von:

Michael Prutschke / Victoria Prutschke