

Pressemitteilung

Basilea berichtet über präklinische Daten zu Onkologiekandidaten BAL0891, Derazantinib und Lisavanbulin auf der AACR Jahrestagung

Basel, 13. April 2022

Basilea Pharmaceutica AG (SIX: BSLN), ein biopharmazeutisches Unternehmen mit bereits vermarkteten Produkten, und dem Ziel, Patienten zu helfen, die an Infektionen oder Krebs erkrankt sind, gab heute bekannt, dass auf der Jahrestagung der American Association of Cancer Research (AACR), die vom 8.-13. April 2022 in New Orleans, USA, stattfand, präklinische Daten zur Anti-Krebs-Aktivität ihrer drei Medikamentenkandidaten für die Krebstherapie präsentiert wurden.

BAL0891 ist ein potenzieller First-in-Class Mitose-Checkpoint-Inhibitor (MCI), der die anomale Teilung von Tumorzellen forciert und so zu deren Absterben führt. Ein Poster zeigte In-vitro-Daten zur Aktivität von BAL0891 gegenüber seinen Targets, der Threonin-Tyrosin-Kinase (TTK) und der Polo-like-Kinase 1 (PLK1). Die Aktivität von BAL0891 führte zu einem schnelleren Zerfall des Spindle-Assembly-Checkpoints während der Mitose, als bei TTK- oder PLK1-spezifischen Inhibitoren alleine. Dies war verbunden mit einer breiten krebshemmenden Wirkung in verschiedenen, unter anderem von Brust-, Magen- und Darmkrebs abgeleiteten Tumorzelllinien. Daten auf einem zweiten Poster bestätigten die gute Verträglichkeit und starke Anti-Krebs-Aktivität von BAL0891 als Einzelwirkstoff in einer Reihe von patientenbasierten In-vivo-Modellen (PDX) für dreifach negativen Brustkrebs. In einer signifikanten Zahl dieser PDX-Modelle wurde eine vollständige Rückbildung des Tumors beobachtet, was die weitere Entwicklung von BAL0891 für die Behandlung von Tumoren beim Menschen unterstützt. Die präsentierten Daten auf beiden Postern wurden in Zusammenarbeit mit dem holländischen Präzisionsmedizin-Unternehmen NTRC B.V. generiert, von dem Basilea den Wirkstoffkandidaten einlizenziert hat.

Dr. Laurenz Kellenberger, Chief Scientific Officer von Basilea, sagte: «Die auf der AACR-Jahrestagung gezeigten Daten bestätigen die differenzierten Profile unserer Medikamentenkandidaten. Die In-vitro- und In-vivo-Daten zu BAL0891 sind eine weitere Bestätigung des neuartigen Wirkmechanismus unseres Wirkstoffs und dessen starke Aktivität als Einzelwirkstoff. Besonders überzeugend ist die Aktivität von BAL0891 in Modellen für dreifach negativen humanen Brustkrebs, einer schwer zu behandelnden Krebsart mit hohem medizinischen Bedarf.»

Weitere In-vitro- und In-vivo-Daten wurden zu Derazantinib präsentiert. Diese bestätigen eine vergleichbare Empfindlichkeit von FGFR1-3 und dem Kolonie-stimulierenden-Faktor-1-Rezeptor

(CSF1R) gegenüber Derazantinib. CSF1R spielt eine wichtige Rolle bei der Anti-Tumor-Immunantwort auf PD-L1-Checkpoint-Inhibitoren, die zur Krebstherapie eingesetzt werden. Bei In-vivo-Tumormodellen mit hohem CSF1R-Level wurde ein partielles Ansprechen auf Derazantinib beobachtet, im Gegensatz zu einem anderen FGFR-Inhibitor ohne Aktivität gegenüber CSF1R. In einem immunologisch kompetenten Brustkrebsmodell zeigte Derazantinib eine synergistische Wirkung in Kombination mit einem PD-L1-Antikörper. Dies unterstreicht die Bedeutung der zusätzlichen CSF1R-Inhibition. Im Vergleich zu den Einzelwirkstoffen erhöhte die Kombination die Wirksamkeit gegen den Primärtumor sowie Leber- und Lungenmetastasen. Zudem führte die Kombination zu einer verstärkten Aktivierung der immunologischen Mikroumgebung im Primärtumor.

Schliesslich wurden auch präklinische Daten zu Avanbulin vorgestellt, dem aktiven Bestandteil von Basileas Tumor-Checkpoint-Controller Lisavanbulin. In vitro führte die Behandlung mit Avanbulin zu einer hohen Anti-Tumor-Aktivität in Modellen für diffus grosszelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), was auf eine potenzielle Eignung von Lisavanbulin für die Behandlung von Lymphom-Patienten hindeuten könnte. Diese Daten wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Bertoni vom Institute of Oncology Research der USI (Università della Svizzera italiana) in Bellinzona, Schweiz, generiert.

Auf der AACR Jahrestagung 2022 präsentierte Poster zu Basileas Onkologiekandidaten

Abstract #	Autoren/Titel
5646	E. Zanini, N. Forster-Gross, F. Bachmann, N. Willemsen-Seegers, J. De Man, G. J. R. Zaman, R. C. Buijsman, A. Groner, M. Roceri, K. Burger, P. McSheehy, L. Kellenberger, H. A. Lane BAL0891: A novel, small molecule, dual TTK/PLK1 mitotic checkpoint inhibitor (MCI) that drives aberrant tumor cell division
5645	H. A. Lane, F. Bachmann, E. Zanini, P. McSheehy, K. Litherland, N. Forster-Gross, L. Bury, D. Vu-Pham, J. de Man, W. E. van Riel, G. J. R. Zaman, R. C. Buijsman, L. Kellenberger BAL0891: A novel dual TTK/PLK1 mitotic checkpoint inhibitor (MCI) that drives aberrant tumor cell division resulting in potent anti-cancer activity
5501	M. El Shemerly, L. Kellenberger, E. Zanini, H. Lane, P. McSheehy Derazantinib, an FGFR1-3 inhibitor, inhibits CSF1R in macrophages and tumor cell lines and synergizes with a PDL1-antibody in an FGFR-driven murine syngeneic model

2575 / 14

F. Spriano, L. Aresu, L. Cascione, A. J. Arribas, N. Forster-Gross,
F. Bachmann, H. Lane, F. Bertoni

Avanbulin, the active moiety of the tumor checkpoint controller lisavanbulin
(BAL101553) has anti-lymphoma activity

Für weitere Informationen besuchen Sie bitte <https://www.aacr.org/meeting/aacr-annual-meeting-2022/>

Über BAL0891

BAL0891, ein erster Vertreter einer neuen Klasse von Mitose-Checkpoint-Inhibitoren (MCI), forciert die Mitose von Zellen, ohne diesen genügend Zeit für die korrekte Anordnung und Aufteilung der Chromosomen zu geben. Dies resultiert in einer fehlerhaften Zellteilung, was zum Absterben von Tumorzellen führt. Die Substanz ist ein neuartiger dualer Inhibitor der Threonin-Tyrosin-Kinase (TTK) und der Polo-like Kinase 1 (PLK1). Während der Mitose aktivieren TTK und PLK1 gemeinsam den Spindle-Assembly-Checkpoint (SAC), dessen Funktion es ist, bei der Zellteilung die korrekte Anordnung und Aufteilung der Chromosomen zu steuern. Die duale Wirkung von BAL0891 verursacht einen schnellen Zerfall des SAC, wodurch sich die Tumorzellen zu früh teilen und absterben. BAL0891 zeigte Anti-Krebs-Aktivität in vitro in verschiedenen Tumor-Zelllinien und in vivo als Monotherapie in Modellen solider menschlicher Tumore. Basilea hat BAL0891 vom niederländischen Präzisionsmedizin-Unternehmen NTRC B.V. einlizenziert.

Über Derazantinib

Derazantinib ist ein in der Entwicklung befindlicher oraler, niedermolekularer Inhibitor der FGFR-Kinasen-Familie mit starker Aktivität gegenüber FGFR1, 2 und 3.¹ FGFR-Kinasen sind wichtige Treiber der Proliferation, Differenzierung und Migration von Zellen. Aberrationen des FGFR-Gens, d.h. Veränderungen wie beispielsweise Genfusionen, Mutationen sowie Überexpression (Amplifikationen), wurden als potenziell wichtige therapeutische Angriffspunkte für verschiedene Krebsarten identifiziert, darunter intrahepatisches Cholangiokarzinom (iCCA), Urothelkarzinom, Magen-, Brust- und Lungenkrebs.² Bei diesen Krebsarten wurden in 5 % bis 30 % der Fälle FGFR-Veränderungen nachgewiesen.³

Darüber hinaus hemmt Derazantinib die Kinase-Aktivität des Kolonie-stimulierenden-Faktor-1-Rezeptors (CSF1R).^{1, 4} Die CSF1R-vermittelte Signalübertragung ist wichtig für die Funktion tumorfördernder Makrophagen und wurde daher als potenzieller Angriffspunkt für Krebsmedikamente identifiziert.⁵ Präklinische Daten haben gezeigt, dass die Verringerung der Zahl von Tumor-Makrophagen aufgrund einer CSF1R-Blockade Tumore empfindlicher gegenüber einer T-Zell-vermittelten Checkpoint-Immuntherapie macht, einschliesslich von Behandlungsansätzen, die gegen PD-L1/PD-1 gerichtet sind.^{6, 7}

In einer früheren Biomarker-gestützten Phase-1/2-Studie in iCCA-Patienten, zeigte der Medikamentenkandidat Antitumor-Aktivität und ein handhabbares Sicherheitsprofil.⁸ In den USA

und der EU hat Derazantinib Orphan-Drug-Status für iCCA. Basilea führt derzeit drei klinische Studien mit Derazantinib durch. Die erste Studie, FIDES-01, ist eine Phase-2-Studie zur Behandlung von Patienten mit inoperablem oder fortgeschrittenem iCCA. Sie umfasst eine Kohorte von Patienten mit FGFR2-Fusionen und eine weitere Kohorte mit Patienten mit FGFR2-Mutationen oder -Amplifikationen.⁹ Die zweite Studie, FIDES-02, ist eine Phase-1/2-Studie mit dem Ziel, Derazantinib als Einzelwirkstoff und in Kombination mit Roches PD-L1-Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom zu untersuchen, bei dem Aberrationen der FGFR-Gene festgestellt wurden, einschliesslich metastasierender oder rezidivierender, inoperabler Erkrankungsformen.¹⁰ Die dritte Studie, FIDES-03, ist eine Phase-1/2-Studie, in der Derazantinib als Einzelwirkstoff und in Kombination mit Lillys Anti-VEGFR2-Antikörper Ramucirumab und Paclitaxel oder mit Roches PD-L1-Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkrebs mit Aberrationen der FGFR-Gene erprobt wird.¹¹ Basilea hat Derazantinib von ArQule Inc. lizenziert, einer hundertprozentigen Tochtergesellschaft von Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., USA.

Über Lisavanbulin (BAL101553)

Basileas Onkologie-Medikamentenkandidat Lisavanbulin (BAL101553, das Prodrug des Wirkstoffs BAL27862)¹² wird derzeit für die potenzielle Behandlung von Glioblastom entwickelt.^{13, 14, 15} In präklinischen Studien zeigte Lisavanbulin In-vitro- und In-vivo-Wirksamkeit in verschiedenen behandlungsresistenten Krebsmodellen, darunter auch solchen Tumoren, die auf konventionelle Medikamente und Strahlentherapie nicht ansprechen.^{16, 17, 18}

Lisavanbulin verteilt sich effizient im Hirngewebe und zeigte Antikrebs-Aktivität in Glioblastom-Modellen.^{19, 20} In präklinischen Studien wurde das «End-binding Protein 1» (EB1) als potenzieller Biomarker für das Ansprechen auf den Wirkstoff in Glioblastoma-Modellen identifiziert und in Gewebeproben von Glioblastom-Patienten erwiesen sich rund 5 % als stark EB1-positiv.^{21, 22} Bei den Nicht-Glioblastom-Tumortypen zeigten die Gewebeproben von Medulloblastomen und Neuroblastomen die stärkste Expression von EB1. Dies sind Krebsarten, die vor allem bei pädiatrischen Patienten auftreten. EB1-positive Färbungen wurden ausserdem in Gewebeproben von Patienten mit metastasierendem Melanom (Hautkrebs) gefunden. Weitere Tumore, darunter nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Darmkrebs und dreifach-negativer Brustkrebs, zeigten eine etwas geringere EB1-Färbung.²³ Die aktive Wirksubstanz BAL27862 bindet an die Colchicin-Bindungsstelle von Tubulin, was spezifische Auswirkungen auf die Anordnung der Mikrotubuli hat.²⁵ Dadurch kommt es zur Aktivierung des sogenannten «*Spindle-Assembly-Checkpoints*», was das Absterben von Tumorzellen fördert.²⁴

Über Basilea

Basilea ist ein im Jahr 2000 mit Hauptsitz in der Schweiz gegründetes biopharmazeutisches Unternehmen mit bereits vermarkteten Produkten. Unser Ziel ist es, innovative Medikamente zu entdecken, zu entwickeln und zu vermarkten, um Patienten zu helfen, die an Infektionen durch Bakterien und Pilze oder Krebs erkrankt sind. Mit Cresemba und Zevtera haben wir erfolgreich zwei Medikamente für den Einsatz im Spital auf den Markt gebracht: Cresemba zur Behandlung von invasiven Pilzinfektionen und Zevtera für die Behandlung schwerer bakterieller Infektionen. In klinischen Studien erproben wir zwei potenzielle Medikamente für die gezielte Behandlung verschiedener Krebserkrankungen. Zudem haben wir in unserem Portfolio mehrere präklinische Wirkstoffkandidaten für die beiden Bereiche Antiinfektiva und Onkologie. Basilea ist an der Schweizer Börse SIX Swiss Exchange kotiert (Börsenkürzel SIX: BSLN).

Besuchen Sie bitte unsere Webseite basilea.com.

Ausschlussklausel

Diese Mitteilung enthält explizit oder implizit gewisse zukunftsgerichtete Aussagen wie «glauben», «annehmen», «erwarten», «prognostizieren», «planen», «können», «könnten», «werden» oder ähnliche Ausdrücke betreffend Basilea Pharmaceutica AG und ihrer Geschäftsaktivitäten, u.a. in Bezug auf den Fortschritt, den Zeitplan und den Abschluss von Forschung und Entwicklung sowie klinischer Studien mit Produktkandidaten. Solche Aussagen beinhalten bekannte und unbekannte 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. Derazantinib, Lisavanbulin und BAL0891 und deren Einsatz dienen der Forschung und sind nicht von einer Zulassungsbehörde für irgendeine Anwendung zugelassen worden. Wirksamkeit und Sicherheit sind bislang nicht belegt. Die aufgeführten Informationen sind nicht als Anwendungsempfehlung zu verstehen. Die Relevanz von Erkenntnissen aus nicht-klinischen/präklinischen Studien für den Menschen wird derzeit untersucht.

Für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte:

Dr. Peer Nils Schröder

Head of Corporate Communications & Investor Relations

Telefon +41 61 606 1102

E-Mail media_relations@basilea.com
investor_relations@basilea.com

Diese Pressemitteilung ist unter www.basilea.com abrufbar.

Quellenangaben

1. T. G. Hall, Y. Yu, S. Eathiraj et al. Preclinical activity of ARQ 087, a novel inhibitor targeting FGFR dysregulation. PLoS ONE 2016, 11 (9), e0162594
2. R. Porta, R. Borea, A. Coelho et al. FGFR a promising druggable target in cancer: Molecular biology and new drugs. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2017 (113), 256-267
3. T. Helsten, S. Elkin, E. Arthur et al. The FGFR landscape in cancer: Analysis of 4,853 tumors by next-generation sequencing. Clinical Cancer Research 2016 (22), 259-267
4. P. McSheehy, F. Bachmann, N. Forster-Gross et al. Derazantinib (DZB): A dual FGFR/CSF1R-inhibitor active in PDX-models of urothelial cancer. Molecular Cancer Therapeutics 2019 (18), 12 Supplement, pp. LB-C12
5. M. A. Cannarile, M. Weissner, W. Jacob et al. Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) inhibitors in cancer therapy. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2017, 5:53
6. Y. Zhu, B. L. Knolhoff, M. A. Meyer et al. CSF1/CSF1R Blockade reprograms tumor-infiltrating macrophages and improves response to T cell checkpoint immunotherapy in pancreatic cancer models. Cancer Research 2014 (74), 5057-5069
7. E. Peranzoni, J. Lemoine, L. Vimeux et al. Macrophages impede CD8 T cells from reaching tumor cells and limit the efficacy of anti-PD-1 treatment. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America 2018 (115), E4041-E4050
8. V. Mazzaferro, B. F. El-Rayes, M. Droz dit Busset et al. Derazantinib (ARQ 087) in advanced or inoperable FGFR2 gene fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. British Journal of Cancer 2019 (120), 165-171. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01752920
9. FIDES-01: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03230318.
10. FIDES-02: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04045613
11. FIDES-03: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04604132
12. J. Pohlmann, F. Bachmann, A. Schmitt-Hoffmann et al. BAL101553: An optimized prodrug of the microtubule destabilizer BAL27862 with superior antitumor activity. Cancer Research 2011, 71 (8 Supplement), Abstract 1347
13. ClinicalTrials.gov identifier: NCT02490800; C. Tiu, S. Derby, N. Md. Haris et al. The potential utility of end-binding protein 1 (EB1) as response-predictive biomarker for lisavanbulin: A phase 2 study of lisavanbulin (BAL101553) in adult patients with recurrent glioblastoma. Journal of Clinical Oncology 2021, 39 (15 Supplement, TPS2068)
14. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03250299
15. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02895360
16. A. Sharmq, A. Broggini-Tenzer, V. Vuong et al. The novel microtubule targeting agent BAL101553 in combination with radiotherapy in treatment-refractory tumor models. Radiotherapy Oncology 2017 (124), 433-438
17. G. E. Duran, H. Lane, F. Bachmann 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. Cancer Research 2010, 70 (8 supplement), Abstract 4412
18. F. Bachmann, K. Burger, G. E. Duran et al. BAL101553 (prodrug of BAL27862): A unique microtubule destabilizer active against drug refractory breast cancers alone and in combination with trastuzumab. Cancer Research 2014, 74 (19 supplement), Abstract 831
19. A. Schmitt-Hoffmann, D. Klauer, K. Gebhardt et al. BAL27862: a unique microtubule-targeted agent with a potential for the treatment of human brain tumors. Molecular Cancer Therapeutics 2009, 8 (12 Supplement), C233

20. A. C. Mladek, J. L. Pokorny, H. Lane 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. *Cancer Research* 2016, 76 (14 Supplement), Abstract 4781
21. R. Bergès, A. Tchoghandjian, S. Honoré 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
22. M. Skowronska, C. Tiu, A. Tzankov et al. Expression of end-binding protein 1 (EB1), a potential response-predictive biomarker for lisavanbulin, in glioblastoma and various other solid tumor types. *Journal of Clinical Oncology* 2021, 39 (15 Supplement, 3118)
23. A. E. Prota, F. Danel, F. Bachmann 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
24. F. Bachmann, K. Burger, H. Lane. BAL101553 (prodrug of BAL27862): the spindle assembly checkpoint is required for anticancer activity. *Cancer Research* 2015, 75 (15 Supplement), Abstract 3789