

Pressemitteilung

Basilea gibt Einreichung eines Investigational New Drug-Antrags für Medikamentenkandidaten BAL0891 zur Krebsbehandlung bekannt

- Potenzial für Erweiterung der Onkologie-Pipeline um drittes klinisches Programm
- Fortschritte bei Patientenrekrutierung in Richtung Interim-Analysen für Phase-2-Studie mit Lisavanbulin sowie bei Patientenkohorten der FIDES-01- und FIDES-02-Studien mit Derazantinib

Basel, 16. November 2021

Die Basilea Pharmaceutica AG (SIX: BSLN), ein biopharmazeutisches Unternehmen mit bereits vermarkteten Produkten und dem Ziel, Patienten zu helfen, die an Krebs oder Infektionen erkrankt sind, gab heute bekannt, dass sie bei der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) einen Antrag auf Beginn klinischer Studien (Investigational New Drug Application, IND) mit ihrem neuartigen Medikamentenkandidaten BAL0891 zur Behandlung von Krebs eingereicht hat. BAL0891 ist ein niedermolekularer potenzieller First-in-Class Kinase-Inhibitor. Sollte der IND-Antrag genehmigt werden, plant Basilea, im ersten Quartal 2022 mit einer Phase-1-Studie mit Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren zu beginnen.

Dr. Laurenz Kellenberger, Chief Scientific Officer sagte: «Wir sind sehr zufrieden mit den Fortschritten in diesem Projekt. Die IND-Einreichung ist ein wichtiger regulatorischer Meilenstein für Basilea. Damit kommen wir unserem Ziel näher, BAL0891 als dritten Onkologie-Kandidaten in unsere klinische Pipeline aufzunehmen.»

Die zwei bereits in der klinischen Entwicklung befindlichen Onkologie-Medikamentenkandidaten sind Derazantinib und Lisavanbulin. Derazantinib ist ein Inhibitor der Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor (FGFR) Kinasen-Familie, mit dem derzeit klinische Studien zur Behandlung von Gallengang- (iCCA), Blasen- und Magenkrebs durchgeführt werden (die FIDES-Studien). Mit Lisavanbulin, einem Tumor-Checkpoint-Controller, laufen zurzeit klinische Studien mit Patienten, die an Glioblastom erkrankt sind, dem aggressivsten primären Hirntumor.

Dr. Marc Engelhardt, Chief Medical Officer, sagte: «Wir gehen davon aus, dass wir in drei Onkologiestudien die Rekrutierung der für Interim-Analysen erforderlichen Anzahl von Patienten gegen Jahresende abschliessen werden. Dazu gehören die Lisavanbulin Phase-2-Studie mit Glioblastom-Patienten, deren Tumor positiv auf EB1 getestet wurde, einem potentiellen Biomarker für das Ansprechen auf den Wirkstoff, sowie zwei Kohorten aus den Derazantinib-

Studien. Dabei handelt es sich zum einen um die FIDES-02-Kohorte mit Blasenkrebspatienten, die nach vorheriger Behandlung mit anderen FGFR-Inhibitoren erneut erkrankt waren, und zum anderen um die FIDES-01-Kohorte mit Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom (iCCA) mit nicht fusionsbedingten FGFR2-Genaberrationen. Mit fortschreitender Rekrutierung haben wir nun mehr Klarheit über den Zeitplan und erwarten, dass die Interim-Ergebnisse im Laufe der ersten Jahreshälfte 2022 vorliegen werden.»

Über BAL0891

BAL0891 ist ein niedermolekularer Kinase-Inhibitor, der 2018 einlizenziert wurde. Er wäre der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse. In vitro zeigte die Substanz bei einer Reihe von Tumor-Zelllinien eine proliferationshemmende Wirkung und darüber hinaus Wirksamkeit in in-vivo-Modellen menschlicher Tumore. Basilea hat bei der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) einen Investigational New Drug (IND)-Antrag gestellt, mit dem Ziel, im ersten Quartal 2022 mit ersten klinischen Studien am Menschen zu beginnen.

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

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.²² Die aktive Wirksubstanz BAL27862 bindet an die Colchicin-Bindungsstelle von Tubulin, was spezifische Auswirkungen auf die Anordnung der Mikrotubuli hat.²³ Dadurch kommt es zur Aktivierung des sogenannten „*Spindle-Assembly-Checkpoints*“, der 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 Krebs oder Infektionen 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 eine Reihe von präklinischen Wirkstoffkandidaten für die beiden Bereiche Onkologie und Infektionskrankheiten. 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 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. Derazantinib und Lisavanbulin 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. Weisser, 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 B. M. Alexander, T. F. Cloughesy. *Adult Glioblastoma. Journal of Clinical Oncology* 2017 (35), 2402-2409
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. Brogini-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