

PRESSEMITTEILUNG

Basilea präsentiert positive präklinische Daten zu onkologischen Medikamentenkandidaten Derazantinib und Lisavanbulin auf AACR-NCI-EORTC-Konferenz

- **Late-breaking-Abstract zu Wirkmechanismus und potenziellen Biomarkern für das Ansprechen auf den FGFR/CSF1R-Kinase-Inhibitor Derazantinib**
- **Überlebensvorteil in Glioblastom-Modellen durch Tumor-Checkpoint-Controller Lisavanbulin als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit Standardtherapie**

Basel, 30. Oktober 2019 – Basilea Pharmaceutica AG (SIX: BSLN) gab heute bekannt, dass am 29. Oktober auf der internationalen AACR-NCI-EORTC-Konferenz «Molecular Targets and Cancer Therapeutics» in Boston, USA, unterstützende präklinische Daten zu Derazantinib und Lisavanbulin (BAL101553) präsentiert wurden, beides in der klinischen Erprobung befindliche Medikamentenkandidaten für die Krebstherapie.

Als Late-breaking-Abstract wurden erstmals Daten präsentiert, die eine gleich starke inhibitorische Wirkung von Derazantinib gegenüber Fibroblasten-Wachstumsfaktor Rezeptor-Kinasen (FGFR1, 2 und 3) sowie der Kinase-Aktivität des Kolonie-stimulierenden-Faktor-1-Rezeptors (CSF1R) belegen. Strukturanalysen und in Zusammenarbeit mit Dr. Paul Walker (Universität Genf) durchgeführte Untersuchungen zur CSF1R-Inhibition in isolierten Makrophagenzellen lieferten weitere Belege für die Rolle von CSF1R als weiteres Target von Derazantinib bei der Krebsbekämpfung. CSF1R-Inhibition spielt eine Rolle bei der Wiederherstellung der T-Zell-Aktivität und damit einhergehend der Schaffung, einer immunologischen Umgebung, welche zum Absterben von Tumorzellen führt. Die präsentierten Ergebnisse unterstützen somit die Grundlage für die Erprobung von Strategien zur Kombination von Derazantinib mit Immunmodulatoren. Darüber hinaus wurden Daten von umfangreichen Aktivitäts-Screens von Derazantinib bei einem breiten Spektrum von Urothelkarzinom-Modellen präsentiert. Diese Daten lieferten Hinweise auf potenzielle Biomarker für das Ansprechen auf eine Behandlung, welche über Veränderungen (Aberrationen) des FGFR-Gens hinausgehen. Solche Biomarker könnten die Patientenselektion erleichtern.

Dr. Marc Engelhardt, Basileas Chief Medical Officer, sagte: „Die Daten des Late-breaking-Abstracts für Derazantinib könnten klinisch sehr relevant sein. Sie bestätigen die Aktivität von Derazantinib in Modellen von Urothelkarzinomen mit FGFR-Gen-Aberrationen und unterstreichen die duale Eigenschaft des Medikamentenkandidaten, gezielt sowohl die FGFR- als auch die CSF1R-Kinaseaktivität zu hemmen. Eine Kombination von Derazantinib mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren könnte aufgrund der Anti-CSF1R-Aktivität von Derazantinib Krebszellen empfindlicher gegenüber der Immuntherapie machen.“

Basilea erprobt Derazantinib derzeit als Einzelwirkstoff sowie in Kombination mit dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab (Tecentriq®) von Roche in einer Multikohorten-Phase-1/2-Studie mit Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom.¹

Ein zweiter Abstract präsentierte Daten, die in Zusammenarbeit mit Dr. Jann Sarkaria (Mayo Clinic, Rochester) generiert wurden. Diese zeigten signifikante Überlebensvorteile bei auf

Patientengewebe basierenden Glioblastom-Modellen, nachdem diese mit dem gegen Mikrotubuli gerichteten Tumor-Checkpoint-Controller Lisavanbulin (BAL101553) behandelt wurden, und zwar als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit Strahlentherapie und/oder Standard-Chemotherapie, einschliesslich des "Stupp"-Therapieschemas.² Bei Kombinationen mit Strahlentherapie vergrösserten sich die Überlebensvorteile, wenn die Behandlung mit Lisavanbulin auch über den Zeitraum der Strahlentherapie hinaus fortgesetzt wurde. Eine verlängerte Behandlung mit Lisavanbulin scheint daher von Vorteil zu sein.

Lisavanbulin wird derzeit als Einzelwirkstoff in einer Phase-2a-Studie mit Patienten mit wieder aufgetretenem (rezidivierendem) Glioblastom bzw. Platin-resistentem Eierstockkrebs erprobt. Bei dieser in der Schweiz durchgeführten Studie wird eine wöchentliche 48-Stunden-Infusion des Wirkstoffs eingesetzt.³ In den USA läuft eine Phase-1-Studie mit Lisavanbulin in Kombination mit Standard-Strahlentherapie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom, die weniger gut auf eine Standard-Chemotherapie mit Temozolomid ansprechen.⁴ Diese Studie wird in Zusammenarbeit mit dem *Adult Brain Tumor Consortium* (ABTC) durchgeführt.⁴ Für eine weitere Phase-1-Studie mit der oralen Darreichungsform konnte vor kurzem die Patientenrekrutierung abgeschlossen und die maximal verträgliche Dosis bestimmt werden.⁵ Bei einmal täglicher oraler Gabe zeigte Lisavanbulin klinische Wirksamkeit, einschliesslich eines Patienten, der ein aussergewöhnliches, lang anhaltendes Ansprechen aufwies, und bei dem eine rund 70-prozentige Reduzierung der Tumorfläche beobachtet wurde.⁶

Late-breaking Abstract zu Derazantinib auf der AACR-NCI-EORTC-Konferenz "Molecular Targets and Cancer Therapeutics"

- Derazantinib (DZB): A dual FGFR/CSF1R-inhibitor active in PDX-models of urothelial cancer – Paul McSheehy, Felix Bachmann, Nicole Forster-Gross, Marc Lecoultré, Mahmoud E. Shemerly, Mila Roceri, Stefan Reinelt, Laurenz Kellenberger, Paul R. Walker, Heidi Lane; Abstract LB-C12.

Abstract zu Lisavanbulin (BAL101553) auf der AACR-NCI-EORTC-Konferenz "Molecular Targets and Cancer Therapeutics"

- Modeling the clinical paradigm of lisavanbulin (BAL101553) deployment in patient-derived xenografts (PDX) of glioblastoma (GBM) – Danielle M. Burgenske, Ann C. Mladek, Jenny L. Pokorny, Heidi A. Lane, Felix Bachmann, Rachael A. Vaubel, Mark A. Schroeder, Katrina K. Bakken, Lihong He, Zeng Hu, Brett L. Carlson, Surabhi Talele, Gautham Gampa, Matthew L. Kosel, Paul A. Decker, Jeanette E. Eckel-Passow, William F. Elmquist, Jann N. Sarkaria; Abstract C096

Für weitere Informationen besuchen Sie bitte <https://www.aacr.org>.

Über Derazantinib

Derazantinib (früher ARQ 087) ist ein in der Entwicklung befindlicher oraler, niedermolekularer Inhibitor der FGFR-Kinasen-Familie mit starker Aktivität gegenüber FGFR1, 2 und 3.⁷ Daher bezeichnet man ihn als panFGFR-Kinase-Inhibitor. 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, Brust-, Magen- und Lungenkrebs.⁸ Bei diesen Krebsarten wurden in 5 % bis 30 % der Fälle FGFR-Veränderungen nachgewiesen.⁹

Darüber hinaus hemmt Derazantinib die Kinase-Aktivität des Kolonie-stimulierenden-Faktor-1-Rezeptors (CSF1R).⁷ Die CSF1R-vermittelte Signalübertragung ist wichtig für die Funktion tumorfördernder Makrophagen und wurde daher als potenzieller Angriffspunkt für

Krebsmedikamente identifiziert.¹⁰ Präklinische Daten zeigen, 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.^{11, 12}

In früheren Studien, darunter einer Biomarker-gestützten Phase-1/2-Studie in iCCA-Patienten, zeigte der Medikamentenkandidat Antitumor-Aktivität und ein handhabbares Sicherheitsprofil.¹³ In den USA und der EU hat Derazantinib Orphan-Drug-Status für iCCA. Basilea führt derzeit zwei klinische Studien mit Derazantinib durch. Die erste Studie, FIDES-01, ist eine Phase-2-Zulassungsstudie zur Behandlung von Patienten mit inoperablem oder fortgeschrittenem iCCA mit Fusionen, Mutationen oder Amplifikationen des FGFR2-Gens.¹⁴ Die zweite Studie, FIDES-02, ist eine Phase-1/2-Studie mit dem Ziel, Derazantinib als Einzelwirkstoff und in Kombination mit dem PD-L1-blockierenden Immuncheckpoint-Inhibitor Atezolizumab (Tecentriq®) von Roche bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom zu untersuchen, bei dem Aberrationen der FGFR-Gene festgestellt wurden, einschliesslich metastasierender oder rezidivierender, inoperabler Erkrankungsformen.¹ Basilea hat Derazantinib von ArQule Inc. einlizenziert.

Über Lisavanbulin (BAL101553)

Basileas Onkologie-Medikamentenkandidat Lisavanbulin (BAL101553, das Prodrug des Wirkstoffs BAL27862)¹⁵ wird für die potenzielle Behandlung verschiedener Krebserkrankungen entwickelt und befindet sich derzeit in klinischen Studien der Phasen 1 und 2a bei Patienten mit Glioblastom oder Eierstockkrebs.^{3, 4, 5} In präklinischen Studien zeigte Lisavanbulin In-vitro- und In-vivo-Wirksamkeit in verschiedenen behandlungsresistenten Krebsmodellen, darunter solchen, die auf konventionelle Medikamente und Strahlentherapie nicht ansprachen.^{16, 17, 18} Lisavanbulin verteilte sich effizient im Hirngewebe und zeigte Antikrebs-Aktivität in Glioblastom-Modellen.^{19, 20, 21} In präklinischen Studien wurde das „end-binding Protein 1“ (EB1) als potenzieller Biomarker für das Ansprechen auf den Wirkstoff in Glioblastoma-Modellen identifiziert.²¹ Die aktive Wirksubstanz BAL27862 bindet an die Colchicin-Bindungsstelle von Tubulin, was spezifische Auswirkungen auf die Mikrotubuli-Anordnung hat.²² Dadurch kommt es zur Aktivierung des sogenannten „Spindle-Assembly-Checkpoints“, der das Absterben von Tumorzellen fördert.²³

Über Basilea

Basilea Pharmaceutica AG ist ein biopharmazeutisches Unternehmen mit vermarkteten Produkten, das sich auf die Entwicklung von Medikamenten zur Lösung der medizinischen Herausforderungen in den Therapiebereichen Onkologie und Antiinfektiva fokussiert. Basilea hat zwei vermarktete Produkte im Portfolio und erforscht, entwickelt und vermarktet innovative Medikamente für Patienten, die an schweren und 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 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.

Für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte:

Peer Nils Schröder, PhD
Head of 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 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04045613. Tecentriq® ist eine eingetragene Marke von Hoffmann-La Roche AG.
- 2 R. Stupp, W. P. Mason, M. J. van den Bent et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 2005 (352), 987-996
- 3 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02895360
- 4 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03250299
- 5 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02490800
- 6 J. S. Lopez, R. S. Kristeleit, R. Rulach et al. Phase 1/2a study of once daily oral BAL101553, a novel tumor checkpoint controller (TCC), in adult patients with progressive or recurrent glioblastoma (GBM) or high-grade glioma. Jahrestagung 2019 der American Society of Clinical Oncology (ASCO), Abstract 2025; *Journal of Clinical Oncology* 2019, 37 (15 Supplement), 2025
- 7 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
- 8 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
- 9 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
- 10 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
- 11 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
- 12 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
- 13 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
- 14 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03230318
- 15 J. Pohlmann, F. Bachmann, A. Schmitt-Hoffmann et al. BAL101553: An optimized prodrug of the microtubule destabilizer BAL27862 with superior antitumor activity. Jahrestagung 2011 der American Association for Cancer Research (AACR), Abstract 1347; *Cancer Research* 2011, 71 (8 Supplement)
- 16 A. Sharma, 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. Jahrestagung 2010 der American Association for Cancer Research (AACR), Abstract 4412; *Cancer Research* 2010, 70 (8 Supplement)
- 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. Jahrestagung 2014 der American Association for Cancer Research (AACR), Abstract 831; *Cancer Research* 2014, 74 (19 Supplement)

- 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. AACR-NCI-EORTC-Konferenz 2009, Abstract C233; Molecular Cancer Therapeutics 2009, 8 (12 Supplement)
- 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. Jahrestagung 2016 der American Association for Cancer Research (AACR), Abstract 4781; Cancer Research 2016, 76 (14 Supplement)
- 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 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
- 23 F. Bachmann, K. Burger, H. Lane. BAL101553 (prodrug of BAL27862): the spindle assembly checkpoint is required for anticancer activity. Jahrestagung 2015 der American Association for Cancer Research (AACR), Abstract 3789; Cancer Research 2015, 75 (15 Supplement)