

## Pressemitteilung

# Basilea berichtet Daten von Poster-Präsentationen am ESMO Virtual Congress 2020

- **Genexpressionsdaten könnten Unterschiede in Nebenwirkungsprofilen von FGFR-Inhibitoren erklären**
- **Antitumor-Aktivität von Derazantinib in präklinischen Tumormodellen mit Aberrationen der FGFR-Gene unterstützt geplante Studie in Magenkrebs**
- **Vollständige Ergebnisse aus der abgeschlossenen Phase-1-Studie bei Patienten mit Hirntumoren unterstreichen das Potenzial einer gezielten klinischen Entwicklung von Lisavanbulin für bestimmte Patientenpopulationen, unter Verwendung von End-binding protein 1 (EB1) als Auswahlkriterium**

## Basel, 22. September 2020

Basilea Pharmaceutica AG (SIX: BSLN) informierte heute über eine Reihe von E-Postern mit neuen präklinischen und klinischen Daten zu ihrem FGFR-Inhibitor Derazantinib und ihrem Tumor-Checkpoint-Controller Lisavanbulin, die auf der Jahrestagung 2020 der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO) präsentiert wurden. Die ESMO Jahrestagung 2020 fand als virtuelle Veranstaltung vom 19. bis 21. September 2020 statt.

Eine präklinische Studie zeigte, dass behandlungsspezifische Genexpressionsmuster in Tumormodellen dazu beitragen können, die biologischen Prozesse aufzuklären, die zu Unterschieden in den klinischen Nebenwirkungsprofilen von FGFR-Inhibitoren führen. Darüber hinaus könnten die Ergebnisse dieser Studie die niedrigen Raten von unerwünschten Ereignissen erklären, die mit Derazantinib in Bezug auf die Retina (Netzhaut), Mukositis (Entzündungen der Schleimhaut) und Schädigung der Nägel beobachtet wurden.

Die Ergebnisse einer Reihe von präklinischen Wirksamkeitsmodellen von Brust-, Darm-, Kopf- und Hals-, Lungen-, Eierstock- und Magenkrebs mit bestätigten Aberrationen der FGFR-Gene zeigten, dass Magenkrebsmodelle mit nachgewiesenen Fusionen des FGFR2-Gens besonders empfindlich auf die Behandlung mit Derazantinib reagieren. Darüber hinaus zeigte sich bei Magen- und Lungenkrebsmodellen die stärkste Korrelation zwischen der Expression von FGFR1-3 und der Antitumoraktivität von Derazantinib. Diese Ergebnisse unterstützen die Entscheidung, Magenkrebs als nächste Indikation im Rahmen der klinischen Erprobung von Derazantinib auszuwählen.

Vollständige Ergebnisse einer Phase-1-Studie mit einmal täglich oral verabreichtem Lisavanbulin bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem Glioblastom (GBM) oder hochgradig malignem Gliom zeigten nach sechs Monaten eine klinische Nutzenrate von

insgesamt 44% unter Verwendung von Tagesdosen von 25-30 mg. Bei einem Patienten, dessen Tumorgewebe positiv auf EB1 (engl. End-binding protein 1) getestet wurde, wurde ein aussergewöhnlich lang anhaltendes Ansprechen beobachtet. In Kürze wird eine Phase-2-Studie initiiert werden, in welcher der Nachweis von EB1 als Patientenauswahlkriterium verwendet wird. EB1 war zuvor in präklinischen Studien als Biomarker für das Ansprechen auf Lisavanbulin identifiziert worden. Lisavanbulin wird in dieser Phase-2-Studie bei Patienten mit rezidivierendem GBM in der empfohlenen Phase-2-Dosis (engl. RP2D) von 25 mg/Tag dosiert. Die Prävalenz von EB1-positivem GBM wird auf 2-5% geschätzt.

Dr. Marc Engelhardt, Chief Medical Officer, sagte: „Die am ESMO-Kongress vorgestellten Ergebnisse unterstützen unsere Differenzierungsstrategie für Derazantinib. Diese basiert auf dessen einzigartigem Kinase-Inhibitionsprofil und seinem klinischen Sicherheitsprofil. Sie liefern auch die präklinische Begründung für unsere Entscheidung, eine klinische Studie mit Derazantinib als Einzelwirkstoff und in Kombination mit anderen Therapien bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkrebs zu initiieren. Die vollständigen Ergebnisse aus der abgeschlossenen Phase-1-Studie mit Lisavanbulin unterstreichen dessen Potenzial für die gezielte Entwicklung für bestimmte Patientenpopulationen. Hierbei legen wir den Schwerpunkt zunächst auf Glioblastom, jedoch werden wir nach einer erfolgreichen klinischen Validierung von EB1 als prädiktivem Biomarker für das Ansprechen auf die Behandlung bei Glioblastom möglicherweise auch weitere Tumorarten untersuchen.“

#### Die folgenden E-Poster wurden beim ESMO Virtual Congress 2020 präsentiert:

Präsentation #	Titel
1960P	Differential induction of gene expression may explain differences in reported adverse event profiles between the FGFR-inhibitors derazantinib and erdafitinib: an analysis in safety relevant normal tissues from urothelial cancer (UC) patient-derived mouse xenograft (PDX) models.
541P	Derazantinib (DZB), an oral Fibroblast Growth Factor Receptor inhibitor (FGFRi), shows promising activity in PDX-tumor models with aberrations in FGFR1-3
382P	The potential utility of end-binding protein 1 (EB1) as response-predictive biomarker for lisavanbulin: Final results from a phase 1 study of lisavanbulin (BAL101553) in adult patients with recurrent glioblastoma (GBM)

Für weitere Informationen besuchen Sie bitte: <https://www.esmo.org/meetings/esmo-virtual-congress-2020>

## Über Derazantinib

Derazantinib ist ein in der Entwicklung befindlicher oraler, niedermolekularer Inhibitor der FGFR-Kinasen-Familie mit starker Aktivität gegenüber FGFR1, 2 und 3.<sup>2</sup> 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.<sup>3</sup> Bei diesen Krebsarten wurden in 5 % bis 30 % der Fälle FGFR-Veränderungen nachgewiesen.<sup>4</sup>

Darüber hinaus hemmt Derazantinib die Kinase-Aktivität des Kolonie-stimulierenden-Faktor-1-Rezeptors (CSF1R).<sup>2, 5</sup> Die CSF1R-vermittelte Signalübertragung ist wichtig für die Funktion tumorfördernder Makrophagen und wurde daher als potenzieller Angriffspunkt für Krebsmedikamente identifiziert.<sup>6</sup> Präklinische Daten haben gezeigt, dass die Verringerung von tumor-fördernden 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.<sup>7, 8</sup>

In einer früheren Biomarker-gestützten Phase-1/2-Studie in iCCA-Patienten, zeigte der Medikamentenkandidat Antitumor-Aktivität und ein handhabbares Sicherheitsprofil.<sup>9</sup> 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. Sie umfasst eine Kohorte von Patienten mit FGFR2-Genfusionen sowie eine weitere Kohorte von Patienten mit Mutationen oder Amplifikationen des FGFR2-Gens.<sup>10</sup> Die zweite Studie, FIDES-02, ist eine Phase-1/2-Studie mit dem Ziel, Derazantinib als Einzelwirkstoff und in Kombination mit Roches Atezolizumab (Tecentriq®)<sup>11</sup> bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom zu untersuchen, bei dem Aberrationen der FGFR-Gene festgestellt wurden, einschliesslich metastasierender oder rezidivierender, inoperabler Erkrankungsformen.<sup>12</sup>

Basilea hat Derazantinib von ArQule Inc. einlizenziert, einer hundertprozentigen Tochtergesellschaft von Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., USA.

## Über Lisavanbulin (BAL101553)

Basileas Onkologie-Medikamentenkandidat Lisavanbulin (BAL101553, das Prodrug des Wirkstoffs BAL27862)<sup>13</sup> wird für die potenzielle Behandlung verschiedener Krebserkrankungen entwickelt.<sup>1, 14, 15</sup> 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.<sup>16, 17, 18</sup> Lisavanbulin verteilt sich effizient im Hirngewebe und zeigte Antikrebs-Aktivität in Glioblastom-Modellen.<sup>19, 20, 21</sup> In präklinischen Studien wurde das „End-binding Protein 1“ (EB1) als potenzieller Biomarker für das Ansprechen auf den Wirkstoff in Glioblastoma-Modellen identifiziert.<sup>21</sup> Die aktive Wirksubstanz BAL27862 bindet an die Colchicin-Bindungsstelle von

Tubulin, was spezifische Auswirkungen auf die Mikrotubuli-Anordnung hat.<sup>22</sup> Dadurch kommt es zur Aktivierung des sogenannten „*Spindle-Assembly-Checkpoints*“, der das Absterben von Tumorzellen fördert.<sup>23</sup>

## 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 Infektionskrankheiten 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](http://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 unbekanntes 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 sein 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:

### Peer Nils Schröder, PhD

Head of Corporate Communications & Investor Relations

Telefon +41 61 606 1102

E-Mail [media\\_relations@basilea.com](mailto:media_relations@basilea.com)  
[investor\\_relations@basilea.com](mailto:investor_relations@basilea.com)

Diese Pressemitteilung ist unter [www.basilea.com](http://www.basilea.com) abrufbar.

### Quellenangaben

1. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02490800
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. FIDES-01: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03230318
11. Tecentriq® ist eine eingetragene Marke von Hoffmann-La Roche AG.
12. FIDES-02: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04045613.
13. 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)
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. 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)