

Pressemitteilung

Basilea gibt positive Topline-Ergebnisse aus Phase-2-Studie FIDES-01 mit Derazantinib bei Patienten mit Gallengangkrebs (iCCA) und Fusionen des FGFR2-Gens bekannt

- **Klinischer Wirksamkeitsnachweis (Proof of Concept) für Derazantinib-Monotherapie bei FGFR2-Genfusions-positivem iCCA**
- **20.4% objektive Ansprechrates und 6.6 Monate (Median) progressionsfreies Überleben sind konsistent mit früher veröffentlichten Interim-Ergebnissen**
- **Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil bestätigt**

Basel, 10. Februar 2021

Basilea Pharmaceutica AG (SIX: BSLN) gab heute Topline-Ergebnisse aus der Kohorte 1 der Phase-2-Studie FIDES-01 bekannt. In dieser Studie wird die Antitumor-Wirkung des oral verabreichten Fibroblasten-Wachstumsfaktor Rezeptor (FGFR) Inhibitors Derazantinib bei Patienten mit inoperablem oder fortgeschrittenem intrahepatischem Cholangiokarzinom (engl. iCCA, eine Form von Gallengangkrebs) mit bestätigten FGFR2-Genfusionen untersucht.¹ Die Patientenrekrutierung für Kohorte 1 war im Juli 2020 abgeschlossen worden. Für Kohorte 2 der FIDES-01-Studie, in der die Wirksamkeit von Derazantinib bei iCCA-Patienten mit Mutationen oder Amplifikationen des FGFR2-Gens untersucht wird, läuft die Patientenrekrutierung noch.

Insgesamt wurden 103 Patienten mit iCCA, welche zumindest eine vorangegangene Chemotherapie erhalten hatten, in die Intent-to-treat-Population der Kohorte 1 aufgenommen. Die objektive Ansprechrates (engl. ORR) war 20.4 %, basierend auf 21 Patienten mit einem bestätigten partiellen Ansprechen. ORR ist der zuvor festgelegte primäre Wirksamkeits-Endpunkt für die Kohorte 1 und wurde anhand einer zentral durchgeführten Bewertung von radiologischen Patientenbefunden erfasst. Die Krankheitskontrollrate (engl. DCR), für deren Berechnung der Anteil von Patienten berücksichtigt wurde, bei denen ein partielles Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erzielt wurde, war 72.8%. Die Dauer des progressionsfreien Überlebens (engl. PFS) betrug im Median 6.6 Monate. Die Ergebnisse sind noch nicht endgültig, da derzeit im Rahmen der Studie noch 12 Patienten behandelt werden, davon 3 Patienten mit partiellen Ansprechen. Im Einklang mit früheren Daten zeigte Derazantinib ein gut handhabbares Sicherheitsprofil. Die bei einer täglichen oralen Dosis von 300 mg Derazantinib am häufigsten berichteten arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse waren Hyperphosphatämie (erhöhte Phosphatwerte im Blut), Asthenie (Kraftlosigkeit)/Müdigkeit, erhöhte Leberenzymwerte, Übelkeit, trockener Mund, trockene Augen, Durchfall und Dysgeusie (Störung des Geschmacksempfindens). Der Prozentsatz der

Patienten, bei denen Schädigungen der Nägel als arzneimittelbedingte unerwünschte Wirkung auftrat, war gering (6%) und über Retinopathie, Stomatitis oder Hand-Fuss-Syndrom wurde jeweils nur bei 1% der Patienten berichtet.

Dr. Marc Engelhardt, Chief Medical Officer, sagte: „Wir sind sehr erfreut, dass mit den positiven Topline-Ergebnissen für die erste Kohorte der FIDES-01-Studie der klinische Wirksamkeitsnachweis für Derazantinib als Monotherapie in der ersten Indikation erbracht wurde, obwohl die Daten noch nicht endgültig sind und eine Reihe von Patienten ihre Behandlung noch fortsetzt. Die mit Derazantinib gezeigten Wirksamkeitsergebnisse stimmen mit der Wirksamkeit überein, die mit FGFR-Inhibitoren als Wirkstoffklasse bei iCCA-Patienten mit Fusionen des FGFR2-Gens beobachtet wurde, und die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit stärken die Evidenz für die potenzielle Differenzierung von Derazantinib gegenüber anderen FGFR-Inhibitoren.“

Er ergänzte: „Im Laufe von 2021 und 2022 erwarten wir die Veröffentlichung einer ganzen Reihe von Interim- und Topline-Ergebnissen aus dem gesamten klinischen FIDES-Programm. Aufgrund seines einzigartigen Kinase-Inhibitions-Profiles hat Derazantinib das Potenzial für eine verstärkte Aktivität in der Kombinationstherapie. Wir sind daher besonders an den ersten Wirksamkeitsdaten aus unseren Studien zur Kombination von Derazantinib mit anderen Krebsmedikamenten interessiert. Diese könnten es uns ermöglichen, die Evidenz für die Differenzierung gegenüber anderen FGFR-Inhibitoren sowohl im Hinblick auf die Wirksamkeit als auch die Sicherheit weiter zu stärken. Die anstehenden Datenauswertungen zu verschiedenen Patientenpopulationen und Indikationen, sowohl als Monotherapie als auch als Kombinationstherapie, werden uns auch dabei helfen, die optimale Zulassungsstrategie für Derazantinib festzulegen.“

Über Derazantinib

Derazantinib ist ein in der Entwicklung befindlicher oraler, niedermolekularer Inhibitor der FGFR-Kinasen-Familie mit starker Aktivität gegenüber FGFR1, 2 und 3.² 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.³ Bei diesen Krebsarten wurden in 5 % bis 30 % der Fälle FGFR-Veränderungen nachgewiesen.⁴

Darüber hinaus hemmt Derazantinib die Kinase-Aktivität des Kolonie-stimulierenden-Faktor-1-Rezeptors (CSF1R).^{2,5} Die CSF1R-vermittelte Signalübertragung ist wichtig für die Funktion tumorfördernder Makrophagen und wurde daher als potenzieller Angriffspunkt für Krebsmedikamente identifiziert.⁶ 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.^{7, 8}

In einer früheren Biomarker-gestützten Phase-1/2-Studie in iCCA-Patienten, zeigte der Medikamentenkandidat Antitumor-Aktivität und ein handhabbares Sicherheitsprofil.⁹ 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 mit Fusionen, Mutationen oder Amplifikationen des FGFR2-Gens.¹ Die zweite Studie, FIDES-02, ist eine Phase-1/2-Studie mit dem Ziel, Derazantinib als Einzelwirkstoff und in Kombination mit dem 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 intrahepatisches Cholangiokarzinom

Das intrahepatische Cholangiokarzinom (engl. iCCA) ist eine Krebsart, die ihren Ursprung im Gallensystem hat. Die altersadjustierte Inzidenzrate von iCCA in den USA ist in den letzten zehn Jahren gestiegen und wird derzeit auf etwa 1.2 pro 100,000 Einwohner geschätzt.¹² Bei Patienten wird die Krankheit oft erst im fortgeschrittenen oder metastasiertem Stadium diagnostiziert, in dem eine operative Entfernung nicht mehr möglich ist. Der aktuelle Behandlungsstandard für die Erstlinientherapie ist eine Chemotherapie mit Gemcitabin und platinhaltigen Zytostatika. Die Prognose für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung ist schlecht, mit einer mittleren Lebenserwartung von weniger als einem Jahr.¹³

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.

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 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:

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. FIDES-01: ClinicalTrials.gov-Identifizier: NCT03230318
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-02: *ClinicalTrials.gov-Identifier*: NCT04045613
11. FIDES-03: *ClinicalTrials.gov-Identifier*: NCT04604132
12. S. K. Saha, A. X. Zhu, C. S. Fuchs et al. Forty-year trends in cholangiocarcinoma incidence in the U.S.: intrahepatic disease on the rise. *The Oncologist* 2016 (21), 594-599
13. A. Lamarca, D. H. Palmer, H. S. Wasa et al. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open-label study of Active Symptom Control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin/5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced/metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2019 (37), Supplement, Abstract 4003