

PRESSEMITTEILUNG

Basilea berichtet auf ESMO-Meeting über klinischen Nutzen des Medikamentenkandidaten Derazantinib bei Patienten mit intrahepatischem Cholangio- karzinom (iCCA) und verschiedenen FGFR2- Genaberrationen

Basel, 30. September 2019 – Basilea Pharmaceutica AG (SIX: BSLN) berichtete heute, dass am 29. September auf der Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO) in Barcelona, Spanien, eine Post-hoc-Analyse der Wirksamkeitsdaten aus einer zuvor abgeschlossenen Phase-1/2-Studie mit dem Medikamentenkandidaten Derazantinib bei intrahepatischem Cholangiokarzinom (iCCA) vorgestellt wurde. Die Analyse zeigt, dass Derazantinib nicht nur bei iCCA-Patienten mit FGFR2-Genfusionen eine klinisch-relevante Wirksamkeit aufweist, sondern auch bei iCCA-Patienten mit Mutationen und Amplifikationen des FGFR2-Gens.

Dr. Marc Engelhardt, Basileas Chief Medical Officer, sagte: „Die bei ESMO vorgestellten Daten deuten darauf hin, dass Derazantinib bei einer breiteren Population von iCCA-Patienten einen klinischen Nutzen haben könnte, darunter Patienten mit Mutationen und Amplifikationen des FGFR2-Gens ebenso wie solche mit FGFR2-Genfusionen. Aus diesem Grund haben wir kürzlich unsere laufende Phase-2-Zulassungsstudie um eine Kohorte für Patienten mit Mutationen und Amplifikationen des FGFR2-Gens erweitert, zusätzlich zu der bereits laufenden Kohorte von Patienten mit FGFR2-Genfusionen. Die Aktivität von Derazantinib bei Patienten mit Mutationen und Amplifikationen des FGFR2-Gens könnte ein wichtiger Faktor für die Differenzierung von Derazantinib in dieser Indikation sein und würde einen bedeutenden, nicht gedeckten medizinischen Bedarf adressieren.“

Die Post-hoc-Analyse basiert auf Daten von 44 Patienten aus einer zuvor durchgeführten nicht-vergleichenden Phase-1/2-Studie mit einmal täglich oral verabreichtem Derazantinib bei lokal fortgeschrittenem, inoperablen oder metastasierendem iCCA, bei dem entweder Fusionen, Mutationen oder Amplifikationen des FGFR2-Gens oder aber gar keine FGFR2-Genaberrationen nachgewiesen worden waren.¹ Für die Gruppen von Patienten mit den verschiedenen FGFR2-Genaberrationen zeigt die Analyse vergleichbare „Disease Control Rates“ (DCRs), für deren Berechnung alle Patienten berücksichtigt wurden, bei denen ein teilweises Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung als beste Reaktion auf die Behandlung erzielt wurden.

Die DCR für Patienten mit Mutationen oder Amplifikationen des FGFR2-Gens belief sich auf 67 %, verglichen mit 83 % für Patienten mit FGFR2-Genfusionen. Die Dauer der „Disease Control“ sowie des progressionsfreien Überlebens waren mit 8.6 zu 8.1 Monaten beziehungsweise 6.7 zu 5.7 Monaten ebenfalls vergleichbar (jeweils Median). Ein klinisch relevantes Ansprechen, definiert als ein partielles Ansprechen oder eine mehr als 6 Monate andauernde Stabilisierung, wurde in 50 % der iCCA-Patienten mit Mutationen oder Amplifikationen des FGFR2-Gens erreicht sowie bei 45 % der Patienten mit FGFR2-Genfusionen. In Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen sprachen iCCA-Patienten ohne Aberrationen des FGFR2-Gens auf eine Behandlung mit Derazantinib nicht an.

Das Sicherheitsprofil von Derazantinib war über alle Patientengruppen hinweg einheitlich. Die Analyse deutet darauf hin, dass die Population von iCCA-Patienten, die von Derazantinib

profitieren könnten, auf solche mit Mutationen und Amplifikationen des FGFR2-Gens ausgedehnt werden könnte. Bereits zuvor waren FGFR2-Genfusionen als onkogene Treiber bei iCCA und zugänglich für eine Behandlung mit Derazantinib identifiziert worden. Basierend auf diesen Ergebnissen hat Basilea kürzlich ihre laufende Phase-2-Zulassungsstudie um eine Kohorte für Patienten mit Mutationen und Amplifikationen des FGFR2-Gens ergänzt.²

Derazantinib-Abstract auf der ESMO-Jahrestagung 2019

- Efficacy of derazantinib (DZB) in patients (pts) with intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) expressing *FGFR2*-fusion or *FGFR2* mutations/amplifications – Michele Droz Dit Busset, Stephan Braun, Bassel F. El-Rayes, William Proctor Harris, Nevena Damjanov, Gianluca Masi, Lorena Rimassa, Sherri Bhooori, Monica Niger, Nicola Personeni, Fadi S. Braiteh, Sara Lonardi, Marc Engelhardt, Mikael Saulay, Brian E. Schwartz, Walid Labib Shaib, Vincenzo Mazzaferro, Kyriakos P. Papadopoulos; Abstract 3879. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01752920

Für weitere Informationen besuchen Sie bitte

<https://www.esmo.org/Conferences/ESMO-Congress-2019>.

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 3.³ 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 oder Überexpression (Amplifikationen), wurden als potenziell wichtige therapeutische Angriffspunkte für verschiedene Krebsarten identifiziert, darunter intrahepatisches Cholangiokarzinom (iCCA), Urothelkarzinom, Brust-, Magen- und Lungenkrebs.⁴ Bei diesen Krebsarten wurden in 5 % bis 30 % der Fälle FGFR-Veränderungen nachgewiesen.⁵

Bei iCCA beträgt die Prävalenz von FGFR2-Genfusionen schätzungsweise 13-22 %.^{6,7} Mutationen und Amplifikationen des FGFR2-Gens sind weniger häufig und machen bei iCCA ungefähr 10 % aller FGFR2-Genaberrationen aus.⁷ Darüber hinaus hemmt Derazantinib die Kinase-Aktivität des Kolonie-stimulierenden-Faktor-1-Rezeptors (CSF1R).³ Die CSF1R-vermittelte Signalübertragung ist wichtig für die Funktion tumorfördernder Makrophagen und wurde daher als potenzieller Angriffspunkt für Krebsmedikamente identifiziert.⁸ 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.^{9,10}

Basilea hat Derazantinib im April 2018 von ArQule Inc. einlizenziert. In früheren Studien, darunter einer Biomarker-gestützten Phase-1/2-Studie in iCCA-Patienten, zeigte der Medikamentenkandidat Antitumor-Aktivität und ein überschaubares Sicherheitsprofil.¹ 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.² 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.¹¹

Über das intrahepatische Cholangiokarzinom (iCCA)

Das intrahepatische Cholangiokarzinom (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 metastasierten 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 ungünstig, mit einer mittleren Lebenserwartung von weniger als einem Jahr unter Chemotherapie.¹³ Für Patienten, deren Erkrankung nach Erstlinien-Chemotherapie weiter voranschreitet, gibt es derzeit keine allgemein akzeptierte Standardbehandlung, daher besteht ein hoher medizinischer Bedarf in dieser Indikation.¹⁴

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 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
- 2 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03230318
- 3 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

- 4 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
- 5 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
- 6 R. P. Graham, E. G. Barr Fritcher, E. Pestova et al. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Human Pathology* 2014 (45), 1630-1638
- 7 A. Jain, M. J. Borad, R. K. Kelley et al. Cholangiocarcinoma with FGFR genetic aberrations: a unique clinical phenotype. *JCO Precision Oncology* 2018 (2), 1-12
- 8 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
- 9 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
- 10 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
- 11 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04045613. Tecentriq® ist eine eingetragene Marke von Hoffmann-La Roche AG.
- 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
- 14 S. Sahu, W. Sun, Targeted therapy in biliary tract cancers – current limitations and potentials in the future. *Journal of Gastrointestinal Oncology* 2017 (8), 324-336