

PRESSEMITTEILUNG

Basilea berichtet auf ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium über Aktivität von Derazantinib in präklinischen Magenkrebs-Modellen

Basel, 23. Januar 2020 – Basilea Pharmaceutica AG (SIX: BSLN) gab heute bekannt, dass Derazantinib, ihr Medikamentenkandidat für die Krebsbehandlung, eine überzeugende Aktivität in präklinischen Magenkrebs-Modellen gezeigt hat, die mit Veränderungen (Aberrationen) der FGFR-Gene verbunden sind. Die Daten werden auf dem Gastrointestinal Cancers Symposium der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt, das vom 23. bis 25. Januar 2020 in San Francisco, USA, stattfindet.

Dr. Laurenz Kellenberger, Basileas Chief Scientific Officer, sagte: „Die auf dem ASCO-Symposium vorgestellten präklinischen Daten zeigen, dass Derazantinib das Potenzial hat, bei Magenkrebs mit FGFR-Genaberrationen einen klinischen Nutzen zu erzielen. Diese überzeugenden Daten bilden die Basis für die kürzlich angekündigte Phase-1/2-Studie mit Derazantinib bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Magenkrebs, die wir im dritten Quartal 2020 beginnen wollen.“

Die präklinischen Daten wurden in auf menschlichen Tumoren basierenden Mausmodellen für Gallenwegs-, Magen- und Darmkrebs generiert, die Fusionen, Mutationen oder Amplifikationen der FGFR-Gene aufweisen. Derazantinib war gut verträglich und mehrere Tiermodelle zeigten ein starkes Ansprechen auf den Medikamentenkandidaten, insbesondere Magenkrebs-Modelle mit Fusionen des FGFR2-Gens. Bei diesen Modellen wurde teilweise eine vollständige Rückbildung des Tumors beobachtet.

Magenkrebs ist weltweit die fünfthäufigste Krebsart und der Krebs mit der dritthöchsten Sterblichkeitsrate.¹ Die durchschnittliche (Median) Überlebenszeit ist selten länger als 12 Monate und die Fünfjahres-Überlebensrate liegt bei unter 10 %.² Basilea geht davon aus, dass es in den fünf grössten EU-Ländern, Japan und den USA insgesamt jährlich rund 190,000 Neuerkrankungen gibt. Bei rund 10 % der Magenkrebs-Fälle sind Veränderungen des FGFR-Gens beteiligt.³

Ein zweiter auf dem Symposium vorgestellter Abstract gibt einen aktuellen Überblick über die laufende Phase-2-Zulassungsstudie FIDES-01 (**F**ibroblast growth factor **I**nhibition with **DE**razantinib in **S**olid tumors). In dieser Studie wird Derazantinib bei Patientinnen und Patienten mit Cholangiokarzinom (engl. iCCA) untersucht. Die multizentrische, Open-Label-Multikohortenstudie soll 43 Patientinnen und Patienten mit iCCA aufnehmen, bei deren Tumor mittels „Next-Generation-Sequencing“ Mutationen oder Amplifikationen des FGFR2-Gens bestätigt wurden. Ausserdem umfasst die Studie eine Kohorte von etwa 100 iCCA-Patientinnen und -Patienten mit Fusionen des FGFR2-Gens.

FGFR-Kinase-Inhibitoren haben bei iCCA bisher klinische Aktivität bei Patientinnen und Patienten mit Fusionen des FGFR2-Gens gezeigt. Die Untersuchung der Aktivität von Derazantinib bei Tumoren mit Mutationen oder Amplifikationen des FGFR2-Gens ist daher wichtig, um das volle therapeutische Potenzial von Derazantinib in iCCA zu erfassen. Topline-Daten für die Kohorte mit Patientinnen und Patienten mit Fusionen des FGFR2-Gens beziehungsweise Interimsdaten für die Kohorte mit Mutationen oder Amplifikationen des FGFR2-Gens werden für die zweite Jahreshälfte 2020 erwartet.

Das intrahepatische Cholangiokarzinom 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.⁴ Häufig wird die Krankheit erst im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert, in dem eine operative Entfernung nicht mehr möglich ist. In 13-22 % der iCCA-Fälle wurde eine Beteiligung von Fusionen des FGFR2-Gens nachgewiesen.^{5, 6} Der aktuelle Behandlungsstandard für die Erstlinientherapie ist eine Chemotherapie mit Gemcitabin und platinhaltigen Zytostatika. Die Prognose für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung ist ungünstig, mit einer mittleren Lebenserwartung von weniger als einem Jahr.⁷ Für Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach Erstlinien-Chemotherapie weiter voranschreitet, gibt es derzeit keine allgemein akzeptierte Standardbehandlung, daher besteht ein hoher medizinischer Bedarf in dieser Indikation.⁸

Derazantinib-Abstracts auf dem ASCO GI Cancers-Symposium 2020

Donnerstag, 23. Januar 2020 – 12:00-13:30 Uhr PST

Poster-Session A

- The FGFR-inhibitor, derazantinib (DZB), is active in PDX-models of GI-cancer with specific aberrations in FGFR – Paul McSheehy, Felix Bachmann, Nicole Forster-Gross, Mahmoud El Shemerly, Mila Roceri, Laurenz Kellenberger, Heidi Lane; Abstract 421, Poster G10

Freitag, 24. Januar 2020 – 12:00-13:30 Uhr PST

Trial-in-Progress Poster-Session B

- FIDES-01, a phase 2 study of derazantinib in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) and FGFR2 fusions and mutations or amplifications (M/A) – Walid L. Shaib, Christoph Gahlemann, Andrea Boncompagni, Silke Friedmann, Stephan Braun, Marc Engelhardt, Ghassan K. Abou-Alfa, Mitexh J. Borad; Abstract TPS597, Poster P10 (ClinicalTrial.gov Identifier: NCT03230318)

Für weitere Informationen besuchen Sie bitte <https://meetings.asco.org/gi/abstracts-posters>.

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 3.⁹ 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 Fusionen, Mutationen sowie Überexpression (Amplifikationen), wurden als potenziell wichtige therapeutische Angriffspunkte für verschiedene Krebsarten identifiziert, darunter intrahepatisches Cholangiokarzinom (iCCA), Urothelkarzinom, Magen-, Brust- und Lungenkrebs.¹⁰ Bei diesen Krebsarten wurden in 5 % bis 30 % der Fälle FGFR-Veränderungen nachgewiesen.¹¹

Darüber hinaus hemmt Derazantinib die Kinase-Aktivität des Kolonie-stimulierenden-Faktor-1-Rezeptors (CSF1R).^{9, 12} Die CSF1R-vermittelte Signalübertragung ist wichtig für die Funktion tumorfördernder Makrophagen und wurde daher als potenzieller Angriffspunkt für Krebsmedikamente identifiziert.¹³ 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.^{14, 15}

In früheren Patienten-Studien, darunter einer Biomarker-gestützten Phase-1/2-Studie, zeigte der Medikamentenkandidat Antitumor-Aktivität und ein handhabbares Sicherheitsprofil in iCCA.¹⁶ 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 Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder

fortgeschrittenem iCCA. Sie umfasst eine Kohorte von Patientinnen und Patienten mit Fusionen des FGFR2-Gens sowie eine weitere Kohorte von Patientinnen und Patienten mit Mutationen oder Amplifikationen des FGFR2-Gens.¹⁷ Die zweite Studie, FIDES-02, ist eine Phase-1/2-Studie mit dem Ziel, Derazantinib als Einzelwirkstoff und in Kombination mit dem Roches Atezolizumab (Tecentriq®) bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom zu untersuchen, bei dem FGFR-Genaberrationen festgestellt wurden, einschliesslich metastasierender oder rezidivierender, inoperabler Erkrankungsformen.¹⁸ Basilea hat Derazantinib von ArQule Inc. einlizenziert, einer hundertprozentigen Tochtergesellschaft von Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., USA.

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.

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 F. M Johnston, M. Beckman. Updates on management of gastric cancer. *Current Oncology Reports* 2019 (21), 67
- 2 M. Orditura, G. Galizia, V. Sforza et al. Treatment of gastric cancer, *World Journal of Gastroenterology* 2014 (20), 1635-1649
- 3 A. Bass, V. Thorsson, I. Shmulevich et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014 (513), 202-209
- 4 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
- 5 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

- 6 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
- 7 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
- 8 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
- 9 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
- 10 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
- 11 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
- 12 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
- 13 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
- 14 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
- 15 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
- 16 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](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01752920)
- 17 [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03230318](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03230318)
- 18 [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04045613](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04045613). Tecentria® ist eine eingetragene Marke von Hoffmann-La Roche AG.