

Pressemitteilung

Basilea berichtet über Interim-Ergebnisse aus Phase-1/2-Studie FIDES-02, in der Derazantinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom erprobt wird

- **Erfolgreicher Abschluss des Phase-1b-Teils von FIDES-02, in dem die Sicherheit und Verträglichkeit der Kombination von Derazantinib und dem PD-L1-Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab untersucht wurde**
- **Festgelegte „Empfohlene Phase-2-Dosis“ für die Kombination entspricht den vollen Standarddosen bei Einzelgabe von Derazantinib und Atezolizumab**
- **Start der Patientenrekrutierung für Unterstudien der Phase-2-Erweiterung mit Erprobung der Derazantinib-Atezolizumab Kombination**

Basel, 13. Oktober 2020

Basilea Pharmaceutica AG (SIX: BSLN) gab heute Interim-Ergebnisse des Phase-1b-Teils der laufenden Phase-1/2-Studie FIDES-02 bekannt. In der Studie erprobt Basilea ihren Fibroblasten-Wachstumsfaktor Rezeptor (engl. FGFR) Inhibitor Derazantinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom und Aberrationen (Veränderungen) der FGFR-Gene, und zwar sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Roches PD-L1-Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab.¹ Nach der Festlegung der „Empfohlenen Phase-2-Dosis“ (engl. RP2D) für die Kombination, hat nun die Patientenrekrutierung für die Phase-2-Erweiterung begonnen. In den verschiedenen Unterstudien erhalten Patienten mit fortgeschrittenem, FGFR-positivem Urothelkarzinom Derazantinib entweder als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit Atezolizumab als Erstlinientherapie oder nach Progression unter früherer Therapie mit einem FGFR-Inhibitor.

Auf Basis einer Sicherheitsanalyse für 26 Patienten, die ansteigende Dosen von Derazantinib und Atezolizumab erhalten hatten, erklärte das unabhängige Data Monitoring Committee (engl. IDMC) der Studie, dass die Kombination aus täglich oral gegebenen 300 mg Derazantinib und alle drei Wochen intravenös gegebenen 1200 mg Atezolizumab Patienten sicher verabreicht werden kann. Diese RP2D entspricht der Derazantinib-Dosis bei der Gabe als Einzelwirkstoff in der Phase-2-Studie FIDES-01 und der Standard-Dosis von Atezolizumab als Einzelwirkstoff bei der Behandlung von Urothelkarzinom. Es wurden keine dosislimitierenden Nebenwirkungen beobachtet. Als häufigste unerwünschte Wirkungen wurden Asthenie (Kraftlosigkeit) bzw. Müdigkeit, Übelkeit und Durchfall berichtet.

Derazantinib ist ein Inhibitor der FGFR-Kinasen 1-3, wichtigen Treibern der Proliferation, Differenzierung und Migration von Zellen. In-vitro-Daten zeigen, dass Derazantinib auch die Kinase-Aktivität des Kolonie-stimulierenden-Faktor-1-Rezeptors (CSF1R) hemmt und somit das

Potenzial hat, das Ansprechen auf die PD-L1-Inhibition von Atezolizumab zu verstärken, da in präklinischen Modellen gezeigt werden konnte, dass die Inhibition von CSF1R die Empfindlichkeit gegenüber PD-1/PD-L1-Inhibitoren erhöht.²

Dr. Marc Engelhardt, Basileas Chief Medical Officer, sagte: „Bei der Entwicklungsstrategie für Derazantinib fokussieren wir uns darauf, basierend auf dessen einzigartigem Kinase-Inhibitionsprofil sowie seines Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils die klinische Evidenz für die Differenzierung des Wirkstoffs gegenüber anderen FGFR-Inhibitoren zu stärken. Die Interim-Ergebnisse der FIDES-02-Studie unterstützen das Sicherheitsprofil der Kombination von Derazantinib und Atezolizumab. Besonders ermutigend ist dabei, dass die beiden Wirkstoffe jeweils bei voller Standarddosis miteinander kombiniert werden können. Wir sind nun zum nächsten wichtigen Schritt in der Entwicklung von Derazantinib übergegangen und untersuchen in unserer laufenden Studie potenzielle Synergien der Derazantinib-Atezolizumab-Kombination bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom.“

Über Derazantinib

Derazantinib ist ein in der Entwicklung befindlicher oraler, niedermolekularer FGFR-Inhibitor mit starker Aktivität gegenüber FGFR1, 2 und 3.³ FGFR-Kinasen sind wichtige Treiber der Proliferation, Differenzierung und Migration von Zellen. Aberrationen der FGFR-Gene, 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.⁴ Bei diesen Krebsarten wurden in 5 % bis 30 % der Fälle FGFR-Veränderungen nachgewiesen.⁵

Darüber hinaus hemmt Derazantinib die Kinase-Aktivität des Kolonie-stimulierenden-Faktor-1-Rezeptors (CSF1R).^{3,6} Die CSF1R-vermittelte Signalübertragung ist wichtig für die Funktion tumorfördernder Makrophagen und wurde daher als potenzieller Angriffspunkt für Krebsmedikamente identifiziert.⁷ Präklinische Daten haben gezeigt, dass die Verringerung von tumorfördernden Makrophagen aufgrund einer CSF1R-Blockade Tumore empfindlicher gegenüber einer T-Zell-vermittelten Checkpoint-Immuntherapie macht, einschliesslich von Behandlungsansätzen, die gegen PD-1/PD-L1 gerichtet sind.^{8,9}

In einer früheren Biomarker-gestützten Phase-1/2-Studie in iCCA-Patienten, zeigte der Medikamentenkandidat Antitumor-Aktivität und ein handhabbares Sicherheitsprofil.¹⁰ 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-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.¹¹ Die zweite Studie, FIDES-02, ist eine Phase-1/2-Studie mit dem Ziel, Derazantinib als Einzelwirkstoff und in Kombination mit 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.¹ Die dritte Studie, FIDES-03, ist eine Phase-1/2-Studie, in der Derazantinib als Einzelwirkstoff und in Kombination mit anderen Krebstherapien, beispielsweise mit Roches PD-L1-Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab, bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkrebs mit Aberrationen der FGFR-Gene erprobt wird. Basilea hat Derazantinib von ArQule Inc. lizenziert, 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 unbekannt 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
investor_relations@basilea.com

Diese Pressemitteilung ist unter www.basilea.com abrufbar.

Quellenangaben

1. A. Chaudhry, C.N. Sternberg, M. de Santis et al. FIDES-02: a phase 1b/2 study of derazantinib as monotherapy and combination therapy with atezolizumab in patients with surgically unresectable or metastatic urothelial cancer and FGFR genetic aberrations *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38, no. 6_suppl. TPS590. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04045613
2. X. Zheng, K. Turkowski, J. Mora et al. Redirecting tumor-associated macrophages to become tumoricidal effectors as a novel strategy for cancer therapy. *Oncotarget*. 2017;8(29):48436-48452
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. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. FIDES-01: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03230318