

Positieve fase III studieresultaten met leniolisib in APDS gepresenteerd op de jaarlijkse bijeenkomst van de Clinical Immunology Society 2022

Leiden, 1 april 2022 - Pharming Group N.V. ("Pharming" of "de onderneming") (EURONEXT Amsterdam: PHARM/Nasdaq: PHAR) maakt nieuwe gegevens bekend van de fase II/III registratie-studie met leniolisib voor de behandeling van geactiveerd fosfoinositide 3-kinase delta (PI3K δ) syndroom (APDS), een zeldzame primaire aandoening van het immuunsysteem. Hoofdonderzoeker V. Koneti Rao, M.D., arts in de Primary Immune Deficiency Clinic van de National Institutes of Health in Bethesda, Maryland, deelde de bevindingen in een presentatie op de [Clinical Immunology Society \(CIS\) 2022 Annual Meeting](#).

Zoals eerder bekendgemaakt op 2 februari 2022, heeft het multinationale, driedubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde, fase III-gedeelte van de klinische studie, uitgevoerd door Novartis, de co-primaire eindpunten gehaald; vermindering van de lymfeklier grootte en correctie van immuundeficiëntie. Van belang in deze populatie is de afname van lymfadenopathie-laesies en het toegenomen aandeel van naïeve B-cellen, aangezien ze wijzen op een vermindering van APDS-ziekte-eigenschappen. De co-primaire eindpunten op dag 85 na baseline, nu gepresenteerd op CIS, toonden aan:

- In de index lymfadenopathielaesies een statistisch significante gecorrigeerde gemiddelde verandering in de \log_{10} getransformeerde som van product van diameters (SPD) van -0,30 bij patiënten die leniolisib kregen vergeleken met -0,06 bij patiënten die placebo kregen (95% BI: -0,37, -0,11; $p=0,0012$).
- Vanaf een uitgangswaarde van $< 48\%$, een toename van 34,76% in het aandeel naïeve B-cellen bij patiënten die leniolisib kregen versus een afname van -5,37% bij patiënten die placebo kregen (95% BI: 28,51; 51,75; $p<0,0001$).

Het studie geneesmiddel gebruikt in het onderzoek werd goed verdragen. Er waren geen bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling, er was geen sprake van sterfte en de incidentie van ernstige bijwerkingen (SAE's) was lager in de leniolisib-groep dan in de placebogroep. Van geen van de SAE's werd vermoed dat ze verband hielden met de onderzoeks-behandeling.

Charlotte Cunningham-Rundles, M.D., Ph.D., David S. Gottesman, hoogleraar immunologie aan de Mount Sinai School of Medicine in New York, zegt:

"Het is geweldig nieuws dat leniolisib zulke positieve resultaten liet zien in deze fase III-studie in APDS. Het is buitengewoon bemoedigend om te zien dat dit medicijn in staat is de oorzaak van deze complexe aandoening aan te pakken en daarbij zowel de zorg te verbeteren als de symptomen bij patiënten te verminderen. Het vooruitzicht op een behandeling voor onze patiënten met APDS is een mijlpaal waar we lang naar hebben uitgekeken."

Pharming is voornemens om in de eerste helft van 2022 te starten met het wereldwijd indienen van registratieaanvragen voor leniolisib, een klein molecuul PI3K δ -remmer, gevolgd door, op voorwaarde van

goedkeuring, lancering van de therapie in de VS in het eerste kwartaal van 2023 en een reeks Europese lanceringen in de tweede helft van 2023.

Anurag Relan, Chief Medical Officer van Pharming, vult aan:

“Pharming is verheugd dat leniolisib significante studieresultaten behaalde in beide co-primaire eindpunten en goed werd verdragen door deze APDS-patiënten. Goedkeuring van het product voorziet in een onvervulde medische behoefte van mensen met deze zeldzame aandoening. Zij zijn momenteel afhankelijk van ondersteunende behandeling met antibiotica en immunoglobuline vervangingstherapie. Naast de nauwe samenwerking met geneesmiddelen toelatingsautoriteiten over de hele wereld voor het beschikbaar maken van leniolisib voor immunologen, hematologen en hun patiënten, zullen we leniolisib verder blijven ontwikkelen via ons open-label extensie-onderzoek en twee aanvullende klinische onderzoeken bij kinderen onder 12 jaar, evenals via een mogelijke uitbreiding van het geografische distributie bereik van het product.”

=== EINDE PERSBERICHT ===

Over geactiveerd fosfoinositide-3-kinase--syndroom (APDS)

APDS is een zeldzame primaire immunodeficiëntie die ongeveer één tot twee mensen per miljoen treft. Ook wel bekend als PASLI, wordt het veroorzaakt door varianten in een van de twee genen PIK3CD of PIK3R1 die de rijping van witte bloedcellen reguleren. Varianten van deze genen leiden tot hyperactiviteit van de PI3K δ -route (fosfoinositide 3-kinase-delta).^{1,2} Gebalanceerde signalering in de PI3K δ -route is essentieel voor de fysiologische immuunfunctie. Wanneer deze route hyperactief is, kunnen immuuncellen niet rijpen en niet goed functioneren, wat leidt tot immuundeficiëntie en ontregeling.^{1,3} APDS wordt gekenmerkt door ernstige, terugkerende sinopulmonale infecties, lymfoproliferatie, auto-immuniteit en enteropathie.^{4,5} Omdat deze symptomen in verband kunnen worden gebracht met een verscheidenheid aan aandoeningen, waaronder primaire immuundeficiënties, wordt voor mensen met APDS vaak een onjuiste diagnose gesteld en hebben een mediane diagnostische vertraging van 7 jaar.⁶ Aangezien APDS een progressieve ziekte is, kan deze vertraging in de loop van de tijd leiden tot een opeenstapeling van schade, waaronder permanente longschade en lymfeklierkanker.^{4,7} De enige manier om deze aandoening definitief vast te stellen, is door middel van genetisch onderzoek.

Over Leniolisib

Leniolisib is een kleinmoleculige remmer van de delta-isoform van de 110 kDa katalytische sub-eenheid van klasse IA PI3K met immunomodulerende en mogelijk antineoplastische activiteiten. Leniolisib remt de productie van fosfatidylinositol-3-4-5-trisfosfaat (PIP3). PIP3 dient als een belangrijke cellulaire boodschapper die specifiek AKT activeert (via PDK1) en reguleert een groot aantal celfuncties zoals proliferatie, differentiatie, cytokineproductie, celoverleving, angiogenese en metabolisme. In tegenstelling tot PI3K α en PI3K β die alom tot expressie worden gebracht, worden PI3K δ en PI3K γ voornamelijk tot expressie gebracht in cellen van hematopoëtische oorsprong. De centrale rol van PI3K δ bij het reguleren van talrijke cellulaire functies van het adaptieve immuunsysteem (B-cellen en in mindere mate T-cellen) en het aangeboren immuunsysteem (neutrofielen, mestcellen en macrofagen), geeft sterk aan dat PI3K δ een geldig en potentieel effectief therapeutisch doelwit voor verschillende immuunziekten is.

Tot op heden is gebleken dat leniolisib veilig is en goed werd verdragen tijdens de fase 1 first-in-human studie bij gezonde proefpersonen en in de 12 weken durende dosis-escalatiestudie bij APDS-patiënten.

Over de Phase II/III studie met leniolisib

Het door Novartis gesponsorde fase II/III-registratieonderzoek bestond uit twee delen, waarvan het eerste een 12 weken durend open-label dosisescalatie-onderzoek betrof waaraan zes patiënten met APDS deelnamen. Dit deel bepaalde de dosis leniolisib in fase III.

Het fase III-gedeelte bestond uit een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, geblindeerde studie met leniolisib waaraan 31 patiënten met APDS van 12 jaar of ouder deelnamen. De patiënten werden willekeurig toegewezen volgens een verhouding van 2:1 voor toediening gedurende 12 weken van ofwel 70 mg leniolisib tweemaal daags, ofwel placebo. De co-primaire eindpunten van de gerandomiseerde studie evalueerden de vermindering van de lymfekliergrootte en correctie van immunodeficiëntie zoals aangetoond door een toename van naïeve B-cellen. Na de onderzoeks-behandeling mochten patiënten overstappen naar een open-label verlengingsonderzoek voor de evaluatie van de veiligheid, verdraagzaamheid en werking op lange termijn.

Over Pharming Group N.V.

Pharming Group N.V. is een wereldwijd opererend, biofarmaceutische onderneming in de commerciële fase, die innovatieve eiwitvervangende therapieën en precisiegeneesmiddelen ontwikkelt voor de behandeling van zeldzame ziekten en onvervulde medische behoeften.

Ons belangrijkste compound betreft onze recombinante humane C1-esteraseremmer (rhC1INH). C1INH is een van nature voorkomend eiwit dat de complement- en contactcascades naar beneden reguleert om ontstekingen in aangetaste weefsels onder controle te houden.

Ons belangrijkste product, RUCONEST®, is de eerste en enige plasmavrije rhC1INH-eiwitvervangende therapie. Het is goedgekeurd voor de behandeling van aanvallen van acute erfelijke angio-oedeem (HAE). We commercialiseren RUCONEST® in de Verenigde Staten, de Europese Unie en het Verenigd Koninkrijk via onze eigen verkoop- en marketingorganisatie, en in de rest van de wereld via ons distributienetwerk.

Daarnaast onderzoeken we de klinische werkzaamheid van rhC1INH bij de behandeling van andere indicaties, waaronder pre-eclampsie, acuut nierfalen en ernstige longontsteking als gevolg van COVID-19-infecties.

We onderzoeken daarnaast ons orale precisiegeneesmiddel leniolisib (een fosfoinositide-3-kinase-delta, of PI3K-delta, remmer), voor de behandeling van geactiveerd PI3K-deltasyndroom, of APDS. Wereldwijde rechten voor leniolisib werden in 2019 door Novartis AG in licentie gegeven. Leniolisib voldeed aan beide primaire eindpunten in een fase II/III-registratiestudie in de Verenigde Staten en Europa. We richten ons op wereldwijde registratieaanvragen voor leniolisib vanaf het tweede kwartaal van 2022.

Daarnaast zijn we een strategische samenwerking aangegaan met Orchard Therapeutics voor het onderzoeken, ontwikkelen, produceren en commercialiseren van OTL-105, een nieuw ontdekte experimentele ex-vivo autologe hematopoëtische stamcel (HSC) -gentherapie voor de behandeling van erfelijk angio-oedeem.

Bovendien maken we gebruik van onze transgene productietechnologie om eiwitvervangende therapieën van de volgende generatie te ontwikkelen, met name voor de ziekte van Pompe, welke therapie momenteel in preklinische ontwikkeling is.

Toekomstgericht verklaringen

Dit persbericht bevat toekomstgerichte verklaringen, onder meer met betrekking tot de timing en voortgang van de preklinische onderzoeken en klinische onderzoeken van Pharming met haar productkandidaten, de klinische en commerciële vooruitzichten van Pharming, het vermogen van Pharming om de uitdagingen van de COVID-19-pandemie voor het gedrag te overwinnen van haar activiteiten, en Pharmings verwachtingen met betrekking tot haar verwachte werkkapitaalvereisten en kasmiddelen, welke verklaringen onderhevig zijn aan een aantal risico's, onzekerheden en veronderstellingen, inclusief, maar niet beperkt tot de reikwijdte, voortgang en uitbreiding van Pharmings klinische onderzoeken en gevolgen voor de kosten daarvan; en klinische, wetenschappelijke, regelgevende en technische ontwikkelingen. In het licht van deze risico's en onzekerheden, en andere risico's en onzekerheden die worden beschreven in het jaarverslag 2020 van Pharming, is het mogelijk dat de gebeurtenissen en omstandigheden die in dergelijke toekomstgerichte verklaringen worden besproken, zich niet voordoen en werkelijke resultaten kunnen wezenlijk en nadelig verschillen van de resultaten die daardoor worden verwacht of geïmpliceerd. Alle toekomstgerichte verklaringen gelden alleen op de datum van dit persbericht en zijn gebaseerd op informatie waarover Pharming beschikt op de datum van dit persbericht.

Noten:

1. Lucas CL, et al. Nat Immunol. 2014;15:88-97.
2. Elkaim E, et al. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(1):210-218.
3. Nunes-Santos C, Uzel G, Rosenzweig SD. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(5):1676-1687.
4. Coulter TI, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(2):597-606.
5. Maccari ME, et al. Front Immunol. 2018;9:543.
6. Jamee M, et al. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;May 21.
7. Condliffe AM, Chandra A. Front Immunol. 2018;9:338.

Contacten:

US PR:

Emily VanLare

E: Emily.VanLare@precisionvh.com

T: +1 (203) 985 5596

EU PR:

Dan Caley

E: Dan.caley@aprilsix.com

T: +44 (0) 787 546 8942

Media:

Victoria Foster Mitchell

E: victoria.fostermitchell@fticonsulting.com

T: +44 203 727 1000

Neem voor meer openbare informatie contact op met:

Pharming Group, Leiden

Sijmen de Vries, CEO: T: +31 71 524 7400

Susanne Embleton, Investor Relations Manager: T: +31 71 524 7400 E: investor@pharming.com

LifeSpring Life Sciences Communication, Amsterdam

Leon Melens: T: +31 6 53 81 64 27 E: pharming@lifespring.nl

FTI Consulting, London, VK

Victoria Foster Mitchell/Alex Shaw: T: +44 203 727 1000

FTI Consulting, USA

Jim Polson: T: +1 (312) 553-6730