

## Pharming meldt positieve interim-analyse van open-label extensie-studiedata met leniolisib tegen APDS

- Presentatie V. Koneti Rao, MD tijdens de 64ste *American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition*
- Nieuw bewijs van veiligheid op langere termijn en hematologische respons bij patiënten die leniolisib kregen voor de behandeling van APDS, een zeldzame aandoening aan het immuunsysteem
- De interim-analyse toonde aan dat leniolisib goed werd verdragen en wees op aanhoudende lange-termijn-effectiviteit die werd waargenomen in lijn met die in de fase II/III gerandomiseerde, gecontroleerde studie

**Leiden, 15 december 2022:** [Pharming Group N.V.](#) ("Pharming" of "de Onderneming") (EURONEXT Amsterdam: PHARM/Nasdaq: PHAR) meldt de presentatie van een tussentijdse analyse van de open-label extensiestudie ter evaluatie van het kandidaat-geneesmiddel leniolisib, een orale, selectieve fosfoïnositide 3-kinase delta (PI3K $\delta$ )-remmer, voor de behandeling van volwassen en adolescente patiënten met APDS, een zeldzame primaire aandoening aan het immuunsysteem. Hoofdonderzoeker V. Koneti Rao, M.D., een stafarts in de *Primary Immune Deficiency Clinic* van de *National Institutes of Health* in Bethesda, Maryland, VS, deelde de positieve bevindingen in een mondelinge presentatie op de jaarlijkse bijeenkomst van de *American Society of Hematology (ASH)* in New Orleans, Louisiana (VS).

**Dr. Virgil Dalm, hoofdonderzoeker en adviseur klinische immunologie aan het Erasmus MC in Rotterdam, zegt:**

*"Ik ben enthousiast over deze nieuwe bevindingen die nog eens aantonen dat leniolisib goed wordt verdragen en een therapie is waar patiënten met APDS baat bij hebben. De resultaten ondersteunen bewijs voor een goede verdraagbaarheid van leniolisib op lange termijn, met een mediane duur van de studietherapie van iets meer dan 2 jaar (108 weken) en 5 proefpersonen die gedurende 5 jaar of langer werden behandeld. Mensen met APDS hebben vaak last van terugkerende infecties. Levenslange immunoglobuline-substitutie therapie (IRT) is dan nodig om hen te ontlasten.*

*De behandeling met leniolisib resulteerde in een significante afname van het aantal infecties op jaarbasis, terwijl 37% van de patiënten in de studie die IRT kregen hun IRT-regimes konden verminderen of helemaal stoppen. Dit is een opmerkelijk resultaat voor elk onderzoek naar de effecten op aandoeningen door aangeboren immuniteitsafwijkingen. De voortgaande studie met leniolisib stelt me in staat bij te dragen aan de kennis over een verbeterde behandelingsoptie voor mensen met APDS."*

De lopende extensiestudie omvat 37 patiënten met APDS van 12 jaar of ouder die bij de tussentijdse analyse gedurende maximaal zes jaar en drie maanden tweemaal daags 70 mg van de selectieve

PI3K $\delta$ -remmer leniolisib toegediend hadden gekregen, met een mediane duur van de studietherapie van 102 weken. De studie was primair opgezet ter beoordeling van de veiligheid en verdraagzaamheid na langdurige behandeling met leniolisib bij adolescente en volwassen patiënten met APDS die eerder al deel hadden genomen aan de fase II/III-studie met leniolisib. De secundaire eindpunten van het vervolgonderzoek bestaan uit de evaluatie van de werkzaamheid en farmacokinetiek van langdurige behandeling met leniolisib bij deze patiënten.

Uit de tussentijdse analyse bleek dat leniolisib tot dit moment in de studie goed werd verdragen. De analyse duidde ook op de aanhoudende lange-termijn-effectiviteit zoals die werd waargenomen in de gerandomiseerde, gecontroleerde studie, die een significante verbetering ten opzichte van placebo liet zien in de co-primaire eindpunten: vermindering van de lymfeklier grootte en toename van naïeve B-cellen, die kunnen uitgroeien tot functionerende immuun-cellen. Dat resultaat duidde op een gunstig langetermijneffect op de ontregeling en afwijkingen van het immuunsysteem die vaak worden gezien bij patiënten met APDS. APDS is een zeldzame aangeboren afwijking in het immuunsysteem die kan leiden tot infecties, ongecontroleerde groei van witte bloedcellen, auto-immuniteit, aandoeningen aan de ingewanden, chronische longziekten, verhoogd risico op lymfeklierkanker en vroege sterfte.

De meeste bijwerkingen die in de tussentijdse analyse werden gemeld waren van graad 1 en 2. Het ging daarbij om infecties aan de bovenste luchtwegen, hoofdpijn en koorts. Graad 1 bijwerkingen zijn het minst ernstig oplopend naar graad 5. In totaal was 13,5% van de bijwerkingen gerelateerd aan het kandidaat-geneesmiddel; deze troffen vijf patiënten en omvatten gewichtstoename, gewrichtsklachten, een te hoge bloedsuikerspiegel en een verminderd aantal neutrofielen (essentiële witte bloedlichamen). Van alle bijwerkingen die in de analyse werden beoordeeld, werd 16,2% geclassificeerd als ernstig, maar geen van deze was gerelateerd aan de onderzoeksbehandeling. Er was sprake van één sterfgeval onder de studiedeelnemers, eveneens niet gerelateerd aan de studiebehandeling.

Onder de deelnemers aan de studie ervoeren sommigen een vermindering van APDS-ziektemarkers, waarbij de mate van reactie individueel varieerde. Het ging daarbij om:

- afname van vergrote lymfeklieren, verkleining van de milt en lagere immunoglobuline-(IgM)-spiegels (antistoffen);
- verbetering of genezing van bloedarmoede en van afname van bloedplaatjes en lymfocieten; en
- geen afname meer van neutrofielen (witte bloedlichaampjes) bij alle getroffen patiënten.

Belangrijk is dat 37% van de deelnemers die immunoglobuline-vervangende therapie (IRT) volgden, hun IRT-gebruik konden verminderen tijdens het gebruik van leniolisib. Zes patiënten werden IRT-onafhankelijk, en vier van die patiënten waren IRT-onafhankelijk gedurende 1 tot 2,5 jaar voorafgaand aan de peildatum van de interim-analyse. Van de drie patiënten die voorafgaand aan het onderzoek een voorgeschiedenis van lymfeklierkanker hadden, kwam na de datastop-datum voor de interim-analyse de lymfeklierkanker niet terug of ontwikkelde zich geen nieuwe vormen tijdens deelname aan het onderzoek.

**Anurag Relan, MD, MPH, Chief Medical Officer van Pharming, zegt:**

*“Pharming is verheugd deze positieve nieuwe tussentijdse bevindingen over de veiligheid en werkzaamheid van leniolisib op lange termijn te kunnen delen. De resultaten die tijdens de ASH-jaarvergadering bekend werden gemaakt, bouwen voort op de bevindingen van de fase II/III-studie die eerder dit jaar reeds gepubliceerd werden en in november 2022 werden gepubliceerd in het medische tijdschrift Blood<sup>1</sup>. In dit artikel wordt het potentieel van leniolisib voor het onder controle krijgen van de ontwikkeling van immuun-gerelateerde symptomen van APDS benadrukt. We zijn er trots bij te dragen aan een oplossing voor een onvervulde medische behoefte door de ontwikkeling van wat het eerste goedgekeurde medicijn zou kunnen worden voor de aanpak van de oorzaak van APDS.”*

**Analyse in overeenstemming met fase II/III studie**

De bevindingen van de tussentijdse analyse komen overeen met de voor het eerst op 2 februari 2022 bekendgemaakte data van de klinische fase II/III-studie met leniolisib ter behandeling van volwassen en adolescente patiënten met APDS. Vergeleken met placebo bereikten de patiënten in de klinische fase II/III-studie een significante vermindering van de grootte van de indexlymfeklieren en een toename van het percentage naïeve B-cellen in het perifere bloed.

**Versnelde beoordeling door FDA en EMA**

Op basis van de resultaten van de klinische fase II/III-studie, alsmede van de lange-termijn, open label extensiestudie, voert de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) een versnelde beoordeling uit van Pharmings aanvraag voor leniolisib als behandeling voor adolescenten en volwassenen met APDS. De FDA heeft een *Prescription Drug User Fee Act* (PDUFA) (reactie)doeldatum voor reactie toegewezen van 29 maart 2023. Daarnaast wordt Pharmings aanvraag voor markttoelating van leniolisib in dezelfde patiëntenpopulatie versneld beoordeeld door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). De handelsvergunning voor leniolisib in de Europese Unie wordt verwacht in H1 2023.

**=== EINDE PERSBERICHT ===**

**BELANGRIJKE INFORMATIE**

**Dit bericht is een vertaling van het originele Engelstalige persbericht. In geval van verschillen ten gevolge van vertaling of verschillen in interpretatie, is het originele Engelstalige persbericht leidend.**

**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 $\delta$ -route (fosfoinositide 3-kinase-delta).<sup>1,2</sup> Gebalanceerde signalering

in de PI3K $\delta$ -route is essentieel voor de fysiologische immuun-functie. Wanneer deze route hyperactief is, kunnen immuuncellen niet rijpen en niet goed functioneren, wat leidt tot immuundeficiëntie en ontregeling.<sup>2,4</sup> APDS wordt gekenmerkt door ernstige, terugkerende sinopulmonale infecties, lymfoproliferatie, auto-immuniteit en enteropathie.<sup>5,6</sup> 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 zij een mediane diagnostische vertraging van 7 jaar.<sup>7</sup> 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.<sup>5-8</sup> De enige manier om deze aandoening definitief vast te stellen, is door middel van een genetische test.

### Over leniolisib

Leniolisib is een klein-moleculaire 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 $\alpha$  en PI3K $\beta$  die alom tot expressie worden gebracht, worden PI3K $\delta$  en PI3K $\gamma$  voornamelijk tot expressie gebracht in cellen van hematopoëtische oorsprong. De centrale rol van PI3K $\delta$  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 $\delta$  een valide en potentieel effectief therapeutisch target voor verschillende immuunziekten is. Tot op heden is gebleken dat leniolisib veilig is en goed werd verdragen tijdens zowel de fase 1 first-in-human studie bij gezonde proefpersonen als in de klinische fase II/III registratiestudie.

### Over Pharming Group N.V.

Pharming Group N.V. (Euronext Amsterdam: PHARM/Nasdaq: PHAR) is een wereldwijd biofarmaceutisch bedrijf dat zich toelegt op het transformeren van het leven van patiënten met zeldzame, slopende en levensbedreigende aandoeningen. Pharming commercialiseert en ontwikkelt een innovatief portfolio van eiwitvervangende therapieën en precisiegeneesmiddelen, waaronder kleine moleculen, biologische geneesmiddelen en genterapieën die zich in een vroeg tot laat stadium van ontwikkeling bevinden. Pharming heeft zijn hoofdkantoor in Leiden en heeft medewerkers over de hele wereld die patiënten bedienen in meer dan 30 markten in Noord-Amerika, Europa, het Midden-Oosten, Afrika en Azië-Pacific.

Ga voor meer informatie naar [www.pharming.com](http://www.pharming.com) of volg ons op on [LinkedIn](#).

### Toekomstgerichte verklaringen

*Dit persbericht kan toekomstgerichte verklaringen bevatten. Toekomstgerichte verklaringen zijn verklaringen van toekomstige verwachtingen die zijn gebaseerd op de huidige verwachtingen en veronderstellingen van het management en bevatten bekende en onbekende risico's en*

onzekerheden die ertoe kunnen leiden dat de werkelijke resultaten, prestaties of gebeurtenissen wezenlijk verschillen van die uitgedrukt of geïmpliceerd in deze verklaringen. Deze toekomstgerichte verklaringen worden geïdentificeerd door het gebruik van termen en uitdrukkingen zoals "doel", "ambitie", "anticiperen", "geloven", "zouden kunnen", "schatten", "verwachten", "doelen", "van plan", "misschien", "mijlpalen", "doelstellingen", "vooruitzichten", "plannen", "waarschijnlijk", "project", "risico's", 'plannen', "zoeken", "zou moeten", "doel", "zal" en soortgelijke termen en uitdrukkingen. Voorbeelden van toekomstgerichte verklaringen zijn verklaringen met betrekking tot de timing en voortgang van Pharmings preklinische onderzoeken en klinische proeven van haar productkandidaten, Pharming's klinische en commerciële vooruitzichten en Pharming's verwachtingen met betrekking tot haar verwachte werkkapitaalvereisten en kasmiddelen, welke verklaringen onderhevig zijn aan op een aantal risico's, onzekerheden en veronderstellingen, inclusief maar niet beperkt tot de reikwijdte, voortgang en uitbreiding van de klinische onderzoeken van Pharming en de 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 Pharming's jaarverslag 2021 en het jaarverslag op formulier 20-F voor het jaar eindigend op 31 december 2021, ingediend bij de U.S. Securities and Exchange Commission, de gebeurtenissen en omstandigheden die in dergelijke toekomstgerichte verklaringen worden besproken, doen zich mogelijk niet voor en de daadwerkelijke resultaten van Pharming kunnen wezenlijk en nadelig verschillen van de verwachte of geïmpliceerde resultaten. Alle toekomstgerichte verklaringen in dit persbericht worden uitdrukkelijk in hun geheel gekwalificeerd door de waarschuwendende verklaringen die in deze sectie zijn opgenomen of waarnaar wordt verwezen. Lezers mogen niet overmatig vertrouwen op toekomstgerichte verklaringen. 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. Pharming neemt geen enkele verplichting op zich om deze publiekelijk bij te werken of te herzien.

### Voorwetenschap

Dit persbericht heeft betrekking op de openbaarmaking van informatie die kwalificeert, of mogelijk gekwalificeerd heeft, als voorwetenschap in de zin van artikel 7 (1) van de Europese Verordening Marktmissbruik.

### Noten

1. Rao VK, et al. Blood. 2022. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018546>.
2. Lucas CL, et al. Nat Immunol. 2014;15:88-97.
3. Elkaim E, et al. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(1):210-218.
4. Nunes-Santos C, Uzel G, Rosenzweig SD. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(5):1676-1687.
5. Coulter TI, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(2):597-606.
6. Maccari ME, et al. Front Immunol. 2018;9:543.
7. Jamee M, et al. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;May 21.
8. Condliffe AM, Chandra A. Front Immunol. 2018;9:338.

**Neem voor meer informatie contact op met:**

*Pharming Group, Leiden*

Michael Levitan, VP Investor Relations & Corporate Communications

T: +1 (908) 705 1696

Heather Robertson, Investor Relations & Corporate Communications Manager

E: [investor@pharming.com](mailto:investor@pharming.com)

LifeSpring Life Sciences Communication, Amsterdam

Leon Melens

T: +31 6 53 81 64 27

E: [pharming@lifespring.nl](mailto:pharming@lifespring.nl)

FTI Consulting, London, VK

Victoria Foster Mitchell/Alex Shaw/Amy Byrne

T: +44 203 727 1000

US PR:

Ethan Metelenis

E: [Ethan.Metelenis@precisionvh.com](mailto:Ethan.Metelenis@precisionvh.com)

T: +1 (917) 882 9038

EU PR:

Dan Caley

E: [Dan.caley@aprilsix.com](mailto:Dan.caley@aprilsix.com)

T: +44 (0) 787 546 8942