

## Pharming maakt positieve resultaten bekend van fase II/III klinische registratiestudie met leniolisib voor de behandeling van het geactiveerde phosphoinositide 3-kinase delta (PI3K $\delta$ )-syndroom (APDS)

- **Studie voldoet aan beide co-primaire eindpunten**
- **Start van indiening van wereldwijde aanvragen voor registratie bij regulatoire autoriteiten voorzien in het tweede kwartaal van dit jaar**

Pharming organiseert morgen, donderdag 3 februari om 14:00 uur, een conference call voor analisten. Details voor de call zijn te vinden op pagina 6 van dit persbericht

**Leiden, 2 februari 2022:** Pharming Group N.V. (“Pharming” of “de Onderneming”) (Euronext Amsterdam: PHARM/NASDAQ: PHAR) maakt positieve resultaten bekend van de fase II/III-geblindeerde, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde registratiestudie met leniolisib voor de behandeling van het geactiveerde phosphoinositide 3-kinase delta (PI3K $\delta$ )-syndroom (APDS), een zeldzame ernstige aandoening aan het immuunsysteem. APDS is ook bekend als PASLI (p110 $\delta$ -activerende mutatie die senescente T-cellen, lymfadenopathie en immunodeficiëntie veroorzaakt).

APDS is een uiterst zeldzame primaire immuundeficiëntieziekte die wordt veroorzaakt door genetische mutaties en treft ongeveer een tot twee mensen per miljoen. Klinische kenmerken van de ziekte zijn significante lymfoproliferatie en immuun-disfunctie, evenals een verhoogd risico op lymfeklierkanker. De huidige behandeling is over het algemeen beperkt tot ondersteunende therapieën, zoals antibiotica en het gebruik van immunoglobuline-vervangingstherapie. Er bestaat tot op heden geen goedgekeurde therapie voor de behandeling van de ziekte.

Leniolisib is een kleinmoleculige PI3K $\delta$ -remmer die werd ontdekt en ontwikkeld door Novartis en in 2019 door Pharming in licentie werd genomen. De studie, uitgevoerd door Novartis, is een Fase II/III-registratieonderzoek en bestaat uit twee opeenvolgende delen. Het eerste deel betrof een open-label dosis escalatie-studie waarvan resultaten eerder werden gepubliceerd in het medische tijdschrift [Blood 2017;130\(21\):2307-2316](#).

Deel twee van de studie was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie, waaraan 31 patiënten met APDS van 12 jaar of ouder deelnamen. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd en kregen gedurende 12 weken ofwel 70 mg leniolisib tweemaal daags, ofwel een placebo toegediend. Hierna mochten patiënten overstappen naar een open-label verlengingsonderzoek voor de evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid op lange termijn. De co-primaire eindpunten van de gerandomiseerde studie waren ontworpen om de vermindering van de lymfeklier grootte en de correctie van immunodeficiëntie te evalueren.

De primaire werkzaamheidsresultaten toonden klinische werkzaamheid van leniolisib ten opzichte van placebo aan met een statistisch significante verlaging vanaf baseline van de log10 getransformeerde product-som van diameters (SPD) in de index lymfadenopathie-laesies ( $p=0.0012$ ) en normalisatie van immuun-disfunctie, zoals blijkt uit de toegenomen proportie naïeve B-cellen vanaf baseline ( $p<0.0001$ ).

In het onderzoek werd leniolisib over het algemeen goed verdragen. Het merendeel van de gemelde bijwerkingen in beide behandelingsgroepen werd geclassificeerd als mild. Er waren geen bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de onderzoeks-behandeling. Er waren geen sterfgevallen en de incidentie van ernstige bijwerkingen was lager in de leniolisib-groep dan in de placebogroep. Van geen van de gevallen van ernstige bijwerkingen werd vermoed dat ze verband hielden met de onderzoeks-behandeling.

De volledige resultaten zullen worden gepresenteerd op komende medische congressen en worden gepubliceerd in een *peer-reviewed* tijdschrift.

**Dr. Virgil Dalm, hoofdonderzoeker van het Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam, zegt in reactie:**

*“Deze onderzoeksresultaten tonen de enorme kracht van klinisch onderzoek waarin wetenschappers, artsen en patiënten samenwerken met farmaceuten. Minder dan 10 jaar geleden beschreven onderzoekers van de Universiteit van Cambridge en de National Institutes of Health (NIH) in de VS een genetische variant in het PIK3CD-gen bij patiënten die leidde tot immuundisfunctie en -ontregeling als gevolg van een overactieve PI3Kinase-route. Dit gaf de aandoening zijn naam APDS/PASLI.*

*Patiënten hebben momenteel slechts beperkte behandelingsopties met symptomatische therapieën zoals antibiotica, antivirale middelen en immunoglobuline-vervangings therapie (IgRT). Niet-goedgekeurde empirische therapieën zoals mTOR-remmers kunnen ernstige bijwerkingen hebben. De enige potentieel genezende behandeling, stamceltransplantatie, wordt ook geassocieerd met hoge morbiditeit en mortaliteit. Novartis werkte samen met artsen over de hele wereld en onderzocht leniolisib in APDS-patiënten, met deze positieve resultaten als resultaat.*

*Ik kijk ernaar uit om samen met Pharming leniolisib voor APDS-patiënten beschikbaar te maken en het verder te onderzoeken bij kinderen, evenals bij andere patiëntpopulaties die baat kunnen hebben bij deze nauwkeurig gerichte therapie.”*

De start van het indienen van de wereldwijde aanvragen voor registratie bij regulatoire instanties wordt voorzien in het tweede kwartaal van dit jaar.

**=== 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- $\delta$ -syndroom (APDS)**

APDS is een uiterst zeldzame primaire immunodeficiëntieziekte die wordt veroorzaakt door varianten in een van de twee genen, PIK3CD of PIK3R1. 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 immuun-cellen niet rijpen en niet goed functioneren, wat leidt tot immunodeficiëntie en ontregeling.<sup>1-3</sup> APDS wordt gekenmerkt door ernstige, terugkerende sinopulmonale infecties, lymfoproliferatie, auto-immuniteit en enteropathie.<sup>4,5</sup> Patiënten met APDS lijden aan een mediane diagnostische vertraging van 7 jaar.<sup>6</sup> Omdat APDS een progressieve ziekte is, kan deze vertraging in de loop van de tijd leiden tot een opeenstapeling van schade, waaronder permanente longschade en lymfoom.<sup>4-7</sup>

### **Over leniolisib**

Leniolisib is een kleinmoleculige remmer van de delta-isovorm 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 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 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.

### **Toekomstgerichte 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.*

### 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.

### Neem voor meer 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

#### 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.

### Conference call inbel-gegevens

Donderdag 3 februari 2022 14:00 uur

Houd u er rekening mee dat Pharming alleen vragen van inbellers via de telefoon in behandeling zal nemen.

Inbelnummers:

Verenigd Koninkrijk	0800 640 6441
Verenigd Koninkrijk (Lokaal)	020 3936 2999
Nederland (Lokaal)	085 888 7233
Verenigde Staten	1 855 9796 654
Verenigde Staten (Lokaal)	1 646 664 1960

Toegangscodes: 871929#

Webcast link:

<https://webcast.openbriefing.com/pharming-22/>