

Pharming meldt positieve studieresultaten van eerste door onderzoekers geïnitieerde studie met Ruconest in contrastgeïnduceerde nefropathie (nierschade door gebruik van contrastvloeistof)

Primaire eindpunt gehaald, met rhC1INH (Ruconest)-behandeling die neutrofiel gelatinase-geassocieerd lipocaline ((NGAL) vermindert, een algemeen erkende marker van acute nierschade

Leiden, 17 Oktober 2018: Pharming Group N.V. ("Pharming" of "De Onderneming") (Euronext Amsterdam: PHARM), maakt de resultaten bekend van een door onderzoekers georganiseerde dubbelblind, placebo gecontroleerde fase II studie met RUCONEST® (recombinante C1-esterase-remmer; rhC1-INH) bij nefropathie (nierfalen) als gevolg van onderzoeken met contrastvloeistof.

De studie stond onder leiding van Dr. Michael Osthoff van het Universitair Ziekenhuis in Basel, Zwitserland. Aan in totaal 75 gerecruteerde patiënten met een bekende matige tot ernstige nierfunctiestoornis werden ofwel 50 eenheden per kg (maximaal 4200 eenheden) RUCONEST® (n = 37), dan wel placebo (n = 38) toegediend onmiddellijk voorafgaand aan de behandeling met standaard contrastmiddel als onderdeel van een electieve coronaire angiografie met of zonder een interventies zoals een stentbehandeling (percutane coronaire interventie - PCI), gevolgd door een tweede identieke behandeling vier uur na de interventie.

In de algehele studie toonde RUCONEST® een statistisch significant effect ($p = 0,038$) bij het beperken van de stijging van neutrofiel Gelatinase-geassocieerd lipocaline (NGAL), het primaire eindpunt voor de studie. NGAL is algemeen erkende vroege marker voor acuut nierletsel bij patiënten met gediagnosticeerde nierfunctiestoornissen die PCI's ondergaan met standaard contrastmiddelen.

De resultaten waren vooral duidelijk in de subgroep van patiënten (n = 30) die een stentbehandeling ondergingen. De intent-to-treat-analyse in deze groep toonde aan dat patiënten op RUCONEST® een mediane toename in piek-urine NGAL-concentratie binnen 48 uur van 1,8 ng/ml hadden, vergeleken met een toename van 26,2 ng/ml in de placebo-arm ($p = 0,04$). Dit komt overeen met een duidelijk verschil in de mediane procentuele verandering in het piek-urine NGAL-niveau binnen 48 uur van 11,3% in de RUCONEST®-groep en 205,2% in de placebogroep ($p = 0,001$).

De algehele beoordeling van het onderzoek toonde ook een trend dat patiënten die meer invasieve ingrepen en procedures ondergingen en een hoger volume aan contrastmiddel nodig hadden, ook een groter voordeel van de RUCONEST®-behandeling vertoonden.

De behandeling vertoonde een uitstekend veiligheidsprofiel vergelijkbaar met de placebogroep - een bijzonder opmerkelijke observatie met betrekking tot de hoog-risico patiëntengroep die in het onderzoek was opgenomen (gemiddelde leeftijd ongeveer 77 jaar, met meerdere comorbiditeiten en verminderde nierfunctie).

Deze resultaten ondersteunen daarom aanvullend klinisch onderzoek voor het gebruik van rhC1INH in een nieuwe indicatie waarvoor een aanzienlijke onvervulde medische behoefte bestaat.³

Een secundair studie-eindpunt betrof Troponin T, een marker voor cardiovasculaire schade veroorzaakt door het onderzoek of de interventie zelf, maar dit vertoonde geen significant verschil in de totale studiepopulatie: de *power* van het onderzoek en de verscheidenheid aan toegepaste interventies waren niet geschikt voor het uitvoeren van een passende evaluatie.

Na deze positieve resultaten zal Pharming de besprekingen met Dr. Osthoff en andere deskundigen op dit gebied voortzetten met het doel verdere klinische ontwikkeling uit te voeren om de werkzaamheid en effectiviteit van de RUCONEST®-behandeling vast te stellen in de patiëntengroep die er naar alle waarschijnlijkheid er het grootste voordeel van zal hebben. Dr Osthoff zal te zijner tijd de volledige resultaten van zijn studie publiceren.

Dr Michael Osthoff van het Universit tsspital Basel, Zwitserland en hoofdonderzoeker, zegt:

"We zijn erg verheugd dat we in staat zijn gebleken om een vroege proof-of-concept te verkrijgen dat toediening van RUCONEST® voorafgaand en na afloop van onderzoeken en interventies met contrastvloeistof, met name bij patiënten die een stent-behandeling moeten ondergaan, de daaruit volgende schade aan de nieren van deze patiënten zou kunnen beperken. Wij zijn van mening dat deze positieve resultaten nader klinisch onderzoek en bevestiging verdienen in een grotere studie en we kijken uit naar voortzetting van de samenwerking met Pharming."

Dr Bruno Giannetti, Chief Operations Officer van Pharming, voegt toe:

"Het bereiken van zo'n significant verschil bij een klein aantal patiënten in dit verkennende onderzoek geeft een verrassend duidelijk positief signaal voor wat een grote nieuwe indicatie voor RUCONEST® zou kunnen worden.

Bovendien is het is bekend dat invasieve ingrepen zoals een stent-behandeling waarbij contrastmiddel wordt gebruikt, schade aan organen zoals de nier en de hersenen veroorzaken door kleine trombo-embolische gebeurtenissen die activatie van de complement cascade teweegbrengen."

"RUCONEST® is een recombinante vorm van de belangrijkste remmer van het complement-activerings systeem. NGAL is een gevoelige indicator voor het detecteren en beoordelen van deze gecombineerde schade in deze specifieke situatie. Deze resultaten bieden daarom ook belangrijke voorspellende informatie over de potentiële beschermende effecten van RUCONEST® in een aantal andere indicaties, zoals pre-eclampsie of reperfusie-letsels, waarvan wordt aangenomen dat complementactivering een belangrijke rol speelt.

Zoals gepland heeft Pharming goedkeuring aangevraagd in Nederland en binnenkort in Australië om te mogen starten met de eerste klinische studie van RUCONEST® in pre-eclampsie (zwangerschapsvergiftiging).

¹ *Source: Contrast-induced Nephropathy:* Nazar M. A. Mohammed, Ahmed Mahfouz, Katafan Achkar, Ihsan M. Rafie, Rachel Hajar. Heart Views. 2013 Jul-Sep; 14(3): 106–116.

² *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A new marker of kidney disease:* Prasad Devarajan, Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2008; 241: 89–94.

³ *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in the prediction of Contrast-Induced Nephropathy, a systemic review and meta-analysis:* Tong J, Li H, Zhang H et al, J Cardiovasc Pharmacol 2015; 66: 239-45.

⁴ *Bron: Contrast Medium-Induced Acute Kidney Injury:* Umar Sadat, Ammara Usman, Jonathan R. Boyle, Paul D. Hayes, Richard J. Solomon Cardiorenal Med. 2015 Jun; 5(3): 219–228.

Over door contrastmiddel veroorzaakte acuut nierfalen ("CI-AKI")

Acuut nierletsel (AKI) treft 13-18% van alle patiënten die in westerse landen worden opgenomen in het ziekenhuis. De geschatte algemene incidentie van CI-AKI is ongeveer 7%. De incidentie kan toenemen tot >50% bij aanwezigheid van risicofactoren zoals chronische nierziekte, diabetes mellitus en nefrotoxische geneesmiddelen¹.

Deze schattingen zijn van toepassing op meer dan 38 miljoen contrastversterkte onderzoeken in de VS alleen en ongeveer hetzelfde aantal in de rest van de wereld. In de praktijk bestaat de overgrote meerderheid van de getroffen patiënten uit mensen met een bestaande nierstoornis, en varieert naar schatting tussen 13%-21% van het totaal. Dit impliceert een marktomvang van enkele miljoenen patiënten in elk van die hoofdmarkten.

Over contrast-geïnduceerde nefropathie

Contrast-geïnduceerde nefropathie (CIN) is een ernstige complicatie van angiografische procedures als gevolg van de toediening van contrastmiddelen. Het is de op twee na meest voorkomende oorzaak van gehospitaliseerd acuut nierletsel en vertegenwoordigt ongeveer 12% van de gevallen. CIN wordt gedefinieerd als een verhoging van serumcreatinine (Scr) of meer dan 25% of $\geq 0,5$ mg /dl (44 μ mol/l) vanaf de basislijn binnen 48 uur. De incidentie van CIN varieert tussen 0 en 24%, afhankelijk van de risicofactoren van de patiënt. Het is over het algemeen een voorbijgaande en omkeerbare vorm van acuut nierfalen.

De ontwikkeling van CIN houdt echter verband met langere ziekenhuisopnames en een hogere morbiditeit en mortaliteit, naast hogere financiële kosten. Een meta-analyse die 40 studies omvatte, vond een 6% incidentie van CIN na contrastversterkte computertomografie (CT-scans), 9% na perifere angiografie en 4% na intraveneuze pyelografie. De incidentie van CIN is laag bij patiënten met een normale nierfunctie (0-5%).

Verschillende prospectieve gecontroleerde onderzoeken meldden echter een incidentie van 12-27% bij patiënten met reeds bestaande nierinsufficiëntie. Bovendien werd in één onderzoek een incidentie van wel 50% gerapporteerd bij patiënten met diabetische nefropathie die coronaire angiografie ondergingen ondanks het gebruik van laagosmolair CM (LOCM) en adequate hydratatie. Met name tot voor 15% van hen was dialyse vereist².

De beste zorg die vandaag beschikbaar is leidt nog steeds tot ernstige gevolgen voor sommige patiënten (waarbij volgens verschillende onderzoeken 6% -11% vervalt in dialyse of ernstiger uitkomsten), hoewel dit langzaam zal verbeteren naarmate nieuwe, minder schadelijke contrastmiddelen zullen worden geïntroduceerd.

Over NGAL

NGAL (neutrofiel gelatinase-geassocieerd lipocaline, ook bekend als lipocalin-2 en als siderocaline) is een eiwit dat betrokken is bij aangeboren immuunreacties. Het wordt tot expressie gebracht in neutrofielen en in lage niveaus in de nier, prostaat en epithelia van de ademhalings- en spijsverteringskanalen, inclusief de niertubuli. Nier-expressie van NGAL is dramatisch verhoogd in nierletsel door verschillende oorzaken, en NGAL komt voornamelijk vrij in de urine, maar ook in het plasma. NGAL-niveaus stijgen zeer snel nadat een gebeurtenis nierproblemen veroorzaakt, waardoor NGAL een vroege en gevoelige biomarker voor nierbeschadiging is. Zowel plasma- als urine NGAL-concentraties correleerden sterk met serumcreatinineconcentraties. Nierbiopten vertoonden bij deze patiënten een intense accumulatie van immuno-reactieve NGAL in 50% van de corticale tubuli. Deze resultaten identificeerden NGAL toename als een wijdverbreide en gevoelige reactie op acuut nierfalen bij mensen³. Specifiek is het predictieve nut van NGAL voor AKI in CIN bevestigd in een recente meta-analyse⁴.

=== 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, geldt het originele Engelstalige persbericht als leidend.

Over Pharming Group N.V.

Pharming is een gespecialiseerde farmaceutische onderneming die innovatieve producten ontwikkelt voor de veilige, effectieve behandeling van zeldzame ziekten en onvervulde medische behoeften. Pharmings leidende product, RUCONEST® (conestat alfa), is een recombinante menselijke C1-esteraseremmer die is goedgekeurd voor de behandeling van acute erfelijke angio-oedeem ("HAE") -aanvallen bij patiënten in Europa, de VS, Israël en Zuid-Korea. Het product is beschikbaar op naam-patiëntbasis in andere gebieden waar het nog geen handelsvergunning heeft verkregen.

RUCONEST® wordt gedistribueerd door Pharming in Oostenrijk, Frankrijk, Duitsland, Luxemburg, Nederland, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten van Amerika. Pharming houdt commercialisatierechten in Algerije, Andorra, Bahrein, België, Ierland, Jordanië, Koeweit, Libanon, Marokko, Oman, Portugal, Qatar, Syrië, Spanje, Zwitserland, Tunesië, de Verenigde Arabische Emiraten en Jemen. In sommige van deze landen wordt de distributie uitgevoerd in samenwerking met het HAEi Global Access Program (GAP).

RUCONEST® wordt gedistribueerd door de Zweedse Orphan Biovitrum AB (publ) (SS: SOBI) in de andere EU-landen, en in Azerbeidzjan, Wit-Rusland, Georgië, IJsland, Kazachstan, Liechtenstein, Noorwegen, Rusland, Servië en Oekraïne.

RUCONEST® wordt gedistribueerd in Cytobiotek in Argentinië, Colombia, Costa Rica, de Dominicaanse Republiek, Panama en Venezuela, in Zuid-Korea door HyupJin Corporation en in Israël door Kamada.

RUCONEST® wordt ook onderzocht voor goedkeuring voor de behandeling van HAE bij jonge kinderen (2-13 jaar oud) en geëvalueerd voor verschillende aanvullende vervolgingindicaties.

Het technologieplatform van Pharming bevat een uniek, GMP-compatibel, gevalideerd proces voor de productie van pure recombinante menselijke eiwitten waarvan bewezen is dat ze industriële hoeveelheden van hoogwaardige recombinante menselijke eiwitten kunnen produceren op een meer economische en minder immunogenetische manier in vergelijking met de huidige cellijnmethoden.

Leads voor enzymvervangings therapie ("ERT") voor de ziekten van Pompe en Fabry worden momenteel geoptimaliseerd, waarbij aanvullende programma's zonder ERT ook in een vroeg stadium worden verkend.

Pharming heeft een langetermijnpartnerschap met het China State Institute of Pharmaceutical Industry ("CSIPI"), een bedrijf van Sinopharm, voor gezamenlijke wereldwijde ontwikkeling van nieuwe producten, te beginnen met recombinante menselijke factor VIII voor de behandeling van hemofilie A. Preklinische ontwikkeling en productie vindt plaats naar wereldwijde standaarden op CSIPI en wordt gefinancierd door CSIPI. Klinische ontwikkeling zal worden gedeeld tussen de partners waarbij elke partner de kosten voor hun territoria onder het partnerschap neemt.

Aanvullende informatie is beschikbaar op de Pharming-website: www.pharming.com

Toekomstgerichte verklaringen

Dit persbericht van Pharming Group NV en haar dochterondernemingen ("Pharming", de "Onderneming" of de "Groep") kan toekomstgerichte verklaringen bevatten, waaronder maar niet beperkt tot die met betrekking tot Pharming's financiële projecties, marktverwachtingen, ontwikkelingen, partnerschappen, plannen, strategieën en kapitaaluitgaven.

De Onderneming waarschuwt dat dergelijke vooruitblikkende verklaringen bepaalde risico's en onzekerheden kunnen inhouden en dat de werkelijke resultaten kunnen verschillen. Risico's en onzekerheden omvatten, zonder beperking, het effect van concurrerende, politieke en economische factoren, juridische claims, het vermogen van het bedrijf om intellectueel eigendom te beschermen, schommelingen in wisselkoersen en rentetarieven, wijzigingen in belastingwetten of -tarieven, wijzigingen in wetgeving of boekhoudpraktijken en het vermogen om nieuwe producten, markten of technologieën te identificeren, ontwikkelen en met succes te commercialiseren. Dientengevolge kunnen de werkelijke prestaties, positie en financiële resultaten en verklaringen van de Onderneming wezenlijk verschillen van de plannen, doelstellingen en verwachtingen die zijn uiteengezet in dergelijke toekomstgerichte verklaringen. De Onderneming neemt geen verplichting op zich om toekomstgerichte verklaringen of informatie bij te werken, die moeten worden genomen vanaf de respectieve uitgiftedata, tenzij vereist door wet- of regelgeving.

Contact:

Pharming Group N.V.

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

Bruno Giannetti, COO, Tel: +31 71 524 7400

FTI Consulting, Londen:

Julia Phillips/ Victoria Foster Mitchell, Tel: +44 203 727 1136

LifeSpring Life Sciences Communication, Amsterdam

Leon Melens,

Tel: +31 6 53 81 64 27

E-mail: lmelens@lifespring.nl