

Sequana Medical kondigt positieve topline resultaten aan van SAHARA Fase 2a studie met DSR 1.0 in diuretica-resistente hartfalen patiënten met aanhoudende congestie en eerste patiënt succesvol gedoseerd met DSR 2.0 in YUKON

- **Data van SAHARA met het DSR-product van de eerste generatie (DSR 1.0) bevestigen:**
 - **Veilige, effectieve en snelle verwijdering van aanhoudende congestie na intensieve DSR-therapie**
 - **Aanzienlijk voordeel in cardio-renale status behouden tot einde studie (16 weken na intensieve DSR-therapie)**
 - **Drastische en aanhoudende verbetering van de diuretische respons tot 15 maanden na intensieve DSR-therapie**
 - **Geen heropnames in het ziekenhuis voor congestiegerelateerd hartfalen gedurende de ganse studie**
 - **Verbetering van de NYHA-status met één klasse en 75% vermindering van de voorspelde één-jaars sterfte op basis van het Seattle Heart Failure model**
- **Eerste patiënt succesvol gedoseerd in YUKON, Fase 1 studie van tweede generatie DSR product (DSR 2.0)**
- **MOJAVE, Amerikaanse fase 1/2a gerandomiseerde gecontroleerde multicentrische studie van DSR 2.0, op schema om in H1 2023 te starten**
- **Bedrijfspresentatie met [webcast](#) op Jefferies Healthcare Conference op 17 november 2022**

Gent, België – 15 november 2022 – Sequana Medical NV (Euronext Brussels: SEQUA, de "Vennootschap" of "Sequana Medical"), een pionier in de behandeling van medicijnresistente vochtoverbelasting in leveraandoeningen, hartfalen en kanker, kondigt vandaag positieve topline resultaten aan van SAHARA, de Fase 2a studie met haar eerste generatie DSR (Direct Sodium Removal) product (DSR 1.0). Data van tienⁱ evalueerbare diureticaresistente hartfalenpatiënten met aanhoudende congestie die de 16 weken durende follow-up periode na intensieve DSR-therapie hebben voltooid, bevestigen de eerder gerapporteerde sterke tussentijdse dataⁱⁱ die belangrijke en langdurige klinische voordelen laten zien

Om de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van de Vennootschap's DSR-product van de tweede generatie (DSR 2.0) te evalueren, is in Canada een open-label Fase 1 studie (YUKON) gestart met maximaal 10 patiënten die peritoneale dialyse ondergaan en een eenmalige behandeling met DSR 2.0 krijgen. De eerste patiënt is met succes gedoseerd en de resultaten van deze studie zullen worden gebruikt om de dosering van DSR 2.0 in MOJAVE te bepalen. Data van YUKON, samen met CHIHUAHUA, een verdere Fase 1 studie in Mexico, zijn bedoeld om de Amerikaanse INDⁱⁱⁱ aanvraag van DSR 2.0 te ondersteunen, en is gepland voor Q1 2023. Deze vervangen de eerder geplande SAHARA uitbreidingsstudie met DSR 2.0. Goedkeuring van de Amerikaanse IND stelt de Vennootschap in staat om te starten met MOJAVE, haar gerandomiseerde gecontroleerde multicentrische Fase 1/2a studie in de VS met DSR 2.0, gepland voor H1 2023.

Dr. Jeffrey Testani, Associate Professor aan de universiteit van Yale en wetenschappelijk adviseur voor hartfalen bij Sequana Medical, zegt hierover: “Congestie is een belangrijke oorzaak van hartfalen en blijft de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en ziekenhuisopname in deze grote en groeiende patiëntenpopulatie. Diureticaresistentie is wijdverspreid en de gebruikelijke therapeutische aanpak bestaat erin meer diuretica toe te dienen, waardoor de onderliggende problemen nog erger worden. Er bestaan geen therapieën die de cardio-renale pathofysiologie die de diureticaresistentie veroorzaakt, corrigeren. De resultaten van SAHARA zijn zeer bemoedigend en wijzen op het potentieel van DSR-therapie om klinisch zinvolle decongestie en duurzame verbeteringen van de cardio-renale functie en dus van de diuretische response te bewerkstelligen.”

Dr. Oliver Gódje, Chief Medical Officer bij Sequana Medical, voegde hieraan toe: “Deze resultaten zijn zeer positief en versterken onze visie dat DSR een potentiële ziekte-modificerende therapie voor hartfalen is. We zijn verheugd dat de eerste patiënt met DSR 2.0 is gedoseerd en we zijn ervan overtuigd dat dit product van de tweede generatie belangrijke therapeutische en veiligheidsvoordelen zal opleveren. Ik wil graag de onderzoekers, patiënten en zorgverleners bedanken die betrokken waren bij zowel SAHARA als YUKON, en we kijken uit naar de start van MOJAVE, de eerste gerandomiseerde gecontroleerde multi-center studie in de VS met DSR 2.0.”

SAHARA topline resultaten

Bij aanvang gebruikten alle tien¹ evalueerbare patiënten met aanhoudende congestie als gevolg van hartfalen hoge doses lisdiuretica (gemiddelde furosemide equivalente dosis van 360 mg/dag) en hadden zij een algemeen hoge ernst van ziekte, waaronder een gemiddelde linkerventrikel ejectiefractie van 23% en een gemiddeld NT-proBNP van 6.628 pg/mL. Aan het begin van de behandelingsperiode werden lisdiuretica ingehouden, en de patiënten ondergingen intensieve DSR-therapie met DSR 1.0 gedurende twee weken (fase 1), die tot twee keer werd herhaald, afhankelijk van de euvolemische toestand van de patiënten (d.w.z. normale hoeveelheid lichaamsvocht), de respons op diuretica en de stabiele DSR-dosering aan het einde van fase 1. Patiënten die euvolemie bereikten en een adequate diuretische respons hadden, gingen de onderhoudsfase van de DSR-behandeling in met een maandelijkse DSR-dosering gedurende 16 weken (fase 2).

Alle tien evalueerbare patiënten elimineerden veilig, effectief en snel de aanhoudende congestie en bereikten euvolemie binnen een week na aanvang van de intensieve DSR-therapie, hetgeen resulteerde in een gemiddeld gewichtsverlies van 7 kg op het einde van fase 1. Tijdens de intensieve DSR-periode (fase 1) was de diuretische respons van de nieren bijna genormaliseerd, waarbij de gemiddelde zes-uurs uitscheiding van natrium met meer dan 160% toenam ten opzichte van de basiswaarde, alsmede een aanzienlijke verbetering van de cardio-renale gezondheid, met een gemiddelde vermindering van NT-proBNP^{iv} van 38% ten opzichte van de basiswaarde en een gemiddelde verbetering van de eGFR^v van 7% ten opzichte van de basiswaarde, ondanks het dramatische vochtverlies.

De verbetering van de cardio-renale gezondheid was grotendeels behouden op het einde van fase 2 (16 weken na de intensieve DSR-periode), aangetoond door een gemiddelde vermindering van 33% van NT-proBNP en een stabiele eGFR.

De behoefte aan lisdiuretica was gedurende vele maanden na voltooiing van de intensieve DSR-therapie drastisch verminderd (zie onderstaande tabel), hetgeen volgens de Vennootschap een bewijs is van de duurzame verbetering van de cardio-renale gezondheid.

Evalueerbare patiënt	Aantal maanden na intensieve DSR periode	Vermindering van dosis diuretica vs. basiswaarde
01-01	15	90%
01-03	13	100%
01-04	12	90%
01-05	12	100%
01-06	10	100%
01-08	10	90%
01-09	9	67%
01-10	9	95%
01-11	6	93%
01-12	6	100%

Bij geen van de evalueerbare patiënten werden klinisch relevante veranderingen in serumnatriumspiegels of progressieve hyponatriëmie waargenomen. Er waren drie ernstige bijwerkingen bij drie van de evalueerbare patiënten, waaronder twee met een geblokkeerde peritoneale katheter (beide tijdens fase 2) en één met stabiele angina (begonnen na fase 2, lopende). De commissie voor datacontrole (*Data Monitoring Committee*) beoordeelde beide blokkades van de peritoneale katheter als zeker gerelateerd aan het studieapparaat maar niet gerelateerd aan de implantatieprocedure of studiebehandeling, en de stabiele angina als niet gerelateerd aan het studieapparaat, de implantatieprocedure of de behandeling.

Alle evalueerbare patiënten die werden behandeld met DSR-therapie in de klinische studies RED DESERT en SAHARA hadden gedurende de gehele studieperiode geen heropnames in het ziekenhuis voor congestiegerelateerd hartfalen en alle patiënten verbeterden hun NYHA^{vi}-status met ten minste één klasse. De klinische voordelen waargenomen in RED DESERT en SAHARA resulteerden in een vermindering van 75% van de voorspelde eenjaarssterfte van patiënten vóór versus na intensieve DSR-therapie op basis van het Seattle Heart Failure Model^{vii}.

Op schema om MOJAVE met DSR 2.0 in H1 2023 te starten

De Vennootschap vordert met de ontwikkeling van haar eigen DSR 2.0 product, een natriumvrije dextrose/icodextrine oplossing met naar verwachting een verbeterd therapeutisch en gunstig veiligheidsprofiel

en met een robuuste bescherming van de intellectuele eigendom. Data van twee interventionele, single-center, single-arm studies, één in Canada (YUKON) en één in Mexico (CHIHUAHUA) zullen de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van DSR 2.0 evalueren. In beide studies zullen maximaal tien stabiele peritoneale dialysepatiënten worden opgenomen die een eenmalige behandeling met DSR 2.0 zullen krijgen, toegediend via hun peritoneale dialysekatheter. De eerste patiënt is met succes gedoseerd in YUKON en de data van beide studies zijn bedoeld de indiening van de Amerikaanse IND te ondersteunen, gepland voor Q1 2023. De keuze van peritoneale dialysepatiënten wordt gedreven door hun reeds bestaande peritoneale dialysekatheter.

Na de eerste besprekingen met de FDA is MOJAVE, een gerandomiseerde gecontroleerde Fase 1/2a studie van DSR 2.0 in de VS, op schema om te starten in H1 2023, uitgaande van FDA-goedkeuring van de Amerikaanse IND. Het is de bedoeling om 30 patiënten met diuretica-resistent chronisch hartfalen en aanhoudende congestie op te nemen, waarbij 20 patiënten worden gerandomiseerd naar DSR 2.0, toegediend via een peritoneale katheter bovenop de gebruikelijke zorg voor congestief hartfalen (CHF) gedurende maximaal vier weken, en tien patiënten worden gerandomiseerd naar de gebruikelijke zorg voor CHF alleen. Na vier weken DSR-therapie volgt een veiligheidsfollow-up van drie maanden. Voorafgaand aan de opname van deze 30 patiënten, zullen drie extra patiënten worden opgenomen in een niet-gerandomiseerd veiligheidscohort en zullen zij DSR 2.0 toegediend krijgen via een peritoneale katheter bovenop de gebruikelijke zorg voor CHF gedurende maximaal vier weken. Voortgang naar de opname van de 30 gerandomiseerde patiënten is afhankelijk van de goedkeuring van de DSMB^{viii} na hun beoordeling van de eerste drie patiënten. Meer details over de definitieve studiedesign zullen worden bekendgemaakt na FDA-goedkeuring van de Amerikaanse IND. Tussentijdse data van MOJAVE zijn gepland voor H2 2023 en topline resultaten worden verwacht midden 2024.

Voor meer informatie, gelieve contact op te nemen met:

Sequana Medical

Lies Vanneste
Director Investor Relations
E: IR@sequanamedical.com
T: +32 (0)498 053579

Optimum Strategic Communications

Mary Clark, Nick Bastin, Vici Rabbetts
E: Sequana@optimumcomms.com
T: +44 (0)7931 500 066

Over vochtoverbelasting bij hartfalen (ook gekend als congestie)

Hartfalen is de belangrijkste oorzaak van ziekenhuisopnames in de VS bij patiënten ouder dan 65 jaar en 90% van deze opnames is te wijten aan vochtoverbelasting, die wordt erkend als de belangrijkste oorzaak van

morbiditeit en ziekenhuisopname. De standaardbehandeling bestaat uit het toedienen van diureticamedicijnen, maar deze hebben algemeen erkende toxiciteits- en resistentieproblemen. De helft van de hartfalenpatiënten die worden opgenomen vanwege vochtoverbelasting wordt ontslagen zonder klinisch relevant vochtverlies en één op de vier wordt binnen 30 dagen na ontslag opnieuw in het ziekenhuis opgenomen. Naar schatting 200.000 patiënten met hartfalen in de VS hebben medicijnresistente congestie die herhaalde ziekenhuisopname vereist, wat ernstige gevolgen heeft voor hun overleving en levenskwaliteit en een zware financiële last met zich meebrengt.

Over DSR® (Direct Sodium Removal of directe natriumverwijdering) in hartfalen

Sequana Medical beschouwt haar DSR als een ziektemodificerende therapie voor hartfalen. Vochtophoping bij patiënten met hartfalen wordt veroorzaakt door het vasthouden van te veel natrium. De op geneesmiddelen gebaseerde aanpak van DSR pakt dit belangrijke klinische probleem van natriumoverbelasting rechtstreeks aan en werkt samen met de nieren om het teveel aan vocht veilig en snel te elimineren. Complementair aan bestaande therapieën voor hartfalen hebben klinische proof-of-concept studies met de Vennootschap's DSR-product van de eerste generatie (DSR 1.0) aangetoond dat DSR i) veilig, effectief en snel de vochtoverbelasting kan elimineren bij patiënten met hartfalen, ii) de gezondheid van het hart kan verbeteren en de nierfunctie kan behouden, en iii) het vermogen van de nieren om het vocht en natrium op natuurlijke wijze te beheren, kan herstellen, wat resulteert in een grote en langdurige vermindering van de behoefte aan diuretica-medicijnen. Bij patiënten die met DSR werden behandeld, waren er tijdens de follow-up periode in de studie geen heropnames in het ziekenhuis die gerelateerd waren aan congestie, alle patiënten verbeterden hun NYHA-status met ten minste één klasse en de klinische voordelen die in de klinische studies werden waargenomen, resulteerden in een vermindering met 75% van de voorspelde één-jaars mortaliteit van patiënten pre- versus post-intensieve DSR-therapie op basis van het Seattle Heart Failure Model. De Vennootschap bereidt momenteel een IND-aanvraag voor haar DSR-product van de tweede generatie (DSR 2.0) in de VS voor en is van plan een Amerikaanse gerandomiseerde gecontroleerde Fase 1/2a klinische studie te beginnen in H1 2023. Voor de DSR-therapie zijn in de VS en Europa octrooien op de samenstelling van stoffen en methoden verleend.

Over Sequana Medical

Sequana Medical NV is een pionier in de behandeling van medicijnresistente vochtoverbelasting, een ernstige en frequente klinische complicatie bij patiënten met leverziekte, hartfalen en kanker. Vochtoverbelasting is een algemeen erkend probleem bij deze groeiende ziekten en veroorzaakt ernstige problemen voor het grote aantal patiënten voor wie de huidige medicijnen niet langer effectief zijn. Deze patiënten kunnen tot 15 liter extra vocht in hun lichaam hebben, wat ernstige medische problemen veroorzaakt, waaronder verhoogde mortaliteit, herhaalde ziekenhuisopnames, hevige pijn, moeilijke ademhaling en beperkte mobiliteit die het dagelijks leven ernstig beïnvloedt.

alfapump® en **DSR®** zijn de gepatenteerde toepassingen van Sequana Medical die samenwerken met het lichaam om deze overtollige vloeistof te verwijderen, wat belangrijke klinische voordelen en voordelen voor de

kwaliiteit van leven voor patiënten oplevert en de kosten voor gezondheidszorgsystemen verlaagt. De Vennootschap heeft positieve primaire eindpuntdata gerapporteerd van de Noord-Amerikaanse pivotale POSEIDON studie met de **alfapump** bij terugkerende of refractaire ascites ten gevolge van levercirrose, wat haar in staat stelt een *Pre-Market Approval* (PMA) aanvraag in te dienen bij de FDA, gepland voor H2 2023. Nu klinische proof-of-concept data werden geleverd voor DSR als een ziektemodificerend geneesmiddelenprogramma voor de behandeling van hartfalen, is de Vennootschap van plan om in H1 2023 te starten met MOJAVE, een Amerikaanse multi-centered gerandomiseerde gecontroleerde fase 1/2a klinische studie van DSR 2.0.

Sequana Medical is genoteerd op Euronext Brussels (Ticker: SEQUA.BR) en heeft haar hoofdkantoor in Gent, België. Ga voor meer informatie naar www.sequanamedical.com.

Belangrijke Regulatorische Disclaimers

*Het **alfapump** systeem is momenteel niet goedgekeurd in de Verenigde Staten of Canada. In de Verenigde Staten en Canada wordt het **alfapump** systeem momenteel klinisch onderzocht (POSEIDON-studie) en wordt het bestudeerd bij volwassen patiënten met refractaire of terugkerende ascites als gevolg van cirrose. Voor meer informatie over de POSEIDON klinische studie zie www.poseidonstudy.com. DSR® therapie is nog in ontwikkeling en er dient te worden opgemerkt dat eventuele verklaringen met betrekking tot veiligheid en efficiëntie voortkomen uit lopende preklinische en klinische onderzoeken die nog moeten worden afgerond. DSR therapie is momenteel niet goedgekeurd voor klinisch onderzoek in de Verenigde Staten of Canada. Er is geen verband tussen DSR therapie en de lopende onderzoeken met het **alfapump** systeem in Europa, de Verenigde Staten of Canada.*

Note: ***alfapump**® is een geregistreerd handelsmerk. DSR® is een geregistreerd handelsmerk in de Benelux, China, de EU, het Verenigd Koninkrijk en Hong Kong.*

Toekomstgerichte verklaringen

Dit persbericht kan voorspellingen, schattingen of andere informatie bevatten die als toekomstgerichte mededelingen kunnen worden beschouwd. Dergelijke toekomstgerichte mededelingen zijn geen garantie voor toekomstige resultaten. Deze toekomstgerichte mededelingen vertegenwoordigen het huidige oordeel van Sequana Medical over wat de toekomst brengt, en zijn onderhevig aan risico's en onzekerheden die ertoe kunnen leiden dat de werkelijke resultaten substantieel verschillen. Sequana Medical wijst uitdrukkelijk elke verplichting of verbintenis af om updates of herzieningen van toekomstgerichte mededelingen in dit persbericht vrij te geven, behalve als ditspecifiek vereist wordt door de wet of regelgeving. Men mag geen onvoorwaardelijk vertrouwen stellen in toekomstgerichte mededelingen, die de meningen van Sequana Medical alleen op de datum van dit persbericht weergeven.

ⁱ In totaal werden 12 patiënten gedoseerd in SAHARA, maar één patiënt overleed drie dagen na het begin van de studie aan een hartstilstand en bij één patiënt werd het studieprotocol niet correct toegepast.

ⁱⁱ Interim data gerapporteerd in persbericht van [19 juli 2022](#)

ⁱⁱⁱ IND: Investigational New Drug

^{iv} NT-proBNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide, een belangrijke hartfunctieparameter

^v eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, een maatstaf voor de nierfunctie

^{vi} NYHA: New York Heart Association classificatie, gegevens verzameld buiten de studieprotocollen van RED DESERT en SAHARA

^{vii} Voorspelde één-jaars overleving met behulp van Seattle Heart Failure Model van zeven patiënten van RED DESERT en tien patiënten van SAHARA vóór en na intensieve DSR-therapie. De analyse omvat door artsen beoordeelde gegevens die *post hoc* zijn verzameld.

^{viii} DSMB: Data and Safety Monitoring Board