

Sequana Medical kondigt DSMB goedkeuring aan voor de start van gerandomiseerd MOJAVE cohort – Amerikaanse Fase 1/2a studie van DSR® 2.0 voor de behandeling van hartfalen

- DSMB¹ beoordeelt DSR 2.0 als veilig na evaluatie van data van niet-gerandomiseerd cohort
- Resultaten van niet-gerandomiseerd cohort bevestigen drastische verbetering in diuretische respons en ten minste 95% vermindering in behoefte aan lisdiuretica tot bijna vier maanden na de laatste DSR-behandeling
- Eerste patiënt in gerandomiseerde gecontroleerde cohort verwacht in Q1 2024

Gent, België – 23 januari 2024 – Sequana Medical NV (Euronext Brussels: SEQUA) (de "Vennootschap" of "Sequana Medical"), een pionier in de behandeling van vochtoverbelasting in leveraandoeningen, hartfalen en kanker kondigt vandaag aan dat een onafhankelijke *Data and Safety Monitoring Board* (DSMB) de start heeft goedgekeurd van de gerandomiseerde cohort in MOJAVE, de Amerikaanse Fase 1/2a studie van DSR 2.0 voor de behandeling van patiënten met diuretica-resistent hartfalen, na beoordeling van de veiligheidsdata van de niet-gerandomiseerde cohort.

Follow-up data van de drie patiënten in de niet-gerandomiseerde cohort bevestigen de duurzame verbetering van hun cardiorenale gezondheid en ondersteunen het werkingsmechanisme van DSR als het doorbreken van de vicieuze cirkel van het cardiorenaal syndroom.

De gerandomiseerde gecontroleerde cohort zal maximaal 30 extra patiënten opnemen in verschillende centra in de VS, waarbij maximaal 20 patiënten gedurende maximaal vier weken worden behandeld met DSR 2.0 bovenop de geoptimaliseerde gebruikelijke zorg voor congestief hartfalen, en maximaal tien controlepatiënten worden behandeld met intraveneuze lisdiuretica als onderdeel van de geoptimaliseerde gebruikelijke zorg voor congestief hartfalen. Na de laatste DSR-behandeling worden de patiënten opgevolgd gedurende een veiligheidsfollow-up periode van drie maanden. De eerste patiënt zal naar verwachting worden opgenomen in Q1 2024 en tussentijdse data zijn gepland voor H2 2024.

Dr. Oliver Gődje, Chief Medical Officer van Sequana Medical, verklaarde: "We zijn verheugd om de continue vooruitgang van onze Amerikaanse MOJAVE studie aan te kondigen en kijken ernaar uit om later dit kwartaal de eerste patiënt in de gerandomiseerde cohort op te nemen. Voortbouwend op de sterke data van de niet-gerandomiseerde MOJAVE cohort en onze eerdere RED DESERT en SAHARA studies, hebben we vertrouwen in de klinische werkzaamheid van onze DSR therapie in vergelijking met lisdiuretica. We kijken uit naar het rapporteren van de tussentijdse resultaten van de gerandomiseerde MOJAVE cohort in de tweede helft van dit jaar om het potentieel van DSR als ziektemodificerende therapie voor hartfalen die het cardiorenaal syndroom aanpakt verder aan te tonen."

Positieve resultaten van niet-gerandomiseerde cohort van MOJAVE studie

Resultaten van de vier weken durende DSR-behandelingsperiode, zoals eerder gerapporteerdⁱⁱ:

Alle drie de patiënten die werden behandeld in de niet-gerandomiseerde cohort van de MOJAVE studie hadden hartfalen met behouden ejectiefraction (HFpEF) en ernstige diuretica-resistentie bij aanvang (gemiddelde furosemide equivalente dosis van 1.227 mg per dag). Bij de start van de behandelingsperiode van de studie werden lisdiuretica weerhouden en werden de patiënten gedurende vier weken tot dagelijks toe behandeld met DSR 2.0, gevolgd door een veiligheidsfollow-up van drie maanden

Drastische verbetering in diuretische respons en nierstatus: Tijdens de vier weken durende DSR-behandelingsperiode bleef euvolemie bij alle drie de patiënten behouden zonder de noodzaak aan lisdiuretica. Hun diuretische responsⁱⁱⁱ was bijna genormaliseerd met een gemiddelde toename van 324% in hun zes-uurs urine natrium uitscheiding na de behandeling ten opzichte van de *baseline*. Er was een brede verbetering te zien in hun nierfunctie met een gemiddelde verbetering in eGFR^{iv} van 47% en *blood urea nitrogen*^v van 57% na de behandeling ten opzichte van de *baseline*.

Bijgewerkte data van de veiligheidsfollow-up van drie maanden:

Lisdiuretica vrijwel geëlimineerd ten opzichte van de *baseline*: Twee patiënten voltooiden de veiligheidsfollow-up periode van drie maanden en één patiënt bevindt zich nog in de follow-up periode. De behoefte aan lisdiuretica was drastisch verminderd of zelfs volledig geëlimineerd tot 15 weken na de vier weken durende DSR behandelperiode (zie onderstaande tabel).

Patiënt	Aantal weken na laatste DSR-therapie	Vermindering in furosemide equivalente dosis tov <i>baseline</i>
1	15	97%
2	15	100%
3	9	95%

Verbetering in nierparameters behouden: Aan het einde van de drie maanden veiligheidsfollow-up periode bleef de diuretische respons van de twee patiënten die de studie al hadden voltooid genormaliseerd, met een gelijkaardige hoge output in hun zes-uurs urine-natriumuitscheiding in vergelijking met hun drastisch verbeterde diuretische respons na de vier weken durende DSR-behandelingsperiode. Hun nierfunctie bleef ook stabiel zoals gemeten door hun verbetering in eGFR en *blood urea nitrogen*.

Tot op heden werden geen klinisch relevante veranderingen in serumnatriumspiegels of progressieve hyponatriëmie waargenomen en geen van de patiënten hoefde in het ziekenhuis te worden opgenomen voor congestie sinds de start van de studie. Tot op heden was er slechts één *serious adverse event* van kortdurende hypertensie op 12 weken na de laatste DSR-therapie, dat werd beoordeeld als niet gerelateerd aan de DSR-

therapie. Kortdurende hypertensie komt vaak voor bij deze zeer zieke patiëntenpopulatie. Deze data geven aan dat DSR 2.0 veilig is en goed wordt verdragen, zoals bevestigd door de DSMB.

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

Over de MOJAVE studie

MOJAVE is een gerandomiseerde gecontroleerde Fase 1/2a studie in de VS om de veiligheid en werkzaamheid van DSR 2.0 te evalueren bij diuretica-resistente patiënten met chronisch hartfalen en aanhoudende congestie. Het doel is om de positieve resultaten van de RED DESERT en SAHARA studies te valideren bij Amerikaanse patiënten gebruikmakend van DSR 2.0.

De studie is gestart met een niet-gerandomiseerde cohort van drie patiënten behandeld met DSR 2.0 bovenop de geoptimaliseerde gebruikelijke zorg voor congestief hartfalen voor maximaal vier weken, gevolgd door een veiligheidsfollow-up periode van drie maanden (met een initiële beoordeling na 30 dagen). Resultaten van deze patiënten toonden aan i) dat DSR veilig was en effectief euvolemie kon handhaven zonder de noodzaak van lisdiuretica, ii) een aanzienlijk voordeel in hun cardio-renale gezondheid en iii) een drastische verbetering in hun diuretische respons en ten minste 95% vermindering in de behoefte aan lisdiuretica tot 15 weken na de laatste DSR-therapie. Na positieve beoordeling van de niet-gerandomiseerde cohortdata door de onafhankelijke *Data and Safety Monitoring Board (DSMB)*, in januari 2024, zullen nog eens maximaal 30 patiënten worden opgenomen in de gerandomiseerde cohort in meerdere centra. Het is de bedoeling dat maximaal 20 patiënten worden behandeld met DSR 2.0, bovenop de geoptimaliseerde gebruikelijke zorg voor congestief hartfalen gedurende maximaal vier weken, en dat maximaal tien controlepatiënten worden behandeld met intraveneuze lisdiuretica als onderdeel van de geoptimaliseerde gebruikelijke zorg voor congestief hartfalen.

Primaire en secundaire eindpunten voor veiligheid en werkzaamheid omvatten het aantal bijwerkingen en ernstige bijwerkingen en de verbetering in diuretische respons (gemeten als natrium-output in de urine gedurende zes uur) van *baseline* tot het einde van de behandelingsperiode. Verkennende eindpunten gemeten vanaf *baseline* tot het einde van de behandelingsperiode omvatten verandering in gewicht (volumestatus), creatinine (een merker voor nierfunctie), natriuretische peptiden (een merker voor hartfalen) en de *New York Heart Association (NYHA)* functionele klasse; en het aantal heropnames gerelateerd aan hartfalen.

Over DSR, een ziektemodificerende therapie voor hartfalen die het cardiorenaal syndroom (CRS) aanpakt

Cardiorenaal syndroom is een belangrijke klinische uitdaging bij hartfalen en is het gevolg van de gecombineerde vicieuze cirkel van disfunctie van het hart en de nieren met veronderstelde complexe en onderling verbonden mechanismen zoals afwijkingen in hemodynamische, neurohormonale, inflammatoire en natriumverwerkende *pathways*. Ondanks de complexe multidimensionele pathofysiologie wordt aangenomen dat het resulterende klinische profiel zich manifesteert als een zichzelf versterkende negatieve feedbackcyclus die wordt gekenmerkt door verminderde glomerulaire filtratie, verhoogde renale natrium-aviditeit en congestie, ondanks toenemende doses diuretica.

Van geen enkele huidige therapie is aangetoond dat ze de resultaten voor patiënten bij deze complexe en onvoldoende begrepen indicatie verbeteren. Het verminderen van congestie is een kernonderdeel van de behandeling, maar lisdiuretica verergeren veel van de belangrijkste mechanismen waarvan gedacht wordt onderliggend te zijn aan cardiorenaal syndroom, en dus diureticaresistentie en cardiorenaal syndroom zelfs verergeren. Door effectieve controle van de volumestatus gedurende een langere periode waarbij de negatieve gevolgen van lisdiuretica vermeden worden, heeft DSR het potentieel om de negatieve feedbackcyclus van deze belangrijke indicatie met duidelijke onvervulde klinische behoeften te doorbreken.

Uitgebreide analyse van patiënten in de RED DESERT en SAHARA studies toont het voordeel van DSR-therapie op i) volumestatus, ii) genormaliseerde diuretische respons en drastisch verlaagde dosering van lisdiuretica, iii) verbetering van de nierfunctie, iv) neurohormonale status en signalering, evenals v) cardiovasculaire parameters. Er waren bij deze patiënten geen congestiegerelateerde heropnames, een verbetering van één klasse in hun NYHA status en een vermindering van 75% in hun verwachte éénjaarssterfte (gebaseerd op het Seattle Heart Failure model). Initiële data van de niet-gerandomiseerde cohort in de Amerikaanse MOJAVE studie ondersteunen deze bevindingen en geven aan dat DSR veilig is en goed wordt verdragen, de diuretische respons herstelt en de cardio-renale gezondheid verbetert.

Resultaten van de RED DESERT en SAHARA proof-of-concept studies zijn ingediend voor publicatie in een *peer-reviewed* tijdschrift.

Over Sequana Medical

Sequana Medical NV is een pionier in de behandeling van vochtoverbelasting, een ernstige en frequente klinische complicatie bij patiënten met leverziekte, hartfalen en kanker. Dit veroorzaakt ernstig medische problemen, waaronder verhoogde mortaliteit, herhaalde ziekenhuisopnames, hevige pijn, moeilijke ademhaling en beperkte mobiliteit. Hoewel diuretica tot de standaardzorg behoren, zijn ze bij veel patiënten niet meer effectief, onverdraagbaar of verergeren ze het probleem. Er zijn beperkte effectieve behandelingsopties voor deze patiënten, wat resulteert in zwakke klinische resultaten, hoge kosten en een grote impact op hun kwaliteit van leven. Sequana Medical tracht innovatieve behandelingsopties aan te bieden voor deze grote en groeiende “diuretica-resistente” patiëntenpopulatie. **alfapump**[®] en **DSR**[®] zijn de gepatenteerde toepassingen van Sequana Medical die samenwerken met het lichaam om diuretica-resistente vochtoverbelasting te behandelen, wat belangrijke klinische voordelen en voordelen voor de kwaliteit van leven voor patiënten oplevert en de kosten voor gezondheidszorgsystemen verlaagt.

De Vennootschap diende in december 2023 een *Premarket Approval* (PMA) aanvraag in voor de **alfapump** bij

de Amerikaanse FDA, na positieve primaire en secundaire eindpuntresultaten te hebben gerapporteerd van de Noord-Amerikaanse pivotale POSEIDON studie bij terugkerende of refractaire ascites als gevolg van levercirrose.

Resultaten van de Vennootschaps RED DESERT en SAHARA proof-of-concept studies bij hartfalen ondersteunen het werkingsmechanisme van DSR als het doorbreken van de vicieuze cirkel van het cardiorenale syndroom. MOJAVE, een Amerikaanse gerandomiseerde gecontroleerde Fase 1/2a DSR klinische studie in meerdere centra is lopende, en tracht de sterke werkzaamheid waargenomen in de RED DESERT en SAHARA studies te bevestigen. Alle drie de patiënten van de niet-gerandomiseerde cohort zijn met succes behandeld met DSR en de DSMB keurde de start van de gerandomiseerde cohort van maximaal 30 bijkomende patiënten goed.

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 levercirrose. 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. Er is geen verband tussen DSR therapie en de lopende onderzoeken met het **alfapump** systeem in Europa, de Verenigde Staten of Canada.*

Note: **alfapump**® en DSR® zijn geregistreerde handelsmerken.

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 dit specifiek 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 DSMB: Data Safety Monitoring Board

ⁱⁱ Zie persbericht van [29 November 2023](#)

ⁱⁱⁱ Diuretische respons beoordeeld door 6-uurs uitscheiding van natrium na IV-toediening van 40 mg furosemide