

# Positieve studieresultaten openen pad naar vervolgonderzoek ilofotase alfa in twee indicaties

**AM-Pharma heeft decennialang expertise opgebouwd op het gebied van recombinante humane alkalische fosfatase en ontwikkelde het innovatieve kandidaat-geneesmiddel ilofotase alfa. Na recente positieve resultaten van de fase 1b studie waarin ilofotase alfa werd onderzocht bij hypofosfatasia patiënten, neemt AM-Pharma een volgende stap in de klinische ontwikkeling. Ilofotase alfa wordt nu, naast de eerste indicatie acuut nierfalen, ook als enzymsubstitutie therapie voor hypofosfatasia patiënten onderzocht. CEO Dr. Juliane Bernholz vertelt.**

"Ilofotase alfa heeft sinds 2001 consistent een positief veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel bewezen in klinische onderzoeken met meer dan 1.000 patiënten. De recente resultaten in hypofosfatasia patiënten bevestigen wederom dit profiel. Bovendien hebben we al in dit vroege stadium een uitgesproken effect op relevante biomarkers voor hypofosfatasia kunnen waarnemen, wat nog eens de potentie van ilofotase alfa in deze indicatie onderstreept," aldus Juliane Bernholz die, voordat zij in september 2023 het CEO-stokje overnam van Erik van den Berg, sinds 2019 COO was bij het Utrechtse bedrijf.

## Wat is hypofosfatasia?

"Patiënten met hypofosfatasia hebben te weinig alkalische fosfatase in het bloed," legt de CEO uit. "Alkalisch fosfatase is een enzym: een eiwit dat bepaalde chemische reacties in het lichaam versnelt. Het is in grote hoeveelheden aanwezig in de lever, in de cellen die bot aanmaken en in de nieren. Het tekort aan alkalisch fosfatase bij hypofosfatasia heeft een tekort aan fosfaten tot gevolg. Daardoor worden de botten minder stevig, maar het zorgt er ook voor dat fosfaatverbindingen, met name fosfo-ethanolamine, pyridoxaalfosfaat en pyrofosfaat, niet kunnen worden afgebroken en zich opstapelen in bloed en urine. Hoewel de ziekte in ernst zeer kan verschillen, lijden de meeste volwassenen met hypofosfatasia aan terugkerende fracturen, spierzwakte, gewrichtsziekten en pijn.

## Stap voor stap....

De ontwikkeling van ilofotase alfa is exemplarisch voor de lange trajecten die medicijnen afleggen voordat ze op de markt verschijnen. Reeds in 1993 ontdekte prof. dr. Klaas Poelstra van de UMCG voor het eerst de ontstekingsremmende eigenschappen



1<sup>e</sup> rij : Maarten Friesen, Sjoert van der Berg, Janine Versteeg  
2<sup>e</sup> rij: Maartje Verschuur, Juliane Bernholz, Liesbeth Hof

van alkalische fosfatase in het laboratorium. AM-Pharma heeft bij de start een licentie voor deze technologie verkregen. In 2006 ontdekte prof. dr. Peter Pickkers (Radboud) samen met AM-Pharma het potentiële gebruik van alkalische fosfatase voor de behandeling van acuut nierfalen in een klinisch onderzoek met 36 patiënten: in de behandelarm herstelde de nierfunctie sneller. Pickkers was eveneens hoofdonderzoeker van AM-Pharma's STOP-AKI fase II klinische studie waarvan de resultaten eind 2018 werden gepubliceerd in het toonaangevende JAMA. De studie liet zien dat de nierfunctie op lange termijn (28 dagen) substantieel was verbeterd vergeleken met de controlegroep. De lange termijnverbetering in nierfunctie werd wederom bevestigd in de latere fase III studie (REVIVAL) van AM-Pharma. Tijdens de studie werd eveneens aangetoond dat ilofotase alfa goed werd verdragen.

## Fast Track

Mede vanwege de hoge medische nood kreeg het medicijn in 2016 door de US Food & Drug Administration (FDA) de Fast Track-status toegekend; het heeft de potentie om een zogeheten first-in-class en first in indication medicijn (de eerste in zijn klasse en indicatie wereldwijd) te worden. AM-Pharma wist toen voor haar fase III registratie studie al een haast iconische € 163 miljoen op te halen. In november 2020 werd de 1e patiënt geïncludeerd in de grootste fase III studie (max. 1600 patiënten in Europa, VS en Japan) ooit in AKI.

Recentelijk kondigde AM-Pharma een herziene klinische ontwikkelstrategie aan waarin ilofotase alfa in 2 indicaties onderzocht zal

worden. Dr. Juliane Bernholz: "Gebaseerd op de significante verlaging in Major Adverse Kidney Events op dag 90, bestaande uit mortaliteit, dialyseafhankelijkheid en aanhoudende nierdisfunctie, zoals aangetoond in de fase II en III studies met ilofotase alfa in sepsis-geassocieerd acuut nierletsel, zal AM-Pharma verder gaan met een fase II studie waarin de effectiviteit van ilofotase alfa in acuut nierletsel veroorzaakt tijdens hartchirurgie wordt onderzocht. De tweede indicatie betreft de zeldzame aandoening hypofosfatasia, waarvoor een weesgeneesmiddelenstatus is verkregen van zowel het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) als de U.S. FDA. Door deze status komt AM-Pharma in aanmerking voor programma's ter ondersteuning van wetenschappelijk onderzoek en ontwikkeling, alsook voor marktexclusiviteit op het moment van toelating. Naar aanleiding van de positieve resultaten van de fase 1b studie zoals in oktober gepresenteerd, wordt ilofotase alfa als een potentieel enzymsubstitutie therapie in hypofosfatasia geëvalueerd.

"AM-Pharma focust op patiënten met een ernstige onvervulde medische behoefte," besluit Juliane Bernholz, Chief Executive Officer van AM-Pharma. "Dat doen we samen als team met als ultiem doel: deze patiënten zo goed en snel mogelijk te kunnen helpen. Het is geweldig dat we daarbij daadwerkelijk ondersteund worden door een trouwe aanhang van investeerders".

World Trade Center Utrecht  
Stadsplateau 6, 3521 AZ Utrecht  
The Netherlands  
www.am-pharma.com  
Tel: +31 (0) 30 228 9222