



R&D

Research &
Development

“

Ik ben heel gepassioneerd door mijn werk en ik geloof in wat ik doe. Ik houd ervan om de vrijheid te hebben om te creëren, improviseren en nieuw spannend onderzoek te doen. Mijn baan daagt me iedere dag op verschillende manieren uit.

Dr Christel Menet

Director Medicinal Chemistry



R & D

Galapagos pijplijn

Programma	Disc.	Pre-kl.	Fase 1	Fase 2	Partner	Status
RA	JAK1			filgotinib	AbbVie	F 2b resultaten Q3 '15
Inflammatoire darmziektes	JAK1			filgotinib	AbbVie	F 2 resultaten H2 '15
Inflammatoire darmziektes	GPR84			GLPG1205		F 2a resultaten H1 '16
Taaislijmziekte	CFTR	potentiator GLPG1837				F 2a resultaten Q3 '15
Taaislijmziekte	CFTR	corrector 1 GLPG2222			AbbVie	F 1 resultaten H1 '16
Taaislijmziekte	CFTR	corrector 2				Kandidaat selectie H1'15
Idiopathische longfibrose	autotaxin			GLPG1690		F 2a start H1 '16

- Gepartnered
- GLPG eigen

Innovatief eigen *target discovery* platform

Galapagos' *target discovery* platform biedt een belangrijk en substantieel concurrentievoordeel in haar portfolio van medicijnen met nieuwe werkingsmechanismen. Dit platform:

- bootst nauwkeurig de in vivo situatie na, door het gebruik van primaire menselijke cellen in een relevant testsysteem dat specifiek is voor een bepaald ziekte fenotype
- identificeert het optimale aangrijpingspunt in een ziekte cascade door een specifiek eiwit in dit testsysteem uit te schakelen
- stelt ons ertoe in staat om snel alle *targets* die voor medicijnontwikkeling interessant zijn te analyseren en te selecteren, op basis van hun rol in de regulering van de ziekte biologie

Galapagos' kandidaat-producten in Fase 2 klinische ontwikkeling, filgotinib en GLPG1205, werken beide op nieuwe targets die het bedrijf ontdekt heeft dankzij dit platform, en zijn bewijs voor het succes van deze aanpak. Filgotinib werkt op JAK1 en de lopende klinische studies in reuma en de ziekte van Crohn kunnen mogelijk aantonen dat dit medicijn een *best-in-class* profiel heeft. GLPG1205 is een GPR84-remmer die veelbelovende activiteit toont in een diermodel voor inflammatoire darmziekte en wordt momenteel getest in een Fase 2 studie in colitis ulcerosa patiënten.

Het menselijk genoom bestaat uit tienduizenden genen die coderen voor de eiwitten in het menselijk lichaam. Bijna alle chronische ziekten en aandoeningen worden veroorzaakt door een verstoring van de normale functie van bepaalde eiwitten. Het hoofddoel van farmaceutische ondernemingen is om geneesmiddelen te ontwikkelen die de activiteit van deze eiwitten weer in balans brengen, zodat de normale functie terugkeert en de oorzaak van de ziekte wordt geminimaliseerd of geëlimineerd. Eén van de belangrijkste obstakels in het ontdekken van nieuwe geneesmiddelen is het ontwikkelen van het juiste inzicht in welke van de duizenden eiwitten in het lichaam een belangrijke rol spelen bij een



bepaalde ziekte. Zodra deze eiwitten worden ontdekt, worden ze *targets* voor geneesmiddelontwikkeling. Het vinden van deze *targets* is één van de kritische stappen in het geneesmiddelontdeckingsproces.

De aanpak van Galapagos om *targets* te ontdekken is uniek omdat het *target discovery* platform gebruik maakt van primaire menselijke cellen, waarmee de mogelijke effecten van een eiwit op de ziekte in het menselijk lichaam goed nagebootst kunnen worden. Bovendien concentreert Galapagos haar inspanningen op de zogenaamde “*drugable*” eiwitten en maakt het gebruik van *high throughput screening* technologie om deze eiwit *targets* efficiënt in menselijke cellen te testen. Deze aanpak kan de kans op succes van geneesmiddelen met nieuw werkingsmechanismen vergroten. Sinds 2009 heeft Galapagos 22 preklinische kandidaten met behulp van dit *discovery* platform ontdekt, waarvan 16 met een nieuw werkingsmechanisme. Hiervan hebben tien de kliniek bereikt, waarvan zeven met een nieuw werkingsmechanisme.

Om eiwitten in menselijke cellen te bestuderen, maakt Galapagos gebruik van specifieke eigenschappen van adenovirussen. Adenovirus is het verkoudheidsvirus en kan bijna elk type humane cel infecteren. De adenovirussen waarmee Galapagos werkt zijn ontworpen om als een transporteur op te treden, waardoor de levering van specifieke stukjes DNA in menselijke cellen mogelijk wordt. Deze virussen zijn replicatie incompetent gemaakt, wat betekent dat ze zich niet kunnen vermenigvuldigen in menselijke cellen die ze infecteren en niet met de cel processen interfereren. Galapagos heeft de virussen ontworpen om kleine stukjes DNA, specifiek voor individuele menselijke genen, te kunnen transporteren. Wanneer het virus de cel binnendringt, wordt dit DNA stukje in de cel omgezet in “*short interfering RNA*”, of siRNA. Dit siRNA breekt gericht het mRNA van het desbetreffende eiwit af, en verhindert zo de productie van één specifiek eiwit. Door deze virussen kan Galapagos de activiteit van specifieke eiwitten in de cel blokkeren, een effect dat vergelijkbaar is met wat een geneesmiddel doet in het menselijk lichaam. Het bedrijf heeft een verzameling van meer dan 20.000 van deze adenovirussen, waarmee meer dan 6.000 *drugable* genen bestudeerd kunnen worden.

Het *drug discovery* onderzoek van Galapagos is gebaseerd op de *targets* ontdekt met behulp van deze technologie. Zodra een *target* gevalideerd is, wordt gezocht in grote verzamelingen van chemische kleine moleculen, om er een

aantal te vinden die goed op deze *target* aangrijpen en de eiwitproductie kunnen blokkeren of activeren. Deze chemische moleculen worden dan geoptimaliseerd zodat ze de juiste eigenschappen voor een geneesmiddel verkrijgen. Hierna wordt het kandidaat-geneesmiddel getest in de kliniek.

Naast de programma's in klinische ontwikkeling heeft Galapagos op dit moment 25 verschillende *discovery* programma's in ontwikkeling. Naast extra *targets* en moleculen in reuma, inflammatoire darmziekten, en taaislijmziekte, werkt Galapagos aan nieuwe werkingsmechanismen bij artrose, stofwisselingsziekten, fibrose en immuno-inflammatie.

Filgotinib programma in reuma

De reumatoïde artritis markt en de beperkingen van de huidige behandelingen

Reumatoïde artritis (reuma) is een chronische auto-immuunziekte gekenmerkt door ontsteking en degeneratie van de gewrichten. Het treft bijna 1% van de volwassen bevolking wereldwijd, manifesteert zich meestal tussen de leeftijden van 30 en 50 jaar en heeft een hoge prevalentie bij vrouwen. Patiënten lijden aan pijn, stijfheid en beperkte mobiliteit als gevolg van een hardnekkige ontsteking van meerdere gewrichten, wat uiteindelijk resulteert in onomkeerbare schade aan het gewrichtskraakbeen en bot. Naarmate reuma zich ontwikkelt, beschouwen de afweercellen van het immuunsysteem bepaalde lichaamseigen eiwitten alsof ze vreemd zijn en reageren de lymfocyten op deze eiwitten. De lymfocytreactie veroorzaakt dan het vrijkomen van cytokines, die chemische boodschappers zijn die tot meer ontstekingen en gewrichtsschade leiden. De ontsteking kan zich uitbreiden naar andere gebieden in het lichaam, waardoor uiteindelijk niet alleen gewrichtsschade, maar ook chronische pijn, vermoeidheid en verlies van functioneren veroorzaakt. De ontsteking kan ook leiden tot hart- en vaatziekten en een verhoogd risico op een hartaanval. Volgens het ACR (Amerikaans College van Reumatologie) verdubbelt het risico op een hartaanval binnen de eerste 10 jaar volgende op de diagnose van reuma.

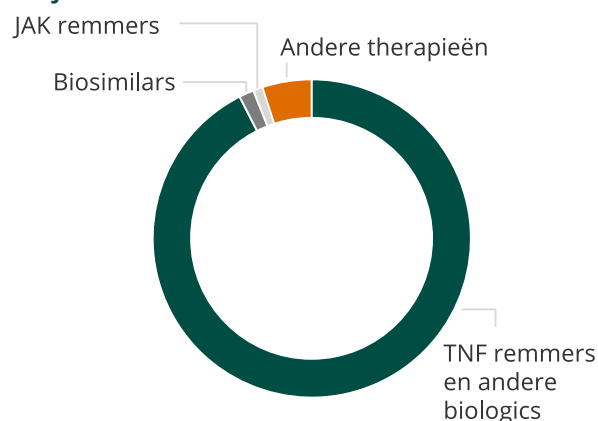


De belangrijkste doelstellingen bij de behandeling van reuma zijn het inperken van de ontsteking en het vertragen of het stoppen van de progressie van de ziekte. Initiële therapeutische benaderingen waren gebaseerd op ziekte-modificerende anti-reumatische geneesmiddelen (DMARDS), zoals methotrexaat (MTX) en sulfasalazine. Deze oraal toegediende geneesmiddelen werken voornamelijk door het immuunsysteem te onderdrukken maar tegelijk zorgt een effectieve onderdrukking van het immuunsysteem voor een verhoogd risico op infecties. Deze medicijnen worden tevens geassocieerd met bijwerkingen zoals misselijkheid, buikpijn en ernstige long en lever toxiciteit. Bovendien, aangezien het gemiddeld 6-12 weken duurt vooraleer deze medicijnen werkzaam zijn, kan de reumatoloog de behandeling uitbreiden met vrij verkrijgbare pijnstillers of niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) om de pijn en ontsteking te behandelen. Ondanks deze tekortkomingen, worden DMARDS nog steeds beschouwd als de eerste lijn behandeling van reuma.

De ontwikkeling van monoklonale antilichamen en biologische geneesmiddelen betekende een significante vooruitgang in de behandeling van reuma. Therapieën met biologische geneesmiddelen omvatten het gebruik van antilichamen of andere eiwitten geproduceerd door levende organismen om een ziekte te behandelen. Bij sommige mensen met reuma is het TNF eiwit in grote hoeveelheden aanwezig in het bloed en in de gewrichten, wat ontsteking veroorzaakt samen met pijn en zwelling. Er werden therapieën met biologische geneesmiddelen ontwikkeld die de productie van TNF blokkeren door communicatie tussen de B-cellen van het immuunsysteem, die een rol spelen bij de pijn en zwelling veroorzaakt door artritis, te verstoren. Zulke anti-TNF's zijn momenteel de standaard eerste en tweedelijns therapieën met biologische geneesmiddelen voor patiënten met reuma die een onvoldoende respons vertonen op behandeling met DMARDS. Aangezien anti-TNF middelen werkzaam zijn door onderdrukking van het immuunsysteem, leiden ze ook tot een aanzienlijke toename van het risico op infecties. Bovendien moeten alle goedgekeurde anti-TNF therapieën toegediend worden door injectie of intraveneuze injectie, wat onhandig en pijnlijk is voor sommige patiënten. Voor sommige patiënten die lijden aan gewrichtspijn en gewrichtsschade ten gevolge van reuma, kan het bijzonder moeilijk zijn deze geneesmiddelen toe te dienen door zelf-injectie.

Niet alle patiënten die met een anti-TNF behandeld worden, bereiken voldoende klinische respons of handhaven de bereikte klinische respons, waardoor de behoefte ontstaat om over te schakelen naar een nieuwe therapie ten einde de ziekte te bestrijden. Ongeveer een derde van de reuma patiënten reageert niet afdoende op een anti-TNF. Anti-TNF's worden bovendien geassocieerd met een lage graad van ziekteremissie en de respons op deze middelen is meestal niet duurzaam. In meer dan 30% van deze populatie zijn alternatieve behandelingen nodig. Een aanzienlijk aantal patiënten behandeld met een anti-TNF therapie moet binnen 24 maanden een tweede en derde anti-TNF therapie proberen. Uit een prospectieve cohort studie van reuma-patiënten in Groot Brittannië bleek dat binnen de 15 maanden na de start van de behandeling met een anti-TNF, 12% van de patiënten overschakelden op een tweede anti-TNF therapie als gevolg van gebrek aan werkzaamheid, en 15% van de patiënten overschakelden op een tweede anti-TNF therapie wegens toxiciteit. Uiteindelijk moet 30% van de patiënten een alternatieve anti-TNF behandeling ondergaan. Het opeenvolgend overschakelen naar een andere anti-TNF therapie is een ernstig probleem voor patiënten. Aangezien het maanden kan duren voordat blijkt of een geneesmiddel werkt, draagt het opeenvolgend falen van therapie bij tot de progressie van de ziekte met voortschrijdende en onomkeerbare structurele gewrichtsbeschadiging tot gevolg. Voor reuma patiënten die niet op anti-TNF therapie reageren, of voor wie anti-TNF's niet aangewezen zijn, zijn de orale JAK remmers en biologische geneesmiddelen met verschillende werkingsmechanismen in ontwikkeling.

2013 Reuma wereldwijde markt: \$15,6 miljard



Ondanks deze beperkingen, is de wereldwijde markt voor reuma therapieën groot en groeit ze snel. De markt voor reuma therapieën in de 10 belangrijkste markten in de



gezondheidszorg was \$15,6 miljard in 2013 en zal naar verwachting groeien tot meer dan \$19 miljard in 2023, volgens een GlobalData PharmaPoint rapport van december 2014. Injecteerbare biologische geneesmiddelen vormen het grootste deel van deze markt.

Ondanks de prevalentie van biologische geneesmiddelen voor de behandeling van reuma blijft er een grote medische nood aan geneesmiddelen met een betere werkzaamheid, en vooral een aanhoudende werkzaamheid, veiligheid en gemak van gebruik in vergelijking met de bestaande eerstelijns behandelingen.

Het potentieel van JAK remmers

De familie van JAK eiwitten bestaat uit vier tyrosine kinases, JAK1, JAK2, JAK3 en Tyk2 die betrokken zijn bij de JAK-gemedieerde signaaltransductie die normale hematopoëse (of het maken van bloed), ontsteking en het immuunsysteem reguleert. Ontregeling van de JAK signaaltransductie is geassocieerd met een aantal ziekten, waaronder reuma, psoriasis en andere chronische ontstekingsziekten. Daarom vormt de familie van JAK eiwitten sinds lang een interessegebied voor ontwikkelaars van nieuwe geneesmiddelen ter behandeling van zulke ziekten. Een groeiende hoeveelheid klinische gegevens suggereren dat de mate van selectiviteit van een potentieel nieuw geneesmiddel ten aanzien van de verschillende JAK eiwitten sterk samenhangt met het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van het potentieel geneesmiddel. Van JAK1 is bijvoorbeeld geweten dat het interageert met andere JAKs en zodoende onder andere cytokine gedreven pro-inflammatoire signaaltransductie stimuleert, wat leidt tot ontsteking in bepaalde menselijke weefsels. Bijgevolg wordt aangenomen dat de remming van JAK1 therapeutische mogelijkheden biedt ter behandeling van een scala van ontstekingsziekten en andere ziekten veroorzaakt door JAK-gemedieerde signaaltransductie. Remming van de andere drie tyrosine kinases uit de JAK familie daarentegen (JAK2, JAK3 en TYK2) is mogelijk niet noodzakelijk voor een anti-inflammatoire werking. Hun remming zou echter kunnen bijdragen tot bijwerkingen. Zo is gekend dat remming van JAK2 vaak gepaard gaat met bloedarmoede, terwijl remming van JAK3 leidt tot immunosuppressie. Van niet-selectieve JAK remmers is tevens aangetoond dat ze LDL cholesterol verhogen. Aldus wordt verondersteld dat het gewenste werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van een JAK-remmer rechtstreeks in

verband kan worden gebracht met de selectiviteit van het product.

In november 2012 werd het geneesmiddel Xeljanz door de Amerikaanse autoriteit FDA goedgekeurd voor commerciële verkoop als eerste en enige goedgekeurde JAK remmer voor de behandeling van reuma. Xeljanz is goedgekeurd voor de behandeling van volwassen patiënten met reuma die een ontoereikende klinische respons hebben gehad op, of die intolerant zijn, voor methotrexaat. Xeljanz is een klein molecuul geschikt voor orale toediening en heeft een sterke bindingsaffiniteit voor JAK3 en JAK1 en zwakkere affiniteit voor JAK2. De veiligheid en effectiviteit van Xeljanz werden geëvalueerd in zeven klinische studies bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve reuma. In alle studies ondervonden patiënten behandeld met Xeljanz een verbetering van de klinische respons en fysiek functioneren vergeleken met patiënten behandeld met placebo. Echter, het gebruik van Xeljanz werd in verband gebracht met een reeks van bijwerkingen, waaronder bloedarmoede (verminderd hemoglobinegehalte) en verhogingen van zowel de hoeveelheden lever enzymen als cholesterolen in het bloed. Bijvoorbeeld, in gecontroleerde klinische studies met Xeljanz, werden dosisafhankelijke verhogingen in lipide parameters (totaal cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden) waargenomen binnen de maand na de start van de behandeling. In de Xeljanz 5 mg tweemaal daags cohorte van de studie, werd een 15% toename in LDL-cholesterol vastgesteld, wat de goedgekeurde dosering in de Verenigde Staten betreft. Xeljanz werd door de Europese autoriteit EMA niet goedgekeurd voor commerciële verkoop in Europa. Onder andere hierdoor bestaat er nog steeds een grote behoefte aan nieuwe oraal toegediende geneesmiddelen ter behandeling van reuma en andere inflammatoire ziekten die een gunstiger profiel qua bijwerkingen hebben.

Galapagos' filgotinib programma voor reuma

Door de hoge selectiviteit voor JAK1 bezit filgotinib, vergeleken met andere JAK remmers die minder selectief zijn voor JAK1, de mogelijkheid om een verbeterd profiel van bijwerkingen en verbeterde werkzaamheid bij reuma patiënten te bieden. Filgotinib wordt momenteel geëvalueerd in drie lopende Fase 2b studies, die gezamenlijk worden aangeduid als DARWIN, bij patiënten met matige tot ernstige reuma die een onvoldoende respons op eerstelijns behandeling methotrexaat lieten zien. Galapagos verwacht de resultaten na 12 weken behandeling in de DARWIN studies (DARWIN 1 en 2) in april 2015 en de definitieve resultaten na 24 weken

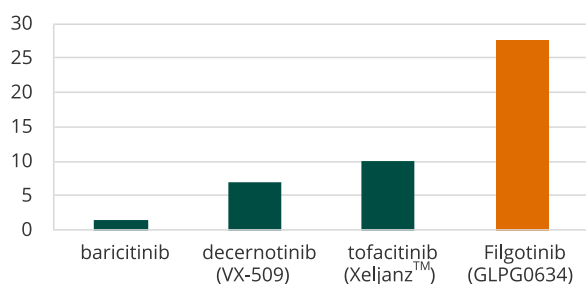


behandeling in juli 2015. Daarnaast heeft Galapagos de DARWIN 3 studie lopen, dewelke een lange-termijn opvolgstudie is waarbij patiënten de mogelijkheid geboden wordt om op filgotinib behandeling te blijven. Van de patiënten die de DARWIN 1 of DARWIN 2 studie hebben doorlopen, heeft 98% van de in aanmerking komende patiënten gekozen voor deelname aan de DARWIN 3 opvolgstudie.

In een door Galapagos ontwikkelde menselijke bloed test, werd aangetoond dat filgotinib, in vergelijking met andere bekende JAK-remmers die ofwel zijn goedgekeurd voor verkoop of in klinische ontwikkeling zijn voor de behandeling van reuma, selectiever is voor JAK1. Filgotinib laat een 30-voudige selectiviteit voor JAK1 ten opzichte van JAK2 zien. Galapagos verwacht dat de hoge selectiviteit van filgotinib voor JAK1, ten opzichte van andere erkende reuma therapieën, de mogelijkheid biedt op een gelijkaardige of betere werkzaamheid terwijl het veiligheidsprofiel beter is als gevolg van de lage selectiviteit voor JAK2 en JAK3.

Selectiviteit van JAK remmers voor reuma

Ratio JAK1/JAK2 in humane bloed test



Bovendien biedt filgotinib de mogelijkheid om gebruikt te worden als een éénmaal daagse therapie, wat mogelijk tot een gemakkelijkere toedieningsmethode en hogere therapietrouw van patiënten leidt. Filgotinib heeft een profiel dat mogelijk veilig gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen toelaat, hetgeen een belangrijke eigenschap is voor een behandeling in deze patiëntenpopulatie omdat de meeste van deze patiënten ook gelijktijdig op andere therapieën zitten.

Door het uitgebreide DARWIN klinische programma, heeft Galapagos tot doel om aan te tonen dat filgotinib zal voldoen aan de volgende klinische en producteigenschappen ter behandeling van reuma:

- **Veiligheid:** Dat filgotinib goed zal worden verdragen, niet tot behandeling geïnduceerde bloedarmoede, noch tot toename van de LDL/HDL balans zal leiden, en een lager

totaal infectiepercentage zal hebben in vergelijking met andere goedgekeurde therapieën in reuma

- **Werkzaamheid:** Dat filgotinib een snelle aanvang van de werkzaamheid met een duurzame effect zal laten zien, gelijk aan of beter dan die van goedgekeurde biologische geneesmiddelen en therapieën zoals anti-TNF's
- **Gemak:** Dat filgotinib een oraal, eenmaal daagse toediening zal toelaten
- **Combinatie met andere therapieën:** Dat filgotinib vanwege het ontbreken van negatieve wisselwerkingen met andere geneesmiddelen, veilig zal kunnen worden gecombineerd met andere therapieën die vaak voorgeschreven zijn bij reuma-patiënten

Filgotinib wordt momenteel geëvalueerd in drie lopende Fase 2b studies bij patiënten met matige tot ernstige reuma en die een onvoldoende respons op methotrexaat hebben getoond. DARWIN 1 en DARWIN 2 zijn studies die als doel hebben de gepaste dosis te bepalen. DARWIN 3 is een lange-termijn opvolgstudie die het mogelijk maakt dat patiënten van de DARWIN 1 en 2 studies doorgaan met de filgotinib behandeling. Deze wereldwijde Fase 2b studies zijn volledig gerekruteerd. De eerste resultaten na 12 weken behandeling in de DARWIN 1 studie zullen naar verwachting in april 2015 beschikbaar zijn en de definitieve resultaten na 24 weken behandeling voor deze studie zullen naar verwachting in juli 2015 bekend zijn.

Galapagos heeft een exclusieve samenwerkingsovereenkomst met AbbVie om filgotinib te ontwikkelen en te commercialiseren. In het kader van deze overeenkomst, is Galapagos verantwoordelijk voor de voortgang van de drie Fase 2 studies bij reuma en de ziekte van Crohn. Als AbbVie bepaalt dat de resultaten na 24 weken van behandeling van de eerste twee van deze studies (DARWIN 1 en 2) aan een aantal criteria voldoen, zal AbbVie geacht worden een licentie te hebben genomen. Als de opgegeven criteria niet worden behaald, heeft AbbVie de mogelijkheid om voor een licentie te kiezen nadat de 24 weken resultaten uit deze studies bekend zijn. Mocht AbbVie een licentie nemen, zal AbbVie alleen verantwoordelijk zijn voor de Fase 3 klinische ontwikkeling, de wereldwijde productie en commercialisering van filgotinib. Galapagos behoudt een optie op bepaalde co-promotie rechten in Nederland, België en Luxemburg, en komt in aanmerking voor potentiële toekomstige succesbetalingen en royalty's op de eventuele wereldwijde commerciële verkoop in alle goedgekeurde indicaties voor filgotinib.



Galapagos' onderzoek naar inflammatoire darmziektes

Galapagos is actief op het gebied van inflammatoire darmziektes: filgotinib in de ziekte van Crohn, waarvan de eerste Fase 2 studieresultaten in 2015 verwacht worden, en GLPG1205, dat inwerkt op een nieuwe *target* in colitis ulcerosa, momenteel in een Fase 2 studie. Inflammatoire darmziektes zijn een groep ontstekingsziektes in de darmen waartoe de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa behoren.

De ziekte van Crohn en beperkingen in huidige behandelingen

De ziekte van Crohn is een inflammatoire darmziekte die chronische ontsteking in de ingewanden veroorzaakt met afwisselende fases van opflakkingen en remissie. De ziekte van Crohn komt voor in ongeveer 44 tot 201 mensen per 100.000 in Noord Amerika en tussen de 37,5 en 238 mensen per 100.000 in Europa, volgens een GlobalData PharmaPoint rapport uit januari 2014. De aandoening komt iets meer voor bij vrouwen, met een piek in de leeftijdsgroep tussen de 20 en 40 jaar. De oorzaak van de ziekte van Crohn is onbekend, maar het vermoeden bestaat dat de ziekte wordt veroorzaakt door een abnormale reactie van het immuunsysteem op normale darmbacteriën.

De ziekte kenmerkt zich door een ontsteking die elk deel van de ingewanden tussen de mond en de anus kan treffen maar die zich meestal manifesteert in de dunne darm en proximale colon waar het een breed scala aan symptomen veroorzaakt zoals bloedarmoede, pijn, diarree, overgeven en gewichtsverlies. De karakteristieke ontstekingsreactie van de ziekte van Crohn is ontsteking van de darmwand, vaak geassocieerd met granuloomvorming, welke op termijn een toenemende schade kan veroorzaken.

De behandeling van de ziekte van Crohn zal afhangen van de ernst van de aandoening. Het belangrijkste doel van de behandeling is het stoppen van de ontsteking in de ingewanden, het voorkomen van opflakkingen en de remissie van de ziekte in stand te houden. Terwijl milde en beperkte symptomen op anti-diarree medicijnen, antibiotica en andere ontstekingsremmers reageren, worden zwaardere symptomen meestal behandeld met anti-TNF middelen. Anti-TNF middelen werken echter niet bij alle patiënten en

bij de patiënten die er wel op reageren, verliezen zij mogelijk hun werking na een bepaalde tijd als gevolg van terugval. Anti-TNF middelen laten ook bijwerkingen zien die worden veroorzaakt door het langdurig onderdrukken van het immuunsysteem, inclusief een toename van het aantal infecties. In tegenstelling tot in reuma, zijn er weinig biologische producten goedgekeurd in de ziekte van Crohn, waardoor behandelaars minder keuze in beschikbare behandelingen hebben. Op dit moment zijn er geen orale therapieën goedgekeurd voor de ziekte van Crohn.

De markt voor therapieën tegen de ziekte van Crohn in de 10 grootste gezondheidszorgmarkten was ongeveer \$3,2 miljard in 2012 en wordt geschat op te lopen tot meer dan \$4,1 miljard in 2022, gedreven door het gebruik van anti-TNF middelen. Dit op basis van een rapport van GlobalData PharmaPoint uit januari 2014.

Het potentieel van JAK remmers voor de behandeling van de ziekte van Crohn

Zoals ook in reuma, wordt de ontregeling van de JAK-STAT signalering geassocieerd met de ziekte van Crohn. Op vergelijkbare manier kunnen medicijnen met een hoge selectiviteit voor JAK1 en beperkte selectiviteit van JAK 2 en JAK3 aantrekkelijke kandidaten zijn voor ontwikkeling in de ziekte van Crohn. Door remming van JAK1 en niet JAK2 kunnen ongewenste bijwerkingen zoals bloedarmoede worden voorkomen. De complicaties die optreden bij bloedarmoede zijn in het bijzonder van belang voor patiënten met inflammatoire darmziektes die in veel gevallen lijden aan fecaal bloedverlies. Er blijft in de ziekte van Crohn een grote behoefte bestaan aan een zeer selectieve, orale JAK1 remmer die de werkzaamheidsvoordelen van een hoge selectiviteit voor JAK1 combineert met een beter veiligheidsprofiel, als gevolg van een lagere selectiviteit voor JAK2 en JAK3.

Filgotinib is op dit moment in Fase 2 klinische ontwikkeling voor de ziekte van Crohn en heeft positieve activiteit laten zien in preklinische modellen voor inflammatoire darmziektes. Galapagos verwacht in 2015 de werving van patiënten voor FITZROY, onze Fase 2 klinische studie met filgotinib in de ziekte van Crohn, af te ronden. Galapagos verwacht de eerste resultaten van de 10 weken behandeling in de Crohn studie in de tweede helft van 2015, gevolgd door de 20 weken behandeling data in het eerste kwartaal van 2016. Filgotinib wordt ontwikkeld onder een exclusieve samenwerkingsovereenkomst met AbbVie. Galapagos



verwacht een licentiebeslissing door AbbVie in de tweede helft van 2015.

Colitis ulcerosa en beperkingen in huidige behandelingen

Colitis ulcerosa is een inflammatoire darmziekte die een chronische ontsteking van het slijmvlies van de dikke darm en rectum veroorzaakt. In tegenstelling tot de ziekte van Crohn, veroorzaakt colitis ulcerosa alleen ontstekingsbeschadigingen in de dikke darm en het rectum. De ziekte wordt vaak zichtbaar in jong volwassenen. In patiënten met matige tot zware colitis ulcerosa zijn de symptomen onder andere bloedige ontlasting, bloedarmoede, pijn, koorts en gewichtsverlies.

Hoewel de introductie van anti-TNF biologische middelen een verbetering tot stand heeft gebracht bij sommige patiënten, is de ziekte slechts bij 33% tot remissie gebracht, en veel patiënten verliezen hun respons op de behandeling in de loop der tijd. De medische behoefte aan verbeterde werkzaamheid blijft hoog en zou kunnen worden bereikt door een nieuw werkingsmechanisme.

Het uiteindelijke doel in de behandeling van colitis ulcerosa is het natuurlijke verloop van de ziekte te veranderen door het vertragen of stoppen van de progressie, waardoor chirurgische ingrepen of hospitalisatie worden vermeden. De huidige standaardbehandeling voor lichte tot matige colitis ulcerosa is 5-aminosalicylaten, of 5-ASA, oraal of rectaal gedoseerd. Deze geneesmiddelen verminderen de ontsteking in het slijmvlies van de darmen. Voor patiënten die niet op 5-ASA reageren zijn er andere behandelingen zoals corticosteroïden, immuno-modulatoren, biologische therapieën, zoals anti-TNF middelen, en cyclosporine. Chirurgische tussenkomst kan nodig zijn voor patiënten die ook niet op deze middelen reageren. De wereldwijde markt voor colitis ulcerosa therapieën was ongeveer \$4,2 miljard in 2012 en zal naar schatting oplopen tot \$6,7 miljard in 2022, voornamelijk als gevolg van het gebruik van biologische therapieën, volgens een GlobalData PharmaPoint rapport van september 2014.

De afgelopen tien jaar hebben de veranderingen in behandelingsstrategieën voor colitis ulcerosa, gedreven door de ontwikkeling van geneesmiddelen en de toevoeging van gerichte biologische therapieën, sterke verbeteringen voor de patiënten opgeleverd. Hoewel gebruik van anti-TNF middelen de behandeling van patiënten drastisch veranderd heeft, zal slechts een derde of minder van de patiënten hiermee tot

langdurige remissie worden gebracht, en veel van die patiënten reageren uiteindelijk niet meer. Bovendien hebben anti-TNF middelen bijwerkingen waaronder verhoogde kans op infecties. Als zodanig is de medische nood voor deze patiënten nog steeds significant gebleven.

Klinisch programma van Galapagos voor GLPG1205 in colitis ulcerosa

GLPG1205 is een selectieve remmer van GPR84, een nieuw *target* voor inflammatoire aandoeningen. GPR84 is een eiwit betrokken bij de regulatie van macrofagen, monocyt en neutrofielen in het menselijk immuunsysteem. GPR84 is overmatig aanwezig in patiënten met inflammatie. GPR84 antagonisten zoals GLPG1205 vormen een nieuwe werkwijze voor de behandeling van ontstekingsziekten. GLPG1205 is gericht op ziekten geassocieerd met up-regulatie van GPR84 op inflammatoire leukocyten, zoals inflammatoire darmziekten en neuro-inflammatoire ziekten, zoals multiple sclerose, door eenmaal daagse orale dosering. Galapagos heeft GPR84 met haar eigen *target discovery* technologieplatform ontdekt en heeft in een preklinisch darmontsteking model laten zien dat GLPG1205 de progressie van colitis ulcerosa remt. GLPG1205 is volledig eigendom van Galapagos, waardoor ook het recht om dit programma te ontwikkelen en te commercialiseren volledig aan Galapagos behoort.

Galapagos is met ORIGIN gestart: een Fase 2a klinische studie van behandeling met GLPG1205 in 60 patiënten voor 12 weken in colitis ulcerosa. ORIGIN is een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, verkennende *Proof-of-Concept* studie van de behandeling van patiënten met matige tot ernstige colitis ulcerosa, in twee parallelle groepen gedurende 12 weken behandeling. De eerste patiënten kregen een behandeling in het begin van 2015.



Galapagos programma's in taaislijmziekte

Grote behoefte aan medicijnen voor taaislijmziekte

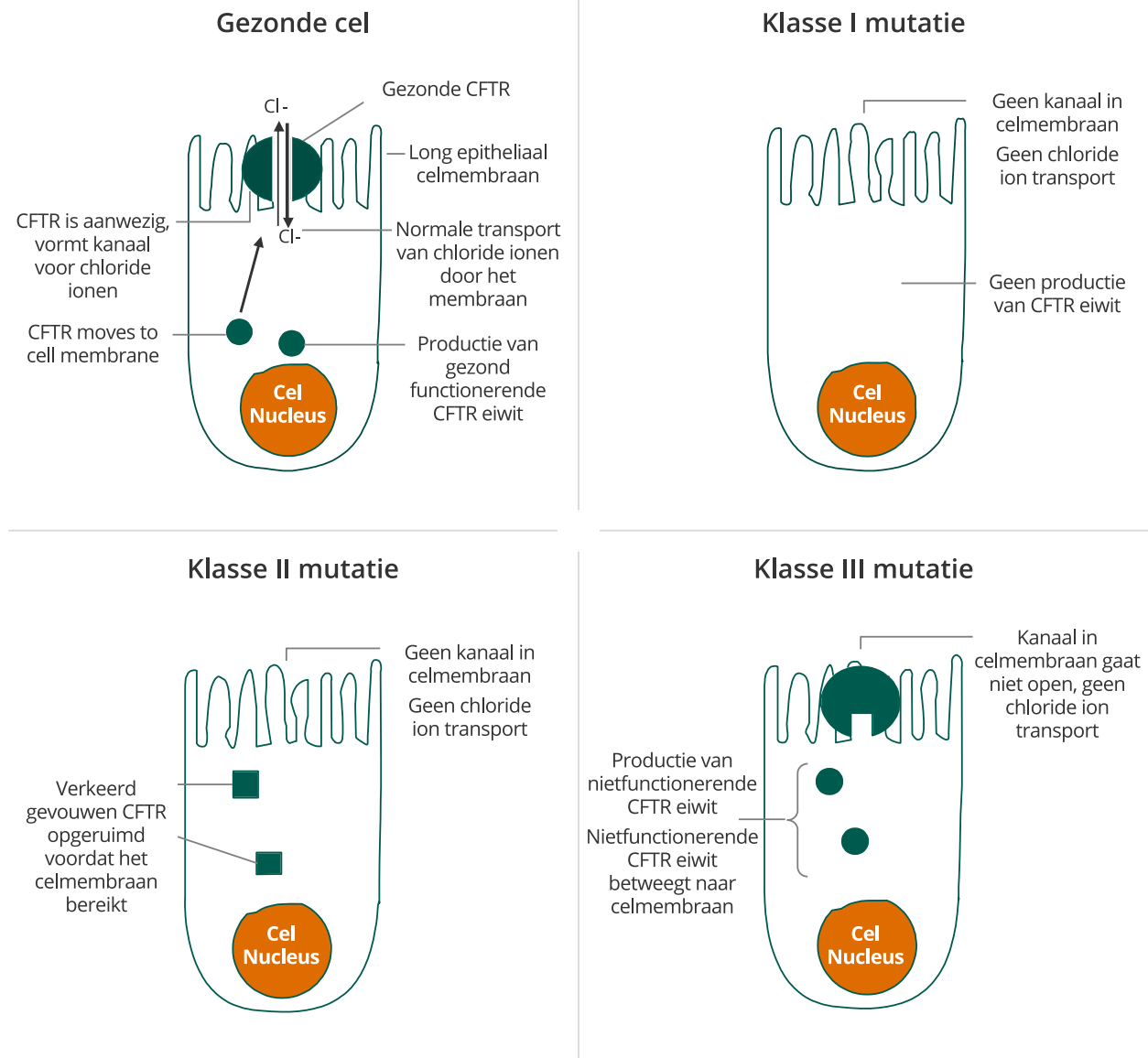
Taaislijmziekte is een ziektegebied met een grote behoefte aan medicijnen, waarvoor Galapagos een drievoudige combinatietherapie ontwikkelt.

Taaislijmziekte is een zeldzame, levensbedreigende, genetische ziekte waaraan wereldwijd ongeveer 80.000 patiënten lijden. Het is een chronische ziekte die voornamelijk de longen en het spijsverteringsstelsel aantast. Patiënten met taaislijmziekte hebben een ernstig verminderde kwaliteit van leven en een gemiddeld gehalveerde levensduur vergeleken met die van de gemiddelde bevolking. De gemiddelde leeftijd van overlijden is 37 jaar. Momenteel is er geen remedie voor deze ziekte. Patiënten ondergaan een levenslange behandeling met meerdere dagelijkse medicaties, frequente hospitalisaties en uiteindelijk longtransplantatie. Deze symptomatische behandelingen zijn levensverlengend maar niet curatief. In de Verenigde Staten kost een gemiddelde behandeling van één patiënt ongeveer \$50.000 per jaar, of \$1.350.000 gedurende zijn of haar leven. Daarbovenop komen nog aanzienlijke extra kosten voor frequente hospitalisaties. Kalydeco, de enige goedgekeurde therapie voor een onderliggende oorzaak van taaislijmziekte, voegt ongeveer \$300.000 toe aan additionele kosten per patiënt per jaar.

Taaislijmziekte wordt veroorzaakt door een mutatie in het gen coderend voor het CFTR-eiwit, wat resulteert in abnormaal transport van chloride over het celmembraan. Het chloride transport is vereist voor een effectieve hydratatie van de epitheliale oppervlakken in vele organen van het lichaam. Een normaal CFTR kanaal zorgt voor de uitscheiding van chloride-ionen. Een gemuteerd CFTR kanaal heeft geen chloride transport, waardoor kleverig slijm ophoopt op de buitenkant van de cel. CFTR dysfunctie veroorzaakt dehydratatie van de epitheliale oppervlakken waardoor weefsels aangetast worden en leidt tot ziekte van de longen, slechte absorptie in het darmkanaal en alvleesklier insufficiëntie.

Personen die twee kopieën van hetzelfde defect in het CFTR-gen dragen (homozygoten genoemd) lijden normaliter aan taaislijmziekte en vertonen symptomen. Personen die één kopie van een defect CFTR-gen dragen en een gezond CFTR-gen op het tweede allel zijn dragers van de ziekte. Draggers lijden niet aan taaislijmziekte en vertonen geen symptomen. Individuen die één kopie elk van twee verschillende defectieve CF genen worden heterozygoten genoemd. Zij hebben normaliter taaislijmziekte en vertonen symptomen. Tegenwoordig wordt de ziekte snel vastgesteld door het *screenen* van pasgeborenen en ongeveer 92% van de gediagnosticeerde patiënten worden tevens gegenotypeerd. Er zijn meer dan 1.900 bekende mutaties in het CFTR-gen. Mutaties in het CFTR-gen kunnen worden ingedeeld in zes klassen gebaseerd op de wijze waarop ze de synthese, vouwing, transport en functie van CFTR verstoren, zoals beschreven in de onderstaande tabel.

CF mutaties



Bron: aangepast van [Proesmans et al., 2008]

De twee meest voorkomende mutaties in het CFTR-gen zijn die van Klasse II en Klasse III, inclusief respectievelijk de F508del mutatie en de G551D mutatie. In geval van patiënten met een Klasse II mutatie is onvoldoende CFTR in staat om het membraan te bereiken. Ongeveer 50% van de patiënten met een Klasse II mutatie hebben de F508del mutatie op beide allelen, de zogenaamde homozygoten. Voor klinische studies vormen deze patiënten een homogene groep. De overige 50% van de patiënten zijn heterozygoten die de F508del mutatie slechts op één allel dragen en een andere mutatie dragen op

het tweede allel. In die gevallen heeft deze andere mutatie ook een impact op de correcte functie van CFTR. Omdat deze groep minder homogeen is, zijn klinische testen moeilijker gebleken. De F508del mutatie wordt soms een "processing" mutatie genoemd, omdat het resulteert in een defect in het CFTR-eiwit waarbij het CFTR-eiwit niet in staat is om in voldoende hoeveelheden het oppervlak van cellen te bereiken. De G551D mutatie, een Klasse III mutatie, wordt soms een "gating" mutatie genoemd, omdat het in een defect CFTR-eiwit resulteert dat wel het cel oppervlak bereikt, maar niet in staat is tot actief transport van chloride-ionen over de celmembraan. De meeste therapeutische benaderingen in



ontwikkeling voor taaislijmziekte richten zich op de defecten veroorzaakt door één of beide van deze mutaties. Gezien de prevalentie van de F508del mutatie, zou een therapie die het effect van de F508del mutatie corrigeert, behalve voor patiënten van Klasse II mutaties, ook gebruikt kunnen worden voor combinatie therapie in heterozygote patiënten met Klasse I en Klasse III mutaties.

Het potentieel van de CFTR Modulators (Potentiators en Correctoren) voor de behandeling van taaislijmziekte

Er is geen genezing voor taaislijmziekte en tot op heden zijn, op één na, alle goedgekeurde therapieën ontworpen om de symptomen te behandelen en niet de onderliggende oorzaak van de ziekte. De markt voor taaislijmziekte therapieën in de zes belangrijkste markten in de gezondheidszorg was meer dan \$1 miljard dollar in 2012 en zou \$5 miljard dollar in 2018 kunnen overschrijden, volgens een GlobalData Opportunity Analyzer rapport uit juli 2014. Deze marktgroei zou voornamelijk bepaald gaan worden door de introductie van behandelingen die de oorzaken van de ziekte aanpakken. Om de symptomen van de ziekte, zoals taaislijmziekte-geassocieerde ondervoeding, diabetes, longaandoeningen en systemische ontsteking te behandelen is een uitgebreide combinatie van specifieke therapieën vereist. Om echter de oorzaak van de ziekte aan te pakken, ligt de primaire focus op een klasse van geneesmiddelen bekend als CFTR modulatoren.

Kalydeco, door Vertex op de markt gebracht, is momenteel de enige goedgekeurde therapie die de onderliggende oorzaak van taaislijmziekte aanpakt. Kalydeco is een oraal toegediende CFTR potentiator voor de behandeling van patiënten van twee jaar en ouder met taaislijmziekte veroorzaakt door de Klasse III (G551D) "gating" mutatie in het CFTR-gen. Kalydeco is ontworpen om de CFTR-eiwit kanalen op het celoppervlak langer open te houden om de stroming van zout en water in en uit de cel te verhogen. Deze behandeling blijft echter beperkt tot de subgroep van patiënten met Klasse III en andere "gating" mutaties van het CFTR-gen. Klasse III mutaties treden slechts op in een klein percentage patiënten met taaislijmziekte (3%).

Daarentegen treft de Klasse II F508del mutatie bijna 90% van patiënten met taaislijmziekte. Bij deze patiënten geraakt het CFTR-eiwit niet tot aan het celoppervlak waardoor er geen uitwisseling van chloride ionen kan optreden. Dit kan niet worden opgelost door geneesmiddelen zoals Kalydeco (die

alleen functioneren als CFTR reeds aanwezig in het celmembraan). Kleine molecule corrector benaderingen zijn gericht op het verbeteren van dysfunctioneel Klasse II CFTR-eiwit transport naar het celmembraan. Andere bedrijven die momenteel ook actief kleine moleculen correctoren aan het ontwikkelen zijn, zijn Vertex, Pfizer, Flatley Laboratories, Genzyme, Targeted Genetics en Bayer. Tot dusver zijn er geen goedgekeurde corrector moleculen op de markt.

De Klasse I mutaties zijn aanwezig bij ongeveer 7% van patiënten met taaislijmziekte. Deze mutatie zorgt voor de vorming van een partieel CFTR-eiwit en dit leidt tot een volledig verlies van CFTR functie. Tot op heden zijn er geen goedgekeurde moleculen op de markt die de onderliggende oorzaak van deze mutatie behandelen.

Lumacaftor (VX-809), dat wordt ontwikkeld door Vertex, is een kleine molecuul corrector die in combinatie met Kalydeco voor activiteit getest wordt in patiënten met twee exemplaren (homozygoot) van de Klasse II (F508del) mutatie in het CFTR-gen. In juni 2014 maakte Vertex bekend dat de twee Fase 3 klinische onderzoeken uitgevoerd met een lumacaftor/ Kalydeco combinatie in patiënten homozygoot voor de Klasse II (F508del) mutatie, een statistisch significante verbetering gaven in het primaire eindpunt van verbeterde longfunctie, in vergelijking met placebo. Eveneens werd een statistisch significante vermindering in pulmonale exacerbaties in de samengevoegde analyse van beide studies aangetoond. Andere tekenen van klinische verbetering waren ofwel beperkt of niet statistisch significant verschillend wanneer vergeleken met placebo.

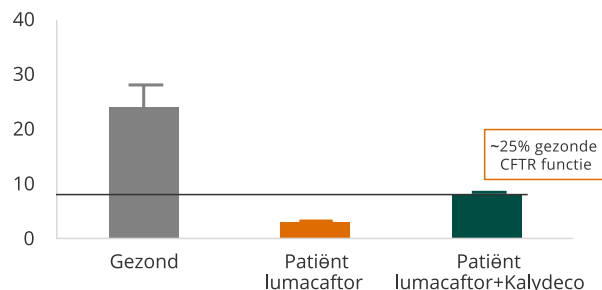
Ondanks de goedkeuring van Kalydeco en de verwachte goedkeuring van Kalydeco / lumacaftor combinaties, is er behoefte aan betere therapieën die tot een verbeterde longfunctie leiden. Hoewel veel pediatrische patiënten een normale longfunctie hebben bij de diagnose, zijn artsen algemeen van mening dat het vroeg starten van behandelingen voordelen voor de patiënt kan hebben door het vertragen van de achteruitgang van de longfunctie.

Galapagos meent dat herstel van de CFTR-functie in cellulaire modellen voorspellend is voor klinische uitkomsten. Resultaten van Vertex in patiënten en cellulaire studie gegevens hebben een sterke correlatie aangetoond, zoals weerspiegeld in het onderstaande schema.



F508del – Homozygoot voor F508del

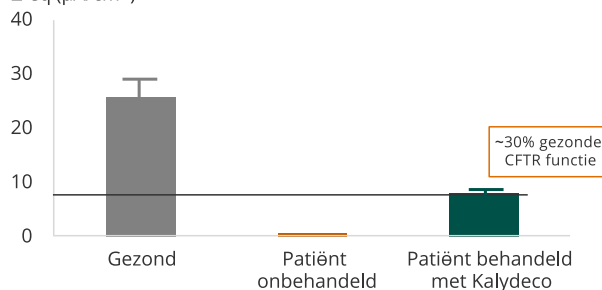
Behandeld met: lumacaftor + Kalydeco
 ΔI_{eq} ($\mu A/cm^2$)



In het geval van patiënten met de F508del mutatie, resulteerde de behandeling met de Kalydeco / lumacaftor combinatie in een herstel tot ongeveer 20% van de normale, of gezonde, CFTR. De klinische resultaten uit de Fase 3 studie van Vertex laten zien dat 46% van de patiënten het primaire eindpunt van FEV1 groter dan of gelijk met 5% gehaald hebben. "Forced Expiratory volume" (FEV1) niveaus zijn een meting van de hoeveelheid lucht die hard kan worden uitgeblazen in één seconde na volledige inhalatie.

G551D – Heterozygoot G551D met F508del

Behandeld met: Kalydeco
 ΔI_{eq} ($\mu A/cm^2$)



Zoals hierboven weergegeven, resulteert de toediening van Kalydeco aan cellen van patiënten met een G551D mutatie, tot een herstel van ongeveer 30% van gezond CFTR. De klinische resultaten weergegeven in de Fase 3 studie van Kalydeco van Vertex laten zien dat 75% van de patiënten een verbetering van FEV1 groter dan of gelijk met 5% vertoonden.

Galapagos is van mening dat deze studies aantonen dat cellulaire modellen gebruikt kunnen worden om nieuwe moleculen te ontdekken en te selecteren die de onderliggende defecten van Klasse II en Klasse III mutaties aanpakken en in combinatie kunnen leiden tot een herstel van het defecte kanaal tot meer dan 50% van het gezond CFTR niveau. Deze 50% is een verwachte drempelwaarde die waarschijnlijk moet

worden bereikt om volledige remissie van de ziekte te bereiken.

Programma's van Galapagos in taaislijmziekte

Galapagos heeft een exclusieve samenwerkingsovereenkomst met AbbVie om nieuwe taaislijmziekte modulatoren te ontdekken, te ontwikkelen en te commercialiseren. AbbVie en Galapagos werken samen en dragen zowel technologieën als middelen bij om de ontwikkeling en commercialisering van orale geneesmiddelen te realiseren voor de behandeling van de belangrijkste CFTR mutaties, inclusief Klasse II en III, van taaislijmziekte.

Galapagos' taaislijmziekte moleculen zouden het potentieel kunnen hebben om belangrijk voordelen te bieden ten opzichte van de huidige goedgekeurde en in ontwikkeling zijnde therapieën:

- ziekte modifierende activiteit op Klasse II/III mutaties
- herstel van meer dan 50% van de CFTR activiteit, belangrijk voor het bereiken van overtuigende klinische werkzaamheid
- betere risico / baten in vergelijking met huidige standaard van zorg
- kleine moleculen voor orale toediening
- voldoende veiligheid voor chronisch gebruik, waaronder pediatrische toepassing
- geen nadelige interacties met andere geneesmiddelen vaak gebruikt door taaislijmziekte patiënten, waaronder antibiotica en ontstekingsremmers
- werkzaam in homo- en heterozygote patiënten

Galapagos kan zich mogelijk goed positioneren in taaislijmziekte wegens de volgende aspecten:

- breed portfolio aan taaislijmziekte modulatoren, waaronder chemisch diverse molecuulseries met meervoudige binding modi om CFTR te moduleren
- unieke *assay* cascade, met inbegrip van primaire cellen van patiënten, voor de *screening* van kandidaat-geneesmiddelen die het CFTR-eiwit moduleren
- ervaring sinds 2008 met het werken met uitgebreid *discovery* platform waarin zeer relevante ziekte assays op basis van cellen van patiënten met taaislijmziekte vervat zijn
- samenwerkingsverband met AbbVie, die een expert is in combinatietherapieën en toegewijd aan het gebied van taaislijmziekte



Galapagos' nieuwe modulator combinaties voor de behandeling van CF

Galapagos ontwikkelt nieuwe orale corrector-potentiator combinaties voor de behandeling van patiënten met de Klasse II F508del mutatie, gericht op zowel homozygote als heterozygote patiënten. Het doel is om meerdere correctoren en meerdere potentiators te ontwikkelen voor patiënten met deze mutatie, en Galapagos heeft succesvol meerdere kandidaten in elk van de aandachtsgebieden weten te identificeren.

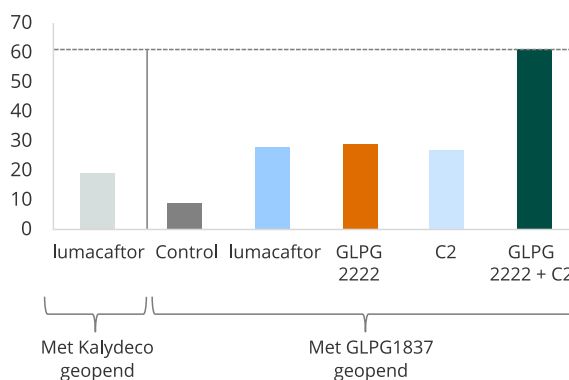
Therapieën die de CFTR-functie herstellen door middel van een combinatie van correctoren en potentiators verbeteren de hydratatie van het long oppervlak en leiden tot een herstel van de mucus verwijdering. Galapagos werkt aan het verbeteren van het percentage gezond CFTR tot meer dan 50%. Een potentiator / corrector combinatie die tot meer dan 50% gezonde functie CFTR kan herstellen zou een substantieel effect op de levenskwaliteit van Klasse II mutatie patiënten kunnen hebben en zou tot remissie van de ziekte kunnen leiden.

Galapagos heeft meerdere chemische reeksen van nieuwe corrector moleculen geïdentificeerd die in combinatie met de nieuwe potentiator GLPG1837 het herstel van defect F508del CFTR verbeteren. Gebaseerd op preklinische gegevens kan de potentiator GLPG1837 mogelijk een superieure werkzaamheid en veiligheidsprofiel laten zien in vergelijking met Kalydeco in Klasse III patiënten. Deze voordelen zijn ook van belang voor de potentiator component van superieure combinatietherapieën voor Klasse II patiënten. Zoals in de figuur hieronder aangegeven komt in preklinische testen Galapagos' drievoudige combinatietherapie van GLPG1837 met corrector kandidaat GLPG2222 en andere moleculen uit onze corrector reeksen, tot een 60% herstel van gezond CFTR-functie, terwijl de Kalydeco / lumacaftor combinatie in dezelfde test maar een 20% herstel van gezond CFTR activiteit laat zien. Bovendien zou Galapagos' drievoudige combinatietherapie mogelijk gecombineerd kunnen worden met antibiotica en andere geneesmiddelen die vaak aan taaislijmziekte patiënten worden voorgeschreven. Deze moleculen bezitten immers het potentieel om geen "drug-drug" interactie te vertonen, hetgeen belangrijk is voor taaislijmziekte patiënten omdat zij vaak meerdere medicaties zoals antibiotica gebruiken.

Het onderstaande schema toont een preklinische evaluatie van Klasse II homozygote primaire cellen.

Galapagos eigen preklinische evaluatie van verschillende moleculen in longcellen van patiënten met Klasse II mutatie

% van herstel gezonde CFTR functie



Combinatie van lumacaftor / Kalydeco leidt tot een herstel van defect CFTR tot ongeveer gemiddeld 20% van gezond CFTR-functie in deze test (links weergegeven). De overige balken geven combinaties weer van de potentiator GLPG1837 met lumacaftor, met GLPG2222, met een andere corrector kandidaat, of de combinatie van GLPG2222 en de andere corrector kandidaat, dit allemaal getest in dezelfde studie gebruik makend van dezelfde patiënt cellen. Deze moleculen kunnen een klinisch verschil voor heterozygote Klasse II patiënten betekenen. Gebaseerd op deze preklinische gegevens laat potentiator GLPG1837 in combinatie met GLPG2222 en andere moleculen van de C2 corrector series een herstel van 60% van de normale functie zien, zoals weergegeven in bovenstaande grafiek.

Galapagos' IPF programma

Met GLPG1690 heeft Galapagos een nieuw werkingsmechanisme ontdekt, gericht op autotaxine, met mogelijke toepassing bij idiopathische longfibrose. GLPG1690 heeft een eerste Fase 1 studie in gezonde vrijwilligers goed doorstaan. De gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werd in één studiecentrum uitgevoerd in minstens 40 gezonde vrijwilligers in België. In het eerste deel van de studie werden enkele, oplopende doses geëvalueerd. In het tweede deel werd het kandidaat-medicijn dagelijks toegediend gedurende 14 dagen. GLPG1690 liet een goed veiligheidsprofiel zien en werd goed verdragen over een breed dosisbereik bij gezonde vrijwilligers. Bovendien toonde



R & D

de farmacodynamische respons aan dat het molecuul bindt aan het target. GLPG1690 vertoonde een gunstig farmacokinetisch en farmacodynamisch profiel. De data die uit de Fase 1 voortkwamen, hebben Galapagos ertoe aangezet om een Fase 2 studie in IPF voor te bereiden, waarvoor de goedkeuringsaanvraag eind 2015 zal worden ingediend. GLPG1690 is volledig eigendom van Galapagos.