

A portrait of Evi Narinx, a woman with short brown hair and blue eyes, smiling. She is wearing a red and white striped top with a blue mesh collar and a gold necklace with a circular pendant. The background is a blurred office setting with red and white elements.

R&D

Research & Development

Evi Narinx

Project Manager Development Operations



R&D

De Galapagos pijplijn

Galapagos is een biotechnologiebedrijf, gespecialiseerd in het ontdekken en ontwikkelen van medicijnen met nieuwe werkingsmechanismen gericht op ziekten waarvoor nog grote onervulde medische noodzaak bestaat.

Onze pijplijn bestaat uit programma's uiteenlopend van onderzoeks- tot klinische Fase 3 studies in ontstekingsziekten, cystic fibrosis, fibrose, artrose, en andere ziekten. Ons uitermate flexibele platform is toepasbaar op uiteenlopende therapeutische gebieden. Tot onze programma's in de klinische fase behoren onder meer: filgotinib, op dit moment in Fase 3 klinische studies in reumatoïde artritis (reuma), de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa (CU); ons portfolio voor cystic fibrosis (CF) met kandidaatmedicijnen voor een drievoudige combinatietherapie voor 90% van de CF-patiënten, waarvoor klinische studies met patiënten zijn gepland voor medio 2017; GLPG1690, onze volledig in eigendom van Galapagos ontwikkelde autotaxineremmer, waarmee een Fase 2a studie voor idiopathische pulmonale fibrose (IPF) wordt uitgevoerd; GLPG1972 voor artrose, dat in 2017 naar verwachting aan patiënten in de VS zal worden toegediend in een Fase 1b studie; en MOR106, dat momenteel in een Fase 1b studie wordt toegediend aan patiënten met atopische dermatitis (AtD). Met uitzondering van ons CF-programma komen deze programma's voort uit ons eigen *target discovery* platform.

We werken samen met Gilead aan filgotinib, met AbbVie aan CF, met Servier aan GLPG1972 en met MorphoSys aan MOR106. Het volgende overzicht laat de belangrijkste informatie over de ontwikkeling van onze programma's zien, uitgaand van de stand van zaken op de publicatiedatum van dit jaarverslag:

Gebied	Preklinisch	Fase 1	Fase 2	Fase 3
Reuma	JAK1	filgotinib		
ZvC	JAK1	filgotinib		
CU	JAK1	filgotinib		
Dd & fistel ZvC	JAK1	filgotinib		
CF	Potentiators '3067	'2451	'1837	
CF	C1	'2222		
CF	C2 '2737			
IPF	Autotaxin	'1690		
Artrose	'1972			
AtD	MOR106			
IPF	'2938			
AtD	'2534			

 gepartnerd



Innovatief eigen target discovery platform

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

- bootst nauwkeurig de situatie *in vivo* na, door het gebruik van primaire menselijke cellen in een relevant testsysteem dat specifiek is voor een bepaald ziektebeeld;
- identificeert het optimale aangrijpingspunt in een ziekte door een specifiek eiwit in dit testsysteem uit te schakelen;
- stelt ons 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 ziektebiologie.

Ons kandidaatmedicijn filgotinib werkt op *target* JAK1 waarvan de rol in de specifieke ziekte is ontdekt door Galapagos met ons platform. We zien dit als het bewijs voor het succes van ons platform. Filgotinib werkt op JAK1 en wij denken dat het een potentieel *best-in-class*-profiel heeft in Fase 3 studies naar reuma, de ziekte van Crohn en CU.

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. Een van de belangrijkste obstakels bij het ontdekken van nieuwe geneesmiddelen bestaat erin te achterhalen welke van de duizenden eiwitten in het lichaam een sleutelrol spelen bij een bepaalde ziekte. Zodra deze eiwitten worden ontdekt, worden ze *targets* voor geneesmiddelontwikkeling. Het vinden van deze *targets* is een van de cruciale stappen in het proces van ontdekking van nieuwe geneesmiddelen. Onze aanpak bij het ontdekken van *targets* is uniek omdat ons *target discovery* platform gebruik maakt van primaire menselijke cellen, die een goed systeem vormen om de mogelijke effecten van een eiwit op de ziekte in het menselijk lichaam te bestuderen.

Om eiwitten in menselijke cellen te bestuderen, maakt Galapagos gebruik van specifieke eigenschappen van adenovirussen. Het adenovirus is een verkoudheidsvirus dat bijna elk type menselijke cel kan infecteren. De virussen waarmee Galapagos werkt, zijn replicatie deficiënt gemaakt, wat betekent dat ze zich niet kunnen vermenigvuldigen in de menselijke cellen die ze infecteren en daardoor niet in staat zijn celprocessen te verstoren. We hebben de virussen zo aangepast dat ze kleine stukjes DNA, specifiek voor individuele menselijke genen, kunnen transporteren. Wanneer het virus de cel binnendringt, wordt dit stukje DNA in de cel omgezet in '*short interfering RNA*', of siRNA. Dit siRNA breekt gericht het mRNA voor het desbetreffende eiwit af en verhindert zo de productie van één specifiek eiwit. We kunnen door middel van deze virussen de activiteit van specifieke eiwitten in de cel blokkeren, een effect dat vergelijkbaar is met wat een geneesmiddel in het menselijk lichaam doet. We hebben een verzameling van meer dan 20.000 van deze adenovirussen, waarmee meer dan 6.000 ziekterelevante genen bestudeerd kunnen worden.

Ons onderzoek is gericht op ontdekking van nieuwe medicijnen en gebaseerd op de *targets* die met behulp van deze technologie zijn ontdekt. Zodra een *target* is gevalideerd, 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 structuren worden dan geoptimaliseerd zodat ze de juiste eigenschappen voor een geneesmiddel verkrijgen. Hierna wordt het kandidaatmedicijn getest in de kliniek.



R&D

Wij denken dat de kans op een succesvolle marktintroductie van geneesmiddelen met nieuwe werkingsmechanismen met deze aanpak kan worden vergroot. Sinds 2009 heeft Galapagos 32 preklinische kandidaatmedicijnen voortgebracht, waarvan 24 met een nieuw werkingsmechanisme. Hiervan hebben 15 de kliniek bereikt, waarvan 11 met een nieuw werkingsmechanisme.

Naast de programma's in klinische ontwikkeling hebben we op dit moment meerdere onderzoeksprogramma's die doorgroeien naar de klinische ontwikkelingsfase. Zo werken we aan additionele *targets* en moleculen voor reumatoïde artritis, inflammatoire darmziekten en CF; en onderzoeken we nieuwe werkingsmechanismen voor artrose, stofwisselingsziekten, fibrose, hepatitis B en immuno-inflammatie.



R&D

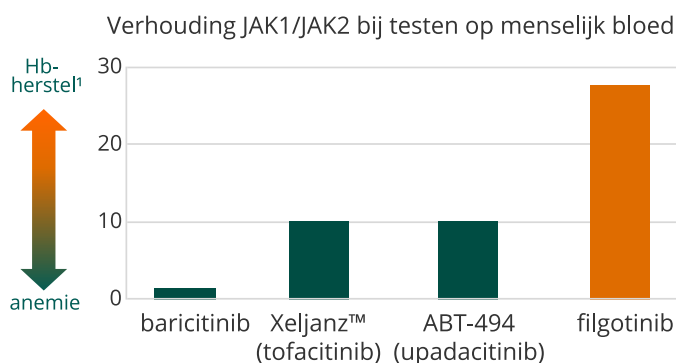
Filgotinib is een selectieve JAK1-remmer, mogelijk best-in-class

Op grond van resultaten van onze Fase 2 studies denken wij dat filgotinib een veelbelovend kandidaatmedicijn is voor de behandeling van reuma, de ziekte van Crohn, en mogelijk ook andere ontstekingsziekten. We hebben met Gilead een exclusieve samenwerkingsovereenkomst gesloten om filgotinib voor meerdere ziekten te ontwikkelen en te commercialiseren. Volgens de voorwaarden van deze overeenkomst is Gilead primair verantwoordelijk voor de ontwikkeling en het verkrijgen van de officiële goedkeuring voor het in licentie gegeven product. Wij worden geacht op verzoek van Gilead redelijke inspanningen te leveren om Gilead bij bepaalde ontwikkelactiviteiten bij te staan. Gilead is in 2016 Fase 3 programma's gestart voor reuma en de ziekte van Crohn, en een Fase 2b/3 programma in CU.

Ons filgotinib-programma voor reuma

Reuma is een chronische auto-immuunziekte waar in de VS en Europa 2,9 miljoen mensen aan lijden waarvan er ca. 1,5 miljoen met biologicals worden behandeld. Reuma wordt gekenmerkt door ontsteking en degeneratie van de gewrichten. 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. Volgens GlobalData bedroeg de omzet in reumamedicijnen op de tien grootste zorgmarkten in 2015 \$19,5 miljard, waarbij de huidige markt wordt gedomineerd door injecteerbare, biologische geneesmiddelen. Biologicals, grotendeels TNF-therapieën, moeten worden geïnjecteerd en worden vaak na verloop van tijd minder effectief, zodat er nog altijd sprake is van een aanzienlijke onbeantwoorde behoefte ten aanzien van werkzaamheid, veiligheid en gebruiksgemak van bestaande therapieën.

Er zijn inmiddels nieuwe orale geneesmiddelen gericht op JAK-signalering (januskinase) in opkomst voor de behandeling van ontstekingsziekten. JAK-remmers worden echter in verband gebracht met een aantal bijwerkingen, waaronder afwijkingen in de gehalten aan *low-density lipoprotein* (LDL), cholesterol, rode bloedcellen en *natural-killer* cellen (NK-cellen). We hebben in een test met menselijk bloed aangetoond dat filgotinib selectiever is voor JAK1 dan andere ons bekende JAK-remmers die ofwel zijn goedgekeurd voor verkoop of in klinische ontwikkeling zijn. Filgotinib laat een 30-voudige selectiviteit voor JAK1 ten opzichte van JAK2 zien. We denken dat de hoge selectiviteit van filgotinib voor JAK1 ten opzichte van JAK2 en JAK3, mogelijk voor een positief werkzaamheidsprofiel en een beter veiligheidsprofiel zal zorgen.



¹ A Pardanani, et al, Leukemia (2013) 27, 1322-1327

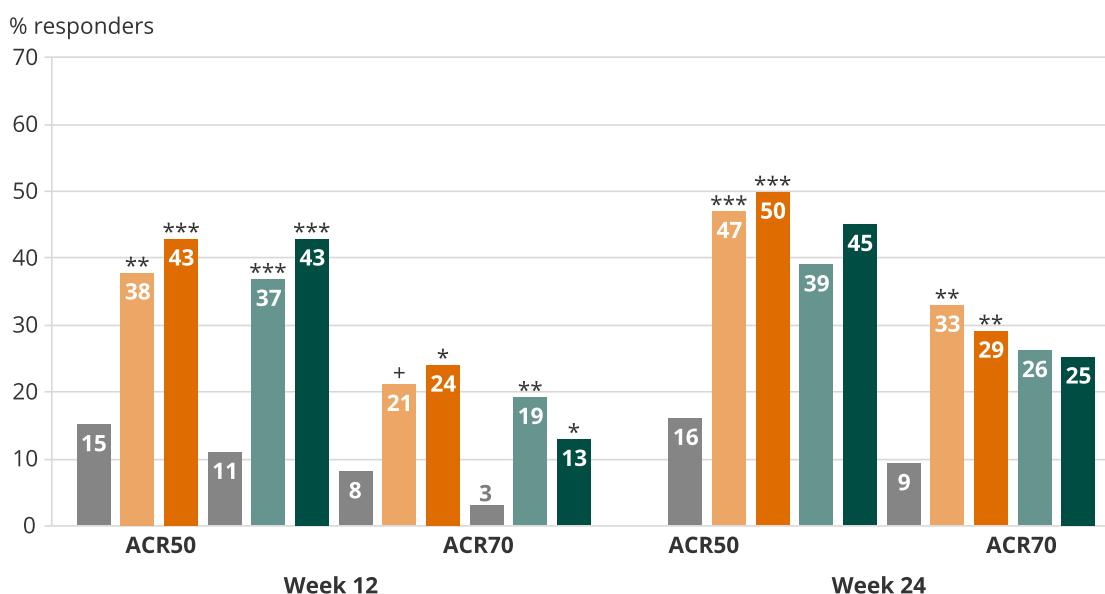


R&D

Ons klinische filgotinib-programma voor reuma

Klinische studies hebben tot dusver aangetoond dat filgotinib goed wordt verdragen, met verbetering van de atherogene cholesterol index en afwezigheid van anemie, en een sterke activiteit vertoont bij de behandeling van reuma. Wij geloven bovendien dat filgotinib door de eenmaal daagse orale dosering en het lage risico op interacties met andere medicijnen, voor de patiënt gebruiksvriendelijk kan zijn.

In 2015 hebben we na 24 weken behandeling verslag gedaan van de definitieve resultaten van de klinische Fase 2b studies DARWIN 1 en DARWIN 2, gericht op de bepaling van het dosisbereik. Beide studies waren dubbelblind, placebogecontroleerd gedurende 24 behandelingsweken bij patiënten met matige tot ernstige reuma en een ontoereikende respons op methotrexaat. DARWIN 1 (594 patiënten) betrof de evaluatie van filgotinib als aanvulling op methotrexaat, eenmaal daags en tweemaal daags toegediend in drie dagelijkse dosisniveaus. DARWIN 2 (283 patiënten) betrof de evaluatie van filgotinib als eenmaal daagse monotherapie in drie dosisniveaus. In beide studies zijn de primaire eindpunten bereikt (ACR20). Onderstaande figuur toont de ACR50- en ACR70-scores in week 12 en 24 voor 100 en 200 mg eenmaal daags in zowel DARWIN 1 als DARWIN 2:



+: $p < 0,10$; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$

100 mg eenmaal daags DARWIN 1
 200 mg eenmaal daags DARWIN 1
 100 mg eenmaal daags DARWIN 2
 200 mg eenmaal daags DARWIN 2
 Placebo (geen placebo DARWIN 2 W24)

Over het algemeen bleek er in DARWIN 1 geen statistisch relevant verschil tussen een- en tweemaal daagse inname. Beide studies lieten een snel intredende activiteit zien, vanaf week één voor ACR- en DAS8-scores (CRP). In DARWIN 1 (200 mg tweemaal daags) en DARWIN 2 (100 mg eenmaal daags) bereikte tot 50% van de patiënten lage ziekteactiviteit of remissie. Met de eenmaal daagse doses (100 mg en 200 mg) werden over het algemeen vergelijkbare activiteitsniveaus bereikt.

In beide studies lieten de veiligheidsgegevens een vergelijkbaar veelbelovendheid profiel zien. In beide studies is in de dosisgroepen inclusief placebo 3,9% van de patiënten om veiligheidsredenen voortijdig met de behandeling gestopt. Patiënten die ernstige behandelingsgerelateerde ongewenste voorvallen meldden (2,5%), waren in DARWIN 1 gelijk verdeeld over de doseringsgroepen, inclusief de placebogroep. Bij zes patiënten werden serieuze infecties vastgesteld, inclusief één overlijden tijdens actieve behandeling in de tweede helft van de studie. De Data Safety Monitoring Board zag daarin geen reden om de studie te onderbreken of stop te zetten. Er werden geen opportunistische infecties gerapporteerd. Evenredig verdeeld over de placebo- en filgotinibgroepen

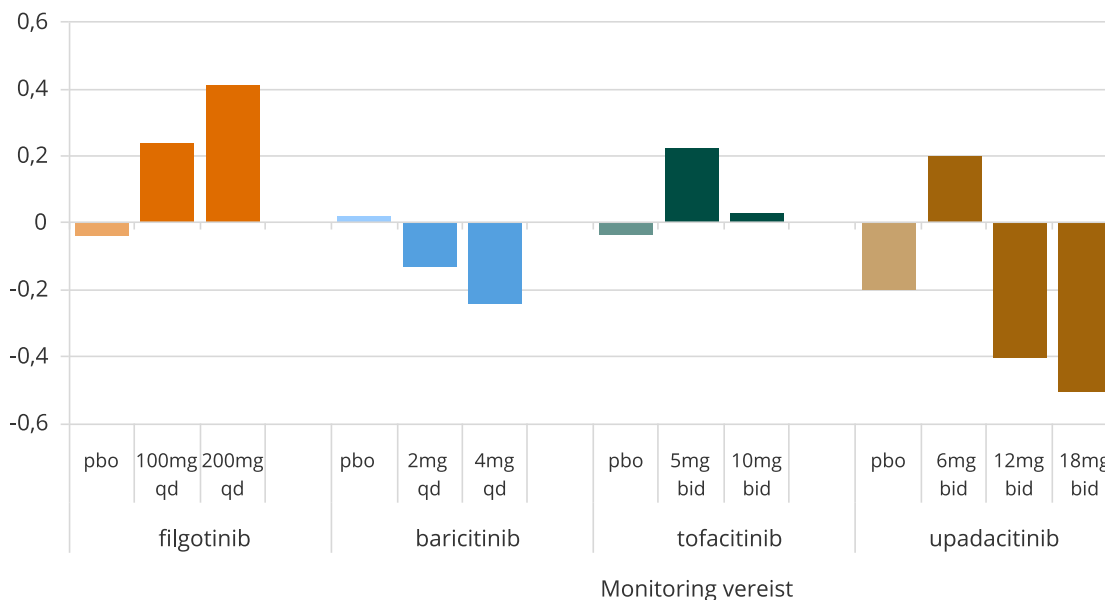


kwam bij vijf patiënten herpes zoster voor. In DARWIN 2 was sprake van een hoger percentage van voortijdige beëindiging vanwege veiligheid voor placebo (5,6%) gedurende de eerste 12 weken van de studie vergeleken met patiënten die tot aan week 24 met filgotinib werden behandeld (2,5%). De incidentie van ernstige en niet-ernstige behandelingsgerelateerde ongewenste voorvallen was vergelijkbaar, evenredig verdeeld over de doseringsgroepen inclusief placebo. Een hoger percentage van infecties werd geobserveerd in filgotinib (19% in 24 weken) vergeleken met placebo (10% tot aan 12 weken), met gelimiteerde serieuze infecties (1,4% van filgotinib-patiënten). In DARWIN 2 was geen sprake van maligniteiten, tuberculose, ernstig hartfalen, opportunistische infecties of overlijden.

Op basis van preklinische resultaten mochten mannelijke proefpersonen in DARWIN 1 en 2 in de VS van de FDA geen hogere dosis dan 100 mg gebruiken. In DARWIN 1 en 2 buiten de VS werden derhalve mannelijke geslachtshormonen gemonitord bij mannelijke patiënten die de dosering van 200 mg kregen. In geen van beide studies werden klinisch significante veranderingen in, noch stopzettingen omwille van, bloedconcentraties van mannelijke geslachtshormonen vastgesteld.

Overeenkomstig de eigenschappen van een selectieve JAK1-remmer leidde behandeling met filgotinib tot een stijging van hemoglobine (DARWIN 1 tot 0,5 g/dL, of een stijging van 4% ten opzichte van de beginwaarde; DARWIN 2 tot 0,4 g/dL, of een stijging van 3,6% ten opzichte van de beginwaarde). In DARWIN 1 namen alle lipidefracties, inclusief HDL en LDL, toe, waarbij HDL het sterkst toenam. In DARWIN 2 was sprake van vergelijkbare toenames van LDL en HDL. Neutrofielwaarden bleven stabiel na een eerste daling tot rond het midden van het normale bereik in week vier. In geen van beide studies had de behandeling met filgotinib enig effect op lymfocyten of leverenzymen.

De verbetering van de hemoglobineconcentratie door filgotinib waarvan in DARWIN 1 en 2 sprake was, is mogelijk een onderscheidend kenmerk ten opzichte van andere JAK-remmers in reumastudies:

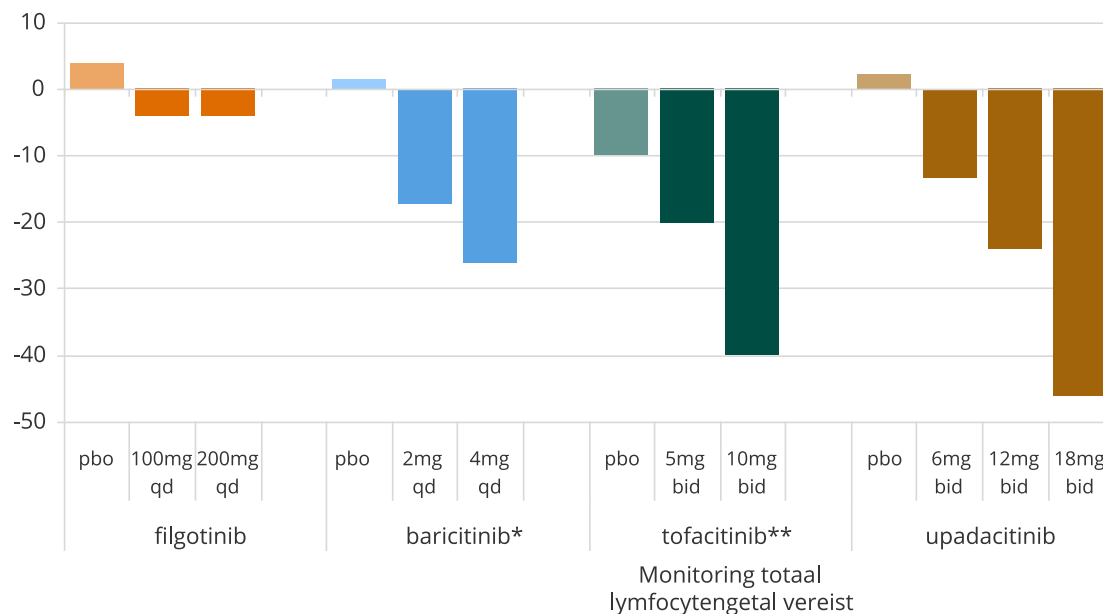


NB: gegevens vanuit afzonderlijke, niet door de onderneming uitgevoerde RA-onderzoeken. **filgotinib** – Westhovens et al, en Kavanaugh et al, ARD 2016; **baricitinib** – Dougados et al, Annrheumdis 2016, RA-BUILD; **tofacitinib** – inlichtingsdocument mei 2012 van FDA AdComm; **upadacitinib** – Genovese et al A&R 2016 BALANCE 2.



R&D

Het feit dat filgotinib in DARWIN 1 en 2 geen effect had op het gehalte aan NK-cellen, is mogelijk een onderscheidend kenmerk ten opzichte van andere JAK-remmers in reumastudies:



NB: gegevens vanuit afzonderlijke, niet door de onderneming uitgevoerde RA-onderzoeken. **filgotinib** – Westhovens et al, and Kavanaugh et al, ARD 2016; **baricitinib** – *Dougados et al, Annrheumdis 2016, RA-BUILD en Tanaka EULAR 2016 samenvatting RA-BEAM; **tofacitinib** – Van Vollenhoven samenvatting 2013, ** mediaan CFB in W6; **upadacitinib** – Genovese et al A&R 2016 BALANCE 2.

Van de deelnemers aan de DARWIN 1 of DARWIN 2 studie heeft 98% van de in aanmerking komende patiënten gekozen voor deelname aan de DARWIN 3 vervolgstudie. DARWIN 3 is een op veiligheid en werkzaamheid gerichte multicenter, open-label, langlopende vervolgstudie met patiënten die ofwel DARWIN 1 ofwel DARWIN 2 hebben afgerond. Alle patiënten zijn de studie begonnen op dezelfde dosis – ofwel eenmaal daags 200 mg of tweemaal daags 100 mg (behalve mannen in de Amerikaanse centra van de studie, zij krijgen een maximale dosis van 100 mg per dag) – afhankelijk van het innameschema tijdens de voorgaande studie. DARWIN 1-patiënten blijven een combinatie gebruiken van filgotinib en MTX.

FINCH Fase 3 programma met filgotinib voor reuma

In augustus 2016 is onze samenwerkingspartner Gilead gestart met het wereldwijde Fase 3 programma FINCH, gericht op de werkzaamheid en veiligheid van eenmaal daagse doses filgotinib van 100 mg en 200 mg bij patiëntpopulaties met reuma, uiteenlopend van patiënten in een vroeg stadium tot patiënten die met biologics zijn behandeld.

FINCH 1 is een 52 weken durende, gerandomiseerde, placebo- en adalimumab-gecontroleerde studie in combinatie met methotrexaat (MTX) bij naar verwachting 1.650 patiënten die onvoldoende reageren op MTX. Het primaire eindpunt is ACR20 in week 12. De studie omvat tevens een radiografieonderzoek in week 24 en 52.

FINCH 2 is een 24 weken durende, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met naar verwachting 423 patiënten die worden behandeld met conventionele ziektemodificerende antireumata (cDMARD) die onvoldoende reageren op behandeling met biologics. Het primaire eindpunt is ACR20 in week 12.

FINCH 3 is een 52 weken durende gerandomiseerde studie, bij naar verwachting 1.200 niet eerder met MTX behandelde patiënten, naar filgotinib in combinatie met MTX en naar filgotinib als monotherapie. Het primaire eindpunt is ACR20 in week 24. Er wordt ook radiografisch onderzoek verricht om de progressie te bepalen.

Gilead zal gelijktijdig met alle Fase 3 programma's met filgotinib een speciale studie uitvoeren naar de veiligheid bij mannen. Deze studie zal patiënten met reuma, de ziekte van Crohn en CU insluiten.



Inflammatoire darmziekten

Ons filgotinib-programma voor inflammatoire darmziekten (IBD)

IBD (*inflammatory bowel diseases*) omvat de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa (CU). We hebben in een Fase 2 studie met filgotinib bij ziekte van Crohn hoge activiteit en een gunstig veiligheidsprofiel vastgesteld. Op grond van het profiel dat we in deze studie met ziekte van Crohn-patiënten hebben waargenomen, denken wij dat dit kandidaatmedicijn ook actief en verdraagbaar zou kunnen zijn in studies met CU-patiënten. In de VS en Europa lijden circa 2 miljoen mensen aan IBD (waarvan er ca. 0,5 miljoen worden behandeld met biologicals). Volgens GlobalData vertegenwoordigt de markt voor IBD-geneesmiddelen op dit moment een waarde van \$9 miljard. De huidige behandelingen worden gedomineerd door anti-TNF-middelen. Nieuwe biologische middelen worden iets vaker gebruikt als tweedelijnsbehandeling.

Bij de ziekte van Crohn veroorzaakt een chronische ontsteking in het maagdarmkanaal afwisselende fases van opflakkingen en remissie. Op dit moment treedt bij slechts 10% van de ziekte van Crohn-patiënten langdurige klinische remissie op. Er zijn geen zeer effectieve orale geneesmiddelen goedgekeurd voor de ziekte van Crohn en net als bij reumatoïde artritis wordt de behandeling gedomineerd door injecteerbare, biologische behandelingen, waaronder anti-TNF-therapieën. Anti-TNF-middelen hebben de behandeling van ziekte van Crohn verbeterd. Niet alle patiënten reageren echter op deze middelen en per jaar wordt in placebogecontroleerde studies melding gemaakt van secundair responsverlies bij maximaal 50% van de patiënten. Met de bestaande behandelingen blijft er sprake van een aanzienlijke onbeantwoorde nood. Deregulering van de JAK-signalering wordt ook in verband gebracht met de ziekte van Crohn en wij denken dat de hoge selectiviteit van filgotinib dit middel tot een bijzonder aantrekkelijke kandidaat maakt voor de behandeling van de ziekte van Crohn. Door remming van JAK1 en niet van JAK2, zouden ongewenste bijwerkingen als bloedarmoede kunnen worden voorkomen. Het uitblijven van bloedarmoede is van groot belang voor IBD-patiënten, bij wie regelmatig sprake is van fecaal bloedverlies.

Toegenomen activiteit en aandacht van farmaceutische bedrijven heeft geleid tot meer klinische studies naar orale geneesmiddelen voor de ziekte van Crohn. AbbVie is bezig met een Fase 2-studie met upadacitinib (pan-JAK-remmer) waarvan de resultaten in 2017 worden verwacht. Celgene heeft een Fase 1b studie aangekondigd met GED-0301 (SMAD-7), dat vroegtijdige activiteit maar beperkte endoscopische verbetering vertoonde. Celgene doet ook onderzoek naar ozanimod (S1P 1- en -5-receptormodulator) voor de ziekte van Crohn in een Fase 2 studie, waarvan de resultaten in 2017 worden verwacht. Pfizer heeft na twee Fase 2 studies aangekondigd dat Xeljanz (pan-JAK-remmer) niet verder zal worden ontwikkeld voor de ziekte van Crohn.

Ons klinische programma met filgotinib voor de ziekte van Crohn

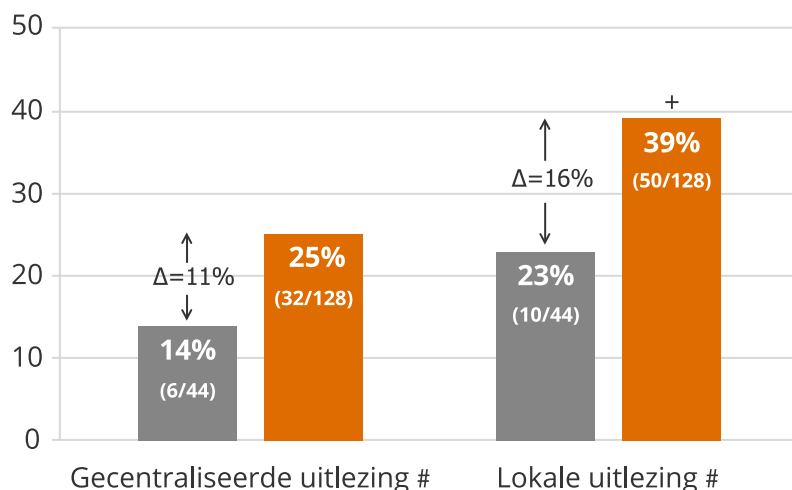
Onze FITZROY Fase 2 studie (174 patiënten) betrof een evaluatie van filgotinib eenmaal daags vergeleken met placebo bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Crohn en verzwering van het darmslijmvlies. Ingeschreven patiënten waren ofwel naïef voor, of vertoonden geen reactie op, anti-TNF-middelen. FITZROY was de eerste studie in de ziekte van Crohn waarin bij aanvang endoscopische bevestiging van laesies en tevens een placebocontrole bij de endoscopie vereist was. De studie bestond uit twee delen, elk met een duur van 10 weken: in het eerste deel werden de veiligheid en werkzaamheid van filgotinib 200 mg eenmaal daags onderzocht, vergeleken met placebo; het tweede deel betrof een verkennend observatieonderzoek van de gedurende 20 weken voortgezette behandeling. De FITZROY-studie heeft het primaire eindpunt van klinische remissie na 10 weken bereikt: het percentage patiënten bij wie de CDAI-score (Crohn's Disease Activity Index) lager was dan 150 was statistisch gezien significant hoger bij de met filgotinib behandelde patiënten (47%) dan bij patiënten die een placebo kregen (23%). Het percentage patiënten bij wie sprake was van een klinische respons van 100 punten (60%) was ook significant vergeleken met de placebogroep (41%). Ook verbetering in de kwaliteit



R&D

van leven, histopathologie, endoscopisch onderzoek en biomarkers van ontstekingsactiviteit werden in week 10 waargenomen. De algehele gemiddelde verandering van de histopathologiescores in week 10 voor met filgotinib behandelde patiënten (-3,5) t.o.v. placebo (-0,6) vertoonde een significant verschil, waarmee de klinische respons in de weefsels van patiënten werd bevestigd. Er waren meer met filgotinib behandelde patiënten bij wie sprake was van >50% verbetering van de in SES-CD-scores (endoscopie) vergeleken met placebo in week 10:

% deelnemers



+: $p < 0,10$

#: Alleen gebruikmakend van segmenten die zowel op baseline als in week 10 zijn bekeken (overeenkomstige segmenten)

■ Placebo ■ 200 mg

Vermeire *et al.*, The Lancet, 2016

De klinische respons bleef van week 10 t/m week 20 gehandhaafd. Patiënten in de placebogroep bij wie in de eerste tien weken geen respons optrad, kregen in de tweede tien weken 100 mg filgotinib en vertoonden verbetering in klinische remissie gedurende het tweede deel van de studie.

Over het algemeen blijkt uit de FITZROY studie na 20 weken behandeling, dat filgotinib een gunstig veiligheidsprofiel laat zien, overeenkomstig de DARWIN-studies in reumatoïde artritis. In FITZROY werd tevens een toename van hemoglobine waargenomen, zonder verschil tussen filgotinib en placebo. Er zijn geen opvallende veranderingen in neutrofielen of leverfunctietesten ten opzichte van de basiswaarden waargenomen.

Gilead is in november 2016 een Fase 3-studie (DIVERSITY) gestart met filgotinib in de ziekte van Crohn. De DIVERSITY Fase 3 studie onderzoekt de werkzaamheid en veiligheid van eenmaal daagse toediening van 100 mg en 200 mg filgotinib vergeleken met placebo bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Crohn, met inbegrip van patiënten bij wie eerdere antilichaamtherapie niet heeft gewerkt. Gilead zal circa 1.300 patiënten werven in de VS, Europa, Latijns-Amerika, Canada en Azië/Pacific. Mannen en vrouwen in de DIVERSITY studie worden gerandomiseerd voor placebo, 100 mg of 200 mg filgotinib. In de VS kunnen mannen 200 mg krijgen als bij hen na ten minste één anti-TNF en vedolizumab – een monoklonaal anti-integrine antilichaam op de markt gebracht door Takeda – geen respons optrad.

In maart 2017 is Gilead met twee nieuwe Fase 2 studies met filgotinib in de ziekte van Crohn gestart, in de dunne darm en bij fistelvorming.



Ons klinische programma met filgotinib voor CU

Colitis ulcerosa leidt tot verzwering en ontsteking van het colon en rectum. In tegenstelling tot de ziekte van Crohn veroorzaakt CU alleen ontstekingsbeschadigingen in het colon en rectum. Hoewel de introductie van anti-TNF-biologicals de behandeling van sommige patiënten heeft verbeterd, treedt bij slechts 33% van de patiënten langdurige remissie op en gaat bij veel patiënten de behandelingsrespons na verloop van tijd verloren. De medische nood aan een betere werkzaamheid is hoog en deze kan waarschijnlijk worden gerealiseerd door middel van een nieuw werkingsmechanisme.

Toegenomen activiteit en aandacht van potentiële concurrenten heeft geleid tot meer klinische studies naar orale geneesmiddelen voor CU. Pfizer heeft activiteit aangetoond met Xeljanz (pan-JAK-remmer) in Fase 3-studies voor CU en heeft een goedkeuringsaanvraag ingediend. AbbVie is bezig met een Fase 2 studie met upadacitinib (pan-JAK-remmer) waarvan de resultaten in 2017 worden verwacht. Celgene doet onderzoek naar ozanimod (S1P 1- en -5-receptormodulator) in Fase 3 en GED-0301 (SMAD-7) in Fase 2 voor CU.

Gilead is in december 2016 gestart met de Fase 2b/3 SELECTION studie met filgotinib in CU. SELECTION onderzoekt de werkzaamheid en veiligheid van eenmaal daagse toediening van 100 mg en 200 mg filgotinib vergeleken met placebo bij patiënten met matige tot ernstige CU, met inbegrip van patiënten bij wie eerdere antilichaamtherapie niet heeft gewerkt. Gilead zal circa 1.300 patiënten in de VS, Europa, Latijns-Amerika, Canada en Azië/Pacific werven. De Fase 2b/3 SELECTION studie in CU omvat een futiliteitsanalyse; dit is het Fase 2b gedeelte van deze geïntegreerde Fase 2b/3 studie. Mannen en vrouwen in de SELECTION studie worden gerandomiseerd voor placebo, 100 mg of 200 mg filgotinib. In de VS kunnen mannen 200 mg krijgen als bij hen na ten minste één anti-TNF en vedolizumab geen respons optrad.

Ons programma voor cystic fibrosis

Cystic fibrosis (CF), ook bekend als taaislijmziekte of mucoviscidose, is een zeldzame, levensbedreigende genetische ziekte die de longen en het spijsverteringsstelsel aantast. Over de hele wereld zijn er 80.000 mensen met CF, waarvan ongeveer 30.000 in de Verenigde Staten. Bij CF-patiënten is het CFTR-gen (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) defect. Dit gen codeert voor het eiwit dat het transport van chloride-ionen door het celmembraan regelt. CF-patiënten worden ingedeeld aan de hand van de specifieke mutatie van het CFTR-gen waarvan bij hen sprake is. De Klasse II-mutatie is aanwezig bij circa 90% van de CF-patiënten, en Orkambi³ is de enige goedgekeurde behandeling voor de onderliggende oorzaak van CF bij deze mutatie. Kalydeco is een ziektemodificerende behandeling voor Klasse III-mutaties, waarvan bij 4% van alle CF-patiënten sprake is. De markt voor CF-therapieën is van aanzienlijke omvang en blijft groeien. Volgens Vertex zijn in 2016 circa 9.000 patiënten met Vertex-medicijnen behandeld en Vertex verwacht dat dit aantal in de periode tot 2024 zal groeien naar circa 75.000 patiënten. De gecombineerde omzet van Kalydeco en Orkambi bedroeg in 2016 circa \$1,7 miljard.

Ondanks de goedkeuring van Kalydeco en Orkambi, is er behoefte aan betere geneesmiddelen die tot een verbeterde longfunctie voor het grootste deel van de patiënten leiden. Hoewel veel pediatrische patiënten een normale longfunctie hebben bij de diagnose, zijn artsen algemeen van mening dat het vroeg starten met behandelen voordelen voor de patiënt heeft door het vertragen van de achteruitgang van de longfunctie.

Twee soorten ziektemodificerende CFTR-modulatoren staan momenteel in de belangstelling bij ontwikkelaars van CF-medicijnen. 'Potentiator'-moleculen zijn erop gericht om door activering van CFTR de stroom van ionen te herstellen door de kanaalopening te beïnvloeden. 'Corrector'-moleculen zijn erop gericht om de verstoring in de vouwing van het CFTR-eiwit te corrigeren en sterkere expressie aan het celoppervlak mogelijk te maken.

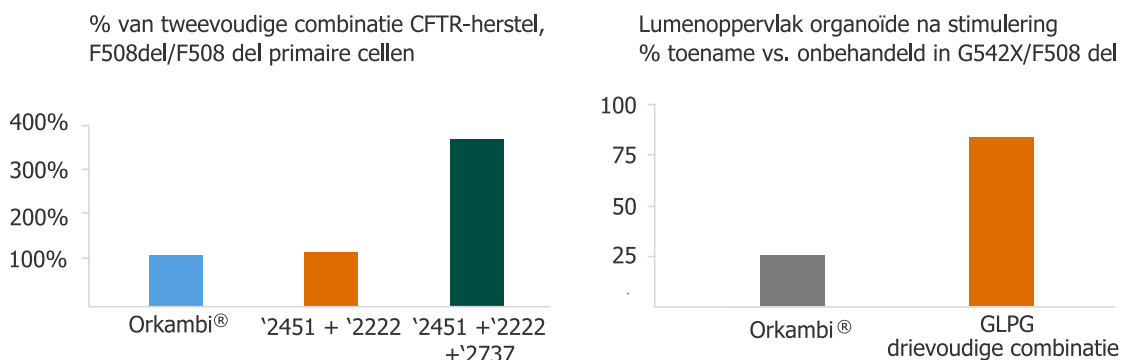
³ Orkambi wordt door Vertex Pharmaceuticals op de markt gebracht.



R&D

Om voor de grootste groep patiënten met de Klasse II-mutatie en andere mutaties de CFTR-functie wezenlijk te verbeteren denken wij dat een combinatie van medicijnen nodig is, bestaande uit een potentiator en twee nieuwe correctoren (die wij C1 en C2 noemen).

In preklinische studies met cellulaire modellen is consequent waargenomen dat combinaties van potentiator met C1- en C2-correctoren de CFTR-functie in longepitheelcellen en – organoïden van Klasse II-, III-, en IV-patiënten, zowel homozygoot als heterozygoot voor F508del, kunnen herstellen tot een vrijwel gezonde toestand:



Deze resultaten wijzen op een overtuigende therapeutische optie voor deze patiënten. Wij denken op grond van deze *in vitro*-resultaten dat onze CF-combinatietherapie een antwoord kan zijn op de on vervulde medische nood bij zowel homozygote als heterozygote Klasse II-patiënten.

Wij willen daarom medio 2017 een evaluatie starten van een CF-therapie met eenmaal daagse orale toediening van deze drievoudige combinatie. In 2017 worden ook nog andere studies met nieuwe CF-moleculen gepland. We hebben een portfolio ontwikkeld van 'lead'- en 'follow-on'-moleculen waaruit we de beste potentiator- en correctormoleculen voor onze drievoudige combinatietherapie kunnen selecteren:

Preklinisch	Fase 1	Fase 2	Status
potentiator '1837			Fase 2-resultaten ✓
potentiator '2451			Fase 1 met '2222 ✓
potentiator '3067			Start fase 1: ✓
C1-corrector '2222			Start fase 2: ✓
C1-corrector '2851			Start fase 1: H2 '17
C2-corrector '2737			Fase 1 met '2222/'2451 H1 '17
C2-corrector '3221			Start fase 1: H2 '17

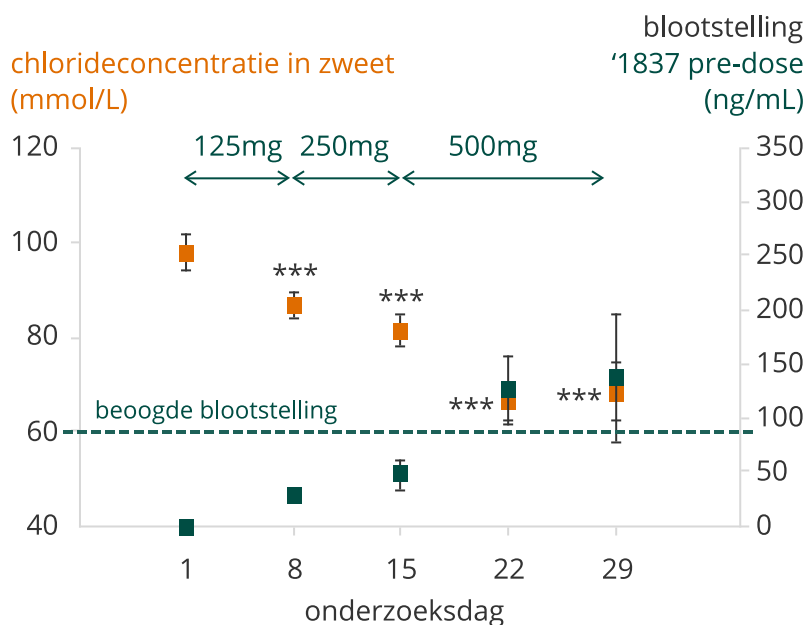


Ons klinische programma voor CF

Ons meest geavanceerde kandidaatmedicijn, potentiator GLPG1837, is de eerste potentiator sinds Kalydeco die vergelijkbare resultaten laat zien bij G551D-patiënten, namelijk in de Fase 2a studie SAPHIRA 1, eind 2016.

SAPHIRA 1 was een open-label studie van drie GLPG1837-doses bij 26 patiënten met de G551D mutatie. Van deze patiënten volgden er bij de screening 25 een stabiele Kalydeco-behandeling, die instemden met een uitwasperiode van een week voor aanvang van de behandeling met GLPG1837. Eén patiënt was Kalydeco-naïef. Alle proefpersonen kregen gedurende zeven dagen tweemaal daags 125 mg GLPG1837, direct gevolgd door tweemaal daags 250 mg gedurende zeven dagen en daarna tweemaal daags 500 mg gedurende 14 dagen.

Er werd een statistisch significante dosisafhankelijke afname van de chlorideconcentratie in het zweet waargenomen. Bij de tweemaal daagse dosis van 500 mg nam de chlorideconcentratie in het zweet af van een gemiddelde waarde van 98 mmol/L op uitgangsniveau tot 66 mmol/L ($p < 0,0001$). Voor patiënten bij wie sprake was van overschrijding van de voorspelde streefwaarde veranderde de chlorideconcentratie van een gemiddelde waarde van 94 mmol/L op uitgangsniveau naar 52 mmol/L. Onderstaande figuur toont de veranderingen in de chlorideconcentratie in het zweet bij toenemende, aan de dosis voorafgaande blootstellingen van GLPG1837 in bloedplasma van SAPHIRA 1 bij G551D-patiënten, die voorafgaand aan de GLPG1837-behandeling een uitwasperiode voor Kalydeco hadden ondergaan.



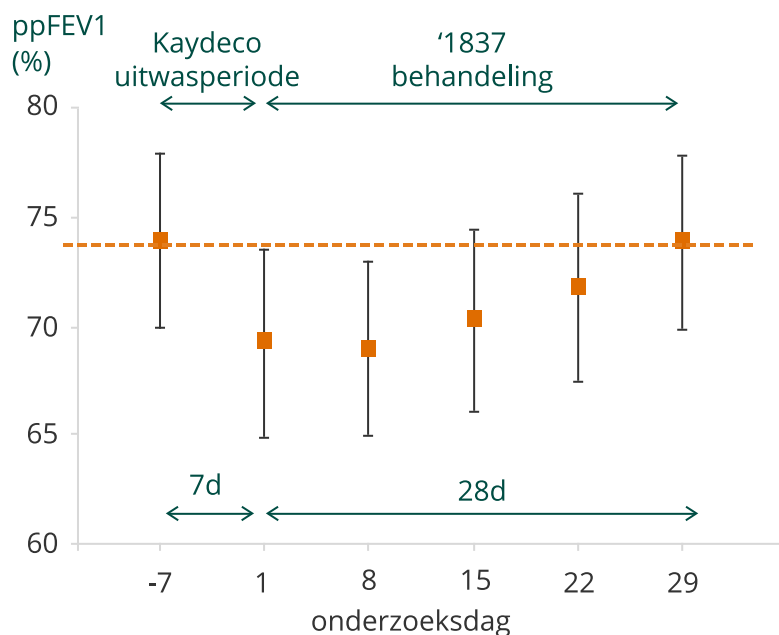
*** $p < 0,001$

Voor '1837 worden alle blootstellingsmetingen verricht voorafgaand aan de dosisescalatie, behalve op dag 22 en 29, waarop geen escalatie plaatsvindt. Op deze dagen wordt de '1837-concentratie gemeten voorafgaand aan de inname van de eerste dagelijkse dosis.

25 patiënten volgden voorafgaand aan deze studie een stabiele Kalydeco-behandeling. Bij deze patiënten bedroegen de procentuele voorspelde FEV1-waarden (ppFEV1) gemiddeld 74% (voorafgaand aan de Kalydeco-uitwasperiode). De uitwasperiode van een week leidde tot een gemiddelde afname van de absolute ppFEV1-waarde van 5,4%. Aan het einde van de behandeling met GLPG1837 waren de ppFEV1-waarden terug op het niveau van vóór de Kalydeco-uitwasperiode. Onderstaande figuur illustreert dit herstel van de ppFEV1-waarden na de uitwasperiode en na behandeling met GLPG1837 in SAPHIRA 1:



R&D



Over het algemeen werd GLPG1837 in SAPHIRA 1 goed verdragen en waren de waargenomen behandelingsgerelateerde ongewenste voorvallen in hoofdzaak licht of matig van ernst, en kenmerkend voor een populatie van CF-patiënten. Eén patiënt brak de deelname af in verband met een toename van non-cardiaal creatinefosfokinase.

Wij geloven dat SAPHIRA 1 een klinische validatie van onze *in vitro*-systemen is en dat dit het vertrouwen in onze methode versterkt om een drievoudige combinatietherapie te realiseren.

We zijn in mei 2016 een Fase 1 studie gestart voor een tweede kandidaat potentiator: GLPG2451. De *follow-on* potentiator GLPG3067 zit op dit moment Fase 1. Het doseringsprofiel van GLPG1837 is tweemaal daags; GLPG2451 kan mogelijk eenmaal daags worden gedoseerd.

We hebben in juni 2016 gemeld dat GLPG2222, de eerste vroeg bindende (C1-)corrector, gunstige veiligheids- en verdraagbaarheidskenmerken vertoonde in Fase 1 studies met gezonde vrijwilligers. GLPG2222 is getest in enkelvoudige oplopende doses tot 800 mg en in meervoudige oplopende doses tot 600 mg tweemaal daags gedurende 14 dagen in een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie. Het kandidaatmedicijn werd goed verdragen en er werden voor het bestudeerde dosisbereik geen veiligheidssignalen waargenomen. De opname van GLPG2222 verliep snel en gunstig. De farmacokinetiek van GLPG2222 ondersteunt het toepassen van eenmaal daagse dosering in de verdere ontwikkeling. Wij denken dat GLPG2222 een goede kans maakt geselecteerd te worden voor de eerste drievoudige combinatietherapie in 2017. GLPG2222 zal gedurende het jaar verder klinisch worden onderzocht om inzicht te krijgen in de dosering voor de drievoudige combinatie, onder meer in een in januari 2017 gestarte Fase 2 studie bij Klasse III-patiënten die Kalydeco gebruiken. In februari 2017 zijn we met het doseren van de eerste vrijwilliger met een combinatie van GLPG2222 en GLPG2451 gestart. In 2017 zal een Fase 1 studie naar *follow-on* C1-corrector GLPG2851 starten.

We zijn in november 2016 een Fase 1 studie gestart voor onze eerste late binding (C2-)corrector GLPG2737, de laatste component die nodig is voor een drievoudige combinatietherapie. Resultaten van die studie worden verwacht in het tweede kwartaal van 2017. We werken momenteel aan de ontwikkeling van *follow-on* C2-correctoren, waarvoor Fase 1 naar verwachting in 2017 zal worden gestart.



Onze programma's voor IPF

IPF is een chronische, onomkeerbaar progressieve fibrotische afwijking in de longen, die vooral voorkomt bij volwassenen boven de 40 jaar. Volgens GlobalData zijn er in de VS en Europa circa 109.000 IPF-patiënten en op grond daarvan hebben de Europese autoriteiten de status van weesgeneesmiddel toegekend aan ons kandidaatmedicijn GLPG1690 voor deze indicatie. We zijn van plan om die status ook in de VS aan te vragen voor ons kandidaatmedicijn voor IPF. De klinische vooruitzichten van patiënten met IPF zijn slecht: na diagnose is de mediane overleving twee tot vier jaar. Op dit moment is er nog geen medicijn dat IPF kan genezen. De medische behandelstrategie is erop gericht om de progressie van de ziekte te verminderen en de kwaliteit van leven te verbeteren. Longtransplantatie kan voor bepaalde patiënten, bij wie de ziekte progressief is en wanneer sprake is van minimale comorbiditeiten, een optie zijn.

Regelgevende instanties hebben Esbriet^{®4} en Ofev^{®5} goedgekeurd voor de behandeling van milde tot matige IPF. Van beide middelen is aangetoond dat ze de mate van functionele achteruitgang in IPF vertragen en ze worden wereldwijd steeds meer gezien als standaardbehandeling. De gecombineerde omzet uit beide middelen bedroeg in 2016 wereldwijd \$1,1 miljard, waarvan 74% in de VS. De toelating tot de markt is een geweldige doorbraak voor IPF-patiënten. Helaas verbeteren de medicijnen de longfunctie niet en gaat de progressie van de ziekte bij de meeste patiënten verder. Bovendien zijn de bijwerkingen van deze medicijnen aanzienlijk (zoals diarree en abnormale leverfunctietest-afwijkingen met Ofev, misselijkheid en uitslag met Esbriet). Er blijft een grote onbeantwoorde medische behoefte zolang IPF veel ziekte- en sterftegevallen veroorzaakt. GlobalData schat dat de wereldwijde omzet uit goedgekeurde IPF-medicijnen in 2022 zal zijn gestegen naar bijna \$2,4 miljard.

GLPG1690 is een krachtige en selectieve remmer van autotaxine (ATX) en volledig eigendom van Galapagos. We hebben ATX geïdentificeerd als een mogelijke *target* voor IPF, nadat deze *target* met een ontstekings-assay in ons *target discovery* platform was ontdekt. Farmacologische en translationele studies die andere partijen sindsdien hebben gepubliceerd, wijzen erop dat ATX ook een rol zou kunnen spelen in stofwisselingsziekten, artrosepijn, oncologie en longziekten. We hebben GLPG1690 geëvalueerd in een preklinisch longfibrosemodel (met bleomycine behandelde muizen) en de effecten geobserveerd op het terugbrengen van de fibrotische score, waarbij GLPG1690 numeriek hoger scoorde dan Esbriet.

In februari 2015 hebben we een Fase 1 studie met GLPG1690 afgerond, waarin we hebben aangetoond dat GLPG1690 in dagelijkse doses tot 1.000 mg goed wordt verdragen en een gunstig farmacokinetisch profiel vertoont. Bovendien bleek uit deze studie dat GLPG1690 de plasmaconcentratie van lysofosfatidinezuur (LPA) duurzaam kan verlagen, wat wijst op remming van ATX.

Op dit moment finaliseren we een Fase 2a studie (FLORA) onder IPF-patiënten, waarvoor het volledige aantal inschrijvingen is bereikt en waarvan de resultaten worden verwacht in de tweede helft van 2017. Deze gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie, waaraan maximaal 24 IPF-patiënten in 17 Europese centra deelnemen, evalueert een behandeling met 600 mg GLPG1690 gedurende 12 weken. De primaire doelen zijn het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van GLPG1690 bij IPF-patiënten. De beoogde remming wordt gemeten aan de hand van de LPA-concentratie in plasma en bronchoalveolaire lavagevloeistof, zowel op uitgangsniveau als gedurende de behandeling van 12 weken. Secundaire doelen zijn onder meer de evaluatie van longfunctie, veranderingen in IPF-biomarkers en kwaliteit van leven.

In juni 2016 hebben we een tweede kandidaatmedicijn – GLPG2938 – genomineerd, met een vooralsnog niet publiek gemaakt, tegen IPF gericht werkingsmechanisme. Dit kandidaatmolecuul zal naar verwachting in 2017 gereed zijn voor Fase 1 studies.

⁴ Esbriet (pirfenidon) is op de markt gebracht door Roche.

⁵ Ofev (nintedanib) is op de markt gebracht door Boehringer Ingelheim.



Ons artroseprogramma

Artrose, soms ook wel gewrichtsslijtage genoemd, is de meest voorkomende chronische gewrichtsaandoening. Artrose kan alle gewrichten aantasten maar komt het meest voor in de kleine gewrichten van de vingers, knieën, heupen, lage rug en nek en de basis van de duim en grote teen.⁶ Volgens GlobalData zal artrose in 2020 de op drie na meest voorkomende oorzaak van invaliditeit zijn. De gegevens over de algehele prevalentie van artrose zijn beperkt. GlobalData schat dat het aantal gestelde diagnoses zal groeien van circa 117 miljoen gevallen in 2016 naar circa 131 miljoen gevallen in 2024, waarbij het gaat om gevallen van artrose in handen, knieën en heupen (in volgorde van prevalentie).

In normale gewrichten is het uiteinde van elk bot bekleed met een stevig, rubberachtig materiaal: kraakbeen. Kraakbeen zorgt voor een zacht en glad oppervlak voor de beweging van het gewricht en het fungeert als buffer tussen de botten. Bij artrose wordt het kraakbeen afgebroken, wat leidt tot pijn, zwelling en problemen bij het bewegen. Naarmate de artrose verergert, kan ook het bot gaan degenereren en er kunnen zich zijdelingse uitsteeksels vormen aan het bot. Er kunnen kleine stukjes bot of kraakbeen losraken en in het gewricht gaan rondrijven. In het lichaam treedt een ontstekingsproces in, waarbij cytokines (proteïnes) en enzymen ontstaan die nog meer schade toebrengen aan het kraakbeen. In het eindstadium van artrose is er helemaal geen kraakbeen meer en wrijven de botoppervlakken direct tegen elkaar aan, wat tot gewrichtsschade en nog meer pijn leidt.⁶

Hoewel het op elke leeftijd kan voorkomen, komt artrose het meest voor bij mensen boven de 65. Veelvoorkomende risicofactoren omvatten obesitas, eerder gewrichtsletsel, overbelasting van het gewricht en zwakke dijbeenspieren. Bij één op de twee volwassenen zullen op enig moment symptomen van artrose in de knie ontstaan. Bij één op de vier volwassenen zullen vanaf het 85^e jaar symptomen van artrose in de heup ontstaan. Huidige behandelingen voor artrose omvatten gewichtsverlies, fysiotherapie, pijn- en ontstekingsremmende medicijnen, en operaties, allemaal gericht op het bestrijden van de symptomen van de ziekte. Op dit moment zijn voor artrose geen ziektemodificerende geneesmiddelen beschikbaar. In 2016 bedroeg de omzet uit medicijnen (generieke pijnstillers) voor artrosepatiënten circa \$4 miljard.

GLPG1972 beschikt over een nieuw werkingsmechanisme met een mogelijke toepassing in artrose en is door ons ontdekt binnen onze samenwerkingsovereenkomst met Servier, een Frans farmaceutisch bedrijf.

In juni 2016 hebben we bekendgemaakt dat GLPG1972, een *first-in-class* kandidaatmedicijn gericht op de behandeling van artrose, aantoonbaar veilig en goed verdraagbaar is bij gezonde vrijwilligers in een Fase 1 studie, waarbij het middel voor het eerst aan mensen is toegediend. In deze studie leidde toediening van GLPG1972 bij deze vrijwilligers binnen twee weken tot aan 60% verlaging van een biomarker voor afbraak van kraakbeen. In 2017 willen we een klinische Fase 1b studie met GLPG1972 bij patiënten uitvoeren in de VS, waar we de volledige commerciële rechten bezitten. De aanvullende gegevens die het lopende niet-klinische programma naar verwachting in het tweede kwartaal van 2017 zal opleveren, zullen onze samenwerkingspartner Servier naar verwachting in staat stellen een besluit te nemen over het al dan niet lichten van de optie om het molecuul in licentie te nemen voor verdere ontwikkeling in studies met artrosepatiënten buiten de VS.

⁶ Bron: website van Arthritis Foundation(arthritis.org)



Onze programma's voor atopische dermatitis

Atopische dermatitis (AtD), ook wel atopisch eczeem genoemd, is een chronische jeukende ontsteking van de huid die meestal in de vroege kindertijd ontstaat en vaak tot op volwassen leeftijd aanhoudt. AtD kan echter ook op volwassen leeftijd ontstaan. Volgens GlobalData kan de omzet uit AtD-therapieën op de zeven grootste zorgmarkten in 2016 oplopen tot \$4 miljard. Op deze markten is bij 35 miljoen patiënten de diagnose gesteld en worden 10 miljoen patiënten behandeld. De voornaamste kenmerken van AtD zijn aantasting van de huidbarrière en dysfunctie van het immuunsysteem, gepaard gaand met droge huid en ernstige pruritus (jeuk) die samenhangt met overgevoeligheid van de huid voor diverse omgevingsinvloeden. De pruritus kan leiden tot slaapgebrek, angst, depressie en beperking van het sociale leven, en wordt daarom beschouwd als de meest urgente therapeutische behoefte bij AtD. Generieke geneesmiddelen vormen de erkende behandelingsstandaard en omvatten de immunomodulatoren cyclosporine en mycofenolaatmofetil, alsmede plaatselijk toegediende geneesmiddelen. Er zijn op dit moment ziektemodificerende biologics in ontwikkeling.

MOR106 is een humaan monoklonaal antilichaam bedoeld om selectief aan te grijpen op IL-17C. IL-17C is een door ons ontdekt *target* dat aantoonbaar verschilt van andere leden van de IL-17-cytokinefamilie en een belangrijke en pro-inflammatoire rol speelt bij bepaalde huidaandoeningen. MOR106 is een krachtige remmer van de binding van IL-17C aan de receptor en remt daarmee de biologische activiteit van IL-17C.

MOR106 komt voort uit een strategische alliantie voor de ontdekking en gezamenlijke ontwikkeling tussen Galapagos en MorphoSys, waarbij beide ondernemingen hun eigen technologieën en expertise bijdragen.

Op dit moment evalueren we MOR106 in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase 1 studie ter evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid. Wat secundaire eindpunten betreft, richt de studie zich op de farmacokinetiek en mogelijke immunogeniciteit van MOR106.

Het eerste deel van de studie is uitgevoerd in één centrum met 56 gezonde vrijwilligers, waarbij via intraveneuze infusie toegediende, enkelvoudige oplopende doses werden geëvalueerd door vergelijking met een placebo. MOR106 vertoonde in deze lopende studie gunstige veiligheids- en FK-resultaten bij toediening aan gezonde vrijwilligers. Daarna is een onderzoek gestart van meerdere oplopende doses in vergelijking met placebo bij circa 24 patiënten met matige tot ernstige AtD in een aantal Europese centra. De resultaten van de volledige studie, met inbegrip van het deel met patiënten en de overige resultaten van het deel met gezonde vrijwilligers, worden in de tweede helft van 2017 verwacht.

In juni 2016 hebben we een tweede kandidaatmedicijn – GLPG2534 – genomineerd, met een vooralsnog niet publiek gemaakt, tegen AtD gericht werkingsmechanisme dat verschilt van de *target* van MOR106. Dit kandidaatmedicijn is volledig eigendom van Galapagos en is naar verwachting in 2017 gereed voor Fase 1 studies.