

Research & Development

in **ontstekingszie**

The image shows a 3D ball-and-stick model of a complex organic molecule, possibly a cannabinoid, rendered in white against a black background. The molecule features a central ring system with various side chains, including a long, branched alkyl chain and a carboxylic acid group. The text 'in ontstekingszie' is visible in the top right corner, with 'ontstekingszie' in a bold, white font.

Filgotinib, een selectieve JAK1-remmer met een veelbelovend profiel op het gebied van veiligheid en activiteit in ontstekingsziekten.



R&D

De Galapagos pijnlijn

Ons doel is om medicijnen met nieuwe werkingsmechanismen te ontdekken, ontwikkelen en voor te bereiden voor toekomstige commercialisatie, waarbij we ons richten op ziekten waarvoor een grote on vervulde medische nood bestaat. Onze pijnlijn omvat programma's uiteenlopend van onderzoeks- tot klinische Fase 3 studies naar ontstekingsziekten, fibrose, cystic fibrosis (CF), en andere ziekten. Ons *target discovery* platform is toepasbaar op uiteenlopende therapeutische gebieden. Van onze klinische programma's zijn de volgende in gevorderd stadium: filgotinib, momenteel in Fase 3 studies bij reumatoïde artritis (reuma) en de ziekte van Crohn (ZvC), in Fase 2/3 bij colitis ulcerosa (CU) en in Fase 2 bij een aantal andere ziekten; GLPG1690, onze volledig eigen autotaxineremmer, waarmee naar verwachting in 2018 de registratiestudies bij idiopathische longfibrose (IPF) zullen worden gestart; ons CF-portfolio van geneesmiddelen gericht op een drievoudige combinatietherapie voor 90% van de CF-patiënten, waarover we in 2018 tussentijdse resultaten willen uitbrengen van een eerste drievoudige combinatietherapie in een klinische Fase 2 studie; GLPG1972 voor artrose, waarvoor naar verwachting in 2018 de eerste dosering zal plaatsvinden in een mondiale Fase 2 studie met artrosepatiënten; en MOR106, waarvoor naar verwachting in 2018 de eerste dosering zal plaatsvinden in een Fase 2 studie met patiënten met eczeem. Het merendeel van deze programma's is gebaseerd op het remmen van *targets* die in beeld zijn gebracht door middel van ons *target discovery* platform.

We werken samen met Gilead aan filgotinib, met AbbVie aan CF, met Servier aan GLPG1972 en met MorphoSys aan MOR106. De volgende tabel geeft de voornaamste aspecten van onze ontwikkelingsprogramma's in begin 2018 weer:

Gebied	Preklinisch	F1	F2	F3
Filgotinib	 10+ indicaties geëvalueerd in F2 en F3, voltooiing van voor toelating relevante studie vanaf 2018			
IPF	 Start van meerdere studies in gevorderd stadium in 1 ^e halfjaar 2018			
CF	 F2 start in 1 ^e kwartaal '18			
AtD	 F2 start in 1 ^e halfjaar '18			
Artrose	 F2 start in 1 ^e halfjaar '18			
Ontstekingsziekten & fibrose	 >20 programma's			



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 een bewijs voor het succes van ons platform. Filgotinib werkt op JAK1 en wij denken dat het een potentieel *best-in-class*-profiel heeft. Wij zijn van mening dat er in 2017 nog meer bewijs is geleverd voor deze aanpak met de autotaxineremmer GLPG1690 bij IPF-patiënten, en met het volledig humane monoklonale antilichaam MOR106 dat zich richt op IL-17C bij AtD-patiënten. Autotaxine en IL-17C zijn *targets* die we voor deze ziektes hebben ontdekt.

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 de industrie 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 ongeveer 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

Deze aanpak kan de kans van een succesvolle marktintroductie van geneesmiddelen met nieuwe werkingsmechanismen vergroten. Sinds 2009 hebben we 37 preklinische kandidaatmedicijnen voortgebracht, waarvan 27 met een nieuw werkingsmechanisme. Hiervan hebben 17 de kliniek bereikt, waarvan 11 met een nieuw werkingsmechanisme.



Naast de programma's in klinische ontwikkeling hebben we op dit moment meerdere ontdekkingsprogramma's die doorgroeien naar de klinische ontwikkelingsfase. We doen onderzoek naar nieuwe werkingsmechanismen bij de ziekte van Bechterew, psoriatische artritis, inflammatoire darmziekte, eczeem, lupus, IPF, systemische sclerose, niet-alcoholische steatohepatitis, diabetes type 2 en hepatitis B.

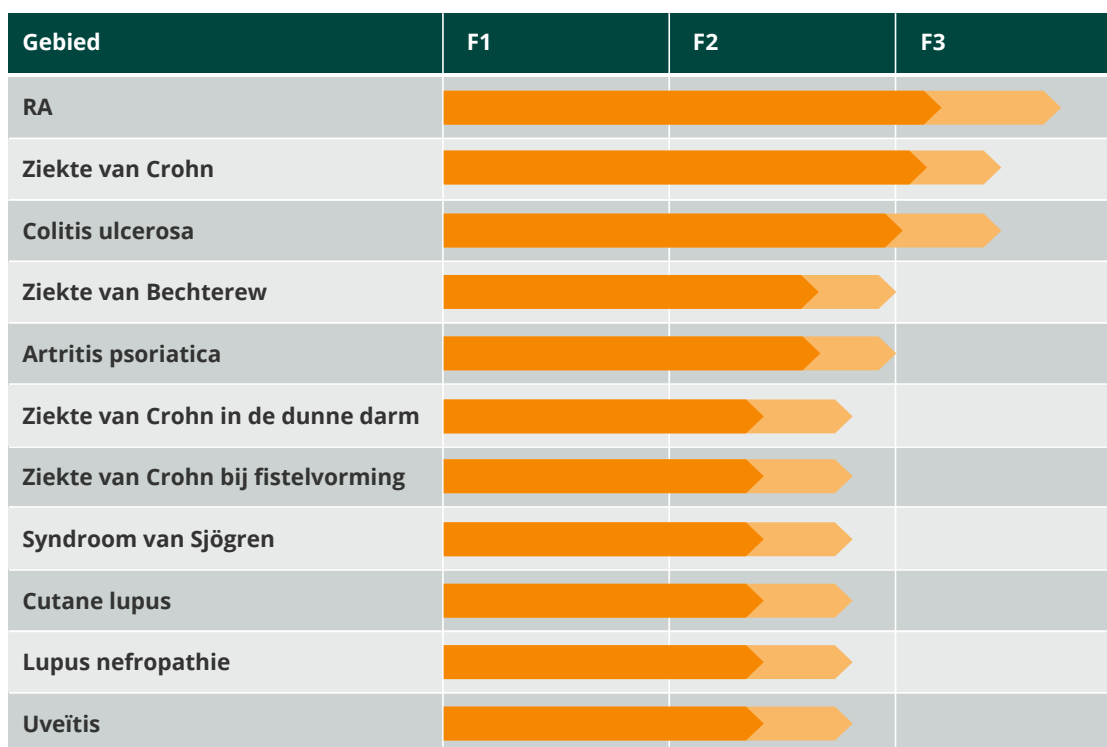


R&D

Filgotinib: een selectieve JAK1-remmer met een mogelijk best-in-class medicijnprofiel

Wij denken 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 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. We staan Gilead bij in bepaalde ontwikkelingsactiviteiten. Gilead is in 2016 Fase 3 programma's gestart voor reuma en de ziekte van Crohn, en een Fase 2b/3 programma in CU en wij zijn samen met Gilead in 2017 meerdere Fase 2 studies met filgotinib gestart voor nieuwe indicaties:

Opbouwen van de filgotinib franchise



Status jan. 2018

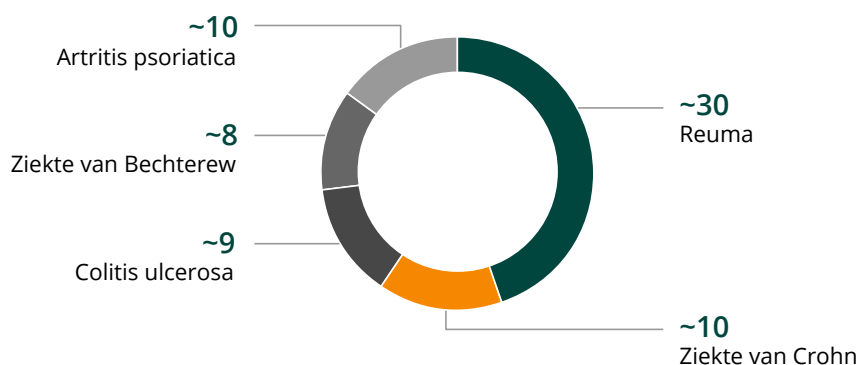
Verwachte vooruitgang in 2018

De markten voor ontstekingsgeneesmiddelen zijn van aanzienlijke omvang en groeien. Onze inschatting is dat deze markten tot 2027 kunnen groeien tot een omvang van ~ \$65 miljard, onder invloed van nieuwe geneesmiddelen die beantwoorden aan de huidige onvervulde behoeften aan orale monotherapieën die snel effect hebben en een betere, langer aanhoudende werkzaamheid. Reuma blijft in deze prognoses de grootste markt met circa \$30 miljard, en de overige hoofdmarkten groeien eveneens aanzienlijk:



R&D

Marktomvang voor ontstekingsziekten in ~2027 (× \$ 1 miljard)



Op basis van de gegevens uit Fase 2-onderzoek die tot dusver bekend zijn over filgotinib bij reuma en de ziekte van Crohn denken wij dat filgotinib het potentieel heeft om de behandelingsnormen voor reuma en inflammatoire darmziekten aanzienlijk te verbeteren. Vergeleken met biologicals wordt filgotinib oraal toegediend, heeft het een snel intredende en constante activiteit en heeft het potentieel om als monotherapie te dienen. ACR-scores met filgotinib in Fase 2 studies met reumapatiënten zijn veelbelovend en CDAI-remissie- en SES-CD50-scores zijn eveneens veelbelovend met filgotinib in een Fase 2 studie met Crohn-patiënten die geen TNF-therapie hadden ondergaan. Filgotinib heeft een hoge selectiviteit voor JAK1, hetgeen tot dusver zorgt voor een gunstige verdraagbaarheid met onder meer lage infectiepercentages.

Ons filgotinib programma in reuma

Reuma is een chronische auto-immuunziekte waar in de VS en de vijf grootste Europese markten circa 3 miljoen mensen aan lijden. 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 2017 \$21,7 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 on vervulde nood ten aanzien van werkzaamheid, veiligheid en gebruiksgemak van bestaande therapieën.

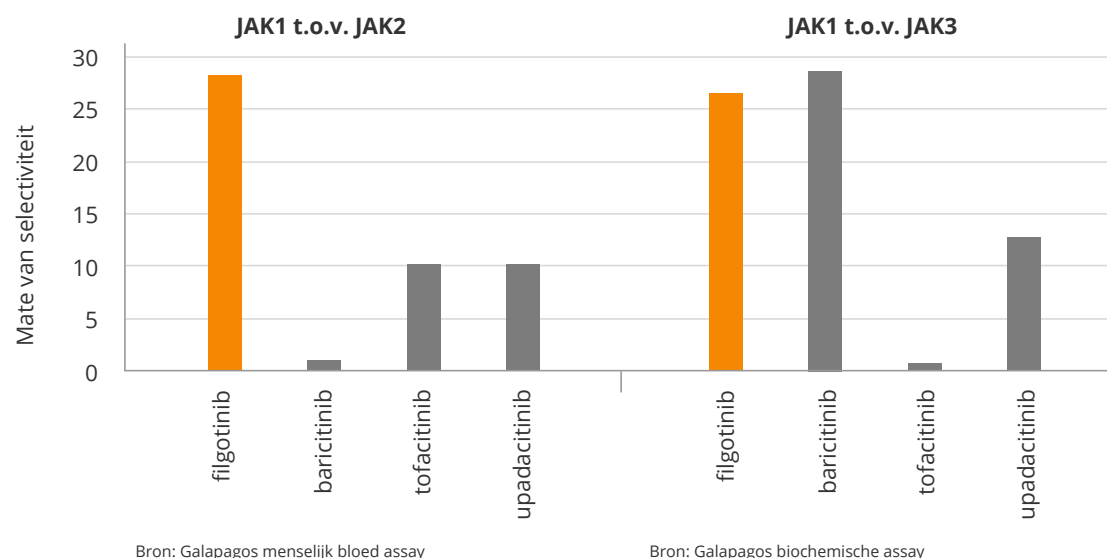
Er zijn inmiddels nieuwe orale geneesmiddelen gericht op JAK-signalering (januskinase) in opkomst voor de behandeling van ontstekingsziekten. Niet-specifieke JAK-remmers hebben echter een aantal bijwerkingen, waaronder afwijkingen in de gehaltes aan low-density lipoproteïne (LDL), cholesterol, rode bloedcellen en natural-killer cellen (NK-cellen). We hebben JAK1 in 2003 ontdekt in een ontdekkingstest gericht op ontstekings-*targets* en vervolgens filgotinib, een klein molecuul dat een JAK1-specifieke remmer is. We hebben in een test met menselijk bloed aangetoond dat filgotinib selectiever is voor JAK1 dan andere door ons gekende JAK-remmers die zijn goedgekeurd voor verkoop dan wel in klinische ontwikkeling zijn. Filgotinib laat een 30-voudige selectiviteit voor JAK1 zien ten opzichte van JAK2 en voor JAK1 ten opzichte van JAK3; deze bevindingen zijn onafhankelijk bevestigd door dr. Iain McInnes ('Ex Vivo Comparison of Baricitinib, Upadacitinib, Filgotinib, and Tofacitinib for Cytokine Signaling in Human Leukocyte Subpopulations,' Dr Iain McInnes *et al*, ACR 2017).

De hoge selectiviteit van filgotinib voor JAK1 zal mogelijk voor een positief werkzaamheidsprofiel en een beter veiligheidsprofiel kunnen zorgen vanwege de sterkere selectiviteit van filgotinib ten opzichte van JAK2 en JAK3.



R&D

Filgotinib Hoge JAK1-selectiviteit

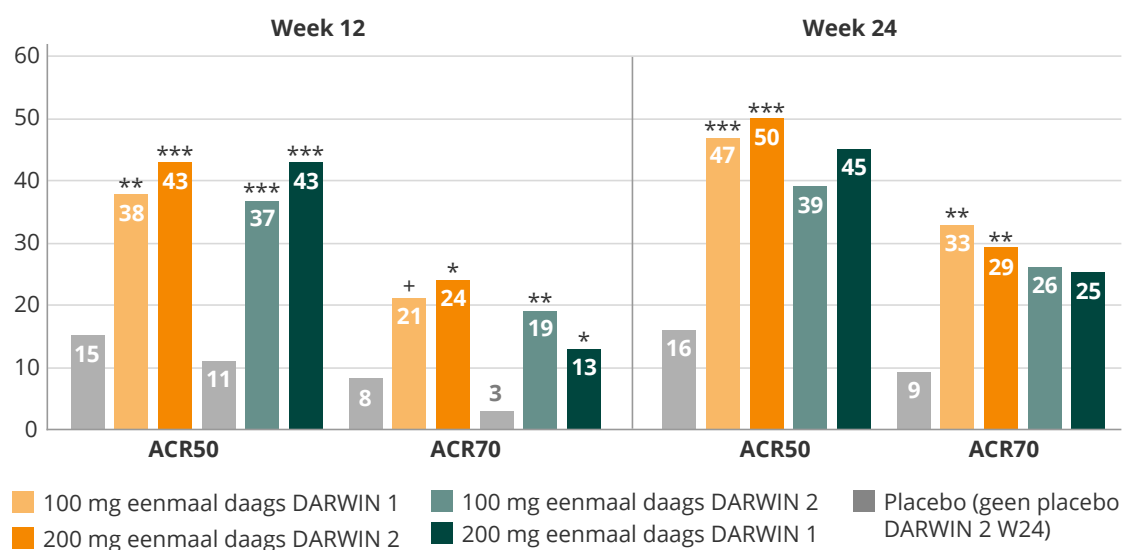


Ons klinische filgotinib programma voor reuma

Klinische studies hebben tot dusver aangetoond dat filgotinib goed wordt verdragen, met verbetering van de atherogene cholesterol index, afwezigheid van anemie, lage infectiepercentages en lage incidentie van diepe veneuze trombose en longembolieën. Wij denken dat de eenmaal daagse orale dosering en het lage risico op interacties met andere medicijnen maken dat het voor de patiënt een gebruiksvriendelijke oplossing is.

We hebben verslag gedaan van definitieve gegevens (na behandeling van 24 weken) uit de Fase 2b-doseringsstudies DARWIN 1 (594 patiënten, in combinatie met methotrexaat) en DARWIN 2 (283 patiënten, monotherapie) met patiënten met matige tot ernstige reuma die onvoldoende reageerden op methotrexaat. Deze studies zijn uitgevoerd in 2015. 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:

% responders



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

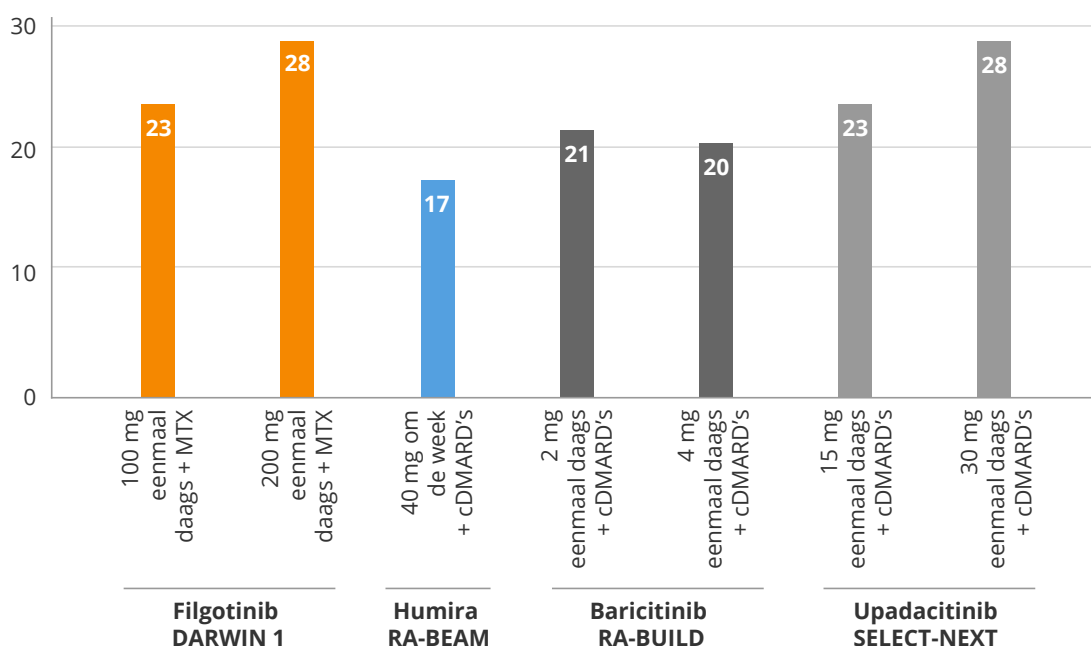


Over het algemeen bleek er in DARWIN 1 geen statistisch relevant verschil tussen een- en tweemaal daagse inname. Beide studies lieten een snel intredende activiteit zien, vanaf week één voor ACR- en DAS8-scores (CRP). In DARWIN 1 (200 mg tweemaal daags) en DARWIN 2 (100 mg eenmaal daags) bereikte tot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

Hieronder volgt informatie over de activiteit van filgotinib, andere JAK's en andere mechanismen (anti-TNF) van reumabehandeling in aparte studies met patiënten; JAK's scoorden in recente studies hoger op ACR50% dan het momenteel meest gebruikte mechanisme:

Superieure activiteit JAK-klasse bij reuma

ACR50% (W12, actieve delta), % responders



NB: gegevens van afzonderlijke studies die niet door de vennootschap zelf zijn uitgevoerd.

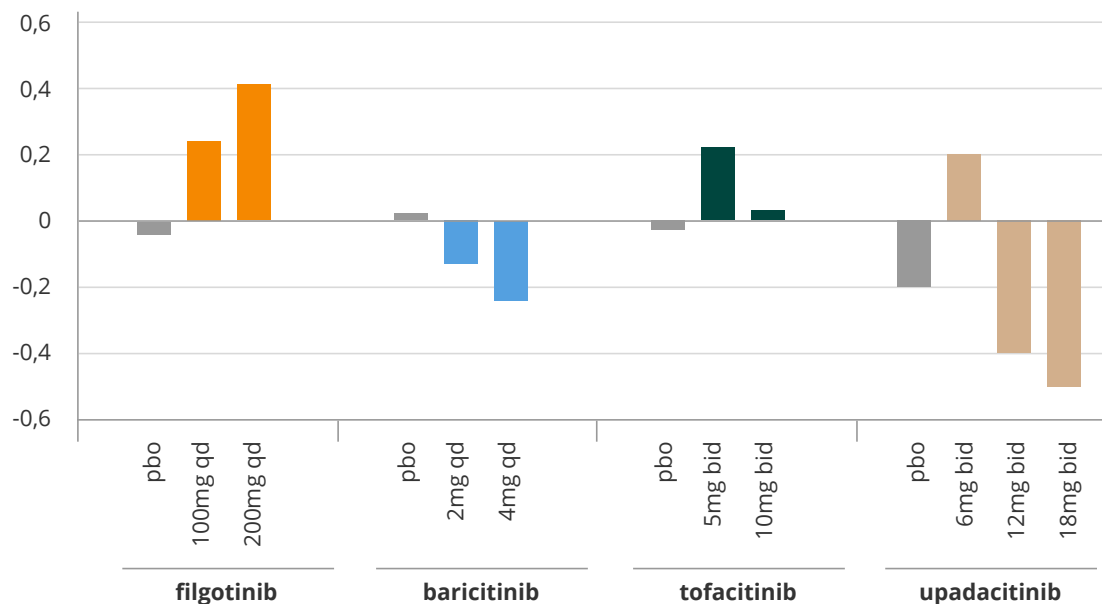
De verbetering van de hemoglobineconcentratie door filgotinib waarvan in DARWIN 1 en 2 sprake was, is mogelijk een onderscheidend kenmerk ten opzichte van andere JAK-remmers in de respectievelijke reumastudies:



R&D

Hemoglobine

Hb gemiddeld CFB (g/dL, W12)

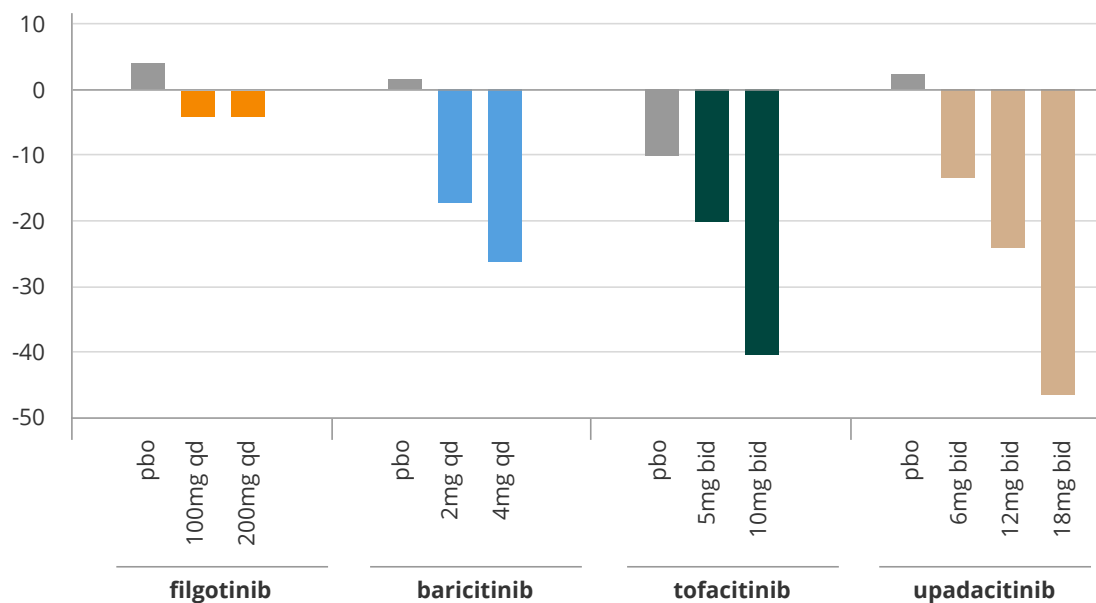


NB: gegevens vanuit afzonderlijke, niet door de onderneming uitgevoerde RA-onderzoeken. **filgotinib** – Westhovens *et al.*, en Kavanaugh *et al.*, ARD 2016; **baricitinib** – Dougados *et al.*, Annrheumdis 2016, RA-BUILD; **tofacitinib** – inlichtingsdocument mei 2012 van FDA AdComm; **upadacitinib**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

Bij reumapatiënten is sprake van een afname van het aantal natuurlijke killer-cellen als gevolg van hun ziekte. 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 de respectievelijke reumastudies:

NK-cellen

NK-cellen gemiddeld CFB (%), W12



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 RA-BEAM; **tofacitinib** – Van Vollenhoven 2013, mediaan CFB in W6; **upadacitinib** – Genovese *et al.* A&R 2016 BALANCE 2.

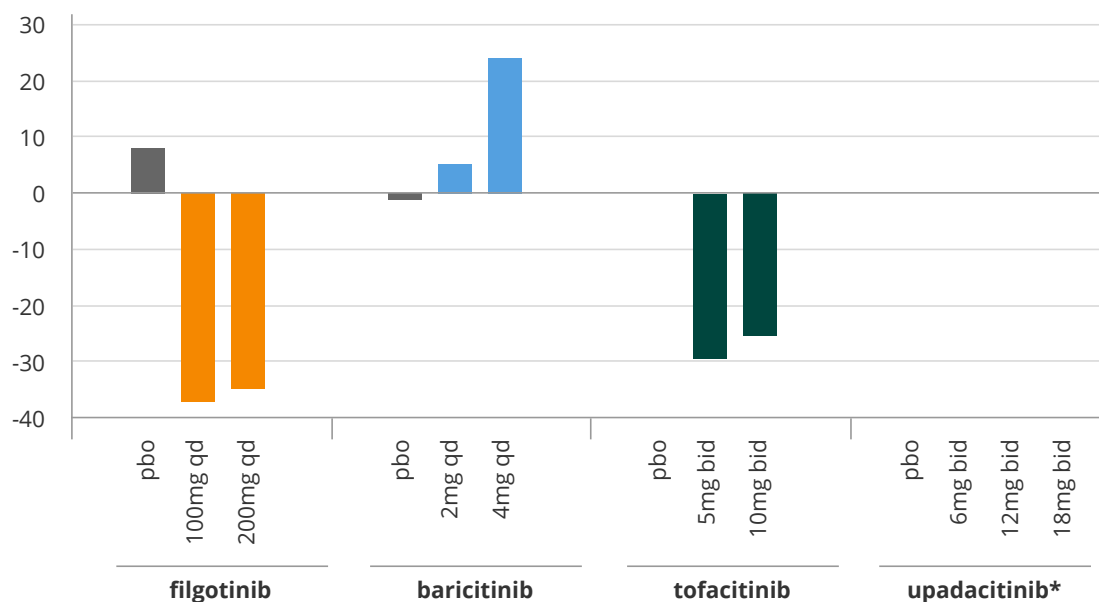


R&D

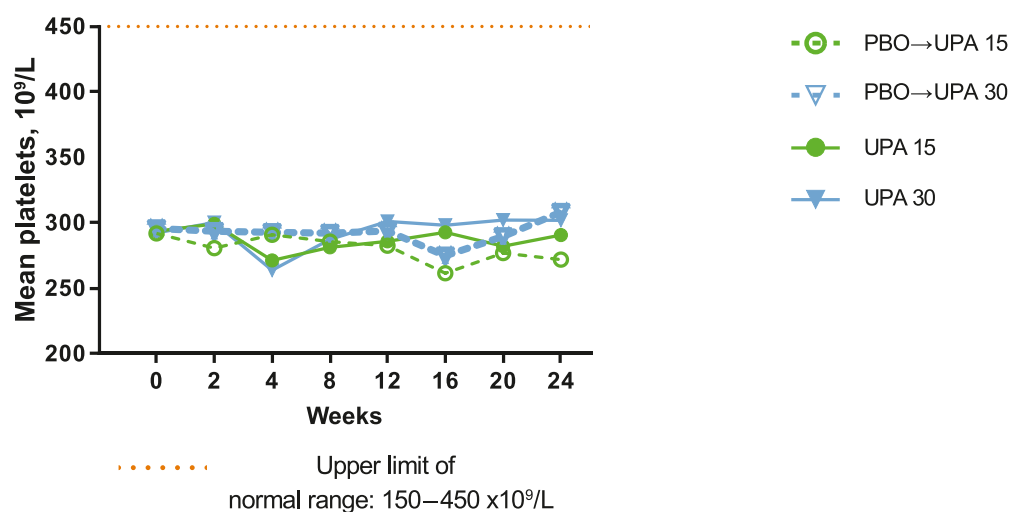
Bij reumapatiënten is, als gevolg van hun ziekte, sprake van een verhoogd aantal bloedplaatjes. Het feit dat filgotinib in DARWIN 1 en 2 het aantal trombocyten (bloedplaatjes) verlaagde naar normalere waarden, is mogelijk een onderscheidend kenmerk ten opzichte van het effect van andere JAK-remmers op trombocyten in de respectievelijke reumastudies:

Afname bloedplaatjes

Bloedplaatjes, gemiddeld CFB (giga/L), W12



NB: gegevens vanuit afzonderlijke, niet door de onderneming uitgevoerde reuma-onderzoeken. **filgotinib** – DARWIN 1 W12 resultaten; **baricitinib** – Dougados *et al*, Annrheumdis 2016; **tofacitinib** – FDA AdComm briefing document Mei 2012, ***upadacitinib** – voor upadacitinib data zie de grafiek hieronder, Genovese *et al* ACR 2017



Bron: Genovese *et al* ACR 2017

Verder zijn met filgotinib, op grond van de sterke selectiviteit voor JAK1, tot dusver de laagste percentages infectie, diepe veneuze trombose (DVT) en longembolieën per 100 patiëntjaren gebleken vergeleken met andere JAK's en andere soorten therapie in reumastudies:



Lage incidentie DVT en infecties

Voorval per 100 PYE	filgotinib (50-)200mg per dag DARWIN 3 Wk 84	upadacitinib 6 en 12mg tweemaal daags	baricitinib 2 en 4mg eenmaal daags	tofacitinib 5mg tweemaal daags	tocilizumab 4 en 8 mg / kg	adalimumab
	Genovese, ACR2017	Genovese <i>et al.</i> , ACR2017	Genovese <i>et al.</i> , ACR2017	Wollenhaupt <i>et al.</i> , ACR2017	Genovese <i>et al.</i> , ACR2012	Burmester <i>et al.</i> , 2011
Blootstelling per patiëntjaar	1.708	725	6.637	5.891	14.994	23.943
Ernstige infectie	1,5	2,3	2,9	2,2	4,5	4,6
Herpes zoster	1,2	3,7	3,2	3,6	NR	NR
DVT / longembolieën	2 / 1.708	5 / 725	31 / 6.754	3 / 1.849 ⁽¹⁾	-	-
N gevallen / 100 PY	0,1	0,7	0,5	0,2		

NB: gegevens vanuit afzonderlijke, niet door de onderneming uitgevoerde reuma-onderzoeken.

(1) Gegevens DVT / longembolie over tofacitinib van Mease *et al.*, ACR 2017, 5mg tweemaal daags

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, waarbij DARWIN 1-patiënten een combinatie gebruiken van filgotinib en MTX.

Galapagos en Gilead hebben in 2017 verslag gedaan van bevindingen uit DARWIN 3 na 60 en 84 weken behandeling. De veelbelovende niveaus van activiteit bleven gehandhaafd en er werden gunstige bevindingen gemeld met betrekking tot het verdraagbaarheidsprofiel; gegevens van beide tijdstippen in DARWIN 3 waren consistent met de risico/batenprofielen die uit DARWIN 1 en 2 waren gebleken, zoals vermeld door dr. Mark Genovese tijdens ACR 2017 ('Long-term Safety of Filgotinib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Week 84 Data from a Phase 2b Open-Label Extension Study').

FINCH Fase 3 programma met filgotinib voor reuma

In augustus 2016 is 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 biologicals zijn behandeld.

FINCH 1 is een 52 weken durende, gerandomiseerde, placebo- en adalimumab-gecontroleerde studie in combinatie met methotrexaat (MTX) bij naar verwachting 1650 patiënten die onvoldoende reageren op MTX. Het primaire eindpunt is ACR20 in week 12. ACR20-score (American College of Rheumatology 20%) betekent een verbetering van minimaal 20% in het aantal gezwollen en gevoelige gewrichten alsook een verbetering van 20% of meer van drie van vijf andere meetpunten van ziekteactiviteit. ACR50 en ACR70 zijn hetzelfde, voor responscores van 50% resp. 70%. De studie omvat tevens een radiografieonderzoek in week 24 en 52. Wij verwachten dat Gilead de werving voor FINCH 1 in het tweede kwartaal van 2018 zal afronden.

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 biologicals. Het primaire eindpunt is ACR20 in week 12. Wij en Gilead verwachten de eerste bevindingen uit de FINCH 2 studie in het tweede halfjaar van 2018 te kunnen melden.



FINCH 3 is een 52 weken durende gerandomiseerde studie naar filgotinib in combinatie met MTX en naar filgotinib als monotherapie, waar naar verwachting 1200 patiënten aan zullen deelnemen die niet eerder met MTX zijn behandeld. Het primaire eindpunt is ACR20 in week 24. Er wordt ook radiografisch onderzoek verricht om de progressie te bepalen. Wij verwachten dat Gilead de werving voor FINCH 3 in het derde kwartaal van 2018 zal afronden.

Gilead voert gelijktijdig met alle Fase 3 programma's met filgotinib een speciale studie uit naar de veiligheid bij mannelijke colitis ulcerosa-patiënten.

Ons filgotinib programma in 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 de ziekte van Crohn hoge activiteit en een gunstig veiligheidsprofiel vastgesteld, zoals gemeld in *The Lancet* (Vermeire *et al*) in 2016. Op grond van het profiel dat we in deze studie met ziekte van Crohn-patiënten hebben waargenomen, denken wij dat het kandidaatproduct ook actief en verdraagbaar zou kunnen zijn in studies met CU-patiënten. In de Verenigde Staten 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 biologicals worden iets vaker gebruikt als tweedelijnsbehandeling.

De ziekte van Crohn is een inflammatoire darmziekte waarvan de oorzaak onbekend is. 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 biologicals, 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.

Ons klinische programma met filgotinib in de ziekte van Crohn

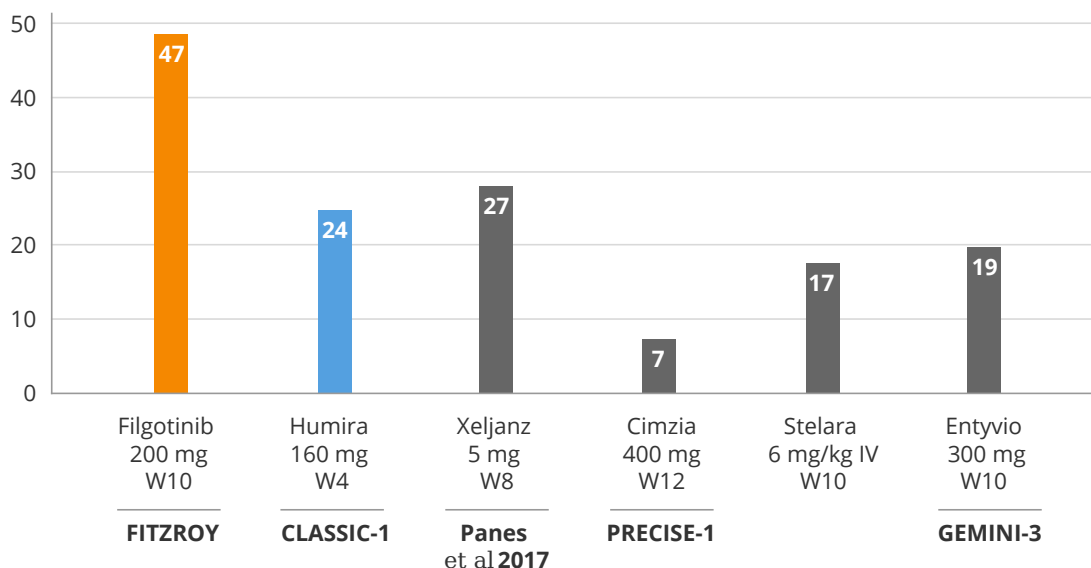
Onze FITZROY Fase 2 studie (174 patiënten) betrof een evaluatie van filgotinib eenmaal daags vergeleken met placebo bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Crohn en verzwering van het darmslijmvlies. Ingeschreven patiënten waren ofwel naïef voor, of vertoonden geen reactie op, anti-TNF-middelen. FITZROY was de eerste studie naar 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. Zoals gemeld in *The Lancet* (Vermeire *et al*), heeft de FITZROY studie 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%). Wij denken dat de met filgotinib waargenomen activiteit bij niet eerder met TNF behandelde patiënten in de FITZROY studie gunstig afsteekt tegen de activiteit van andere behandelingen in andere, afzonderlijke studies:



R&D

Superieure activiteit bij ziekte van Crohn, niet eerder behandeld met TNF Klinische remissie: inductie

Activiteit ten opzichte van placebo, % responders

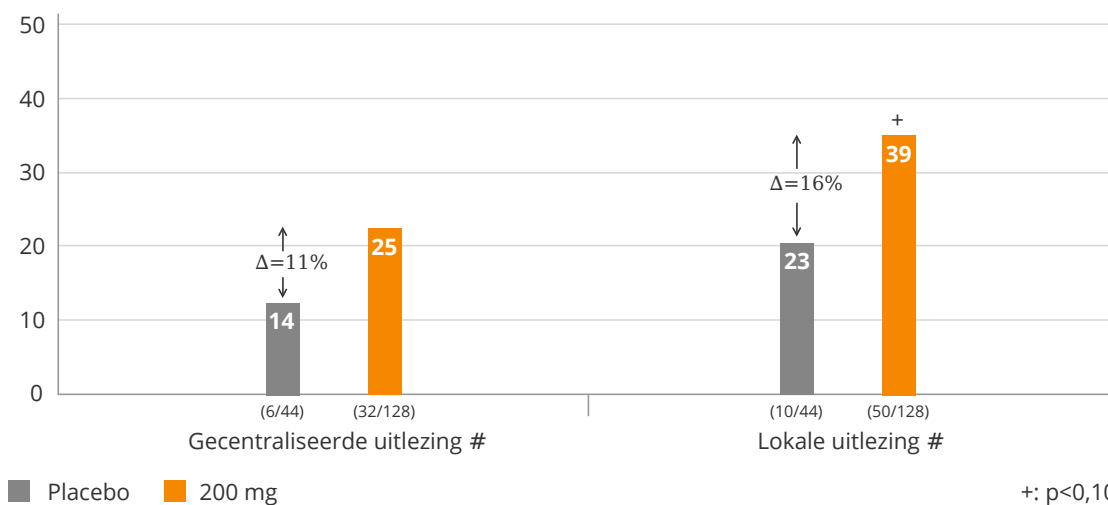


NB: gegevens niet uit parallelgroepenstudies

Ook verbetering in de kwaliteit 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:

SES-CD50 behaald in FITZROY in week 10

% deelnemers



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

Vermeire et al., The Lancet, 2016



De klinische respons bleef van week 10 t/m week 20 gehandhaafd. Diegenen 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 naar de ziekte van Crohn. De Fase 3 studie DIVERSITY 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 in de Verenigde Staten, Europa, Latijns-Amerika, Canada en Azië/Pacific werven. Mannen en vrouwen in de DIVERSITY studie worden gerandomiseerd voor placebo, 100 mg of 200 mg filgotinib. In de Verenigde Staten 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 optreedt. Wij verwachten dat Gilead de werving voor DIVERSITY in de eerste helft van 2019 zal afronden.

Gilead is in maart 2017 een Fase 2 studie gestart naar de ziekte van Crohn in de dunne darm en een Fase 2 studie naar fistelvorming bij de ziekte van Crohn.

Ons klinische programma met filgotinib in colitis ulcerosa

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. Volgens GlobalData zijn er in 2017 in de zeven grootste markten 1,2 miljoen patiënten behandeld voor colitis ulcerosa, wat goed is voor een totale omzet van iets meer dan \$5 miljard. 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.

Gilead is in december 2016 gestart met de Fase 2b/3 studie SELECTION met filgotinib bij 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 Verenigde Staten, Europa, Latijns-Amerika, Canada en Azië/Pacific werven. De Fase 2b/3 studie SELECTION van CU omvat een futiliteitsanalyse; dit is het Fase 2b-gedeelte van deze geïntegreerde Fase 2b/3 studie. Het bekendmaken van het resultaat van de futiliteitsanalyse wordt in 2018 verwacht. Mannen en vrouwen in de SELECTION studie worden gerandomiseerd voor placebo, 100 mg of 200 mg filgotinib. In de Verenigde Staten kunnen mannen 200 mg krijgen als bij hen na ten minste één anti-TNF en vedolizumab geen respons optreedt.

Andere klinische programma's met filgotinib

Gilead is in de loop van 2017 klinische studies gestart met filgotinib bij de ziekte van Sjögren, cutane lupus erythematosus, lupus membraneuze nefropathie en uveïtis. We zijn studies gestart met filgotinib bij patiënten met artritis psoriatica en de ziekte van Bechterew, waarvoor we naar verwachting in 2018 de eerste resultaten naar buiten zullen brengen.



Artritis psoriatica

Artritis psoriatica is een vorm van ontstekingsreuma, die tot 30% van de psoriasispatiënten treft. Er zijn ongeveer 1 miljoen patiënten in de Verenigde Staten en Europa, gelijk verdeeld tussen mannen en vrouwen. Artritis psoriatica kan zwelling, stijfheid en pijn in en rond de gewrichten veroorzaken, evenals veranderingen van de nagels en algehele vermoeidheid. Uit studies blijkt dat vertraging van de behandeling voor artritis psoriatica met slechts zes maanden kan leiden tot permanente gewrichtsschade. Vroegtijdige herkenning, diagnose en behandeling van artritis psoriatica zijn cruciaal om pijn en ontsteking te verlichten en gewrichtsschade te helpen voorkomen. Ondanks de beschikbaarheid van meerdere behandelingsopties zorgen slechts enkele van de huidige behandelingen op effectieve wijze voor verlichting van de enthesitis (ontsteking van de pezen of banden) en symptomen in de gewrichten en huid.

De Fase 2 studie EQUATOR is een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie gericht op het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van de selectieve JAK1-remmer filgotinib bij volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve artritis psoriatica. De bedoeling is om circa 124 patiënten in de studie te randomiseren in een verhouding van 1:1 voor behandeling met eenmaal daags 200 mg of placebo gedurende 16 weken. EQUATOR werft deelnemers in acht Europese landen. Werving voor de EQUATOR studie is voltooid, en wij verwachten de studie in het tweede kwartaal van 2018 af te ronden.

Het primair doel van EQUATOR is om het effect van filgotinib te evalueren vergeleken met placebo op de verschijnselen en symptomen van artritis psoriatica, afgemeten aan de ACR20-score in week 16. De studie onderzoekt tevens de effecten van filgotinib op de huidverschijnselen (psoriasis) en andere domeinen zoals vingers (dactylitis), peesinserties (tendinitis), betrokkenheid van de wervelkolom (spondylitis) en betrokkenheid van de nagels.

Ziekte van Bechterew

De ziekte van Bechterew, een systemische, chronische en progressieve vorm van ontstekingsreuma is wereldwijd een van de meest voorkomende reumatische aandoeningen, met ongeveer 2 miljoen patiënten in de VS, Europa, en Japan vandaag. De ziekte van Bechterew tast met name de wervelkolom en de sacro-iliacale gewrichten aan en kent een progressief verloop tot ernstige ontsteking van de hele wervelkolom, wat leidt tot permanente pijnlijke stijfheid van de rug. Op dit moment is er geen geneesmiddel voor de ziekte van Bechterew, maar er zijn behandelingen en medicijnen voorhanden waarmee de symptomen en pijn kunnen worden bestreden. Uit recente studies blijkt dat de nieuwere biologicals in potentie de ziekteprogressie bij sommige mensen kunnen vertragen. Verschillende medicijnen kunnen bij verschillende patiënten een wisselende mate van effectiviteit laten zien.

De Fase 2 studie TORTUGA is een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie gericht op het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van de selectieve JAK1-remmer filgotinib bij volwassen patiënten met matige tot ernstige ziekte van Bechterew. De bedoeling is om circa 100 patiënten in de studie te randomiseren in een verhouding van 1:1 voor behandeling met eenmaal daags 200 mg of placebo gedurende 12 weken. TORTUGA werft deelnemers in acht Europese landen. Werving voor de TORTUGA studie is voltooid, en wij verwachten de studie in de tweede helft van 2018 af te ronden.

Het primair doel van TORTUGA is om het effect van filgotinib te evalueren vergeleken met placebo op de verschijnselen en symptomen van de ziekte van Bechterew, afgemeten aan de Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) in week 12. De studie onderzoekt ook de signalen en symptomen van de ziekte van Bechterew, fysieke functie, beweeglijkheid van de wervelkolom, aanhechtingspijn, spinale en sacro-iliacale gewrichtsontsteking en veiligheid.



R&D

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. In de Verenigde Staten en Europa zijn er circa 200.000 IPF-patiënten en op grond daarvan hebben de Europese Commissie en de Amerikaanse FDA de status van weesgeneesmiddel toegekend aan ons kandidaatmedicijn GLPG1690 voor deze indicatie. De klinische vooruitzichten van patiënten met IPF zijn slecht: na diagnose is de 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 sprake is van minimale comorbiditeiten, een optie zijn.

Regelgevende instanties hebben Esbriet^{®3} en Ofev^{®4} goedgekeurd voor de behandeling van lichte 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 Verenigde Staten. 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 onvervulde medische nood zolang IPF veel ziekte- en sterftegevallen veroorzaakt. Wij schatten dat de wereldwijde omzet uit goedgekeurde IPF-medicijnen in 2025 zal zijn gestegen naar bijna \$5 miljard.

Ons portfolio voor IPF

Het opbouwen van een IPF franchise

Geneesmiddel (werkingsmechanisme)	Preklinisch	F1	F2	F3
'1690 (Autotaxin)				
'1205 (GPR84)				
'3499				

■ Status jan. 2018

■ Verwachte vooruitgang in 2018

We hebben een portfolio van drie kandidaatgeneesmiddelen ontwikkeld, waarvan elk een nieuw werkingsmechanisme biedt, gericht op het aanpakken van de grondoorzaken van IPF. Doordat ons eigen portfolio van IPF-kandidaatproducten meerdere werkingsmechanismen omvat, kan ook de mogelijkheid van combinatietherapieën worden verkend. Deze kandidaatproducten zijn volledig in ons eigendom en we zijn voornemens succesvolle kandidaatgeneesmiddelen zelf te commercialiseren.

GLPG1690

GLPG1690 is een krachtige en selectieve remmer van autotaxine (ATX). We hebben ATX geïdentificeerd als een mogelijke *target* voor IPF, door middel van een ontstekings-assay in ons *target discovery* platform. 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.

³ Een goedgekeurd geneesmiddel (pirfenidon) voor IPF, op de markt gebracht door Roche.

⁴ Een goedgekeurd geneesmiddel (nintedanib) voor IPF, op de markt gebracht door Boehringer Ingelheim.



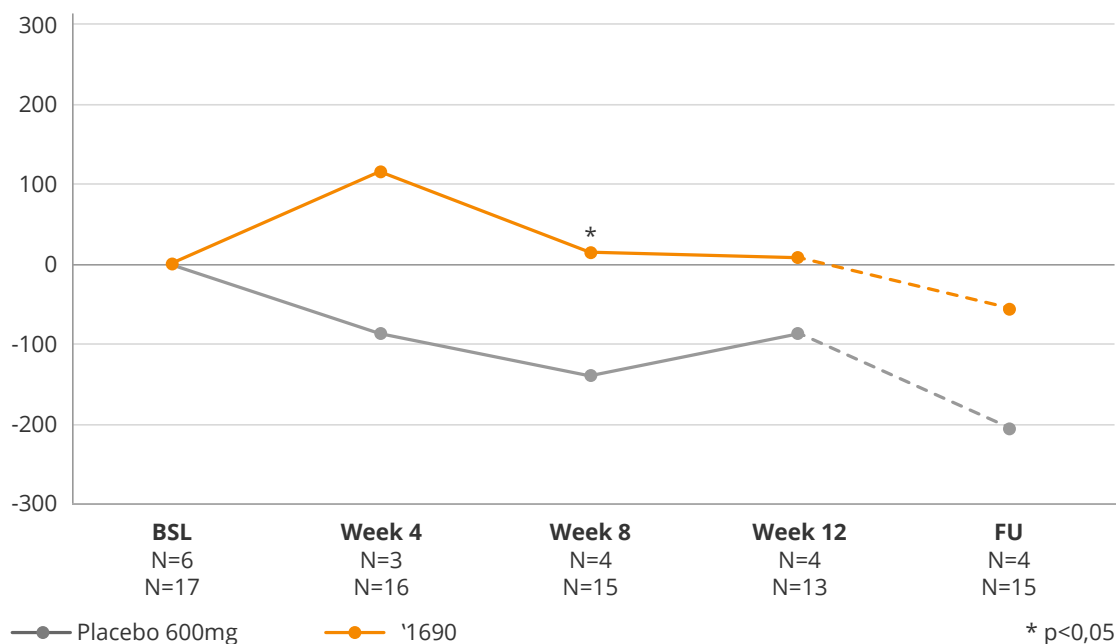
R&D

We hebben een Fase 2a studie (FLORA) met IPF-patiënten voltooid en de eerste resultaten in augustus 2017 bekendgemaakt. FLORA was een verkennende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met een orale dosis GLPG1690, eenmaal daags toegediend. Dit kandidaatgeneesmiddel is gedurende 12 weken toegediend aan 23 IPF-patiënten, van wie er 17 GLPG1690 kregen en 6 placebo. De primaire doelen van de studie waren het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van GLPG1690 in een populatie van IPF-patiënten. Secundaire doelen waren onder meer de evaluatie van longfunctie, veranderingen in IPF-biomarkers, functionele respiratoire beeldvorming (FRI), en kwaliteit van leven. De diagnose IPF werd bevestigd door middel van gecentraliseerde uitlezing.

Gedurende de periode van 12 weken was bij patiënten die GLPG1690 kregen sprake van stabilisatie van de ziekte, met een FVC-toename van 8 mL, terwijl bij de patiënten die placebo kregen sprake was van een FVC-afname van 87 mL (gemiddeld vanaf baseline). Dergelijke afnames van FVC in de placebogroep stemden overeen met verwachtingen op basis van door derden op vergelijkbare wijze uitgevoerde studies met IPF-patiënten.

FVC: stabilisatie door '1690

FVC (Δ baseline, mL)

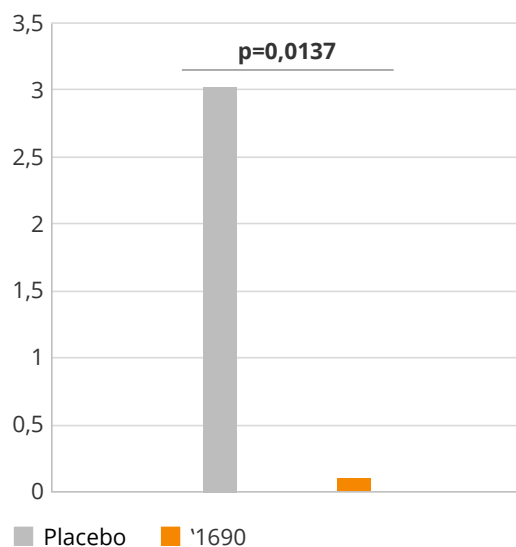
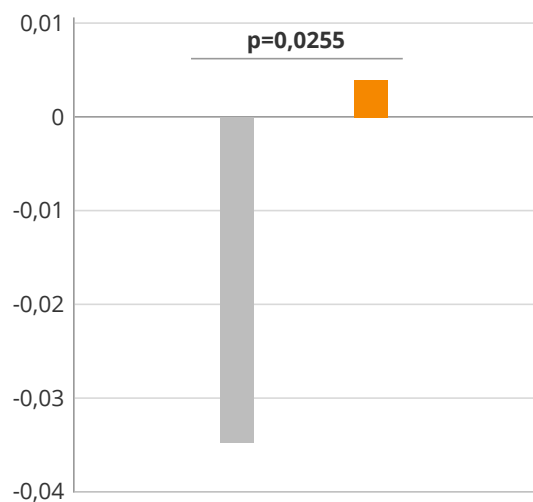


Naast de aangetoonde afwezigheid van longfunctieverslechtering gedurende de periode van 12 weken werd in de GLPG1690-groep stabilisatie van de ziekte bevestigd door gevoeligere FRI, tegenover progressie van ziekte in de placebogroep, waarbij statistische significantie werd bereikt op twee significante parameters, ondanks dat de studie geen onderscheidend vermogen had voor significantie.



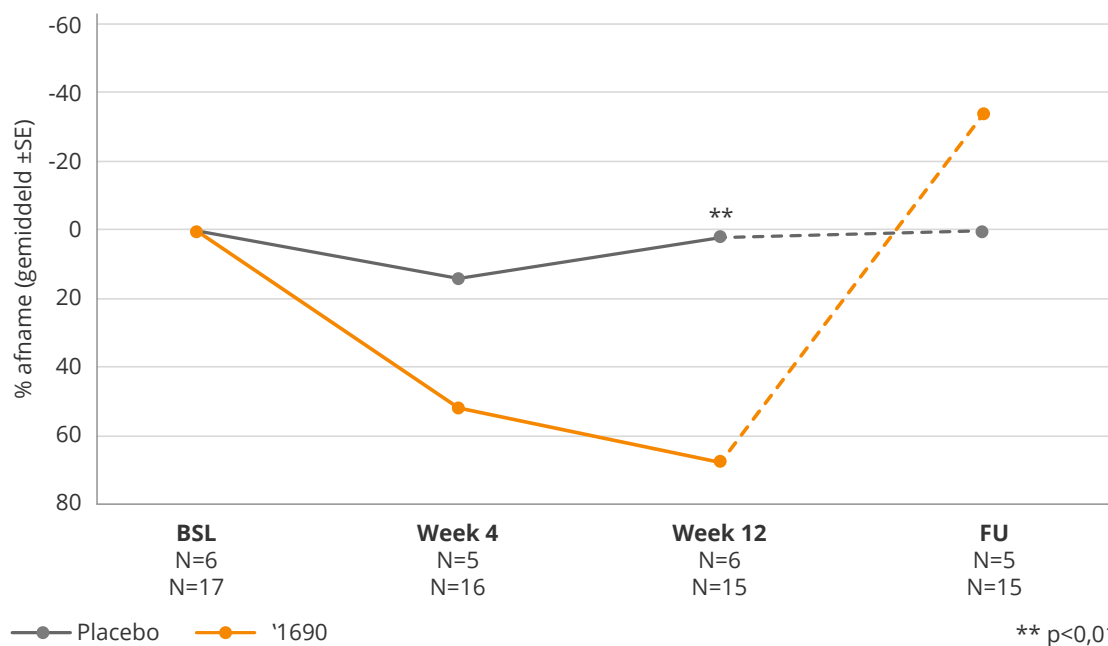
R&D

FRI: luchtwegvolume & -weerstand Significant verschil tussen '1690 & placebo

Specifiek luchtwegvolume (Δ baseline, mL/L)Specifieke luchtwegweerstand (Δ baseline, kPa/sec)

Zoals verwacht op grond van het werkingsmechanisme van GLPG1690 was bij patiënten die GLPG1690 kregen sprake van een duidelijke afname van LPA18:2, een biomarker voor ATX-remming, in het serum. De mate van remming die in Fase 1 bij gezonde vrijwilligers werd gezien, werd in de FLORA studie bevestigd bij IPF-patiënten.

Snelle, sterke afname van biomarker Plasma LPA18:2 daalt in '1690-groep



GLPG1690 werd over het algemeen goed verdragen in deze Fase 2 studie. De percentages van voortijdige beëindiging in verband met ongewenste voorvallen waren, evenals de percentages ernstige ongewenste voorvallen, in de GLPG1690- en placebogroepen vergelijkbaar.



R&D

Afgewogen veiligheidseindpunten tussen '1690 & placebo

Overzicht veiligheidseindpunten	Placebo (N=6)	'1690 (N=17)
Behandelingsgerelateerd ongewenst voorval	67% (4)	65% (11)
Ernstige TE AE	33% (2)	6% (1)
Lichte TE AE	0% (0)	24% (4)
Matig-ernstige TE AE	50% (3)	35% (6)
Ernstige TE AE	17% (1)	6% (1)
Gerelateerde TE AE	0% (0)	12% (2)
Behandeling tijdelijk gestopt	0% (0)	12% (2)
Behandeling permanent gestopt	17% (1)	6% (1)

Gerelateerde TEAE's: hoofdpijn (lichte intensiteit, behandeling ongewijzigd) & perifere zwelling van scheen (matige intensiteit, behandeling tijdelijk gestopt)

Beëindigingen: 1 placebo SAE, 2 GLPG1690: intrekking toestemming en SAE

Alle AE's gemeld bij deelnemers met ≥ 1 gemelde AE

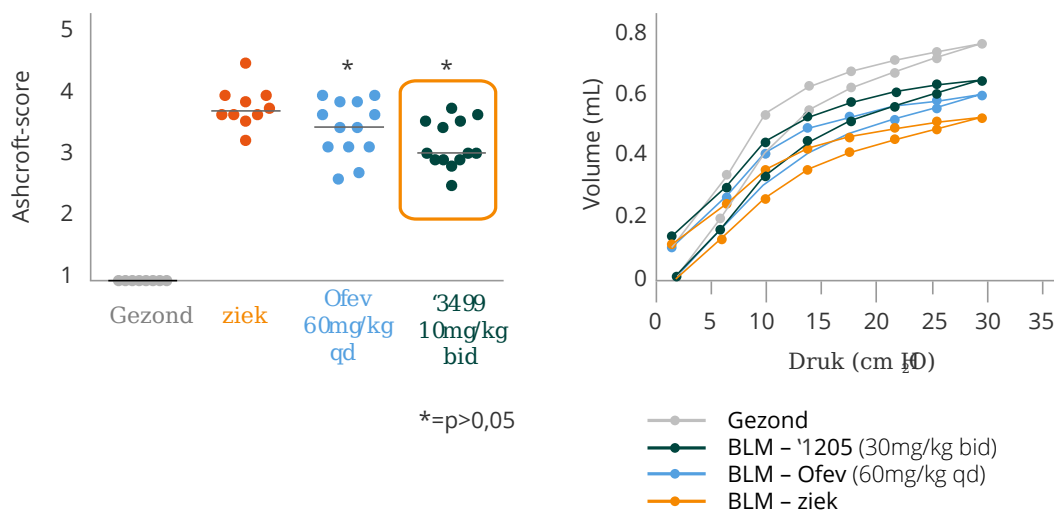
Na de veelbelovende resultaten met GLPG1690 in de FLORA studie is besloten om zelf verder te gaan met de ontwikkeling van het molecuul. We zijn van plan om GLPG1690 snel te ontwikkelen tot een studie in gevorderd stadium en voeren overleg met toezichthouders over het studieontwerp.

GLPG3499 en GLPG1205

In juni 2017 hebben we een nieuw kandidaatproduct genomineerd voor IPF, GLPG3499. Het nieuwe werkingsmechanisme van GLPG3499 wordt niet bekendgemaakt. Dit kandidaatmolecuul zal naar verwachting in 2018 gereed zijn voor Fase 1 studies. Preklinische gegevens in een IPF-model (met bleomycine behandelde muizen) laten een numeriek voordeel zien van behandeling met GLPG3499 ten opzichte van Ofev in het verlagen van fibrotische scores.

GLPG1205 is een GPR84-remmer die door ons is ontdekt, waarvan in 2016 een gunstige verdraagbaarheid is gebleken maar geen effect bij CU-patiënten. GLPG1205 zal worden getest vanaf 2018 bij IPF-patiënten. Preklinische gegevens in een IPF-model (met bleomycine behandelde muizen) laten een numeriek voordeel zien van behandeling met GLPG3499 ten opzichte van Ofev in het verbeteren van de respiratoire capaciteit.

Aanvullende nieuwe mechanismen, '3499 (links) en '1205 (rechts) in IPF



'3499 en '1205 verminderen IPF-verschijnselen & symptomen in BLM-model

NB: beide experimenten betreffen therapeutisch bleomycine-longfibrosemodel met muizen (BLM) gedurende 21 dagen



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. 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 Orkambi⁵ en Symdeko⁶ zijn de enige goedgekeurde behandelingen voor de onderliggende oorzaak van CF bij deze mutatie. Kalydeco⁷ is een ziektemodificerende behandeling voor Klasse III-mutaties, waarvan bij 8% 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 2017 circa \$2,2 miljard.

Ondanks de goedkeuring van Kalydeco, Orkambi, en Symdeko is er behoefte aan betere geneesmiddelen die voor het grootste deel van de patiënten 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 behandelen voordelen voor de patiënt kan hebben door het vertragen van de achteruitgang van de longfunctie.

Ontwikkelaars van CF-geneesmiddelen richten zich op twee soorten ziektemodificerende CFTR-modulatoren. '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. 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 nieuw correctoren (die wij C1 en C2 noemen).

Wij denken dat onze kandidaat CF-combinatietherapie een antwoord kan zijn op de on vervulde medische nood bij zowel homozygote als heterozygote Klasse II-patiënten. Van 2005 tot 2017 hebben we ons gericht op het ontwikkelen van nieuwe CF-moleculen ten behoeve van Klasse II-patiënten en hebben we de potentiator en C1-correctorcomponenten gevalideerd in studies met patiënten. We verwachten in 2018 de laatste component, de C2-corrector, te valideren in een studie met patiënten.

Wij willen daarom in het eerste kwartaal van 2018 een evaluatie starten bij CF-patiënten met eenmaal daagse orale toediening van een drievoudige combinatietherapie. In 2018 worden ook nog andere studies met nieuwe CF-moleculen en drievoudige combinaties gepland. We hebben een portfolio ontwikkeld van 'lead'- en 'follow-on'-moleculen waaruit we de beste potentiator- en correctormoleculen voor onze drievoudige combinatietherapieën kunnen selecteren: de eerste drievoudige combinatie omvat GLPG2451, GLPG2222 en GLPG2737. De tweede omvat GLPG3067, GLPG222 en GLPG2737.

Eerste drievoudige combinatie

FALCON is een studie met patiënten waarin potentiator GLPG2451, C1-corrector GLPG2222 en C2-corrector GLPG2737 samenkomen in een drievoudige combinatie voor patiënten die homozygoot zijn voor de Klasse II-mutatie.

⁵ Een gecombineerde potentiator-correctortherapie die door Vertex Pharmaceuticals op de markt wordt gebracht.

⁶ Een corrector-potentiator combinatietherapie ontwikkeld door Vertex Pharmaceuticals.

⁷ Een potentiator (ivacaftor) die door Vertex Pharmaceuticals op de markt wordt gebracht.



Tweede drievoudige combinatie

In een Fase 1 studie in België hebben gezonde vrijwilligers een dosis van een tweede nieuwe, experimentele drievoudige combinatietherapie toegediend gekregen, bestaande uit potentiator GLPG3067, C1-corrector GLPG2222 en C2-corrector GLPG2737. Het doel van de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase 1 studie is om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek te evalueren van meerdere oplopende doses van deze tweede experimentele drievoudige combinatietherapie bij maximaal 16 gezonde vrijwilligers. De eerste resultaten van deze Fase 1 studie zullen later op een medisch congres worden gepresenteerd. We willen deze drievoudige combinatie bij patiënten evalueren, hangende de succesvolle voltooiing van de Fase 1 studie.

Derde drievoudige combinatie

We willen een derde drievoudige combinatie evalueren, bestaande uit potentiator GLPG3067, C1-corrector GLPG2222 en C2-corrector GLPG3221, bij zowel gezonde vrijwilligers als patiënten. We wachten momenteel op de resultaten van een Fase 1 studie met GLPG3221, die in 2018 worden verwacht.

Ons klinische programma voor CF

Potentiators

We hebben tijdens de North American Cystic Fibrosis Conference (NACFC) 2017 verslag gedaan van gunstige verdraagbaarheid en farmacokinetiek in Fase 1 studies van kandidaatpotentiator GLPG2451 en potentiator GLPG3067. GLPG2451 en GLPG3067 kunnen mogelijk eenmaal daags worden gedoseerd. GLPG2451 heeft een actieve metaboliet met een halfwaardetijd van één maand. Zowel GLPG2451 als GLPG3067 zijn getest in combinatie met C1-corrector GLPG2222, waarbij gunstige verdraagbaarheid is gebleken bij gezonde vrijwilligers.

C1-correctoren

GLPG2222

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 kandidaatproduct werd over het algemeen goed verdragen en er werden voor het bestudeerde dosisbereik geen veiligheidssignalen waargenomen. In 2017 hebben we verslag gedaan van de eerste gegevens voor GLPG2222 uit twee Fase 1b studies, onze ALBATROSS- en FLAMINGO studies.

ALBATROSS

De ALBATROSS studie betrof 37 CF-patiënten met een 'gating'-mutatie (Klasse III) op één allel en F508del-mutatie (Klasse II) op het andere allel. Alle patiënten volgden bij de screening al geruime tijd een stabiele Kalydeco-behandeling (tweemaal daags 150 mg) en bleven hun Kalydeco-behandeling tijdens de hele studie gebruiken. Voor de ALBATROSS studie was het maximale aantal deelnemers binnen vijf maanden bereikt.

GLPG2222 werd over het algemeen goed verdragen. De waargenomen behandeling-gerelateerde bijwerkingen waren vooral mild of gematigd van aard en typerend voor een CF-patiënten populatie. Er werden geen ernstige ongewenste voorvallen gerapporteerd en geen stopzettingen naar aanleiding hiervan.

De beoogde blootstelling van GLPG2222 is bereikt in deze studie met patiënten, waarmee de dosismodellering voor de eerste experimentele drievoudige combinatie verder is versterkt. Blootstellingen die bij patiënten zijn bereikt, kwamen overeen met blootstellingen die bij gezonde vrijwilligers zijn waargenomen.

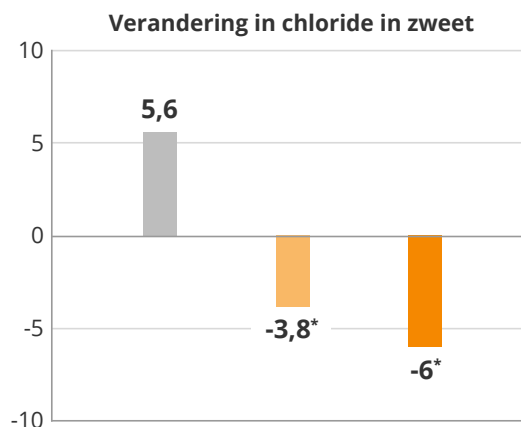
De aanvullende activiteit die is waargenomen bij behandeling met GLPG2222 bovenop Kalydeco kwam overeen met wat is waargenomen met tezacaftor in combinatie met Kalydeco in een Fase 2 studie met deze populatie. In ALBATROSS was sprake van dosisafhankelijke afnames van chlorideconcentratie in zweet; hieronder volgt een samenvatting van de waargenomen activiteit:



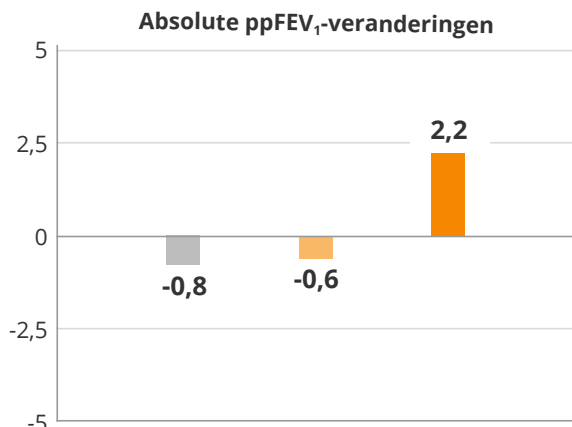
R&D

Duidelijk activiteitsprofiel GLPG2222

in mmol/L



■ Placebo ■ 150 mg ■ 300 mg

in %ppFEV₁

* (p<0,05)

FLAMINGO

De FLAMINGO studie betrof 59 CF-patiënten met twee kopieën van de F508del-mutatie (Klasse II) die niet eerder waren behandeld met Orkambi of Symdeko gedurende vier weken voorafgaand aan de toediening van GLPG2222. Voor de FLAMINGO studie was het maximale aantal deelnemers binnen vijf maanden overschreden. Dit is onze eerste studie met CF-patiënten die zowel in de VS als Europa wordt uitgevoerd. Eenmaal daagse doses GLPG2222 (oplopend van dosis 1 naar dosis 4) of placebo werden toegediend gedurende in totaal vier behandelingsweken. Alle patiënten hebben de volledige behandelingskuur voltooid.

Over het algemeen werd GLPG2222 goed verdragen. De waargenomen behandeling-gerelateerde ongewenste voorvallen waren vooral mild of gematigd van aard en typerend voor een CF-patiënten populatie. In totaal werden er vier ernstige ongewenste voorvallen (SAEs) gerapporteerd bij drie patiënten. Hiervan waren twee patiënten op placebo. Beiden hebben pulmonaire exacerbaties ervaren naar aanleiding van een infectie. De derde patiënt op dosering 2 van GLPG2222 heeft twee pulmonaire exacerbaties ervaren, beide aangevangen gedurende de follow-up periode. De derde patiënt had een betekenisvolle afname van chlorideconcentratie in zweet tot aan dag 29. Er waren geen stopzettingen naar aanleiding van ongewenste voorvallen.

Er werd een statistisch significante dosisafhankelijke afname van de chlorideconcentratie in het zweet waargenomen. Overeenkomstig onze verwachtingen en vergelijkbare studies die door Vertex zijn uitgevoerd, was er geen significant effect op de ppFEV₁-waarden.

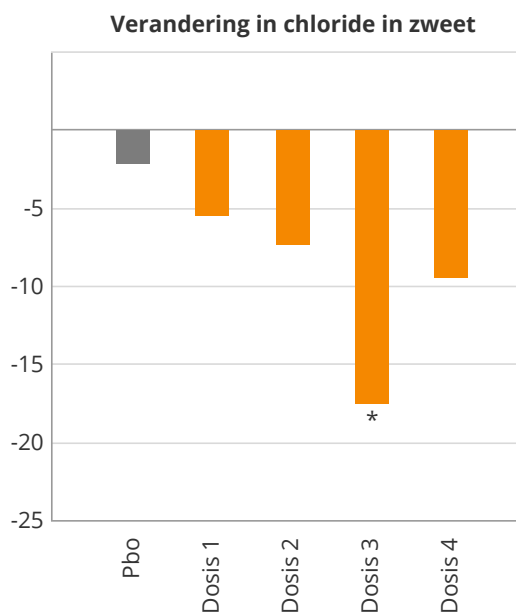
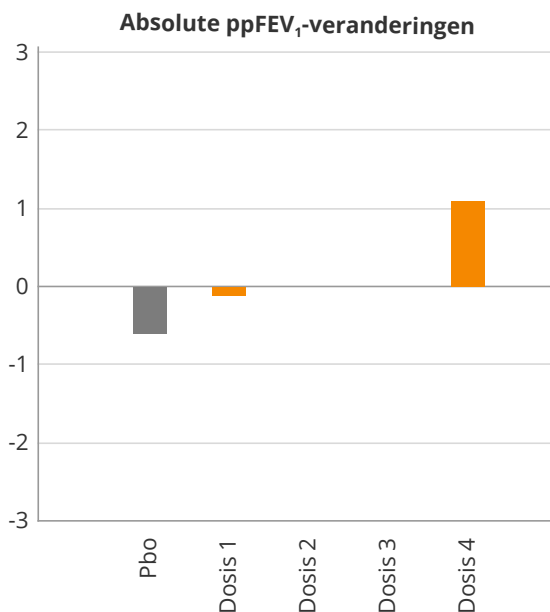


R&D

Dosisafhankelijke activiteit GLPG2222

Gemiddelde verandering D29 t.o.v. baseline

in mmol/L

in %ppFEV₁

* LOCF-waarden Gemiddeld ±SE

Wij denken dat ALBATROSS en FLAMINGO onze reeks C1-correctoren bij patiënten hebben gevalideerd.

GLPG2851

Eind 2017 is een Fase 1 studie gestart met GLPG2851, een nieuwe reserve C1-corrector voor cystic fibrosis (CF); het doel van de studie is om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van GLPG2851 te evalueren bij gezonde vrijwilligers. De gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, in één centrum gehouden studie wordt uitgevoerd in België.

C2-correctoren

GLPG2737

We hebben tijdens NACFC 2017 verslag gedaan van gunstige verdraagbaarheid in een Fase 1 studie met onze eerste *late binding* (C2-)corrector GLPG2737, de laatste component die nodig is voor een drievoudige combinatietherapie.

PELICAN

PELICAN is een studie met patiënten waarbij C2-corrector GLPG2737 wordt toegepast in combinatie met Orkambi. De studie vindt plaats in 10 centra in Duitsland. Het doel van de dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase 2 studie is om de veiligheid en verdraagbaarheid van de nieuwe C2-corrector GLPG2737 te evalueren bij volwassen CF-patiënten die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie (Klasse II). Patiënten blijven hun stabiele dosis Orkambi gebruiken en worden gedurende 4 weken met GLPG2737 behandeld, met een follow-up van 3 weken. Secundaire eindpunten omvatten metingen van de chlorideconcentratie in het zweet en ppFEV%. We verwachten in 2018 de resultaten van PELICAN te kunnen publiceren en we richten ons op deze studie om onze C2-corrector bij patiënten te valideren.

GLPG3221

We hebben eind 2017 de start gemeld van een Fase 1 studie met GLPG3221, een nieuwe reserve C2-corrector. Het doel van de Fase 1 studie is om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van GLPG3221 te evalueren bij gezonde vrijwilligers. De gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, in één centrum gehouden studie wordt uitgevoerd in België.



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. Volgens GlobalData zal artrose in 2020 de op drie na meest voorkomende oorzaak van invaliditeit zijn. Volgens schattingen van GlobalData zal het aantal gediagnosticeerde gevallen tot 2024 oplopen tot circa 131 miljoen.

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.

Hoewel het op elke leeftijd kan voorkomen, komt artrose het meest voor bij mensen boven de 65. Gebruikelijke risicofactoren omvatten obesitas, eerdere gewrichtsongevallen, 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 85e 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 is een door ons in samenwerking met Servier ontwikkeld kandidaatgeneesmiddel. GLPG1972 werkt in op ADAMTS-5, een belangrijke aggrecanase die een rol speelt in de afbraak van aggrecan in gewrichtskraakbeen. ADAMTS-5 is in de literatuur in zowel diermodellen als menselijke explantaten gevalideerd en van AGRS, een restproduct van de kraakbeen afbrekende werking van ADAMTS-5, is aangetoond dat het toeneemt in de gewrichten van humane artrosepatiënten.

In juni 2016 hebben we bekendgemaakt dat GLPG1972 over het algemeen 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 AGRS neo-epitoom, een biomarker voor afbraak van kraakbeen via het ADAMTS-5-traject.

We hebben GLPG1972 in de Verenigde Staten geëvalueerd in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde Fase 1b studie bij 30 patiënten in de leeftijd tussen 50 en 75 jaar met een diagnose van artrose in knie en/of heup. Patiënten kregen één van drie mogelijke doses GLPG1972 of placebo gedurende in totaal 4 weken, met 3 weken follow-up.

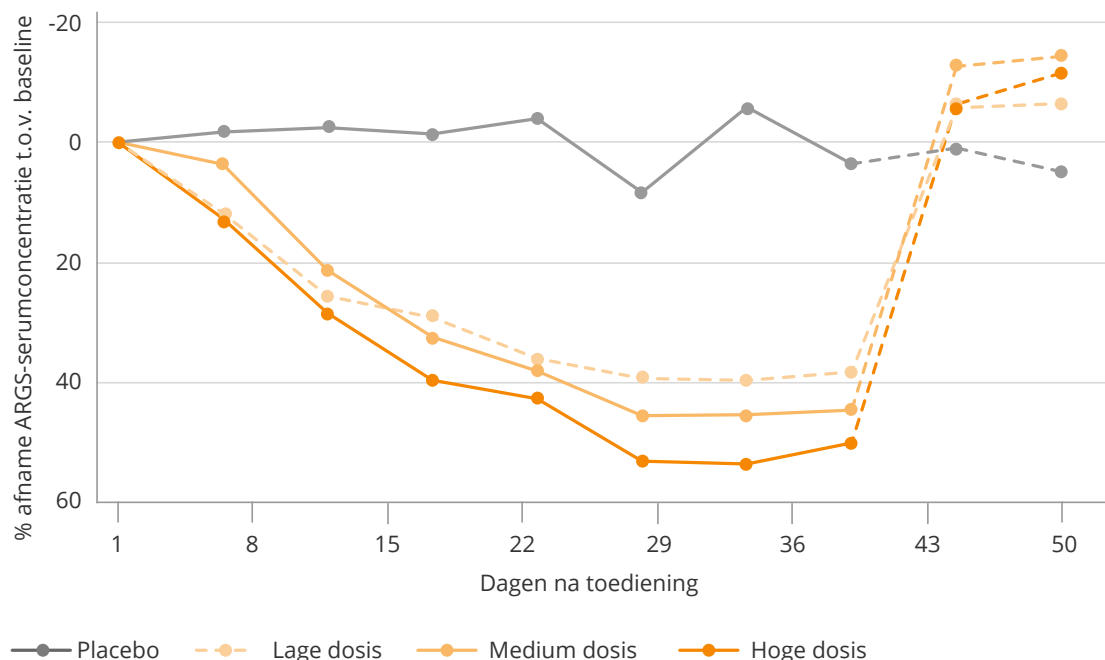
In deze Fase 1b studie werd GLPG1972 goed verdragen. Er was één geval waarin de behandeling werd beëindigd, waarbij sprake was van een omkeerbare afwijkende leverfunctietest op dag 15 in de cohort met de hoogste dosis. Bij behandelde patiënten was sprake van een dosisafhankelijke verlaging van AGRS neo-epitoom ten opzichte van placebo:



R&D

Sterke afname van ARGs

'1972 F1b-studie met artrosepatiënten



We ontwikkelden GLPG1972 samen met Servier. We komen in aanmerking voor succesbetalingen en enkelcijferige royalty's over potentiële commerciële verkoop van GLPG1972 en we behouden de volledige commerciële rechten in de Verenigde Staten. In juli 2017 heeft Servier GLPG1972 in licentie gekregen voor verdere ontwikkeling naar studies met artrosepatiënten buiten de Verenigde Staten. Beide ondernemingen treffen de voorbereidingen van een wereldwijd Fase 2 programma om het risico/batenprofiel van GLPG1972 bij artrosepatiënten te evalueren. We verwachten dit programma in 2018 te starten.

Ons eczeem programma

Atopische dermatitis, het ernstigste en meest voorkomende type eczeem, is een chronisch terugkerende inflammatoire huidziekte die ernstige jeuk, droge huid en uitslag veroorzaakt, hoofdzakelijk op het gezicht, de binnenkant van ellebogen en knieën en op handen en voeten. Krabben aan de aangedane huid leidt tot een vicieuze cirkel van roodheid, zwelling, kloven en schilfering van de huid en een verhoogd risico op bacteriële infecties. Lichenificatie, verdikking van de huid, is een kenmerkend verschijnsel dat optreedt bij oudere kinderen en volwassenen. De Amerikaanse National Eczema Association schat dat meer dan 30 miljoen Amerikanen aan eczeem lijden, 25% van de kinderen en 2-3% van de volwassenen. Bij 60% van de eczeem-patiënten wordt de diagnose in het eerste levensjaar gesteld en bij 90% van de patiënten openbaart de ziekte zich vóór de leeftijd van vijf jaar. Symptomen verdwijnen doorgaans tijdens de jeugd, alhoewel 10-30% van de patiënten levenslang met eczeem te maken heeft. Bij een kleiner percentage ontstaan de eerste symptomen op volwassen leeftijd.

Generieke geneesmiddelen vormen de erkende behandelingsstandaard en omvatten de immunomodulatoren cyclosporine en mycophenolaatmofetil, alsmede plaatselijk toegediende geneesmiddelen. Er zijn ziektemodificerende biologics en kleine moleculen in ontwikkeling, waarbij voor dupilimab (IL-4Rα) het meest recent goedkeuring is afgegeven.



R&D

MOR106 is een humaan monoklonaal antilichaam bedoeld om selectief aan te grijpen op IL-17C in het kader van wereldwijd uitgevoerde klinische ontwikkeltrajecten. 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.

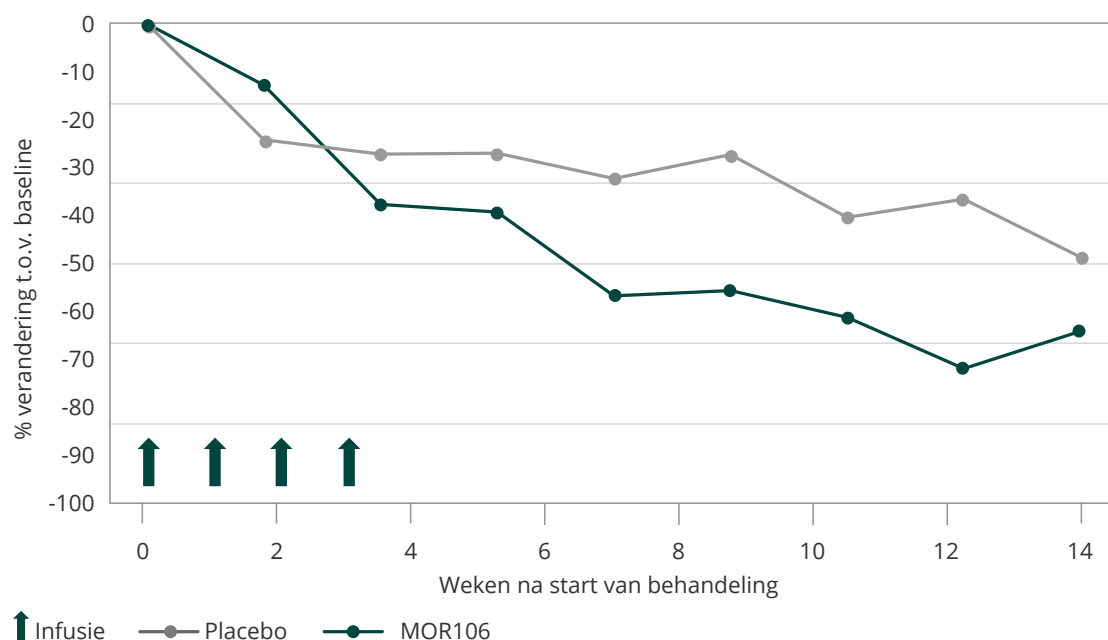
MOR106 is voortgekomen uit een samenwerking tussen ons en MorphoSys, waarbij beide ondernemingen hun kerntechnologieën en expertise bijdragen en de kosten en baten gelijk verdelen.

We hebben MOR106 geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase 1 studie. MOR106 vertoonde in deze lopende studie gunstige veiligheids- en FK-resultaten bij toediening aan gezonde vrijwilligers. In het tweede deel van de studie met MOR106 bij eczeem-patiënten waren alle waargenomen bijwerkingen licht tot matig van ernst en van voorbijgaande aard en gaven ze geen aanleiding voor klinisch relevante veiligheidssignalen. Er zijn geen ernstige ongewenste voorvallen en geen infusiegerelateerde reacties geregistreerd. Hoewel de studie geen statistisch onderscheidend vermogen had om verschillen in werkzaamheid tussen behandelingsgroepen aan te tonen, is in week 4 op het hoogste dosisniveau van MOR106 geregistreerd dat bij 83% van de patiënten (5 op de 6) sprake was van een verbetering van ten minste 50% van de verschijnselen en symptomen van atopische dermatitis, gemeten aan de hand van de Eczema Area and Severity Index (EASI-50). Er was sprake van snel intredende activiteit, binnen enkele weken, en deze hield na de laatste toediening meer dan twee maanden aan. Onder de patiënten die placebo kregen was in week 4 bij 17% (1 op de 6) sprake van een EASI-50-verbetering.

Zoals gepresenteerd op AAD 2018 laat MOR106, na het stoppen van de behandeling, een wekenlang verlengd effect zien in de samengevoegde gemiddelde EASI scores in vergelijking tot placebo:

MOR106 F1b

EASI, % verandering t.o.v. baseline, gebundelde data, mediaan



Wij en MorphoSys treffen de voorbereidingen van een Fase 2 studie met MOR106. We verwachten deze studie in de eerste helft van 2018 te starten.