

R&D

Research & Development

we **raise** the bar.



R&D

De Galapagos pijlijn

Wij zijn een geïntegreerd biofarmaceutisch bedrijf dat gespecialiseerd is in het ontdekken, ontwikkelen en voorbereiden voor toekomstige commercialisatie van medicijnen met nieuwe werkingsmechanismen, waarbij we ons richten op ziektegebieden waarvoor een grote on vervulde medische behoefte bestaat. Onze pijlijn omvat programma's gaande van ontdekking tot klinische Fase 3-studies voor ontstekingsziekten, fibrose, osteoartrose (OA), en andere ziekten. Ons platform is toepasbaar op uiteenlopende therapeutische gebieden. Onze programma's in de klinische fase omvatten: filgotinib, momenteel in Fase 3-studies bij reumatoïde artritis (RA), de ziekte van Crohn (CD) en colitis ulcerosa (CU), en in Fase 2-studies bij een aantal andere ziekten; GLPG1690, onze volledig eigen autotaxineremmer die momenteel wordt getest in de Fase 3-studies ISABELA 1 & 2 voor idiopathische longfibrose (IPF) en de Fase 2 *proof-of-concept*-studie NOVESa bij systemische sclerose (SSc); GLPG1205, onze volledig eigen GPR84-remmer die momenteel wordt getest in de Fase 2 *proof-of-concept*-studie PINTA bij IPF; GLPG1972, in de wereldwijde Fase 2-studie ROCCELLA bij patiënten met OA; MOR106, dat wordt beoordeeld in Fase 1- en Fase 2-studies bij patiënten met atopische dermatitis (AtD); en de Toledo *compound* GLPG3312, die zich richt op een door onszelf ontdekte, innovatieve *target class* en zich momenteel in klinische Fase 1 bevindt. 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 voor filgotinib, met Servier voor GLPG1972 en met MorphoSys en Novartis voor MOR106. In 2018 hebben we onze CF-programma's uitgelicentieerd aan AbbVie. De volgende tabel geeft de voornaamste aspecten van de ziektegebieden van onze ontwikkelingsprogramma's begin 2019 weer:

Productieve, vergevorderde pijlijn

gebied	preklinisch	fase 1	fase 2	fase 3
filgotinib	 10+ indicaties; meer resultaten van pivotale studies in '19			
IPF/fibrose	 in Fase 3 & Fase 2, in volledige eigendom			
OA	 in Fase 2b			
AtD	 in Fase 2			
ontstekingsziekten/fibrose	 >20 programma's			



Innovatief eigen target discovery platform

Ons *target discovery*-platform biedt een belangrijk en substantieel concurrentievoordeel omdat het:

- nauwkeurig de situatie *in vivo* nabootst, door het gebruik van humane primaire cellen in een relevant testsysteem dat specifiek is voor een bepaald ziektefenotype;
- het mogelijke aangrijpingspunten in een ziekte identificeert door een individueel eiwit in dit testsysteem uit te schakelen;
- ons in staat stelt om snel het volledige genoom dat voor medicijnontwikkeling interessant is te analyseren en farmaceutisch traceerbare eiwit *targets* direct te selecteren via hun vermogen om de cruciale ziektebiologie te reguleren.

Ons kandidaatmedicijn filgotinib werkt op een *target* waarvan we de rol in de specifieke ziekte hebben ontdekt met ons *discovery* platform. We zien dit als een bewijs voor het succes van deze aanpak. In 2017 werd nog meer bewijs geleverd voor deze aanpak met de autotaxineremmer GLPG1690 bij IPF-patiënten, en met MOR106 dat zich richt op IL-17C bij patiënten met eczeem. Autotaxine en IL-17C zijn *targets* die we voor deze ziektes hebben ontdekt.

Het menselijke 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 stoffen te ontdekken en te ontwikkelen die de activiteit van deze eiwitten wijzigen, 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 humane primaire cellen, die volgens ons 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, maken we gebruik van de specifieke eigenschappen van adenovirussen. Het adenovirus is het verkoudheidsvirus en kan bijna elk type menselijke cel infecteren. De adenovirussen waarmee wij werken, zijn ontworpen om te fungeren als een shuttlevector zodat ze specifieke stukjes DNA naar de menselijke cellen kunnen brengen. Bovendien zijn deze virussen replicatiedeficiënt 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 een korte RNA-sequentie die in de cel geprogrammeerd is om 'short interfering RNA', of siRNA te worden. Dit siRNA interfereert specifiek met het mRNA van het eiwit waarvoor het werd ontworpen. We kunnen door middel van deze virussen ervoor zorgen dat de cellen de aanmaak van een specifiek eiwit blokkeren, een zogenaamde 'knock-down', een effect dat vergelijkbaar is met wat een geneesmiddel met een kleine molecule in het menselijk lichaam doet. We hebben een verzameling van ondertussen meer dan 20.000 van deze adenovirussen, waarmee ongeveer 6.000 voor medicijnontwikkeling interessante genen bestudeerd kunnen worden.

Ons onderzoek voor ontdekking van nieuwe medicijnen is gebaseerd op de *targets* die met behulp van deze technologie zijn ontdekt. Zodra een *target* is gevalideerd, wordt het gescreend met grote verzamelingen van chemische kleine moleculen, om chemische structuren 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 klinisch getest.



R&D

Deze *discovery* aanpak biedt aanknopingspunten voor de ontdekking en ontwikkeling van medicijnen met nieuwe werkingsmechanismen. Sinds 2009 hebben we 41 preklinische kandidaatmedicijnen voortgebracht, waarvan 23 met een nieuw werkingsmechanisme. Hiervan hebben 19 de klinische fase bereikt, waarvan 12 met een nieuw werkingsmechanisme.



Naast de moleculen in de pijplijn die zich in de klinische fase bevinden, hebben we op dit moment meerdere ontdekkingsprogramma's die doorgroeien naar de klinische ontwikkelingsfase. We doen niet alleen onderzoek naar *targets* en moleculen voor reuma, IBD en fibrose, maar ook naar nieuwe werkingsmechanismen bij CD, PsA, IBD, AtD, lupus, IPF, SSc, niet-alcoholische steatohepatitis, diabetes type 2 en hepatitis.



R&D

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

Afgaand op de resultaten van onze Fase 2-studies en de FINCH Fase 3-studies denken wij dat filgotinib een veelbelovend kandidaatmedicijn is voor de behandeling van reuma, CD en andere ontstekingsziekten. We hebben met Gilead een 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. Op vraag van Gilead zullen wij hen met *commercially reasonable efforts* bijstaan in bepaalde ontwikkelingsactiviteiten. Gilead is in 2016 Fase 3-programma's gestart voor reuma, CD en CU en wij zijn in 2017 samen met Gilead meerdere Fase-2-studies met filgotinib gestart voor nieuwe indicaties, en de eerste resultaten van deze studies waren beschikbaar in 2018. De volgende tabel geeft een overzicht van ons filgotinib-programma op het moment van publicatie:

Wij bouwen aan een filgotinib-franchise

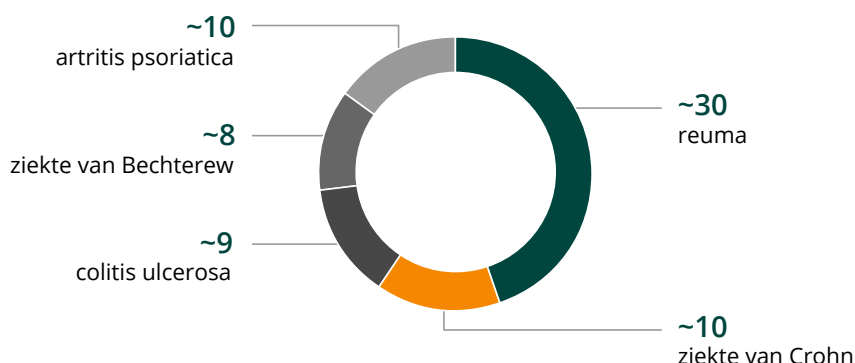
gebied	fase 1	fase 2	fase 3	status
reumatoïde artritis				gerekruteerd
ziekte van Crohn				aan het rekruteren
colitis ulcerosa				gerekruteerd
ziekte van Bechterew				studie voltooid
psoriatische artritis				studie voltooid
ziekte van Crohn in de dunne darm				aan het rekruteren
ziekte van Crohn met fistelvorming				aan het rekruteren
syndroom van Sjögren				gerekruteerd
cutane lupus				gerekruteerd
lupus nefritis				gerekruteerd
uveïtis				aan het rekruteren

De markten voor ontstekingsgeneesmiddelen zijn van aanzienlijke omvang en blijven groeien. Onze inschatting is dat deze markten tegen 2027 zijn gegroeid tot een omvang van circa \$65 miljard, onder invloed van nieuwe geneesmiddelen die beantwoorden aan de huidige on vervulde behoefte aan orale medicijnen die snel effect hebben en een betere, langer aanhoudende werkzaamheid. Reuma blijft de grootste markt, met naar schatting een waarde van circa \$30 miljard, en de overige hoofdmakten samen bieden een wat grotere marktopportunititeit dan reuma:



R&D

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



Op basis van de gegevens uit Fase 2- en Fase 3-studies over filgotinib bij reuma en gegevens uit Fase 2-studies bij de CD, ZvB en psoriatische artritis (PsA) die tot dusver bekend zijn, denken wij dat filgotinib het potentieel heeft om de behandeling voor reuma en inflammatoire darmziekten (IBD), ZvB en PsA aanzienlijk te verbeteren. Vergeleken met biologicals (injecteerbare, biologische medicijnen) wordt filgotinib oraal toegediend, heeft het een snel intredende en aanhoudende activiteit en heeft het potentieel om als monotherapie te dienen. American College of Rheumatology (ACR)-scores met filgotinib in Fase 2- en Fase 3-studies met reumapatiënten zijn veelbelovend en CDAI-remissie en SES-50-scores zijn eveneens veelbelovend met filgotinib in een Fase 2-studie met Crohn-patiënten die geen TNF-therapie hadden ondergaan. In de Fase 2-studie EQUATOR waren de ACR-scores veelbelovend met filgotinib bij PsA, en in de Fase 2-studie TORTUGA waren de beweeglijkheid en de functie van de wervelkolom significant verbeterd met filgotinib bij patiënten met ZvB. Filgotinib heeft een hoge selectiviteit voor JAK1, hetgeen tot dusver zorgt voor een gunstige verdraagbaarheid met onder meer lage infectiepercentages in alle studies.

Ons filgotinib programma in reuma

Reuma is een chronische auto-immuunziekte waar in de VS en Europa ruim 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 het bot. Volgens GlobalData bedroeg de omzet voor reumamedicijnen in de tien grootste zorgmarkten in 2017 \$21,7 miljard, waarbij de huidige markt wordt gedomineerd door injecteerbare, biologische geneesmiddelen. Biologicals, grotendeels TNF-therapieën, verliezen vaak na verloop van tijd hun effectiviteit, zodat er met de bestaande therapieën nog altijd sprake is van een aanzienlijke onvervulde behoefte ten aanzien van werkzaamheid, veiligheid en gebruiksgemak.

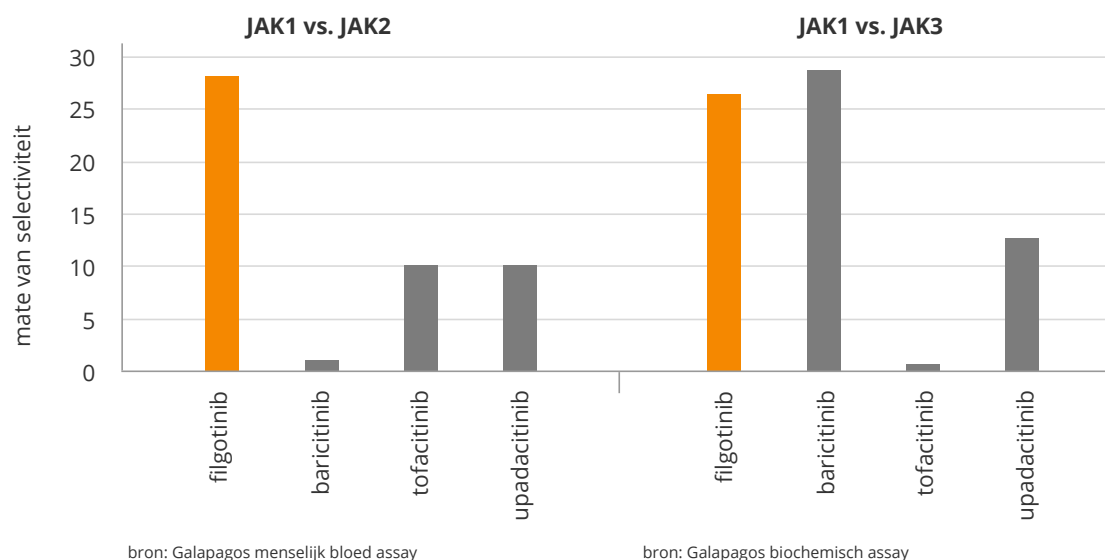
Er zijn inmiddels nieuwe orale geneesmiddelen gericht op JAK-signalering (januskinase) beschikbaar voor de behandeling van ontstekingsziekten. Sommige JAK-remmers hebben echter een aantal bijwerkingen, waaronder afwijkingen in de gehalten aan low-density lipoprotein (LDL, cholesterol), rode bloedcellen en *natural killer*-cellen (NK-cellen). We hebben JAK1 in 2003 ontdekt in een test gericht op ontstekings-*targets* en vervolgens filgotinib, een klein molecuul dat een JAK1-specifieke remmer is, ontdekt. We hebben in een test met menselijk bloed aangetoond dat filgotinib een 30-voudige selectiviteit voor JAK1 laat zien ten opzichte van JAK2 en JAK3. Deze bevindingen zijn onafhankelijk bevestigd door dr. Iain McInnes op de jaarlijkse ACR-meeting van 2017.

Wij denken dat de hoge selectiviteit van filgotinib voor JAK1 voor een positief werkzaamheidsprofiel kan zorgen, met een beter veiligheidsprofiel vanwege de sterkere selectiviteit van filgotinib voor JAK1 ten opzichte van JAK2 en JAK3.



R&D

Filgotinib Hoge JAK1-selectiviteit



'Ex Vivo Comparison of Baricitinib, Upadacitinib, Filgotinib, and Tofacitinib for Cytokine Signaling in Human Leukocyte Subpopulations,' McInnes *et al*, ACR 2017

DARWIN Fase 2-programma met filgotinib voor reuma

Klinische studies hebben tot dusver aangetoond dat filgotinib goed wordt verdragen, met een betere atherogene index, geen anemie, lage infectiepercentages en lage incidentie van diepe veneuze trombose en longembolieën. Wij denken dat de orale toediening eenmaal daags en het lage risico op interacties met andere medicijnen maken dat het voor de patiënt een gebruiksvriendelijke oplossing kan zijn.

We hebben positieve resultaten voor de Fase 2b-dose ranging-studies DARWIN 1 en 2 gerapporteerd in 2015; deze bevindingen zijn verschenen in de *Annals of Rheumatological Diseases* (Westhovens *et al* 2016 en Kavanaugh *et al* 2016).

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 filgotinib (behalve mannen in de Amerikaanse centra van deze studies, zij krijgen een maximale dosis van 100 mg per dag) – afhankelijk van het innameschema tijdens de voorgaande studie, waarbij DARWIN 1-patiënten een combinatie van filgotinib en MTX blijven gebruiken.

Galapagos en Gilead hebben op ACR 2018 verslag gedaan van bevindingen uit DARWIN 3 op 132 weken behandeling. De veelbelovende niveaus van activiteit bleven gehandhaafd en er werden gunstige bevindingen gemeld met betrekking tot het verdraagbaarheidsprofiel. Gegevens in DARWIN 3 waren consistent met de risico/batenprofielen uit DARWIN 1 & 2. Deze gegevens werden in 2018 gepresenteerd door dr. Arthur Kavanaugh op de jaarlijkse ACR-meeting.



R&D

Volgens onze analyse van de gepubliceerde studies, zijn voor filgotinib in reuma tot dusver de laagste percentages infecties, diepe veneuze tromboses (DVTs) en longembolieën per 100 patiëntjaren (PYE) vastgesteld, vergeleken met andere JAK's en andere soorten therapieën:

Lage incidentie DVT en infecties

gevallen per 100 PYE	filgotinib	baricitinib	tofacitinib	upadacitinib	tocilizumab	adalimumab
	50-200 mg	2 & 4 mg QD	5 mg BID	6 & 12 mg BID	4 & 8 mg/kg	
	DARWIN3 wk132	Genovese <i>et al</i> ACR 2017	Wollenhaupt ACR 2017	Genovese ACR 2017	Genovese ACR 2012	Burmester 2011
# patiënten-jaren	2.042	6.637	5.278	725	14.994	23.943
ernstige infectie	1,0	2,9	2,4	2,3	4,5	4,6
herpes zoster	1,5	3,2	3,8	3,7	ND	ND
DVT/long-embolie	2/2.042* 0,1	31/6.754 0,5	3/1.849 0,2	5/725 0,7	ND	ND
sterfgevallen	0,2	0,3	0,6	0,3	0,6	0,8

* één patiënt kreeg zowel een DVT als een PE

DVT/PE = diepe veneuze trombose (DVT) of longembolie (PE)

Let op: deze gegevens komen niet uit 'head-to-head'-studies; vergelijkingen kunnen inaccuraat zijn

Tofacitinib DVT/PE gegevens uit Mease, ACR2017 (5 mg bd), en gegevens over aantal sterfgevallen uit 2012 FDA Medical review

Baricitinib: DVT/PE Weinblatt ACR 2017

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, gaande van patiënten in een vroeg stadium tot patiënten die met biologicals zijn behandeld.

FINCH 1 is een nog lopende gerandomiseerde, placebo- en adalimumab-gecontroleerde studie van 52 weken waarin filgotinib wordt onderzocht in 1.759 volwassenen met matig tot ernstig actieve reuma die onvoldoende reageerden op MTX. Het belangrijkste onderzoeksdoel was het aantal patiënten dat een verbetering van 20% (ACR20) bereikte na 12 weken. De studie omvat ook radiografische evaluatie na 24 en 52 weken. Wij en Gilead hebben op 28 maart 2019 aangekondigd dat FINCH 1 de belangrijke primaire en secundaire onderzoeksdoelstellingen heeft gehaald.

FINCH 2 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie die filgotinib onderzocht bij 449 patiënten die behandeld werden met conventionele, ziektemodificerende antireuma geneesmiddelen (cDMARD's) en daaraan voorafgaand niet voldoende reageerden op een of meer biologische medicijnen. Het belangrijkste onderzoeksdoel was het aantal patiënten dat een verbetering van 20% (ACR20) bereikte na 12 weken. Wij en Gilead hebben in september 2018 aangekondigd dat FINCH 2 de belangrijke primaire en secundaire onderzoeksdoelstellingen heeft gehaald.

FINCH 3 is een nog lopende gerandomiseerde studie van 52 weken die filgotinib zowel als monotherapie, als in combinatie met MTX, onderzoekt bij 1.252 MTX-naïeve patiënten. Het belangrijkste onderzoeksdoel is het aantal patiënten dat een verbetering van 20% (ACR20) bereikte na 24 weken. Ook wordt de radiografische progressie vastgesteld. Wij en Gilead hebben op 28 maart 2019 aangekondigd dat FINCH 3 de belangrijkste onderzoeksdoelstelling heeft gehaald.

Gilead voert gelijktijdig met alle Fase 3-programma's een speciale studie uit naar de testiculaire veiligheid bij mannelijke colitis ulcerosa-patiënten, de MANTA-studie. Het is de bedoeling om in deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie volwassen mannelijke colitis ulcerosa-patiënten te rekruteren die tot 26 weken zullen worden behandeld.



R&D

Resultaten FINCH 1

Het primaire onderzoeksdoel werd bereikt voor beide doseringen van filgotinib wat betreft het aantal patiënten dat een verbetering van 20% (American College of Rheumatology 20% response; ACR20) liet zien vergeleken met placebo na 12 weken.

Tevens waren de aantallen patiënten met 50% en 70% verbetering (ACR50; ACR70) ook significant hoger voor filgotinib vergeleken met placebo na 12 weken, en dit voor beide doseringen. Daarnaast hebben de patiënten die 100 mg of 200 mg filgotinib ontvingen een statistisch significante afname in de *Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)* ervaren na 12 weken, in vergelijking met patiënten die een placebo kregen. Het aantal patiënten dat klinische remissie bereikte (DAS28(CRP) < 2,6) of een lage ziekteactiviteit (DAS28(CRP) ≤ 3,2) na 12 weken was significant hoger voor patiënten in beide filgotinib-groepen, vergeleken met placebo. Wat betreft de vergelijking van de lage ziekteactiviteit na 12 weken, was de 200 mg filgotinib-groep niet-inferieur versus adalimumab. Ook remden beide doseringen, 200 mg en 100 mg filgotinib, significant de voortgang van structurele schade na 24 weken in vergelijking met placebo, zoals vastgesteld door *modified total Sharp score (mTSS)*.

De resultaten van de werkzaamheid[^] van FINCH 1 zijn samengevat in onderstaande tabel:

	filgotinib	filgotinib	adalimumab	placebo
	200 mg	100 mg	40 mg	
	+MTX	+MTX	+MTX	+MTX
	(n=475) ^{&}	(n=480) ^{&}	(n=325) ^{&}	(n=475) ^{&}
ACR20 (%)	76,6***	69,8***	70,8	49,9
ACR50 (%)	47,2***	36,3***	35,1	19,8
ACR70 (%)	26,3***	18,5***	14,2	6,7
DAS28(CRP) ≤ 3,2 (minimale ziekte-activiteit) (%)	49,7*** ^{\$}	38,8***	43,4	23,4
DAS28(CRP) < 2,6 (klinische remissie) (%)	33,9*** ^{¥#}	23,8*** ^{£#}	23,7	9,3
HAQ-DI verandering	-0,69***	-0,56***	-0,61	-0,42
mTSS verandering	0,13***	0,17***	0,16	0,38

& Aantal patiënten in elke behandelingsgroep dat tenminste één dosis van het onderzoeksmedicijn ontving

ACR20/50/70 staat voor American College of Rheumatology 20%/50%/70% verbetering

*** p < 0,001, vergeleken met placebo

\$ p < 0,001, non-inferioriteit vergeleken met adalimumab

£ p < 0,01, non-inferioriteit vergeleken met adalimumab

¥ p < 0,01, superioriteit vergeleken met adalimumab

Niet gecorrigeerd voor multiple testing

[^] Werkzaamheid vastgesteld na 12 weken voor alle onderzoeksdoelen behalve mTSS dat is vastgesteld na 24 weken

Het veiligheidsprofiel van filgotinib in FINCH 1 is in lijn met eerdere studies met filgotinib na 24 weken. Ernstige ongewenste voorvallen vonden plaats bij 4,4, 5,0, 4,3 en 4,2 procent van de patiënten in respectievelijk de 200 mg filgotinib groep, 100 mg filgotinib groep, adalimumab- en placebogroepen. Er waren vijf sterfgevallen; twee patiënten in de placebogroep, twee in de filgotinib 200 mg groep en één in de filgotinib 100 mg groep. Er werden ook vijf patiënten met maligniteiten gerapporteerd – respectievelijk drie in de placebogroep, één die adalimumab ontving en één in de filgotinib 100 mg groep. Er waren drie gevallen van veneuze trombo-embolie (twee in de placebogroep, één in de 200 mg filgotinib groep), en er waren vier toegewezen ernstige cardiovasculaire voorvallen (major adverse cardiovascular event; MACE), twee in de placebogroep, één in de adalimumab- en één in de 100 mg filgotinib-groep. Het percentage patiënten met herpes zoster was vergelijkbaar in alle behandelgroepen (200 mg filgotinib = 0,4%, 100 mg filgotinib = 0,4%, adalimumab = 0,6%, placebo = 0,4%), en dit was ook het geval voor de ernstige infecties (200 mg filgotinib = 1,7%, 100 mg filgotinib = 1,7%, adalimumab = 2,5%, placebo = 0,8%).



R&D

Resultaten FINCH 2

Filgotinib bereikte het primaire eindpunt in de FINCH 2-studie in het deel patiënten dat ACR20 bereikte in week 12. Ook in week 12 en 24 was het aandeel patiënten met ACR50- en ACR70-respons, lage ziekteactiviteit (LDA, DAS28 (CRP) $\leq 3,2$) en klinische remissie (DAS28(CRP) $< 2,6$) significant groter bij patiënten die eenmaal daags 100 mg of 200 mg filgotinib kregen in vergelijking met patiënten die placebo kregen. De eerste gegevens in verband met de werkzaamheid staan in de tabel hieronder:

imputatie non-responder	week 12			week 24		
	placebo	filgotinib	filgotinib	placebo	filgotinib	filgotinib
		100 mg	200 mg		100 mg	200 mg
	(n=148)	(n=153)	(n=147)	(n=148)	(n=153)	(n=147)
ACR20 (%)	31,1	57,5***	66,0***	34,5	54,9***	69,4***
ACR50 (%)	14,9	32,0***	42,9***	18,9	35,3**	45,6***
ACR70 (%)	6,8	14,4*	21,8***	8,1	20,3**	32,0***
DAS28(CRP) $< 2,6$ (klinische remissie) (%)	8,1	25,5***	22,4***	12,2	26,1**	30,6***
DAS28(CRP) $\leq 3,2$ (minimale ziekte-activiteit) (%)	15,5	37,3***	40,8***	20,9	37,9**	48,3***

ACR20/50/70 staat voor American College of Rheumatology 20%/50%/70% verbetering.

* p $< 0,05$, ten opzichte van placebo

** p $< 0,01$, ten opzichte van placebo

*** p $< 0,001$, ten opzichte van placebo

Filgotinib werd algemeen goed verdragen in de FINCH 2-studie en er waren geen nieuwe tekenen in verband met veiligheid dan die welke vermeld werden in vorige studies met filgotinib. Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen en ernstige bijwerkingen waren meestal licht of matig qua ernst. Ernstige bijwerkingen traden op bij 3,4%, 5,2% en 4,1% van de patiënten in respectievelijk de groep die placebo, 100 mg en 200 mg kreeg. Het aantal patiënten dat wegens tijdens de behandeling optredende bijwerkingen stopte met het onderzoeksmedicijn was ook vergelijkbaar in de verschillende groepen. Er werden twee gevallen van ongecompliceerde herpes zoster gemeld in elke filgotinib-groep. Er werden twee ernstige cardiovasculaire gevallen vastgesteld, één geval van subarachnoïdale bloeding in de placebogroep en één geval van myocardiëchemie in de filgotinib 100 mg-groep. Er was één geval van niet-ernstige retinale vaatocclusie in de filgotinib 200 mg-groep en geen enkel geval van DVT of longembolie. Er waren geen sterfgevallen, maligniteiten, gastro-intestinale perforaties of opportunistische infecties, met inbegrip van actieve tuberculose.

Resultaten FINCH 3

Het deel patiënten dat het primaire einddoel van ACR20 na 24 weken bereikte, was significant hoger in de groepen patiënten met als dosering 200 mg of 100 mg filgotinib in combinatie met MTX, in vergelijking met de groep patiënten die alleen MTX kreeg.

Het aantal patiënten met een verbetering van 50% en 70% (ACR50; ACR70) en klinische remissie (DAS28(CRP) $< 2,6$) na 24 weken was ook significant hoger bij patiënten die eenmaal daags 100 mg of 200 mg filgotinib in combinatie met MTX ontvingen, vergeleken met patiënten die alleen MTX kregen. Daarnaast hebben de patiënten die filgotinib kregen na 24 weken een grotere afname in de *Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)* ervaren, vergeleken met patiënten die alleen MTX kregen. 200 mg filgotinib als monotherapie remde de voortgang van structurele schade na 24 weken vergeleken met MTX alleen, zoals vastgesteld door *modified total Sharp score (mTSS)*.



R&D

De resultaten van de werkzaamheid[^] van FINCH 3 zijn samengevat in onderstaande tabel:

	filgotinib	filgotinib	filgotinib	MTX
	200 mg	100 mg	200 mg	
	+MTX	+MTX	monotherapie	
	(n=416) ^{&}	(n=207) ^{&}	(n=210) ^{&}	(n=416) ^{&}
ACR20 (%)	81,0***	80,2*	78,1	71,4
ACR50 (%)	61,5***	57,0**	58,1** [#]	45,7
ACR70 (%)	43,8***	40,1***	40,0*** [#]	26,0
DAS28(CRP) < 2,6 (klinische remissie) (%)	54,1***	42,5***	42,4*** [#]	29,1
HAQ-DI vermindering	-0,94***	-0,90**	-0,89** [#]	-0,79
mTSS change	0,20	0,22	-0,04** [#]	0,52

& Aantal patiënten in elke behandelingsgroep dat tenminste één dosis van het onderzoeksmedicijn ontving

ACR20/50/70 staat voor American College of Rheumatology 20%/50%/70% verbetering

* p < 0,05, vergeleken met MTX

** p < 0,01, vergeleken met MTX

*** p < 0,001, vergeleken met MTX

Niet gecorrigeerd voor *multiple testing*

[^] Werkzaamheid vastgesteld na 24 weken voor alle onderzoeksdoelen

De verdraagbaarheid van filgotinib in FINCH 3 was in lijn met eerder gerapporteerde studies. Over de periode van 24 weken vonden ernstige ongewenste voorvallen plaats bij 4,1%, 2,4%, 4,8%, en 2,9% van, respectievelijk, de groepen patiënten die 200 mg filgotinib in combinatie met MTX ontvingen, 100 mg filgotinib in combinatie met MTX, 200 mg filgotinib als monotherapie en zij die alleen MTX ontvingen. Er was een veneuze trombo-embolie (DVT) (in de MTX groep), vijf toegewezen ernstige cardiovasculaire voorvallen (major adverse cardiovascular event; MACE) (twee in de filgotinib 200 mg in combinatie met MTX groep, één in de filgotinib 200 mg groep en twee in de MTX-groep) en één maligniteit (in de MTX groep). Er was één dode in de studie, gerapporteerd in de filgotinib 200 mg plus MTX groep. Ernstige infecties deden zich voor in respectievelijk 1,0%, 1,0%, 1,4%, en 1,0% van de patiënten die ofwel 200 mg filgotinib in combinatie met MTX, ofwel 100 mg filgotinib in combinatie met MTX, ofwel 200 mg filgotinib als monotherapie of alleen MTX ontvingen. In elke behandelingsgroep is bij 0,5% van de patiënten herpes zoster vastgesteld.

Veiligheidsinformatie uit FINCH en DARWIN 3

Wij en Gilead hebben tussentijdse veiligheidsinformatie bekend gemaakt van vier studies met kandidaatmedicijn filgotinib voor de behandeling van reuma. Deze data omvatten de 24 weken-resultaten van de lopende FINCH 1-, 2- en 3- studies en de meest recente veiligheidsdata (na 156 weken) van de DARWIN 3 lange termijn Fase 2b studie bij reumapatiënten.

Veiligheidsdata na 24 weken van de FINCH 1, 2 en 3 studies zijn gecombineerd en samengevat in de onderstaande tabel. Data van 3.452 patiënten is gerapporteerd, inclusief 2.088 patiënten die filgotinib toegediend hebben gekregen.



R&D

	placebo/ MTX	adalimumab	filgotinib	filgotinib	filgotinib	filgotinib
			100 mg	200 mg	200 mg	totaal
		+MTX 40 mg EOW	+MTX/ csDMARD	+MTX/ csDMARD		
	(n=1039) no. (%)	(n=325) no. (%)	(n=840) no. (%)	(n=1038) no. (%)	(n=210) no. (%)	(n=2088) no. (%)
ernstige infecties ^{&}	10 (1,0)	8 (2,5)	13 (1,5)	13 (1,3)	3 (1,4)	29 (1,4)
herpes zoster ^{&}	4 (0,4)	2 (0,6)	5 (0,6)	6 (0,6)	1 (0,5)	12 (0,6)
DVT/PE ^{&}	3 (0,3)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1) ^μ	0 (0)	1 (<0,1)
sterfgevallen [@]	2 (0,2)	0 (0)	1 (0,1)	3 (0,3)	0 (0)	4 (0,2)
maligniteiten met uitzondering van NMSC ^{&}	4 (0,4)	1 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	1 (<0,1)
MACE ^{&}	5 (0,5)	1 (0,3)	2 (0,2)	2 (0,2)	1 (0,5)	5 (0,2)

MTX, methotrexaat; EOW, every other week; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; DVT, deep venous thrombosis; PE, pulmonary embolism; NMSC, non-melanoma skin cancer; MACE, major adverse cardiac events

& Behandelings-gerelateerde ernstige voorvallen

μ Uitgezonderd een voorval van niet-ernstige retinale veneuze occlusie

@ Alle voorvallen

Aan de Fase 2b DARWIN 3 lange termijn uitbreidingsstudie namen in eerste instantie 739 patiënten deel die of tweemaal daags 100 mg filgotinib of eenmaal daags 100 mg of 200 mg filgotinib kregen toegediend. Veiligheidsdata zijn samengevat in onderstaande tabel. De resultaten representeren behandeling tot aan 156 weken of langer, en omvatten 2.203 patiëntjaren van behandeling met filgotinib.

	aantal voorvallen (voorvallen per 100 patiëntjaren)
	PYE=2.203
ernstige infecties	27 (1,2)
herpes zoster	34 (1,5)
DVT/PE	2 (0,1)
sterfgeval	5 (0,2)
maligniteiten met uitzondering van NMSC	11 (0,5)
MACE	3 (0,1)

DVT, deep venous thrombosis; PE, pulmonary embolism; NMSC, non-melanoma skin cancer; MACE, major adverse cardiac events



Ons filgotinib programma in inflammatoire darmziekten (IBD)

IBD (inflammatory bowel diseases) omvat de ziekte van Crohn (CD) en colitis ulcerosa (CU). We hebben in een Fase 2-studie met filgotinib bij CD hoge werkzaamheid 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 Crohn-patiënten hebben waargenomen, denken wij dat het kandidaatmedicijn ook werkzaam en verdraagbaar zou kunnen zijn in studies met CU-patiënten. In de Verenigde Staten en Europa lijden circa 2 miljoen mensen aan IBD (van wie 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 geleidelijk vaker gebruikt als tweedelijnsbehandeling.

CD is een inflammatoire darmziekte waarvan de oorzaak onbekend is. Hierbij veroorzaakt een chronische ontsteking in het maagdarmkanaal afwisselende fases van opflakkingen en remissie. Op dit moment treedt bij slechts 10% van Crohn-patiënten langdurige klinische remissie op. Er zijn geen zeer effectieve orale geneesmiddelen goedgekeurd voor CD en net als bij RA wordt de behandeling gedomineerd door injecteerbare biologicals, waaronder anti-TNF-therapieën. Anti-TNF-middelen hebben de behandeling van CD verbeterd. Niet alle patiënten reageren echter op deze middelen en per jaar wordt in placebogecontroleerde studies melding gemaakt van secundair responsverlies bij tot 50% van de patiënten. Met de bestaande behandelingen blijft er sprake van een aanzienlijke onbeantwoorde behoefte. Deregulering van de JAK-signalering wordt ook in verband gebracht met CD en wij denken dat de hoge selectiviteit van filgotinib dit middel tot een bijzonder aantrekkelijke kandidaat maakt voor de behandeling van CD. 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 matig tot ernstig actieve CD en verzwering van het darmslijmvlies. Deelnemende patiënten waren ofwel naïef voor of vertoonden geen reactie op anti-TNF-middelen. FITZROY was de eerste studie naar CD 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 totale percentage patiënten bij wie sprake was van een Crohn's Disease Activity Index (CDAI)-score van minder dan 100 was significant groter in de groep die filgotinib kreeg (60%) vergeleken met de placebogroep (41%). Wij denken dat de met filgotinib waargenomen werkzaamheid bij niet eerder met TNF behandelde patiënten in de FITZROY-studie gunstig afsteekt tegen de werkzaamheid van andere behandelingen in andere, afzonderlijke studies.

Over het algemeen blijkt uit de FITZROY-studie na 20 weken behandeling dat filgotinib een gunstig veiligheidsprofiel laat zien, overeenkomstig de DARWIN-studies in reuma. 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) met filgotinib naar CD gestart. 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 ziekteactiviteit, met inbegrip van patiënten bij wie eerdere antilichaamtherapie niet heeft gewerkt. Gilead zal circa 1.300 patiënten in de Verenigde



R&D

Staten, Europa, Latijns-Amerika, Canada en Azië/Pacific rekruteren. 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 geen respons optreedt na ten minste één anti-TNF en vedolizumab, een monoklonaal anti-integrine antilichaam op de markt gebracht door Takeda. Wij verwachten dat Gilead de rekrutering voor DIVERSITY in het derde kwartaal van 2020 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 de ziekte van Crohn met fistelvorming.

Ons klinische programma met filgotinib in colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa (CU) is een inflammatoire darmziekte die leidt tot verzwering en ontsteking van het colon en rectum. In tegenstelling tot CD 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 CU, 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 behoefte 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 ziekteactiviteit, met inbegrip van patiënten bij wie eerdere antilichaamtherapie niet heeft gewerkt. Gilead zal circa 1.300 patiënten rekruteren in de Verenigde Staten, Europa, Latijns-Amerika, Canada en Azië/Pacific rekruteren. 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 geen respons optreedt na ten minste één anti-TNF en vedolizumab.

In mei 2018 kondigde Gilead samen met ons aan dat een onafhankelijk datamonitoringcomité (DMC) een geplande tussentijdse futiliteitsanalyse van SELECTION uitvoerde nadat 350 patiënten de inductieperiode in de Fase 2b van de studie hadden afgerond. Het DMC beval aan om de studie zoals gepland te laten doorstromen naar Fase 3 voor zowel de toediening van 100 mg als 200 mg eenmaal daags bij patiënten die hetzij eerder, hetzij nog nooit behandeld werden met biologicals. Gilead rondde de screening voor SELECTION af in 2019.

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 PsA en ZvB, waarvoor we in 2018 de eerste resultaten naar buiten hebben gebracht. In 2019 heeft Gilead de rekrutering van patiënten afgerond voor de ziekte van Sjögren en cutane lupus erythematosus, en aangegeven geen patiënten meer aan te nemen voor de studie in lupus membraneuze nefropathie.

Psoriatische artritis

Psoriatische artritis (PsA) is een ontstekingsvorm van artritis, 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. PsA 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 PsA met slechts zes maanden kan leiden tot permanente gewrichtsschade. Vroegtijdige herkenning, diagnose en behandeling van PsA 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 de huid.



De Fase 2-studie EQUATOR was een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie gericht op het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van filgotinib bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve PsA. Er werden 131 patiënten in de studie gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 voor behandeling met eenmaal daags 200 mg filgotinib of placebo gedurende 16 weken. De rekrutering voor EQUATOR vond plaats in acht Europese landen.

In mei kondigde Gilead samen met ons aan dat de EQUATOR-studie het primaire eindpunt, verbetering van de verschijnselen en symptomen van PsA op week 16, beoordeeld met de ACR20-score, heeft bereikt. De ACR20-respons bedroeg 80% voor filgotinib en 33% voor placebo ($p<0,001$). De ACR50- en de ACR70-respons op week 16 waren eveneens significant hoger voor filgotinib dan voor placebo (ACR50: 48% filgotinib versus 15%, $p<0,001$; ACR70: 23% versus 6%, $p<0,01$).

Filgotinib werd in het algemeen goed verdragen in de EQUATOR-studie, er werden geen nieuwe veiligheidssignalen vastgesteld en de veranderingen in de laboratoriumwaarden waren vergelijkbaar met die in vorige studies met filgotinib bij reumapatiënten. In beide groepen traden er evenveel bijwerkingen op, en die waren doorgaans licht of matig. Er was één geval van ernstige infectie in de filgotinibgroep: een patiënt kreeg longontsteking en overleed. Een andere patiënt die werd behandeld met filgotinib kreeg herpes zoster. Er waren geen gevallen van opportunistische infectie, tuberculose, trombo-embolie of maligniteit. De volledige resultaten van EQUATOR zijn verschenen in *The Lancet* en werden gepresenteerd in een plenaire sessie op ACR 2018 (Mease *et al* 2018).

Ziekte van Bechterew

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

TORTUGA was een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase 2-studie, gericht op het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van filgotinib bij volwassen patiënten met een matig tot ernstig actieve ZvB. De studie werd uitgevoerd in België, Bulgarije, Tsjechië, Estland, Polen, Spanje en Oekraïne. In totaal werden er 116 patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 voor behandeling met eenmaal daags 200 mg filgotinib of placebo gedurende 12 weken.

In mei 2018 kondigden we samen met Gilead aan dat de TORTUGA-studie het primaire eindpunt inzake werkzaamheid bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve ZvB had bereikt. In deze studie trad er bij de patiënten die filgotinib kregen een significant grotere verbetering op van de Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) in week 12, het primaire eindpunt, met een gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline van -1,5 versus -0,6 voor patiënten die placebo kregen ($p<0,0001$). Er waren in de filgotinibgroep ook meer patiënten met een *Assessment* in AS Response van minstens 20% verbetering dan in de placebogroep (76% versus 40%, $p<0,0001$).

Bijwerkingen waren doorgaans licht of matig van aard en gelijk verdeeld over de patiënten in de filgotinib- en de placebogroep. De veranderingen in de laboratoriumwaarden kwamen overeen met eerder gemelde resultaten voor filgotinib en er werden geen nieuwe veiligheidssignalen vastgesteld in de studie. Er werd één ernstige tijdens de behandeling optredende bijwerking gemeld bij een patiënt op filgotinib die een longontsteking kreeg en herstelde na een antibioticabehandeling in het ziekenhuis. Eén patiënt met een erfelijk risico op trombose die was gerandomiseerd voor filgotinib kreeg een niet-ernstige diepe veneuze trombose nadat hij de cyclus met het studiegeneesmiddel had afgerond. Er werden geen sterfgevallen, maligniteiten, leveraandoeningen, opportunistische infecties of gevallen van herpes zoster vastgesteld in de studie. De volledige resultaten van de TORTUGA-studie werden gepubliceerd in *The Lancet* (Van der Heijde *et al* 2018).



R&D

Onze programma's voor fibrose

We bouwen een fibroseportfolio op met verschillende werkingsmechanismen, waarbij onze primaire focus bij IPF ligt. Ons doel is om dit uit te breiden naar andere vormen van orgaan- en huidfibrose. Hiervoor werken we momenteel aan een aantal kandidaatgeneesmiddelen met verschillende nieuwe werkingsmechanismen. Deze kandidaatgeneesmiddelen zijn ons volledige eigendom. Door het beschikken over meerdere werkingsmechanismen in onze eigen portfolio, kunnen we bestuderen of we kandidaatmedicijnen kunnen combineren. We hebben onlangs het klinische onderzoek ook uitgebreid tot SSc, en zijn van plan om in 2019 aanvullende fibrotische indicaties te onderzoeken met onze *compounds* die zich nog in een vroeger stadium bevinden.

Bovendien streven we actief naar mogelijkheden om onze activiteiten uit te breiden in dit onderzoeksgebied. In januari 2019 kondigden we een wereldwijde samenwerking met Fibrocor aan, gericht op een nieuwe *target* in IPF en andere fibrotische indicaties, gevolgd door een samenwerking met Evotec voor een nog niet bekendgemaakte *target* in fibrose, aangekondigd in februari.

Hieronder een overzicht van onze IPF-portfolio en de verwachte klinische voortgang in 2019:

programma	discovery	preklinisch	fase 1	fase 2	fase 3
'1690 (autotaxin) ISABELA IPF					
'1205 (GPR84) PINTA IPF					
nieuwe IPF-programma's					
'1690 NOVESA SSc					

 voortgang eind '18

 voortgang eind '19 (verwachting)

Over IPF

IPF is een chronische, aanhoudend progressieve fibrotische aandoening van de longen die vooral voorkomt bij volwassenen ouder dan 40 jaar. Volgens GlobalData zijn er in de Verenigde Staten en Europa circa 200.000 IPF-patiënten. De verwachting is dat deze patiëntenpopulatie zal aangroeien, onder andere dankzij betere diagnose. Bovendien zal door de vergrijzing van de bevolking het aantal patiënten waarschijnlijk toenemen³. De klinische vooruitzichten van patiënten met IPF zijn slecht: vanaf de diagnose is de mediane overleving twee tot vier jaar. Op dit moment is er nog geen medicijn dat IPF kan genezen of de progressie van de ziekte kan stoppen. De medische behandelstrategie is erop gericht om de progressie van de ziekte te verminderen en de kwaliteit van leven te verbeteren. Longtransplantatie kan een optie zijn voor bepaalde patiënten bij wie de ziekte progressief is en bij wie sprake is van minimale comorbiditeit.

³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3848422/>



R&D

Regelgevende instanties hebben Esbriet⁴ en Ofev⁵ goedgekeurd voor de behandeling van lichte tot matige IPF. Van beide middelen is aangetoond dat ze de achteruitgang van de longfunctie vertragen en ze worden wereldwijd steeds meer gezien als standaardbehandeling. De gecombineerde omzet uit beide middelen bedroeg in 2017 wereldwijd \$1,9 miljard, waarvan 74% in de Verenigde Staten. De toelating tot de markt is een geweldige doorbraak voor IPF-patiënten. Helaas stoppen deze medicijnen de achteruitgang van 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 leverfunctietests met Ofev; misselijkheid en uitslag met Esbriet). Er blijft dus een grote onvervulde medische behoefte bestaan, want het sterftecijfer als gevolg van IPF is groot. Wij schatten dat de wereldwijde omzet uit goedgekeurde IPF-medicijnen in 2025 zal zijn gestegen naar bijna \$5 miljard.

Onze IPF-studies

GLPG1690

Ons kandidaatgeneesmiddel GLPG1690 is onze verst gevorderde IPF-*asset*. GLPG1690 is een krachtige en selectieve remmer van autotaxine (ATX), in volledig eigendom van Galapagos. We hebben ATX geïdentificeerd als een mogelijke *target* voor IPF, nadat we het hadden ontdekt door middel van een ontstekingsassay 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. Palmer *et al* publiceerden in *Chest* in 2018 een artikel over de LPA1-remmer van Bristol Meyers Squibb, die getest werd in een Fase 2-studie. Er werd aangetoond dat de *compound* een effect had op het afremmen van het verlies van geforceerde vitale longcapaciteit (FVC), uitgedrukt in ml, bij IPF-patiënten. LPA1 werkt *downstream* van ATX, en de studie staat op die manier verder het bestuderen van het remmen van ATX. We hebben GLPG1690 geëvalueerd in een preklinisch longfibrosemodel (met bleomycine behandelde muizen) en stelden een daling van de fibrotische score vast, waarbij GLPG1690 in cijfers hoger scoorde dan Esbriet.

In augustus 2017 hebben we positieve eerste resultaten bekendgemaakt van onze Fase 2a-studie FLORA met IPF-patiënten. In deze verkennende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werd een orale dosis van 600 mg GLPG1690 gedurende 12 weken eenmaal daags toegediend aan 23 IPF-patiënten, van wie er 17 GLPG1690 kregen en 6 placebo. De primaire doelstellingen van de studie waren het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van GLPG1690 in een populatie van IPF-patiënten. Secundaire doelstellingen waren onder meer de evaluatie van de longfunctie, veranderingen in IPF-biomarkers, functionele respiratoire beeldvorming (FRI; *functional respiratory imaging*), 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 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).

⁴ Esbriet® (pirfenidon) is een goedgekeurd geneesmiddel voor IPF, op de markt gebracht door Roche/Genentech

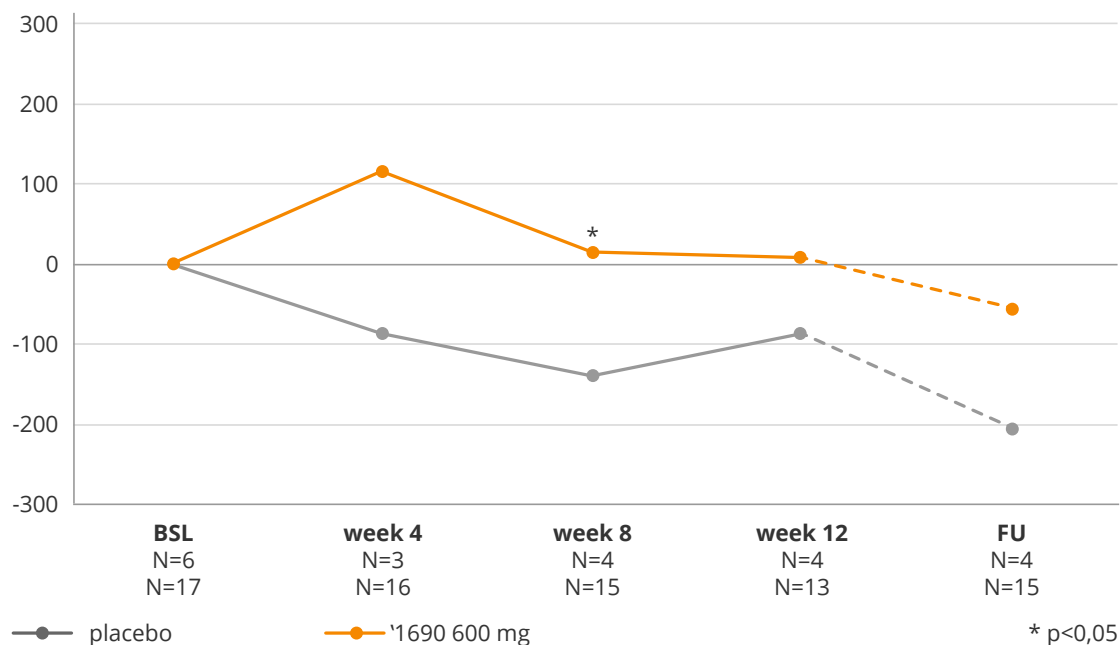
⁵ Ofev® (nintedanib) is een goedgekeurd geneesmiddel voor IPF, op de markt gebracht door Boehringer Ingelheim



R&D

FVC: stabilisatie door '1690

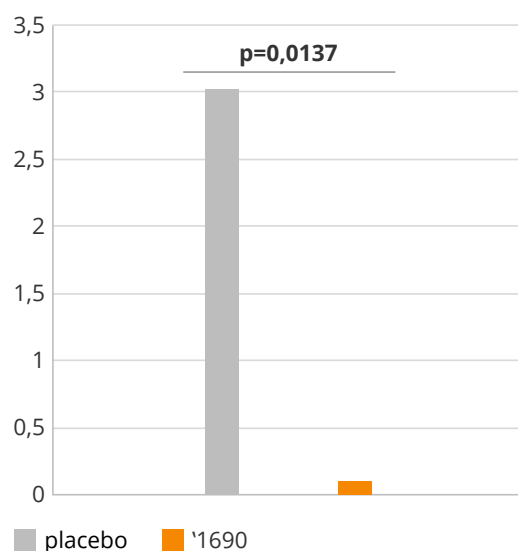
FVC (Δ baseline, mL)



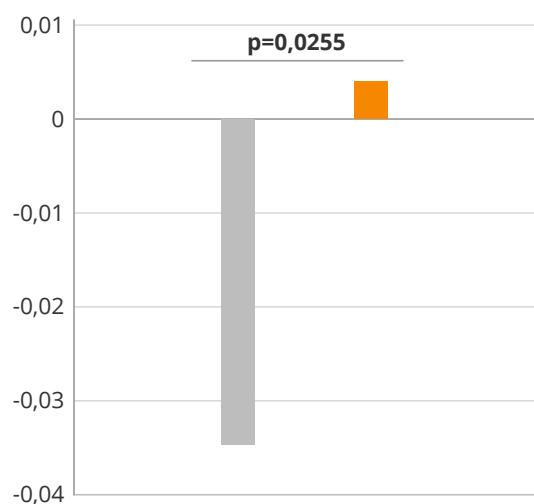
Naast de aangetoonde afwezigheid van longfunctieverslechtering gedurende de periode van 12 weken werd in de GLGP1690-groep stabilisatie van de ziekte bevestigd door de gevoelige FRI-techniek, tegenover de verwachte progressie van ziekte in de placebogroep. Hierbij werd statistische significantie bereikt voor twee specifieke parameters, hoewel de studie geen onderscheidend vermogen had voor significantie.

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

specifiek luchtwegvolume (Δ baseline, mL/L)



specifieke luchtwegweerstand (Δ baseline, kPa/sec)



Bron: Mignot et al, ATS 2018



R&D

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

GLPG1690 werd over het algemeen goed verdragen in deze Fase 2-studie. De percentages van stopzetting wegens bijwerkingen waren, evenals de percentages ernstige bijwerkingen, vergelijkbaar in de GLPG1690- en placebogroep.

Na deze veelbelovende resultaten hebben we in 2018 het ontwerp aangekondigd van ons wereldwijde Fase 3-programma, ISABELA, na feedback van de FDA en EMA. Het ISABELA Fase 3-programma bestaat uit twee identiek ontworpen studies, ISABELA 1 & 2. In totaal plannen we wereldwijd 1.500 patiënten met IPF te rekruteren, met een belangrijk aantal patiënten in de Verenigde Staten en Europa. De bedoeling van het ISABELA-programma is om de goedkeuringsaanvraag in te dienen voor een breed IPF-label voor zowel de NDA als de MAA (Marketing Authorization Application) in respectievelijk de Verenigde Staten en Europa. Patiënten zullen op hun lokale zorgstandaard blijven en zullen worden gerandomiseerd naar een van de twee doses van GLPG1690 of placebo. Het primaire eindpunt is de mate van achteruitgang van FVC (in ml) tot week 52. Secundaire beoordelingen omvatten respiratoir gerelateerde ziekenhuisopnamen, mortaliteit, kwaliteit van leven, veiligheid en verdraagbaarheid.

Alle patiënten zullen doorgaan met hun behandeling totdat de laatste patiënt in hun respectievelijke studie 52 weken behandeling heeft voltooid. Daarom blijven sommige patiënten aanzienlijk langer in de studie dan 52 weken. Met deze aanpak kunnen minder frequente klinische gebeurtenissen worden beoordeeld die anders moeilijk te beoordelen zijn in conventionele klinische studies van één jaar.

Hieronder een overzicht van het design van de ISABELA-studie:

Fase 3-programma ISABELA 1&2



- 1.500 IPF-patiënten in totaal, verdeeld over twee identieke Fase 3-studies
- Patiënten blijven op hun lokale zorgstandaard
- Wereldwijd programma; o.a. in de VS & Europa
- Primair eindpunt: FVC na 52 weken
- Secundaire eindpunten: ziekenhuisopnames, mortaliteit, kwaliteit van leven, veiligheid/verdraagbaarheid

In december 2018 hebben we aangekondigd dat de eerste patiënt in de ISABELA-studie was gedoseerd. Momenteel zijn we bezig met het openen van nieuwe onderzoekscentra, aangezien we ook gedurende 2019 patiënten zullen rekruteren.

Zowel de Europese Commissie als de Amerikaanse FDA hebben de status van weesgeneesmiddel toegekend aan GLPG1690 in IPF.

GLPG1205

Het tweede kandidaatgeneesmiddel in onze IPF-pijplijn is GLPG1205, waarvoor momenteel een Fase 2-studie loopt met de naam PINTA.

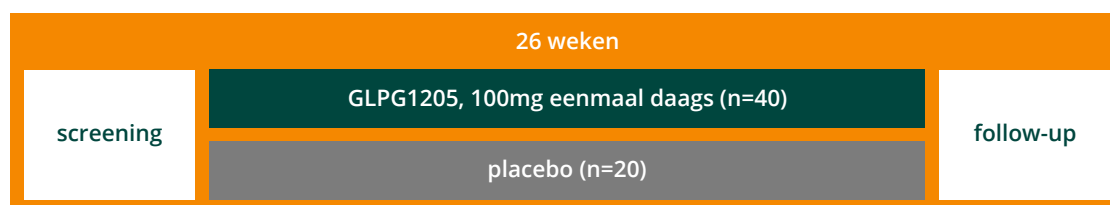


R&D

GLPG1205, een klein molecuul in volledig eigendom, is een selectieve remmer van GPR84, een *target* dat wij hebben ontdekt. GLPG1205 heeft een afname laten zien van IPF-symptomen in diermodellen, en heeft reeds in eerdere studies een gunstige verdraagbaarheid laten zien bij gezonde proefpersonen, alsook bij CU-patiënten.

PINTA is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie die de werking onderzoekt van een 100 mg eenmaal daagse orale dosis GLPG1205. Het kandidaatmedicijn of de placebo wordt gedurende 26 weken toegediend aan tot 60 IPF-patiënten. De patiënten kunnen op hun lokale zorgstandaard blijven als achtergrondbehandeling. De primaire doelstelling van de studie is om de verandering ten opzichte van de *baseline* (FVC in ml) gedurende 26 weken te vergelijken met placebo. Secundaire criteria omvatten *Functional Respiratory Imaging* (FRI), veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD), tijd tot majeure gebeurtenissen, veranderingen in functionele inspanningscapaciteit en kwaliteit van leven. De diagnose van IPF zal worden bevestigd aan de hand van gecentraliseerde uitlezing. De rekrutering voor PINTA is gepland in 10 landen in Europa, Noord-Afrika en het Midden-Oosten. De dosering van de eerste patiënt werd aangekondigd in oktober 2018, en we verwachten de volledige rekrutering voor deze studie af te ronden in de loop van 2019.

PINTA Fase 2 in IPF



- 60 IPF-patiënten op lokale zorgstandaard
- Primair eindpunt: FVC na 26 weken
- Secundaire eindpunten: veiligheid, verdraagbaarheid, brede reeks metingen (incl. FRI)
- Rekrutering in 10 landen in Europa, Noord-Afrika & Midden-Oosten

afronding rekrutering verwacht in Q4 '19

Onze fibrose-studies

Systemische sclerose (of sclerodermie)

SSc is een ernstige auto-immuunziekte. Een van de meest zichtbare symptomen is verharding van de huid. SSc treft ongeveer 95.000-155.000 patiënten in de Verenigde Staten en Europa, van wie het merendeel vrouwen (meer dan 75%). Er zijn grofweg twee types SSc: beperkte cutane SSc, met een beperkte aantasting van de huid, en diffuse cutane SSc. Bij diffuse cutane SSc, een vorm die voorkomt bij ongeveer 35% van de SSc-patiëntenpopulatie, is de huid van verschillende lichaamszones verdikt en lopen patiënten een hoger risico op fibrose in verschillende interne organen, waaronder de longen.

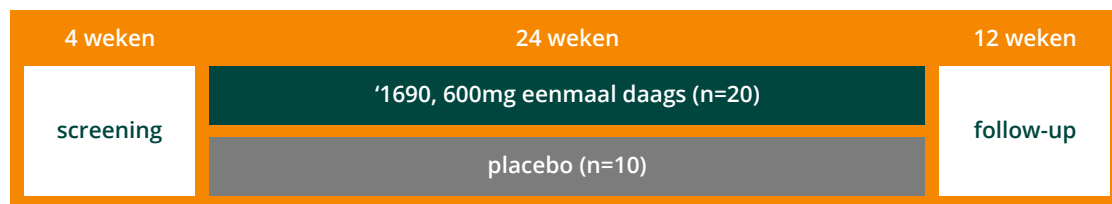
Momenteel bestaan er geen goedgekeurde medicijnen voor deze aandoening, waardoor de mortaliteitsgraad een van de hoogste is van alle reumatische aandoeningen. Bijgevolg staat SSc voor een belangrijke on vervulde behoefte. De huidige behandelingen bestaan vooral uit immunosuppressiva en andere behandelingen ter verlichting van de symptomen, zoals methotrexaat of cyclofosfamide. Die zijn erop gericht om cutane fibrose, interstitiële longziekten en niercrises te voorkomen.

NOVESA is een dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase 2a-studie die de werkzaamheid, veiligheid en PK/PD van GLPG1690 evalueert bij patiënten met SSc. We hebben voor NOVESA de rekrutering van 30 patiënten met diffuse cutane SSc gepland.



R&D

NOVESA Fase 2 in SSc



- 30 patiënten met progressieve diffuse (multi-orgaan) systemische sclerose
- Rekrutering in de VS & 5 EU-landen
- Primair eindpunt: gemodificeerde Rodnan Skin Score na 24 weken
- Secundaire & verkennende eindpunten: veiligheid, verdraagbaarheid, brede reeks metingen (FVC, QoL, CRIS)

Het primaire eindpunt van NOVESA is de modified Rodnan skin score (mRSS) op 24 weken. De mRSS meet de dikte van de huid als surrogaatmarker voor de ernst en de mortaliteit, waarbij een toename van de huiddikte wordt geassocieerd met de aantasting van interne organen en een verhoogde mortaliteit. Secundaire doelstellingen en verkennende eindpunten omvatten FVC, kwaliteit van leven en andere scores.

Begin 2019 hebben we onze eerste patiënt voor NOVESA gerekruteerd.



Ons artroseprogramma

Artrose (OA), soms ook wel gewrichtsslijtage genoemd, is de meest voorkomende chronische gewrichtsaandoening. OA kan alle gewrichten aantasten, maar komt het meest voor in de knieën, de heupen, de lage rug en de nek, de kleine gewrichten van de vingers, en de basis van de duim en grote teen. Volgens GlobalData zal OA in 2020 de op drie na meest voorkomende oorzaak van invaliditeit zijn. Volgens schattingen van GlobalData zal het aantal gediagnosticeerde gevallen tegen 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 OA wordt het kraakbeen afgebroken, wat leidt tot pijn, zwelling en problemen bij het bewegen van het gewricht. Naarmate de OA verergert, kan ook het bot gaan degenereren en er kunnen zich zijdelingse uitsteeksels vormen, zogenaamde osteofyten. Er kunnen kleine stukjes bot of kraakbeen losraken en in het gewricht gaan rondrijven. In het lichaam treedt een ontstekingsproces op, waarbij cytokines (proteïnes) en enzymen ontstaan die nog meer schade toebrengen aan het kraakbeen. In het eindstadium van OA 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 OA het meest voor bij mensen boven de 65. Vaak voorkomende risicofactoren omvatten obesitas, eerdere gewrichtsongevallen, overbelasting van het gewricht en zwakke dijbeenspieren. Bij één op de twee volwassenen zullen op enig moment symptomen van OA in de knie ontstaan. Bij één op de vier volwassenen zullen vanaf het 85e jaar symptomen van OA in de heup ontstaan. Huidige behandelingen voor OA omvatten gewichtsverlies, fysiotherapie, pijn- en ontstekingsremmende medicijnen, en operaties, allemaal enkel gericht op het bestrijden van de symptomen van de ziekte. Op dit moment zijn voor OA geen ziektemodificerende geneesmiddelen beschikbaar.

GLPG1972/S201086, ook GLPG1972 genoemd, is een door ons in samenwerking met Servier ontwikkeld kandidaat-geneesmiddel. 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 ARGS, een restproduct van de kraakbeen afbrekende werking van ADAMTS-5, is aangetoond dat het toeneemt in de gewrichten van menselijke artrosepatiënten.

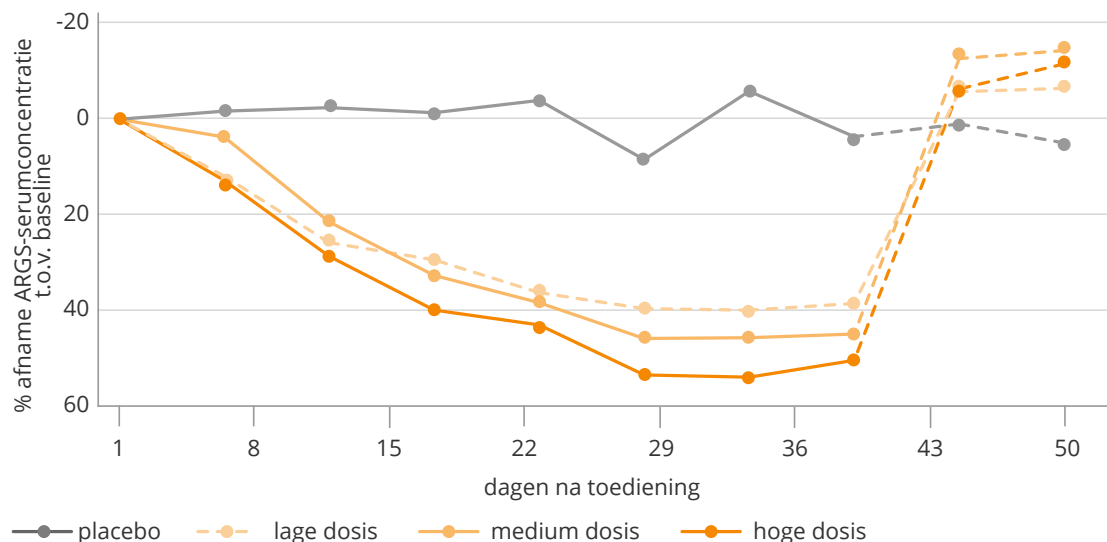
Een Fase 1b-studie in de Verenigde Staten toonde aan dat GLPG1972 de concentratie van een biomarker voor de afbraak van kraakbeen, de ARGS neo-epitope, met meer dan 50% verlaagde in het bloedserum van artrosepatiënten, en dit over een periode van vier weken:



R&D

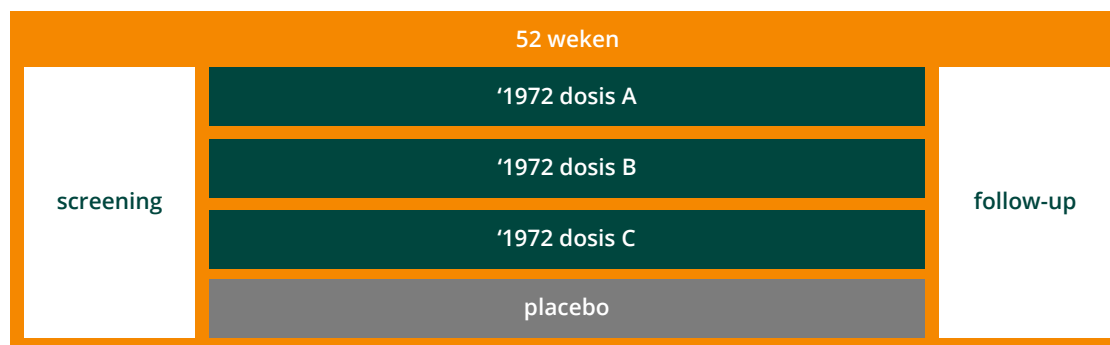
Afname van ARGS

'1972 Fase 1b-studie met artrosepatiënten



Als gevolg van deze resultaten hebben we met onze samenwerkingspartner Servier de stap gezet om met GLPG1972 een Fase 2b-studie te starten ROCCELLA, waarvan de start werd aangekondigd in juni 2018.

ROCCELLA Fase 2b-studie



- 850 patiënten met artrose in de knie; wereldwijde rekrutering
- Primair eindpunt: afname in verlies van kraakbeen na 52 weken
- Secundaire eindpunten: verandering in structurele en klinische parameters; veiligheid/verdraagbaarheid

ROCCELLA is een dubbelblinde, placebogecontroleerde, dosisvariabele studie die de werkzaamheid en veiligheid onderzoekt van drie verschillende eenmaal daagse doseringen van GLPG1972 bij patiënten met artrose (OA) in de knie. Het plan voor ROCCELLA is om 850 patiënten te rekruteren in 15 landen. Wij zijn verantwoordelijk voor ROCCELLA in de Verenigde Staten, waar we de volledige commerciële rechten behouden, en Servier zal de studie in alle andere landen uitvoeren.

Het primaire doel van ROCCELLA is om de werkzaamheid aan te tonen van minimaal één dosis GLPG1972 op het verminderen van kraakbeenverlies na 52 weken behandeling in vergelijking met placebo. De kraakbeendikte zal worden gemeten met behulp van kwantitatieve MRI van het kraakbeen van de betreffende knie. Secundaire doelstellingen omvatten veiligheid en verdraagbaarheid, verschillende aanvullende metingen van structurele progressie, verbetering in pijn, functie, stijfheid en globale beoordeling door de patiënt.

Het is de bedoeling om de rekrutering voor ROCCELLA af te sluiten in de tweede helft van 2019.

We ontwikkelen GLPG1972 samen met Servier. We kunnen mijlpaalbetalingen en *single digits* royalty's ontvangen op de potentiële commerciële verkoop van GLPG1972 en we behouden de volledige commerciële rechten in de Verenigde Staten.



Ons eczeem-programma

Eczeem of atopische dermatitis (AtD), het meest ernstige 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 AtD lijden, 25% van de kinderen en 2-3% van de volwassenen. Bij 60% van de AtD-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 in de kindertijd, alhoewel 10-30% van de patiënten levenslang met AtD 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 mycofenolaatmofetil, alsmede plaatselijk toegediende geneesmiddelen. Er zijn ziektemodificerende biologics en kleine moleculen in ontwikkeling, waarbij dupilimab (met IL-4R α als *target*) het meest recent werd goedgekeurd.

MOR106 is een humaan monoklonaal antilichaam dat selectief aangrijpt op IL-17C, en dat momenteel in een wereldwijde klinische ontwikkelingsfase zit. 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 hebben bijgedragen en de kosten en baten gelijk verdeeld. In juli 2018 kondigden we samen met MorphoSys aan dat we voor MOR106 een samenwerking zijn aangegaan met Novartis.

We hebben MOR106 geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase 1-studie, met in het eerste deel eenmalige oplopende doses (*single ascending doses*, SAD), gevolgd door meerdere oplopende doses (*multiple ascending doses*, MAD), versus placebo bij ongeveer 25 patiënten met matige tot ernstige AtD in verschillende Europese centra. De eerste resultaten van de volledige studie werden meegedeeld in september 2017. In het MAD-deel met MOR106 bij patiënten waren alle waargenomen bijwerkingen licht tot matig van ernst en van voorbijgaande aard. Ze gaven ook geen aanleiding tot 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 AtD, gemeten aan de hand van de Eczema Area and Severity Index (EASI-50). Er was sprake van snel intredende werkzaamheid, 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.

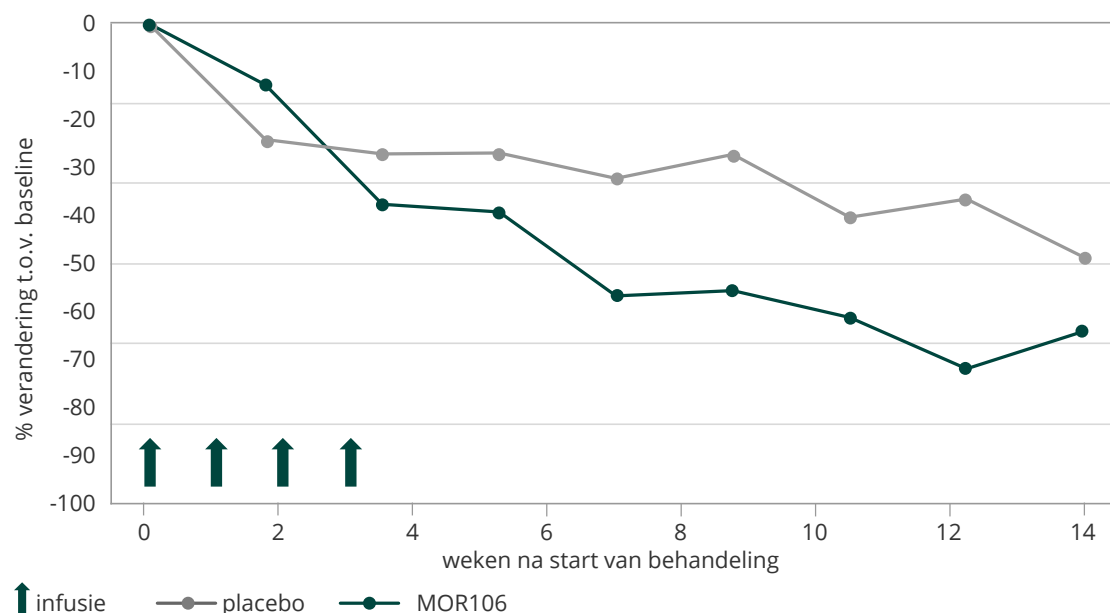
Zoals gepresenteerd op AAD 2018 laat MOR106, na het afronden van de behandeling, een wekenlang verlengd effect zien in de samengevoegde gemiddelde EASI-scores in vergelijking met placebo:



R&D

MOR106 Fase 1b

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



Na de eerste resultaten van MOR106 startten wij met MorphoSys, en later ook met Novartis, een klinisch Fase 2-programma op ter voorbereiding van het Fase 3-programma dat Novartis plant uit te voeren. Wij voeren alle klinische Fase 2-studies uit, met financiering door Novartis.

We zijn in mei 2018 gestart met IGUANA, een Fase 2-studie met MOR106. Deze studie heeft tot doel verschillende doseringen en toedieningsfrequenties te onderzoeken. In de Fase 2 IGUANA-studie worden ongeveer 240 patiënten met matige tot ernstige AtD gedurende 12 weken behandeld met een van de drie intraveneus toegediende doses van MOR106 (1, 3 of 10 mg/kg) of placebo in twee verschillende doseringsregimes, en dit in meerdere centra in Europa. De placebogecontroleerde, dubbelblinde studie zal de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetische eigenschappen van MOR106 onderzoeken. Dosering met tussenpozen van 2 of 4 weken zal gedurende een behandelingsperiode van 12 weken worden geëvalueerd, waarna een observatieperiode van 16 weken volgt. De procentuele verandering ten opzichte van de *baseline* in de EASI-score op week 12 wordt beoordeeld als de primaire doelstelling.

IGUANA Fase 2-studie

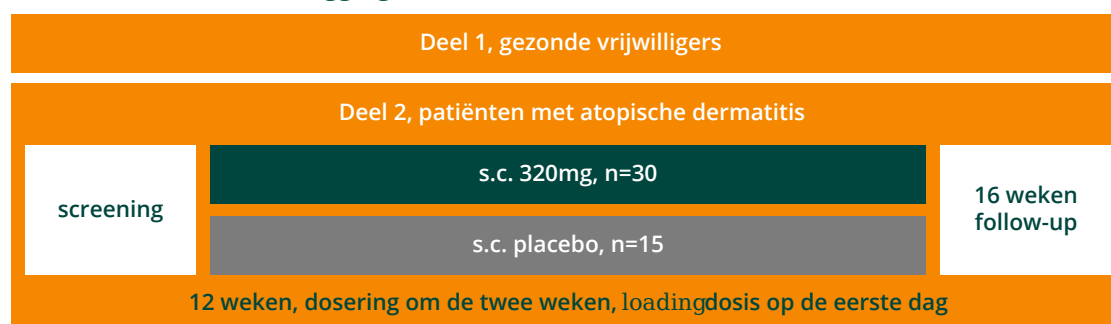
- ~240 patiënten met matige tot ernstige AtD
- IV infusie om de 2 of 4 weken voor doses 1 & 3 mg/kg
- IV infusie om de 2 weken voor dosis 10 mg/kg
- Rekrutering in Europa
- Primair eindpunt: % verandering ten opzichte van de baseline in EASI-score na 12 weken



We verwachten dat we de eerste analyse van IGUANA zullen kunnen meedelen in 2019.

In september 2018 zijn we gestart met een Fase 1b-overbruggingsstudie met de subcutane (s.c.) formulering van MOR106. Deze overbruggingsstudie is een parallel ontworpen Fase 1-studie in twee delen. Deel 1 is een gerandomiseerde *open label* studie in één onderzoekscentrum bij gezonde vrijwilligers die zullen worden behandeld met verschillende eenmalige doses MOR106 die subcutaan of intraveneus worden toegediend. Deel 2 vindt plaats in meerdere ziekenhuizen en is een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met meerdere doses bij patiënten met matige tot ernstige AtD die gedurende 12 weken subcutaan worden behandeld. Veiligheid en verdraagbaarheid, farmacokinetische eigenschappen en het optreden van anti-drug-antilichamen na toediening van MOR106 zullen als eindpunten worden beoordeeld. Bovendien zal de werkzaamheid van MOR106 worden onderzocht bij personen met matige tot ernstige AtD.

MOR106 Fase 1b-overbruggingsstudie



- Primaire eindpunten: veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetische eigenschappen
- Rekrutering in EU
- Secundaire eindpunten - Deel 2: EASI/andere werkzaamheidsscores; metingen gerapporteerd door de patiënt

We verwachten de eerste resultaten van deze studie te kunnen meedelen in 2019.

We zijn gestart met een Fase 2-studie om een subcutane formulering van MOR106 in combinatie met topische corticosteroïden te testen bij patiënten met matige tot ernstige AtD. Het is de bedoeling om in deze studie, GECKO, 60 patiënten te randomiseren die ofwel een dosis MOR106, ofwel een placebo subcutaan zullen toegediend krijgen gedurende 8 weken, in combinatie met topische corticosteroïden. Daarna is een follow-up van 16 weken gepland. Het primaire eindpunt van GECKO is de incidentie van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen en ernstige bijwerkingen tot dag 169.

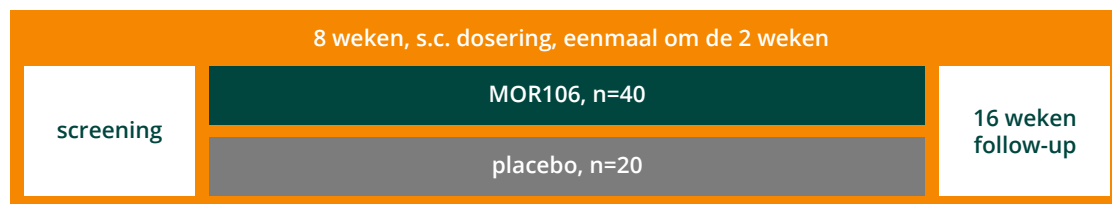
Farmacokinetische eigenschappen en het optreden van anti-drug-antilichamen na toediening van MOR106 zullen als secundaire eindpunten worden beoordeeld. Daarnaast zal ook de werkzaamheid van MOR106 worden onderzocht.

De rekrutering voor GECKO zal gebeuren in de VS en Canada en zal fungeren als eerste studie onder een IND bij de FDA.



R&D

GECKO Fase 2-studie



- Patiënten met matige tot ernstige AtD; blijven topische corticosteroïden gebruiken
- Dubbele (*loading*) dosis enkel op de eerste dag
- Primair eindpunt: aantal tijdens de behandeling optredende bijwerkingen en ernstige bijwerkingen tot dag 169
- Secundaire metingen: farmacokinetische eigenschappen en immunogeniciteit
- Verkennende metingen: EASI en andere werkzaamheidsmetingen
- Rekrutering in Canada & de VS

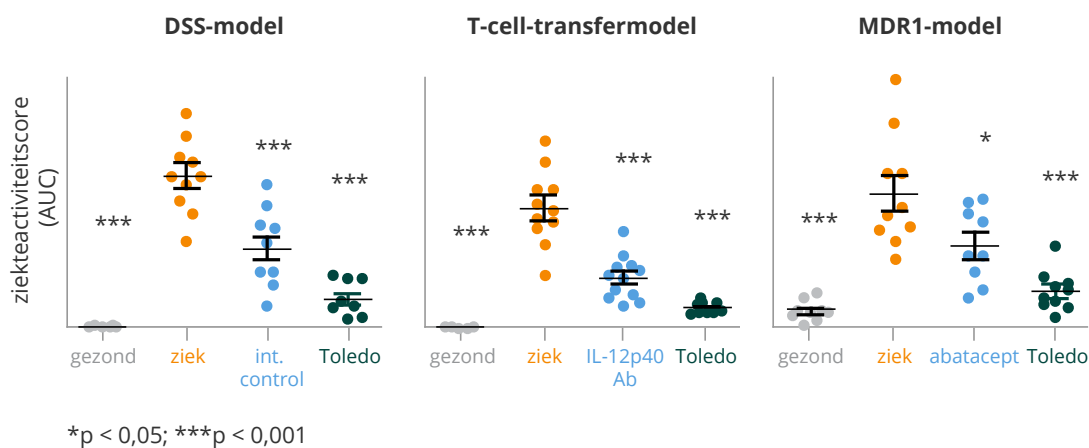


R&D

Ons Toledo-programma

'Toledo' is een codenaam voor een innovatieve, door ons ontdekte *target*-klasse. Molecules die deze *target*-familie remmen, vertonen een duaal werkingsmechanisme op ontstekingen door enerzijds de ontstekingsremmende cytokines te stimuleren en tegelijkertijd de pro-inflammatoire cytokines te blokkeren. In een reeks preklinische inflammatoire modellen hebben we met de *compounds* die zich richten op deze klasse ongeëvenaarde activiteitsniveaus vastgesteld.

Hieronder staan de resultaten van de eerste Toledo-*compound*, GLPG3312, in drie preklinische modellen, waarin telkens een ander werkingsmechanisme in IBD wordt belicht. Deze resultaten werden voor het eerst meegedeeld bij onze R&D-update in oktober 2018. Voorafgaand aan de ontdekking van Toledo was er in ons onderzoek geen enkele *compound* die actief is in elk van deze drie preklinische modellen:



We voeren nu een breed programma uit om meerdere reeksen *compounds* die op de Toledo-*target*-klasse werken, te ontdekken en te ontwikkelen, met als doel werkzaamheid te bereiken voor verscheidene aandoeningen, met de grootste focus op ontstekingsziektes. We zijn begin 2019 gestart met onze eerste Fase 1-studie met GLPG3312 om de doeltreffendheid, veiligheid, verdraagbaarheid en de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van GLPG3312 te beoordelen bij tot 76 gezonde, volwassen, mannelijke proefpersonen.

We hopen in de tweede helft van 2019 de eerste resultaten van GLPG3312 te kunnen meedelen en te kunnen starten met een Fase 1-studie met de tweede Toledo-*compound*, GLPG3970.

De ontwikkelingsstrategie die we volgen voor Toledo is om meerdere Toledo-kandidaten te ontwikkelen met verschillende selectiviteitsprofielen en die te testen in een breed panel van *in vivo* ziektemodellen voor een aantal indicaties.

De grafiek hieronder geeft de huidige status van ons Toledo-programma weer. De diverse ziektegebieden die we momenteel onderzoeken, zijn IBD, reuma, psoriasis (Pso), systemische lupus erythematosus (SLE), OA, osteoporose (OP) en fibrose (Fib). Toledo van de eerste generatie, GLPG3312, heeft veelbelovende preklinische resultaten laten zien in IBD, reuma, Pso, PsA, SLE, en Fib, en we verwachten preklinische gegevens in SLE, OA en OP te kunnen meedelen in 2019. De tweede generatie, GLPG3970, bleek resultaat te boeken in IBD, reuma, Pso en fibrosis, met verwachte preklinische resultaten voor PsA, SLE, OA en OP in 2019. De derde, vierde en vijfde generatie bevinden zich momenteel in het *lead optimization* (LO)-stadium.



R&D

De volgende stap is het opstellen van meerdere tegelijk lopende *proof-of-concept* (PoC)-studies bij patiënten om snel en efficiënt het potentieel van de verschillende Toledo-compounds na te gaan. Voor eind 2019 is er een PoC-studie gepland met de Toledo-compound van de eerste generatie, GLPG3312, afhankelijk van bevredigende resultaten van de momenteel lopende Fase 1-studie.

Onze ontwikkelingsstrategie voor Toledo

- Meerdere kandidaten met verschillende profielen ontwikkelen
- In breed panel van *in vivo* ziektemodellen uittesten
- Tegelijkertijd meerdere *proof-of-concept*-studies bij patiënten uitvoeren om het potentieel te maximaliseren

		IBD	RA	Pso	PsA	SLE	OA	OP	Fib
1e gen	'3312						2019	2019	
2e gen	'3970				2019	2019	2019	2019	
3e gen	LO					2019	2019	2019	
4e gen	LO	2019							
5e gen	LO								



R&D

Taaislijmziekte

Cystic fibrosis (CF) is een zeldzame, levensbedreigende, genetische ziekte die de longen en het spijsverteringsstelsel aantast. Wereldwijd zijn er 80.000 mensen met CF.

Ondanks de goedkeuring van verschillende geneesmiddelen 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 de behandeling later voordelen voor de patiënt kan hebben door de achteruitgang van de longfunctie te vertragen.

In oktober 2018 kondigden we samen met AbbVie een herstructurering van onze samenwerking in CF aan. AbbVie nam alle programma's in CF over en gaat door met de ontwikkeling van een combinatietherapie voor CF.

AbbVie verkreeg de exclusieve wereldwijde rechten op de huidige portfolio van kandidaatgeneesmiddelen voor CF die de twee bedrijven in de context van de samenwerking ontwikkelden. De portfolio omvat alle potentiator- en correctorkandidaat-geneesmiddelen voor CF, behalve GLPG2737 en GLPG1837. We behouden de rechten op deze twee *compounds* voor gebruik buiten het gebied van CF.

AbbVie zal verantwoordelijk zijn voor alle toekomstige activiteiten en zal voortaan alle kosten van de CF-portfolio dragen.

We kunnen mijlpaalbetalingen van AbbVie ontvangen wanneer AbbVie bepaalde ontwikkelings-, goedkeurings- en commerciële prestaties realiseert in CF, en daarnaast ook *single digit* tot *low teens* royalty's. AbbVie kan toekomstige mijlpaalbetalingen en oplopende *single digit* royalty's ontvangen voor toekomstige wereldwijde commerciële verkopen van GLPG2737, indien goedgekeurd, in indicaties buiten CF.