

R&D

Research & Development

Pionieren voor patiënten



Onze brede pijplijn en krachtige motor voor het ontdekken van geneesmiddelen

Wij ontdekken en ontwikkelen geneesmiddelen met nieuwe werkingsmechanismen, waarvan er een aantal reeds veelbelovende resultaten bij patiënten opleverden en dewelke zich momenteel in een vergevorderd ontwikkelingsstadium bevinden voor verschillende ziekten met grote on vervulde medische behoefte. Ons enorm flexibele *discovery platform* is toepasbaar in vele therapeutische indicaties en onze pijplijn omvat programma's gaande van *discovery* tot Fase 3 en registratiefase in ontstekingsziekten, fibrose, artrose en andere indicaties.

Onze klinische pijplijn omvat: JAK1-remmer filgotinib, die momenteel ter goedkeuring voor RA werd ingediend in de VS, Europa en Japan, in Fase 3-studies is in CU, CD en PsA, en in Fase 2-studies voor een aantal andere indicaties; autotaxineremmer GLPG1690, die momenteel in de ISABELA 1 & 2 pivotale studies is voor idiopathische longfibrose (IPF) en de NOVESA Fase 2-*proof-of-concept*-studie in systemische sclerose (SSc), waarvoor de rekrutering eind 2019 werd afgerond; GLPG1205, een GPR84-remmer waarvoor de rekrutering in de PINTA Fase 2 *proof-of-concept*-studie in IPF begin 2020 werd afgerond; GLPG1972, een ADAMTS-5-remmer waarvoor de rekrutering in de ROCCELLA wereldwijde Fase 2b-studie bij OA-patiënten in juni 2019 werd afgerond; en de Toledo-moleculen GLPG3312, GLPG3970 en GLPG4399, gericht op een nieuwe, door onszelf ontdekte klasse van *targets*, en die momenteel in preklinische en klinische Fase 1 zijn. De meeste van deze programma's zijn louter gebaseerd op het remmen van *targets* die werden ontdekt door middel van ons *target discovery*-platform.

We hebben samenwerkingen met Gilead voor filgotinib, GLPG1690 en andere programma's in onze pijplijn, met Servier voor GLPG1972, met Evotec en Fibrocor voor fibroseprogramma's in een vroeg stadium van ontwikkeling, en met AbbVie in het domein van taaislijmziekte (CF). De volgende tabel belicht de belangrijkste aspecten van onze indicatiegebieden voor de ontwikkelingsprogramma's begin 2020:

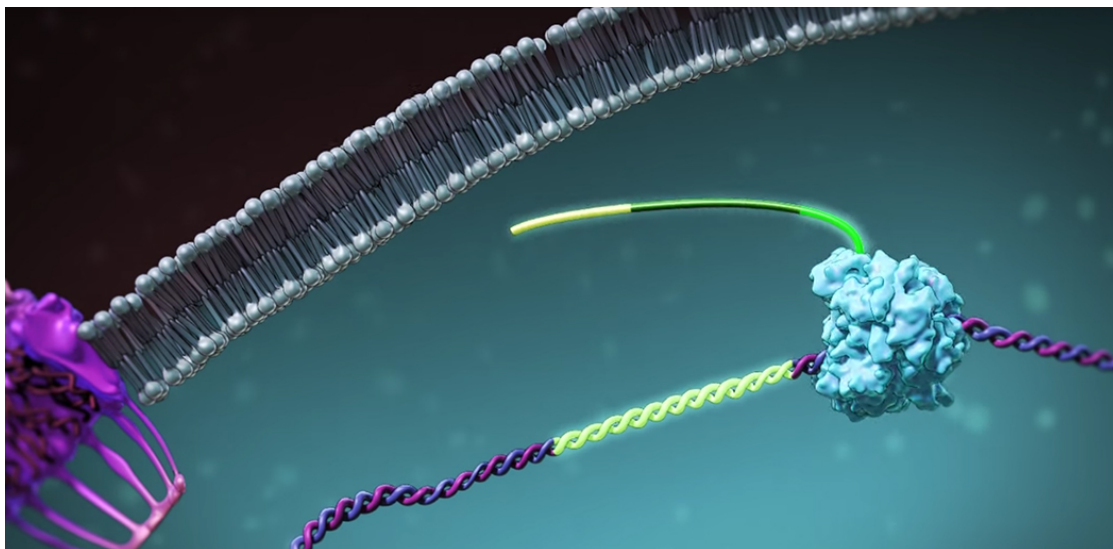
Onze klinische pijplijn

gebied	preklinisch	fase 1	fase 2	fase 3	goed- keuring
filgotinib					
	meerdere indicaties; ingediend voor RA				
IPF/fibrose					
	in fase 2 en fase 3				
artrose					
	in fase 2b				
Toledo					
	fase 1 programma's				
ontstekingen, fibrose, overig					
	>30 programma's				



R&D

Flexibel *target discovery*-platform



[Bekijk de video op ons YouTube-kanaal](#)

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

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

Een bewijs van het succes van deze unieke aanpak is filgotinib, die werkt op JAK1, een *target* waarvan we de rol in de specifieke ziekte hebben ontdekt met ons *discovery*-platform. Verder bewijs van deze aanpak werd aangetoond in 2017 met autotaxineremmer GLPG1690 in IPF-patiënten.

Het menselijk genoom bestaat uit tienduizenden genen die coderen voor de eiwitten in het menselijk lichaam. Bijna alle chronische ziekten en aandoeningen worden veroorzaakt door een verstoring van de normale werking van bepaalde eiwitten. Het hoofddoel van de industrie is om moleculen te ontdekken en te ontwikkelen die de activiteit van deze eiwitten veranderen, zodat de normale werking terugkeert en de oorzaak van de ziekte wordt geminimaliseerd of geëlimineerd. Eén van de belangrijkste obstakels bij het ontdekken van nieuwe geneesmiddelen bestaat erin te achterhalen welke van de tienduizenden eiwitten in het lichaam een sleutelrol spelen bij een bepaalde ziekte. Zodra deze eiwitten ontdekt zijn, worden ze *targets* voor medicijnontwikkeling. Het vinden van deze *targets* is een van de cruciale stappen in het proces van de ontdekking van geneesmiddelen. Onze aanpak bij het ontdekken van *targets* is uniek, aangezien ons *target discovery*-platform gebruik maakt van humane primaire cellen, wat volgens ons een goed systeem vormt 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, werden ontwikkeld om te fungeren als een shuttlevector zodat ze specifieke

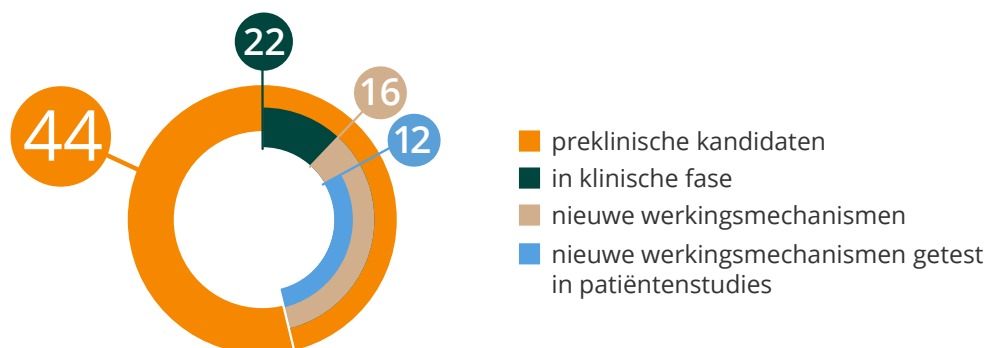


R&D

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. Door middel van deze virussen kunnen we ervoor zorgen dat de cellen de aanmaak van een specifiek eiwit blokkeren, een zogenaamde 'knock-down', een effect dat vergelijkbaar is met wat een klein molecuul geneesmiddel in het menselijk lichaam doet. We hebben een verzameling van ondertussen meer dan 20.000 van deze adenovirussen opgebouwd, waarmee ongeveer 6.000 interessante genen bestudeerd kunnen worden voor medicijnontwikkeling.

Ons onderzoek naar geneesmiddelenontdekking is gebaseerd op de *targets* die met deze technologie zijn ontdekt. Zodra een *target* is gevalideerd, wordt het getest tegen grote verzamelingen van chemische kleine moleculen om chemische structuren te identificeren die interageren met het *target* en de eiwitproductie blokkeren of activeren. Deze chemische structuren worden vervolgens geoptimaliseerd om "medicijnachtige" eigenschappen te verkrijgen, gevolgd door het testen van het kandidaatproduct in de kliniek.

Deze *discovery*-aanpak biedt aanknopingspunten voor de ontdekking en ontwikkeling van medicijnen met nieuwe werkingsmechanismen. Sinds 2009 hebben we 44 preklinische kandidaatmedicijnen voortgebracht. Voor 22 van deze werden de eerste studies in mensen opgestart, waarvan 16 met een nieuw werkingsmechanisme, en 12 worden geëvalueerd in patiëntenstudies.



Naast de moleculen in de pijplijn die zich in de klinische fase bevinden, hebben we op dit moment meerdere programma's in *discovery* 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 de ZvB, PsA, IBD, AtD, lupus, IPF, SSc, niet-alcoholische steatohepatitis, diabetes type 2, hepatitis B, artrose en polycystische nierziekte.

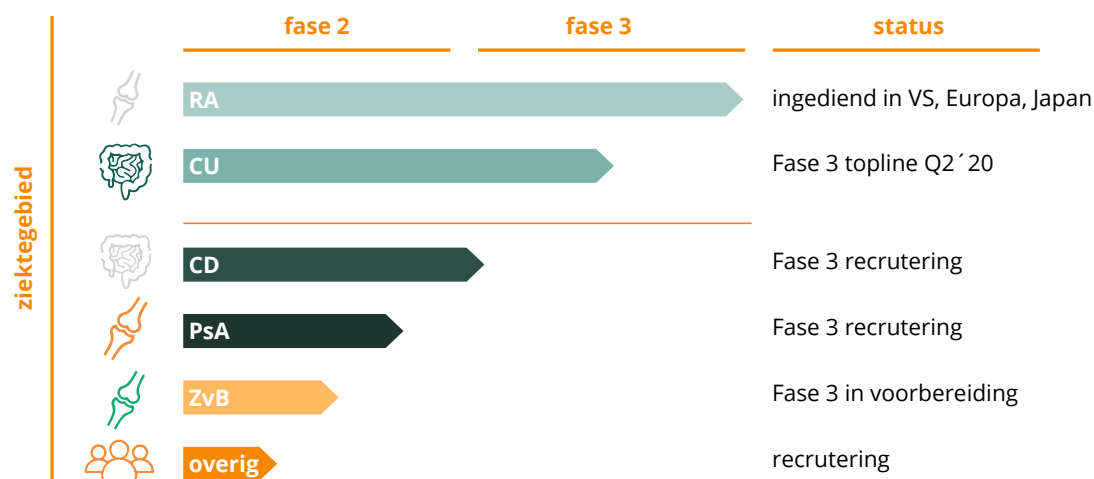


R&D

Filgotinib voor ontsteking

We hebben een samenwerkingsovereenkomst met Gilead om filgotinib in meerdere ziekten te ontwikkelen en te commercialiseren. Filgotinib is momenteel onder evaluatie bij de regelgevende instanties in de Verenigde Staten, Europa en Japan, en in Fase 3-klinische studies in CU, CD en PsA, met de start van een Fase 3 in de ZvB verwacht in 2020. Gilead voltooide studies met filgotinib voor de ziekte van Sjögren en cutane lupus erythematosus en werkt samen met ons om de volgende stappen in die ziektegebieden te evalueren. Gilead voert tevens Fase 2-studies uit met filgotinib voor uveïtis, de ziekte van Crohn in de dunne darm en de ziekte van Crohn met fistelvorming. De volgende grafiek geeft een overzicht van het breed filgotinib-programma. Op het moment van publicatie van dit verslag werd besloten om de rekrutering van de lopende filgotinib-studies te pauzeren, in het licht van de COVID-19-pandemie.

Ons filgotinib-programma

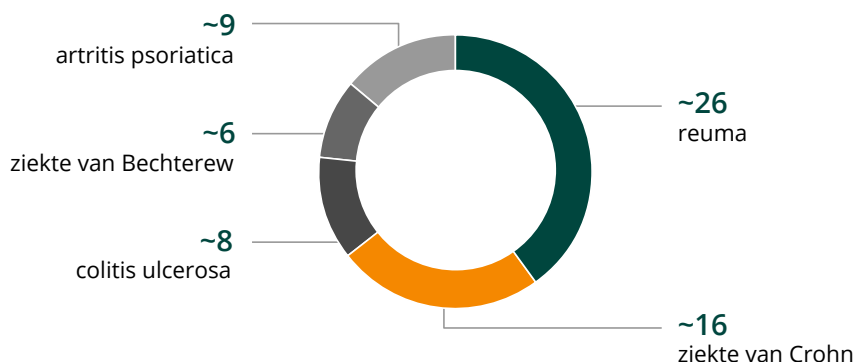


RA: reumatoïde artritis CD: ziekte van Crohn CU: colitis ulcerosa ZvB: ziekte van Bechterew PsA: psoriatische artritis

De markt voor geneesmiddelen voor de behandeling van ontstekingsziekten is aanzienlijk en blijft groeien. Onze inschatting is dat deze markt tegen 2027 zal groeien tot ongeveer \$65 miljard, mede gedreven door nieuwe geneesmiddelen die beantwoorden aan de huidige onervulde behoefte aan orale monotherapiebehandelingen die snel effect hebben en een betere, langere aanhoudende werkzaamheid hebben. RA blijft de grootste indicatie, met naar onze schatting een marktwaarde van \$26 miljard, waarbij de andere indicaties samen een iets grotere opportuniteit vertegenwoordigen dan RA:



Marktomvang voor ontstekingsziekten in ~2027, miljard \$



* Bron: Schattingen van Galapagos, Decision Resources Group

De resultaten uit de Fase 2- en Fase 3-studies met filgotinib in RA en uit Fase 2-studies in CD, ZvB en PsA die tot dusver bekend zijn, tonen aan dat filgotinib het potentieel heeft om de behandeling van deze en andere inflammatoire aandoeningen aanzienlijk te verbeteren. De ACR-scores (*American College of Rheumatology*) voor filgotinib in Fase 2- en Fase 3-studies bij reumapatiënten waren significant groter dan placebo en de CDAI-remissie en SES-50-scores zijn eveneens veelbelovend voor filgotinib in een Fase 2-studie in Crohn-patiënten die geen TNF-therapie hadden ondergaan, en de resultaten inzake verdraagbaarheid en veiligheid waren in al deze studies consistent gunstig. Volgend op de tussentijdse futiliteitsanalyse in de Fase 2b/3 SELECTION-studie bij CU-patiënten, heeft het onafhankelijk datamonitoringcomité (DMC) aanbevolen om te starten met het Fase 3-onderdeel van de studie. In de EQUATOR Fase 2-studie waren de ACR- en enthesitiscores veelbelovend voor filgotinib in PsA en in de TORTUGA Fase 2-studie waren de beweeglijkheid en de functie van de wervelkolom significant verbeterd met filgotinib bij patiënten met de ZvB. Filgotinib heeft een hoge selectiviteit voor JAK1, en we menen dat dit leidt tot het gunstig verdraagbaarheidsprofiel dat we tot dusver kunnen vaststellen, met onder meer lage infectiepercentages en lage incidenties van veneuze trombotische voorvallen in alle studies.

Filgotinib in reuma

Reuma is een chronische auto-immuunziekte waar in de Verenigde Staten en Europa ruim drie miljoen patiënten 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. De markt voor RA in de VS, Europa en Japan bedroeg \$28 miljard in 2018, en 60% van de patiënten werd behandeld met *disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)*, waaronder injecteerbare, biologische geneesmiddelen.³

Ondanks dat er veel goedgekeurde middelen zijn, bestaat er een aanzienlijke on vervulde behoefte, aangezien slechts één op de vijf patiënten in het eerste jaar volledige remissie bereikt.

Er zijn orale geneesmiddelen gericht op JAK-signalering (Janus kinase) goedgekeurd voor de behandeling van ontstekingsziekten. Sommige JAK-remmers hebben echter een aantal bijwerkingen, waaronder longembolie en afwijkingen in de gehalten aan *low-density* lipoproteïne (LDL, cholesterol), rode bloedcellen en *natural killer*-cellen (NK-cellen). We hebben JAK1 in 2003 ontdekt in een assay gericht op ontstekings-*targets* en hebben vervolgens filgotinib, een klein molecuul dat een JAK1-specifieke remmer is, ontwikkeld. In een assay met menselijk bloed toonden we aan dat filgotinib een bijna 30-voudige selectiviteit voor JAK1 laat zien ten opzichte van JAK2 en JAK3. Deze bevindingen werden onafhankelijk bevestigd door dr. Iain McInnes op het jaarlijkse congres van ACR in 2017.

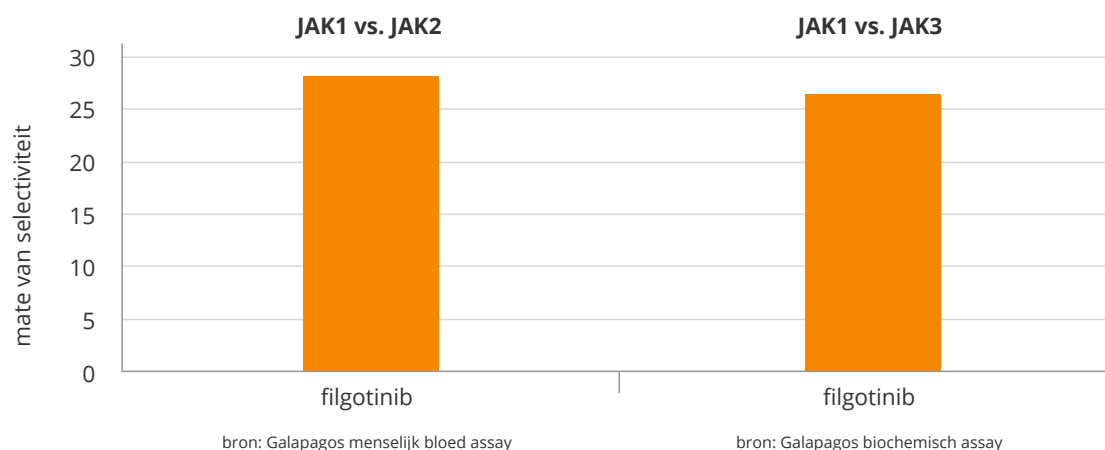
³ Bron: Decision Resources Group, Global Data, Galapagos Eigen Schattingen



R&D

Selectiviteit van filgotinib

Hoge JAK1-selectiviteit



DARWIN Fase 2b-programma

We hebben positieve resultaten voor de Fase 2b-dosisvariabele-studies DARWIN 1 & 2 gerapporteerd in 2015 en deze bevindingen werden gepubliceerd in de *Annals of Rheumatological Diseases* (Westhovens *et al.* 2016 en Kavanaugh *et al.* 2016).

DARWIN 3 was een op veiligheid en werkzaamheid gerichte multicenter, open-label, langlopende vervolgstudie met patiënten die ofwel DARWIN 1 ofwel DARWIN 2 hadden afgerond. Alle patiënten begonnen de studie op dezelfde dosis, ofwel éénmaal daags 200 mg filgotinib of tweemaal 100 mg filgotinib (behalve mannen in de Amerikaanse centra van deze studies; zij kregen een maximale dagelijkse dosis van 100 mg), afhankelijk van het innameschema tijdens de voorgaande studie, waarbij DARWIN 1-patiënten een combinatie van filgotinib en MTX bleven gebruiken.

Wij en onze samenwerkingspartner Gilead deden op ACR 2019 verslag van de bevindingen van DARWIN 3 op 156 weken behandeling. De resultaten toonden aan dat de veelbelovende niveaus van activiteit van filgotinib gehandhaafd bleven en dat filgotinib een gunstig verdraagbaarheidsprofiel had. De gegevens in DARWIN 3 kwamen overeen met de risico-/batenprofielen uit DARWIN 1 en 2, and werden door Kavanaugh *et al.* gepresenteerd op het jaarlijkse congres van ACR in 2019.

De tabel hieronder toont een overzicht van de geselecteerde nevenwerkingen die voor filgotinib werden geobserveerd in DARWIN 3:

gevallen per 100 PYE	filgotinib
	50-200 mg
	DARWIN 3 week 156
# patiëntjaren	2.203
ernstige infectie	1,0
Herpes zoster	1,5
DVT/longembolie	2/2.203* 0,1
sterfgevallen	0,2

Gegevens in ons bestand; DVT/longembolie = diepe veneuze trombose (DVT) of longembolie

* één patiënt kreeg zowel een DVT als een longembolie



FINCH Fase 3-programma

De werkzaamheid en veiligheid van éénmaal daagse doses filgotinib van 100 mg en 200 mg werden onderzocht in het klinische Fase 3 FINCH-programma dat van start ging in augustus 2016. FINCH omvat vier Fase 3, gerandomiseerde, multicenter studies in patiënten met matige tot ernstige RA.

De studies werden ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid van filgotinib te onderzoeken in verschillende belangrijke patiëntenpopulaties die een typisch RA-behandelingschema volgen. Deze omvatten:

- Patiënten die niet voldoende reageren op methotrexaat (MTX) (FINCH 1)
- Patiënten met moeilijk te behandelen RA en die onvoldoende reageren op biologische conventionele ziekteveranderende antireuma-geneesmiddelen (csDMARD) (FINCH 2)
- MTX-naïve patiënten (FINCH 3)
- Patiënten die in aanmerking komen, kunnen ook in de langetermijn vervolgstudie worden opgenomen (FINCH 4)

In toxicologische studies in zowel ratten als honden in de preklinische fase veroorzaakte filgotinib nevenwerkingen op het mannelijk voortplantingssysteem. Daarom voeren Gilead en Galapagos specifieke studies uit naar sperma-analyse bij mannelijke patiënten met ontstekingsziekten (RA, CD, CU, ZvB en PsA), de MANTA en MANTA-RAY studies genoemd. Deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies zijn bedoeld om te worden gecombineerd om te voldoen aan de vereiste van 200 volwassen mannelijke patiënten met ontstekingsziekten die tot 26 weken zullen worden behandeld. Op het moment van publicatie van dit verslag ligt tijdelijk de rekrutering voor deze studies stil, gezien de COVID-19-pandemie.

Resultaten FINCH 1

De studie bereikte haar primair eindpunt voor beide doseringen van filgotinib voor wat het aantal patiënten betreft dat een verbetering van ACR20 respons (*American College of Rheumatology* 20%) had, vergeleken met placebo op week 12.

Ook het aantal patiënten met 50% en 70% verbetering (ACR50 en ACR70) was voor filgotinib op week 12 significant groter vergeleken met placebo, en dit voor beide doseringen. Patiënten die filgotinib 100 mg of 200 mg kregen, vertoonden een statistisch significante vermindering van de HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*) op week 12 vergeleken met degenen die placebo kregen. Het percentage patiënten dat klinische remissie ($\text{DAS28(CRP)} < 2,6$) en een lage ziekteactiviteit ($\text{DAS28(CRP)} \leq 3,2$) bereikte op week 12 was significant hoger voor patiënten in beide filgotinib-groepen vergeleken met placebo. Bij vergelijking van de lage ziekteactiviteitspercentages op week 12, was de 200 mg filgotinib-groep niet inferieur versus adalimumab. Filgotinib 100 mg en 200 mg remden ook significant de vooruitgang van structurele schade op week 24 vergeleken met placebo, zoals beoordeeld aan de hand van de verandering ten opzichte van de baseline in de *modified total Sharp score* (mTSS).



R&D

De *topline* resultaten omtrent de werkzaamheid⁴ in FINCH 1 zijn samengevat in de 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

Resultaten FINCH 2

Filgotinib bereikte het primair eindpunt in de FINCH 2-studie bij het deel patiënten dat een ACR20 (*American College of Rheumatology* 20%) respons bereikte op week 12. Ook op week 12 en 24 was het aandeel patiënten met een ACR50- en ACR70-respons, lage ziekteactiviteit en klinische remissie significant hoger voor patiënten die eenmaal daags filgotinib 100 mg of 200 mg kregen in vergelijking met patiënten die placebo kregen. Het effect op klinische werkzaamheid en kwaliteit van leven geëvalueerd op week 12 en week 24 werd gepresenteerd op het jaarlijkse ACR-congres 2019 (Genovese *et al.*) en de resultaten voor FINCH 2 werden gepubliceerd in *The Journal of the American Medical Association, JAMA* (Genovese *et al.* 2019).

De *topline* resultaten omtrent de werkzaamheid in FINCH 2 zijn samengevat in de onderstaande tabel:

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) ≤ 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

⁴ Alle werkzaamheidstijdpunten vastgesteld op week 12, behalve mTSS dat is vastgesteld op week 24



R&D

Resultaten FINCH 3

De studie bereikte het primair eindpunt bij het aandeel patiënten dat op week 24 een ACR20 (*American College of Rheumatology* 20%) respons had. Het aantal patiënten dat het primair eindpunt van ACR20 respons op week 24 bereikte was significant hoger in de patiëntengroepen met als dosering 200 mg filgotinib plus MTX en 100 mg filgotinib plus MTX vergeleken met patiënten die alleen MTX kregen.

Het aantal patiënten die ACR50, ACR70 en klinische remissie ($\text{DAS28(CRP)} < 2,6$) bereikten op week 24 was ook significant hoger voor patiënten die éénmaal daags 100 mg of 200 mg filgotinib plus MTX kregen vergeleken met patiënten die alleen MTX kregen. Bovendien vertoonden op week 24 de patiënten die filgotinib kregen een grotere daling in de HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*) dan degenen die enkel MTX kregen. Filgotinib 200 mg als monotherapie remde de voortgang van structurele schade op week 24 vergeleken met MTX alleen, beoordeeld aan de hand van de *modified total Sharp score* (mTSS).

De *topline* resultaten omtrent de werkzaamheid⁵ in FINCH 3 zijn samengevat in de 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

MTX, methotrexaat

& 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*

Veiligheidsresultaten uit FINCH

Wij en Gilead maakten ook tussentijdse veiligheidsinformatie bekend uit vier studies met kandidaatmedicijn filgotinib voor de behandeling van reumatoïde artritis. De gegevens omvatten de resultaten na 24 weken van de Fase 3 FINCH 1-, 2- en 3-studies bij reumapatiënten en de samengevoegde analyse van deze drie FINCH-studies werden gepresenteerd op het Jaarlijkse Congres van ACR in 2019 (Winthrop *et al.*). In deze analyse, werd filgotinib goed verdragen, werden er geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd, en waren de resultaten betreffende veiligheid consistent met selectieve JAK-inhibitie. Nevenwerkingen zoals MACE en DVT/PE waren zeldzaam en kwamen gelijkmatig voor in alle behandelingsgroepen. Reactivatie van herpes zoster was niet hoger in de filgotinib groepen in vergelijking met de andere behandelingsgroepen. Deze resultaten benadrukken het gunstig veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van filgotinib als monotherapie en in combinatie met MTX/csDMARD in RA.

⁵ Werkzaamheid geëvalueerd na 24 weken voor alle einddoelen



R&D

De veiligheidsgegevens op week 24 van de FINCH 1-, 2- en 3-studies worden gecombineerd en samengevat in de onderstaande tabel. Er worden gegevens van 3.452 patiënten gerapporteerd, onder wie 2.088 patiënten die filgotinib kregen:

	Placebo/ csDMARD	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 Uitzonderd een voorval van niet-ernstige retinale veneuze occlusie

@ Alle voorvallen

Goedkeuringsaanvragen in RA

Gilead kondigde de aanvaarding aan van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen (MAA) bij het Europees Geneesmiddelenbureau in augustus 2019, de indiening van een aanvraag voor een nieuw geneesmiddel (NDA) bij het Japanse ministerie van Gezondheid, Arbeid en Welzijn (MHLW) in oktober 2019 en de indiening van een NDA (onder prioriteit) bij de Amerikaanse *Food & Drug Administration* (FDA) in december 2019. Wij en onze samenwerkingspartner Gilead verwachten beslissingen over mogelijke goedkeuringen in al deze geografische gebieden in de loop van 2020.

Commercialisatie van filgotinib in RA

Indien goedgekeurd door de Europese Commissie voor RA-indicaties, verwachten we commerciële verkoopactiviteiten te starten in België, Nederland en Luxemburg waar we alleen verantwoordelijk zijn voor de commercialisatie, en in Frankrijk, Italië en Spanje waar we de commerciële verkoopverantwoordelijkheden in RA zullen leiden, in overeenstemming met de gezamenlijke commercialisatie van filgotinib door de partijen in deze landen. In afwachting van de goedkeuring van filgotinib zijn we al ver gevorderd met onze voorbereidingen voor de lancering in deze landen in de loop van 2020. Gilead zal commerciële verkoopactiviteiten starten voor RA in Duitsland en het VK, de twee resterende van de acht landen waarin wij en Gilead de winsten van de commerciële activiteiten met filgotinib zullen verdelen, in overeenstemming met de gezamenlijke commercialisatie van filgotinib door de partijen in deze landen. Gilead zal verantwoordelijk zijn voor de commerciële lanceringen in alle gebieden buiten deze acht Europese landen, indien filgotinib goedgekeurd wordt in deze gebieden. Zie ook details omtrent de samenwerking met Gilead in de [Toelichtingen tot de geconsolideerde jaarrekening](#).



R&D

Europese commerciële organisatie



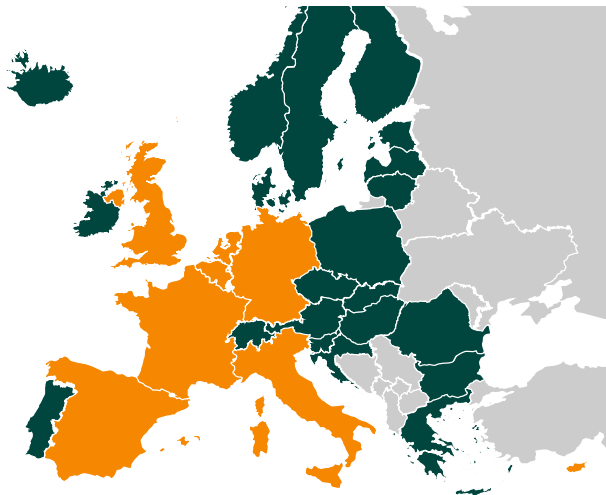
2020 – 2021 filgotinib

- Benelux
- Frankrijk, Italië, Spanje
- VK, Duitsland



2022 – 2023

- Lancering in de rest van Europa
- Toekomstige producten



Filgotinib in inflammatoire darmziekten (IBD), waaronder CU en CD

De huidige behandelingen voor IBD worden gedomineerd door anti-TNF-middelen en nieuwe biologicals winnen marktaandeel.

We stelden een hoge werkzaamheid en een gunstig verdraagbaarheidsprofiel vast in een Fase 2-studie met filgotinib in CD, zoals gerapporteerd in *The Lancet* (Vermeire *et al.* 2016). Op grond van het profiel dat we in deze studie voor filgotinib in patiënten met de ziekte van Crohn hebben waargenomen, denken wij dat het kandidaatmedicijn ook werkzaam en verdraagbaar zou kunnen zijn met CU-patiënten.

Mocht filgotinib commercieel worden goedgekeurd voor de IBD-indicaties, dan zal Galapagos de commerciële verkoop leiden voor het VK, Duitsland en de Benelux-landen, en zal Gilead de commerciële verkoop leiden voor Frankrijk, Italië en Spanje. Alle andere landen vallen onder de commerciële verkoopverantwoordelijkheid van Gilead.

Wereldwijd SELECTION Fase 2b/3-programma in CU

CU is een inflammatoire darmziekte die leidt tot verzwering en ontsteking van het colon en het rectum. In 2018 werd CU-diagnose bij bijna 2 miljoen patiënten vastgesteld in de VS, EU5 en Japan, en bedroeg de totale markt voor CU in de acute en *maintenance* fase \$6 miljard in de VS, EU5 en Japan.⁶

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 therapieën met verbeterde werkzaamheid is groot.

Gilead startte de Fase 2b/3 SELECTION-studie in CU met filgotinib in december 2016. SELECTION onderzoekt de werkzaamheid en veiligheid van éénmaal daagse toediening van 100 mg en 200 mg filgotinib in vergelijking met placebo bij 1.300 patiënten met matige tot ernstige ziekteactiviteit, met inbegrip van patiënten bij wie eerdere antilichaamtherapie niet heeft gewerkt. Mannen en vrouwen in de SELECTION-studie werden gerandomiseerd voor placebo, 100 mg of 200 mg filgotinib. Als gevolg van preklinische bevindingen met filgotinib met betrekking tot sperma-parameters, kunnen mannen in de Verenigde Staten 200 mg krijgen als bij hen geen respons optreedt na ten minste één anti-TNF-behandeling en vedolizumab, een monoklonaal anti-integrine-antilichaam dat op

⁶ Bron: Decision Resources Group, Global Data, Galapagos Eigen Schattingen



de markt wordt gebracht door Takeda. Naast de filgotinib Fase 3-programma's voeren wij en Gilead speciale mannelijke sperma-analyse-onderzoeken uit bij CD- en UC-patiënten (MANTA) en bij RA-, PsA- en ZvB-patiënten (MANTA-RAy).

In mei 2018 kondigden we samen met Gilead 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 adviseerde om de studie zoals gepland te laten doorlopen in de Fase 3 voor zowel de toediening van 100 mg als 200 mg éénmaal daags bij patiënten die hetzij eerder, hetzij nog nooit behandeld werden met biologicals.

Gilead kondigde in 2019 de voltooiing aan van de rekrutering voor SELECTION, en de *topline* resultaten worden verwacht in het tweede kwartaal van 2020.

FITZROY Fase 2 en wereldwijd DIVERSITY Fase 3 programma in CD

CD is een inflammatoire darmziekte waarvan de oorzaak onbekend is en waarbij een chronische ontsteking in het maagdarmkanaal resulteert in afwisselende fases van opflakkingen en remissie. In 2018 werd CD vastgesteld bij bijna 1,5 miljoen patiënten in de VS, EU5 en Japan en bedroeg de markt in de acute en *maintenance* fase \$16 miljard in de VS, EU5 en Japan.⁷

Vandaag treedt bij slechts 10% van de behandelde Crohn-patiënten langdurige klinische remissie op. Er zijn momenteel 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, maar niet alle patiënten reageren op deze geneesmiddelen en er wordt per jaar in placebogecontroleerde studies melding gemaakt van secundair responsverlies tot bij 50% van de patiënten. Met de bestaande behandelingen blijft er een aanzienlijke onvervulde behoefte bestaan. Deregulering van de JAK-signalering werd ook in verband gebracht met CD en dit suggereert dat filgotinib met zijn hoge JAK1-selectiviteit een bijzonder aantrekkelijke kandidaat is voor de behandeling van CD. Er wordt verondersteld dat door selectieve remming van JAK1 ongewenste effecten zoals bloedarmoede zouden kunnen worden verminderd. Dit is met name van belang voor IBD-patiënten, die vaak fecaal bloedverlies ervaren.

Onze FITZROY Fase 2-studie evalueerde de werkzaamheid en veiligheid van filgotinib éénmaal daags toegediend vergeleken met placebo in 174 patiënten met matig tot ernstig actieve CD en verzweren van het darmslijmvlies. De deelnemende patiënten waren ofwel naïef voor of vertoonden geen reactie op anti-TNF-middelen. Zoals gerapporteerd in *The Lancet* (Vermeire *et al.* 2016), heeft de FITZROY-studie haar primair eindpunt van klinische remissie op week 10 behaald en had filgotinib een gunstig verdraagbaarheidsprofiel dat consistent was met de DARWIN-studies in RA.

Gilead startte in november 2016 de DIVERSITY Fase 3-studie met filgotinib in CD. De DIVERSITY Fase 3-studie onderzoekt de werkzaamheid en veiligheid van éénmaal 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 ongeveer 1.300 patiënten rekruteren in de Verenigde Staten, Europa, Latijns-Amerika, Canada en Azië/Pacifische regio. Mannen en vrouwen in de DIVERSITY-studie worden gerandomiseerd voor placebo, 100 mg of 200 mg filgotinib. Als gevolg van preklinische bevindingen met filgotinib met betrekking tot sperma-parameters, kunnen mannen in de Verenigde Staten 200 mg krijgen als bij hen geen respons optreedt na ten minste één anti-TNF-behandeling en vedolizumab. Naast de filgotinib Fase 3-programma's voeren wij en Gilead speciale mannelijke sperma-analyse-onderzoeken uit bij CD- en UC-patiënten (MANTA) en bij RA-, PsA- en ZvB-patiënten (MANTA-RAy). Op het moment van publicatie van dit rapport, werd besloten om de rekrutering van de DIVERSITY studie tijdelijk te pauzeren, dit in verband met de coronaviruspandemie.

⁷ Bron: Decision Resources Group, Global Data, Galapagos Eigen Schattingen



R&D

In maart 2017 startte Gilead een Fase 2-studie in CD in de dunne darm en een Fase 2-studie in CD met fistelvorming. De rekrutering van de DIVERSITY studie werd eveneens tijdelijk stopgezet, dit in verband met de coronaviruspandemie.

Filgotinib in psoriatische artritis

PsA is een ontstekingsvorm van artritis die tot 30% van de psoriasispatiënten treft. In 2018 waren er 3,5 miljoen patiënten met PsA in de VS, EU5 en Japan, en in 2018 bedroeg de markt bijna \$7 miljard in deze zeven grote markten.⁸

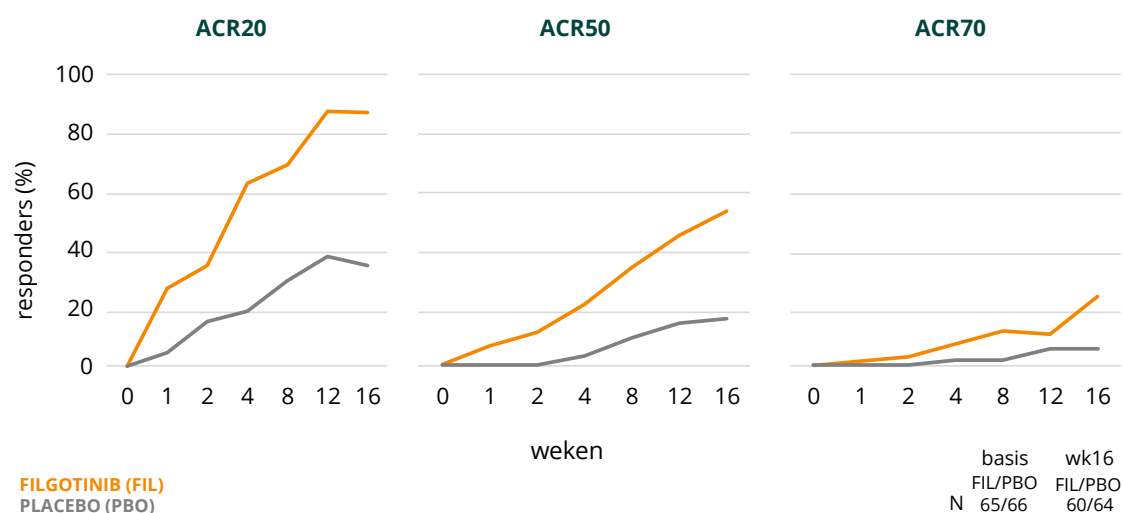
PsA kan zwelling, stijfheid en pijn in en rond de gewrichten veroorzaken, evenals veranderingen van de nagels en algehele vermoeidheid. Uit studies blijkt dat vertraging van de behandeling van PsA met slechts zes maanden kan leiden tot permanente gewrichtsschade. Vroegtijdige herkenning, diagnose en 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 enthesitis (ontsteking van de pezen of ligamenten) en symptomen in de gewrichten en de huid.

EQUATOR Fase 2-programma met filgotinib in PsA

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

In mei 2018 kondigden we samen met Gilead aan dat de EQUATOR-studie het primair eindpunt, verbetering van de verschijnselen en symptomen van PsA op week 16, beoordeeld met de ACR20-score, had bereikt. De ACR20-respons bedroeg 80% voor filgotinib en 33% voor placebo ($p < 0,001$). De ACR50- en ACR70-responses op week 16 waren eveneens significant hoger voor filgotinib dan voor placebo (ACR50: 48% voor filgotinib versus 15%, $p < 0,001$; ACR70: 23% versus 6%, $p < 0,01$).

Aanhoudende werking in EQUATOR PsA Fase 2



Bron: Coates *et al.* ACR 2019

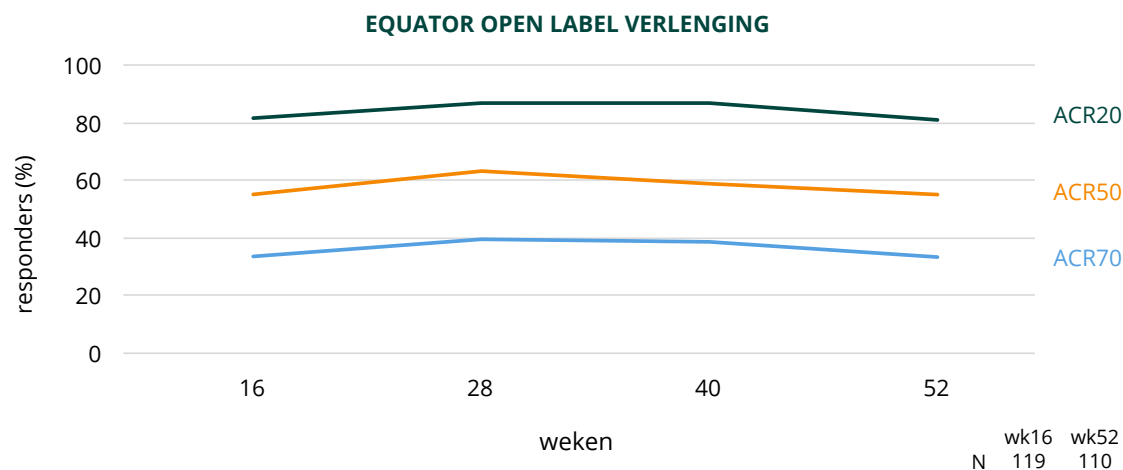
⁸ Bron: Decision Resources Group, Global Data, Galapagos Eigen Schattingen



R&D

Deze respons hield aan in de open-label verlenging van EQUATOR, tot 52 weken:

Aanhoudende werking in EQUATOR PsA Fase 2



Bron: Coates *et al.* ACR 2019

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 eerdere 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 een 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 werden gepubliceerd in *The Lancet* en gepresenteerd in een plenaire sessie op ACR 2018 (Mease *et al.* 2018), en een veiligheidsupdate tot 52 weken werd voorgesteld op ACR 2019 (Coates *et al.* 2019).

TEAEs van special belang	frequentie # pts (%) FIL 200 mg, n=65 wk 0-16	frequentie # pts (%) placebo, n=66 wk 0-16	rate/100 PYE # of events FIL 200 mg, PYE=160 wk 0-52
ernstige infecties	1 (1,5)	–	1,9 (3)
opportunistische infecties	–	–	–
herpes zoster	1 (1,5)	–	0,6 (1)
maligniteiten	–	–	0,6 (1)
DVT	–	–	–
longembolie	–	–	–
MACE	–	–	0,6 (1)
overlijdens	1 (1,5)	–	0,6 (1)

TEAEs, *treatment emergent adverse events*: behandelingsgerelateerde bijwerkingen; DVT, diepe veneuze trombose; PYE, *patient year exposure*; patiëntenjaren



Wereldwijd PENGUIN Fase 3-programma met filgotinib in PsA

In december 2019 heeft Gilead de eerste patiënt gedoseerd in de PENGUIN Fase 3-studie in PsA. Het PENGUIN-programma onderzoekt de werkzaamheid en veiligheid van een éénmaal daagse toediening van 100 mg en 200 mg filgotinib vergeleken met placebo. PENGUIN 1 zal de werkzaamheid en veiligheid vergelijken van filgotinib, adalimumab en placebo bij ongeveer 1.000 patiënten met actieve PsA die voordien geen bDMARD-therapie hadden gekregen. PENGUIN 2 meet de werkzaamheid en veiligheid van filgotinib versus placebo bij 390 patiënten met actieve PsA die onvoldoende reageerden op, of intolerant zijn voor, bDMARD-therapie. Het primair eindpunt van elke studie is de ACR20-respons op week 12, met meerdere secundaire eindpunten op verschijnselen en symptomen van PsA tot week 24 in PENGUIN 1 en week 16 in PENGUIN 2.

Andere indicaties voor filgotinib

De ziekte van Bechterew (ZvB)

De ziekte van Bechterew (ZvB) is een systemische, chronische en progressieve vorm van ontstekingsreuma en is wereldwijd één van de meest voorkomende reumatische aandoeningen, met bijna 2 miljoen patiënten in de VS, Europa en Japan in 2018. De totale markt voor ZvB-therapiën in de zeven grote markten bedroeg \$3 miljard in 2018.⁹

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. Momenteel is er geen genezing voor de ZvB bekend, maar er zijn behandelingen en medicijnen voorhanden waarmee de symptomen en de pijn kunnen worden verlicht. Uit recente studies blijkt dat de nieuwere biologicals de ziekteprogressie bij sommige patiënten kunnen vertragen. Verschillende medicijnen kunnen bij verschillende patiënten een wisselende mate van werkzaamheid laten zien waardoor het dus tijd kost om de meest effectieve 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 matige tot ernstige actieve ZvB. De studie werd uitgevoerd in België, Bulgarije, Tsjechië, Estland, Polen, Spanje en Oekraïne. In totaal werden 116 patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 voor behandeling met éénmaal daags 200 mg filgotinib of placebo gedurende 12 weken.

In september 2018 kondigden we samen met Gilead aan dat de TORTUGA-studie het primair eindpunt inzake werkzaamheid bij volwassenen met matige tot ernstige actieve ZvB had bereikt. In deze studie trad er bij de patiënten die filgotinib kregen een significant grotere verbetering op van de *ZvB-Disease Activity Score* op week 12, het primair 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 ook meer patiënten op filgotinib die een *Assessment in ZvB-Response* van ten minste 20% verbetering hadden in vergelijking met de patiënten die placebo toegediend kregen (76% versus 40%, $p < 0,0001$).

De bijwerkingen waren doorgaans licht of matig van ernst 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 die 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 studiegenesmiddel 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).

We verwachten dat onze samenwerkingspartner Gilead in de loop van 2020 een Fase 3-programma zal opstarten voor de ZvB.

⁹ Bron: Decision Resources Group, Global Data, Galapagos Eigen Schattingen



R&D

Bijkomende indicaties

In de loop van 2017 startte Gilead klinische studies met filgotinib in de ziekte van Sjögren, cutane lupus erythematosus, membraneuze lupus nefropathie en uveïtis. In 2019 meldde Gilead de voltooiing van de studies in de ziekte van Sjögren en cutane lupus erythematosus en gaf het aan geen patiënten meer te rekruteren voor de studie naar lupus membraneuze nefropathie.

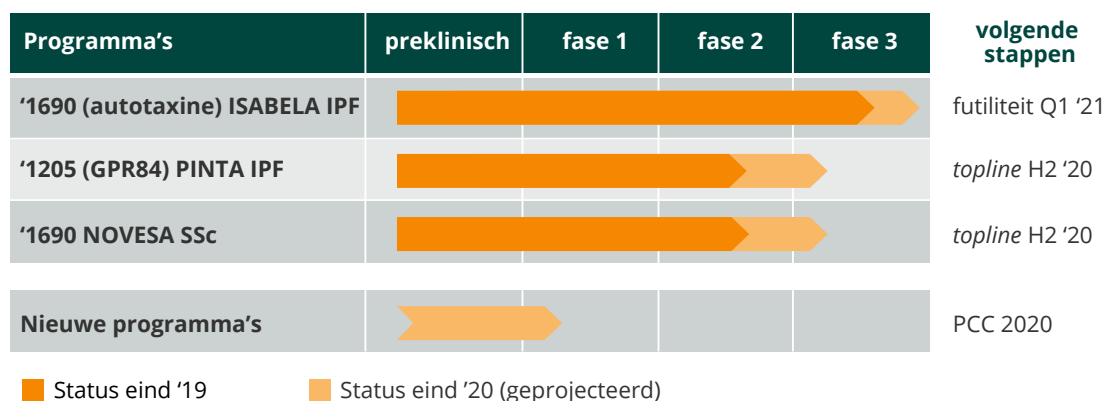
Onze pijplijn in fibrose

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 kandidaatmedicijnen in volledige eigendom met verschillende nieuwe werkingsmechanismen. Doordat we in onze eigen portfolio beschikken over verschillende werkingsmechanismen, kunnen we bestuderen of we kandidaatmedicijnen kunnen combineren. Vorig jaar hebben we het klinische onderzoek uitgebreid met SSc en we zijn van plan om bijkomende fibrotische indicaties te onderzoeken met onze *compounds* die zich nog in een vroeger stadium bevinden. Op het moment van publicatie van dit verslag werd besloten om voorlopig de start van Fase 1-studies te pauzeren, gezien de COVID-19-pandemie.

Ons fibrose portfolio en de verwachte klinische ontwikkeling in 2020:

Een IPF & fibrose pijplijn uitbouwen

Topline resultaten van 2 studies in H2 '20, ISABELA futiliteit in Q1 '21



Over IPF

IPF is een chronische, aanhoudend progressieve fibrotische aandoening van de longen die vooral voorkomt bij volwassenen ouder dan 40 jaar. In 2018 waren er 232.000 patiënten met IPF in de VS, EU5 en Japan.¹⁰ De verwachting is dat deze patiëntenpopulatie zal toenemen, mede dankzij een verbeterde diagnose. Bovendien zal door de vergrijzing van de bevolking en de toenemende luchtverontreiniging het aantal patiënten waarschijnlijk stijgen. De klinische vooruitzichten van patiënten met IPF zijn slecht: vanaf diagnose is de mediane overleving twee tot vier jaar. Tot op heden is er nog geen medicijn dat IPF kan genezen of de progressie van de ziekte kan

¹⁰ Bron: Decision Resources Group, Global Data, Galapagos Eigen Schattingen



R&D

stoppen. De huidige medische behandelingsstrategie is erop gericht om de progressie van de ziekte te vertragen en de levenskwaliteit te verbeteren. Longtransplantatie kan een optie zijn voor patiënten bij wie de ziekte progressief is en bij wie sprake is van minimale comorbiditeit.

De regelgevende instanties hebben Esbriet (op de markt gebracht door Roche/Genentech) en Ofev (op de markt gebracht door Boehringer Ingelheim) 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 de zorgstandaard. De gecombineerde omzet uit beide middelen bedroeg \$2,1 miljard in 2018.²¹¹ Deze toelating tot de markt is een geweldige doorbraak voor IPF-patiënten. Helaas stoppen de 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 afwijkingen van de leverfunctietest met Ofev; misselijkheid en huiduitslag met Esbriet). Er is dus nog steeds een grote on vervulde medische behoefte, want het sterftecijfer als gevolg van IPF is groot. Wij schatten dat de wereldwijde omzet uit goedgekeurde IPF-medicijnen in 2025 zou kunnen stijgen tot \$5 miljard.

Onze IPF studies

GLPG1690

Ons kandidaatmedicijn GLPG1690 is momenteel in een Fase 3 studie en is onze verst gevorderde IPF-asset. Het is een sterke en selectieve remmer van autotaxine (ATX), waarvoor Gilead in juli 2019 de rechten buiten Europa in licentie heeft genomen.

GLPG1690 kreeg de status van weesgeneesmiddel in IPF van zowel de FDA als de Europese Commissie.

We identificeerden ATX als een mogelijk *target* voor IPF, nadat we het hadden ontdekt door middel van een ontstekingsassay met ons *target discovery*-platform. We evalueerden GLPG1690 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.

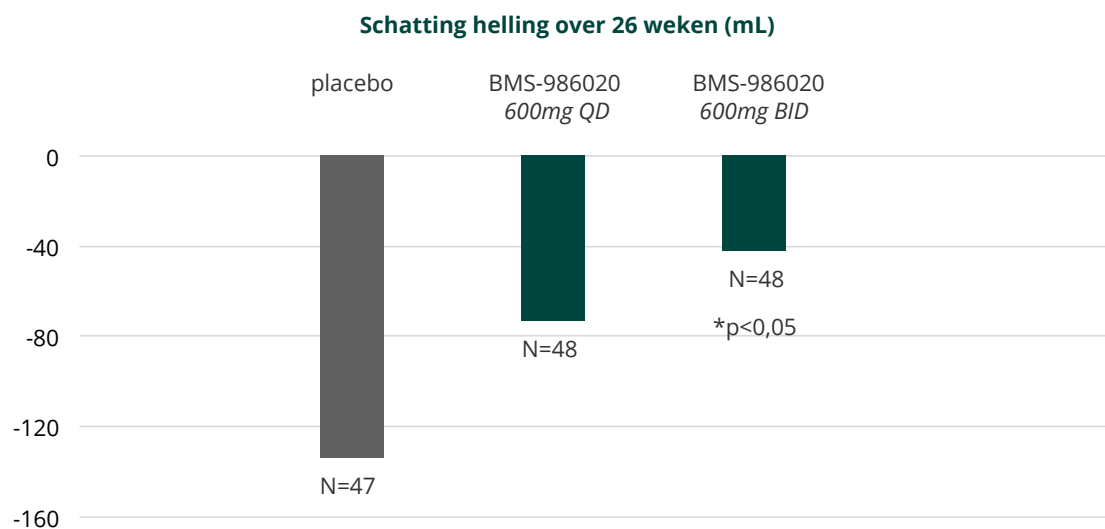
Farmacologische en translationele studies die sindsdien door andere partijen zijn gepubliceerd, wijzen erop dat ATX ook een rol zou kunnen spelen in stofwisselingsziekten, artrosepijn, oncologie en longziekten. Palmer *et al.* publiceerden in *Chest* in 2018 een artikel over de Fase 2-studieresultaten van BMS-986020, een LPA1-antagonist met hoge affiniteit ontwikkeld door Bristol Meyers Squibb (BMS). Er werd aangetoond dat BMS-986020 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 zo verder het bestuderen van het remmen van ATX.

In de loop van 2019 publiceerde BMS de resultaten van een Fase 2-studie met BMS-986020 die aantoonde dat deze molecule het percentage FVC-afname op een dosisafhankelijke manier vertraagde, met significantie tegenover placebo. De studie werd beëindigd wegens bijwerkingen in verband met de *compound*. Echter, de afname van de hellingschatting na 26 weken hieronder geeft aan dat deze pathway een effectieve impact kan hebben op het verloop van IPF en bevestigt verder onze aanpak met GLPG1690.

¹¹ Verkoops cijfers van Roche (pirfenidone; Esbriet®) and Boehringer Ingelheim (nintedanib; Ofev®)



BMS-studie valideert ATX pathway in patiënten



In augustus 2017 hebben we positieve *topline* resultaten bekendgemaakt van onze FLORA Fase 2a-studie bij IPF-patiënten. Deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij 23 IPF-patiënten onderzocht een orale dosis van 600 mg GLPG1690 of placebo gedurende 12 weken éénmaal daags toegediend, waarbij 17 patiënten 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 van IPF werd bevestigd door middel van gecentraliseerde uitlezing.

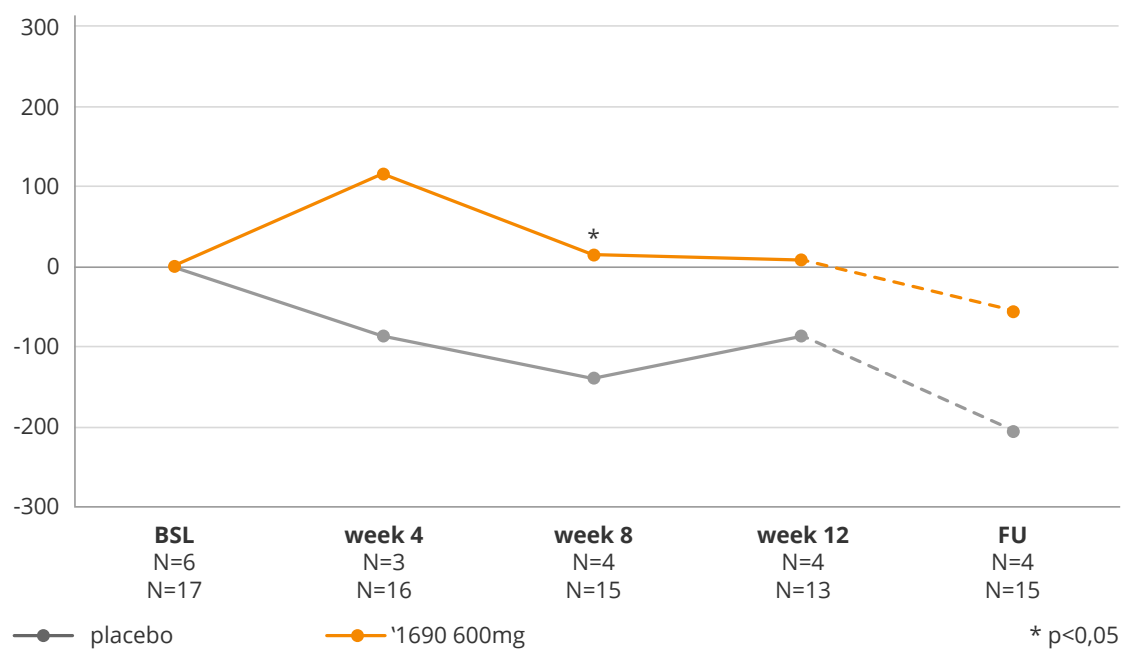


R&D

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):

FVC: stabilisatie door '1690

FVC (Δ baseline, mL)



FU: follow-up

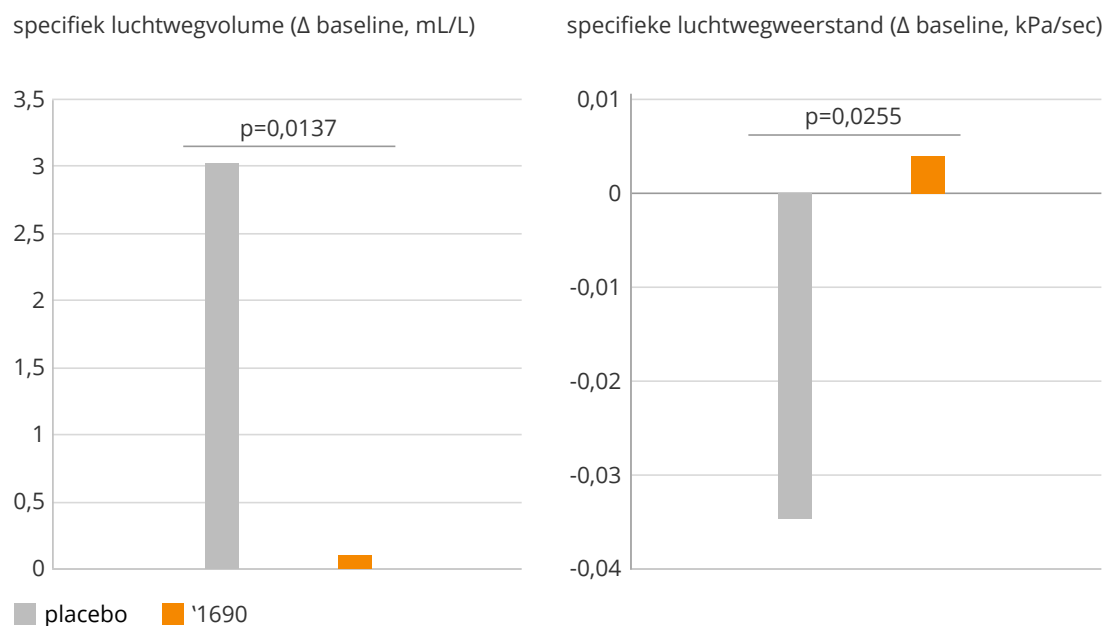


R&D

Naast de aangetoonde afwezigheid van achteruitgang van longfunctie gedurende de periode van 12 weken werd in de GLPG1690-groep stabilisatie van de ziekte bevestigd door de gevoelige FRI-techniek, tegenover de verwachte progressie van de ziekte in de placebogroep. Hierbij werd nominale statistische significantie bereikt voor twee specifieke parameters, hoewel de studie geen onderscheidend vermogen had voor significantie:

FRI: luchtwegvolume & -weerstand

Significant verschil tussen '1690 & placebo



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.

De volledige resultaten van de FLORA studie zijn gepubliceerd in *The Lancet Respiratory* (Maher *et al.* 2018).

Na deze bemoedigende resultaten kondigden we in 2018 het ontwerp aan van ons wereldwijd 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 VS en Europa. Het doel van het ISABELA-programma is om de goedkeuringsaanvraag in te dienen voor een breed IPF-label voor zowel de NDA als de MMA (*Marketing Authorization Application*) in respectievelijk de VS en de EU. De patiënten zullen op hun zorgstandaard blijven en zullen worden gerandomiseerd naar één van de twee doses van GLPG1690 of placebo. Het primair eindpunt is de mate van achteruitgang van FVC (in ml) tot Week 52. Secundaire beoordelingen omvatten respiratoir gerelateerde ziekenhuisopnames, mortaliteit, levenskwaliteit, veiligheid en verdraagbaarheid.



R&D

Alle patiënten zullen hun behandeling voortzetten tot de laatste patiënt in de respectievelijke studie de 52 weken behandeling heeft voltooid. Daarom zullen sommige patiënten aanzienlijk langer dan 52 weken in de studie blijven. 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 ontwerp van de ISABELA-studie:

Fase 3-programma ISABELA 1 & 2



- In totaal 1.500 IPF-patiënten, verdeeld over twee identieke Fase 3-studies
- Patiënten blijven op hun zorgstandaard
- Wereldwijd programma, onder meer in de VS en Europa
- Primair eindpunt: FVC op Week 52
- Secundaire eindpunten: ziekenhuisopnames, mortaliteit, levenskwaliteit, veiligheid/verdraagbaarheid

In december 2018 kondigden we aan dat de eerste patiënt in de ISABELA-studie was gedoseerd. Begin 2020 waren bijna alle onderzoekscentra geopend en waren >800 patiënten gerandomiseerd. We kondigden aan dat een futiliteitsanalyse voor het ISABELA-programma naar verwachting zal worden voltooid in Q1 2021.

Sinds het afsluiten van onze samenwerkingsovereenkomst met Gilead in 2019, delen Gilead en Galapagos de kosten voor ISABELA 1 & 2. Galapagos zal verantwoordelijk zijn voor de commercialisatie van GLPG1690 in Europa mocht het kandidaatgeneesmiddel worden goedgekeurd; Gilead zal verantwoordelijk zijn voor alle commerciële activiteiten buiten Europa. Zie ook verder details met betrekking op de Gilead samenwerking in de [Toelichtingen bij de geconsolideerde jaarrekening](#).

GLPG1205

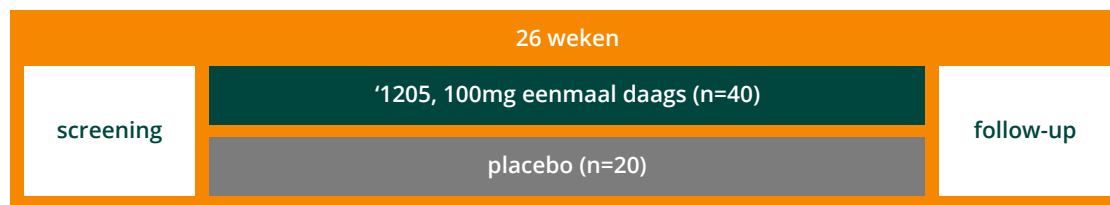
Het tweede kandidaatmedicijn in onze IPF-pijplijn is GLPG1205, waarvoor momenteel een Fase 2-studie loopt met de naam PINTA.

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 100 mg éénmaal daagse orale dosis GLPG1205. Het kandidaatmedicijn of placebo wordt gedurende 26 weken toegediend aan maximaal 60 IPF-patiënten. 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 FRI, veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek, tijd tot majeure gebeurtenissen, veranderingen in functionele inspanningscapaciteit en levenskwaliteit. De diagnose van IPF zal worden bevestigd aan de hand van gecentraliseerde uitlezing. De rekrutering voor PINTA vond plaats in 10 landen in Europa en het Midden-Oosten.



PINTA Fase 2 in IPF



- 60 IPF-patiënten op lokale zorgstandaard
- Primair eindpunt: FVC op Week 26
- Secundaire eindpunten: veiligheid, verdraagbaarheid, brede reeks metingen, incl. FRI
- Rekrutering in Europa en het Midden-Oosten

De eerste patiënt werd gedoseerd in oktober 2018, en de rekrutering werd begin 2020 afgerond met de *topline* resultaten van deze studie verwacht in H2 2020.

Onze fibrose studies

Systemische sclerose (SSc)

SSc is een ernstige auto-immuunziekte waarbij één van de meest zichtbare symptomen de verharding van de huid is. In 2018 waren er 135.000 patiënten met SSc in de VS, EU5 en Japan.¹²

In het algemeen zijn er 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 inwendige organen, waaronder de longen. SSc heeft één van de hoogste sterftcijfers onder de reumatische aandoeningen.

Momenteel bestaan er geen goedgekeurde ziekteveranderende geneesmiddelen voor deze ziekte, en is er dus een belangrijke on vervulde medische behoefte. De huidige behandeling bestaat voornamelijk 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.

Begin 2019 startten we de NOVESA-studie, een dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase 2a-studie die de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetische/farmacodynamische parameters van GLPG1690 evalueert in 30 patiënten met SSc.

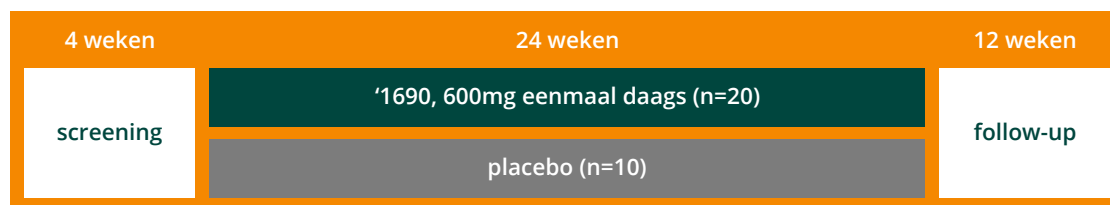
Zowel de FDA als de Europese Commissie kenden de status van weesgeneesmiddel toe aan GLPG1690 in SSc.

¹² Bron: Decision Resources Group, Global Data, Galapagos Eigen Schattingen



R&D

NOVESA Fase 2a in SSc



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

Het primair eindpunt van NOVESA is de gewijzigde *Rodnan Skin Score* (mRSS) op Week 24. De mRSS meet de huiddikte als een surrogaatmarker voor de ernst en mortaliteit van de ziekte, waarbij een toename van de huiddikte wordt geassocieerd met de aantasting van inwendige organen en een verhoogde mortaliteit. Secundaire en verkennende eindpunten omvatten FVC, levenskwaliteit en andere scores.

We voltooiden de rekrutering voor NOVESA in december 2019 en verwachten de *topline* resultaten in H2 2020.

Onze samenwerkingen in fibrose ter versterking van de fibrose pijn

In januari 2019 kondigden we een wereldwijde samenwerking aan met Fibrocor met focus op een klein molecuul inhibitor-programma (in *lead* optimalisatiefase - LO) tegen een nieuw *target* in IPF en andere indicaties. We zijn verantwoordelijk voor de verdere ontwikkeling en commercialisatie van het programma. In januari 2020 hebben we onze samenwerking met Fibrocor verder uitgebreid waarbij we een exclusieve optie hebben om in totaal vier bijkomende nieuwe *target*-programma's in licentie te nemen nadat ze de *lead* optimalisatiefase hebben bereikt.

In februari 2019 hebben we een wereldwijde samenwerkingsovereenkomst aangekondigd met Evotec met focus op een nieuw klein molecuul-programma (in preklinische ontwikkeling) voor de behandeling van fibrotische ziekten van de lever en andere organen. Volgens de voorwaarden van de overeenkomst zijn we verantwoordelijk voor de verdere ontwikkeling en commercialisatie van het programma.



Ons artroseprogramma

Artrose (OA), ook wel gewrichtsslijtage genoemd, is de meest voorkomende chronische gewrichtsaandoening. OA kan alle gewrichten aantasten, maar komt het vaakst voor in de knieën, de heupen, de onderrug en de nek, de kleine gewrichten van de vingers en de basis van de duim en grote teen. In 2018 waren er ongeveer 93 miljoen patiënten met OA in de VS, EU5 en Japan.¹³

In normale gewrichten is het uiteinde van elk bot bekleed met een stevig, rubberachtig materiaal, het kraakbeen. Kraakbeen vormt een zacht en glad oppervlak voor de beweging van het gewricht en fungeert als buffer tussen de beenderen. Bij OA wordt het kraakbeen afgebroken, wat pijn, zwelling en bewegingsproblemen veroorzaakt. Naarmate de ziekte verergert, kan ook het bot gaan degenereren en kunnen zich zijdelingse uitsteeksels vormen, de zogenaamde osteofyten. Er kunnen stukjes bot of kraakbeen losraken en in het gewricht gaan rondzweven. In het lichaam treedt een ontstekingsproces op waarbij cytokines (eiwitten) 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 ouder dan 65 jaar. Vaak voorkomende risicofactoren zijn overgewicht, eerdere gewrichtsletsels, overbelasting van het gewricht en zwakke dijbeenspieren. Bij één op de twee volwassenen zullen op enig moment symptomen van OA in de knie ontstaan. Eén op vier volwassenen ontwikkelt symptomen van OA in de heup tegen de leeftijd van 85 jaar. De huidige behandelingen voor OA omvatten gewichtsverlies, fysiotherapie, pijn- en ontstekingsremmende geneesmiddelen en operaties, allemaal enkel gericht op het bestrijden van de symptomen van de ziekte. Op dit moment zijn voor OA geen ziekteveranderende geneesmiddelen beschikbaar.

GLPG1972/S201086, ook wel GLPG1972 genoemd, is een kandidaatgeneesmiddel door ons ontwikkeld binnen onze samenwerking met Servier. 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 kraakbeenafbrekende werking van ADAMTS-5, is aangetoond dat het toeneemt in de gewrichten van patiënten met OA.

¹³ Bron: Decision Resources Group, Global Data, Galapagos Eigen Schattingen

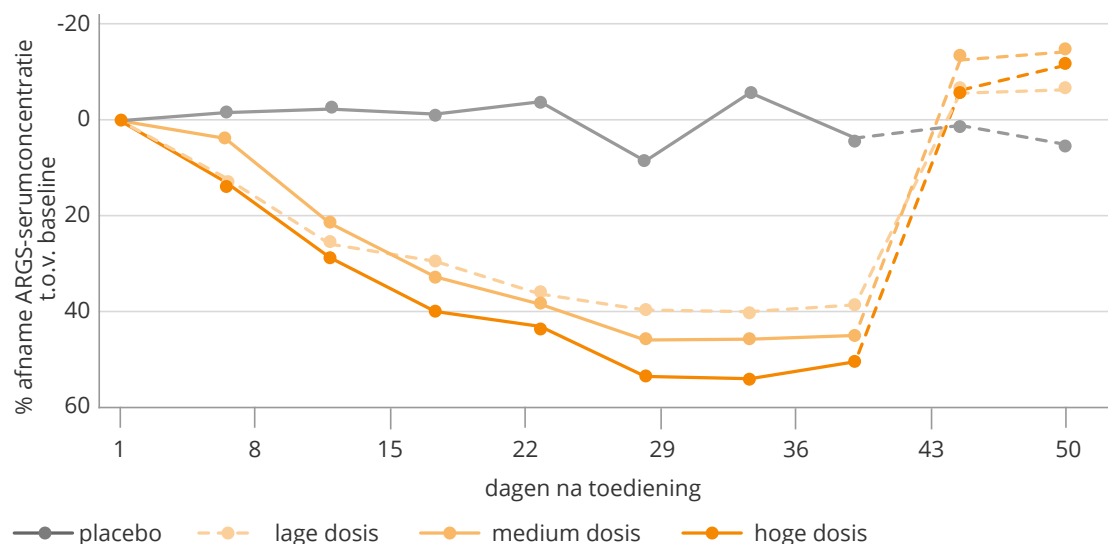


R&D

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

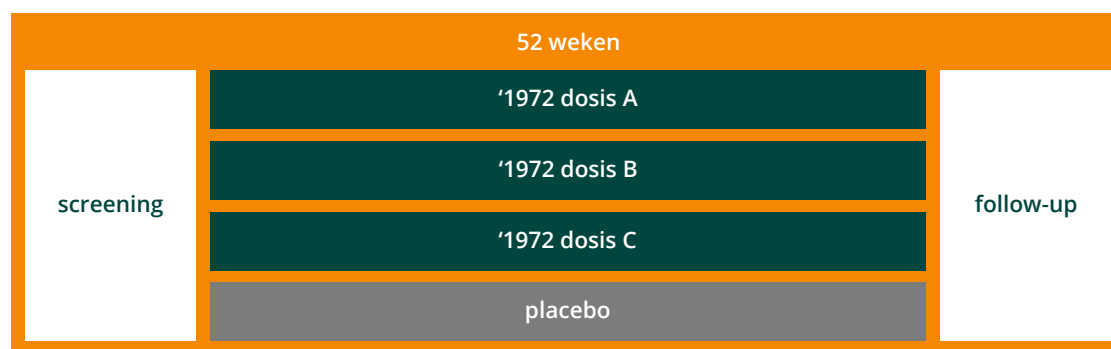
Sterke afname van ARGS

'1972 Fase 1b-studie bij patiënten met OA



Op basis van deze resultaten startten wij, en onze samenwerkingspartner Servier, de ROCCELLA Fase 2b-studie met GLPG1972 in juni 2018.

ROCCELLA Fase 2b-studie



- 850 patiënten met osteoartrose in de knie, wereldwijd gerekruteerd
- Primair eindpunt: afname in verlies van kraakbeen op Week 52
- Secundaire eindpunten: verandering in structurele en klinische parameters, veiligheid/verdraagbaarheid



R&D

ROCCELLA is een multiregionale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, dosisvariabele studie die de werkzaamheid en veiligheid onderzoekt van drie verschillende éénmaal daagse doses van GLPG1972 bij patiënten met OA in de knie. Naar verwachting zullen er ongeveer 850 patiënten worden gerekruteerd in maximaal 15 landen. Wij zijn verantwoordelijk voor ROCCELLA in de VS, waar we volledige commerciële rechten behouden, en Servier voert de studie in alle andere landen uit.

Het primair einddoel 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 de algemene beoordeling van de patiënt.

Samen met Servier hebben we de rekrutering van ROCCELLA in juni 2019 afgerond en we verwachten de *topline* resultaten in H2 2020.

Volgens de voorwaarden van de overeenkomst met Servier komen we in aanmerking om mijlpaalbetalingen en *single digit* royalty's te ontvangen op de potentiële commerciële verkoop door Servier van GLPG1972. Gilead heeft een optie om de Amerikaanse commerciële rechten voor GLPG1972 te verwerven na voltooiing van de ROCCELLA-studie. Zie ook bijkomende details met betrekking tot de Gilead overeenkomst in de [Toelichtingen van de geconsolideerde jaarrekening](#).



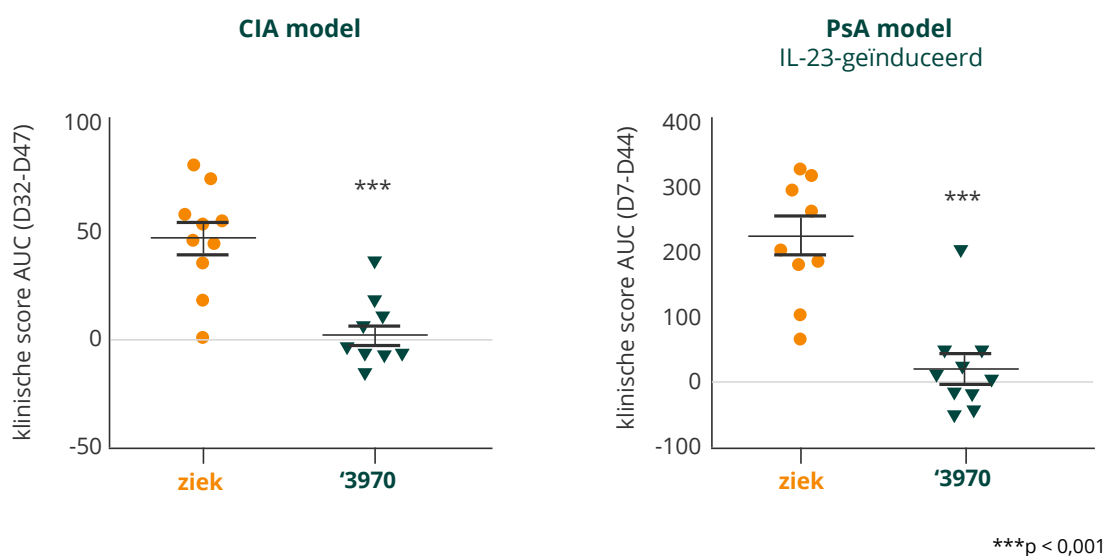
R&D

Ons Toledo-programma

'Toledo' is een codenaam voor een innovatieve, door ons ontdekte *target*-klasse. Moleculen 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 presenteren we de resultaten voor de Toledo-*compound*, GLPG3970, in twee preklinische modellen, waarin telkens een ander werkingsmechanisme in artritis wordt belicht:

Werkzaamheid van '3970 in artritismodellen



Robuuste werkzaamheid aangetoond in preklinische artritismodellen

Bron: Interne gegevens

De strategie van ons Toledo-programma is om meerdere Toledo-kandidaten met verschillende selectiviteitsprofielen verder te ontwikkelen en te testen in een breed panel van *in vivo* ziektemodellen in verschillende indicaties.

We voeren nu een breed programma uit om meerdere reeksen van *compounds* te ontdekken en te ontwikkelen die werken op de Toledo-klasse van *targets*, met activiteit in meerdere indicaties, met focus op ontsteking.

We zijn begin 2019 gestart met onze eerste Fase 1-studie met GLPG3312 om de doeltreffendheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van GLPG3312 te beoordelen bij gezonde proefpersonen. Later in dat jaar kondigden we de start aan van een Fase 1-studie met het tweede Toledo *compound*, GLPG3970. We verwachten om meerdere *proof-of-concept*-studies in patiënten op te starten in de tweede helft van 2020 en verwachten om *topline* resultaten te rapporteren van onze eerste studie in patiënten tegen het einde van 2020.



R&D

De onderstaande grafiek toont de huidige status van ons Toledo-programma. De verschillende 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 opgeleverd in IBD, RA, Pso, PsA, SLE en Fib. De tweede generatie, GLPG3970, heeft veelbelovende preklinische resultaten laten zien in IBD, RA, Pso, SLE, OP en Fib. De derde generatie, GLPG4399, heeft veelbelovende resultaten opgeleverd in RA en Pso, met preklinische resultaten in SLE, OP en Fib verwacht in de loop van 2020. Een vierde en vijfde generatie bevinden zich momenteel in de *lead optimization* (LO) fase. Op het moment van publicatie van dit verslag werd besloten om voorlopig de start van Fase 1-studies te pauzeren, gezien de COVID-19 pandemie.

Onze ontwikkelingsstrategie voor Toledo

- Meerdere kandidaten met verschillende profielen ontwikkelen
- In een breed panel van *in vivo* ziektemodellen uittesten
- Gelijktijdig meerdere PoC-studies bij patiënten uitvoeren om het potentieel te maximaliseren

Toledo: robuuste activiteit in *in vivo* modellen

		IBD	RA	Pso	PsA	SLE	OP	Fib
PanTOL	'3312							
TOL2/3	'3970							
TOL3	'4399					2020	2020	2020
4 ^e gen	LO	2020						
5 ^e gen	LO	2020						

Groen: preklinische activiteit; oranje: onvoldoende preklinische activiteit

IBD = *inflammatory bowel disease*, inflammatoire darmziekten; RA = reumatoïde artritis of reuma; Pso: psoriasis; PsA: psoriatische artritis; SLE: systemische lupus erythematosus; OP: osteoporose; Fib: fibrose

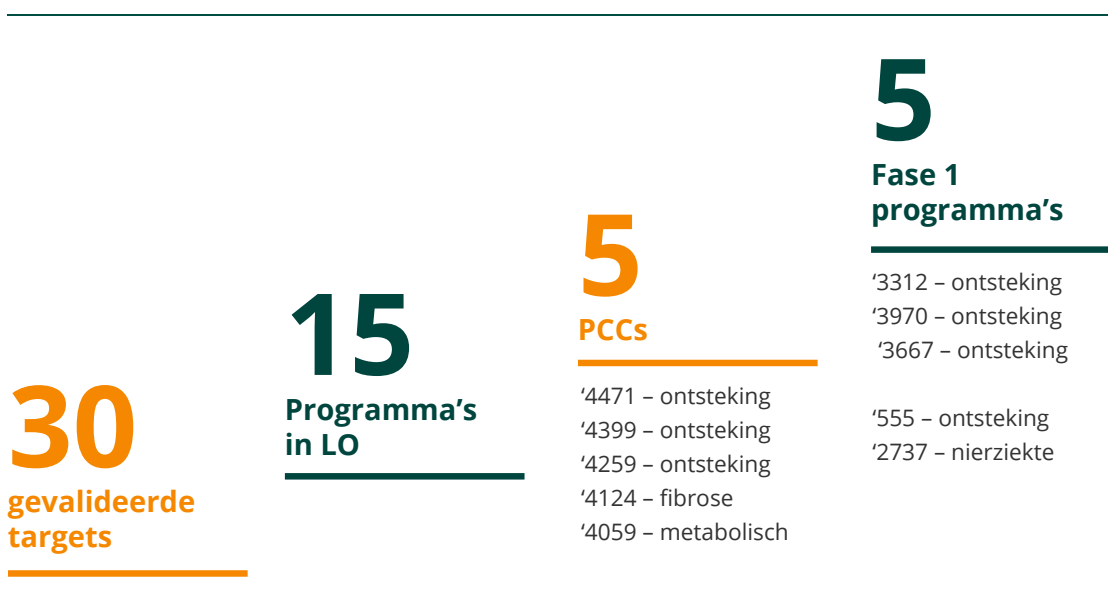
Gilead heeft een optie om de commerciële rechten voor elk van de Toledo-moleculen buiten Europa in licentie te nemen na voltooiing van de Fase 2-studies. Zie ook bijkomende details in de [Toelichtingen bij de geconsolideerde jaarrekening](#).



R&D

Uitgebreide, vroege pijplijn

Naast ons Toledo-programma, blijven we investeren in onze pijplijn met programma's in vroeg stadium van ontwikkeling die we hebben opgebouwd uit onze pool van gevalideerde *targets* en die we voortbrengen in klinische ontwikkeling. Binnen onze *early-stage* pijplijn zijn er 15 programma's in *lead* optimalisatie, vijf worden geëvalueerd in preklinische *proof-of-concept*-studies en vijf zijn er in Fase 1. Drie molecules zijn onderdeel van ons Toledo-programma. Naast targets en moleculen in RA, IBD en fibrose, onderzoeken we nieuwe werkingsmechanismen in de ZvB, PsA, AtD, lupus, niet-alcoholische steatohepatitis, diabetes type 2, hepatitis B, artrose en polycystische nierziekte.





R&D

Andere partnerprogramma's

MOR106

MOR106 is een humaan monoklonaal antilichaam dat selectief aangrijpt op IL-17C. IL-17C is een door ons ontdekt *target* voor atopische dermatitis (AtD) dat aantoonbaar verschilt van andere leden van de IL-17-cytokinefamilie en een belangrijke en pro-inflammatoire rol speelt in 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 bedrijven hun kerntechnologieën en expertise bijdroegen en kosten en baten gelijk verdeelden. In juli 2018 kondigden we samen met MorphoSys aan dat we voor MOR106 een samenwerking zijn aangegaan met Novartis.

In oktober 2019 kondigden Novartis, MorphoSys en Galapagos samen het einde aan van het klinische ontwikkelingsprogramma van MOR106 in atopische dermatitis. De analyse van het programma toonde aan dat er een lage waarschijnlijkheid was om het primair eindpunt van de studie te behalen. De beslissing werd gebaseerd op gebrek aan werkzaamheid en niet omwille van bezorgdheid omtrent veiligheid.

Op 17 december 2019 heeft Novartis ons een opzeggingsbericht gestuurd, waarin zij ons op de hoogte bracht van haar besluit om de overeenkomst in zijn geheel te beëindigen. De opzegtermijn voor deze beëindiging is nog steeds lopende, maar we verwachten dat een beëindiging later dit jaar van kracht zal zijn.

CF-programma

Cystische fibrose (CF) is een zeldzame, levensbedreigende, genetische ziekte die de longen en het spijsverteringsstelsel aantast. In 2018 waren er 66.000 patiënten met CF in de VS, EU5 en Japan.¹⁴

Ondanks de goedkeuring van verschillende geneesmiddelen is er nood aan betere therapieën die voor het grootste deel van de patiënten tot een verbeterde longfunctie leiden. Hoewel veel pediatrische patiënten bij de diagnose een normale longfunctie hebben, 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 het huidige portfolio van kandidaatmedicijnen voor CF die de twee bedrijven in de context van de samenwerking ontwikkelden. De portefeuille omvat alle potentiëtor- en correctorkandidaatmedicijnen voor CF, behalve GLPG1837 en een specifieke regeling voor GLPG2737. We behouden de rechten op deze twee *compounds* voor gebruik buiten het domein van CF.

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

We komen in aanmerking om tot \$175 miljoen bijkomende mijlpaalbetalingen te ontvangen van AbbVie wanneer AbbVie bepaalde ontwikkelings-, goedkeurings- en commerciële prestaties realiseert in CF, evenals royalty's binnen het bereik van *single digit* tot *low teens*. AbbVie kan toekomstige mijlpaalbetalingen en oplopende *single digit* royalty's ontvangen voor toekomstige wereldwijde commerciële verkopen van GLPG2737, indien goedgekeurd, in indicaties buiten CF.

¹⁴ Bron: Decision Resources Group, Global Data, Galapagos Eigen Schattingen