

# Portfolio

Onze programma's in  
immunologie en oncologie

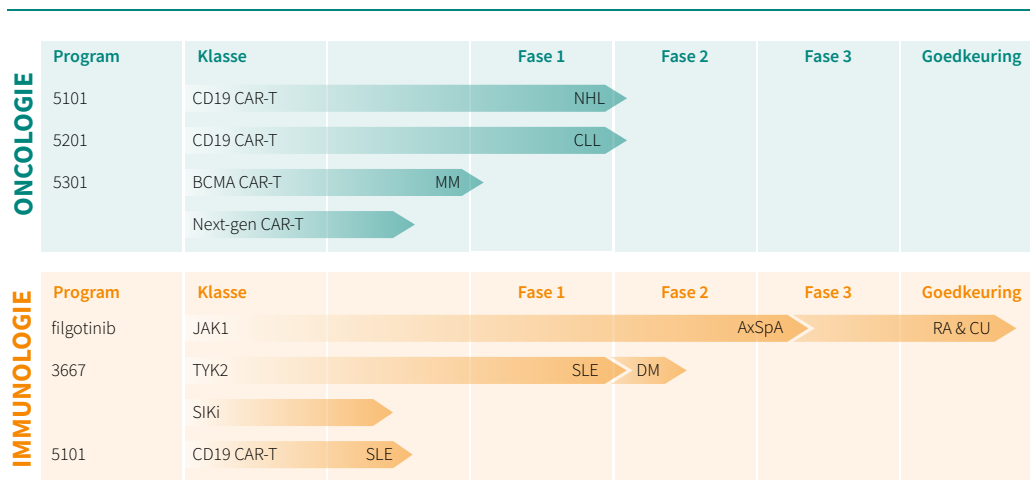
Vooruitzichten voor 2023

Doelgericht Vooruit

## Portfolio en vooruitzichten 2023

### Portfolio

De volgende grafiek geeft een overzicht van onze belangrijkste producten en kandidaatproducten die momenteel in ontwikkeling zijn op de datum van de publicatie van dit verslag.



Nota: filgotinib is goedgekeurd voor RA en CU in Europa en Japan.

AxSpA, axial spondyloarthritis; RA, reumatoïde artritis; CU, colitis ulcerosa; rSLE, refractaire systemische lupus erythematosus; DM, dermatomyositis; NHL, non-Hodgkin lymfoom; CLL, chronische lymfatische leukemie; MM, multipel myeloom

## Vooruitzichten 2023

---

### Belangrijkste resultaten

Filgotinib:  
FILOSOPHY fase 4-  
studie in RA

GLPG5101:  
CD19 CAR-T  
fase 1-gedeelte van  
de fase 1/2-studie  
in rrNHL

GLPG5201:  
CD19 CAR-T  
fase 1-gedeelte van  
de fase 1/2-studie  
in rrCLL

### Vooruitgang in de regelgeving

CD19 CAR-T IND  
indiening in de VS

### Start van studies

Filgotinib:  
fase 3-studie in  
AxSpA

GLPG5101:  
CD19 CAR-T fase 2-  
studie in rSLE

GLPG5101/  
GLPG5201:  
CD19 CAR-T  
uitbreidingscohorten  
in rrNHL/rrCLL

GLPG5301:  
BCMA CAR-T  
fase 1/2-studie in MM

GLPG3667:  
TYK2i fase 2-studie  
in DM en SLE

## Immunologie

### Small Molecules portfolio

#### Jyseleca® franchise

##### Jyseleca® in reumatoïde artritis (RA)

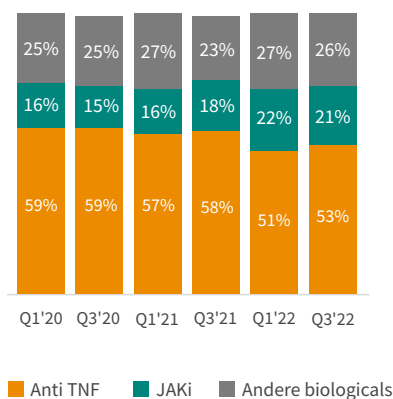
RA is een chronische auto-immuunziekte waaraan meer dan drie miljoen patiënten in de Verenigde Staten en Europa lijden. RA wordt gekenmerkt door ontsteking en degeneratie van de gewrichten. Patiënten hebben pijn en lijden aan stijfheid en beperkte mobiliteit als gevolg van een aanhoudende ontsteking van meerdere gewrichten, wat uiteindelijk resulteert in onomkeerbare schade aan het gewrichtskraakbeen en -bot. De huidige markt voor RA-behandelingen in de vijf belangrijkste Europese markten (EU5) bedraagt ongeveer €3,3 miljard. Ondanks de vooruitgang in de behandeling van RA blijft er een aanzienlijke onbeantwoorde behoefte bestaan omdat aanhoudende remissie zeldzaam blijft.<sup>7</sup>

In 2003 ontdekten wij JAK1 als een nieuw, gedifferentieerd *target* in een inflammatie-test, en vervolgens ontwikkelden wij filgotinib als een nieuwe *small molecule*-remmer met preferentiële selectiviteit voor JAK1.

Tot op heden zijn er 4 JAK-remmers goedgekeurd voor de behandeling van RA in de EU5, waaronder Jyseleca® (filgotinib), een oraal toegediende preferentiële JAK1-remmer.

Hieronder presenteren wij de RA-markt in de EU5.

<sup>7</sup> Chen Y, et al. Clin Rheumatol. 2019 Mar;38(3):727-738. doi: 10.1007/s10067-018-4340-7. Epub 2018 Oct 19.

JAKi RA marktaandeel  
(totaal)

Bron: marktonderzoek van *Therapy Watch*, Q3 2022 (6-maandelijks gemiddelde)

### Voortgang in regelgevende goedkeuringen voor Jyseleca® in RA

Jyseleca® (filgotinib 200mg en 100mg) verkreeg in 2020 goedkeuring in Europa, Groot-Brittannië en Japan voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve RA.

De Europese samenvatting van de productkenmerken voor filgotinib, die contra-indicaties en speciale waarschuwingen en voorzorgen bevat, is beschikbaar op [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). De Britse samenvatting van de productkenmerken voor filgotinib is te vinden op [www.medicines.org.uk/emc](http://www.medicines.org.uk/emc) en de Noord-Ierse samenvatting van de productkenmerken voor filgotinib is te vinden op [www.emcmedicines.com/en-GB/northernireland](http://www.emcmedicines.com/en-GB/northernireland). Het interviewformulier van het Japanse ministerie van Gezondheid, Arbeid en Welzijn is beschikbaar op [www.info.pmda.go.jp](http://www.info.pmda.go.jp).

Eveneens in 2020 ontving Gilead Sciences, Inc (Gilead) een *Complete Response Letter* (CRL) van de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) voor de *New Drug Application* (NDA) voor filgotinib. Bijgevolg heeft Gilead besloten om in de VS geen nieuwe aanvraag in te dienen voor de goedkeuring van filgotinib voor de behandeling van RA.

In 2022 heeft het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) zijn artikel 20-veiligheidsbeoordeling van alle in de EU goedgekeurde JAK-remmers voor de behandeling van ontstekingsziekten afgerond en aanbevolen alle labels te harmoniseren. Het PRAC concludeerde dat JAK-remmers hun indicatie moeten behouden voor de behandeling van patiënten met RA die onvoldoende hebben gereageerd op, of die de behandeling met DMARD's (*disease modifying anti-rheumatic drugs*) niet kunnen verdragen, en voor patiënten met CU die onvoldoende hebben gereageerd op, of conventionele therapie, of biologische geneesmiddelen niet kunnen verdragen. PRAC heeft ook aanbevolen alle labels van de JAK-remmers aan te passen als voorzorg voor het gebruik van JAK-remmers bij patiënten

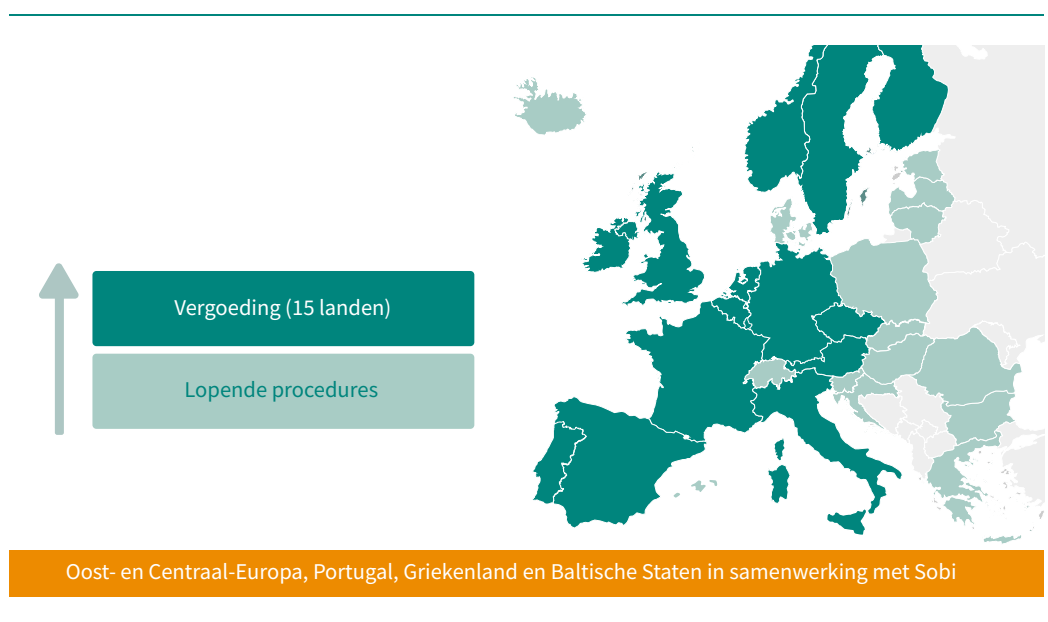
met geïdentificeerde risicofactoren, alleen als er geen geschikt behandelingsalternatief beschikbaar is (Rubriek 4.4 van het product label – Waarschuwing en voorzorgsmaatregelen). Op 11 november 2022 nam het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), het wetenschappelijk comité van het EMA, de aanbeveling van het PRAC over en op 10 maart 2023 werd dit besluit goedgekeurd door de Europese Commissie.

### Commercialisatie van Jyseleca® in RA

In 2021 werden we volledig eigenaar van de productie en commercialisatie van Jyseleca® in Europa en werden we vergunninghouder (*marketing authorization holder*; MAH) voor het in de handel brengen in 27 landen in Europa. Jyseleca® wordt nu in 15 landen terugbetaald voor RA, waaronder de belangrijkste markten Duitsland, Frankrijk, Spanje, Italië en Groot-Brittannië.

In Centraal- en Oost-Europa, Portugal, Griekenland en de Baltische staten is onze partner Swedish Orphan Biovitrum AB (Sobi) verantwoordelijk voor de distributie en commercialisatie van Jyseleca®. De onderstaande grafiek toont de voortgang in terugbetalingen van Jyseleca® in heel Europa sinds de goedkeuring van RA in september 2020.

### Terugbetaling van Jyseleca® in RA in Europa



Onder onze gewijzigde samenwerkingsovereenkomst met Gilead blijft Gilead verantwoordelijk voor de commercialisatie en distributie van Jyseleca® buiten Europa, inclusief in Japan waar Jyseleca® is goedgekeurd in RA en samen met Eisai op de markt wordt gebracht.

Meer details over de herziene Gilead-samenwerkingsovereenkomst voor filgotinib zijn te vinden in onze [toelichting op de geconsolideerde jaarrekening](#).

### **Veiligheid en werkzaamheid in het RA-ontwikkelingsprogramma van filgotinib**

Filgotinib heeft in de klinische studies, FINCH fase 3 en DARWIN fase 2 gunstige resultaten laten zien wat betreft het begin van de werking, de werkzaamheid, de veiligheid en de verdraagbaarheid.

Als onderdeel van het ontwikkelingsprogramma voor filgotinib is FINCH 4 in RA gestart. De FINCH 4-studie is een multicenter, open-label, langetermijn-uitbreidingsstudie om de veiligheid en werkzaamheid van filgotinib te beoordelen bij patiënten met RA, waaraan proefpersonen deelnamen die de FINCH 1, FINCH 2, of FINCH 3-studies hebben voltooid.

Wij en Gilead publiceerden geïntegreerde veiligheidsgegevens van 7 RA-studies in *Annals of the Rheumatic Diseases* (Winthrop *et al.* 2021). De gegevens werden geïntegreerd uit 3 fase 3-studies (FINCH 1-3), 2 fase 2-studies (DARWIN 1, 2), en 2 langetermijn-uitbreidingsstudies (DARWIN 3, FINCH 4) die tot 5,6 jaar blootstelling aan filgotinib omvatten, en over een mediaan van 1,6 jaar. In deze gepoolde analyse werd filgotinib goed verdragen en werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld. Bijwerkingen van MACE en DVT/PE waren zeldzaam en kwamen in vergelijkbare aantallen voor in alle behandelingsgroepen, en met een vergelijkbare incidentie in alle dosisgroepen. De gegevens ondersteunen het aanvaardbare veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van filgotinib als monotherapie en in combinatie met MTX/csDMARDs<sup>8</sup> bij RA.

In preklinische toxicologische dierstudies veroorzaakte filgotinib bij toediening in doses die hoger waren dan de goedgekeurde dosis bij mensen, nadelige effecten op spermaparameters. Daarom hebben wij en Gilead speciale sperma-analyses uitgevoerd bij patiënten met CU en CD, genaamd MANTA, en bij patiënten met RA, ankyloserende spondylitis (AS) en psoriatische artritis (PsA), genaamd MANTA-RAy, gelijktijdig met alle fase 3-programma's.

In maart 2021 rapporteerden we over het primaire eindpunt met de MANTA- en MANTA-RAy-studies waarin het effect op spermaparameters werd onderzocht, waaruit bleek dat 8,3% van de patiënten op placebo en 6,7% van de patiënten op 200mg filgotinib een afname van 50% of meer van de spermaconcentratie hadden op Week 13. Vervolgens werd in juni 2022 een Type II variatieaanvraag ingediend bij het EMA, ondersteund door tussentijdse gegevens over de primaire, secundaire en verkennende eindpunten op Week 13 en 26 voor proefpersonen die op deze tijdstippen (tot Week 52) voldeden aan een vooraf gespecificeerde sperma-afname uit de MANTA- en MANTA-RAy-studies. Na beoordeling van de tussentijdse gegevens door het CHMP werd in het advies geconcludeerd dat de gegevens geen verschil lieten zien tussen de behandelgroepen wat betreft het percentage patiënten met een afname van 50% of meer ten opzichte van de uitgangswaarde van de spermaparameters op Week 13 (gepooled primair eindpunt: filgotinib 6,7%, placebo 8,3%) en op Week 26. Verder concludeerde het CHMP dat de gegevens geen relevante veranderingen in geslachtshormoonspiegels of verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in spermaparameters tussen de behandelingsgroepen lieten zien. De CHMP concludeerde dat deze klinische gegevens niet wijzen op filgotinib-

<sup>8</sup> Conventionele synthetische DMARDs

gerelateerde effecten op de testiculaire functie. In oktober 2022 ontvingen we een positief CHMP-advies om het Europese label bij te werken, waarbij de taal in het gedeelte van de Speciale Waarschuwingen en Voorzorgsmaatregelen over het mogelijke effect van filgotinib op de spermaproductie en de vruchtbaarheid van de man werd verwijderd uit de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC). Daarnaast zijn de MANTA/RAY-studies verwijderd uit het *Risk Management Plan* (RMP).

In 2022 presenteerden we voorlopige resultaten van onze eerste internationale, *real-world* artritisstudie, FILOSOPHY, *FILgotinib Observational Study Of Patient Health-related outcomes*, op de *American College of Rheumatology (ACR) Convergence 2022* bijeenkomst. De gegevens toonden aan dat filgotinib snelle verlichting van pijn en vermoeidheid veroorzaakte vanaf Week 1, evenals verbeteringen in ziekteactiviteit<sup>9</sup> Maand 1. Deze tussentijdse resultaten waren gebaseerd op gegevens van 200 *real-world* patiënten met matige tot ernstige actieve RA die waren ingeschreven in Duitsland, het Verenigd Koninkrijk, Nederland, België en Italië.

### Jyseleca® bij colitis ulcerosa (CU)

CU is een inflammatoire darmziekte (IBD) die leidt tot ulceraties en ontstekingen van de binnenste laag van de dikke darm en het rectum. De huidige markt voor CU-behandelingen wordt geschat op ~€1,0 miljard in de EU5.

#### Huidig behandelingslandschap in CU in Europa

Biologische therapieën voor CU werden bijna 20 jaar lang gedomineerd door antagonist tegen de tumornecrosefactor (TNF), maar sinds kort zijn anti-integrine en anti-interleukine IL-12/IL-23 antilichamen beschikbaar.

Hoewel de invoering van geavanceerde therapieën de behandeling van CU voor sommige patiënten heeft verbeterd, reageert 30% van de patiënten niet op de behandeling,<sup>10</sup> en heeft 19% tot 59% van de aanvankelijke *responders* geen duurzame respons op de behandeling.<sup>11</sup>

Daarom blijft de medische behoefte aan een betere behandeling met aanvullende behandelingsmogelijkheden groot.

De huidige markt in Europa voor CU bedraagt ongeveer €1,0 miljard en zal tussen 2020 en 2029 naar verwachting groeien met een CAGR van 10%.<sup>12</sup>

<sup>9</sup> Galloway J, Bevers K, Vershueren P, et al. Gepresenteerd op: ACR Convergence 2022; 10-14 november 2022; Philadelphia, Pennsylvania.

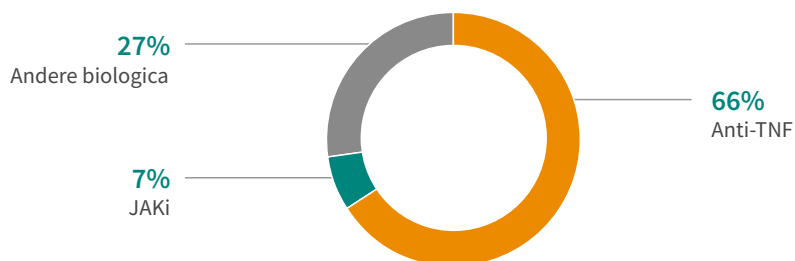
<sup>10</sup> Allez M et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis*. 2010 Oct;4(4):355-66.

<sup>11</sup> Ma C et al. Outpatient Ulcerative Colitis Primary Anti-TNF Responders Receiving Adalimumab or Infliximab Maintenance Therapy have Similar Rates of Secondary Loss of Response. *J Clin Gastroenterol*. 2015 Sep;49(8):675-82.

<sup>12</sup> CAGR: samengesteld jaarlijks groeipercentage. Bron: UC Therapy Watch

## Huidig behandelingslandschap in CU in EU

---



Bron: *UC Therapy Watch* (Research Partnership) Q3 2021. Aandeel voorschriften geavanceerde therapieën

---

### Voortgang van de regelgevende goedkeuringen en commercialisatie van Jyseleca® in CU

Filgotinib voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige CU verkreeg goedkeuring in de Europese Unie in 2021, en in Groot-Brittannië en Japan in respectievelijk januari en maart 2022.

Filgotinib wordt in Europa en Japan op de markt gebracht als Jyseleca® voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve CU die onvoldoende hebben gereageerd op conventionele therapie of een biologisch middel, of deze niet verdragen. Jyseleca® (filgotinib) 100mg en 200mg zijn geregistreerd in bovengenoemde gebieden.

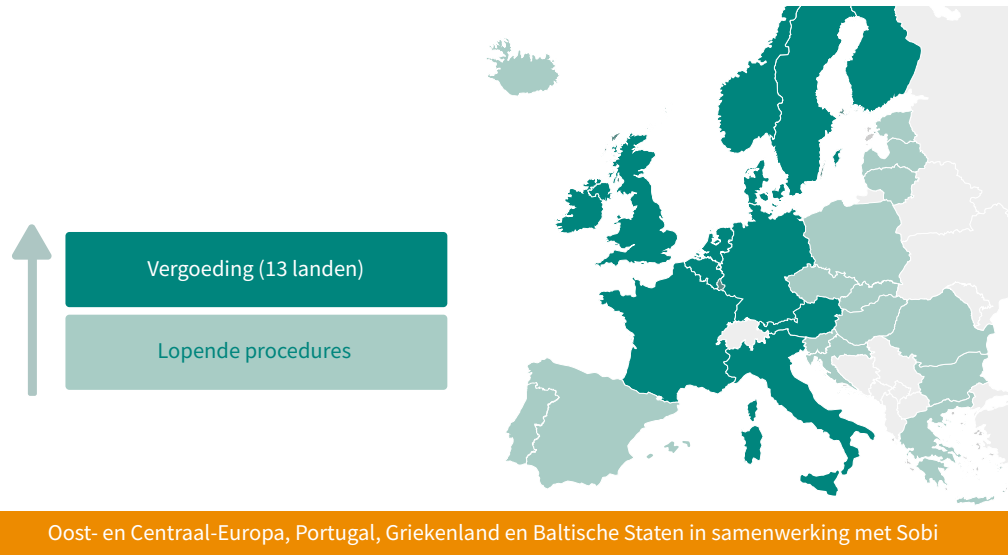
De Europese samenvatting van productkenmerken voor filgotinib, die contra-indicaties en speciale waarschuwingen en voorzorgen bevat, is beschikbaar op [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). De Britse samenvatting van de productkenmerken voor filgotinib is te vinden op [www.medicines.org.uk/emc](http://www.medicines.org.uk/emc) en de Noord-Ierse samenvatting van de productkenmerken voor filgotinib is te vinden op [www.emcmedicines.com/en-GB/northernireland](http://www.emcmedicines.com/en-GB/northernireland). Het interviewformulier van het Japanse ministerie van Gezondheid, Arbeid en Welzijn is beschikbaar op [www.info.pmda.go.jp](http://www.info.pmda.go.jp).

### Terugbetaling van Jyseleca® bij CU in Europa

Jyseleca® wordt in Europa op de markt gebracht door Galapagos en wordt nu vergoed in 13 landen in Europa (zie onderstaande grafiek), waaronder de belangrijkste markten Groot-Brittannië, Frankrijk en Duitsland. In Centraal- en Oost-Europa, Portugal, Griekenland en de Baltische staten is onze partner Sobi verantwoordelijk voor de distributie en commercialisatie van Jyseleca®.

Gilead is verantwoordelijk voor de distributie en commercialisatie van Jyseleca® buiten Europa, waaronder in Japan waar Jyseleca® is goedgekeurd voor CU en samen met Eisai op de markt wordt gebracht.

## Terugbetaling van Jyseleca® in CU in Europa



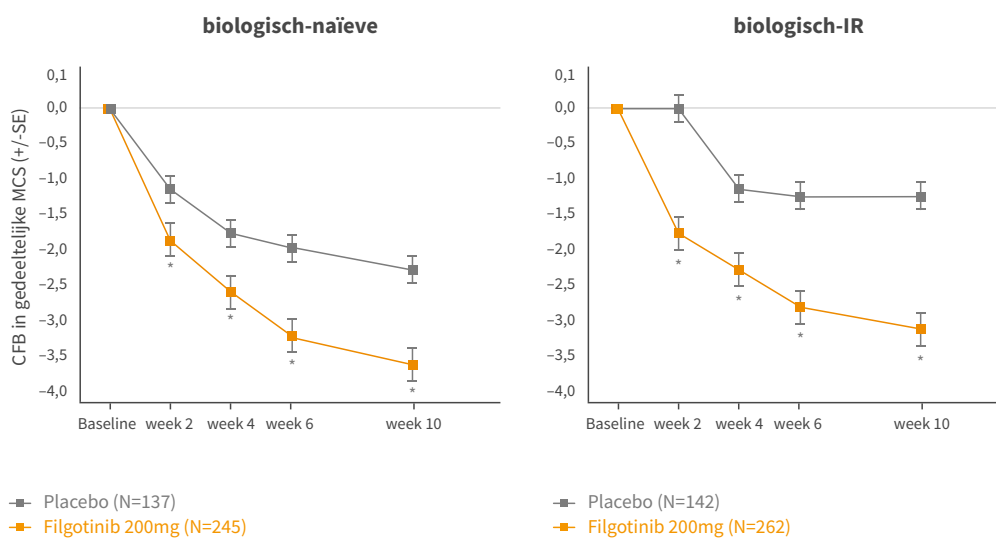
### Veiligheid en werkzaamheid in het CU-ontwikkelingsprogramma van filgotinib

Filgotinib 200mg heeft gunstige resultaten laten zien in termen van snelle werking, werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid in het SELECTION fase 3-programma bij patiënten met matige tot ernstige CU. De SELECTION fase 3-gegevens (Feagan *et al.* 2021) werden gepubliceerd in *The Lancet*.

Zowel bij biologisch niet-ervaren als bij biologisch ervaren patiënten werd in een vooraf gespecificeerde verkennende analyse van het SELECTION-onderzoek een snel begin van de werking van filgotinib 200mg in Week 2 waargenomen, met een aanhoudend effect tot 10 weken. De onderstaande grafiek toont de snelle start van werking in beide cohorten aan de hand van de gedeeltelijke *Mayo Clinic Score*.

Snelle respons met verlichting van symptomen vanaf Week 2

## Aanzet (SELECTION)



Resultaten van een op voorhand gespecificeerde verkennende analyse

\* P < .05 filgotinib vs placebo (nominale p-waarden)

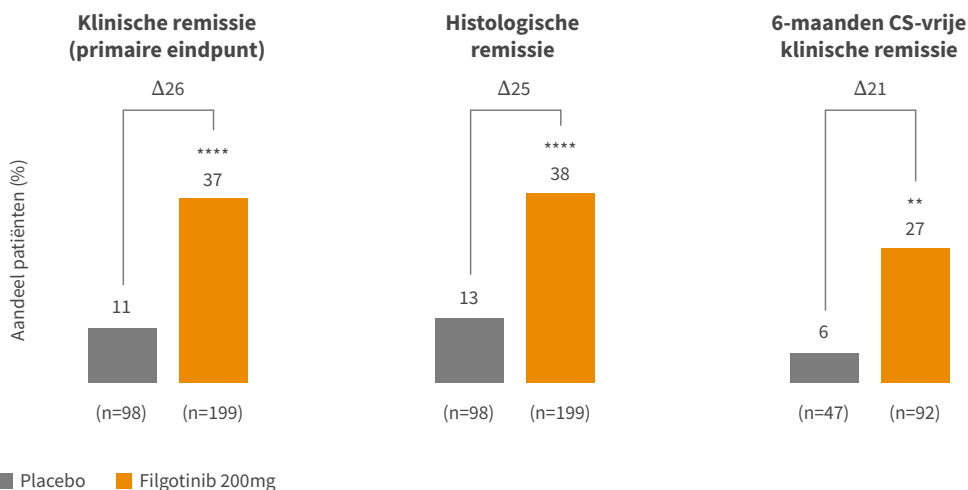
Biologisch-IR: biologische onvoldoende respons, CFB: change from baseline, gedeeltelijke MCS: gedeeltelijke Mayo Clinic Score

Gedeeltelijke Mayo Clinic Score is gebaseerd op alle MCS subscores behalve deze van de endoscopische subscore

Bovendien bleek uit gegevens van een *post-hoc* analyse van het onderhoudsonderzoek dat een groter aandeel van patiënten die geen biologische behandeling hadden gekregen en patiënten met biologische ervaring die filgotinib 200mg kregen, klinische remissie behielden tot 58 weken versus degenen die placebo kregen (37% versus 11% p<0.001) en hadden histologische remissie (38% versus 13% p<0,001), 6-maanden corticosteroid-vrije klinische remissie (27% versus 6% p<0,01), zoals weergegeven in onderstaande grafiek, en gepubliceerd in *The Lancet* (Feagan et al. 2021).

## Duurzame remissie op Week 58

## Onderhoud (SELECTION)



\*\* P < .01; \*\*\*\* P < .0001 filgotinib vs placebo

CS: corticosteroiden

Klinische remissie gemeten doormiddel van EBS (endoscopische subscore van 0 of 1, rectale bloeding subscore van 0, frequentie stoelgang subscore van 0 of 1)

Verder werden in 2021 aanvullende veiligheidsgegevens van de SELECTION-studies gepresenteerd op het 16<sup>e</sup> *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 2021* virtuele congres (Schreiber *et al.* 2021). Er werden gegevens geanalyseerd van de SELECTION inductie-, onderhouds- en langetermijn-uitbreidingsstudie met een cumulatieve behandelingsduur van 1.207 patiëntjaren voor filgotinib 200mg versus 318 patiëntjaren voor placebo. Die resultaten waren consistent met de oorspronkelijke inductie- en onderhoudsstudies, waarin filgotinib goed werd verdragen bij patiënten met matige tot ernstige actieve CU.

In 2022 presenteerden we op de jaarlijkse ECCO-conferentie 2022 een reeks nieuwe gegevens van de SELECTION-studie en de SELECTION-uitbreidingsstudie op lange termijn in CU. De belangrijkste bevindingen waren:

1. Voortzetting van de behandeling met filgotinib gedurende maximaal nog eens 96 weken in de langetermijn-uitbreidingsstudie was effectief voor het handhaven van verbeteringen in CU-symptomen op lange termijn;
2. Herbehandeling met filgotinib na onderbreking resulteerde in herstel van werkzaamheid bij de meeste patiënten en filgotinib werd goed verdragen zonder nieuwe veiligheidsproblemen;
3. Het werkzaamheidsprofiel van filgotinib was consistent en het veiligheidsprofiel aanvaardbaar, ongeacht de leeftijdsgroep, bij analyse van patiënten tot 75 jaar; en

4. Filgotinib toonde een hoge werkzaamheid aan, zoals gedefinieerd door een gecombineerd eindpunt van klinische remissie en kwaliteit van leven (QoL), endoscopische en biomarker-verbetering.

In 2023 presenteerden we op het jaarlijkse ECCO-congres aanvullende nieuwe analyses uit het SELECTION-programma met filgotinib. Deze omvatten nieuwe analyses van de langetermijn-uitbreidingsstudie (SELECTION LTE) die de veiligheid en werkzaamheid van filgotinib in CU gedurende bijna vier jaar evalueert; een analyse van het langdurige voordeel van filgotinib in CU; een analyse die factoren onderzoekt die verband houden met de partiële *Mayo Clinic Score* (pMCS) in de loop van de tijd; en een analyse van het effect van filgotinib op bloedarmoede bij CU-patiënten. Daarnaast presenteerden we gepoolde gegevens van vijf fase 2/3-studies, en twee langetermijn-uitbreidingsstudies van filgotinib, bedoeld om meer inzicht te krijgen in het veiligheidsprofiel van filgotinib in CU en RA. Gegevens van de SELECTION LTE-studie toonden aan dat filgotinib 200mg symptomatische remissie en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) behield tot ongeveer vier jaar. Onder de proefpersonen die de studie voltooiden, bleef de vermindering van de gemiddelde pMCS in SELECTION gehandhaafd tot LTE Week 144. Bij *non-responders* daalde de gemiddelde pMCS vanaf de LTE-basislijn tot Week 192. De resultaten toonden ook aan dat een hoog percentage *completers* (>80% van de patiënten) en *non-responders* (>70% van de patiënten) remissie bereikten volgens de *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*. Het veiligheidsprofiel van filgotinib 200mg in de SELECTION LTE-studie was over het algemeen consistent met het veiligheidsprofiel dat in eerdere SELECTION-studies werd waargenomen, waarbij geen nieuwe veiligheidssignalen werden waargenomen.

### Filgotinib bij de ziekte van Crohn (CD)

CD is een IBD met onbekende oorzaak, die resulteert in een chronische ontsteking van het maagdarmkanaal met een recidief/remitterend verloop.

#### FITZROY fase 2-programma in CD

De FITZROY fase 2-studie evalueerde de werkzaamheid en veiligheid van 200mg eenmaal daags filgotinib bij 174 patiënten met matige tot ernstige actieve CD en mucosale ulceratie, die ofwel anti-TNF naïef waren of anti-TNF falen. Zoals gerapporteerd in *The Lancet* (Vermeire *et al.* 2016), bereikte de FITZROY fase 2-studie het primaire eindpunt van klinische remissie op Week 10, en toonde filgotinib een gunstig tolerantieprofiel consistent met de DARWIN-studies in RA.

#### DIVERSITY fase 3-programma in CD

Gilead startte in november 2016 de fase 3 DIVERSITY-studie met filgotinib bij CD, en na onze gewijzigde samenwerkingsovereenkomst met Gilead werd Galapagos de enige sponsor van DIVERSITY (inclusief alle ontwikkelingskosten) en de langetermijn-uitbreidingsstudie, en voltooiden de partijen de overdracht van alle gegevens aan

# Galapagos

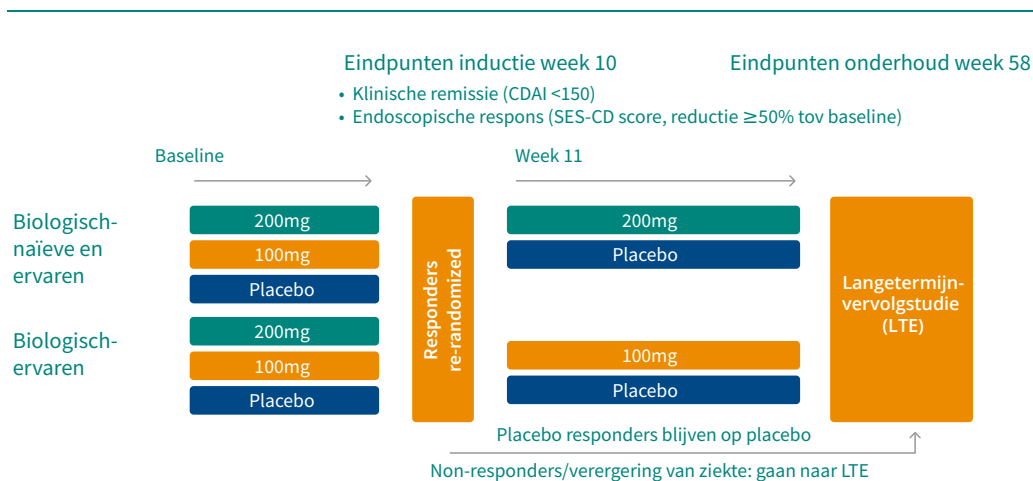
## PORTFOLIO

Galapagos in maart 2023. Volgens de voorwaarden van de gewijzigde overeenkomst deed Gilead een eenmalige betaling van 15 miljoen dollar aan Galapagos.

DIVERSITY bestond uit een gecombineerde (inductie en onderhoud), dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie, waaraan 1.374 biologisch-naïeve en biologisch-ervaren patiënten met matige tot ernstige actieve CD in 384 centra wereldwijd deelnamen. De primaire doelstellingen van de studie waren het evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van filgotinib 100mg of 200mg, eenmaal daags oraal te behandelen, versus placebo.

De co-primaire eindpunten op Week 10 en Week 58 waren klinische remissie volgens de *Patient Reported Outcome* (PRO-2) en endoscopische respons volgens de *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD). Klinische remissie gemeten met de *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) was een belangrijk secundair eindpunt in de inductie- en onderhoudsfase van de studie. Aanvullende secundaire eindpunten waren klinische remissie en endoscopische respons (gecombineerd tot één eindpunt op patiëntniveau) op Week 10, klinische remissie en endoscopische respons (gecombineerd tot één eindpunt op patiëntniveau) op Week 10 en 58, aanhoudende klinische remissie en endoscopische respons op Week 10 en 58, en 6-maanden corticosteroid-vrije klinische remissie op Week 58 (zie onderstaande grafiek).

Inductiecohort A omvatte biologisch-naïeve (54%) en biologisch-ervaren (46%) patiënten; inductiecohort B omvatte biologisch-ervaren patiënten. In totaal had 33% van de patiënten in cohort A en 52% van de patiënten in cohort B gefaald in de behandeling met 3 of meer biologische geneesmiddelen.



Filgotinib is niet goedgekeurd voor CD door enige regelgevende autoriteit

Op 8 februari 2023 kondigde Galapagos *topline* resultaten aan van de DIVERSITY-studie.

Beide inductiecohorten van de studie haalden niet de co-primaire eindpunten van klinische remissie en endoscopische respons voor filgotinib, 100mg en 200mg eenmaal daags. In de onderhoudsfase van de studie behaalde een statistisch significant hoger percentage patiënten die filgotinib 200mg eenmaal daags kregen de co-primaire eindpunten van klinische remissie (43,8% vs. 26,4%;  $p=0,0382$ ) en endoscopische respons (30,4% vs. 9,4%;  $p=0,0038$ ) in vergelijking met placebo op Week 58.

De veiligheidsobservaties van de studie waren in overeenstemming met de onderliggende ziekte en waren consistent met het veiligheidsprofiel van filgotinib dat in eerdere studies bij verschillende indicaties werd waargenomen.

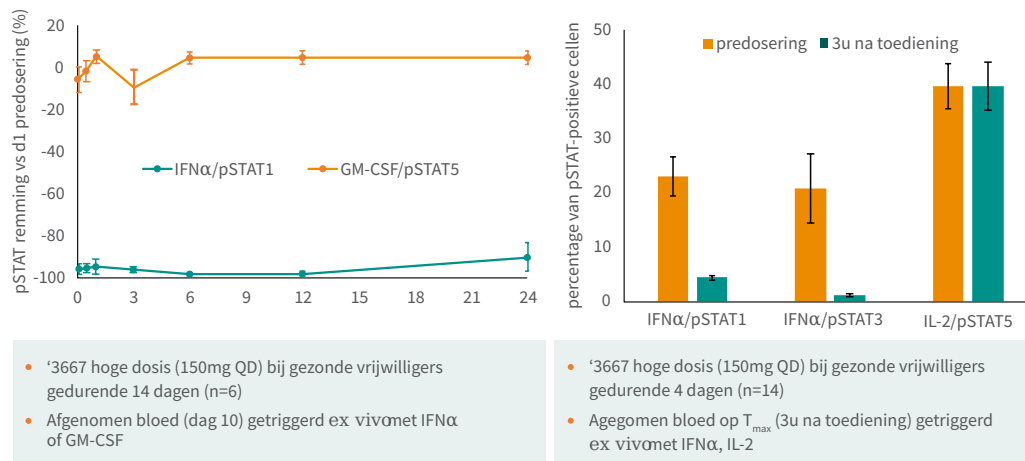
Op basis van deze voorlopige gegevens heeft Galapagos besloten in Europa geen aanvraag voor een handelsvergunning in te dienen voor filgotinib bij CD. De volledige resultaten zullen verder worden geanalyseerd om waardevolle inzichten te verkrijgen om toekomstige onderzoeksinspanningen te sturen.

### Ons TYK2-programma: GLPG3667

GLPG3667 is een reversibele en selectieve TYK2-kinasedomeinremmer die door ons werd ontdekt en in 2020 werd geëvalueerd in een fase 1-studie bij gezonde vrijwilligers. De fase 1-studie was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde dosisescalatiestudie waarin de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van enkelvoudige en meervoudige oplopende orale doses GLPG3667 gedurende 13 dagen werden geëvalueerd.

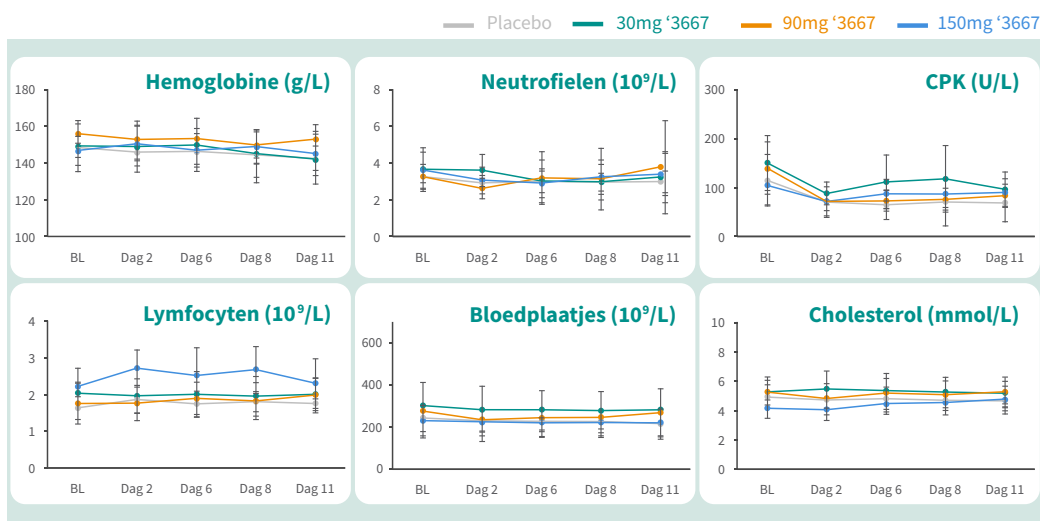
Op meerdere tijdstippen op dag 1 en op dag 10 werd bloed afgenomen en *ex vivo* gestimuleerd met verscheidene cytokines, waaronder IFN $\alpha$ , om de mate van ontstekingsremming te analyseren, met inbegrip van het effect op gefosforyleerde signaaltransducer en activator van transcriptie (pSTAT) signalering, evenals hematologische parameters, lipiden en creatine-fosfokinase (CPK) (zie onderstaande grafieken).

### '3667 is een potente, selectieve TYK2-remmer



Gemiddelde waarden±SD. Bron: gegevens van de organisatie. CPK: creatine phosphokinase

### Geen effect op hematologische parameters, lipiden en CPK



CFB, wijziging ten opzichte van *baseline*. Bron: bedrijfsgegevens  
\*Papp et al, *NEJM*, 2018

Na deze resultaten zijn wij een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde fase 1b-studie gestart bij 31 patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis. De patiënten werden in een 1:1:1 verhouding gerandomiseerd naar een dagelijkse orale dosis GLPG3667 (lage dosis of hoge dosis) of placebo, gedurende in totaal 4 weken.

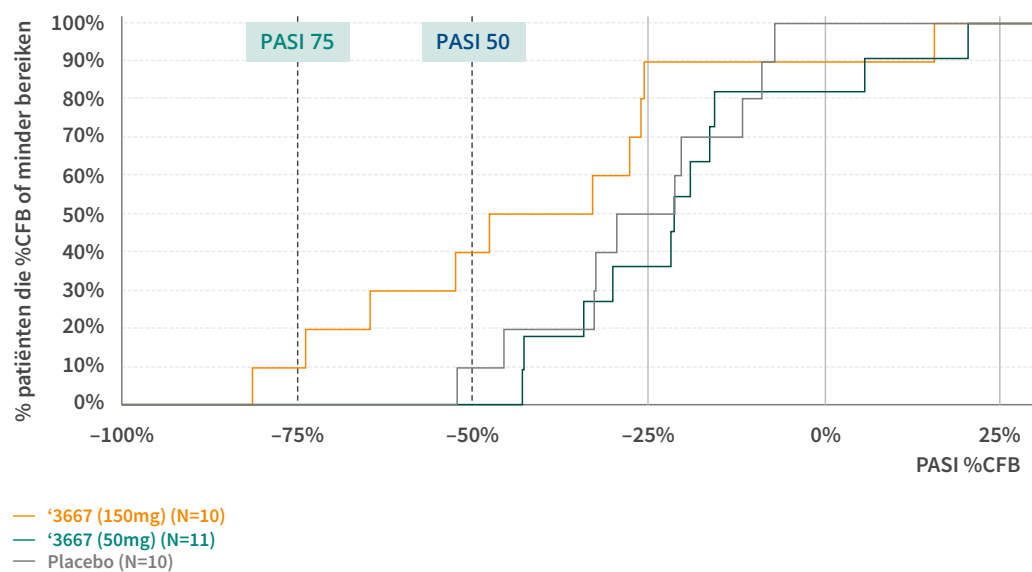
In juli 2021 kondigden we positieve *topline* resultaten aan die aantoonen dat GLPG3667 over het algemeen goed werd verdragen met een positief responssignaal op Week 4 (zie onderstaande grafiek):

- Op Week 4 hadden vier van de tien patiënten in de groep met hoge dosering een *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI)50-respons, gedefinieerd als ten minste 50% verbetering van de PASI ten opzichte van de uitgangswaarde, vergeleken met één van de tien proefpersonen op placebo. Er waren geen proefpersonen met een PASI 50-respons op de lage dosis GLPG3667. De 4 responders in de hoge-dosisgroep van GLPG3667 bereikten respectievelijk 52%, 65%, 74% en 81% verbetering in hun PASI-score ten opzichte van de uitgangswaarde, terwijl de proefpersoon die werd gerandomiseerd naar placebo 52% verbetering liet zien. Er werden ook positieve effectiviteitssignalen waargenomen met de hoge dosis voor andere eindpunten, waaronder aangetaste lichaamsoppervlakte en globale beoordeling door arts en patiënt, ten opzichte van placebo in Week 4.

### GLPG3667: klinische activiteit bij psoriasis op Week 4

#### Fase 1b psoriasis studie met '3667

##### Klinische activiteit op 4 weken met eenmaal daagse dosering



CFB, *change from baseline*, wijziging ten opzichte van *baseline*. Bron: bedrijfsgegevens  
\*Papp et al, *NEJM*, 2018

- Eén proefpersoon in de lage-dosisgroep heeft de deelname aan het onderzoek één dag onderbroken wegens verergering van de psoriasis. De meeste behandlingsgerelateerde bijwerkingen waren mild van aard en van voorbijgaande aard. Er waren geen sterfgevallen of ernstige bijwerkingen in dit 4-weekse onderzoek.

Na deze resultaten zijn wij in 2022 begonnen met de voorbereidingen voor de fase 2-studies met GLPG3667 bij dermatomyositis (DM) en systemische lupus erythematosus (SLE).

DM is de meest voorkomende vorm van idiopathische inflammatoire myopathieën (IIM) en wordt gekenmerkt door inflammatoire en degeneratieve veranderingen van de spieren en de huid. IIM's zijn een heterogene groep zeldzame auto-immuunziekten die voornamelijk de proximale spieren treffen. Ze worden gekenmerkt door ernstige spierzwakte, verhoging van de spierenzymen, ontsteking bij spierbiopsie en extra-musculaire manifestaties. De levenskwaliteit van patiënten met DM wordt aangetast door spierzwakte en pijn, en door activiteit van de huidziekte.<sup>14</sup> De totale sterfteratio bij DM-patiënten blijft ook driemaal hoger dan bij de algemene bevolking, waarbij kanker, long- en hartcomplicaties en infecties de meest voorkomende doodsoorzaken zijn.

De fase 2-studies bij patiënten met DM en SLE zullen naar verwachting later in 2023 van start gaan.

### Ons SIK-programma

De Salt-Inducible Kinases (SIK) behoren tot een nieuwe klasse van *targets* met immuunmodulerende functie, ontdekt in een inflammatie fenotypische celtest met ons eigen *target discovery*-platform. Het zoeken, identificeren en valideren van deze nieuwe klasse van *targets* begon met de ambitie om nieuwe *druggable targets* te vinden met een differentiërend werkingsmechanisme om nieuwe therapeutische kandidaten te ontwikkelen met een verbeterd werkings- en veiligheidsprofiel ten opzichte van bestaande therapieën. Hoewel er de laatste jaren aanzienlijke vooruitgang is geboekt met nieuwe therapieën, bijvoorbeeld voor psoriasis, blijft de onbeantwoorde behoefte om chronische ontstekingsziekten in gewrichten, de darmen en andere organen te behandelen een belangrijke doelstelling in de volksgezondheid.

Er is aangetoond dat de SIK-familie, die 3 leden omvat, SIK1, SIK2 en SIK3, bijdraagt tot biologische routes in verschillende immuuncellen. Remming van SIK heeft het potentieel om de productie van pro-inflammatoire cytokines te verminderen in combinatie met een verhoogde productie van immuunregulerende mediators. Dit unieke werkingsmechanisme biedt het potentieel om het immuun-evenwicht te herstellen dat typisch uit balans is bij auto-immuunziekten, en onderscheidt productkandidaten van bestaande therapieën die voornamelijk werken door het immuunsysteem te onderdrukken.

Galapagos heeft zijn medicinaal-chemische inspanningen op deze *targets* toegespitst en meer dan 5.000 gesynthetiseerde moleculen en meer dan 11 verschillende chemische series met verschillende SIK-isoform-selectiviteitsprofielen afgeleverd. De eerste *lead* molecule uit dit programma, GLPG3970, een selectieve SIK2/SIK3-remmer, heeft een respons getoond in verschillende ziektemodellen, wat heeft geleid tot het onderzoek van een reeks klinische studies in een vroeg stadium bij psoriasis (CALOSOMA), CU (SEA TURTLE) en RA (LADYBUG). De *topline* resultaten voor GLPG3970 werden aangekondigd in juli 2021.

<sup>14</sup> Goreshi R, et al. Kwaliteit van leven bij dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Dec;65(6):1107-16.

Grondige analyse van klinische eindpunten en verkennend biomarker-onderzoek heeft betekenisvolle signalen van biologische activiteit in psoriasis- en CU-patiënten bevestigd, ondanks de korte behandelingsduur en suboptimale PK-eigenschappen. Een tweede kandidaat, GLPG4399, selectief voor SIK3, werd getest in een fase 1-studie bij gezonde vrijwilligers, maar zal niet verder worden onderzocht in klinische studies.

### Vooruitzichten voor de SIK-portefeuille

Uit de hierboven beschreven klinische studies hebben wij geleerd dat de SIK-route een belangrijke rol kan spelen bij ontstekingen en bevestigt het therapeutisch potentieel van SIK-remmers bij ontstekingsziekten. Hoewel wij GLPG3970 en GLPG4399 niet verder in klinische ontwikkeling zullen brengen, vormen de studieresultaten een essentieel onderdeel van het brede datapakket dat wij voor ons SIK-programma samenstellen. Dit versterkt ons inzicht in de beste aanpak voor de toekomst. Wij voeren momenteel medicinaal-chemische activiteiten uit met als doel de preklinische ontwikkeling van een selectieve SIK-remmer later in 2023 te starten.

## CAR-T-portfolio

### GLPG5101 bij refractaire SLE

SLE is een recidiverende en remitterende auto-immuunziekte die overheersend bij vrouwen voorkomt en die wordt gekenmerkt door de vorming van auto-antilichamen en immuuncomplex-gemedieerde ontsteking. Dit resulteert in systemische progressieve schade aan meerdere organen, die gepaard gaat met een hoge morbiditeit en mortaliteit.

Onlangs gepubliceerde gegevens van een pilotstudie wijzen erop dat CAR-T-celtherapie het potentieel heeft om langdurige geneesmiddelvrije SLE-remissie te bereiken.<sup>15,16</sup> Gezien onze grondige kennis van de ziekte en expertise op het gebied van immunologie en onze nieuwe aanpak bij de productie van CAR-T-therapieën op de plaats van zorg (**zie rubriek ONCOLOGIE**), zijn wij van plan om later in 2023 een fase 1b-patiëntenstudie te starten met onze CD19 CAR-T-kandidaat, GLPG5101.

<sup>15</sup> Anti-CD19 CAR T-celtherapie voor refractaire systemische lupus erythematosus. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, et al. Nat Med. 2022 Sep 15.

<sup>16</sup> CD19-gerichte CAR T-cellen in refractaire systemische lupus erythematosus. Mougiakakos Ds, Krönke G Völkl S, et al. N Engl J Med. 2021 Aug 5;385(6):567-569.

## Oncologie

---

### Onze onderscheidende aanpak

In 2022 traden we toe tot het domein van oncologie, CAR-T en onderzoek en ontwikkeling van antilichaamtherapieën door de overnames van CellPoint en AboundBio. De transacties verschaffen ons *end-to-end* capaciteiten in CAR-T-therapieontwikkeling en bieden het potentieel voor een paradigmaverschuiving op dit gebied door de implementatie van een baanbrekend, gedecentraliseerd *point-of-care* productiemodel en geavanceerde, volledig op menselijke antilichamen gebaseerde capaciteiten om de volgende generatie CAR-T's en biologische producten te ontwerpen.

### *Point-of-care* productie

Ondanks aanhoudende vooruitgang met de huidige CAR-T-kankertherapieën blijven lange doorlooptijden, dure centrale productie en complexe logistiek beperkende factoren voor grootschalige capaciteit en brede toegang voor patiënten.

Om belangrijke beperkingen van de huidige CAR-T-behandelingen aan te pakken, heeft CellPoint (een Galapagos bedrijf), in een strategische samenwerking met Lonza, een nieuw gedecentraliseerd leveringsmodel ontwikkeld voor de productie van niet-ingevroren CAR-T-therapieën op de plaats van zorg.

Door gedecentraliseerde productie kunnen complexe logistiek en cryopreservatie van de cellen worden vermeden, en kan de gemiddelde *vein-to-vein* tijd drastisch worden teruggebracht van maanden voor de huidige goedgekeurde CAR-T-therapieën tot 7 dagen met onze CAR-T-kandidaten zoals momenteel waargenomen in onze klinische studies.

Het eigen platform bestaat uit CellPoint's *end-to-end* xCellit workflow management en monitoring software en Lonza's Cocoon®, een functioneel gesloten, geautomatiseerd productieplatform voor celtherapieën.

Het nieuwe *point-of-care* model is in overeenstemming met de richtlijnen van het EMA en de FDA voor klinische proeven.



Het Cocoon® Platform - Foto verkregen van Lonza

### Verbeterde toegang met *point-of-care* productie



\**vein-to-vein time*: tijd tussen leukafereze en toediening van infuus in het ziekenhuis.

## Stroomlijnen van CAR-T-therapie



## Antilichaam engineering mogelijkheden

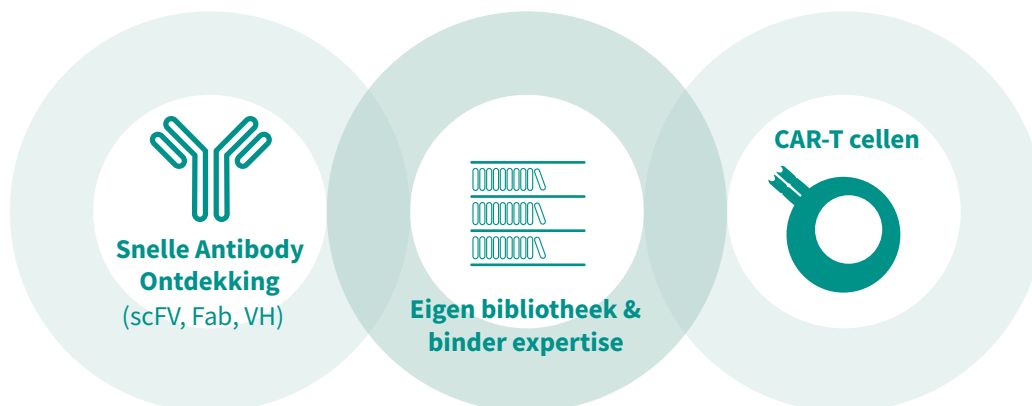
AboundBio (een Galapagos bedrijf) heeft verschillende zeer grote, diverse menselijke antilichaambibliotheken ontwikkeld in standaard antigeenbindingsfragmenten (*fragment antigen-binding*; Fab), enkele keten variabele fragmenten (*single-chain fragment variable*; scFv) en unieke variabele (*heavy chain variable domain*; VH) domeinformaten. Het team kan snel (dagen tot weken) nieuwe binders met hoge affiniteit in meerdere formaten ontdekken, ze indien nodig ontwikkelen om hun ontwikkelbaarheidseigenschappen te verbeteren, en ze converteren voor meerdere toepassingen, waaronder multi-specifieke, CAR's, fusie-eiwitten en antilichaam-drug-conjugaten (ADC's). De gepatenteerde methodologieën om grote, volledig op menselijke antilichamen gebaseerde bibliotheken aan te leggen, bieden het potentieel om de diversiteit, affiniteit en specificiteit van de binders, de dekking van potentiële antigenen, de screeningcapaciteit en de waarschijnlijkheid van de identificatie van een belangrijk therapeutische kandidaat-antilichaam te vergroten.

Op het gebied van oncologie biedt AboundBio unieke onderzoekscapaciteiten voor de volgende generatie CAR-T-therapieën die het potentieel hebben om diepere en duurzame klinische reacties te geven, evenals aanvullende geneesmiddelenmodaliteiten naast kleine moleculen.

Onze nieuwe generatie volledig menselijke, multi-specifieke CAR-T-constructen heeft het potentieel om de resultaten voor patiënten te veranderen door potentieel effectievere en langduriger zorgopties, zelfs in geval van terugval na eerdere CAR-T-celtherapie. Samen met het gedecentraliseerde CAR-T *point-of-care* productiemodel willen we de toegang voor patiënten verbreden en hopen we uiteindelijk hun leven te verbeteren.

### Wetenschappelijke vaardigheden

---



scFV, *single-chain fragment variable*; Fab, *fragment antigen-binding*; VH, *heavy chain variable domain*

---

### Portfolio: CAR-T-kandidaten *point-of-care* geproduceerd

#### GLPG5101:CD19 CAR-T in recidief/refractair non-Hodgkin lymfoom

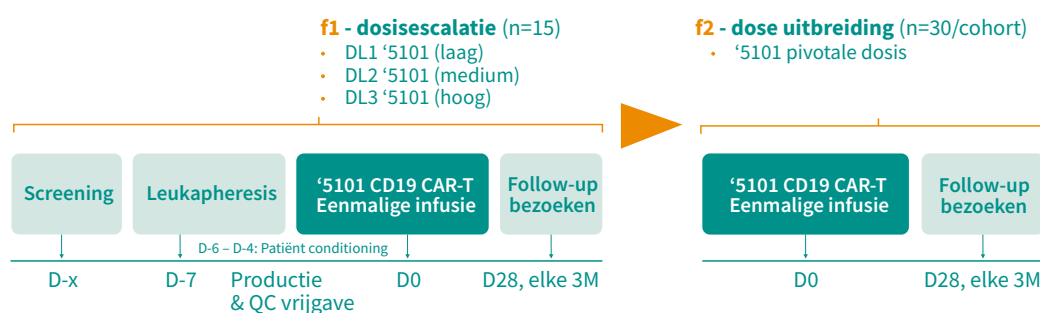
Non-Hodgkin-lymfoom (NHL) is een kanker die uitgaat van lymfocyten, een type witte bloedcel dat deel uitmaakt van het immuunsysteem van het lichaam. NHL kan op elke leeftijd voorkomen, hoewel het vaker voorkomt bij volwassenen ouder dan 50 jaar. De eerste symptomen zijn meestal vergrote lymfeklieren, koorts en gewichtsverlies. Er zijn veel verschillende soorten NHL. Deze typen kunnen worden onderverdeeld in agressieve (snelgroeiende) en indolente (langzaam groeiende) typen, en ze kunnen ontstaan uit B-lymfocyten (B-cellen) of in mindere mate uit T-lymfocyten (T-cellen) of *Natural Killer*-cellen (NK-cellen). B-cellymfoom vormt ongeveer 85% van de in de VS gediagnosticeerde NHL-gevallen. Prognose en behandeling van NHL hangen af van het stadium en het type van de ziekte.

GLPG5101 is onze tweede generatie anti-CD19/4-1BB CAR-T-kandidaatproduct, toegediend als een intraveneuze infusie van een niet eerder ingevroren kandidaatproduct in een enkele vaste dosis. De haalbaarheid, veiligheid en werkzaamheid van *point-of-care* productie worden momenteel geëvalueerd in de ATALANTA-1 fase 1/2, open-label, multicenter studie bij patiënten met recidief/refractair non-Hodgkin lymfoom (rrNHL).

Het primaire doel van het fase 1-gedeelte van de ATALANTA-1-studie is het evalueren van de veiligheid en het bepalen van de aanbevolen dosis voor het fase 2-gedeelte van de studie. Secundaire doelstellingen zijn de beoordeling van de werkzaamheid en de haalbaarheid van *point-of-care* productie van GLPG5101. De dosisniveaus die in het fase 1-gedeelte worden geëvalueerd zijn  $50 \times 10^6$  (DL1),  $110 \times 10^6$  (DL2) en  $250 \times 10^6$  (DL3) CAR-T-cellen. De primaire doelstelling van het fase 2-gedeelte is de evaluatie van het objectieve responspercentage (ORR), terwijl de secundaire doelstellingen het complete responspercentage (CRR), de duur van de respons, de progressievrije overleving, de algehele overleving, de veiligheid, het farmacokinetische profiel en de haalbaarheid van *point-of-care* productie omvatten. Elke ingeschreven patiënt zal gedurende 24 maanden worden gevolgd.

## ATALANTA CD19 CAR-T fase 1/2a in r/rNHL

### Evaluatie van de haalbaarheid, veiligheid en doeltreffendheid van *point-of-care* CD19 CAR-T



DL, dose level; r/rNHL, recidief/refractair non-Hodgkin lymfoom. Start van dosis uitbreiding in 2023 is afhankelijk van goedkeuring door regelgevende instanties

In december 2022 presenteerden wij de eerste gegevens van de ATALANTA-1 fase 1-studie tijdens een postersessie op het 64<sup>th</sup> jaarlijkse *American Society of Hematology* (ASH)-congres in New Orleans, Louisiana. De eerste resultaten van 7 patiënten die in aanmerking kwamen voor werkzaamheidsevaluatie (ATALANTA-1-studie sluitingsdatum: 8 november 2022) gaven aan dat een 7-daagse *vein-to-vein* tijd haalbaar was en toonden sterke en consistente *in vivo* CAR-T expansieniveaus aan. Bovendien waren de eerste werkzaamheidsresultaten bemoedigend met een waargenomen ORR van 86% en een complete respons (CR) bij alle responderende patiënten. Er werd een responsduur tot 7 maanden gerapporteerd en de *follow-up* is aan de gang. Twee patiënten die DL1 kregen en die progressie vertoonden na respectievelijk initiële stabiele ziekte of CR, hadden een CD19-negatief recidief. Er zijn geen CD19-positieve recidieven waargenomen.

In de eerste veiligheidsanalyse van deze 7 patiënten waren de bijwerkingen consistent met de bekende toxiciteiten van CD19 CAR-T-behandeling. Bij geen van de patiënten werd graad 3 of hoger *cytokine release syndrome* (CRS) of *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* (ICANS) waargenomen. Bij DL2 werd CRS graad 1 of 2 gemeld bij 4 patiënten en ICANS graad 1 bij 3 patiënten. Bij patiënten op DL1 werd geen

graad van CRS of ICANS waargenomen. Dosislimiterende toxiciteit (neutropenie graad 4 gedurende >21 dagen) werd waargenomen bij 1 patiënt (DL2) en de meerderheid van de graad  $\geq 3$  bijwerkingen waren hematologische toxiciteiten.

De studie rekruteert momenteel rrNHL-patiënten in Europa en het eerste uitbreidingscohort voor mantelcellymfoom, een vorm van NHL, is momenteel open voor rekrutering. Wij streven ernaar om rond medio 2023 de eerste *topline* resultaten van fase 1 te verstrekken.

## GLPG5201: CD19 CAR-T in recidief en refractaire chronische lymfatische leukemie

Chronische lymfatische leukemie (CLL) is een van de chronische lymfoproliferatieve aandoeningen (lymfoïde neoplasmen). Zij wordt gekenmerkt door de buitensporige en ongecontroleerde proliferatie van functioneel incompetent B-lymfocyten van monoklonale oorsprong. CLL en kleincellige lymfocytair leukemie (SLL) zijn in wezen hetzelfde type B-cel non-Hodgkin lymfoom (NHL), met als enige verschil de plaats waar de primaire kanker optreedt. CLL treft B-cellen in het bloed en het beenmerg en SLL-kankercellen bevinden zich in lymfeklieren en/of de milt. Richter-transformatie (RT) is een zeldzame klinisch-pathologische aandoening die wordt waargenomen bij patiënten met CLL. Zij wordt gekenmerkt door de plotselinge transformatie van de CLL in een aanzienlijk agressievere vorm van grootcellig lymfoom, en komt voor bij ongeveer 2-10%<sup>16</sup> van alle CLL-patiënten. CLL/SLL heeft meestal een indolent verloop en is een ongeneeslijke ziekte. Patiënten die een recidieve en refractaire ziekte ontwikkelen en resistent worden tegen nieuwe middelen hebben een sombere prognose en een grote medische behoefte aan nieuwe therapeutische opties zoals CAR-T-cellen. Met een geschatte incidentie van 4,7 nieuwe gevallen per 100.000 personen zijn CLL/SLL de meest voorkomende lymfoïde maligniteiten en de meest voorkomende vormen van volwassen leukemie in de VS en in Europa<sup>17</sup>.

EUPLAGIA-1 is een lopende fase 1/2-studie bij zwaar voorbehandelde patiënten met rrCLL en rrSLL, met of zonder RT, om de veiligheid, werkzaamheid en haalbaarheid te evalueren van GLPG5201, een niet ingevroren CD19 CAR-T-kandidaatproduct *point-of-care* vervaardigd.

GLPG5201 is onze tweede generatie anti-CD19/4-1BB CAR-T-kandidaatproduct, toegediend als een intraveneuze infusie van een niet eerder ingevroren kandidaatproduct in een enkele vaste dosis.

<sup>16</sup> CD19-gerichte CAR T-cellen in refractaire systemische lupus erythematosus. Mougialako Ds, Krönke G Völkl S, et al. N Engl J Med. 2021 Aug 5;385(6):567-569.

<sup>17</sup> Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(1):7-33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173>

Patiënten met CD19 rrCLL of rrSLL met >2 lijnen therapie komen in aanmerking voor deelname, en patiënten met RT komen in aanmerking ongeacht eerdere therapie. Het primaire doel van het fase 1-gedeelte van de studie is het evalueren van de veiligheid en het bepalen van de aanbevolen dosis voor het fase 2-gedeelte van de studie. De dosisniveaus die in het fase 1-gedeelte van de studie worden geëvalueerd zijn  $35 \times 10^6$  (DL1),  $100 \times 10^6$  (DL2) en  $300 \times 10^6$  (DL3) CAR+ levensvatbare T-cellen. Het primaire doel van het fase 2-gedeelte van de studie is het beoordelen van de ORR en de secundaire doelstellingen omvatten de analyse van de CRR, de duur van de respons, de progressievrije overleving, de algehele overleving, het farmacokinetische veiligheidsprofiel en de haalbaarheid van *point-of-care* productie.

We hebben de eerste bemoedigende veiligheids- en werkzaamheidsgegevens van de EUPLAGIA-1 fase 1-studie gepresenteerd tijdens een postersessie op de EBMT-EHA<sup>18</sup> 5<sup>th</sup> *European CAR-T-cell Meeting* in Rotterdam in februari 2023 (EUPLAGIA-1 fase 1-studie afsluitingsdatum: 9 januari 2023). Op het moment van de analyse op 9 januari 2023 waren 7 patiënten met de diagnose rrCLL (waarvan 4 patiënten met RT) ingeschreven in de studie (n=4 op dosisniveau 1 (DL1); n=3 op dosisniveau 2 (DL2)). Alle patiënten ontvingen GLPG5201 als een verse infusie met een mediane *vein-to-vein* tijd van 7 dagen.<sup>19</sup>

De eerste resultaten van deze 7 patiënten die in aanmerking kwamen voor de werkzaamheidsanalyse (EUPLAGIA-1 fase 1-studie afsluitingsdatum: 9 januari 2023) gaven aan dat een *vein-to-vein* tijd van 7 dagen haalbaar was en toonden sterke en consistente *in vivo* CAR-T-expansieniveaus. Bovendien waren de eerste resultaten van de werkzaamheid bemoedigend met een ORR van 100%. Een CR werd waargenomen bij 6 van de 7 patiënten (86%) en bij alle 4 RT-patiënten. Er werd een responsduur tot 7,9 maanden gerapporteerd en de *follow-up* is aan de gang. Slechts 1 patiënt (DL1) ging vooruit (progressieve ziekte), na gedeeltelijke respons (*partial response*, PR) en had een CD19-negatief recidief met bevestigde Richter-transformatie.

In de veiligheidsanalyse van deze 7 patiënten waren de bijwerkingen consistent met de bekende toxiciteiten van CD19 CAR-T behandeling. Geen van de patiënten ervoer een *cytokine release syndrome* (CRS) hoger dan graad 2 bij beide dosisniveaus en er werd geen *immune effector cell associated neurotoxicity syndrome* (ICANS) gemeld. Er werden geen dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's) gemeld en de meeste graad  $\geq 3$  bijwerkingen waren hematologisch. Slechts één ernstig ongewenst voorval werd gemeld bij DL2, waarbij een patiënt een CRS graad 2 kreeg, maar het voorval was na 7 dagen verdwenen.

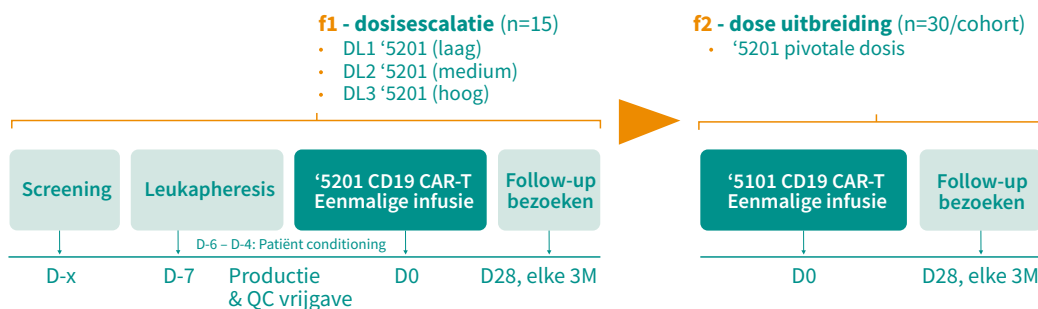
De EUPLAGIA-1 studie blijft rrCLL- en rrSLL-patiënten in Europa opnemen, waaronder patiënten met RT, en wij streven ernaar om rond medio 2023 de eerste resultaten van fase 1 te leveren.

<sup>18</sup> Europese vereniging voor bloed- en mergtransplantatie (EBMT)-Europese vereniging voor hematologie (EHA)

<sup>19</sup> N. Martinez-Cibrian, S. Betriu, V. Ortiz-Maldonado, D. Esteban, L. Alserawan, M. Montoro, A.D. Van Muyden, M. Spoon, M.J. Pont, C. Jacques, J. Delgado (2023, februari 9-11) *Initial clinical results of Euplaga-1, a Phase I/II Trial of Point-of-Care Manufactured GLPG5201 in R/R CLL/SLL met of zonder Richter's transformation* [Poster presentation]. EBMT-EHA 5th European CAR T-cell Meeting, Rotterdam, Nederland.

## EUPLAGIA CD19 CAR-T fase 1/2a in r/rCLL

Evaluatie van de haalbaarheid, veiligheid en doeltreffendheid van *point-of-care* CD19 CAR-T



DL, dose level; r/rCLL, recidief/refractair chronische lymfatische leukemie

## GLPG5301: BCMA CAR-T in recidief en refractair multipel myeloom

Multipel myeloom (MM) wordt typisch gekenmerkt door de neoplastische proliferatie van plasmacellen die een monokonaal immunoglobuline produceren. De plasmacellen woekeren in het beenmerg en kunnen leiden tot uitgebreide skeletdestructie met osteolytische laesies, osteopenie en/of pathologische fracturen. De diagnose MM wordt vaak vermoed op grond van een (of meer) van de volgende klinische verschijnselen: botpijn met lytische laesies die op routine-skeletfoto's of andere beeldvormingsmodaliteiten worden ontdekt, een verhoogde totale serumeiwitconcentratie en/of de aanwezigheid van een monokonaal eiwit in de urine of het serum, en systemische tekenen of symptomen die wijzen op maligniteit, zoals onverklaarde anemie en hypercalciëmie, die symptomatisch is of incidenteel wordt ontdekt.

PAPILIO-1 is een fase 1/2, open-label, multicenter studie ter evaluatie van de haalbaarheid, veiligheid en werkzaamheid van *point-of-care* vervaardigd GLPG5301, ons BCMA CAR-T-kandidaatproduct, bij patiënten met recidief/refractair multipel myeloom (rrMM).

GLPG5301 is een tweede generatie anti-BCMA/4-1BB CAR-T-kandidaatproduct, toegediend als een intraveneuze infusie van een niet eerder ingevroren kandidaatproduct in een enkele vaste dosis. Elke ingeschreven patiënt zal gedurende 24 maanden worden gevolgd.

Het primaire doel van het fase 1-gedeelte van de PAPILIO-1-studie is het evalueren van de veiligheid en het bepalen van de aanbevolen dosis voor het fase 2-gedeelte van de studie. Secundaire doelstellingen van het fase 1-gedeelte van de studie zijn de beoordeling van de werkzaamheid en de haalbaarheid van *point-of-care* productie van GLPG5301.

Het primaire doel van fase 2 van de studie is de ORR te evalueren, terwijl de secundaire doelstellingen de beoordeling van CRR, duur van de respons, progressievrije overleving, algehele overleving, veiligheid, farmacokinetisch profiel en haalbaarheid van *point-of-care* productie omvatten.

We verwachten in het tweede kwartaal van 2023 te beginnen met het rekruteren van patiënten met rrMM in Europa.