

Persbericht
13 mei 2016

ThromboGenics Business Update Q1 2016

Ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen voor diabetische oogziekten

Hoogtepunten

- ThromboGenics richt zich op de ontwikkeling van **nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van diabetische oogziekten.**
- ThromboGenics heeft zijn **pijplijn voorgesteld met 4 nieuwe geneesmiddelen in ontwikkeling, die zijn gericht op nieuwe behandelingen voor diabetische retinopathie (DR)** - niet-proliferatieve diabetische retinopathie (NPDR) en proliferatieve diabetische retinopathie (PDR), met of zonder diabetisch macula-oedeem (diabetic macular edema; DME).
- ThromboGenics heeft een **klinisch fase IIa-onderzoek (CIRCLE) gestart, waarin THR-409 (ocriplasmine)** wordt onderzocht voor het induceren van een volledige posterieure loslating van het glasachtig lichaam (posterior vitreous detachment; PVD). Zo kan worden voorkomen dat niet-proliferatieve diabetische retinopathie zich ontwikkelt tot proliferatieve diabetische retinopathie, een ernstige aandoening die het gezichtsvermogen bedreigt.
- ThromboGenics heeft een **wereldwijde en exclusieve licentieovereenkomst ondertekend met Galapagos om integrineantagonisten te ontwikkelen en te commercialiseren** voor de behandeling van diabetische oogziekten. De onderneming verkent momenteel de mogelijkheden van deze stoffen voor de behandeling van NPDR en PDR.
- **Het eindrapport van het follow-up onderzoek OASIS van 2 jaar** met JETREA® (ocriplasmine) voor de behandeling van symptomatische VMA/VMT en een maculagat (n = 220) is **ingediend en aanvaard voor publicatie** in een prestigieus peer-reviewed vakblad voor oogspecialisten.
- **Vijftien posters en presentaties over ocriplasmine, met nieuwe onderzoeksresultaten, zijn voorgesteld op** de jaarlijkse bijeenkomst van de **ARVO** (Association for Research in Vision and Ophthalmology) in mei 2016 in Seattle.
- Na de totstandkoming van een samenwerkingsovereenkomst met het NMTRC (Neuroblastoma and Medulloblastoma Translational Research Center) in de VS is **ThromboGenics' dochtermaatschappij Oncurious gestart met een**

fase I/IIa onderzoek van TB-403 voor de behandeling van medulloblastoom, de meest voorkomende kwaadaardige hersentumor bij kinderen.

- **De liquide middelen en beleggingen bedroegen € 96,9 miljoen per eind maart 2016**, vergeleken met € 101,4 miljoen eind december 2015.

Leuven, België – 13 mei 2016 - ThromboGenics NV (Euronext Brussel: THR), een biotechnologieonderneming gericht op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor diabetische oogziekten, heeft vandaag de business update bekendgemaakt voor het kwartaal dat eindigt op 31 maart 2016.

ThromboGenics richt zich op de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor diabetische oogziekten, met name diabetische retinopathie (DR) en diabetisch macula-oedeem (DME).

In de afgelopen twee jaar heeft ThromboGenics een aantrekkelijke pijplijn met ziektemodificerende kandidaat-geneesmiddelen ontwikkeld. De pijplijn bestaat uit THR-409, THR-317, beide het resultaat van interne research, en THR-149, dat voortkomt uit een samenwerkingsovereenkomst met Bicycle Therapeutics, en THR-687, waarvoor onlangs een licentie werd verkregen van Galapagos NV.

Deze producten hebben allemaal verschillende werkwijzen en stellen de onderneming in staat de vier belangrijkste segmenten van de markt van diabetische oogziekten te bedienen:

- Niet-proliferatieve DR
- Proliferatieve DR
- Niet-proliferatieve DR met DME
- Proliferatieve DR met DME

ThromboGenics is van mening dat zijn pijplijn voor diabetische oogziekten een van de sterkste in de industrie is.

Daarnaast voert ThromboGenics, via de oncologie-spin-off Oncurious, een fase I/IIa klinisch onderzoek uit bij kinderen, waarin TB-403 wordt bestudeerd voor de behandeling van medulloblastoom, de meest voorkomende kwaadaardige hersentumor bij kinderen. Dit oncologische ontwikkelingsprogramma wordt uitgevoerd samen met ThromboGenics' researchpartner BioInvent International AB.

Dr. Patrik De Haes, CEO van ThromboGenics, verklaarde: *"ThromboGenics begint aan een nieuw tijdperk nu we onze opwindende pijplijn van potentiële ziektemodificerende geneesmiddelen verder ontwikkelen voor de behandeling van diabetische oogziekten. Diabetische retinopathie en diabetisch macula-oedeem (DME) zijn belangrijke indicaties waarvoor er duidelijk onvervulde behoeften bestaan; er is een grote vraag naar verbeterde of bijkomende behandelingsopties. Met onze ambitieuze pijplijn hebben we een goede uitgangspositie om alle belangrijke segmenten van de markt van diabetische oogziekten te bedienen en aantrekkelijke returns voor onze aandeelhouders te genereren."*

Onderzoeks- en ontwikkelingsactiviteiten – nieuwe ziektemodificerende geneesmiddelen voor diabetische oogziekten

Diabetes, diabetische retinopathie en DME

Diabetes is een groot probleem voor de gezondheidszorg wereldwijd: 9% van volwassenen van 18 jaar en ouder heeft last van de ziekte¹.

Diabetische retinopathie (DR) is de belangrijkste oorzaak van visusstoornissen en blindheid bij professioneel actieve volwassenen ². Wereldwijd werd de prevalentie van gezichtsvermogen-bedreigende PDR of DME geschat op 11,72% van de diabetische populatie in 2010³.

DR ontwikkelt zich van een lichte, niet-proliferatieve tot een meer ernstige, of zelfs proliferatieve ziekte. Naarmate de ziekte voortschrijdt, worden de bloedvaten in de retina geleidelijk afgesloten, wat leidt tot een verstoorde doorstroming en ischemie. Als een bepaalde drempel is overschreden, wordt er ernstige, niet-proliferatieve diabetische retinopathie (NPDR) gediagnosticeerd.

Het meer gevorderde stadium van diabetische retinopathie, PDR, wordt gekenmerkt door de ontwikkeling van nieuwe bloedvaten in het binnenoppervlak van het netvlies als gevolg van retinale ischemie. Deze nieuwe bloedvaten bloeden gemakkelijk, wat leidt tot bloeding in het glasvocht. Er kan ook fibrose en contractie ontstaan in deze nieuwe bloedvaten, wat vervolgens kan leiden tot vorming van een epiretinaal membraan, vitreoretinale tractiebanden, scheuren in de retina en tractie of loslating van de retina.

Het risico van PDR wordt als hoog beschouwd als de nieuwe bloedvaten gepaard gaan met bloeding in het glasvocht, of als ze een belangrijk deel van de optische schijf bestrijken. Zelfs zonder bloedingen in het glasvocht lopen patiënten bij wie de ziekte zich ontwikkelt tot PDR een verhoogd risico op ernstige aantasting van het gezichtsvermogen.

Een ambitieuze pijplijn van nieuwe geneesmiddelen voor diabetische oogziekten zoals diabetische retinopathie en DME

In de laatste 18 maanden heeft ThromboGenics een pijplijn opgezet van geneesmiddelen van de volgende generatie die zijn ontworpen om de verschillende vormen/symptomen van DR en DME te behandelen.

ThromboGenics' pijplijn bestaat uit:

- THR-409 – wordt onderzocht in een fase IIa klinisch onderzoek (CIRCLE) naar de werkzaamheid en veiligheid van meerdere doses en/of halve doses ocriplasmine voor het induceren van een volledige posterieure loslating van

¹ World Health Organization (WHO) (2015). Diabetes. Fact sheet N°312.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> 21 May 2015.

² (Cunha-Vaz, 1998; Fong et al., 1999)

³ (Yau et al., 2012)

het glasachtig lichaam (PVD) bij patiënten met niet-proliferatieve diabetische retinopathie (NPDR). Het fase IIa-onderzoek is begin 2016 van start gegaan.

- THR-317 – een PIGF-remmer die wordt ontwikkeld voor DME en mogelijk als combinatietherapie met de huidige anti-VEGF-behandelingen. THR-317 zal naar verwachting in de klinische fase komen eind 2016.
- THR-149 – een selectieve plasma kallikreïneremmer die wordt ontwikkeld voor de behandeling van het oedeem dat gepaard kan gaan met DR. Dit middel is het resultaat van de samenwerkingsovereenkomst met Bicycle Therapeutics.
- THR-687 – een integrineantagonist die wordt ontwikkeld voor de behandeling van een breed scala aan patiënten met DR, met of zonder DME. Een licentie voor THR-687 werd in maart verkregen van Galapagos NV.

Op 18 maart 2016 heeft ThromboGenics een R&D-bijeenkomst voor beleggers georganiseerd in Londen, met meer informatie over de pijnlijn van geneesmiddelen voor diabetische oogziekten.

De webcast van het evenement is beschikbaar op de [website](#) van ThromboGenics.

THR-409 voor niet-proliferatieve diabetische retinopathie

In januari 2016 heeft de onderneming bekendgemaakt dat het fase IIa-onderzoek (CIRCLE) van start was gegaan.

In het CIRCLE-onderzoek worden de werkzaamheid en veiligheid geëvalueerd van meerdere doses THR-409 (ocriplasmine) voor het induceren van volledige posterieure loslating van het glasachtig lichaam (posterior vitreous detachment; PVD) bij patiënten met niet-proliferatieve diabetische retinopathie (NPDR).

Uit onderzoek valt af te leiden dat een totale PVD, als glasachtig lichaam en retina volledig van elkaar zijn gescheiden, de progressie van NPDR tot PDR voorkomt. De verklaring hiervoor is dat totale PVD leidt tot eliminatie van de aanhechtingskern die nodig is voor de ontwikkeling van nieuwe bloedvaten en/of de verbetering van de zuurstoftoevoer naar de retina. Op die manier wordt retinale ischemie, productie van VEGF, uitgroei van bloedvaten en neovascularisatie tegengegaan.

ThromboGenics is van mening dat door een totale PVD te induceren met behulp van meerdere doses THR-409 het risico kan afnemen dat de ziekte van de patiënten met NPDR zich ontwikkelt tot proliferatieve diabetische retinopathie (PDR). PDR is de belangrijkste oorzaak van blindheid bij patiënten met diabetes. Patiënten die PDR ontwikkelen lopen een hoog risico op ernstige achteruitgang van het gezichtsvermogen of volledige blindheid.

Het CIRCLE-onderzoek is een fase II, gerandomiseerd, dubbel-gemaskeerd, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra, waarin de werkzaamheid en veiligheid worden geëvalueerd van maximaal 3 intravitreale injecties van 0,125 mg of de helft van de goedgekeurde dosis (0,0625 mg) THR-409 bij patiënten met matig tot zeer ernstige NPDR, om een totale PVD te induceren en zo het risico te beperken dat de patiënt de gezichtsvermogen bedreigende aandoening PDR ontwikkelt.

Er worden in totaal 230 onderzoeksdeelnemers gerekruteerd voor het CIRCLE-onderzoek, ongeveer 92 in elke groep die THR-409 krijgt (0,125 mg of 0,0625 mg) en 46 in de placebogroep. De patiënten worden gerekruteerd in centra in de VS, Canada en EMEA.

Het primaire eindpunt van het CIRCLE-onderzoek is het percentage patiënten met een volledige PVD bij het bezoek van maand 3, bevestigd met zowel een B-scan echo als SD-OCT.

De secundaire eindpunten van het onderzoek zijn ontworpen om meer inzicht te krijgen in het potentieel van ocriplasmin om het risico op progressie van NPDR tot PDR te beperken.

THR-317 - anti-PlGF-antilichaam voor behandeling van DME

THR-317 is een ziektemodificerende anti-PlGF-antistof die dankzij zijn werkingsmechanisme potentieel een breed scala van patiënten met diabetische oogziekte in een laat stadium kan behandelen, alleen of in combinatie met anti-VEGF-behandelingen.

ThromboGenics heeft besloten THR-317 te gaan ontwikkelen voor de behandeling van diabetisch oedeem en verwacht te kunnen beginnen met de klinische ontwikkeling van deze nieuwe antistof later in 2016.

Voor het geplande fase I/II-onderzoek zullen naar verwachting 50 patiënten worden gerekruteerd, ofwel anti-VEGF-naïeve patiënten ofwel patiënten die een slechte respons vertoonden op anti-VEGF. De deelnemers worden verdeeld in twee groepen die een lage dosis THR-317 of een hoge dosis THR-317 krijgen. In het onderzoek wordt de veiligheid van THR-317 beoordeeld. Aan de hand van de best gecorrigeerde gezichtsscherpte en dikte van de retina wordt de werkzaamheid van het product geëvalueerd. De eerste resultaten van dit klinische onderzoek worden verwacht eind 2017/begin 2018.

Oncurious NV – ontwikkeling van TB-403 voor pediatrische hersentumoren

Oncurious is bezig met de ontwikkeling van TB-403 voor de behandeling van pediatrische tumoren.

TB-403 is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam tegen placentaire groeifactor (PlGF). PlGF wordt tot expressie gebracht bij verscheidene soorten kanker, waaronder medulloblastoom. Een sterke expressie van de PlGF-receptor neuropiline 1 blijkt te correleren met een slechte totale overleving. Medulloblastoom is de meest voorkomende kwaadaardige hersentumor in de pediatrie, en verantwoordelijk voor 20% van alle hersentumoren bij kinderen.

Een behandeling met TB-403 in relevante diervormen voor medulloblastoom had gunstige effecten op de groei en overleving van de tumor. Het gunstige veiligheidsprofiel van TB-403 is al aangetoond in klinische onderzoeken bij patiënten met andere ziekten.

In maart 2016 hebben Oncurious en partner BioInvent International een samenwerkingsovereenkomst ondertekend met het NMTRC (Neuroblastoma and Medulloblastoma Translational Research Center) om de klinische ontwikkeling van TB-403 voor de behandeling van medulloblastoom in de VS te versnellen. Het NMTRC

is een non-profit organisatie die als missie heeft nieuwe doeltreffende therapieën tegen neuroblastoom en medulloblastoom te bevorderen. Het in het Helen DeVos Children's Hospital in Grand Rapids, MI, gevestigde NMTRC omvat een netwerk van 18 vooraanstaande universitaire ziekenhuizen en pediatrische klinieken in de VS.

Op 2 mei zijn Oncurious en BioInvent gestart met een Fase I/IIa-onderzoek van TB-403. In het onderzoek, dat wordt uitgevoerd door het NMTRC, zullen 27 patiënten met recidiverende of refractair medulloblastoom worden opgenomen. De eerste resultaten zullen naar verwachting worden gemeld in 2017.

Update JETREA®

Regelgeving & markttoegang JETREA®

ThromboGenics' eerste commerciële geneesmiddel JETREA® is nu goedgekeurd in 54 landen wereldwijd en wordt terugbetaald in meer dan 20 landen. Wereldwijd zijn meer dan 20.000 patiënten behandeld met JETREA®

Dit betekent dat ThromboGenics zijn baanbrekende positie in de farmacologische vitreolyse als een nieuwe geneesmiddelenklasse bevestigt.

Belangrijk nieuws is dat Alcon ook bezig is met de aanvraag van een vergunning voor JETREA® in Japan, de tweede grootste farmaceutische markt ter wereld, nu het wettelijk verplichte overbruggingsonderzoek is afgerond.

Nieuwe goedkeuringen en lanceringen van JETREA® worden verwacht in 2016.

Resultaten ocriplasmine-onderzoeken gepresenteerd op ARVO

Op de jaarlijkse bijeenkomst van de ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) van 2016 begin mei in Seattle zijn nieuwe onderzoeksresultaten over JETREA® gepresenteerd.

Er werden 15 presentaties, abstracts en posters over ocriplasmine aangeboden op de ARVO. Hierin werden preklinische onderzoeksbevindingen, klinische gegevens uit de praktijk behandeld maar ook verdere karakterisering van resultaten van verschillende onderzoeken, waaronder OASIS, ORBIT en OVIID, uitgevoerd in de VS en Europa.

De gegevensupdate bevestigde het veiligheidsprofiel van het product zoals beschreven in de goedgekeurde productinformatie. Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen waargenomen. Nieuwe klinische onderzoeken en gegevens uit de praktijk blijven bovendien bevestigen dat een juiste selectie van patiënten leidt tot verbeterde behandelingsresultaten.

Financiële update

De liquide middelen en beleggingen bedroegen € 96,9 miljoen per eind maart 2016, vergeleken met € 101,4 miljoen eind december 2015.

EINDE

Voor verdere informatie kunt u contact opnemen met:

<u>ThromboGenics</u> Wouter Piepers, Global Head of Corporate Communications & IR +32 16 75 13 10 / +32 478 33 56 32 wouter.piepers@thrombogenics.com	<u>Citigate Dewe Rogerson</u> David Dible/Sylvie Berrebi Tel: +44 20 7282 2867 david.dible@citigatedr.co.uk Sylvie.berrebi@citigatedr.co.uk
---	---

Over ThromboGenics

ThromboGenics is een biofarmaceutische vennootschap die zich richt op de ontwikkeling van innovatieve behandelingen voor diabetische oogziekten.

ThromboGenics' aantrekkelijke pijplijn van ziektemodificerende kandidaat-geneesmiddelen is gericht op de belangrijkste segmenten van de markt van diabetische oogziekten.

ThromboGenics voert het CIRCLE-onderzoek uit, een klinisch fase II-onderzoek waarin THR-409 (ocriplasmine) wordt geëvalueerd als mogelijke behandeling om te voorkomen dat niet-proliferatieve diabetische retinopathie zich ontwikkelt tot proliferatieve diabetische retinopathie.

THR-317, een PIGF-remmer, wordt ontwikkeld voor de behandeling van diabetisch macula-oedeem, of als combinatietherapie met anti-VEGF-behandelingen. De klinische fase zal naar verwachting van start gaan in 2016

Daarnaast zijn THR-149, een plasma kallikreïneremmer, die het resultaat is van de samenwerking met Bicycle Therapeutics, en THR-687, een integrineantagonist, waarvoor een licentie is verkregen van Galapagos, beide in een laat stadium van klinische ontwikkeling.

ThromboGenics heeft de nieuwe geneesmiddelenklasse van farmacologische vitreolyse geïntroduceerd met JETREA® (ocriplasmine), dat nu is goedgekeurd voor de behandeling van vitreomaculaire tractie in meer dan 50 landen wereldwijd. ThromboGenics commercialiseert JETREA® via de dochtermaatschappij ThromboGenics, Inc. in de VS. Alcon, een divisie van Novartis, commercialiseert JETREA® buiten de Verenigde Staten.

ThromboGenics is gevestigd in Leuven, België, en is genoteerd aan de Euronext Brussel onder het symbool THR.

Meer informatie is verkrijgbaar op www.thrombogenics.com

Belangrijke informatie over toekomstgerichte verklaringen

Sommige verklaringen in dit persbericht kunnen worden beschouwd als toekomstgericht. Dergelijke toekomstgerichte verklaringen zijn gebaseerd op huidige verwachtingen en kunnen dienovereenkomstig verschillende risico's en onzekerheden met zich meebrengen en daardoor worden beïnvloed. De onderneming kan daarom geen garantie bieden dat dergelijke toekomstgerichte verklaringen werkelijkheid worden en wijst uitdrukkelijk elke verplichting af om toekomstgerichte verklaringen bij te stellen of te herzien, hetzij als gevolg van nieuwe informatie, toekomstige gebeurtenissen of anderszins. Aanvullende informatie betreffende risico's en onzekerheden die de bedrijfsactiviteiten beïnvloeden en andere factoren die ertoe zouden kunnen leiden dat de werkelijke resultaten aanzienlijk verschillen van een toekomstgerichte verklaring is opgenomen in het jaarverslag van de onderneming.

Dit persbericht houdt geen aanbod of uitnodiging in om effecten of activa van ThromboGenics in welk rechtsgebied ook te kopen of te verkopen. Er mogen geen effecten van ThromboGenics worden aangeboden of verkocht in de Verenigde Staten zonder registratie krachtens de Amerikaanse Securities Act van 1933, geamendeerd, of in overeenstemming met een ontheffing daarvan, en in overeenstemming met enige van toepassing zijnde wetten inzake effecten in de VS.