

‘Ablynx groeit door naar volwassenheid’

Interview met Edwin Moses, gedelegeerd bestuurder Ablynx

Victor Dubois
Journalist VFB

‘Ablynx is een bedrijf in zijn tienerjaren, dat doorgroeit naar volwassenheid. Dat is de manier om het te bekijken,’ antwoordt gedelegeerd bestuurder Edwin Moses op onze vraag wat de jongste evoluties bij Ablynx voor het bedrijf betekenen. ‘Wij zijn op een ander niveau aanbeland.’

De jongste maanden is er heel wat gebeurd bij het biotechnologiebedrijf. De ondertekening van overeenkomsten met AbbVie, Merck-Serono en Eddingpharm. De durfkapitalisten Gimv en Sofinnova stapten uit het kapitaal en er werd een nieuwe voorzitter aangetrokken, zodat Edwin Moses niet langer zowel voorzitter als gedelegeerd bestuurder is.

VFB En wat betekenen die evoluties voor de individuele aandeelhouder?

Edwin Moses Voor de individuele aandeelhouder houdt Ablynx vandaag heel wat minder risico's in. Toen we naar de beurs kwamen, was Ablynx heel risicovol. Zou het nanobody-concept werken? Zou het veilig zijn? Zouden wij voldoende financiering bijeen krijgen? Zouden wij erin slagen commerciële overeenkomsten te sluiten met partners?

Vandaag zie je dat wij al meerdere malen ons kapitaal hebben opgetrokken. Wij hebben 300 miljoen dollar opgehaald uit samenwerkingsovereenkomsten. Wij hebben nu twee programma's in de klinische fase II. Wij

hebben aangetoond dat nanobody's werken en veilig zijn. Al die elementen maken dat er veel minder risico is.

Nu zijn wij op een ander niveau aanbeland dan toen. Wij hebben nu een kritische massa aan verschillende programma's, in verschillende domeinen, met verschillende technische en commerciële uitdagingen. Wij beschikken over een mooi uitgebalanceerde portefeuille.

VFB U sloot met AbbVie een licentieovereenkomst voor het anti-IL-6R-nanobody ALX-0061, voor reumatoïde artritis en lupus. Dat voorzag in een opstartvergoeding van 175 miljoen dollar en mogelijk nog 665 miljoen dollar aan milestone-betalingen. Dat was een pak meer dan wat analisten en waarnemers verwacht hadden. Wat hebben zij onderschat?

Moses Om te beginnen weten de analisten dat er al een product op de markt is, Actemra van Roche, dat een rechtstreekse concurrent is. En er zijn nog minstens drie andere producten in ontwikkeling. Het gaat dus om een heel concurrentiële markt.

Maar als de analisten al iets onderschat hebben, is het de sterkte van de klinische resultaten van fase II, die wij in februari gepubliceerd hebben. Je kan natuurlijk zeggen dat het slechts ging om een studie bij 37 deelnemers.

Maar als je begint te praten over een partnerschapsovereenkomst, kan de tegenpartij alle informatie inkijken. Ze kijken dus naar de gegevens van elke individuele patiënt die bij het onderzoek betrokken was en zij analyseren die. Door die gegevens raakte AbbVie ervan overtuigd dat, hoewel het om een kleine steekproef ging, de resultaten echt wel veelbelovend waren.

AbbVie is trouwens erg sterk in het domein van reumatoïde artritis. Het verkoopt het meest verkochte geneesmiddel ter wereld, Humira, ter behandeling van reumatoïde artritis, gericht op TNF. Het heeft in dat verband ook een overeenkomst met Galapagos, gericht op JAK1. Maar AbbVie wil heel het speelveld bezetten. En iedereen is het erover eens dat interleukine-6 (IL-6) een sleutelement is bij reumatoïde artritis. Wij denken dat AbbVie tot de conclusie gekomen is dat ons product in dat domein de beste vooruitzichten bood. Als je de volledige markt van reumatoïde artritis wil bedienen, moet je in die drie domeinen actief zijn. Elk van die geneesmiddelen is gericht op een verschillende groep patiënten. En de markt is dermate groot dat je voor elk domein op een significante verkoop kan rekenen.

VFB Was AbbVie bereid om meer te betalen dan de andere kandidaten?

Moses Ik denk dat het een duidelijke ambitie heeft op het vlak van reumatoïde artritis. Dat zie je ook in het financiële aspect. Bij andere gesprekpartners was de vraag meestal hoe zij zo weinig mogelijk konden betalen om het product naar de volgende fase te brengen. Bij AbbVie was de vraag hoeveel het zou moeten uitgeven om het product zo effectief mogelijk verder te ontwikkelen. Het was dus heel wat ambitieuzer en daarom wilde het, zelfs al in fase II, zo'n belangrijk bedrag investeren.

“Voor de individuele aandeelhouder houdt Ablynx vandaag heel wat minder risico's in.”

Het heeft wel zes maanden geduurd voor de overeenkomst er was, maar dat is normaal. Om vertrouwen op te bouwen, moest het heel wat tijd investeren in het onderzoek van de gegevens, het analyseren van de resultaten en het plannen van de te volgen strategie. Een dergelijke beslissing wordt niet in een week genomen.

“Wat ons bij AbbVie het meest bekoorde, was hun engagement om dit product op de markt te brengen.”

Uiteindelijk hebben wij voor AbbVie gekozen omdat wij betrokken konden blijven bij de ontwikkeling, terwijl het om een wereldwijde licentieovereenkomst ging. Natuurlijk zijn de financiële voorwaarden aantrekkelijk. Maar wat ons het meest bekoorde, was hun engagement om dit product op de markt te brengen. Want je mag nog een partner hebben, als het product niet op de markt komt, is het geen succes.

AbbVie begrijpt de markt heel goed. Het is veeleisend. Het werkt met andere programma's in hetzelfde domein. Maar als je product goed genoeg is, denk ik niet dat iemand anders er een groter succes zou kunnen van maken. Humira bv, het best verkopende geneesmiddel ter wereld, was het derde geneesmiddel dat op de markt kwam voor reumatoïde artritis, gericht op TNF. Twee bedrijven waren sneller op de markt gekomen, met producten die niet zo heel verschillend waren. Maar AbbVie wist zijn product beter in de markt te zetten.

Hetzelfde geldt voor ons product. Dat zal misschien het derde of vierde product zijn op het gebied van IL-6 dat naar de markt gaat. Wij hopen wel dat ons product beter zal zijn. Maar je wilt ook een groep achter je staan hebben die erg goed is in de marketing. En die hebben we hier gevonden.

VFB *Waarom was AbbVie zo sterk geïnteresseerd in ALX-0061?*

Moses Het sleutelement is hoe goed het geneesmiddel werkt. Bij geneesmiddelen zijn twee dingen van belang: de doeltreffendheid en de veiligheid. Hoe goed werkt het en hoe veilig is het?



© Lieven Van Assche / Image Desk

Om te beoordelen hoe goed een geneesmiddel voor patiënten met reumatoïde artritis werkt, is de ACR50-score (American College of Rheumatology) erg belangrijk. Om die score te bepalen krijgen patiënten gedurende 24 weken een geneesmiddel toegediend. Dan wordt gemeten bij hoeveel van die patiënten een verbetering met 50 procent van de symptomen vastgesteld kan worden. Want dat betekent een duidelijke verbetering in levenskwaliteit.

Bij het best verkopende geneesmiddel ter wereld, Humira, kan bij ongeveer 40 procent van de patiënten die het geneesmiddel gebruiken, na 24 weken een verbetering van 50 procent vastgesteld worden. Dat wil dus zeggen dat bij 60 procent die verbetering er niet is.

Voor ALX-0061 bleek uit de proeven die wij gedaan hebben, dat bij 70 procent van de patiënten een verbetering met 50 procent kon gemeten worden. Natuurlijk ging het

hier nog slechts om een kleinere steekproef. Maar zonder twijfel is het dit element dat de aandacht getrokken heeft. Als we die proeven op een grotere schaal kunnen herhalen, dan zou zelfs een cijfer van 60 of 55 procent nog een erg significante stijging betekenen.

Wat de veiligheid betreft, blijkt uit de studies eveneens dat het een erg veilig geneesmiddel is. De resultaten op het stuk van veiligheid waren erg bemoedigend. Maar om eerlijk te zijn, het is toch vooral het feit dat uit de studies in fase II gebleken is dat het goed werkt, dat AbbVie heeft overtuigd.

VFB *Zal het hoge bedrag dat u nu betaald krijgt, tot gevolg hebben dat de ontwikkeling van het geneesmiddel versneld zal worden?*

Moses Niet direct. Maar, vergeleken met wat we zelf hadden kunnen doen, zullen de klinische testen ons nu de gegevens bezorgen, die we eigenlijk willen. We kunnen de testen doen bij een groot aantal patiënten – tussen de 500 en de 1000 – met verschillende ziektebeelden in centra over de hele wereld. Dat zal ons alle informatie bezorgen die AbbVie nodig heeft om de studies voor fase III voor te bereiden en om het geneesmiddel daarna op de markt te brengen. Het zal dus niet sneller gaan, maar wel beter.

Positief is dat we zelf de controle houden over fase II. Daardoor kunnen wij ervoor zorgen dat het momentum gaande blijft. En intussen kunnen wij AbbVie leren kennen en zij ons. De overgang naar fase III zou dus vlot en zonder problemen moeten verlopen. Een deel van het geld dat wij krijgen, zal trouwens nu al gebruikt zal worden om fabricagecapaciteit uit te bouwen met het oog op fase III. AbbVie gaat er dus van uit dat het een succes wordt. Het verwacht dat fase II zal werken en wil nu al investeren in de fabricage voor fase III.

VFB *Kan u een idee geven hoe u het programma de komende jaren verder ziet evolueren?*

Moses De gegevens die we tot nu toe voorgelegd hebben, hebben betrekking op de intraveneuze toediening, rechtstreeks in de ader. Wij hebben echter ook een versie nodig met onderhuidse injectie, een subcutane vorm, dus. Volgend jaar zullen we de subcutane vorm testen in een fase I studie.

Dan zullen we in 2015 starten met de fase IIb-studie voor reumatoïde artritis. De resultaten daarvan worden verwacht voor 2016.

We starten in 2015 ook met een studie voor de toepassing van het geneesmiddel voor SLE of lupus (een auto-immuunziekte, een ziekte waarbij het afweersysteem ontregeld is – red.) De resultaten hiervan zullen beschikbaar zijn in 2018. Als de testen voor reumatoïde artritis succesvol blijken, kunnen we verwachten dat het geneesmiddel op de markt komt rond 2020.

VFB *En de milestone-betalingen van 665 miljoen dollar, hoe zullen die gespreid worden in de tijd?*

Moses Ongeveer 100 miljoen dollar zal betaald worden na het afsluiten van de fase II-studies voor reumatoïde artritis en lupus, als AbbVie beslist om door te gaan naar fase III. Daarna zal een bedrag van ruwweg 250 tot 400 miljoen dollar betaald worden voor ‘regulatoire milestones’, met name als het de toelating vraagt om het product op de markt brengen en als het die toelating krijgt.

Ten slotte zijn er nog voor pakweg 150 miljoen dollar betalingen voorzien als bepaalde verkoopdoelstellingen gehaald worden. Dus het grootste deel van de betalingen zal er komen, voor AbbVie effectief met de verkoop van het product begint.

VFB *Heeft u een idee van de potentiële markt?*

Moses In onze modellen gaan wij voor reumatoïde artritis en lupus samen uit van 2,5 miljard dollar piekverkoop. Maar het zal natuurlijk nog afhangen van de resultaten van de komende studies. Stel dat de doeltreffendheid van het geneesmiddel erg hoog blijkt te zijn, dan kan je verwachten dat de verkoop substantieel hoger zal liggen.

Lupus is een ziekte waartegen vandaag eigenlijk nog geen doeltreffend geneesmiddel beschikbaar is. Het is een veel gecompliceerdere ziekte dan reumatoïde artritis. Dus als je er in slaagt daarvoor iets te ontwikkelen dat werkt, dan zou je daar een doorbraak kunnen realiseren.

VFB *Bestaat de kans dat, als de ontwikkelingen van ALX-0061 succesvol zijn, AbbVie geïnteresseerd zou kunnen zijn in een overname van Ablynx?*

Moses Als je vandaag naar de overnameactiviteit in onze sector kijkt, dan zie je dat overnames er vaak komen naar aanleiding van succesvolle producten. Neem bv. het Noorse biotechbedrijf Algeta. Dat heeft on-

langs een overnamebod ontvangen van Bayer voor 2,4 miljard dollar. Dat bod houdt verband met een bepaald product.

Wij hebben bij een aantal biotechbedrijven gezien dat, naarmate producten in fase III of in een vroeg stadium van de commercialisering komen, hun partners een overnamebod lanceren. Ik weet niet wat AbbVie hierover denkt, maar naarmate het product meer en meer succesvol blijkt, is het iets wat niet uit te sluiten is.



© Lieven Van Assche / Image Desk

“Een deel van het geld dat wij krijgen, zal nu al gebruikt zal worden om fabricagecapaciteit uit te bouwen met het oog op fase III.”

VFB *Wat betekent dit voor jullie kaspositie en voor de cash-burn de komende jaren?*

Moses Eind dit jaar zullen wij ongeveer 200 miljoen euro in kas hebben. Dit jaar zal er ruwweg een cash-burn zijn van 20 miljoen dollar.

Het bedrag van 175 miljoen dollar aan voorafbetalingen, dat we al ontvangen hebben, zullen wij in de cijfers opnemen als inkomsten, naarmate wij geld spenderen aan de studies. Ruwweg zal het gaan om 5 tot 10 procent volgend jaar. Naarmate de klinische studies een grotere omvang aannemen zal het in 2015 en 2016 telkens gaan om tussen de 20 en 30 procent, om daarna opnieuw te dalen.

Volgend jaar zal de cash-burn, hoewel wij daar nog geen definitief uitsluitsel over gegeven hebben, vermoedelijk rond 30 miljoen dollar liggen, inclusief de kosten van de AbbVie-overeenkomst.

De daaropvolgende jaren zullen wij dus behoorlijk wat cash verbruiken, maar door de overeenkomst met AbbVie, hebben wij geen dringende nood aan vers kapitaal. Wij verwachten trouwens ook van onze andere programma's dat er de komende paar jaar nog belangrijke milestone-betalingen en royalty's zullen volgen.

VFB *Klopt het dat de nieuwe overeenkomst met Merck-Serono eigenlijk een uitbreiding is van de bestaande overeenkomst?*

Moses Ja, maar het is toch ook wat meer. Wij hadden al drie overeenkomsten. Merck-Serono geeft daarbij aan in welke doelwitten het geïnteresseerd is. Wij krijgen dan 10 miljoen euro en het is onze verantwoordelijkheid om een nanobody te ontwikkelen tot het klaar is om met de klinische studies te beginnen. Wat wij wilden, was meer op te treden als een intern departement, zo je wilt, en hen de kans te geven om ideeën al in een vroeger stadium uit te testen, speculatieve ideeën, die zouden kunnen werken of misschien niet werken.

Door dit samenwerkingsverband op te richten, moeten zij geen 10 miljoen euro per doelwit meer betalen. We kunnen allebei ideeën aanbrengen bij die groep mensen. Het is de bedoeling om op die manier minstens zes programma's per jaar op te starten. Voor ons is het een manier om ook financiering te hebben voor onze ideeën, even goed als voor die van hen.

De groep moet dan een nanobody ontwikkelen voor die doelwitten om te zien of het werkt bij dieren en om te zorgen voor 'in vivo proof of concept'. Als dat lukt en wij willen ermee doorgaan, dan wordt het een gewone samenwerking, waar wij samen met

Merck-Serono 50/50 eigenaar zijn van het programma. Normaal gesproken duurt het van de start van een programma tot de klinische fase vier tot vijf jaar.

VFB *De overeenkomst met Eddingpharm heeft enkel betrekking op China. Waarom die beperking?*

Moses Het is een Chinees bedrijf. Op de Europese en de Amerikaanse markt heeft Amgen, met Denosumab, al een product op de markt voor de behandeling van osteoporose. Uit onze fase I studie blijkt dat volgens ons ons product minstens even goed is als dat van Amgen. Maar hun product is in de westerse wereld al op de markt.

Dus wie hier met een nieuw product op de markt wil komen, neemt een groot risico. Het verschil met China is dat je het product van bij de start in China moet ontwikkelen. Het product van Amgen is er daardoor nog niet op de markt, maar het zit er nog in een vroege klinische fase. Als Eddingpharm ons product verder ontwikkelt in China, ligt het dus niet achter op de concurrentie.

Het goede van de overeenkomst is dat het verantwoordelijk is en betaalt voor de klinische studies, maar dat wij toegang hebben tot de gegevens. En op basis van die gegevens kunnen wij achteraf misschien andere partijen ervan overtuigen om een licentie te nemen voor andere delen van de wereld.

VFB *Inmiddels zit u al met een aantal programma's in de klinische fase. Hoe ziet u dat voor 2014?*

Moses Als we voor al onze lopende programma's positieve resultaten kunnen voorleggen, zullen we eind volgend jaar met twaalf programma's in de klinische fase zitten.

Dat is een belangrijk element in onze strategie: ervoor zorgen dat we meerdere doelwitten hebben en dat we niet afhankelijk worden van slechts één bepaald product. We weten dat we actief zijn in een risicovolle sector. We weten dat sommige programma's waar we mee bezig zijn, niet het verhoopte resultaat zullen opleveren. Het is dus verstandig om een aantal mogelijkheden open te houden op elk moment.

VFB *Wat betekent het voor Ablynx dat GIMV en Sofinnova hun belang in het bedrijf verkocht hebben?*

Moses Dat betekent dat zij er vertrouwen in hebben dat wij gegroeid zijn naar een vol-

gend niveau. Dat heeft ons toegelaten nieuwe aandeelhouders te zoeken, die een langere termijn voor ogen hebben. Eerst zijn wij gegroeid dankzij de durfkapitalisten. Dan zijn wij naar de beurs getrokken. Vandaag stappen de durfkapitalisten eruit. Dat is gewoon de volgende stap in onze evolutie.

Wij zijn de voorbije tien jaar sterk gesteund door de durfkapitalisten en wij zijn erg blij met wat ze voor ons gedaan hebben. Maar de tijd was gekomen dat wij hen ook de mogelijkheid boden om, in overeenstemming met hun bedrijfsmodel, hun investering te gelde te maken. En dat hebben wij gedaan.

VFB *Is dat de reden waarom u nu de scheiding maakt tussen de rol van voorzitter en gedelegeerd bestuurder?*

Moses Inderdaad. In België bestaat de 'pas toe of leg uit'-regel voor wie afwijkt van de aanbevelingen voor deugdelijk bestuur. Er is een aanbeveling die stelt dat de rol van voorzitter en gedelegeerd bestuurder best gescheiden wordt. Je mag daarvan afwijken, als je er een reden voor hebt.

"Eddingpharm is verantwoordelijk voor en betaalt voor de klinische studies, maar wij hebben toegang tot de gegevens."

En tot nu was de reden bij ons dat ikzelf een heel sterke band had met de durfkapitalisten. Dus het was zinvol dat ik de beide rollen op mij nam, zolang die investeerders betrokken waren bij het bedrijf en in de raad van bestuur vertegenwoordigd waren.

Maar zo gauw zij hun belang in het bedrijf verminderden en uit de raad van bestuur stapten, was het moment gekomen om de rol van voorzitter en gedelegeerd bestuurder uit elkaar te halen en te voldoen aan de aanbevelingen in verband met deugdelijk bestuur.

