

Nanobodies voor mega medicijnen



Jan Reyns
Journalist VFB

Interview ceo Edwin Moses van Ablynx

Biotech collega Galapagos stal de voorbije periode de show met zijn anti-reumamiddel, maar ook Ablynx uit Gent heeft een anti-reumamedicijn dat al sterke resultaten in fase IIa publiceerde. Toch is de weg die Ablynx volgt anders en uniek. Het bedrijf uit Gent ontwikkelt al zijn middelen op basis van de heel kleine antilichamen van de lama: Nanobodies®.

VFB *Waarom ontwikkelt Ablynx geneesmiddelen uitsluitend op basis van de antilichamen van lama's?*

Edwin Moses Omdat wij geloven dat dit een zeer goede basis is om nieuwe zeer efficiënte en doelgerichte geneesmiddelen van te maken met minder bijwerkingen. Het immuunsysteem van de lama lijkt enerzijds sterk op dat van de mens maar verschilt met die van de mens (en alle gewervelden) daar het naast de klassieke grote antilichamen (de 'soldaten' van ons lichaam) ook nog een kleinere vorm van antilichamen aanmaakt. Wij werken specifiek met die kleinere antilichamen



“Wij werken specifiek met die kleinere antilichamen waaruit we onze Nanobodies maken.”

waaruit we onze Nanobodies maken. Deze Nanobodies zijn tien keer kleiner dan de klassieke grote antilichamen en zijn hierdoor heel flexibel op te bouwen, te produceren, en op verschillende manieren toe te dienen als geneesmiddel (denk aan onderhuidse injectie of inhalatie). Tevens kunnen ze zeer specifiek en nauwkeurig ingrijpen in het zeer complexe menselijke lichaam. Die doelgericht-

heid is een van de grote kwaliteiten van de biotechnologie. In de toekomst zullen ook steeds meer combinatietherapieën ontwikkeld worden. Ook daarvoor bieden Nanobodies grote mogelijkheden dankzij hun flexibele opbouw die men kan vergelijken met legoblokjes.

VFB *Zijn er nog andere biotechbedrijven die werken op basis van Nanobodies?*

Edwin Moses Neen, wij zijn de enige in de wereld die de exclusieve rechten hebben voor toepassing in de menselijke geneeskunde (bij het Vlaams Instituut voor biotechnologie). Er zijn wel bedrijven die werken met de gewone antilichamen van lama's (zoals Argenx, red.)

VFB *Wat is het verst ontwikkelde middel in de pijnlijken van Ablynx?*

Edwin Moses Wij hebben zes producten in de klinische fase van ontwikkeling. Voor het middel caplacizumab tegen TTP, een zeldzame bloedziekte, die levensbedreigend kan zijn, publiceerden we in juni 2014 overtuigende resultaten voor de fase II-studie. Wereldwijd zijn er 11 patiënten per miljoen die lijden aan deze vreselijke ziekte maar er is geen geneesmiddel op de markt dat specifiek is goedgekeurd voor de behandeling van TTP. We willen met onze unieke Nanobody-technologie deze grote medische behoefte beantwoorden en hebben voor caplacizumab de status van weesmiddel gekregen. Tevens hebben we in Europa de mogelijkheid om ons dossier voor commercialisatie in te dienen op basis van de Fase II studie waardoor caplacizumab mogelijk ons eerste Nanobody kan zijn die in Europa op de markt kan zijn in 2018. In de Verenigde Staten zullen we ons dossier voor commercialisatie indienen na afronding van de Fase III-studie; deze studie zal naar verwachting later dit jaar starten. We bestuderen momenteel of we caplacizumab eventueel zelf kunnen commercialiseren en later dit jaar zullen we hierover meer duidelijkheid kunnen brengen. De mogelijke piekverkopen worden geschat op 300 à 400 miljoen euro.

VFB *Galapagos haalde onlangs veel publiciteit met goede fase IIb resultaten voor hun middel tegen reuma. Maar ook Ablynx heeft een middel (ALX-0061) tegen reuma in de pijnlijken en u publiceerde eveneens al goede fase IIa-resultaten. En het Amerikaanse AbbVie heeft zowel een exclusieve licentie op het middel van Galapagos als op dat van Ablynx. Wie zal het halen?*

Edwin Moses Het is geen of of verhaal. Beide middelen hebben goede kansen volgens de bewezen resultaten. Reuma is een aandoening die heel veel mensen treft (zo'n 1% van de volwassen populatie wereldwijd lijdt aan reuma) en er zijn vandaag verschillende types geneesmiddelen en manieren om reuma te bestrijden. We ontwikkelen een middel dat anders

werkt dan dat van Galapagos. Abbvie beschikt met zijn geneesmiddel Humira® (jaaromzet 11 miljard dollar, red.) over het leidende middel tegen reuma wereldwijd. Zij willen de leider blijven en hebben dus verschillende geneesmiddelen nodig die reuma bij zoveel mogelijk mensen bestrijdt want patiënten reageren niet allemaal hetzelfde: de ene heeft baat bij het ene geneesmiddel en een andere groep reageert beter op een ander. Abbvie zou dan ook in al deze groepen aanwezig willen zijn. Sommige analisten schatten de piekverkoop van ALX-0061 in reuma op zo'n 1,6 miljard dollar per jaar.

Daarom heeft AbbVie een samenwerking met ons afgesloten omdat ALX-0061 een andere werkingsmechanisme heeft dan Humira. Naar aanleiding van de Fase IIA resultaten voor ALX-0061 in reuma, die we begin 2013 publiceerden heeft Abbvie een optie genomen om ons middel in te licentiëren nadat de vooropgestelde criteria worden behaald in de Fase IIB studie (waarvan we resultaten in reuma verwachten in de tweede helft van 2016). Bij ondertekening van het contract heeft Abbvie 175 miljoen dollar betaald, waarvan we een deel gebruiken voor de financiering van de Fase IIB-studie, en de mijlpaalbetalingen kunnen oplopen tot 665 miljoen dollar plus royalties op de omzet, red. In onze Fase IIA-studie hebben we aangetoond dat 71% van de patiënten een duidelijke verbetering voelde nadat ze ALX-0061 toegediend kregen (de 'ACR50 score'). Dat is een zeer hoge score. Door hun kleine omvang kunnen



“AbbVie heeft een samenwerking met ons afgesloten omdat ALX-0061 een andere werkingsmechanisme heeft dan Humira.”

onze Nanobodies zeer goed doordringen in het weefsel wat aldus een mogelijk voordeel kan zijn in de behandeling van reuma. We ontwikkelen ALX-0061 ook voor de behandeling van lupus (net als reuma veroorzaakt door een overdreven reactie van het immuun (afweer)systeem, red) waarvan we de Fase II-studie naar verwachting zullen starten later dit jaar. Marktonderzoek heeft aangetoond dat de markt voor lupus zo'n 4 miljard dollar zal bedragen tegen 2021.

VFB *Dan is er nog ALX-0171 dat in fase IIA zit voor de behandeling van RSV in baby's?*

Edwin Moses Dat klopt. RSV (het verkoudheidsvirus) is het Respiratorisch Syncytiaal Virus dat de onderste luchtwegen van baby's aantast. RSV blijft de primaire oorzaak van hospitalisatie van baby's en de belangrijkste oorzaak van virus-gerelateerde kindersterfte. Naar schatting zijn er per jaar meer dan 300.000 kinderen (leeftijd <5 jaar) gehospitaliseerd en het gerapporteerde infectiepercen-

tage bedraagt 70-80% bij kinderen onder de twee jaar. Bovendien is RSV-infectie een belangrijke oorzaak van longaandoeningen in transplantatiepatiënten, immuungecompromiteerde patiënten en bejaarden. De huidige behandeling van patiënten met RSV is voornamelijk symptomatisch en er is nog geen effectief geneesmiddel dat het virus vernietigt. De medische nood is aldus heel groot.

Ook hier willen we met onze unieke technologie die medische behoefte beantwoor-



“De marktwaarde voor een effectief geneesmiddel voor de behandeling van RSV is groot gezien de grote medische behoefte en er momenteel geen behandelingen voorhanden zijn.”

den. ALX-0171 kan een eerste-in-zijn-soort zijn want het wordt ontwikkeld voor de behandeling van RSV. Het wordt toegediend via inhalatie waardoor het rechtstreeks op de plaats van infectie in de longen terecht komt en waar het het virus neutraliseert. Eind vorig jaar zijn we gestart met de eerste pediatriesche studie in baby's waarvoor we in totaal 35 patiënten in deze studie behandelen. Een geneesmiddel testen bij baby's is niet vanzelfsprekend. Ook de klimatologische omstandigheden spelen mee (het RSV-seizoen in Europa treedt beperkt op van ongeveer oktober tot maart en is minder ernstig bij milder weer) en hebben hier en daar voor wat vertraging gezorgd. Maar we hebben wel al een belangrijke mijlpaal in deze studie behaald waarbij de eerste vijf patiënten met succes zijn behandeld en we goedkeuring hebben gekregen om met de studie verder te gaan. We zijn nu bezig met het opstarten van klinische centra in Australië en Azië waar het RSV-seizoen start in mei-juni waardoor we op die manier minder afhankelijk zijn van één enkel seizoen (m.n. in Europa waar we gestart zijn met de studie). We verwachten daarom om de rekrutering van patiënten in de studie af te ronden tegen eind dit jaar en aldus resultaten te kunnen publiceren in de eerste helft van 2016. De marktwaarde voor een effectief geneesmiddel voor de behandeling van RSV is groot gezien de grote medische behoefte en er momenteel geen behandelingen voorhanden zijn

“Aangezien we nog niet onmiddellijk winst zullen maken, zullen we op termijn nog extra middelen nodig hebben.”

(analisten schatten de markt op meerdere miljarden dollars).

VFB Ablynx heeft momenteel zo'n 200 miljoen euro cash, maar u zou dit jaar een netto cash burn hebben van 70 tot 80 miljoen euro? Dus u zal op termijn nog nieuwe middelen nodig hebben?

Edwin Moses We zullen inderdaad in 2015 meer investeren in onze product-

portefeuille doordat onze programma's zich in een latere fase van ontwikkeling bevinden. Dit jaar hebben we een Fase III en vier Fase II-studies lopen, naast onze programma's met de verschillende partners en onze eigen preklinische onderzoeksprojecten. Logischerwijs zal hierdoor ook de netto cash burn toenemen.

Als biotechbedrijf in volle ontwikkeling is het normaal dat je cashmiddelen verbruikt, want er zijn nog geen inkomsten uit verkoop van producten (en dus nog geen winst). Aangezien we nog niet onmiddellijk winst zullen maken, zullen we op termijn nog extra middelen nodig hebben. Maar dat hoeft niet noodzakelijk alleen van financiers te komen. Wij hebben tot op heden al meer dan 340 miljoen euro in cash ontvangen via onze samenwerkingen met verschillende farmaceutische bedrijven. Bovendien verwachten we in 2016 de fase IIb-resultaten voor ons middel tegen reuma waarna Abbvie mogelijk een mijlpaalbetaling zal betalen om het



product in te licentiëren waardoor de verdere onderzoekskosten dan wegvallen, want die neemt AbbVie dan van ons over.



REDACTIE 22 APRIL 2015

KOERS 9,69 EURO

WWW.ABLYNX.COM

DE VOLGENDE AFLEVERING IN
ONZE BIOTECH REEKS: GENTICEL

