



Jaarverslag 2009

 **ThromboGenics**

An Emerging Force in Ophthalmology and Vascular Medicine

Inhoud

Over ThromboGenics	02
Bouwen aan een succesvolle oftalmologische franchise	04
2009 – Een jaar vol belangrijke mijlpalen voor ThromboGenics	06
Brief van de CEO	08
Onze activiteit	12
Microplasmine – sleutel tot succes in de markt van oftalmologische geneesmiddelen	14
Bemoedigende resultaten met microplasmine tot op heden	20
Een veelbelovende pijplijn naast microplasmine	26
O&O – De ontwikkeling van innovatieve producten	32
Het ThromboGenics team	34
De Raad van Bestuur	38
Het managementteam	38
Informatie voor Aandeelhouders	41

Tijdslijn Klinische Ontwikkeling

Fase I

De eerste maal dat een nieuw kandidaat-geneesmiddel op veiligheid getest wordt bij mensen.

Fase II

De eerste maal dat een nieuw kandidaat-geneesmiddel getest wordt bij personen die lijden aan de aandoening waarvoor het ontwikkeld wordt.

Fase III

Een meer omvangrijke klinische evaluatie van het nieuwe kandidaat-geneesmiddel bij de behandeling van patiënten die lijden aan de aandoening waarvoor dit geneesmiddel wordt ontwikkeld. Fase III klinische studies genereren de nodige gegevens voor het indienen van het registratiedossier bij de regelgevende autoriteiten.

“ThromboGenics is een succesverhaal binnen de Europese biotech industrie. Sinds onze IPO in 2006 hebben wij een sterke, stevig gefinancierde onderneming uitgebouwd, die in staat is maximale waarde te creëren door een veelbelovende pijplijn van innovatieve geneesmiddelen.”

Klinische pijplijn

Kandidaat-geneesmiddel	Aandoening	Fase I	Fase II	Fase III
Microplasmine	Vitreomaculaire adhesie (VMA)			
	Diabetische retinopathie (DR)			
	Leeftijdsgebonden Maculaire Degeneratie (LMD)			
TB-402 (Anti-factor VIII)	Diepe veneuze thrombose (DVT)			
	Voorkamerfibrillatie (AF)			
TB-403 (Anti-PIGF) partnerovereenkomst Roche	Kanker			

Over Throm

The background of the page is a blurred photograph of a laboratory. The scene is dominated by blue and pink lighting. In the foreground, there is a petri dish with a pinkish-red substance inside. To the right, a microscope is visible, and in the background, there are other laboratory equipment like a rack of petri dishes and a small bottle. The overall atmosphere is scientific and clinical.

boGenics

“ThromboGenics wil uitgroeien tot een sterke, winstgevende en volledig geïntegreerde biofarmaceutische onderneming gebaseerd op baanbrekende oftalmologische geneesmiddelen en innovatief onderzoek en ontwikkeling.”



Bouwen aan een succesvolle oftalmologische franchise

ThromboGenics NV (Euronext Brussels:THR) legt zich toe op het ontwikkelen van een sterk, winstgevend en geïntegreerd biofarmaceutisch bedrijf dat zich richt op baanbrekende oftalmologische geneesmiddelen en innovatieve O&O. Het belangrijkste product van ThromboGenics, microplasmine, dat zich in Fase III van het onderzoek voor de behandeling van oogziekten bevindt, staat centraal voor het succes van de bedrijfsstrategie. **ThromboGenics is ervan overtuigd dat, door zich te focussen op oftalmologische geneesmiddelen, het mogelijk zal zijn om een winstgevend en autonoom bedrijf uit te bouwen dat waarde creëert voor patiënten, artsen en aandeelhouders.**

ThromboGenics' vastberadenheid in het behalen van zijn bedrijfsdoelstellingen is gebaseerd op het potentieel van microplasmine, dat een nieuwe aanpak biedt voor de behandeling van vitreomaculaire adhesie, een aandoening die een rol speelt bij talrijke aandoeningen aan de achterkant van het oog, zoals maculair gaatje, diabetische retinopathie (DR) en leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD). In de Fase II-klinische studies heeft microplasmine reeds aangetoond dat het bij bepaalde patiënten ziekten aan de achterkant

van het oog kan genezen, met een verbeterde gezichtsscherpte als resultaat zonder dat een chirurgische ingreep noodzakelijk is.

Microplasmine is een "proteolytisch" enzym dat eiwitbindingen oplost die het glasvocht (de gelachtige substantie centraal in het oog) met het netvlies verbinden. Het wordt toegediend door middel van een injectie in het oog die gegeven kan worden in de artspraktijk. In de tot nu toe uitgevoerde klinische studies had meer dan 30% van de patiënten na behandeling met microplasmine geen chirurgische ingreep meer nodig. Bij veel van de overige patiënten wordt de chirurgische ingreep vereenvoudigd omdat de verkleefing van het glasvocht aan het netvlies verzwakt is. ThromboGenics heeft er alle vertrouwen in dat een éénmalige intravitreale injectie met microplasmine een veilige en doeltreffende behandelingsmethode kan bieden voor een aantal ziekten aan de achterkant van het oog.

Microplasmine is momenteel in Fase III van de klinische ontwikkeling: twee studies evalueren de niet-chirurgische behandeling van vitreomaculaire adhesie. Bij deze aandoening kleef het glasvocht abnormaal sterk aan de



achterkant van het oog (het netvlies). Momenteel is ingrijpende oogchirurgie de enige behandeling. De eerste resultaten van het Fase III-programma met microplasmine worden verwacht midden 2010. Bovendien speelt vitreomaculaire adhesie vermoedelijk een belangrijke rol bij tal van ziekten aan de achterkant van het oog, o.a. bij de vorming van maculair gaatje, diabetische retinopathie (DR) en leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD). Er zijn momenteel Fase II-studies met DR en LMD aan de gang.

Met microplasmine, eens goedgekeurd, mikt ThromboGenics op een commercieel aantrekkelijke en groeiende markt, zowel in de VS als in Europa. ThromboGenics is van plan microplasmine zelf te commercialiseren. Het bedrijf zal een eigen gespecialiseerd verkoopteam samenstellen dat in staat zal zijn de duidelijk omschreven groep van artsen en chirurgen die microplasmine zullen gebruiken, te bezoeken. Tegelijkertijd zal ThromboGenics zich richten op het inlicentiëren van bijkomende producten, met de bedoeling een oftalmologische franchise uit te bouwen.

ThromboGenics is 2010 gestart met een solide financiële positie en met de nodige financiële middelen om zijn strategische objectieven in het domein van oftalmologie te realiseren.

Naast oftalmologie heeft ThromboGenics twee programma's die gebaseerd zijn op antilichamen die zorgen voor een brede klinische pijplijn van het bedrijf en dus voor potentiële bijkomende fondsen. ThromboGenics verwacht bijkomende inkomsten van de strategische alliantieovereenkomst met Roche voor het innovatieve antilichaam tegen kanker TB-403 (anti-PIGF).

Deze overeenkomst kan in totaal tot 500 miljoen euro mijlpaalvergoedingen opbrengen en ThromboGenics heeft samen met zijn partner BiInvent al 55 miljoen euro ontvangen aan voorafbetalingen. Bovendien zal ThromboGenics in de toekomst dubbelcijfer royalty's ontvangen op de commercialisering van het product. ThromboGenics, dat aan de basis lag van de ontdekking van TB-403, ontvangt 60% van de inkomsten uit deze overeenkomst.

ThromboGenics kondigde onlangs de succesvolle beëindiging van Fase I studie aan met TB-403 bij patiënten met solide tumoren in een vergevorderd stadium. Roche verwacht in 2010 te starten met Fase II-studies. De aanvang van deze Fase II-studies zal voor ThromboGenics verdere mijlpaalvergoedingen opleveren.

ThromboGenics werkt momenteel ook aan de ontwikkeling van TB-402 (anti-Factor VIII); een innovatief, langwerkend anti-stollingsmiddel dat wordt ontwikkeld om trombose na chirurgie en atriale fibrillatie te voorkomen. De gegevens van een lopende Fase II-studie bij patiënten die knieprothesechirurgie ondergaan, vormen een sleutelement voor het afsluiten van potentiële partnerovereenkomsten. TB-402 richt zich op een grote en groeiende markt waar een duidelijke medische behoefte bestaat aan verbeterde behandelingen. Een partnerovereenkomst voor TB-402 zou zowel een voorafbetaling, ontwikkelingsmijlpaalvergoedingen als royalty's op de potentiële commercialisering in de toekomst opbrengen.

ThromboGenics is gevestigd in Leuven, België, en heeft wereldwijd zo'n 60 mensen in dienst. Het bedrijf is genoteerd als THR op Euronext Brussels.

2009 – Een jaar vol belangrijke

CLINICAL

9 Jan. 2009

ThromboGenics start met het Fase III-programma met microplasmine (MIVI-TRUST) voor de niet-chirurgische behandeling van ziekten aan de achterkant van het oog. Het belangrijkste product van ThromboGenics zal worden onderzocht voor de niet-chirurgische behandeling van vitreomaculaire adhesie in de VS en Europa.

23 Feb. 2009

ThromboGenics en BioInvent starten een Fase II-studie met TB-402, een innovatief, langwerkend anti-stollingsmiddel voor de profylaxis van diepe veneuze trombose (DVT). De studie zal de voordelen van gedeeltelijke Factor VIII-inhibitie evalueren bij patiënten die knieprothese chirurgie ondergaan.

24 Sept. 2009

ThromboGenics rondt eerder dan gepland de rekrutering van 326 patiënten af in de eerste Fase III-studie in de VS (TG-MV-006) met microplasmine voor de niet-chirurgische behandeling van oogziekten.

5 Okt. 2009

ThromboGenics kondigt resultaten aan van de Fase IIa-studie ter evaluatie van microplasmine bij de behandeling van diabetisch maculair oedeem (MIVI II DME). Gegevens van deze studie werden gepresenteerd op de American Society of Retina Specialists (ASRS) Conferentie in New York.

CORPORATE

26 Jan. 2009

ThromboGenics en zijn ontwikkelingspartner BioInvent ontvangen 5 miljoen euro van Roche voor de succesvolle technologieoverdracht van het innovatieve antilichaam tegen kanker, TB-403 (anti-PIGF).

12 Maart 2009

ThromboGenics kondigt voor 2008 een winst vóór belastingen aan van 12,2 miljoen euro. Dit is grotendeels te danken aan de voorafbetaling van 30 miljoen euro uit de partnerovereenkomst voor TB-403 met Roche.

30 Juni 2009

ThromboGenics wordt opgenomen in de NEXT 150 Index, een index die staat voor de bedrijven op Euronext met grote en middelgrote beurskapitalisatie.

11 Sept. 2009

ThromboGenics wordt genomineerd voor "Biotech Onderneming van het Jaar" en "Licentieovereenkomst van het Jaar" bij de Scrip Awards 2009, één van de meest prestigieuze en gegeerde onderscheidingen in de biotechnologische en farmaceutische sector.

mijlpalen voor ThromboGenics

28 Okt. 2009

ThromboGenics en BioInvent finaliseren de rekrutering van patiënten in de Fase II studie met anti-factor VIII (TB-402) voor de profylaxis van DVT. De rekrutering van 315 patiënten werd eerder dan gepland afgerond.

16 Nov. 2009

ThromboGenics en BioInvent finaliseren de Fase I studie met TB-403 (anti-PIGF) bij patiënten met solide tumoren in een vergevorderd stadium.

11 Dec. 2009

ThromboGenics kondigt de start aan van Fase II-studie met microplasmine voor de behandeling van leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD).

16 Dec. 2009

ThromboGenics rondt eerder dan gepland de rekrutering af van 326 patiënten in Europa en de Verenigde Staten in de tweede Fase III-studie (TG-MV-007) met microplasmine voor de niet-chirurgische behandeling van oogziekten.

17 Nov. 2009

ThromboGenics haalt 42 miljoen euro op via private plaatsing van nieuwe aandelen. ThromboGenics plaatste 2.641.778 nieuwe aandelen bij Belgische en internationale institutionele en professionele beleggers. Petercam trad op als Sole Global Coordinator van de plaatsing, samen met Jefferies International Limited en KBC Securities als Joint Bookrunners.

19 Nov. 2009

ThromboGenics en BioInvent winnen "Licentieovereenkomst van het Jaar" bij de Scrip Awards 2009, één van de meest prestigieuze en gegeerde onderscheidingen in de biotechnologische en farmaceutische sector.

2010 – Een cruciaal jaar voor ThromboGenics

ThromboGenics verwacht opnieuw een historisch jaar in zijn ontwikkeling, met het doel een sterke, winstgevende en geïntegreerde onderneming uit te bouwen, gebaseerd op baanbrekende oftalmologische geneesmiddelen en innovatieve O&O. De Fase III-resultaten voor microplasmine worden midden dit jaar verwacht en de onderneming zal de voorbereidingen verderzetten voor de succesvolle commercialisering van dit unieke product.

Focus op toekomstig succes

Beste aandeelhouder,

2009 was opnieuw een heel goed jaar voor ThromboGenics. We hebben belangrijke vooruitgang geboekt bij het realiseren van onze bedrijfsstrategie, die gericht is op het uitbouwen van een succesvol, geïntegreerd en winstgevend bedrijf met baanbrekende oftalmologische geneesmiddelen. Hierbij staat ons belangrijkste product microplasmine centraal. Microplasmine is een innovatieve behandeling waarvan wij denken dat het een andere aanpak aanbiedt voor de behandeling van een aantal ziekten aan de achterkant van het oog. Microplasmine heeft de rekrutering van de twee beslissende Fase III-studies, bekend als het MIVI-TRUST-programma (Microplasmin for IntraVitreous Injection - Traction Release without Surgical Treatment) afgerond, en ik kijk er naar uit de resultaten van de eerste van deze twee studies tegen het midden van 2010 aan te kondigen.

Wij zijn overtuigd dat microplasmine een innovatief product is waarrond we een veelbelovende oftalmologische franchise kunnen uitbouwen. De reden hiervoor is dat microplasmine mogelijks de manier waarop een aantal belangrijke ziekten aan de achterkant van het oog behandeld worden, zou kunnen veranderen. Microplasmine wordt momenteel in de Fase III-studies geëvalueerd voor de niet-chirurgische behandeling van vitreomaculaire adhesie (VMA). VMA komt voor bij een aantal ernstige ziekten aan de achterkant van het oog, zoals maculair gaatje, diabetische retinopathie en leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Dit zijn ziekten waar een groot aantal mensen mee te maken krijgt en waar duidelijk behoefte bestaat aan innovatieve behandelingen. We vertrouwen er dan ook op dat microplasmine een groot commercieel succes zou kunnen worden, aangezien het zich richt op een grote groeiende markt waar een aanzienlijke behoefte bestaat aan innovatieve behandelingen.

Onze strategische beslissing om ThromboGenics te focussen op oftalmologie komt voort uit de unieke behandelmogelijkheden die microplasmine biedt, voor een aantal gebieden die een grote medische behoefte kennen. Het klinisch profiel van microplasmine geeft aan dat het een belangrijke nieuwkomer kan worden op de aantrekkelijke markt van oftalmologische

geneesmiddelen. De oftalmologische markt is een grote en groeiende markt. Het is zelfs één van de snelst groeiende gespecialiseerde domeinen van de farmaceutische industrie. Er bestaat ook een aanzienlijke behoefte aan innovatieve producten en bovendien is de concurrentie in veel sub-domeinen van de markt beperkt.

Gezien het specifieke karakter van de markt zijn we van plan microplasmine in de VS en Europa zelf te commercialiseren. We zullen ons eigen verkoopteam uitbouwen dat zich zal richten op de duidelijk omschreven doelgroep die microplasmine zal gebruiken. Met een klein, gespecialiseerd verkoopteam en een weloverwogen commerciële strategie zal ThromboGenics zich richten tot de belangrijkste potentiële gebruikers van microplasmine. Om een succesvolle lancering van microplasmine te garanderen, zijn wij nu al gestart met de pre-commercialiseringsactiviteiten.

Naarmate de verkoop van microplasmine zal stijgen in de toekomst, zullen wij kunnen investeren in het uitbreiden van onze pijplijn, met het doel meer innovatieve producten op de oftalmologiemarkt te kunnen brengen. Wij vertrouwen erop dat we met een eigen verkoopteam en de nodige naambekendheid de oftalmologische producten, die we mogelijks zullen introduceren na de lancering van microplasmine, met succes op de markt zullen kunnen brengen.

ThromboGenics heeft ook verdere vooruitgang geboekt met zijn andere belangrijke klinische programma's. TB-403 (anti-PIGF), ons innovatief middel tegen kanker dat wordt ontwikkeld in samenwerking met Roche, beëindigde in november 2009 de Fase I-studies. Wij verwachten dat dit veelbelovende antilichaam het komende jaar verder ontwikkeld zal worden. De overeenkomst met Roche, met een potentiële waarde van 500 miljoen euro voor ThromboGenics en zijn partner, werd bij de Scrip Awards 2009, één van de meest prestigieuze en geëerde internationale evenementen in de biotechnologische en farmaceutische sector, onderscheiden met "Licentieovereenkomst van het Jaar".



“Wij zijn overtuigd dat microplasmine een innovatief product is waarrond we een veelbelovende oftalmologische franchise kunnen uitbouwen.”

“In 2010 kijken we ernaar uit om de resultaten van onze Fase III-studies met microplasmine te kunnen aankondigen.”

Patrik De Haes

De overeenkomst met Roche heeft ThromboGenics al een substantieel inkomen opgeleverd onder de vorm van een voorafbetaling en mijlpaalvergoedingen. We zullen ook dubbelcijfer-royalty's ontvangen eens het product gecommmercialiseerd is.

Ons andere innovatieve antilichaam, TB-402 (anti-Factor VIII), een langwerkend anti-stollingsmiddel, wordt ontwikkeld voor de profylaxis van diepe veneuze trombose (DVT) en de rekrutering van patiënten in een Fase II-studie met TB-402 na kniechirurgie werd afgerond. De resultaten worden midden 2010 verwacht. Met TB-402 richten we ons op een significante markt met een duidelijke behoefte aan innovatieve producten. De innovatieve werking van TB-402 zou het risico op ongewenste bloedingen kunnen verminderen, alsook de nood om patiënten op te volgen, de twee grootste nadelen van de huidige anti-stollingsmiddelen. De Fase II-resultaten zouden ons moeten in staat stellen TB-402 uit te licentiëren aan een partner die de klinische ontwikkeling verder zal afronden en het product zal commercialiseren.

In 2009 hebben we ook een reeks andere belangrijke mijlpalen bereikt. In juli werd ThromboGenics opgenomen in de NEXT 150 Index, het resultaat van de sterke prestatie van ons aandeel en de vooruitgang die we sinds onze IPO in 2006 hebben geboekt. In november haalde ThromboGenics 42 miljoen euro op via een succesvolle private plaatsing. Dit zorgde voor de nodige financiële middelen om onze strategie gericht op oftalmologie verder uit te bouwen.

Door onze versterkte financiële positie, kunnen we niet enkel onze innovatieve productenportfolio uitbreiden, maar zullen we ook in staat zijn om microplasmine zelf succesvol te commercialiseren, een sleutelement in onze strategie om een oftalmologische franchise uit te bouwen. Bovendien zal een solide financiële positie ons in staat stellen om een aantal potentiële licentiemogelijkheden te evalueren, die ons later zullen helpen om onze positie en ons productaanbod in de oftalmologische markt te versterken.

In 2010 kijken we ernaar uit om de resultaten van onze Fase III-studies met microplasmine te kunnen aankondigen. De resultaten van de eerste van onze twee studies worden verwacht halverwege het jaar. Ons vertrouwen in de resultaten van deze Fase III-studies blijkt uit het feit dat we nu al begonnen zijn met de pre-commercialiseringsactiviteiten om een snelle en succesvolle lancering te garanderen van dit belangrijke en veelbelovend product.

We kijken eveneens uit naar de resultaten van onze Fase II-studie met TB-402 en de aankondiging van verdere vooruitgang in ontwikkeling van TB-403 voor een aantal kankerindicaties.

Het managementteam van ThromboGenics heeft een duidelijke visie en strategie voor de groei van de onderneming met het oog op het creëren van meerwaarde voor patiënten, artsen en aandeelhouders. Wij beschikken over de expertise, de nodige middelen en de vastberadenheid die nodig zijn om ThromboGenics uit te bouwen tot een autonoom en winstgevend bedrijf dat zich focust op oftalmologische geneesmiddelen. Graag bedank ik u voor uw steun en voortdurende interesse in ThromboGenics en ik kijk er erg naar uit om ons toekomstige succes met u te delen.



Dr. Patrik De Haes,
Chief Executive Officer of ThromboGenics

De unieke werking van microplasmine

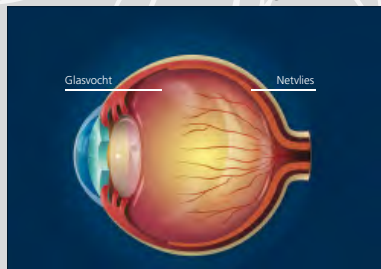
Microplasmine is een proteolytisch enzym dat de eiwitstructuren oplost die het glasvocht met het netvlies verbinden. Het wordt toegediend door middel van een intravitale injectie, die kan uitgevoerd worden in een artspraktijk. Microplasmine is momenteel in Fase III met twee studies die de niet-chirurgische behandeling van vitreomaculaire adhesie evalueren, een aandoening waarbij het glasvocht (het

centrale gelachtige deel van het oog) abnormaal sterk kleeft aan het netvlies. De enige behandeling die momenteel beschikbaar is voor deze aandoening, is ingrijpende oogchirurgie.

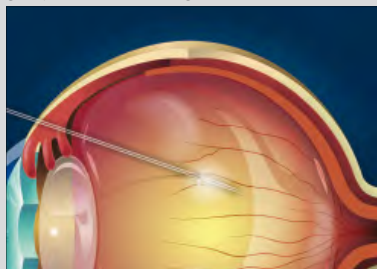
In de tot nu toe uitgevoerde klinische studies had meer dan 30% van de patiënten na behandeling met microplasmine geen chirurgische ingreep nodig. Bij vele van de

overige patiënten wordt de chirurgische ingreep vergemakkelijkt doordat de verkleving tussen het glasvocht en het netvlies verzwakt is. ThromboGenics heeft er alle vertrouwen in dat een éénmalige intravitale injectie met microplasmine een veilige en doeltreffende behandelingsmethode kan bieden voor een aantal ziekten aan de achterkant van het oog.

Dwarsdoorsnede van het oog



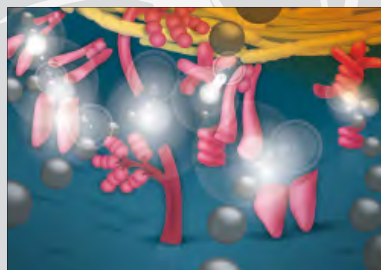
Microplasmine wordt geïnjecteerd in het glasvocht



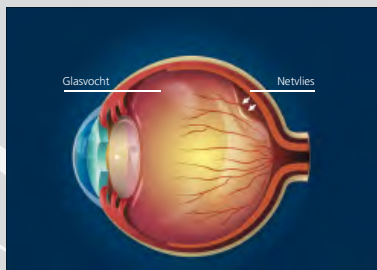
Het glasvocht hecht zich aan het netvlies door een "moleculaire lijm"



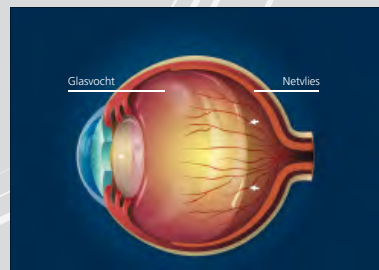
Microplasmine ageert op de "moleculaire lijm" en breekt deze af



Het glasvocht scheidt zich van het netvlies



Volledige scheiding tussen het glasvocht en het netvlies wordt bereikt



A close-up photograph of a human eye with a blue iris and dark eyelashes. The eye is looking slightly to the right. The skin around the eye is light-colored. The text 'Onze activiteit' is overlaid in white on the left side of the image.

Onze activiteit

A close-up photograph of a human eye. The iris is a light blue color with a dark pupil. The sclera is white, but there is a prominent, bright red, inflamed area on the right side of the eye, near the inner corner. The eyelids are closed, and the eyelashes are visible. The skin around the eye is a warm, peachy tone.

eit

“Onze strategische beslissing om ThromboGenics te richten op oftalmologie komt voort uit de unieke behandelingsmogelijkheden die microplasmine biedt.”

Microplasmine – sleutel tot succes in de markt van oftalmologische geneesmiddelen

De markt van oftalmologische geneesmiddelen

Door de toenemende prevalentie van het aantal oogandoeningen is de enorme markt van oftalmologische geneesmiddelen sterk groeiend. Verwacht wordt dat de prevalentie de komende tien tot vijftien jaar zullen blijven toenemen. Dit is in de meeste landen voornamelijk toe te schrijven aan de toenemende vergrijzing van de bevolking evenals aan verandering in levensstijl, waardoor een toenemend aantal mensen lijdt aan ziekten zoals diabetes, wat gepaard gaat met een verhoogd risico op oogandoeningen. In 2007 werd de totale markt van oftalmologische geneesmiddelen geschat op 12,5 miljard dollar. Er wordt verwacht dat deze markt nog verder zal groeien met een jaarlijks samengesteld groeipercentage (CAGR) van meer dan 6%, wat betekent dat de totale geschatte markt in 2023 33 miljard dollar zal bedragen.¹

Het is interessant voor ThromboGenics dat net het segment van **de oftalmologische ziekten, waar microplasmine een belangrijke rol zal inspelen, momenteel het snelst groeiende segment op de markt voor oftalmologische producten is**. Het marktsegment van netvliesandoeningen zal naar schatting toenemen met een CAGR van ongeveer 13% tegen 2013. Er wordt verwacht dat deze markt in 2010 ongeveer 2,8 miljard dollar zal bedragen en dat deze in 2013 tot ongeveer 4 miljard dollar zal groeien.²

De behoefte aan innovatieve, geavanceerde oftalmologische medicijnen kan geïllustreerd worden aan de hand van de snel groeiende verkoop van Lucentis® dat gebruikt wordt voor de behandeling van LMD. Amper drie jaar na de lancering groeide Lucentis® uit tot een “blockbuster”, met een verkoop van meer dan 1 miljard dollar per jaar.

Gezien deze marktsituatie is het duidelijk dat ThromboGenics, met een product als microplasmine voor de behandeling van belangrijke oftalmologische afwijkingen zoals VMA, maculair gaatje, AMD en DR, een reële kans maakt op een aanzienlijk commercieel succes.

Vitreomaculaire Adhesie – oorzaak van een aantal oogziekten

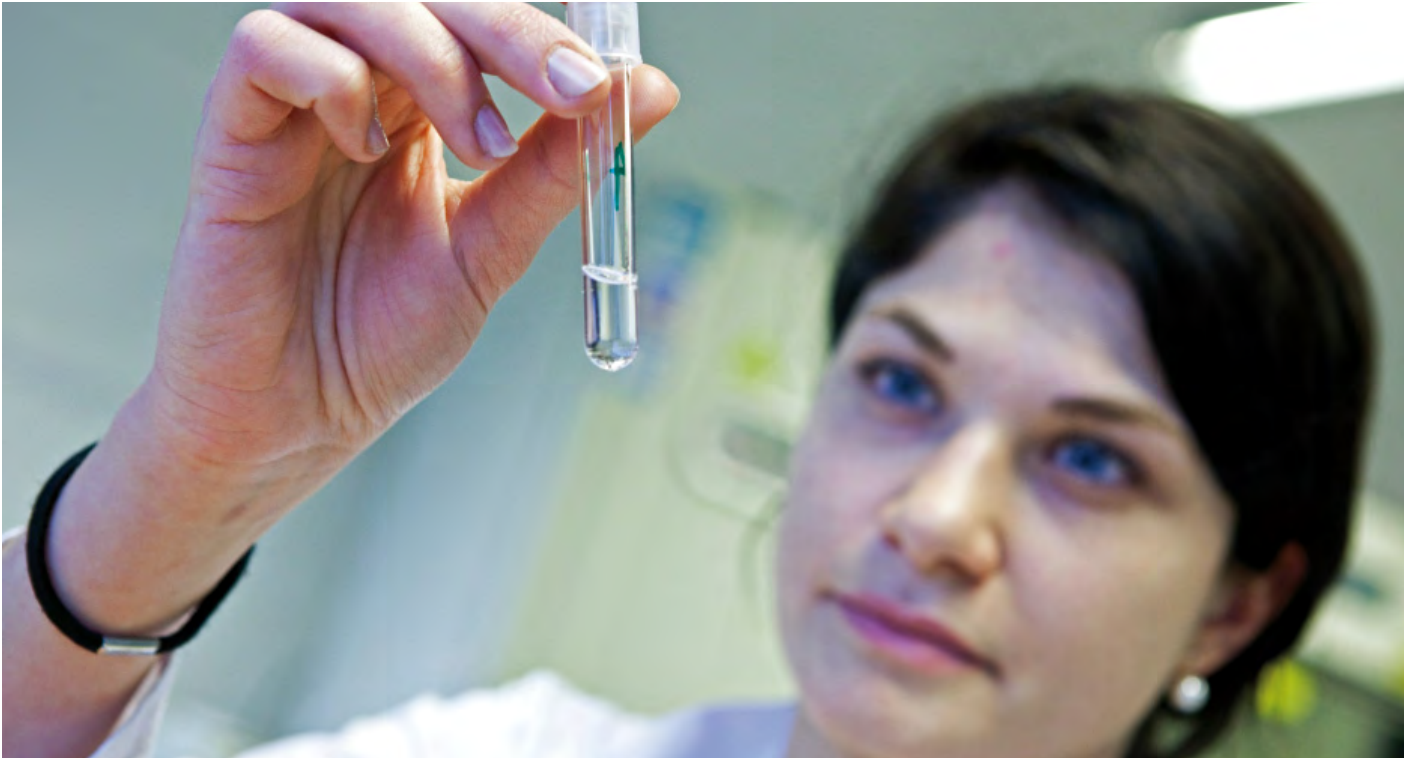
Microplasmine wordt momenteel geëvalueerd in twee Fase III-studies voor de niet-chirurgische behandeling van vitreomaculaire adhesie (VMA). VMA is een aandoening waarbij het glasvocht (het centrale gelachtige deel van het oog) een abnormaal sterke verkleving vertoont met de macula, het centrale gedeelte van het netvlies (dat zorgt voor scherp zicht). Na verloop van tijd trekt het gelachtige glasvocht naar voren, wat vervormingen in het netvlies en het ontstaan van bloedvatjes veroorzaakt. Dit leidt tot het opzwellen van de retina en een verminderd gezichtsvermogen bij bepaalde patiënten.

De diagnose van VMA is de afgelopen jaren significant verbeterd dankzij de komst van een nieuwe diagnostische methode genaamd optische coherentie tomografie (OCT), waardoor de mate van verkleving tussen het glasvocht en het netvlies gemakkelijk te zien is. Deze verbeterde diagnose heeft geleid tot de ontdekking dat VMA verantwoordelijk is voor een hele reeks klinische symptomen.

De meeste patiënten met VMA melden zich bij een arts wanneer hun gezichtsvermogen afneemt; de behandeling van de aandoening vindt meestal

¹ *Ophthalmic Pharmaceuticals, 2009-2023, Visiongain, p. 16*

² *Ibid, p.40*



plaats wanneer het verminderde zicht de gewone dagelijkse activiteiten beïnvloedt. VMA kan ook leiden tot de vorming van een maculair gaatje. Dit ontstaat wanneer een gedeelte van de macula door het glasvocht van de rest van het netvlies wordt weggetrokken. VMA kan ook een rol spelen bij andere aandoeningen, zoals bepaalde vormen van maculair oedeem.

De huidige behandeling van vele ziekten aan de achterkant van het oog als gevolg van VMA bestaat erin het glasvocht helemaal los te maken van het netvlies. Momenteel wordt deze losmaking gedaan door ingrijpende chirurgie, vitrectomie genoemd, waarbij het glasvocht door middel van zuigkracht volledig uit het oog wordt verwijderd. Deze invasieve ingreep is duur en sommige patiënten ervaren tal van neveneffecten, waaronder vervorming van het zicht, bloeding, netvliesloslating alsook ontwikkeling van glaucoom en cataract.

Door de prevalentie van oogaandoeningen wordt deze chirurgische ingreep regelmatig uitgevoerd. In de Verenigde Staten alleen al worden jaarlijks ongeveer 290.000 vitrectomie-ingrepen uitgevoerd. Uit schattingen blijkt dat het aantal vitrectomie-ingrepen kan toenemen tot 330.000 tegen 2012 en tot 350.000 tegen 2015.³

De unieke werking van microplasmine, die het mogelijk maakt VMA bij een aanzienlijk aantal patiënten te verhelpen zonder chirurgische ingreep, betekent een belangrijke potentiële doorbraak in de behandeling van een aantal ziekten aan de achterkant van het oog. Microplasmine, een éénmalige injectie, verbreekt door een enzymatische splitsing de eiwitverbindingen tussen het glasvocht en het netvlies. In de tot nu toe door ThromboGenics uitgevoerde klinische studies, had meer dan 30% van de patiënten na behandeling met microplasmine geen chirurgische ingreep meer nodig. Bij vele van de overige patiënten werd de chirurgische ingreep vergemakkelijkt doordat de binding van het glasvocht aan het netvlies was verzwakt.

Door deze minder ingrijpende aanpak ondervinden patiënten minder neveneffecten dan wanneer zij een vitrectomie dienen te ondergaan. Belangrijk is dat bij patiënten die met microplasmine worden behandeld, maar die uiteindelijk toch een vitrectomie moeten ondergaan om hun VMA te verhelpen, er eventueel minder zuigkracht nodig is om het glasvocht te verwijderen, waardoor er minder letsels veroorzaakt worden. Deze bevinding houdt in dat microplasmine uiteindelijk gebruikt zou kunnen worden bij de overgrote meerderheid van patiënten met aandoeningen aan de achterkant van het oog veroorzaakt door VMA, in plaats van of als aanvulling bij vitrectomie.

³ Analyst research.

OCT: verbetering van de VMA diagnose

Vitreomaculaire adhesie (VMA) kan duidelijker in beeld gebracht worden door het gebruik van Optical Coherence Tomography (OCT), een nieuw type van beeldtechnologie. Verbeteringen in de OCT technologie hebben de diagnose van VMA door specialisten in de oftalmologie revolutionair gewijzigd. OCT maakt het mogelijk sneller en gemakkelijker diagnoses te stellen van aandoeningen aan de achterkant van het oog, zoals VMA. Het is deze techniek die gebruikt wordt in het Fase III programma met microplasmine van ThromboGenics, MIVI-TRUST.

OCT wordt gebruikt om beelden te maken van de dwarsdoorsnede van het netvlies. Het wordt gebruikt om de diagnose te stellen en de behandeling op te volgen

van bepaalde oogaandoeningen, zoals vitreomaculaire adhesie (VMA), leeftijdsgebonden maculaire degeneratie, diabetische retinopathie en andere netvliesaan- doeningen.

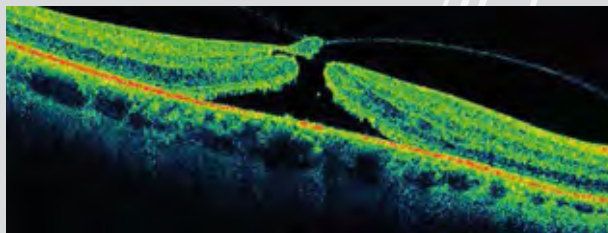
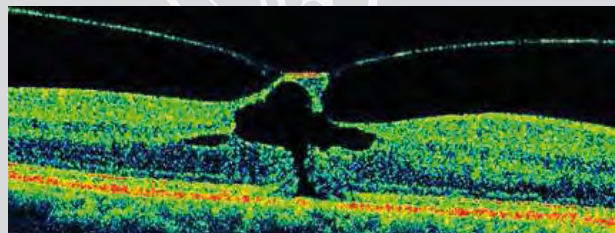
OCT is eigenlijk "optische ultrasound" dat in staat is dwarsdoorsnede-beelden te genereren door het patroon van de lichtvlekken te registreren afkomstig vanuit bepaald weefsel. OCT wordt meer en meer in de medische sector gebruikt omdat het beelden oplevert met een veel hogere resolutie dan deze afkomstig van andere apparatuur voor beeldvorming zoals MRI of ultrasound.

Beeldvorming via OCT is niet invasief en maakt het mogelijk voor de oogspecialist de 10 verschillende lagen van het netvlies te bekijken. Door OCT kan de oogspe-

cialist de dikte van elke laag meten en zo netvliesaan- doeningen in een vroeg stadium diagnosticeren, zoals vitreomaculaire adhesie, leeftijdsgebonden maculaire degeneratie, maculaire zwelling, maculaire gaatjes, maculair oedeem met cysten, centrale waterige retinopathie en schade aan de oogzenuw.

OCT biedt ook andere voordelen waaronder de mogelijkheid om in real time hoge resolutie beelden te maken van het weefsel. De patiënten hoeven voor de beeldopname geen voorbereidende interventies te ondergaan. OCT maakt gebruik van infrarood licht in plaats van schadelijke ioniserende straling, wat tevens betekent dat de apparatuur overal veilig kan geplaatst worden.

OCT beelden van vitreomaculaire tractie



Microplasmine's toekomstig marktpotentieel

Naast deze meer acute klinische aandoeningen werd in recent onderzoek VMA in verband gebracht met een veel slechtere prognose voor patiënten met ernstige oogziekten, zoals diabetische retinopathie (DR) en exudatieve (natte) LMD.⁴

Deze bevindingen zouden kunnen wijzen op het feit dat microplasmine na verloop van tijd mogelijk gebruikt zou kunnen worden om de evolutie van deze veel voorkomende oogziekten te vertragen.

DR en LMD zijn aantrekkelijke markten voor ThromboGenics om eventueel microplasmine te introduceren. DR is een veelvoorkomende complicatie bij diabetes, waarbij beschadigingen aan de bloedvatjes in de retina worden veroorzaakt, door een verhoogde bloedsuikerspiegel. DR is een belangrijke oorzaak van verminderd gezichtsvermogen en de hoofdoorzaak van blindheid bij patiënten tussen de 20 en 60 jaar. Bij 17,9 miljoen Amerikanen is diabetes vastgesteld; naar schatting 4,1 miljoen Amerikanen lijden aan diabetische retinopathie.⁵

De huidige behandeling van DR is gebaseerd op laser-fotocoagulatie om de bloedvaten in het netvlies dicht te branden. Deze behandeling verbetert het gezichtsvermogen echter niet. Bij patiënten die niet reageren op laser-fotocoagulatie, is vitrectomie momenteel wereldwijd de meest gebruikte behandeling.

Exudatieve (natte) LMD komt wereldwijd ongeveer voor bij vijf miljoen patiënten en dit aantal blijft groeien. Deze aandoening komt voor wanneer onder de macula, het centrale deel van het netvlies dat zorgt voor scherp zicht, abnormale bloedvaten beginnen te groeien. Deze bloedvaten zijn vaak broos en kunnen bloed of vocht laten insijpelen onder de macula, waardoor

schade ontstaat aan de fotoreceptoren en de gezichtsscherpte verloren gaat. LMD is de meest voorkomende oorzaak van blindheid bij patiënten van 50 jaar en ouder en vertegenwoordigt een markt van meerdere miljarden dollar per jaar.

Exudatieve (natte) LMD wordt voornamelijk behandeld met angiogeneseremmers zoals Lucentis®, die de activiteit van vasculaire endotheliale groeifactoren (VEGF) blokkeren. Dit stopt de groei en lekkage van de abnormale bloedvaten die de ziekte veroorzaakt. VEGF-remmers dienen echter blijvend toegediend te worden, wat betekent dat patiënten gedurende een lange periode meerdere injecties nodig hebben om de vorming van abnormale bloedvaten te voorkomen.

ThromboGenics is ervan overtuigd dat microplasmine succesvol gecommmercialiseerd en op de markt gebracht kan worden door gebruik te maken van zijn eigen middelen en mensen. Bovendien zijn we overtuigd dat deze "go-it-alone-strategie" maximaal voordeel oplevert voor het bedrijf en zijn aandeelhouders. In afwachting van de potentiële lancering van microplasmine zal 2010 een cruciaal jaar zijn voor het bedrijf, aangezien we zullen starten met de uitbouw van onze eigen commerciële structuur.

ThromboGenics heeft goede vooruitgang geboekt in de eindfase van de klinische ontwikkeling van microplasmine. We hebben het MIVI-TRUST Fase III-programma uit eigen middelen gefinancierd en voor beide studies is de rekrutering van de patiënten eerder dan gepland gefinaliseerd. Deze studies hebben eenvoudige en duidelijke eindpunten, die tevens eenvoudig meetbaar zijn door gebruik van optische coherentie tomografie (OCT) beelden. Gezien deze duidelijke eindpunten en de positieve Fase II-resultaten die we al hebben gegenereerd, hebben we er alle vertrouwen in dat het MIVI-TRUST-programma gegevens zal opleveren die we nodig hebben voor de registratie bij de regelgevende overheden in de VS en Europa in de tweede helft van 2011.



“Microplasmine geeft ons de mogelijkheid om de behandeling van verscheidene netvlies-aandoeningen drastisch te wijzigen. Het potentieel om vitreomaculaire adhesie te behandelen zonder chirurgische ingreep, heeft tal van voordelen voor patiënten die lijden aan ernstige oftalmologische aandoeningen.”

Prof. Dr. Peter Stalmans

⁴ Akiba J, Arzabe CW, Trempe CL. "Posterior vitreous detachment and neovascularization in diabetic retinopathy", *Ophthalmology*, 1990;97,(7):889-91.

Krebs I, Brannath W, Glittenberg C, Zeiler F, Sebog J, Binder S. "Posterior Vitreomacular Adhesion: A Potential Risk Factor for Exudative Age-Related Macular Degeneration?" *American Journal of Ophthalmology*, 2007, Nov; 144(5):741-746. Epub 2007 Sep 20.

Mojana F, Cheng L, Bartsch DU, Silva GA, Kozak I, Nigam N, Freeman WR. "The role of abnormal vitreomacular adhesion in age-related macular degeneration: spectral optical coherence tomography and surgical results" *American Journal of Ophthalmology*, 2008 Aug; 146(2):218-227. Epub 2008 Jun 6.

⁵ CDC (Centres for Diseases Control and Prevention), 2009

In termen van commercialisering zijn we ervan overtuigd dat we met een relatief klein verkoopteam en een gerichte gefaseerde commercialisatiestrategie, de belangrijkste potentiële gebruikers van microplasmine kunnen bereiken.

Er wordt verwacht dat de markt in de VS en in Europa benaderd kan worden door een gespecialiseerd verkoopteam van 40-50 personen. Dit verkoopteam zou zich aanvankelijk richten op chirurgische retinaspecialisten; de eerste belangrijke doelgroep voor microplasmine. Men schat dat er in de VS ongeveer 1.500 tot 2.000 retinaspecialisten zijn en dat dit aantal in Europa ongeveer 1.500 bedraagt. Voor het verkoopteam van ThromboGenics is dit dus een relatief kleine en gemakkelijk te bereiken doelgroep.

Retinaspecialisten hebben toegang tot bijna alle patiënten die momenteel een vitrectomie ondergaan. Gezien hun enorme ervaring in dit specifiek domein van oogziekten heeft ThromboGenics er vertrouwen in dat het de retina-chirurgen kan overtuigen van de interessante voordelen van microplasmine.

Deze voordelen omvatten de mogelijkheid van deze éénmalige injectie om bepaalde patiënten zonder chirurgische ingreep te behandelen, en bij patiënten die een dergelijke ingreep wel nodig hebben, de operatie gemakkelijker te laten verlopen.

Op langere termijn verwachten we dat oftalmologen in toenemende mate toegang zullen hebben tot de OCT-apparatuur die nodig is voor de nauwkeurige diagnose van VMA en andere belangrijke ziekten aan de achterkant van het oog.

ThromboGenics werkt niet alleen aan ontwikkeling en commerciële activiteiten van microplasmine, maar momenteel ook aan de productieplannen voor het product. Hiermee willen we garanderen dat we een optimale supply chain op punt hebben vooraleer het product gelanceerd wordt.

Er werd al veel vooruitgang geboekt bij het organiseren van de supply chain van microplasmine, met een externe productie-organisatie die aanzienlijke ervaring heeft in het produceren van bulkbiologicals en met een externe productie-organisatie die het finale product voor commercialisering zal afleveren. De verwachting is dat de eerste van deze commerciële loten van microplasmine aan het eind van het eerste kwartaal van 2010 beschikbaar zullen zijn. Deze zullen gebruikt worden voor stabiliteitstesten.

Gezien de algemene vooruitgang die het bedrijf de laatste twaalf maanden heeft geboekt, bevindt ThromboGenics zich nu in een goede positie om microplasmine succesvol op de markt te brengen en te commercialiseren.

Beslissende Fase III-studie programma met microplasmine (MIVI-TRUST)

Een cruciale mijlpaal voor ThromboGenics in 2009 was de start van het Fase III-klinische studieprogramma met microplasmine. Dit programma wordt MIVI-TRUST genoemd (Microplasma for IntraVitreous Injection - Traction Release without Surgical Treatment). Het omvat twee klinische studies, waarvan één wordt uitgevoerd in de Verenigde Staten (TG-MV-006 trial) en één in Europa en de VS (TG-MV-007 studie). Beide MIVI-TRUST-studies zijn multicenter, gerandomiseerd, placebogecontroleerd en dubbelblind en evalueren de toediening van 125 µg microplasmine versus placebo bij de intravitreale behandeling van patiënten met focale vitreomaculaire adhesie.

Het programma kende een uitstekende vooruitgang: voor de TG-MV-006 studie werd in september 2009 de rekrutering succesvol afgerond, voor de TG-MV-007 studie in december 2009. De twee studies rekruteerden eerder dan gepland in totaal 652 patiënten. Men verwacht dat de resultaten van de eerste Fase III-studie met microplasmine, de TG-MV-006 studie, gepresenteerd zullen worden in het tweede kwartaal van 2010 en de resultaten van de TG-MV-007 studie in het derde kwartaal van 2010.

Het primaire eindpunt van beide MIVI-TRUST-studies is het oplossen van focale vitreomaculaire adhesie na één maand, zonder dat een chirurgische ingreep noodzakelijk is. Dit anatomische eindpunt is zeer duidelijk en wordt gemeten en vastgelegd door gebruik te maken van optische coherentie tomografie (OCT). OCT levert duidelijke beelden op van het loskomen van het glasvocht van het netvlies. Het is een heel gevoelige en specifieke methode voor de detectie van het opheffen van focale vitreomaculaire adhesie. (Zie casusstudie op bladzijde 19.) Het voordeel van zo'n duidelijk en gemakkelijk te meten eindpunt is dat het ThromboGenics in staat zal stellen de regulerende overheden te laten zien hoe effectief microplasmine is bij het oplossen van VMA, dat bij diverse oogziekten betrokken is. Het eindpunt komt tevens overeen met dat van de Fase II-klinische studies met microplasmine, waardoor het een overvloed aan gegevens verschaft over microplasmine bij de behandeling van ziekten aan de achterkant van het oog.

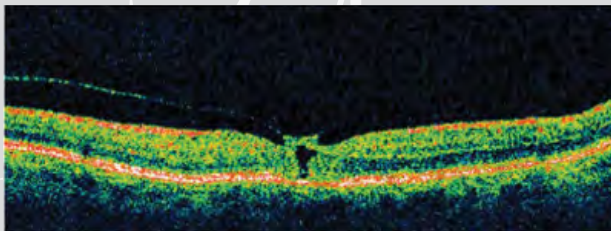
Behalve het primaire eindpunt zullen de Fase III-studies ook bijkomende analyses maken in verband met de werkzaamheid, met inbegrip van gezichtscherpte, en de veiligheid op verschillende tijdstippen over een periode van zes maanden.

Het Belang van het gebruik van OCT technologie

Deze casusstudie is opnieuw een voorbeeld van het potentieel van microplasmine om VMA zonder chirurgische ingreep op te lossen. Het optische coherentie tomografie (OCT) beeld (afbeelding 3.a) toont de focale

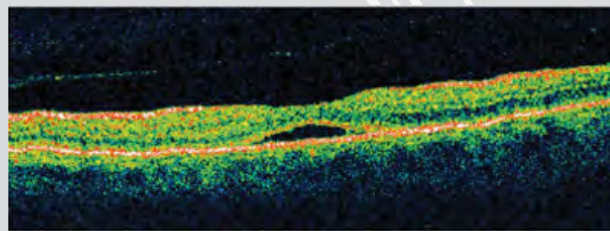
vitreomaculaire adhesie met ernstige tractie aan de macula van de patiënt, leidend tot aanzienlijke verslechtering van het gezichtsvermogen (gezichtsscherpte 20/63). Binnen 7 dagen na injectie met microplasmine was

de vitreomaculaire adhesie verholpen. Na 6 maanden was de gezichtscherpte van de patiënt verbeterd tot meer dan 20/25 en de OCT toonde aan dat het netvlies weer helemaal normaal was.



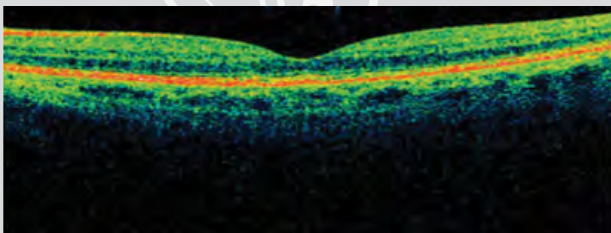
3.a Basislijn/ vóór injectie

OCT-beeld van vitreomaculaire adhesie en bijkomende ernstige vervorming van het netvlies.



3.b Een week na injectie met microplasmine toont de

OCT de opheffing van vitreomaculaire adhesie en bijkomende ernstige vervorming van het netvlies.



3.c 6 maanden na injectie met microplasmine toont de

OCT een volledig normale netvlies-morfologie.

Bemoedigende resultaten met microplasmine tot op heden

Het vertrouwen van ThromboGenics in de potentiële klinische voordelen van microplasmine en het besluit dit unieke product verder te onderzoeken in Fase III-studies komt voort uit veelbelovende Fase II-resultaten. Gegevens van deze studies benadrukken het mogelijks interessante profiel van microplasmine in de oftalmologie. Bovendien is hieruit duidelijk gebleken dat de niet-chirurgische behandeling van een aantal aandoeningen aan de achterkant van het oog door een éénmalige injectie van microplasmine in een artspraktijk realiteit zou kunnen worden. De resultaten van deze studies vormen het bewijs dat een farmacologische behandeling mogelijk is voor een aantal aandoeningen waarvoor anders ingrijpende oogchirurgie nodig zou zijn geweest.

Resultaten van de Fase II, die in 2008 bekend werden gemaakt, bevestigden het positieve effect van een behandeling met microplasmine bij patiënten die werden gevolgd gedurende een periode van 6 maanden na behandeling. In deze studie constateerde men bij 11 van de 25, of 44%, van de met microplasmine (125 µg) behandelde patiënten een opheffing van hun vitreomaculaire tractie (met inbegrip van het sluiten van een maculair gaatje in 2 van de 4 gevallen) zonder dat vitrectomie nodig was. De studie was een schijninjectie-gecontroleerde studie waarbij patiënten een placebo, 75 µg of 125 µg microplasmine kregen toegediend.

Na deze bemoedigende resultaten startte ThromboGenics de MIVI III-studie ter evaluatie van de veiligheid en de doeltreffendheid van microplasmine bij patiënten voor wie een vitrectomie was gepland. Dit was een Fase IIb, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie waarbij drie dosissen microplasmine (25, 75 en 125 µg) werden geëvalueerd in vergelijking met placebo bij 125 patiënten. De studie toonde aan dat de optimale dosis microplasmine (125 µg) in staat was om de onderliggende aandoening te genezen bij ongeveer 30% van de patiënten, zonder dat een chirurgische ingreep nodig was.

De gezichtsscherpte van alle bij deze studie betrokken patiënten werd ook gemeten op dag 35 na de injectie met microplasmine of placebo, ongeacht of ze een vitrectomie moesten ondergaan of niet. Bij de patiënten die de 125 µg dosis microplasmine hadden gekregen, was het gezichtsvermogen binnen de eerste maand van de behandeling aanzienlijk verbeterd.

Verdere resultaten van dit onderzoek, met inbegrip van de resultaten van zes maanden opvolging, werden in november 2008 voorgesteld aan de American Academy of Ophthalmology in Atlanta, VS. Deze resultaten toonden aan dat bij alle patiënten in de studie bij wie na één maand de vitreomaculaire tractie of het maculaire gaatje verdween zonder chirurgische ingreep, er geen nieuwe verkleving of maculair gaatje optrad gedurende de periode van zes maanden opvolging.

“De resultaten van deze studie benadrukken het potentiële gunstige profiel van microplasmine in de oftalmologie. Er werd aangetoond dat de behandeling van een reeks aandoeningen aan de achterkant van het oog via een éénmalige toediening een chirurgische ingreep kan vermijden.”





De verbetering van het gezichtsvermogen van patiënten, die zonder een chirurgische ingreep te ondergaan, met succes behandeld werden met microplasmine, is bovendien minstens even goed als de resultaten bij patiënten die een chirurgische vitrectomie moesten ondergaan om hun onderliggende oogziekte te behandelen. Deze resultaten benadrukken de positieve eigenschappen van microplasmine als een potentieel veilige, effectieve, niet-chirurgische, éénmalige behandeling die de manier waarop we ziekten aan de achterkant van het oog behandelen ingrijpend zou kunnen veranderen. Dit gezien de sterk gereduceerde neveneffecten en kosten in vergelijking met vitrectomie.

De MIVI III-studie was tevens het onderwerp van een artikel gepubliceerd in *Ophthalmology* van de American Academy of Ophthalmology, een toonaangevend tijdschrift voor vitreoretinale geneeskunde. Het artikel had als titel "A Placebo-Controlled Trial of Microplasma Intravitreal Injection to Facilitate Posterior Vitreous Detachment Before Vitrectomy".⁶

Deze publicatie zal belangrijk zijn om de oftalmologische wereld te laten kennismaken met het potentieel van microplasmine.

Andere studies met microplasmine

ThromboGenics blijft zich verder inzetten om bijkomende data te genereren met microplasmine bij oftalmologische aandoeningen via een aantal aanvullende Fase II-klinische studies bij patiënten met diabetische retinopathie (DR) en leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD). Dit zijn twee zeer belangrijke en ernstige aandoeningen met significante doelgroepen en met een duidelijke medische behoefte.

Diabetische Retinopathie

In oktober 2009 kondigde ThromboGenics de resultaten aan van de Fase IIa-studie ter evaluatie van microplasmine bij de behandeling van diabetisch maculair oedeem (MIVI II DME). **De studie werd uitgevoerd als eerste stap in de evaluatie van microplasmine bij diabetespatiënten, een groep die vatbaarder is voor oogziekten, in het bijzonder diabetische retinopathie (DR).**

⁶ "A Placebo-Controlled Trial of Microplasma Intravitreal Injection to Facilitate Posterior Vitreous Detachment Before Vitrectomy," Matthew S. Benz, MD, Kirk H. Packo, MD, Victor Gonzalez, MD, Stephen Pakola, MD, Donna Bezner, Julia A. Haller, MD, Steven D. Schwartz, MD, *Ophthalmology*,



De MIMI II DME-studie was een Fase IIa, gerandomiseerde, dubbelblinde, schijninjectie-gecontroleerde klinische studie, waarbij de veiligheid en de initiële werkzaamheid van een intravitale injectie met stijgende dosissen microplasmine werd geëvalueerd voor de behandeling van patiënten die lijden aan diabetisch maculair oedeem, een bepaalde vorm van diabetische retinopathie. Voor deze studie werden in Europa 51 patiënten gerekruteerd.

Het eindpunt voor de evaluatie van de werkzaamheid van deze studie was het aantonen dat microplasmine het glasvocht van het netvlies kan scheiden.

De patiënten die voor deze studie werden gerekruteerd hadden DME in een vergevorderd stadium, wat aangetoond werd door voorafgaande lasertherapie bij 76% van de patiënten behandeld met microplasmine. Eerdere studies bij

patiënten met een vergevorderde vorm van de ziekte hebben aangetoond dat de verkleving tussen het glasvocht en het netvlies meestal beduidend sterker is, wat vastgesteld wordt gedurende de vitrectomie. Deze sterke verkleving maakt het moeilijker om het glasvocht van het netvlies los te maken bij patiënten met gevorderde DME.

De Fase IIa-studie toonde aan dat binnen drie dagen na de injectie met microplasmine een totale scheiding van het glasvocht van het netvlies werd bereikt bij 2 van de 15 patiënten uit de groep die behandeld werden met de hoogste dosis van 125 µg. Het was bovendien bemoedigend dat op dag 28 bij 2 op de 15 patiënten uit de groep met de dosis van 75 µg dezelfde resultaten vastgesteld werden.

“Recent onderzoek dat VMA linkt aan een slechtere prognose voor patiënten die lijden aan diabetische retinopathie of exudatieve (natte) LMD, heeft ons ertoe aangezet onze eerste klinische studies voor deze indicaties te starten.”

Steve Pakola, MD, Chief Medical Officer



De resultaten van deze studie zijn bemoedigend en tonen aan dat microplasmine in staat is om een opheffing van de vitreomaculaire adhesie te bewerkstelligen bij een aantal DME-patiënten, een patiëntenpopulatie waarbij de verkleving veel sterker is. Deze resultaten op het gebied van werkzaamheid, in combinatie met het uitstekende veiligheidsprofiel, wijzen erop dat verdere studies bij diabetische patiënten gerechtvaardigd zijn.

ThromboGenics zal deze gegevens en de resultaten van de Fase III ITG-MV-006-studie, die een significante hoeveelheid extra gegevens zal opleveren, benutten voor het verfijnen van de ontwikkelingsplannen voor microplasmine bij patiënten met diabetische retinopathie.

Leeftijdsgebonden maculadegeneratie

In december 2009 kondigde ThromboGenics de start aan van een Fase II-studie met microplasmine voor de behandeling van exudatieve (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD). Onregelmatigheden in het

vitreomaculaire gedeelte (tussen glasvocht en macula) spelen een rol bij natte LMD. Recente publicaties hebben aangetoond dat ongeveer één derde van de LMD-patiënten focale vitreomaculaire adhesie vertoont en dat deze verkleving voorkomt op dezelfde plaats als de natte LMD-pathologie⁷.

De MIVI 5 (Microplasmine voor IntraVitreal Injectie) studie is een Fase II, gerandomiseerde, dubbelblinde en schijninjectie-gecontroleerde studie met microplasmine bij intravitreal injectie (125 µg) voor de behandeling van focale vitreomaculaire adhesie (scheiding van het glasvocht van het netvlies) bij patiënten met exudatieve (natte) LMD. In deze studie zullen ongeveer 100 patiënten worden opgenomen, verdeeld over een 20-tal centra in vijf Europese landen. Het primaire eindpunt van de studie is de opheffing van vitreomaculaire adhesie zonder chirurgische ingreep, gedefinieerd als de scheiding van het glasvocht van het netvlies na 28 dagen. Dit eindpunt zal beoordeeld worden door het Central Reading Center gebaseerd op optische coherentie tomografie (OCT) beelden. Verdere analyses betreffende de werkzaamheid en veiligheid zullen eveneens over een periode van één jaar uitgevoerd worden.

⁷ Robison CD et al, 2009; Mojana J et al, 2008; Krebs I et al, 2007



Microplasmine – een innovatief product klaar voor succes in de groeiende markt voor oftalmologische geneesmiddelen

ThromboGenics heeft er alle vertrouwen in dat microplasmine het potentieel heeft een waardevolle bijdrage te leveren aan de behandeling van een aantal ernstige oogziekten, waarbij vitreomaculaire adhesie (VMA) de eerste zal zijn.

Onze klinische studies hebben tot nu toe uitgewezen dat microplasmine in staat is om VMA te verhelpen bij ongeveer 30% van de patiënten, zodat ze niet langer een ingrijpende chirurgische ingreep hoeven te ondergaan. Deze studies hebben eveneens aangetoond dat deze patiënten een belangrijke verbetering van het gezichtsvermogen kenden, wat hun levenskwaliteit drastisch verbetert.

Wij hebben er vertrouwen in dat de Fase III-studies die we momenteel uitvoeren bij patiënten met VMA, deze belangrijke eerder vastgestelde resultaten zullen bevestigen, wanneer deze midden 2010 gepresenteerd zullen worden.

Gezien deze veelbelovende eigenschappen van microplasmine en de duidelijk gedefinieerde gebruikersgroep van chirurgische en medische retinaspecialisten, is ThromboGenics van plan het product zelf te commercialiseren. De commerciële plannen voor het product worden momenteel uitgewerkt en we verwachten dat microplasmine, eens op de markt, een belangrijke bijdrage zal leveren tot de behandeling van ziekten van het netvlies.

Een veelbelovende pijplijn naast microplasmine

Behalve microplasmine, het innovatieve hoofdproduct van ThromboGenics, heeft het bedrijf nog meerdere producten in zijn pijplijn, waaronder twee interessante klinische ontwikkelingsprojecten: TB-402, een innovatief langwerkend anti-stollingsmiddel, en TB-403, het unieke middel tegen kanker dat aan Roche werd gelicentieerd. ThromboGenics vertrouwt erop dat het aanzienlijke meerwaarde zal kunnen blijven genereren voor zijn aandeelhouders. De twee veelbelovende antilichamen, die in samenwerking met het Zweedse biotech bedrijf Biolnvent zijn ontwikkeld, staan hiervoor garant.

TB-402 – Een potentieel belangrijke nieuwe speler op de markt van anti-stollingsmiddelen

TB-402 beschikt over het potentieel om een zeer interessante nieuwkomer te worden op de markt van de anti-stollingsmiddelen. Het is een innovatief recombinant humaan monoklonaal antilichaam dat Factor VIII, een belangrijke component van de bloedstollingcascade, gedeeltelijk remt. ThromboGenics heeft de intentie om TB-402 post-Fase II uit te licentiëren aan een partner die de omvang en financiële middelen heeft om de klinische ontwikkeling van TB-402 in het laatste stadium af te ronden en garant te staan voor de succesvolle commercialisering ervan. Deze strategie wordt bepaald door enerzijds de enorme markt waarop TB-402 zich richt en anderzijds de hoge kosten van de Fase III klinische studies nodig om goedkeuring te verkrijgen.

Van de innovatieve werking van TB-402 wordt verwacht dat het het risico op ongewenste bloedingen en de noodzaak om de patiënt intensief te volgen zal verkleinen. Dit zijn de twee voornaamste nadelen van de huidige anti-stollingstherapie. Bovendien is TB-402 een middel met lange werking, enkele weken zelfs, wat betekent dat bij patiënten die chirurgie dienen te ondergaan slechts één dosis wordt toegediend om de ontwikkeling van diepe veneuze trombose (DVT) te voorkomen. Dit zou een aantrekkelijke optie zijn, aangezien alle huidige anti-stollingsbehandelingen een dagelijkse toediening vereisen en

dit gedurende een aantal weken. Belangrijk is dat de effecten van TB-402 omkeerbaar zijn met Factor VIII. Dit betekent dat patiënten aan wie TB-402 werd toegediend, indien nodig nog een chirurgische ingreep kunnen ondergaan.

Uit klinische en preklinische studies is reeds gebleken dat TB-402 unieke eigenschappen heeft die belangrijke voordelen kunnen bieden bij het voorkomen van ernstige stollingsaandoeningen, waaronder DVT, postoperatief (bijv. na knie- of heupvervangende chirurgie) en bij atriale fibrillatie.

Een duidelijke behoefte aan innovatieve producten in de markt van anti-stollingsmiddelen

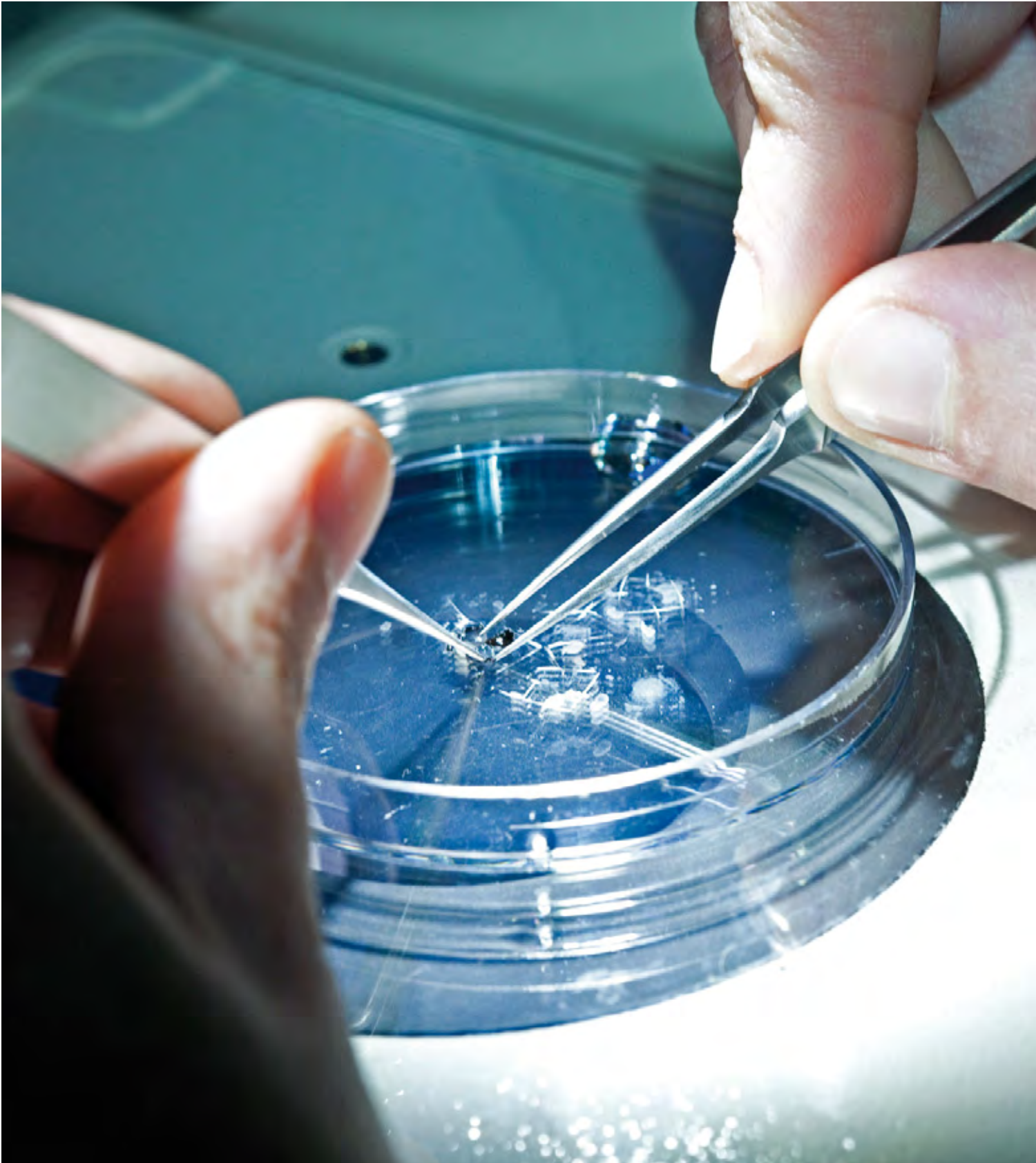
De markt van anti-stollingsmiddelen is op vandaag wereldwijd goed voor een jaarlijkse omzet van meer dan 5 miljard dollar. De markt wordt momenteel voornamelijk opgesplitst tussen de orale behandeling met warfarine en de behandeling met het injecteerbare heparine. Aan deze behandelingen zijn echter een aantal nadelen verbonden.

Warfarine is het meest voorgeschreven orale anti-stollingsmiddel op de markt, goed voor een jaarlijks verkoopcijfer van ongeveer 500 miljoen dollar⁸. De behandeling met warfarine gaat echter met aanzienlijke problemen gepaard. Het geneesmiddel kent talrijke interacties met andere geneesmiddelen evenals vaak voorkomende interacties met voedsel wat dikwijls gepaard gaat met een onvoorspelbare reactie op de dosis. Dit betekent dat patiënten die warfarine toegediend krijgen, voortdurend opgevolgd moeten worden, wat hoge kosten met zich brengt en onpraktisch is. Daarnaast kent warfarine ook veel neveneffecten. Het belangrijkste daarvan is dat het ernstige bloedingen kan veroorzaken.

Lovenox (enoxaparine) van Sanofi-Aventis is een product dat de heparine-markt domineert. In 2009 was het goed voor een verkoopcijfer van 3 miljard dollar⁹. Lovenox kent ook een aantal nadelen, waaronder het feit dat het

⁸ Retail perspective and provider perspective audit. Plymouth Meeting, Pa: IMS America, 1998.

⁹ Sanofi-aventis 2009 results presentation.





dagelijks ingespoten dient te worden, dus niet ideaal voor de patiënt. Het kan tevens spontane bloedingen veroorzaken. De huidige ontwikkelingen op het gebied van anti-stollingsmiddelen richten zich voornamelijk op orale geneesmiddelen, in het bijzonder Factor Xa remmers. Hiervan wordt verwacht dat ze bij de behandeling met anti-stollingsmiddelen een belangrijke plaats zullen innemen. Hoewel deze producten oraal worden toegediend, gaan ze nog steeds met een aantal nadelen gepaard, waaronder frequente toediening en het feit dat de werking niet omkeerbaar is. Niettegenstaande het feit dat TB-402 pas na de introductie van de nieuwe orale Factor Xa-geneesmiddelen op de markt zal komen, verwacht men toch dat het een belangrijke rol zal kunnen spelen op de markt van de anti-stollingsmiddelen. Dit is te danken aan de langdurig werkende eigenschappen van TB-402. Een éénmalige dosis zorgt tot één maand na toediening voor veilige anti-stolling; dit biedt dus bijkomende voordelen. Het zou mogelijk ook kunnen bijdragen tot het verbeteren van de therapietrouw van de patiënten, meestal senioren, de voornaamste gebruikers van anti-stollingsmiddelen.

Gezien de huidige marktsituatie is de innovatieve werking van TB-402 veelbelovend.

TB-402 – Diepe veneuze trombose

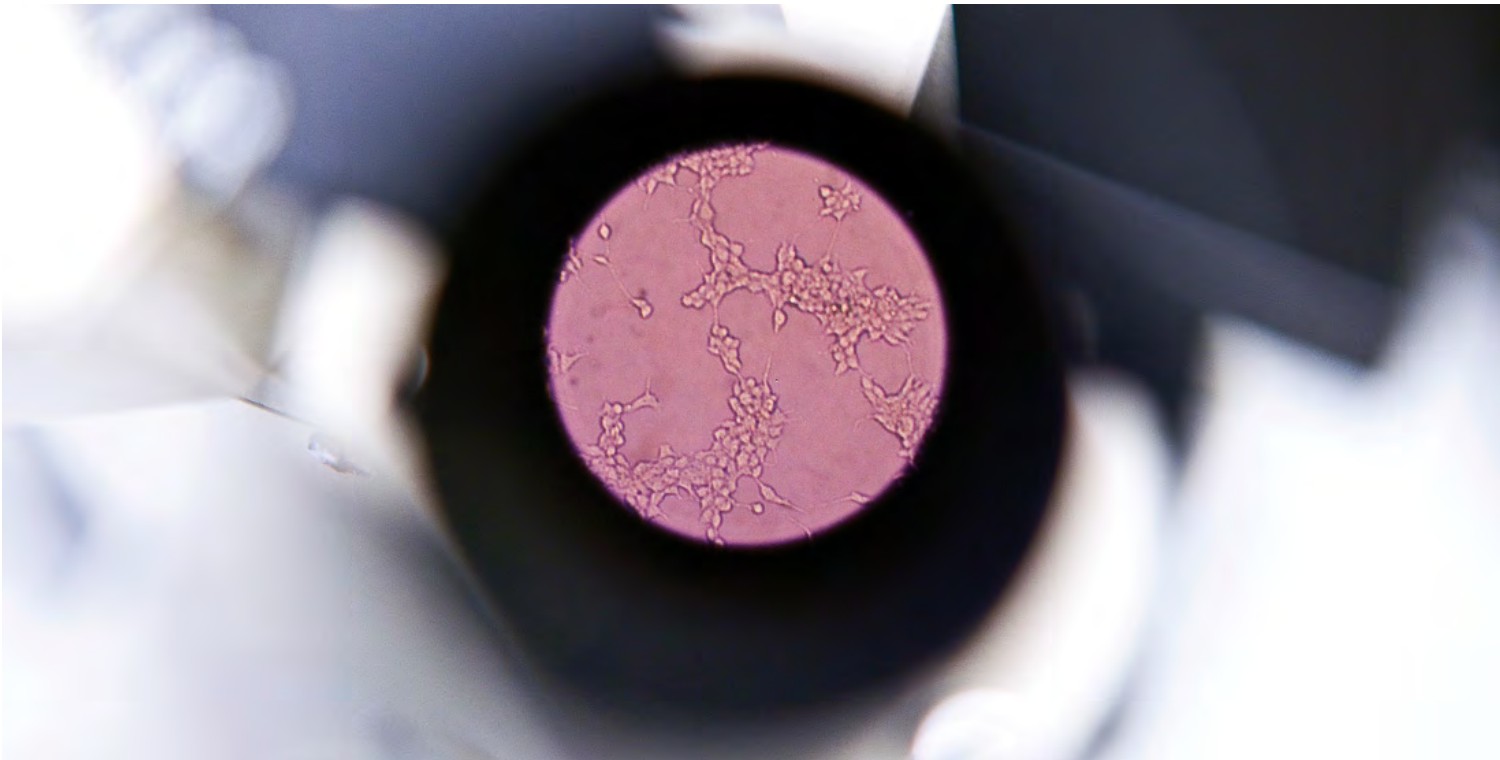
In februari 2009 startte ThromboGenics een Fase II-studie met TB-402 voor de profylaxis van diepe veneuze trombose (DVT) na orthopedische chirurgie. In deze studie werd de rekrutering van 315 patiënten afgerond in oktober 2009, eerder dan gepland.

DVT ontstaat wanneer zich in een diepe ader, meestal in het onderbeen, een bloedklonter vormt. Zoals de "Surgeon General" in de Verenigde Staten in een "Call to Action" in 2008 reeds benadrukte, wordt DVT als een ernstig algemeen gezondheidsprobleem beschouwd. Men schat dat alleen al in de VS elk jaar meer dan 350.000 personen door DVT of door longembolie worden getroffen. Bovendien zouden DVT en longembolie samen in de VS alleen al voor meer dan 100.000 sterfgevallen per jaar verantwoordelijk zijn¹⁰.

Patiënten die heup- of kniechirurgie ondergaan, lopen bijzonder risico op het ontwikkelen van DVT, zodat alle patiënten profylactisch met anti-stollingsmiddelen worden behandeld om het risico op vorming van bloedklonters te verkleinen. Erg belangrijk is tevens dat het marktpotentieel voor TB-402 groot is en nog steeds groeit. Geschat wordt dat, als de huidige trend zich voortzet, tegen 2015 in de VS 1,4 miljoen patiënten een ingreep voor knieprothese en 600.000 patiënten een ingreep voor heupprothese zullen ondergaan¹¹.

¹⁰ "The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism," September 15, 2008, p. 1.

¹¹ "Changes in Surgical Loads and Economic Burden of Hip and Knee Replacements in the US: 1997-2004," Sunny Kim, *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*, April 15, 2008; 59:4, pp. 481-488.



“Er is een duidelijke behoefte aan innovatieve producten in de markt van anti-stollingsgeneesmiddelen en de resultaten van onze klinische studies tonen aan dat het langwerkend anti-stollingsmiddel, TB-402, een goed product is met weinig nevenwerkingen.” Prof. Dr. Peter Verhamme

De Fase II-studie met TB-402 is een actieve (enoxaparine-) gecontroleerde, multi-center, prospectieve, gerandomiseerde, open-label studie waarbij stijgende dosissen TB-402 worden geëvalueerd voor de profylaxe van DVT na kniechirurgie. De studie evalueert drie verschillende dosissen TB-402 (0,3; 0,6 en 1,2 mg/ kg), die elk als een éénmalige intraveneuze bolusinjectie worden toegediend na knieprotheseschirurgie, verdeeld over 30 centra, voornamelijk in Europa. Het doel van de studie is de veiligheid en de werkzaamheid van de drie stijgende dosissen TB-402 te evalueren. Het wordt verwacht dat de resultaten van deze studie in het tweede kwartaal van 2010 gepresenteerd zullen worden.

ThromboGenics is van mening dat TB-402 door zijn innovatief profiel een belangrijke nieuwkomer zal zijn op de markt van anti-stollingsmiddelen. Door het aanzienlijke marktpotentieel voor TB-402 en de inspanningen die nodig

zullen zijn om de potentiële voorschrijvers van TB-402 te bereiken, heeft ThromboGenics de intentie om een partner te zoeken die de verdere ontwikkeling in de volgende fase van dit veelbelovende nieuwe geneesmiddel zal voortzetten om het nadien te commercialiseren.

TB-402 - Atriale Fibrillatie

Een mogelijk ander toepassingsgebied waarvoor TB-402 een aanzienlijk potentieel bestaat, is dat van de atriale fibrillatie (AF). AF is een hartaritmie die ontstaat doordat de bovenste hartkamers onregelmatig kloppen. Dit kan ertoe leiden dat het bloed niet volledig uit het hart wordt gepompt, waardoor er bloedklonters ontstaan. Deze bloedklonters kunnen mogelijk een beroerte veroorzaken als ze



migreren naar de slagaders die de hersenen van bloed voorzien. AF komt steeds vaker voor bij oudere patiënten. Ongeveer zeven miljoen mensen in Europa en de Verenigde Staten krijgen er mee te maken. De innovatieve anti-stollingseigenschappen van TB-402 zouden dus een veelbelovende behandeling kunnen zijn ter voorkoming van beroertes bij AF-patiënten.

TB-403 – Onze “Licentieovereenkomst van het Jaar” blijft positieve resultaten opleveren

In november 2009 ontvingen ThromboGenics en zijn ontwikkelingspartner Biolnvent de onderscheiding voor “Licentieovereenkomst van het Jaar” bij de Scrip Awards voor het afsluiten van een licentieovereenkomst met Roche voor het unieke middel tegen kanker TB-403 (anti-PIGF). TB-403 is mogelijk een potentiële doorbraak in de behandeling van kanker. Dit steunt op het potentieel van TB-403 om selectief de vorming van de nieuwe bloedvaten te remmen die nodig zijn voor de groei van kankerweefsel. Deze onderscheiding erkent de prestatie van beide ondernemingen in het afsluiten van een licentieovereenkomst, die zowel financiële als strategische voordelen biedt voor alle betrokken partijen.

TB-403 wordt beschouwd als een veelbelovend nieuw middel tegen kanker en dit door zijn innovatieve werking. Wetenschappers onderkennen reeds geruime tijd de voordelen van angiogeneseremmers voor het reduceren van de groei van tumoren. Maar de huidige producten remmen zowel de groei en de vorming van nieuwe bloedvaten af in kankerweefsel als in gezond weefsel. Hun therapeutisch potentieel wordt dan ook belemmerd door nevenwerkingen. TB-403 remt de groei van nieuwe bloedvaten in kankerweefsel zonder effect op het gezonde weefsel.

Na de ondertekening van de overeenkomst met Roche ontvingen ThromboGenics en zijn ontwikkelingspartner Biolnvent in juni 2008 een voorafbetaling van 50 miljoen euro. De overeenkomst bepaalt tevens inkomsten tot 450 miljoen euro aan mijlpaalbetalingen en de ontvangst van dubbelcijfer royalty's op de toekomstige verkoop. ThromboGenics en zijn partner hebben in februari 2009 reeds een betaling van 5 miljoen euro ontvangen voor de succesvolle overdracht van technologie. Bij het ondertekenen van de overeenkomst nam Roche tevens de verantwoordelijkheid over voor alle toekomstige ontwikkelingskosten voor TB-403. ThromboGenics, dat TB-403 heeft ontdekt, zal 60% van alle opbrengsten van de Roche-overeenkomst ontvangen.

TB-403 is een gehumaniseerd monokonaal antilichaam tegen placentale groei-factor (PIGF) dat de vorming van nieuwe bloedvaten in vaste tumoren blokkeert (anti-PIGF). Door de vorming van nieuwe bloedvaten te blokkeren (anti-angiogenese) heeft TB-403 het potentieel om de groei en de verspreiding van kankercellen te reduceren.

Succesvolle beëindiging Fase I

In november 2009 kondigde ThromboGenics resultaten aan in de Fase I studie met TB-403 bij patiënten met vergevorderde vaste tumoren. De resultaten werden in november 2009 voorgesteld op de AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics in Boston, VS. TB-403 werd goed verdragen en er werd geen dosisgerelateerde toxiciteit gerapporteerd. Deze gegevens ondersteunen het verder onderzoek en de verdere ontwikkeling van TB-403.

De multi-center studie met toenemende dosissen werd uitgevoerd bij 23 patiënten met als doel zowel de maximale verdraagbare dosis als de veiligheid van TB-403 te evalueren bij patiënten met vergevorderde vaste tumoren. TB-403 werd goed verdragen en er werd geen dosisgerelateerde toxiciteit vastgesteld bij een dosis tot 10 mg/kg per week en een dosis tot 30 mg/kg per drie weken. In deze groep patiënten met vergevorderde vaste tumoren werd een stabilisering van de ziekte vastgesteld bij 6 van de 23 patiënten. Bij twee patiënten die wekelijks met 5 mg/kg TB-403 werden behandeld, bleef hun ziekte ongeveer 12 maanden stabiel.

De verdere klinische studies met TB-403 voor een aantal vormen van kanker zullen waarschijnlijk in 2010 beginnen. De start van deze studies zal verdere mijlpaalvergoedingen van Roche genereren. ThromboGenics en Biolnvent hebben in samenwerking met Roche een “Joint Steering Committee” opgericht om toezicht te houden op de toekomstige onderzoeks- en ontwikkelingsactiviteiten voor TB-403.



“De innovatieve werking van TB-403 wekte sinds de start van de ontwikkeling erg veel belangstelling en ik ben ervan overtuigd dat dit product een nieuw tijdperk aankondigt in de behandeling kanker.”

Prof. Dr. Peter Carmeliet

O&O – De ontwikkeling van innovatieve producten

Het succes van ThromboGenics is gebaseerd op het feit dat het toegang heeft tot baanbrekend onderzoek en deze moleculen verder kan ontwikkelen tot kandidaat-geneesmiddelen die zich voornamelijk richten op domeinen waar een grote medische behoefte bestaat.

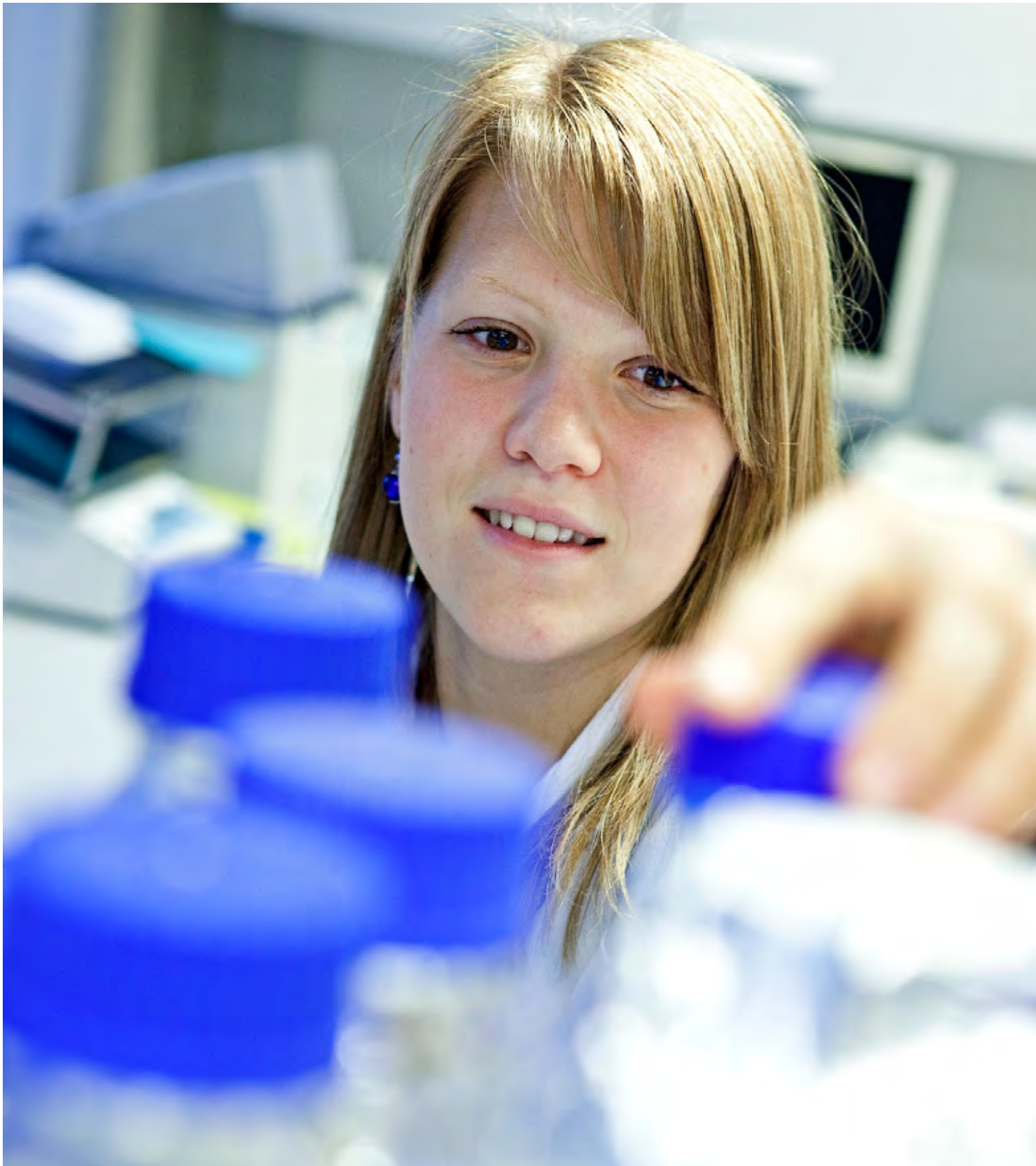
ThromboGenics beschikt vanaf de oprichting over een sterk netwerk van potentiële partners, zowel in België als internationaal, zodat het toegang heeft tot innovatieve wetenschap en technologie nodig om aanzienlijke meerwaarde te creëren voor zijn aandeelhouders. Producten die momenteel deel uitmaken van de klinische ontwikkelingspijplijn vinden hun oorsprong in Belgische topinstellingen zoals de K.U.Leuven en het Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB).

De missie van ThromboGenics blijft erop gericht zijn portfolio van innovatieve geneesmiddelen verder uit te bouwen, gebaseerd op de expertise van zijn medewerkers. Deze expertise zal ThromboGenics in staat stellen

zijn nieuwe producten te introduceren en verdere waarde te creëren in een reeks van behandelingen, waaronder de behandeling van oogziekten. Een belangrijke doelstelling die in 2009 werd behaald, is de toegenomen capaciteit in de onderzoekslaboratoria tengevolge van de verhuizing naar de nieuwe locatie in de Leuvense “Bio-Incubator”. Een essentieel onderdeel in de ontwikkeling van de onderneming is de rekrutering van experts, voornamelijk afkomstig uit de biotechnologie en de grote farmaceutische bedrijven.

Onze wetenschappers werken samen met toonaangevende universiteiten zodat er een selectie gemaakt kan worden uit de meest interessante veelbelovende technologieën en ideeën. ThromboGenics heeft er vertrouwen in dat deze investeringen zijn groei zullen bevorderen en de ontwikkeling van nieuwe kandidaat-geneesmiddelen zal versnellen.

“ThromboGenics blijft geëngageerd om zijn portfolio van innovatieve geneesmiddelen verder uit te bouwen en dit gebaseerd op de kennis en de capaciteiten van zijn medewerkers.”



Het Thromb



oGenics team



“Het uitbouwen van een nieuwe geïntegreerde biofarmaceutische onderneming is een fantastische uitdaging. De sterke wil om dit doel te bereiken vinden we terug in de positieve dynamiek en de professionele aanpak van het ganse ThromboGenics team.”

Laurence Raemdonck -
Head of Human Resources

Het ThromboGenics team

Bouwen aan een succesvolle onderneming

De aanzienlijke vooruitgang die ThromboGenics in de loop van 2009 heeft geboekt, heeft een positieve invloed op het bedrijf en op de groei van het aantal werknemers.

Eind 2009 had ThromboGenics wereldwijd 58 mensen in dienst, waarvan 49 in het hoofdkwartier te Leuven. De rest van het ThromboGenics team bevindt zich in New York en in Dublin. ThromboGenics stelt wetenschappelijk hoog gekwalificeerd personeel tewerk: 16 werknemers met een Master degree, 20 met een PhD, 4 gekwalificeerde apothekers en 3 geneesheren. Om voor een succesvolle lancering van microplasmine te zorgen, heeft ThromboGenics in de loop van 2009 in totaal 14 nieuwe werknemers aangeworven.

De verhuizing naar de nieuwe en ruimere faciliteiten van Bio-Incubator in het wetenschapspark te Leuven tijdens het afgelopen jaar kwam ThromboGenics ten goede. Hierdoor was het bedrijf in staat zijn identiteit en positie verder te versterken. Tevens werd hierdoor de interne samenwerking binnen ThromboGenics sterk bevorderd. De mogelijkheid om vanuit een functieoverschrijdende basis te werken is van groot belang voor de voorbereiding van de registratieaanvragen en de commercialisering van microplasmine.

Met het Fase III-MIVI-TRUST-klinische programma van microplasmine, dat zich in een vergevorderd stadium bevindt, en de succesvolle fondsenwerving in november 2009, focust het bedrijf zich nu op het verder ontwikkelen van de onderneming zodat het tot een autonoom geïntegreerd bedrijf op het gebied van oftalmologie kan uitgroeien. Deze transformatie van ThromboGenics is nodig voor de indiening van de registratieaanvragen voor microplasmine en de commercialisering van dit innovatieve geavanceerde oftalmologische geneesmiddel. De onderneming zal nog meerdere ervaren experts rekruteren in het gebied van registratie, productie en commerciële exploitatie.

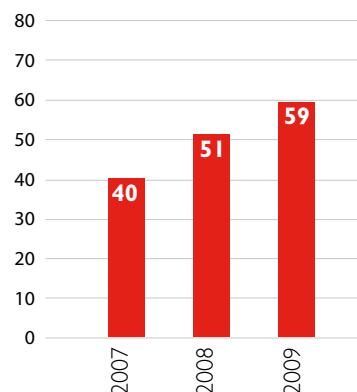
Op het vlak van registratiezaken werd een nieuwe Head of Quality Assurance/ Head of Regulatory Affairs Europa aangeworven, evenals personeel met veel ervaring in het samenstellen van een registratiedossier. De productie-afdeling werd versterkt met twee nieuwe medewerkers.

In de loop van 2010 zal ThromboGenics verder werken aan zijn organisatie om tot een succesvolle onderneming te kunnen uitgroeien.

Dit proces werd al in gang gezet door de recente aanwerving van een Global Marketing Manager. Deze persoon zal een centrale rol spelen in de planning en uitvoer van de commercialisering van microplasmine.

ThromboGenics kan voortdurend hoog gekwalificeerd personeel aanwerven om de business te blijven uitbouwen door de bedrijfscultuur, de duidelijke strategie, de gedrevenheid en het enthousiasme van het senior management. Men verwacht dat deze kwaliteiten ervoor zullen zorgen dat ThromboGenics in 2010 eveneens een succesvol jaar tegemoet gaat, terwijl het zich ontwikkelt tot een toonaangevende onderneming van innovatieve geneesmiddelen voor de behandeling van oogziekten.

Evolutie van het totale aantal werknemers:







Van links naar rechts: Staf Van Reet, Désiré Collen, Luc Philips, Chris Buyse, Patrik De Haes, Jean-Luc Dehaene.

De Raad van Bestuur

De Raad van Bestuur van ThromboGenics bestaat uit ervaren mensen uit verschillende vakgebieden en met een brede kijk op de sector van de biowetenschappen. De leden die ook voor het bedrijf werken zijn Désiré Collen, voorzitter en stichter van ThromboGenics, Patrik De Haes, Chief Executive Officer en Chris Buyse, Chief Financial Officer. De niet-uitvoerende bestuurders zijn personen die in de Raad van Bestuur zetelen, maar geen functie waarnemen in het bedrijf. Deze personen zijn Landon T. Clay, Manager Member van East Hill Advisors, LLCC en partner van East Hill University Spinout Funds; Jean-Luc Dehaene, voormalig eerste minister van België en vice-voorzitter van de Europese Conventie; Luc Philips, Voorzitter van KBC Verzekeringen en Directeur van Kredietbank NV en Staf Van Reet, Voorzitter van Movetis.

Het managementteam

Het managementteam bestaat uit 8 leden. Elk van hen heeft ruime ervaring op het gebied van research, klinische ontwikkeling, commercialisering en financiering van farmaceutische producten. Patrik De Haes, Chief Executive Officer; Chris Buyse, Chief Financial Officer; Stuart Laermer, Chief Business Officer; Steve Pakola, Chief Medical Officer; Jean Marie Stassen, Head of Preclinical/R&D; Phil Challis, Head of Chemistry, Manufacturing and Controls; Andy De Deene, Head

of Program Management, Clinical Director Europe en Laurence Raemdonck, Head of Human Resources. De leden van het managementteam vormen ook het uitvoerend comité dat instaat voor de visie en de strategie van het bedrijf en dat op regelmatige basis samenkomt om de interne werking van het bedrijf te bespreken, zodat elk op de hoogte blijft van wat zich binnen de organisatie afspeelt.

Patrik De Haes – Chief Executive Officer

Patrik De Haes bekleedde de voorbije 25 jaar verscheidene functies in de Life Science sector; o.a. in de productontwikkeling, de marketing en het general management bij een aantal grote ondernemingen. Vooraleer bij ThromboGenics aan de slag te gaan, was Patrik De Haes Hoofd van de Globale Insulin Infusion Business van Roche, Zwitserland en was hij tevens lid van het Uitvoerend Comité van Roche Diabetes Care. Daarvoor was Patrik CEO van Disetronic Medical Systems Inc, Minneapolis, VS, een toonaangevende onderneming voor behandelingen met insulinepomp. Bij Sandoz Pharma in Zwitserland (nu deel van Novartis) was hij verantwoordelijk voor de ontwikkeling en de commercialisering van het eerste biotech product. Patrik promoveerde tot Doctor in de Geneeskunde, KULeuven, België.

Chris Buyse – Chief Financial Officer

Chris Buyse brengt ThromboGenics 20 jaar internationale financiële expertise en ervaring in degelijk financieel bestuur. Hij was voorheen CFO van het Belgi-



Van links naar rechts: Phil Challis, Andy De Deene, Laurence Raemdonck, Chris Buyse, Patrik De Haes, Jean Marie Stassen

sche biotechnologische bedrijf CropDesign, waar hij in juli 2006 de overname door BASF coördineerde. Hiervoor was Chris Buyse financieel directeur van WorldCom/MCI Belux, een Europese dochteronderneming van één van 's werelds grootste telecommunicatiebedrijven, en was CFO en interim CEO van Keyware Technologies, waar hij rapporteerde aan de Voorzitter van de Raad van Bestuur. Daarnaast bekleedde hij ook verschillende financiële functies waaronder financial controller en internal auditor bij Spector Photo Group, Suez Lyonnaise des Eaux en Unilever.

Chris Buyse behaalde een licentie in Toegepaste Economische Wetenschappen aan de Universiteit van Antwerpen en een MBA aan de Vlerick Management School van Gent.

Stuart Laermer – Chief Business Officer*

Stuart Laermer is verantwoordelijk voor de commerciële activiteiten van de Vennootschap, waaronder partnerships, licensing en business development. Stuart Laermer heeft meer dan 20 jaar internationale ervaring in het commercialiseren van nieuwe technologieën. Voorheen was hij Vice President Business Development bij Synthon Chiragenics en Physiome Sciences, waar hij stichtend lid was van het managementteam. Stuart was tevens Director, Biotechnology & Specialty Products bij Fisher Scientific, en Director, Business Development bij Hoffmann-La Roche.

Stuart behaalde een Master of Science in Chemical Engineering aan Columbia University en een MBA aan New York University.

Steve Pakola – Chief Medical Officer*

Steve Pakola is doctor in de geneeskunde met heel wat ervaring in klinisch onderzoek, waaronder meer dan 10 jaar ervaring in farmaceutisch/biotechnologisch onderzoek. Voor zijn indiensttreding bij ThromboGenics, in mei 2000, was Steve Pakola werkzaam als Associate Director, Cardiovascular Clinical Research bij Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals, waar hij de algemene medische leiding had over het ontwikkelingsprogramma voor lipideverlagers en tevens leiding gaf aan het Amerikaanse onderzoeksprogramma voor directe thrombine inhibitoren. Voor zijn loopbaan bij Boehringer-Ingelheim, bekleedde Steve Pakola verscheidene senior managementfuncties in het klinisch onderzoek bij Quintiles Cardiovascular Therapeutics en Organon, Inc. Steve Pakola promoveerde tot Doctor in de Geneeskunde aan de University of Pennsylvania.

* Gebaseerd in de VS



From left to right: Steve Pakola, Stuart Laermer and Patrik De Haes

Phil Challis – Head of Chemistry, Manufacturing and Controls

Phil Challis heeft meer dan 20 jaar ervaring op het vlak van productontwikkeling voor biologische entiteiten. Hij bekleedde voordien een management functie bij UCB Pharma en is nu in dienst van ThromboGenics voor het bepalen van de productie strategie. Hij leidde productieprogramma tijdens de verschillende fasen van klinische ontwikkeling en na de commercialisering. Phil bekleedde voorheen belangrijke functies op vlak van productontwikkeling bij Lonza Biologics en Celltech en brengt derhalve waardevolle ervaring naar ThromboGenics.

Andy De Deene – Head of Program Management, Clinical Director Europe

Andy De Deene werkte voordien zowel als directeur van de Janssen Research Foundation als van XCellentis in België en heeft heel wat ervaring in de ontwikkeling van geneesmiddelen, zoals klinische ontwikkeling, farmacovigilantie en medische aangelegenheden.

Andy De Deene promoveerde tot Doctor in de Geneeskunde aan de Rijksuniversiteit te Gent en vervolgde zijn opleiding als dermatoloog aan de universiteit van Keulen. Hij behaalde bovendien een MBA aan de Vlerick Management School.

Laurence Raemdonck – Head of Human Resources

Laurence Raemdonck vervoegde ThromboGenics in 2007 als HR Manager. Zij is Licentiate in Germaanse filologie en bekwaamde zich verder in personeelszaken. Laurence was voordien tewerkgesteld in de telecommunicatiesector bij Verizon Business. Zij was er verantwoordelijk voor alles wat het personeel betreft, zoals verloning, aanwerving, organigram, administratie en opleiding. Als HR manager behartigt zij zowel de belangen van het bedrijf als van zijn medewerkers.

Jean Marie Stassen – Head Preclinical / R&D

Jean-Marie Stassen is verantwoordelijk voor ThromboGenics' preklinische programma. Hij maakt sinds 2001 deel uit van de onderneming. Jean Marie Stassen is medeoprichter en bestuurslid van FlandersBio. Bij Boehringer Ingelheim Pharma, Duitsland, was Jean Marie Stassen projectleider in het onderzoek naar de behandeling van cardiovasculaire aandoeningen. Als expert in het preklinisch onderzoek was hij nauw betrokken bij de Europese registratie van thrombolytisch geneesmiddel TNKaseTM (Tenecteplase). Jean Marie Stassen werkte samen met Prof. Collen aan het karakteriseren van tPA en staphylokinase. Hij is de auteur en co-auteur van meer dan 100 gepubliceerde artikels en heeft meer dan 250 patenten en patentaanvragen op zijn naam staan.

Jean Marie Stassen behaalde een PhD in de medische wetenschappen aan de Universiteit van Umeå in Zweden.

Informatie voor Aandeelhouders

Notering

De aandelen worden genoteerd op Euronext Brussels onder de kenletters THR.

Financiële kalender

Business Update H1: 11 mei 2010
Halfjaarlijkse resultaten 2010: 26 augustus 2010
Business Update H2: 4 november 2010

Hoofdzetel

ThromboGenics NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgium

T +32 (0) 16 75 13 10

F +32 (0) 16 75 13 11

Betaalagent

KBC Bank werd aangesteld als betaalagent. De betaalagent zal geen kosten aanrekenen aan de aandeelhouders voor de uitbetaling van dividenden, de uitoefening van inschrijvingsrechten of andere financiële transacties met betrekking tot aandelen.

Investor relations contact

ThromboGenics NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgium

E-mail: chris.buyse@thrombogenics.com

Website Address: www.thrombogenics.com

Belangrijke informatie over op de toekomst gerichte verklaringen

Bepaalde verklaringen in dit persbericht kunnen worden beschouwd als zijnde "op de toekomst gericht". Dergelijke op de toekomst gerichte verklaringen zijn gebaseerd op de huidige verwachtingen en bijgevolg houden zij verschillende risico's en onzekerheden in en worden zij erdoor beïnvloed. Daarom kan het bedrijf geen enkele garantie bieden dat dergelijke op de toekomst gerichte verklaringen werkelijkheid worden en het neemt geen verplichting op zich om eender welke op de toekomst gerichte verklaring te updaten of te herzien, hetzij ten gevolge van nieuwe informatie, toekomstige gebeurtenissen of eender welke andere reden. Bijkomende informatie met betrekking tot de risico's en onzekerheden, die de business treffen en andere factoren die de reden zouden kunnen zijn dat de huidige resultaten materieel verschillen van eender welke op de toekomst gerichte verklaring, is vervat in het jaarrapport.

ThromboGenics

An Emerging Force in Ophthalmology and Vascular Medicine

Hoofdzetel

ThromboGenics NV
Gaston Geenslaan 1
B-3001 Leuven
Belgium

T +32 (0) 16 75 13 10
F +32 (0) 16 75 13 11

Filiaal

ThromboGenics NV Irish Branch
14 Bridgecourt Office Park
Walkinstown Avenue
Dublin 12 – Ireland

T +353 1 409 7757
F +353 1 409 8180

Dochteronderneming

ThromboGenics Inc.
1560 Broadway, 10th Floor
New York, NY 10036
USA

T +1 (212) 201 0920
F +1 (212) 201 0921