



# EEN KIJK OP 2011

JAARVERSLAG



# Inhoud

---

## Inleiding

• ThromboGenics in het kort.....	4
• 5 <sup>de</sup> IPO Anniversary.....	5
- Een toonaangevend oftalmologisch bedrijf worden.....	6
- Ocriplasmine op de markt brengen.....	6
- Informeren over symptomatische VMA.....	7
- Oftalmologie franchise uitbouwen.....	7
- ThromboGenics' pijlijn in antistoffen.....	7
• Interview met de CEO, Dr. Patrik De Haes.....	9
• Hoogtepunten van het bedrijf.....	10
• Vooruitzichten voor 2012.....	11

## Ocriplasmine

• Product.....	12
• Werkingsmechanisme.....	12
• Symptomatische VMA in detail.....	14
• Evolutie van OCT innovatie.....	15
• Marktopportunities.....	16
• Lanceringsvoorbereidingen.....	17

## Pijlijn: stand van zaken

• TB-402 (anti-factor VIII).....	18
• TB-403 (anti-PIGF).....	19
• THR-100 (Stafylokinase).....	19
• Preklinische activiteiten.....	20
- Oftalmologie.....	20
• Oftalmologie franchise.....	20
- Oncologie.....	20
• Laatste ontwikkelingen in 2012.....	21

## Team

• De Raad van Bestuur.....	22
• Het management.....	22
• Het team.....	23

<b>Informatie voor Aandeelhouders</b> .....	24
---	----

<b>Verklarende woordenlijst</b> .....	25
---------------------------------------	----

## ThromboGenics in het kort



ThromboGenics NV is een biofarmaceutische onderneming die zich toelegt op de ontwikkeling van **innovatieve geneesmiddelen voor oogaandoeningen**. We hebben ons hoofdproduct ocriplasmine ingediend voor goedkeuring bij de regulatoire instanties in Europa en de VS voor de behandeling van symptomatische vitreomaculaire adhesie (VMA) inclusief maculair gaatje.

## 5<sup>de</sup> IPO Anniversary

Sinds onze beursintroductie in 2006 hebben we heel wat vooruitgang geboekt in de realisatie van onze doelstelling: een succesvol biofarmaceutisch bedrijf worden dat innovatieve oftalmologische geneesmiddelen ontwikkelt en commercialiseert. We hebben reeds twee grote mijlpalen bereikt: positieve resultaten van de klinische fase III-studie met ocriplasmine en onze recente indiening van het dossier bij de regulatoire instanties in de EU en de VS. In de VS gaf de FDA (Food and Drug Administration) aan dat het Priority Review zou verlenen voor ocriplasmine, hetgeen erop wijst dat het geneesmiddel een aanzienlijke vooruitgang kan betekenen voor de behandeling. De voorbije 18 maanden hebben we eveneens stevig geïnvesteerd in de uitbouw van onze eigen gespecialiseerde commerciële organisatie die zich, indien het product wordt goedgekeurd, hoofdzakelijk zal focussen op de lancering en het in de handel brengen van ocriplasmine.

De internationale retinagemeenschap toonde al een sterke interesse in **ocriplasmine, aangezien voor het eerst een farmacologische oplossing aangeboden kan worden aan patiënten met symptomatische VMA, met inbegrip van maculair gaatje**. De beschikbaarheid van ocriplasmine zou retinaspecialisten in staat stellen om patiënten in een vroeger stadium van de ziekte te behandelen dan nu mogelijk is met vitrectomie, waardoor de progressie van de ziekte kan beperkt worden.

Het commerciële en klinische potentieel van ocriplasmine is aanzienlijk gezien de patiëntenpopulatie die er voordeel bij zou kunnen hebben. Momenteel zijn er immers geen gelijkaardige biotherapeutische middelen in klinische ontwikkeling voor symptomatische VMA inclusief maculair gaatje.

Ocriplasmine kan op termijn een rol spelen in de behandeling van patiënten met andere gezichtsbedreigende ziekten waarbij het glasvocht aan het



© Mathieu Paternoster

In juli 2011 vierde ThrombGenics haar 5<sup>de</sup> IPO Anniversary op de EuroNext Stock Exchange.

netvlies verkleeft. VMA wordt vaak in verband gebracht met twee retinale aandoeningen die het gezichtsvermogen aantasten en in de westerse wereld het meeste voorkomen: diabetische retinopathie en leeftijdsgebonden maculaire degeneratie (AMD). Deze indicaties zitten echter niet inbegrepen in de aanvragen voor het in de handel brengen van ocriplasmine die momenteel in de EU en de VS werden ingediend.

Naast ocriplasmine ontwikkelt ThromboGenics momenteel twee nieuwe antistoffen voor cardiovasculaire ziekten (TB-402) en kanker (TB-403). In 2011 startten we een fase IIb-studie met TB-402 (anti-factor VIII), een nieuw langwerkend antistollingsmiddel. Dat wordt vergeleken met rivaroxaban voor de profylaxe van veneuze trombo-embolie (VTE) na een totale heupvervangings.

De hoofdzetel van ThromboGenics is gevestigd in Leuven, België met commerciële activiteiten in het Amerikaanse New Jersey en een bijkantoor in Ierland. Wereldwijd heeft het bedrijf 96 mensen in dienst. ThromboGenics is genoteerd op EuroList bij NYSE Euronext onder het symbool THR.

# Bedrijfsdoelstellingen

## Een toonaangevend oftalmologisch bedrijf worden

ThromboGenics wil internationaal een toonaangevend oftalmologisch bedrijf worden dat innovatieve therapieën ontwikkelt en op de markt brengt om belangrijke oogaandoeningen te behandelen waarvoor momenteel nog weinig behandelingsmogelijkheden bestaan.

Indien ocriplasmine goedgekeurd wordt voor de behandeling van symptomatische VMA inclusief maculair gaatje, zal de succesvolle lancering een centrale rol vervullen om onze bedrijfsstrategie de komende jaren te realiseren. Rond dit nieuwe geneesmiddel willen we een oftalmologie franchise uitbouwen door onze internationale expertise in onderzoek, Regulatory Affairs, Business Development, Market Access en Marketing aan te wenden.

We zijn ervan overtuigd dat deze strategie meerwaarde zal creëren voor onze aandeelhouders en, even belangrijk, ons zal helpen therapieën te ontwikkelen en op de markt te brengen die aanzienlijke voordelen zullen opleveren voor patiënten en artsen.

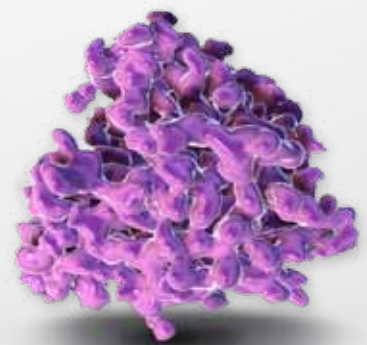
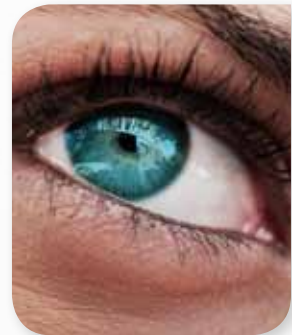
## Ocriplasmine op de markt brengen

ThromboGenics richt zich nu op het zo snel mogelijk lanceren van ocriplasmine na goedkeuring in de EU en in de VS. **We hebben met succes een aanvraag ingediend voor het in de handel brengen van ocriplasmine in Europa en werken daarnaast nauw samen met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).**

**We zullen de BLA** (goedkeuringsaanvraag voor biologische geneesmiddelen) **voor Priority Review in de VS in april opnieuw indienen.** De FDA verleent Priority Review aan geneesmiddelen die een aanzienlijke vooruitgang kunnen betekenen voor de behandeling of een nieuwe behandeling bieden voor een aandoening waarvoor nog geen geschikte therapie bestaat. De FDA streeft ernaar de Priority Review in zes maanden af te handelen.

Met de nieuwe indiening kunnen we tegemoet komen aan het tijdschema voor Priority Review en al onze activiteiten coördineren om in parallel samen te werken met de EMA en de FDA.

We hebben de productie van ocriplasmine uitbesteed en een commerciële langetermijnovereenkomst afgesloten met Fujifilm Corporation. Fujifilm zal midden 2012 starten met de productie om ocriplasmine te commercialiseren. Dat sluit aan bij de geplande inspectie van de FDA die de goedkeuring voorafgaat en deel uitmaakt van de Priority Review in de VS.



### **Informereren over symptomatische VMA**

We blijven inspanningen leveren om de medische kennis rond symptomatische VMA te verspreiden en verder te informeren over de belangrijke onbeantwoorde medische behoefte. In 2011 werden op belangrijke oftalmologie conferenties wereldwijd gegevens over ocriplasmine voorgesteld door internationale retinaspecialisten die vertrouwd zijn met de wetenschappelijke en medische achtergrond van het geneesmiddel. We breiden het aantal podium presentaties in 2012 uit en blijven ook na de lancering de artsen verder informeren.



### **Oftalmologie franchise uitbouwen**

Momenteel evalueert ThromboGenics ocriplasmine voor leeftijdsgebonden maculaire degeneratie (AMD) en overweegt in de toekomst ook studies in diabetische retinopathie. We hopen dat nieuwe gegevens uit een lopende AMD-studie nieuwe inzichten zal bieden over de rol van VMA in AMD. In gesprekken met specialisten in diabetische retinopathie, hebben we reeds het potentieel voor toekomstige studies met ocriplasmine voor deze aandoening besproken, waarvoor er trouwens nog een grote onbeantwoorde medische behoefte bestaat. Deze informatie helpt onze toekomstplannen voor de klinische ontwikkeling van ocriplasmine mee vorm te geven.



### **ThromboGenics' pijplijn in antistoffen**

Aangezien we een oftalmologiefranchise willen uitbouwen, zijn we op zoek naar een partner voor TB-402 (anti-factor VIII). TB-402 is een innovatief langwerkend antistollingsmiddel dat momenteel in een fase IIb-studie wordt vergeleken met rivaroxaban voor de profylaxe van veneuze trombo-embolie (VTE) na een totale heupvervangning. De rekrutering kon vroeger dan gepland worden afgerond. De resultaten worden in het tweede kwartaal van 2012 verwacht.



ThromboGenics sloot reeds met succes een grote partnerovereenkomst af voor zijn andere kandidaat-antilichaam. In 2008 bereikten we een overeenkomst van € 500 miljoen met Roche voor onze innovatieve antistof tegen kanker TB-403 (anti-PIGF), waarvoor we tot nu toe € 69 miljoen ontvingen. Van dat bedrag ging 60% naar ons en 40% naar onze ontwikkelingspartner Biolnvent International.



**“Onze activiteiten concentreren zich op de samenwerking met regelgevende instanties om een vergunning te krijgen voor ocriplasmine”**







## Interview met de CEO, Dr. Patrik De Haes

---

### **Wat zijn de belangrijkste recente verwezenlijkingen van de onderneming?**

We hebben een aanvraag ingediend om ocriplasmine te laten goedkeuren voor de behandeling van symptomatische vitreomaculaire adhesie (VMA) inclusief maculair gaatje in Europa en de VS, waar we mogelijk een Priority Review toegekend krijgen. Daarnaast ondersteunen we initiatieven om de kennis rond ocriplasmine te verspreiden onder internationale retinaspecialisten, van wie we er een aantal uitnodigden om fase III resultaten voor te stellen op tal van belangrijke internationale retinacongressen.

### **Hoe evalueert u 2011 in zijn geheel?**

In 2011 bleven we investeren in de toekomst van onze onderneming door ons O&O-team in oftalmologie te versterken terwijl we op zoek gaan naar nieuwe producten om onze franchise uit te breiden. Op die manier is ThromboGenics goed geplaatst om een succesvol oftalmologisch bedrijf te worden en zo onze doelstelling waar te maken.

### **Hoe bent u van plan om een toonaangevend oftalmologisch bedrijf te worden?**

We blijven inspanningen leveren om de medische kennis rond symptomatische VMA te verspreiden en verder te informeren over de belangrijke onbeantwoorde medische behoefte. In 2011 werden op belangrijke oftalmologische conferenties wereldwijd gegevens over ocriplasmine voorgesteld door internationale retinaspecialisten die vertrouwd zijn met de wetenschappelijke en medische achtergrond van het geneesmiddel. We breiden het aantal podium presentaties in 2012 uit en blijven ook na de lancering de artsen verder informeren.

### **Wat zijn uw belangrijkste doelstellingen voor 2012?**

Onze activiteiten concentreren zich op de samenwerking met regelgevende instanties om een vergunning te krijgen voor ocriplasmine. We blijven ook nauw samenwerken met de internationale retina gemeenschap om informatie te verstrekken over de klinische gegevens van ocriplasmine. Daarnaast zetten we onze dialoog voort met gezondheidsinstanties in de VS en Europa om ervoor te zorgen dat ocriplasmine wordt terugbetaald als het eenmaal goedgekeurd is.

### **Welke uitdagingen verwacht u in 2012?**

De overgang van een O&O-bedrijf naar een commerciële organisatie is een grote uitdaging. Het is van cruciaal belang dat we het vereiste talent op een zeker moment afstemmen op de investering die we kunnen doen. Ons succes wordt bepaald door de juiste mensen aan te stellen met de juiste instelling. We moeten hen autonoom laten werken, maar gelijktijdig duidelijke strategische richtlijnen geven. Ik vind dat we tot nu toe behoorlijk succesvol waren en ik verwacht voor ThromboGenics een boeiend jaar in de snelgroeende markt van de oftalmologische geneesmiddelen.

Dr. Patrik De Haes,  
Chief Executive Officer van ThromboGenics

# Hoogtepunten van het bedrijf

## Februari

*Journal of Thrombosis and Haemostasis* publiceert positieve gegevens uit een fase IIa-studie met TB-402 (anti-factor VIII), een innovatief langwerkend antistollingsmiddel dat wordt ontwikkeld voor de profylaxe van veneuze trombo-embolie (VTE) na een totale knieprothese. Trombolytisch Kandidaat-geneesmiddel THR-100 (Stafylokinase) in Fase III Klinische Studie in Indië.

## April

ThromboGenics behandelt de eerste patiënten in een fase IIb-studie met 600 patiënten die TB-402 krijgen voor de profylaxe van VTE na een totale knieprothese.

## Mei

Samenwerkingspartner Roche start een nieuwe fase Ib/II-studie met het antilichaam tegen kanker TB-403 (anti-PIGF; RG7334) van ThromboGenics voor de behandeling van glioblastoma multiforme, een agressieve hersentumor. Het bedrijf ontving € 4 miljoen van Roche.

## Augustus

Dr. Pravin Dugel en Dr. Peter Kaiser presenteren gegevens van het fase III-programma met ocriplasmine, waaronder resultaten na zes maanden, op de jaarlijkse bijeenkomst van de American Society of Retina Specialists.

## Oktober

Nieuwe ICD-9-CM-code in de VS die VMA/vitreomaculaire tractie erkent als afzonderlijke en identificeerbare ziekte, is vanaf nu van kracht. Naar verwachting zal deze code gezondheidsinstanties in staat stellen om de prevalentie van symptomatische VMA op te volgen en artsen te vergoeden.

- o Drie gerenommeerde specialisten stellen fase III-gegevens over ocriplasmine voor op de jaarlijkse ontmoeting van de American Academy of Ophthalmology, de grootste bijeenkomst van oftalmologen ter wereld.
- o **Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) aanvaardt de vergunningsaanvraag voor het in de handel brengen en zal ocriplasmine evalueren voor de behandeling van symptomatische VMA inclusief maculair gaatje.** Daarvoor wordt de gecentraliseerde procedure van het EMA gebruikt. Als ocriplasmine wordt goedgekeurd, mag het tegelijkertijd in alle lidstaten van de EU in de handel worden gebracht.

## November

Thomas Clay wordt aangesteld als nieuw lid van raad van bestuur.

## December

ThromboGenics heeft eerder dan gepland de behandeling van meer dan 600 patiënten afgerond die deelnemen aan de fase IIb-studie met TB-402 voor de profylaxe van VTE na een totale knieprothese.

**ThromboGenics diende in december 2011 zijn BLA (goedkeuringsaanvraag voor biologische geneesmiddelen) in voor ocriplasmine in bij de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA).** In februari 2012 trok ThromboGenics die BLA in en zal een nieuwe aanvraag in april indienen om te voldoen aan het tijdschema voor een Priority Review.

Het voorbije jaar rekruteerde ThromboGenics voor zijn internationale organisatie rond ocriplasmine senior profielen in een aantal domeinen, zoals Regulatory Affairs, Marketing en Market Access.

## Vooruitzichten voor 2012

---

We vertrouwen erop dat we goed op weg zijn om met ocriplasmine uit te groeien tot een succesvol en winstgevend oftalmologisch bedrijf. In de loop van 2012 verwachten we nog **meer vooruitgang te boeken** en een aantal cruciale mijlpalen te realiseren die meerwaarde zullen creëren. De belangrijkste daarvan kan de eerste goedkeuring van ocriplasmine zijn.



# Ocriplasmine

Ocriplasmine is een gereduceerde vorm van humaan plasmine. Het uitgebreide klinische ontwikkelingsprogramma van ThromboGenics toonde aan dat ocriplasmine een belangrijke rol zou kunnen spelen in de behandeling van symptomatische VMA. Dat is een aandoening waarbij het glasvocht (gelachtige substantie centraal in het oog) abnormaal sterk vastkleeft en trekt aan het netvlies (tractie). Dat kan een aantal symptomen veroorzaken, waaronder verslechterd zicht. Dat heet symptomatische VMA.

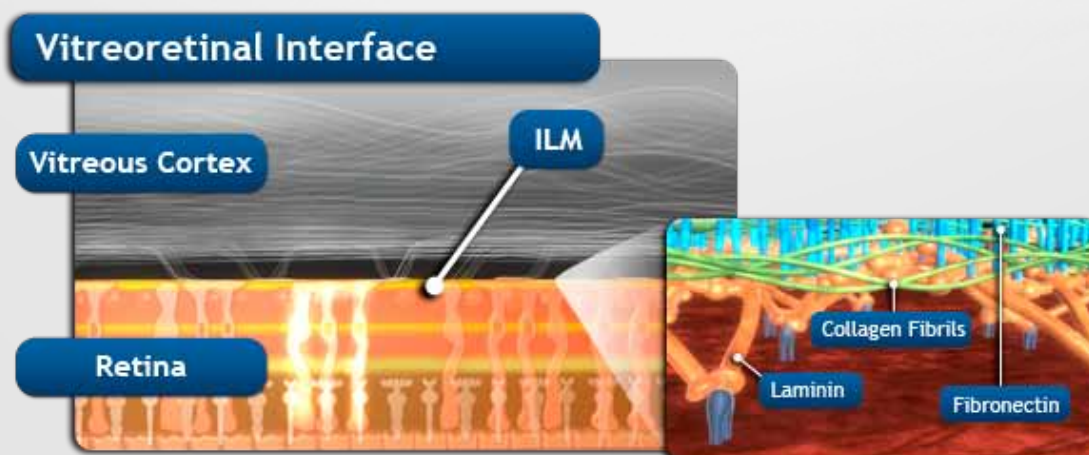
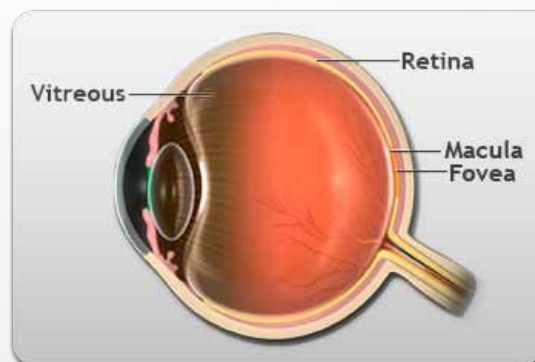
## Product

ThromboGenics rondde fase III-studies met ocriplasmine af voor symptomatische VMA inclusief maculair gaatje. Op dit moment is er geen enkel ander gelijkaardig vitreolytisch middel in klinische ontwikkeling. Daarom is ThromboGenics overtuigd dat ocriplasmine een belangrijk commercieel potentieel kan inhouden, gezien de mogelijke klinische voordelen en de patiëntendoelgroep.

## Werkingsmechanisme

Ocriplasmine biedt een nieuwe farmacologische optie voor de behandeling van symptomatische VMA inclusief maculair gaatje.

Ocriplasmine beschikt over een uniek tweevoudig werkingsmechanisme. Als intravitreale injectie zou zijn proteolytische werking tegen grote componenten van het glasvocht en de vitreoretinale interface ervoor zorgen dat het glasvocht enerzijds vloeibaarder wordt, en anderzijds dat het kan loskomen van de retina.



Hermodelleren van het glasvocht leidt met de leeftijd tot progressieve liquifactie



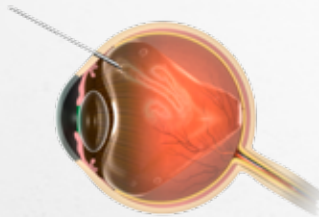
**Normaal loskomen (PVD)**



Onvolledige loskoming kan vitreomaculaire adhesie (VMA) veroorzaken, wat tot tractie en nadien tot gezichtsstoornissen leidt



**VMA**



Wanneer **ocriplasmine** in het oog wordt geïnjecteerd, verzwakt dit de “moleculaire lijm” die de verkleving veroorzaakt en breekt deze af zodat het glasvocht loskomt van het netvlies, wat de tractie vermindert en de symptomen doet verdwijnen

**Opheffing van VMA**



## Symptomatische VMA in detail

Symptomatische VMA is een progressieve aandoening die bij gebrek aan behandeling meestal leidt tot significante visuele vervormingen, verslechtering van de gezichtsscherpte en in sommige gevallen centrale blindheid.

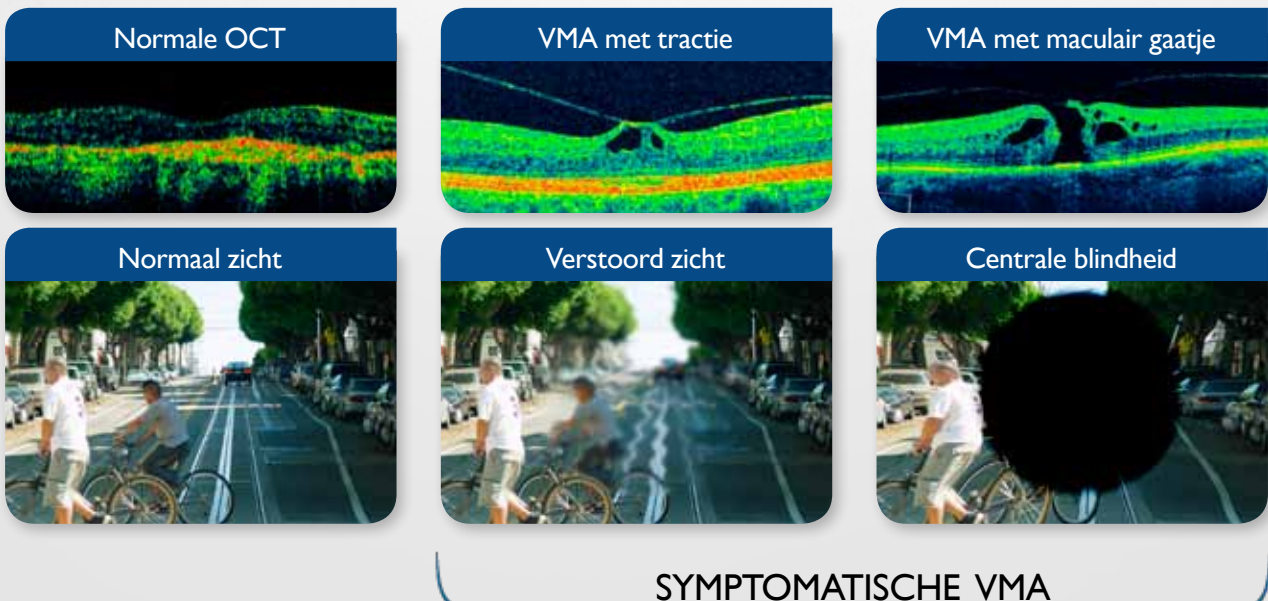
De aandoening komt voor wanneer het glasvocht (gelachtige substantie centraal in het oog) abnormaal sterk aan de macula kleeft (het gedeelte van de retina dat aan de achterkant van het oog ligt). Bij het ouder worden is het normaal dat het glasvocht loskomt van het netvlies. Als dat echter maar gedeeltelijk gebeurt, veroorzaakt de resulterende VMA tractie op de retina. Als dat symptomen veroorzaakt, zoals metamorfopsia (vervormd zicht) of afgenomen gezichtsscherpte, staat het bekend als symptomatische VMA.

Een vitrectomie wordt onder meer uitgesteld omdat de procedure risico's en complicaties inhoudt, zoals onvolledige verwijdering, bloeding, pijn, postoperatieve ontsteking of irritatie, ontwikkeling van fibrovasculaire membranen, netvliesloslating, netvlies scheuren, chronisch macula-oedeem en ontwikkeling van cataract.

Na een vitrectomie moeten patiënten met maculair gaatje enkele dagen hun gezicht naar beneden houden en kunnen ze zo mogelijk thuisverzorging nodig hebben.

Door de vergrijzing van de bevolking en de beschikbaarheid van betere beeldtechnologie zullen symptomatische VMA en maculair gaatje bij meer patiënten worden vastgesteld. Bijgevolg krijgt ook de rol van symptomatische VMA in de progressie van oogaandoeningen meer erkenning door retinaspecialisten. In de VS wordt symptomatische VMA nu gediagnosticeerd als een afzonderlijke, identificeerbare ziekte sinds een nieuwe ICD-9-CM-code werd goedgekeurd en in oktober 2011 van kracht ging.

Dat is belangrijk, omdat het artsen helpt de prevalentie van symptomatische VMA op te volgen en de aandoening los van andere geassocieerde aandoeningen te identificeren. Bovendien kan de code informatie geven over hoeveel vitrectomieën werden uitgevoerd in de behandeling van symptomatische VMA.



### Kan leiden tot de volgende symptomen

- Vervormd zicht
- Verminderde gezichtsscherpte
- Centrale blindheid

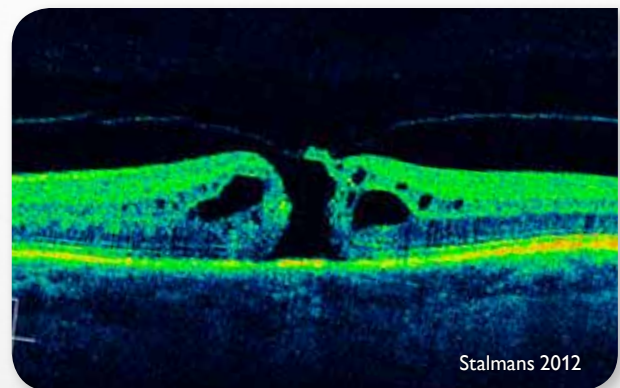
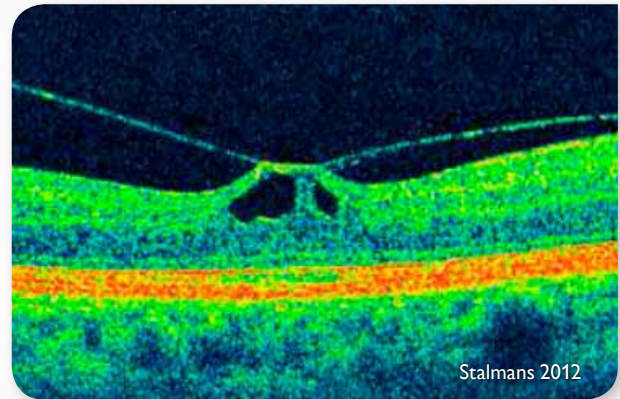
## Evolutie van OCT innovatie

De ernst van VMA varieert, maar de diagnose kan nu veel gemakkelijker worden gesteld met optische coherentie tomografie (OCT).

OCT neemt gedetailleerde dwarsdoorsnedebeelden van het netvlies en levert zo belangrijke informatie over de 10 lagen van de retina. Ophthalmologen kunnen zo de dikte van elke laag meten om bij bepaalde oogaandoeningen de diagnose te stellen en de behandeling op te volgen, bijvoorbeeld bij symptomatische VMA, maculaire gaatjes en AMD. Voordien werd de diagnose van symptomatische VMA gesteld door het uitsluiten van andere mogelijke oorzaken voor het aangetaste gezichtsvermogen van de patiënt.

OCT is een recent ontwikkeld niet-invasieve beeldtest die onmiddellijk beelden van het oogweefsel genereert met een hoge resolutie. Patiënten moeten slechts beperkt of helemaal niet voorbereid worden vóór ze de OCT-procedure ondergaan. Bovendien kan de technologie veilig gebruikt worden, omdat OCT gebruik maakt van infraroodlicht, dat geen schadelijke ioniserende straling uitzendt.

Momenteel is vitrectomie, waarbij het glasvocht chirurgisch van de retina wordt verwijderd, de enige behandelingsoptie. Maar binnen de huidige standaardzorg nemen artsen meestal een voorzichtige, afwachtende houding aan (watchfull waiting). Dat betekent dat pas voor een chirurgische ingreep wordt gekozen als het gezichtsvermogen van de patiënt aanzienlijk achteruitgaat.



Afdeling oogheelkunde, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, België



# Marktopportunities

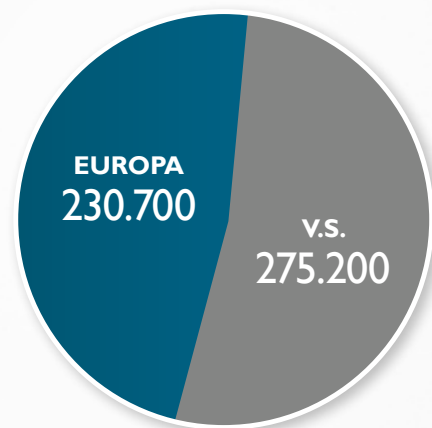
Uit ons marktonderzoek blijkt dat meer dan 500.000 patiënten in de VS en de vijf grootste markten in Europa in aanmerking zouden kunnen komen voor een behandeling zodra het product wordt gelanceerd.

Symptomatische VMA wordt sinds de komst van OCT gemakkelijk gediagnosticeerd. Zowat elke oftalmoloog in de VS heeft nu toegang tot OCT, waardoor het inzicht in de rol van symptomatische VMA bij gezichtsstoornissen de voorbije jaren is toegenomen.

Ocriplasmine wordt toegediend als intravitreale injectie. Deze techniek is inmiddels een routine-ingreep voor retinaspecialisten en is gemakkelijk toe te passen als een poliklinische procedure in een dokterscabinet.



Naar verwachting zal het ook gemakkelijker worden om ocriplasmine door de zorgverzekering te laten terugbetalen nu er een ICD-9-CM-code bestaat die symptomatische VMA/vitreomaculaire tractie in de VS erkent. Voor de grootste Europese markten werkt ThromboGenics momenteel samen met gezondheidsinstanties om ervoor te zorgen dat ocriplasmine wordt terugbetaald eens het is goedgekeurd.



**500.000**  
**IN AANMERKING**  
**KOMENDE PATIËNTEN**

Ocriplasmine vertegenwoordigt een aanzienlijk marktaandeel in de US en de vijf grootste markten in EU op het moment van de eerste lancering. ThromboGenics' activiteiten zijn nu gericht op de succesvolle commercialisatie van ocriplasmine.



# Lancering

## Lanceringsvoorbereidingen

In 2011 heeft ThromboGenics goede vooruitgang geboekt in de voorbereiding van de lancering van ocriplasmine. We hebben belangrijke medewerkers aangeworven die het commerciële team uitbreiden dat ocriplasmine zal lanceren indien het wordt goedgekeurd.

De voorbije 18 maanden rekruteerden we in de VS senior profielen, als hoofd van onder meer Marketing, Market Access, Clinical/Medical Ophthalmology, U.S. operations en Regulatory Affairs. Deze executives hebben al hun strepen verdiend met lanceringen van nieuwe oftalmologische geneesmiddelen en hebben een indrukwekkende ervaring in Market Access, aangezien ze al actief waren in grote farmaceutische bedrijven gespecialiseerd in oftalmologie.

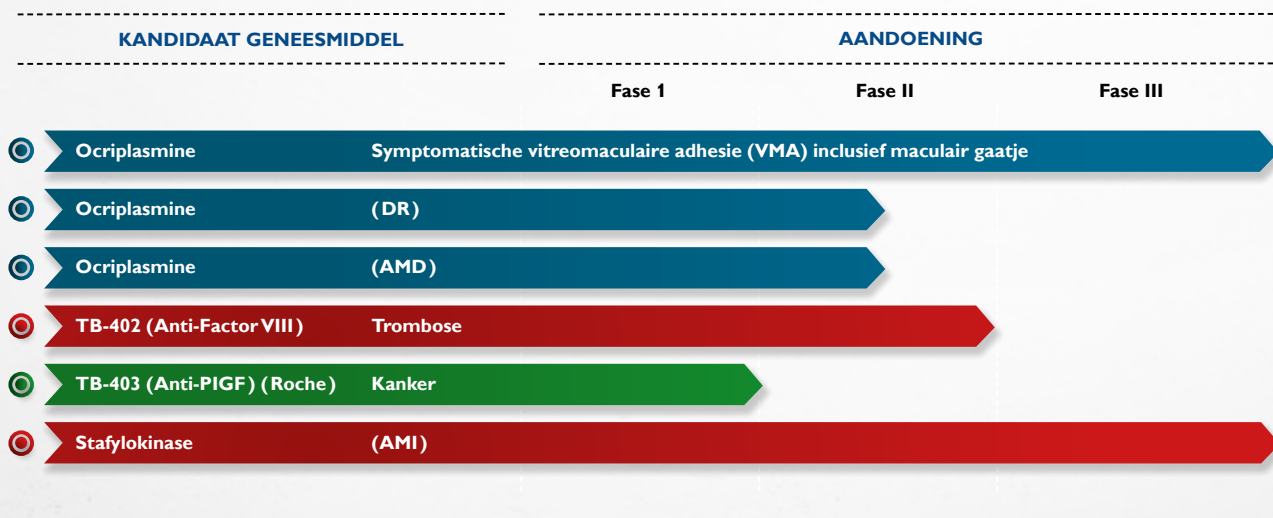
We blijven de informatie over ocriplasmine binnen de internationale retinagemeenschap verspreiden door de resultaten van klinische studies over ons product te delen en relaties uit te bouwen met belangrijke opinieleiders. In 2011 werden fase III-gegevens van ocriplasmine, met nieuwe subgroep-analyses van maculair gaatje en nieuwe responderanalyse van zes maanden, gepresenteerd op grote internationale retinacongressen, waaronder de jaarlijkse bijeenkomsten van ASRS en AAO.

Er zijn ook plannen om de klinische aspecten van ocriplasmine voor te stellen op alle grote retinacongressen in 2012.



# Pijplijn: stand van zaken

ThromboGenics werkt aan de ontwikkeling van twee nieuwe antilichamen die meerwaarde kunnen creëren voor aandeelhouders: TB-402 richt zich op cardiovasculaire ziekten en TB-403 is een nieuw antilichaam tegen kanker.



## TB-402 (anti-factor VIII)

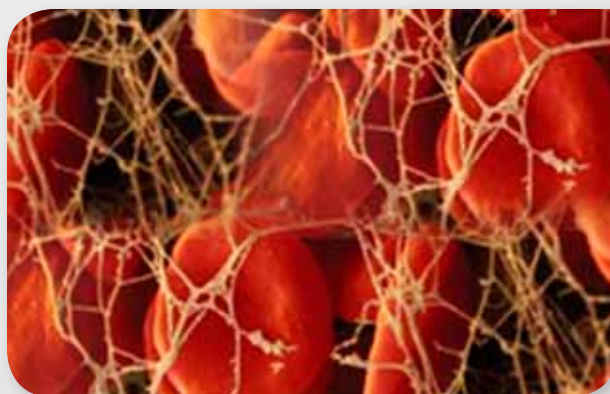
De unieke eigenschappen van TB-402 kunnen dit partnerschap heel aantrekkelijk maken, met een deal die ThromboGenics bijkomende fondsen zou opleveren. TB-402 (anti-factor VIII) is een innovatief langwerkend antistollingsmiddel dat na een éénmalige intraveneuze injectie gedurende enkele weken werkt. In april 2011 startten ThromboGenics en ontwikkelingspartner Biolvent International een fase IIb-studie met TB-402 voor de profylaxe van veneuze trombo-embolie (VTE) na een totale heupvervangingsoperatie.

Deze dubbel-blinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studie vergelijkt twee doses TB-402 (25 mg en 50 mg), die na een totale heupvervangingsoperatie als éénmalige intraveneuze infusie worden toegediend, met de onlangs goedgekeurde Factor Xa-remmer rivaroxaban, die eenmaal per dag oraal (10 mg) wordt toegediend gedurende 35 dagen.

Rivaroxaban is het eerste beschikbare orale antistollingsmiddel dat Factor Xa inhibeert, een belangrijke component van de bloedstollingscascade. Het is op be-

langrijke markten goedgekeurd om VTE te voorkomen bij patiënten die een knie- of heupvervangingsoperatie ondergaan.

**ThromboGenics kondigde eind 2011 aan dat ze eerder dan verwacht de rekrutering van 632 patiënten had afgerond in 36 centra verspreid over heel Europa.** De resultaten van deze studie worden in het tweede kwartaal van 2012 verwacht.



TB-402 is een recombinant humaan monoklonaal antilichaam met een innovatief werkingsmechanisme dat Factor VIII gedeeltelijk remt, een cruciale component van de bloedstollingscascade. Een belangrijk potentieel voordeel van TB-402 is dat een éénmalige injectie stabiele en duurzame anticoagulatie kan bieden gedurende een maand, afhankelijk van de dosis. Daardoor zouden verpleegkundigen minder tijd aan de patiënten moeten besteden en zouden patiënten de therapie beter naleven.

### **TB-403 (anti-PIGF)**

ThromboGenics heeft een belangrijke licentieovereenkomst afgesloten met Roche, een toonaangevend farmaceutisch bedrijf, voor ons nieuwe antilichaam tegen kanker, TB-403 (anti-PIGF). Dat is een gehumaniseerd monoklonaal anti-PIGF antilichaam (placentale groeifactor). Het blokkeert de vorming van nieuwe bloedvaten die nodig zijn om de tumor te laten groeien. Uit preklinische activiteiten naar de biologische eigenschappen van PIGF blijkt dat het een rol speelt bij tumorangiogenese en –metastase, terwijl het slechts een minimaal effect heeft op gezonde bloedvaten. Dit werkingsmechanisme kan een therapeutisch voordeel opleveren met een aanvaardbaar bijwerkingenprofiel.

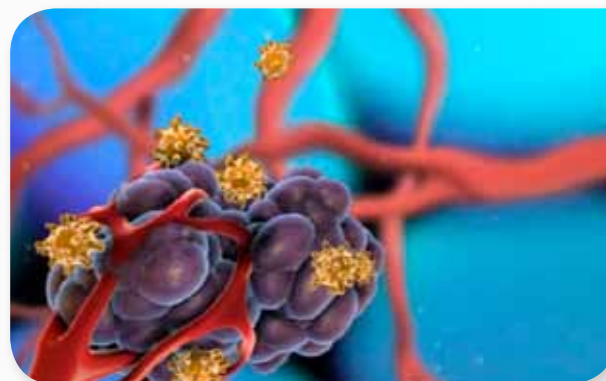
In 2011 startte Roche een fase Ib/II-multicenterstudie om de veiligheid en het klinische effect te onderzoeken van TB-403 in combinatie met Avastin® (bevacizumab) bij patiënten met terugkerend glioblastoma (hersentumor). Secundaire eindpunten zijn onder meer veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van de combinatie. De studie omvat ook een evaluatie van kandidaat-biomarkers. De bedoeling is om zo'n 100 patiënten te rekruteren.

De start van deze studie leverde ThromboGenics en BioInvent € 4 miljoen op, de tweede mijlpaalvergoeding van Roche. De eerste bedroeg € 10 miljoen en werd in 2010 betaald, toen Roche een beeldvormingsstudie opstartte met patiënten die dikkedarm- of eierstokkanker hebben.

Roche zette onlangs een fase Ib-studie met TB-403 stop met patiënten die aan primaire leverkanker leiden. De studie was van start gegaan in 2011, maar de rekrutering van patiënten verliep moeizaam.

Roche evalueert momenteel andere potentiële indicaties waarvoor TB-403 kan worden ontwikkeld.

Twee klinische fase I-studies toonden aan dat TB-403 goed werd verdragen. Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit gemeld.



### **THR-100 (Stafylokinase)**

Onze partner Bharat Biotech International Limited (Hyderabad, India) rondde eind 2011 een fase III-studie met THR-100 succesvol af. Dat is een trombolytische therapie voor myocardinfarct. Bharat Biotech, dat verantwoordelijk is voor de ontwikkeling en de commercialisering van THR-100, heeft begin 2012 een aanvraag voor goedkeuring ingediend bij de Indiase regelgevende instanties. Die aanvraag is gebaseerd op de resultaten van deze fase III-studie, waaraan 120 patiënten deelnamen.

THR-100 is een nieuwe variant van recombinante Stafylokinase en wordt ontwikkeld voor opkomende markten.

# Pijplijn: stand van zaken

## Preklinische activiteiten

### Oftalmologie

In 2011 startten we een aantal nieuwe onderzoeksprojecten om onze interne pijplijn van oftalmologische producten uit te bouwen. Het gaat onder meer om een potentieel krachtigere variant van ocriplasmine van de volgende generatie. Deze versterkte vorm van ocriplasmine zou dienen om de voorgestelde indicatie van symptomatische VMA inclusief maculair gaatje, en potentiële nieuwe indicaties te ondersteunen.

### Oftalmologie franchise

We voeren momenteel onderzoek om ons portfolio met oplossingen voor retinale aandoeningen uit te breiden. Op basis van deze activiteiten en het werkingsmechanisme van ocriplasmine dienden we in 2011 aanvragen in voor vergunningen die deze potentiële nieuwe middelen dekken.

ThromboGenics evalueert ocriplasmine ook voor bijkomende indicaties waarbij VMA geïmpliceerd is, met name leeftijdsgebonden maculaire degeneratie en diabetische retinopathie. We hopen dat nieuwe gegevens van een lopende AMD-studie en besprekingen met belangrijke opinielidrs bijkomende inzichten zullen opleveren in de rol die VMA speelt bij andere retinale aandoeningen, waaronder diabetische retinopathie. Deze informatie zal onze toekomstplannen voor de klinische ontwikkeling van ocriplasmine mee vormgeven. ThromboGenics blijft zijn capaciteiten voor oftalmologisch onderzoek uitbouwen naast de samenwerkingsverbanden om een duurzame pijplijn met oftalmologische geneesmiddelen te kunnen realiseren.

### Oncologie

In de loop van 2011 werkte het preklinische oncologie-team aan de ontwikkeling van nieuwe therapeutische antilichamen tegen een aantal kanker doelwitten (targets).



De huidige geneesmiddeltargets (doelwitten) zijn gebaseerd op basis van hun rol in celgroei bevordering, mechanismen van verworven medicatie resistentie en de vorming van bloedvaten in de tumor (neovascularisatie). In 2011 selecteerde ThromboGenics de eerste antilichamen tegen twee van deze targets om ze grondiger te kunnen typeren.

Voor een van de antilichamen wezen preliminaire resultaten op een uitgesproken effect bij een specifieke vaste tumor waarvoor momenteel nog geen geschikte behandeling bestaat. Deze resultaten rechtvaardigen bijkomende studies in modelsystemen (in vivo) die de omstandigheden bij mensen zo dicht mogelijk benaderen.

Terwijl we de bruikbaarheid van deze antilichamen evalueren, zetten we ook de eerste stappen om hun structuur te modificeren en hun effect zo te maximaliseren. We hebben een samenwerkingsovereenkomst ondertekend met Institut Curie, een toonaangevend kanker-

instituut in Frankrijk, om een van onze kandidaat-antilichamen verder te onderzoeken en te ontwikkelen alvorens de preklinische ontwikkeling officieel wordt opgestart. Dankzij deze overeenkomst kunnen we de onderzoekscapaciteiten van beide partijen optimaal inzetten.

ThromboGenics is ook van plan om bijkomende geneesmiddeltargets te selecteren op basis van de moleculaire typering van het kankergenoom.

Cruciaal in de onderzoeksstrategie van het bedrijf is de visie dat preklinische programma's een innovatieve therapeutische (antilichaam) kandidaat én een 'companion diagnostic' omvatten om ons in staat te stellen de meest waarschijnlijke responders (patienten die voordeel halen uit de nieuwe therapie) te selecteren.

## Laatste ontwikkelingen in 2012

### **Ocriplasmine Commercialisatie Overeenkomst**

*In maart 2012 heeft ThromboGenics een overeenkomst getekend met Alcon (de oftalmologie divisie van Novartis) en verleent daarbij het recht voor de commercialisatie van ocriplasmine in alle landen buiten de Verenigde Staten.*

*Onder de voorwaarden van de overeenkomst heeft ThromboGenics een voorafbetaling van €75 miljoen ontvangen en verwacht nog een bijkomende €90 miljoen in korte termijn mijlpaalbetalingen. In totaal kunnen de mijlpaalbetalingen met inbegrip van de voorafbetalingen oplopen tot €375 miljoen. ThromboGenics zal royalty's ontvangen op de netto-omzet van ocriplasmine zoals dat kan verwacht worden van een product dat fase III van de ontwikkeling succesvol heeft doorlopen, en dat werd ingediend voor goedkeuring bij de regulatoire autoriteiten.*

*De overeenkomst met Alcon is een belangrijk onderdeel in de strategie van ThromboGenics om uit te groeien tot een toonaangevend oftalmologie bedrijf. Het laat ons toe om ons te concentreren op de commercialisatie van ocriplasmine binnen de VS, wereldwijd de grootste markt voor gezondheidszorg, en we kunnen tevens genieten van Alcon's goed uitgebouwde verkoopsnetwerk en hun expertise met betrekking tot marketing en medical affairs in de niet-Amerikaanse markt.*

*In de vijf grootste Europese markten, zal ThromboGenics een strategische en operationele rol behouden in de commercialisatie van ocriplasmine, waardoor de onderneming een solide basis kan uitbouwen voor een groeiende oftalmologische franchise.*

*In de VS boeken we goede vooruitgang in de uitbouw van de commerciële en medische teams die ocriplasmine op de markt zullen brengen. We hebben een aantal experts aangeworven met aanzienlijke ervaring in de oftalmologie markt binnen de VS alsook met de succesvolle lancering van verschillende nieuwe geneesmiddelen voor ernstige oogziekten. De volgende maanden zullen we het ThromboGenics team zodanig verder uitbouwen dat we optimaal voorbereid zijn voor de lancering van ocriplasmine.*

*Gebaseerd op dit sterke commerciële platform, heeft ThromboGenics er vertrouwen in dat de vele patienten die zouden kunnen genieten van ocriplasmine tijdig over het product kunnen beschikken.*

# ThromboGenics Team

## De Raad van Bestuur

De Raad van Bestuur van ThromboGenics bestaat uit bijzonder ervaren mensen. De uitvoerende leden zijn Patrik De Haes, Chief Executive Officer en Chris Buyse, Chief Financial Officer.

De niet-uitvoerende leden, niet in dienst bij het bedrijf, zijn Désiré Collen, voorzitter en stichter van ThromboGenics; Staf Van Reet, voorzitter van ActoGeniX, een biofarmaceutisch bedrijf in klinische fase, en zaakvoerder van VIZIPhar Biosciences B.V.B.A; Luc Philips, ex-CFO KBC Bank; Thomas Clay, lid van East Hill Advisors, een investeringsfirma uit de VS die gespecialiseerd is in de biowetenschappen; en Jean-Luc Dehaene, voormalig eerste minister van België en vicevoorzitter van de Europese Conventie.

Patricia Ceysens, Vlaams Parlementslid en voorzitzer van de Commissie voor Economie, Innovatie, Wetenschapsbeleid, Werk en Sociale Economie, zal worden genomineerd voor de Raad van Bestuur op de Algemene Aandeelhoudersvergadering van 2 mei 2012.

De Raad van Bestuur wenst Landon Clay te bedanken voor zijn belangrijk engagement voor ThromboGenics. Landon nam ontslag uit de Raad en werd opgevolgd door zijn zoon Thomas.



**De Raad van Bestuur** (van links naar rechts): Luc Philips, Staf Van Reet, Désiré Collen, Patricia Ceysens, Chris Buyse, Jean-Luc Dehaene, Patrik De Haes; not shown: Thomas Clay



**Het management** (van links naar rechts): Chris Buyse, Christian Jaeggi, David Shima, Patrik De Haes, Laurence Raemdonck, Ram Palanki, David Pearson, Andy De Deene; not shown: Aniz Girach, Koen Kas

## Het management

De leden van het management team van ThromboGenics hebben allemaal een enorme ervaring op het gebied van leiderschap, onderzoek, klinische ontwikkeling, commercialisering en financiering: Patrik De Haes, Chief Executive Officer; Chris Buyse, Chief Financial Officer; Andy De Deene, Head of Program Management; Laurence Raemdonck, Head of Human Resources; David Pearson, Head of Country Operations U.S.; Christian Jaeggi, Head of Country Operations EU & ROW; Ram Palanki, Head of Marketing; Aniz Girach, Head of Clinical Ophthalmology; Koen Kas en David Shima, beiden Chief Scientific Officers.

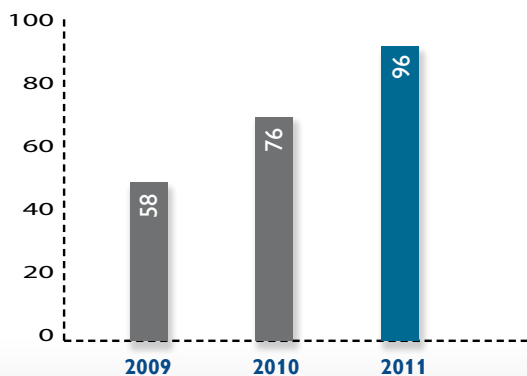
Het managementteam is verantwoordelijk voor de visie en de strategie van het bedrijf en komt op regelmatige basis samen om de planning en de uitvoering van het beleid te evalueren.

### Het team

De aanhoudende zakelijke en klinische successen van ThromboGenics in 2011 waren het resultaat van de constante prestaties en de inzet van onze werknemers.

Het totaal aantal medewerkers was eind 2011 aangegroeid tot 96. De meerderheid werkt vanuit de hoofdzetel van ThromboGenics in Leuven (België), al nam ook het personeelsaantal in andere kantoren toe in 2011, met 13 werknemers in de VS, zes in Ierland en telkens twee in het Verenigd Koninkrijk en Duitsland. De meeste werknemers behaalden een masterdiploma of een PhD. Het team is bovendien erg divers, met medewerkers van heel wat verschillende nationaliteiten.

#### Evolutie van wereldwijd personeelsaantal



ThromboGenics is aanzienlijk gegroeid sinds het in 2009 van de universiteitslabo's naar het Bio-Incubator Park in Leuven (België) verhuisde. Om de toenemende aanwezigheid in de VS en andere belangrijke markten op te vangen, rekruteerde ThromboGenics in 2011 29 nieuwe medewerkers voor Regulatory Affairs, Quality Assurance, Marketing, Market Access, Medical Affairs, Preclinical R&D en Finance. Deze groeiende expertise zorgt ervoor dat we goed geplaatst zijn om ocriplasmine in de VS en in Europa te lanceren, als het wordt goedgekeurd. Bovendien kunnen we zo vooruitgang boeken in andere klinische programma's en preklinische R&D.

We breidden tevens het team uit dat ocriplasmine zal commercialiseren. De voorbije 18 maanden benoemden we mensen in senior posities, onder wie de Head of U.S. Regulatory Affairs en Country Operations U.S., en versterkten we ons team voor Market Access in het Verenigd Koninkrijk en Duitsland.

Daarnaast werd ons preklinisch R&D-team versterkt met Chief Scientific Officers voor oftalmologie en kanker, aangezien we een oftalmologiefranchise willen uitbouwen en ons onderzoek naar kanker willen uitbreiden.

Door de aanwerving van hoogopgeleid personeel werken we aan de realisatie van onze doelstelling om uit te groeien tot een winstgevend, geïntegreerd en autonoom oftalmologisch bedrijf dat meerwaarde creëert voor alle belanghebbenden.

2012 wordt een cruciaal jaar voor het bedrijf, aangezien de lancering van ocriplasmine dichterbij komt. We zijn ervan overtuigd dat we een diverse mix van mensen hebben aangenomen die over de vaardigheden beschikken die we nodig hebben om onze belangrijke doelstellingen waar te maken.



Ekiden run 2011, Brussel

# Informatie voor Aandeelhouders

## **Notering**

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

## **Financiële kalender**

Business Update Q1: 10 mei 2012

Halfjaarlijkse resultaten 2012: 30 augustus 2012

Business Update Q3: 8 november 2012

## **Hoofdzetel**

ThromboGenics NV Gaston Geenslaan 1 B-3001 Leuven Belgium

**T** +32 (16) 75 13 10

**F** +32 (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](mailto:chris.buyse@thrombogenics.com)

**Website Address:** [www.thrombogenics.com](http://www.thrombogenics.com)



# Verklarende woordenlijst

<b>AAO</b>	“American Academy of Ophthalmology”
<b>AMD</b>	Leeftijdsgebonden maculadegeneratie
<b>Anti-PIGF</b>	Anti-placentale groeifactor
<b>ASRS</b>	“American Society of Retina Specialists”
<b>BLA</b>	Aanvraag om biologisch geneesmiddel op de markt te brengen
<b>DMA</b>	Diabetisch maculair oedeem
<b>DR</b>	Diabetische retinopathie
<b>DVT</b>	Diepe veneuze trombose
<b>EMA</b>	Europees Geneesmiddelenbureau
<b>FDA</b>	Amerikaans Federaal Agentschap dat de kwaliteit en veiligheid van voedsel, en medicijnen bewaakt
<b>FTMH</b>	Maculair gaatje
<b>Glioblastoma</b>	Hersentumor
<b>ICD-9-CM</b>	Diagnosecode voor symptomatische VMA/vitreomaculaire tractie
<b>MAA</b>	Vergunningsaanvraag voor het in de handel brengen
<b>Metamorphopsia</b>	Vervormd zicht
<b>Ocriplasmin</b>	Voorheen bekend als microplasmine
<b>PVD</b>	Glasvochtloslating
<b>O&amp;O</b>	Onderzoek & ontwikkeling
<b>Symptomatic VMA</b>	Symptomatische vitreomaculaire adhesie
<b>VA</b>	Gezichtsscherpte
<b>VMA</b>	Vitreomaculaire adhesie
<b>VTE</b>	Veneuze trombo-embolie



### **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 financiële luik van het jaarverslag.



#### **Headquarters**

ThromboGenics NV  
Gaston Geenslaan 1  
B-3001 Leuven  
Belgium

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

#### **Irish Branch**

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

**T** +353 (1) 409 77 57  
**F** +353 (1) 409 81 80

#### **U.S. Subsidiary**

ThromboGenics Inc.  
101 Wood Avenue South, 6<sup>TH</sup> Floor  
Iselin, NJ 08830  
USA

**T** +1 (732) 590 29 00  
**F** +1 (866) 945 98 08