



Jaarverslag 2010

 ThromboGenics

Samenvatting

Tijdslijn klinische ontwikkeling

Fase I

De veiligheid van een nieuw kandidaat-geneesmiddel wordt voor het eerst geëvalueerd bij mensen.

Fase II

Het nieuwe kandidaat-geneesmiddel wordt voor het eerst geëvalueerd bij patiënten die aan de ziekte lijden waarvoor het geneesmiddel wordt ontwikkeld.

Fase III

Het nieuwe kandidaat-geneesmiddel wordt op grotere schaal klinisch geëvalueerd bij patiënten die lijden aan de ziekte waarvoor het geneesmiddel wordt ontwikkeld. Klinische fase III-studies leveren de nodige gegevens aan om een submittedossier voor het nieuwe geneesmiddel in te dienen bij de regelgevende instanties.

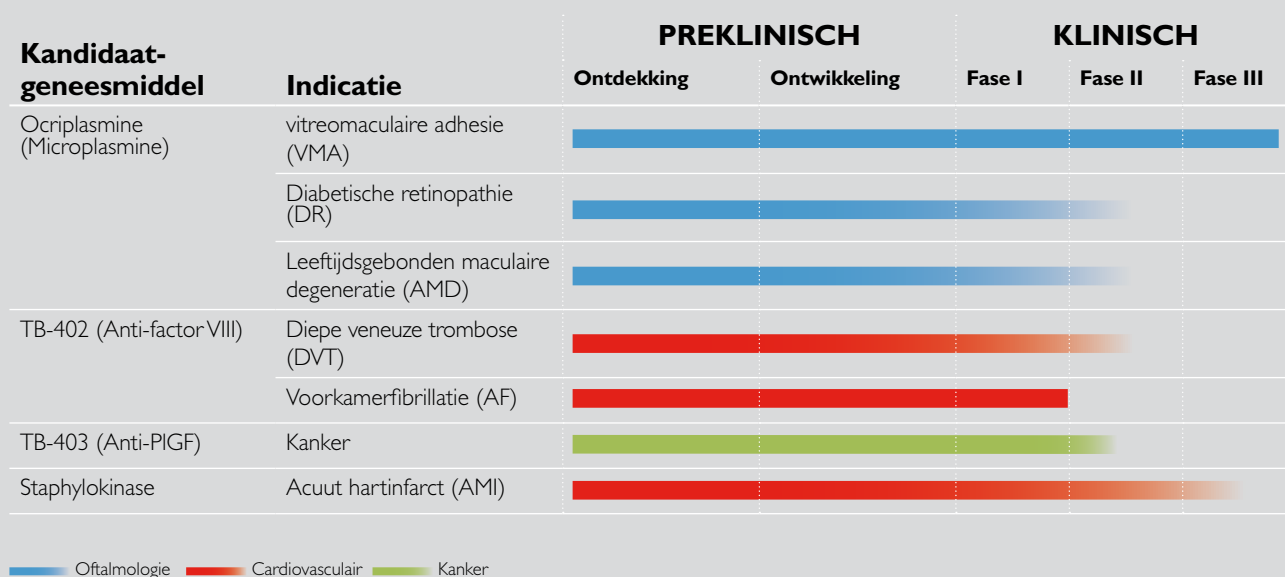
Submittedossiers in de VS en Europa

Bedrijven die een biologisch geneesmiddel willen commercialiseren in de Verenigde Staten, dienen eerst een BLA in bij de FDA. Die aanvraag omvat de nodige informatie om goedkeuring te verkrijgen om een nieuw biologisch geneesmiddel als ocriplasmīne (microplasmīne) op de markt te brengen. In Europa moet men voor nieuwe biologische geneesmiddelen een MAA indienen bij het EMA.

ThromboGenics is één van de meest succesvolle biotech bedrijven in Europa.

De laatste jaren heeft de onderneming heel wat vooruitgang geboekt en komt het steeds dichterbij het doel om uit te groeien tot een nieuwe drijvende kracht in oftalmologie en innovatieve biofarmaceutische middelen. Dankzij dit succes en het potentieel van zijn belangrijkste product, ocriplasmine (microplasmine), kon de onderneming sinds de beursintroductie midden 2006 al aanzienlijke meerwaarde creëren voor de aandeelhouders.

Klinische pijplijn



Ons bedrijf

“ThromboGenics wil uitgroeien tot een sterk en winstgevend biofarmaceutisch bedrijf, dat zich toelegt op innovatieve oftalmologische geneesmiddelen.”

Patrik De Haes, CEO



Streven naar een ommekeer in de behandeling van retinale aandoeningen

ThromboGenics NV is een snelgroeiend bio-farmaceutisch bedrijf dat zich specialiseert in innovatieve behandelingen voor oogziekten, vasculaire aandoeningen en kanker. Na positieve fase III-resultaten voor zijn hoofdproduct ocriplasmine, voor de behandeling van netvliesaan- doeningen, is ThromboGenics goed op weg om uit te groeien tot een sterke, winstgevende en autonome onderneming. **ThromboGenics vertrouwt erop dat het door de succesvolle commercialisering van ocriplasmine zijn doelstellingen zal realiseren en aanzienlijke meerwaarde kan creëren voor patiënten, artsen en aandeelhouders.**

ThromboGenics vult snel de bedrijfsstrategie in, zeker nu werd aangetoond dat ocriplasmine het potentieel heeft om de behandeling van symptomatische vitreomaculaire adhesie (sVMA) ingrijpend te veranderen.

Wat is sVMA?

Door het natuurlijke verouderingsproces van het glasvocht (gelachtige substantie centraal in het oog) kan dit loskomen van het netvlies (achterkant van het oog). Dit proces heet PVD of 'posterior vitreous detachment'. Als het om een gedeeltelijke loslating gaat, kan focale of vitreomaculaire adhesie (VMA) voorkomen. Als het glasvocht niet

volledig van het netvlies loskomt, spreekt men over afwijkende of pathologische PVD.

Als VMA voorkomt als gevolg van pathologische PVD kan een trekkracht of 'tractie' ontstaan op het netvliesoppervlak. Dat gebeurt omdat het glasvocht abnormaal sterk verkleefd is aan de macula (het centrale gedeelte van het netvlies dat voor het centrale zicht zorgt).

Wanneer VMA leidt tot symptomen zoals gezichtsstoornissen en metamorfopsie (verstoord zicht), spreken we over symptomatische vitreomaculaire adhesie (sVMA).

Door VMA kunnen zich ook complicaties ontwikkelen die het zicht bedreigen, zoals VMT (vitreomaculaire tractie) syndroom, maculaire puckers en maculaire gaatjes. Als de adhesie tractie veroorzaakt, ontstaat een gaatje in de macula. Maculaire puckers en maculaire gaatjes kunnen ook leiden tot een verstoord zicht, verlies van gezichtsscherpte en/of blindheid.

Men heeft aangetoond dat VMA geassocieerd kan worden met verscheidene vaak voorkomende netvliesaan- doeningen die mogelijk blindheid kunnen veroorzaken, waaronder leeftijdsgebonden maculaire degeneratie (AMD), diabetische retinopathie (DR) en diabetisch macula-oedeem (DME).

Momenteel bestaat de standaardbehandeling van sVMA erin gewoon te observeren (kijk en wacht) of een vitrectomie uit te voeren. Dat is een chirurgische procedure die PVD induceert door het glasvocht te verwijderen, waardoor de VMA oplost. Tijdens een vitrectomie gebruikt de chirurg gespecialiseerde instrumenten om het glasvocht te verwijderen. Alhoewel deze ingreep het glasvocht doeltreffend verwijdert, houdt vitrectomie toch ook mogelijke risico's in voor de ogen van de patiënt zoals bloeding, netvliesscheuren, netvliesloslating, infectie en de ontwikkeling van cataract.

Ocriplasmine - een innovatieve behandelingsoptie

Ocriplasmine is een proteolytisch enzym dat de 'proteïneeljm' oplost die het glasvocht aan het netvlies bindt. Het product wordt intravitreaal geïnjecteerd. Deze innovatieve behandelingsmogelijkheid zou een totale omschakeling kunnen worden in de behandeling van sVMA en zou het zicht van de patiënt kunnen herstellen.

De resultaten van het beslissende fase III MIVI-TRUST-programma (Microplasma Intra Vitreale Injection – Traction Release Without Surgical Treatment) werden in 2010 bekendgemaakt en bevestigden dat



ocriplasmine potentieel heeft als belangrijke nieuwe farmacologische behandeling voor een groot aantal netvliesandoeningen.

De twee Fase III-studies (TG-MV-006 en TG-MV-007) in het programma waren zeer gelijklopend en bevestigden beiden de globale voordelen van ocriplasmine. De twee studies behaalden hun primaire eindpunt en toonde aan dat bijna 30% van de patiënten resolutie van de VMA werd bereikt met ocriplasmine, tegenover 10% van de placebo patiënten. De resultaten waren hoog statistisch significant.

Ocriplasmine heeft daarenboven het secundaire eindpunt behaald: de farmacologische sluiting van full-thickness maculaire gaatje (FTMH) en de realisatie van een totale PVD. Uit de gecombineerde resultaten bleek dat ocriplasmine FTMH kon genezen bij 40% van de patiënten, een totale PVD realiseerde bij 13% van de patiënten en het zicht en de gezichtsscherpte in het algemeen verbeterde. Ocriplasmine was veilig en werd goed verdragen.

ThromboGenics wil het submissiedossiers van ocriplasmine bij de regelgevende instanties in de Verenigde Staten en Europa in het tweede halfjaar van 2011 indienen. Wanneer het geneesmiddel wordt goedgekeurd, zal het een belangrijke medische behoefte inlossen van de aangroeiende populatie in zowel de VS als Europa en biedt het patiënten toe-

gang tot een nieuwe farmacologische behandeling voor sVMA. De onderneming bereidt zich momenteel voor op de lancering van ocriplasmine door de rekrutering van een ervaren team. In 2010 sloot ThromboGenics een langetermijnovereenkomst af voor de commerciële productie van de actieve substantie van ocriplasmine met MSD Biologics (Verenigd Koninkrijk), onderdeel van het Merck BioManufacturing Network.

ThromboGenics: een succesverhaal

Naast oftalmologie heeft ThromboGenics twee andere klinische programma's die de pijn met nieuwe producten uitbreiden en een potentiële bijkomende bron van inkomsten zijn. ThromboGenics verwacht extra inkomsten uit zijn strategische alliantie met Roche voor het innovatieve antilichaam TB-403 (anti-PIGF) voor de behandeling van kanker. Roche begon een Fase Ib-studie met TB-403 in combinatie met sorafanib (Nexavar® van Bayer) in hepatocellulaire kanker (HCC, leverkanker).

De strategische overeenkomst met Roche kan mogelijk tot €500 miljoen genereren en ThromboGenics zal na de commercialisering van TB-403 dubbelcijfer royalty's ontvangen.

Volgens de voorwaarden bepaald in de overeenkomst krijgt ThromboGenics, dat

TB-403 ontdekte, 60% van de opbrengsten van deze overeenkomst en ontwikkelingspartner, Biolnvent International, 40% van de opbrengsten. In 2009 werd een fase I-studie met TB-403 bij patiënten met kanker in een gevorderd stadium succesvol afgerond.

ThromboGenics ontwikkelt ook TB-402 (anti-factor VIII), een innovatief, langwerkend antistollingsmiddel voor de preventie van trombose na orthopedische chirurgie en bij voorkamerfibrillatie. Het antilichaam leverde bemoedigende fase II-resultaten op, waaruit een betere antitrombotische werking en een gelijkaardig veiligheidsprofiel bleken in vergelijking met de standaardbehandeling met enoxaparine (Lovenox® van sanofi-aventis).

Deze fase II-resultaten laten vermoeden dat TB-402 een belangrijke rol kan vervullen in de post-operatieve behandeling van veneuze thromboembolie (VTE) vanwege het gelijkaardig veiligheidsprofiel en het eenvoudige doseringsregime. Zijn innovatieve werkingsmechanisme zou het risico op ongewenste bloedingen, zelfs bij hoge doses, en de noodzaak om patiënten op te volgen, kunnen beperken.

ThromboGenics is gevestigd in Leuven (België) en stelt wereldwijd ongeveer 80 personen te werk. De onderneming is genoteerd op EuroList door NYSE Euronext onder het symbool THR.

Realisatie van cruciale strategische objectieven

KLINISCH

9 febr. 2010

Ophthalmology, het prestigieuze tijdschrift van de American Academy of Ophthalmology, publiceert een artikel met de positieve fase II-resultaten van ocriplasmine, het belangrijkste product van ThromboGenics. De studie evalueerde de veiligheid en doeltreffendheid van het middel bij de procedure om het glasvocht van het netvlies te scheiden als behandeling van netvliesaan- doeningen. Het tijdschrift stelt dat ocriplasmine een mogelijke door- braak kan betekenen voor sVMA.

20 apr. 2010

ThromboGenics kondigt aan dat ocriplasmine het primaire eindpunt behaalde in de eerste MIVI-TRUST fase III-studie (TG-MV-006) die ocriplasmine evalueerde voor de behandeling van sVMA. Het pri- maire eindpunt was farmacologische

resolutie van focale VMA één maand na een éénmalige injectie met ocriplasmine.

6 mei 2010

ThromboGenics en BioInvent International kondigen positieve fase II resultaten aan voor TB-402, een innovatief, langwerkend antistol- lingsmiddel voor profylaxe van diepe veneuze trombose (DVT). TB-402 gaf blijk van een betere antitrombotische werking en een gelijkaardig veiligheidsprofiel in vergelijking met de standaardbe- handeling met enoxaparine. Het recombinant humaan monoklonaal antilichaam dat gedeeltelijk Factor VIII remt, kan mogelijk deel gaan uitmaken van de standaard antistol- lingstherapie na chirurgie.

7 juni 2010

ThromboGenics kondigt meer gegevens aan afkomstig van de eerste MIVI-TRUST fase III-studie (TG-MV-006), waarin werd aange- toond dat een éénmalige injectie met ocriplasmine bij meer dan 40% van de patiënten het FTMH sloot. Wanneer deze aandoening niet behandeld wordt, kan ze ernstige gezichtsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale blindheid.

1 sept. 2010

ThromboGenics kondigt aan dat ocriplasmine het primaire eindpunt bereikte in de tweede MIVI-TRUST fase III-studie (TG-MV-007), wat de positieve resultaten van TG-MV- 006 bevestigt. Uit de resultaten blijkt ook dat ocriplasmine de gezichtsscherpte en -functie van patiënten verbeterde zonder dat een chirurgische ingreep nodig was.

5 nov. 2010

Co-ontwikkelingspartner Roche kondigt plannen aan om tijdens het eerste kwartaal van 2011 een fase Ib/II-studie te beginnen met het innovatieve antilichaam tegen kanker, TB-403, in combinatie met Avastin®, bij patiënten met glioblas- toma multiforme.

CORPORATE

17 mei 2010

ThromboGenics en BioInvent ontvangen een mijlpaalvergoeding van €10 miljoen van Roche na de start van een beeldvormingsstudie met TB-403. Roche blijft verdere onderzoeksactiviteiten financieren die ThromboGenics en BioInvent ondernemen en die verband hou- den met dit innovatieve, gehumani- seerde monoklonale antilichaam.

30 sept. 2010

ThromboGenics ondertekent een 10-jarige commerciële overeen- komst met MSD Biologics (Verenigd Koninkrijk) voor de productie en levering van ocriplasmine. MSD Bio- logics, een contractfabrikant met specifieke expertise in microbiolo- gisch afgeleide eiwitten, produceert al sinds 2007 ocriplasmine voor het uitgebreide fase III-programma van ThromboGenics.

14 okt. 2010

Onafhankelijk marktonderzoek door MedPanel, in opdracht van de investeringsbank Jeffries Internatio- nal Ltd, bevestigde dat ocriplasmine een belangrijke eerste farmacolo- gische behandeling voor sVMA zou kunnen zijn. Uit een enquête bij 50 vitreoretinale specialisten in de VS bleek dat een aanzienlijk deel van hen ocriplasmine kende en bereid was het te gebruiken voor een groot aantal netvliesaan- doeningen.

5 nov. 2010

ThromboGenics bouwt een ervaren team uit om de commerciële lance- ring van ocriplasmine voor te berei- den. Het bedrijf heeft Ram Palanki aangesteld als Head of US Marketing voor ocriplasmine, Paul de Nijs als Head Market Access en Aniz Girach als Head of Medical Ophthalmology.

3 dec. 2010

ThromboGenics haalt €56 mil- joen op via een private plaat- sing. De onderneming plaatste 2.944.523 nieuwe aandelen bij nati- onale en internationale profes- sionele investeerders en institutionele investeerders in de VS en begint 2011 dan ook vanuit een sterke financiële positie.

2011 – ThromboGenics - commercialisering van ocriplasmine

We verwachten in het komende jaar aanzienlijke vooruitgang te maken in de voorbereiding van de commercialisering van ocriplasmine. We komen immers ook steeds dichterbij ons doel: een sterk en winst- gevend bedrijf uitbouwen dat zich focust op nieuwe oftalmologische geneesmiddelen. We plannen het indienen van het submittedossier voor ocriplasmine bij de regelgevende instanties in de VS en Europa in het tweede halfjaar van 2011.

ThromboGenics: goed gepositioneerd om succesvol te worden

“De positieve resultaten van ons fase III MIVI-TRUST-programma bevestigen dat ocriplasmine een belangrijke nieuwe farmacologische behandeling kan zijn voor een groot aantal netvliesandoeningen die potentieel kunnen leiden tot blindheid. Dit versterkt onze ambitie om verder te groeien als toonaangevende onderneming in oftalmologie.”

Steve Pakola, CMO





Patrik De Haes, CEO

Een cruciaal jaar in het vooruitzicht

Beste aandeelhouder,

Na onze talrijke klinische en financiële verwezelijkingen in 2010 ligt de weg naar succes voor ThromboGenics open. **2010 was voor de ontwikkeling van het bedrijf een sleuteljaar**, aangezien we positieve fase III-resultaten bekendmaakten voor ons hoofdproduct **ocriplasmine**. Ocriplasmine is een innovatieve behandeling die de manier waarop bepaalde netvliesaanandoeningen worden behandeld, wel eens ingrijpend zou kunnen veranderen. Bovendien kunnen we rekenen op de continue steun van investeerders die in ons geloven en onze visie delen. ThromboGenics gaat opnieuw een cruciaal jaar in zijn verdere uitbouw tegemoet. Onze strategie blijft het streven naar het uitgroeien tot een succesvolle, winstgevende en autonome onderneming met een focus op toonaangevende oftalmologische geneesmiddelen.

Dankzij onze sterke kaspositie bij het begin van 2010 konden we onze belangrijkste jaardoelstellingen realiseren. Ons toekomstig succes is voor een groot stuk gebaseerd op ocriplasmine. In 2010 kon ThromboGenics de significante klinische voordelen van dit product tonen aan de retinaspecialisten en aan de investeerders. De positieve fase III-resultaten van het MIVI-TRUST-programma, versterken ons vertrouwen, onze inzet en vastberadenheid om een innovatieve oftalmologische portfolio uit te bouwen rond dit veelbelovende nieuwe geneesmiddel.

Ocriplasmine heeft het potentieel om een nieuwe farmacologische behandeling voor gezichtsbedreigende netvliesaanandoeningen te worden. Momenteel werken wij aan het submissiedossier van ocriplasmine voor de farmacologische behandeling van patiënten met gezichtstoornissen als gevolg van symptomatische vitreomaculaire adhesie (sVMA). **Indien het geneesmiddel wordt goedgekeurd, is het de eerste farmacologische behandeling voor sVMA die op de markt komt.**

VMA is een aandoening die voorkomt bij heel wat ernstige netvliesaanandoeningen. Er is duidelijk nood aan nieuwe, weinig invasieve behandelingen voor die netvliesaanandoeningen die een aanzienlijk aantal mensen treffen, maar waarvoor vandaag onvoldoende behandelingsopties zijn.

Wij blijven overtuigd van het **potentiële commerciële succes** van dit product dat een belangrijke medische behoefte kan inlossen. De oftalmologische markt is één van de snelst groeiende therapeutische specialiteiten binnen de farmaceutische markt, met beperkte concurrentie in een groot aantal subspecialiteiten. In het geval van sVMA zijn er geen goedgekeurde producten en is slechts een zeer beperkt aantal nieuwe middelen in ontwikkeling.

In april maakten we de positieve resultaten bekend van de eerste beslissende fase III MIVI-TRUST-studie (TG-MV-006). Die behaalde haar primaire eindpunt, nl. de farmacologische resolutie van focale VMA één maand na een éénmalige injectie met ocriplasmine. In september hebben we aangekondigd dat de tweede MIVI-TRUST-studie (TG-MV-007) eveneens haar primaire eindpunt behaalde en dit bevestigde de resultaten van de eerste studie. MIVI-TRUST is het grootste interventionele klinische programma ooit, dat specifiek de farmacologische behandeling van sVMA evalueert. Het programma bestond uit twee studies waaraan in totaal 652 patiënten deelnamen. Daarenboven behaalden de studies niet enkel de primaire eindpunten. Zo bleek ook dat een éénmalige injectie met ocriplasmine full thickness maculaire gaatjes kon genezen bij ongeveer 40% van de patiënten. **Ocriplasmine induceerde een totale PVD, verbeterde de gezichtsscherpte en de gezichtsfunctie en was over het algemeen veilig en werd goed verdragen.**

Retinaspecialisten onthaalden deze veelbelovende fase III-resultaten dan ook positief, toen ze in 2010 op belangrijke conferenties in Europa en Noord-Amerika werden voorgesteld. De gecombineerde resultaten van de MIVI-TRUST fase III-studies zullen in 2011 door toonaangevende opinieleiders op verschillende congressen worden gepresenteerd. Hierdoor brengen ze ocriplasmine onder de aandacht van de retinaspecialisten.

In het tweede halfjaar van 2011 willen we het submittedossier van ocriplasmine indienen bij de regelgevende instanties in de VS en Europa.

ThromboGenics wil dit nieuwe geneesmiddel commercialiseren via zijn eigen verkoopsteam en is gestart met het bouwen van een ervaren multidisciplinair team.

Parallel aan het succes met ocriplasmine werken we ook zoals gepland verder aan onze andere klinische programma's. Ons innovatieve antilichaam TB-402 (anti-factor VIII), een langwerkend antistollingsmiddel voor diepe veneuze trombose na een knieoperatie, leverde positieve resultaten op in een fase II-studie met 316 patiënten. TB-402 vertoonde een betere antitrombotische werking en een gelijkaardig veiligheidsprofiel vergeleken met de standaardbehandeling enoxaparine. Het recombinant humaan monoklonaal antilichaam kan deel gaan uitmaken van de standaard postoperatieve behandeling om veneuze trombo-embolie (VTE) tegen te gaan, aangezien het eenvoudiger is in gebruik en dit zeker de therapietrouw kan ten goede komen.

ThromboGenics ontving samen met onze partner Biolvent International een mijlpaalbetaling van €10 miljoen, nadat co-ontwikkelingspartner Roche zijn eerste klinische studie had gestart met het innovatieve antilichaam TB-403 (anti-PIGF) tegen kanker. TB-403, een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam, is een potentieel veelbelovende kankertherapie. Het middel heeft een innovatief werkingsmechanisme: het is namelijk in staat om de vorming van nieuwe bloedvaten, nodig om een tumor te laten groeien, selectief te blokkeren.

ThromboGenics rondde een succesvolle private plaatsing af met het ophalen van €56 miljoen bij zowel Europese als Amerikaanse investeerders en sloot daarmee een zeer succesvol jaar af. We zijn van plan onze sterke financiële positie te gebruiken om de voorbereidende activiteiten te financieren om ocriplasmine succesvol op de markt te brengen en onze commerciële strategie de komende jaren verder uit te bouwen. De succesvolle fondsenwerving bewijst nog maar eens dat onze aandeelhouders heel wat vertrouwen hebben in de veelbelovende productpijplijn van ThromboGenics en de expertise van het management om onze strategie met focus op oftalmologie succesvol uit te voeren.

ThromboGenics **staat voor een veelbelovend en veeleisend jaar**; de indiening van het submittedossier voor ocriplasmine is een cruciaal onderdeel van onze plannen om dit nieuwe geneesmiddel te commercialiseren en tot bij de patiënten te brengen. Daarnaast willen we ook vooruitgang boeken in onze andere klinische programma's, zodat ze zo snel mogelijk op de markt kunnen komen. Door de realisatie van deze doelstellingen, zijn we ervan overtuigd dat we voor onze aandeelhouders een aanzienlijke meerwaarde kunnen blijven creëren.

De combinatie van de **juiste mensen, middelen en vastberadenheid** die het team van ThromboGenics kenmerkt, zorgt ervoor dat we goed op weg zijn om tot een winstgevende en autonome onderneming uit te groeien, gefocust op oftalmologie. In naam van het hele management wil ik jullie bedanken voor jullie steun en blijvende interesse in ThromboGenics en ik kijk ernaar uit om ons toekomstig succes met jullie te delen.

Dr. Patrik De Haes,
Chief Executive Officer van ThromboGenics



Ocriplasmine in actie

Door zijn innovatieve werking zou ocriplasmine retinaspecialisten voor het eerst een farmacologische behandelingsoplossing kunnen bieden voor een uitgebreid aantal netvliesaanandoeningen.

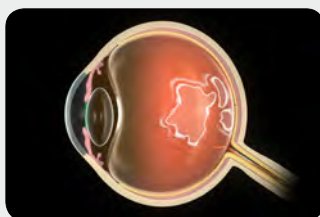
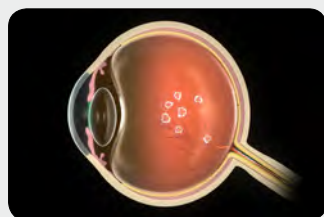
Ocriplasmine is een proteolytisch enzym dat de 'proteinelijm' oplost die het glasvocht aan het netvlies bindt. Het product wordt intravitreaal toegediend. Er werden positieve resultaten gerapporteerd in het fase III MIVI-TRUST-programma voor de

evaluatie van ocriplasmine voor de farmacologische behandeling van sVMA. Bij deze aandoening verkleeft het glasvocht (het gelachtige centrale deel van het oog) abnormaal sterk aan het oppervlak van de achterkant van het oog (het netvlies), wat gezichtsstoornissen veroorzaakt. Ocriplasmine kan een potentiële doorbraak betekenen, omdat het product een minimale invasieve farmacologische behandelingsoplossing biedt voor een aandoening die momenteel enkel via een chi-

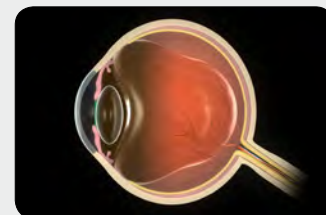
urgische ingreep kan verholpen worden.

ThromboGenics is ervan overtuigd dat een intravitreale behandeling met ocriplasmine de manier waarop netvliesaanandoeningen worden behandeld ingrijpend kan veranderen door een potentieel farmacologisch alternatief te bieden voor een groot aantal netvliesaanandoeningen die tot blindheid kunnen leiden.

Hermodellieren van het glasvocht leidt met de leeftijd tot progressieve liquifactie!



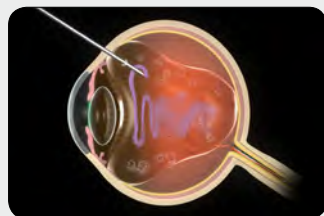
Normaal loskomen (PVD)



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 verkleefing veroorzaakt en breekt deze af zodat het glasvocht loskomt van het netvlies, wat de tractie vermindert en de symptomen doet verdwijnen

Opheffing van VMA



Ocriplasmine: antwoord op medische behoefte in oftalmologie

De oftalmologische markt

ThromboGenics richt zich op de medische behoeften van een veelbelovende en groeiende markt, die van de oftalmologie. De positieve dynamiek van deze markt is te verklaren door de toenemende prevalentie van oogziekten. Dat is het gevolg van de vergrijzing van de bevolking en van de veranderende levensstijl, nu steeds meer mensen ziekten als diabetes ontwikkelen, die in verband worden gebracht met een verhoogd risico op oogziekten.

In 2009 werd de totale oftalmologische markt geschat op \$14 miljard, waarbij veel van de recente groei te wijten is aan de introductie van behandelingen voor natte leeftijdsgebonden maculaire degeneratie (AMD), zoals Lucentis® van Genetech.

Vanuit het oogpunt van ThromboGenics zijn de ontwikkelingen op deze markt bemoedigend omdat er ondanks de recente groei een duidelijke nood blijft bestaan aan nieuwe oftalmologische geneesmiddelen die betere behandelingsresultaten opleveren. Retinaspecialisten stonden altijd al open

voor innoverende nieuwe geneesmiddelen en door hun ervaring met injecties in het oog met AMD-medicatie, ziet het er naar uit dat ocriplasmine snel zal worden opgepikt. De combinatie van een grote medische behoefte, een eerste product in deze klasse van aandoeningen en een veelbelovende markt van voorschrijvers, doet vermoeden dat ocriplasmine een significant commercieel succes tegemoet gaat.





Ocriplasmine: positieve klinische fase III-resultaten bij patiënten met sVMA

In 2010 publiceerde ThromboGenics positieve resultaten van zijn fase III MIVI-TRUST-programma dat ocriplasmine evalueerde voor de farmacologische behandeling van sVMA. Het MIVI-TRUST-programma is het grootste interventionele klinische programma ooit dat specifiek een farmacologische behandeling van sVMA evalueert.

Het fase III-programma toonde aan dat ocriplasmine bij bijna 30% van de patiënten sVMA kon opheffen. Daarnaast bleek uit het programma dat het middel bij patiënten met een maculaire gaatje, dat in 40% van de gevallen sloot.

Symptomatische vitreomaculaire adhesie (sVMA)

Als gevolg van het natuurlijke verouderingsproces komt het glasvocht (gelachtige substantie centraal in het oog) los van het netvlies (achterkant van het oog). Dit proces heet PVD of 'posterior vitreous detachment'. Als het om een gedeeltelijke loslating gaat, kan focale of vitreomaculaire adhesie (VMA) optreden. Als het glasvocht niet volledig van het netvlies loskomt, spreken we over afwijkende of pathologische PVD.

Als VMA voorkomt als gevolg van pathologische PVD kan een trekkracht of 'tractie'

ontstaan op het netvliesoppervlak. Dat gebeurt omdat het glasvocht abnormaal sterk verkleefd is aan de macula (het centrale gedeelte van het netvlies dat voor het centrale zicht zorgt).

Wanneer VMA leidt tot symptomen zoals gezichtsstoornissen en metamorfopsie (verstoort zicht), spreken we over symptomatische vitreomaculaire adhesie (sVMA).

Door VMA kunnen zich ook complicaties ontwikkelen die het zicht bedreigen, zoals VMT syndroom, maculaire pucker en maculaire gaatjes. Die kunnen ook leiden tot een verstoord zicht, verlies van gezichtscherpte en/of blindheid.

Men heeft aangetoond dat VMA geassocieerd kan worden met verscheidene vaak voorkomende netvliesaanomeningen die mogelijk blindheid kunnen veroorzaken, waaronder leeftijdsgebonden maculaire degeneratie (AMD), diabetische retinopathie (DR) en diabetisch macula-oedeem (DME).

De diagnose van sVMA is de laatste jaren aanzienlijk verbeterd door de komst van een optische coherentie tomografie (OCT). Aan de hand van OCT kan de behandelende arts gemakkelijker en duidelijker zien hoe sterk het glasvocht aan het netvlies verkleeft.

Vóór het gebruik van OCT was het moeilijk om de VMA diagnose te stellen en deze gebeurde voornamelijk door andere mogelijke

oorzaken van de verstoorde gezichtsfunctie bij patiënten uit te sluiten.

Nu het veel gemakkelijker is om met OCT voor VMA een diagnose te stellen, is gebleken dat de aandoening bij veel andere netvliesaanomeningen voorkomt.

Behandeling van sVMA: chirurgie momenteel de enige optie

Momenteel bestaat de standaardbehandeling van sVMA erin gewoon te observeren (kijk en wacht) of een vitrectomie uit te voeren. Dat is een chirurgische procedure die PVD induceert door het glasvocht te verwijderen, waardoor de VMA oplost. Tijdens een vitrectomie gebruikt de chirurg gespecialiseerde instrumenten om het glasvocht te verwijderen.

Alhoewel deze ingreep het glasvocht doeltreffend verwijdert, houdt vitrectomie ook mogelijke risico's in voor de ogen van de patiënt zoals bloeding, netvliescheuren, netvliesloslating, infectie en de ontwikkeling van cataract.

Door het groeiend aantal patiënten met netvliesaanomeningen worden momenteel zo'n 250.000 tot 300.000 vitrectomieën per jaar uitgevoerd in de VS, en zo'n 850.000 wereldwijd. Aangezien het aantal netvliesaanomeningen nog toeneemt, zal het

OCT: verbeterde diagnose van VMA

De diagnose van vitreomaculaire adhesie (VMA) werd vereenvoudigd door het gebruik van OCT (Optical Coherence Tomography), een nieuw type beeldtechnologie. De verbetering van deze OCT technologie heeft de manier waarop specialisten VMA identificeren revolutionair veranderd. Het gebruik van OCT laat toe sneller en makkelijker de diagnose te stellen bij aandoeningen aan de achterkant van het oog, zoals VMA en deze techniek werd gebruikt in het fase III MIVI-TRUST klinische programma met ocriplasmine.

Met OCT wordt de dwarsdoorsnede van het netvlies in beeld gebracht. Deze techniek wordt gebruikt bij de diagnose en de opvolging in de behandeling van bepaalde oogdoeningen, zoals vitreomaculaire adhesie (VMA), leeftijdsgebonden macu-

laire degeneratie, diabetisch maculaire oedeem en andere aandoeningen die de macula aantasten.

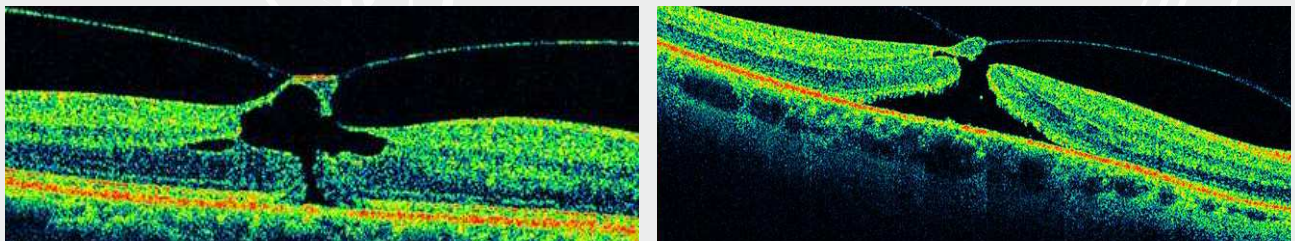
OCT is in feite 'optische ultrasound' die in staat is dwarsdoorsnede-beelden te maken door het in beeld brengen van een lichtbundel die weerkaatst wordt door het weefsel. OCT wordt meer en meer gebruikt in de medische sector omdat het beelden oplevert met een veel hogere resolutie dan bij andere beeldtechnieken, zoals bv. MRI of ultrasound.

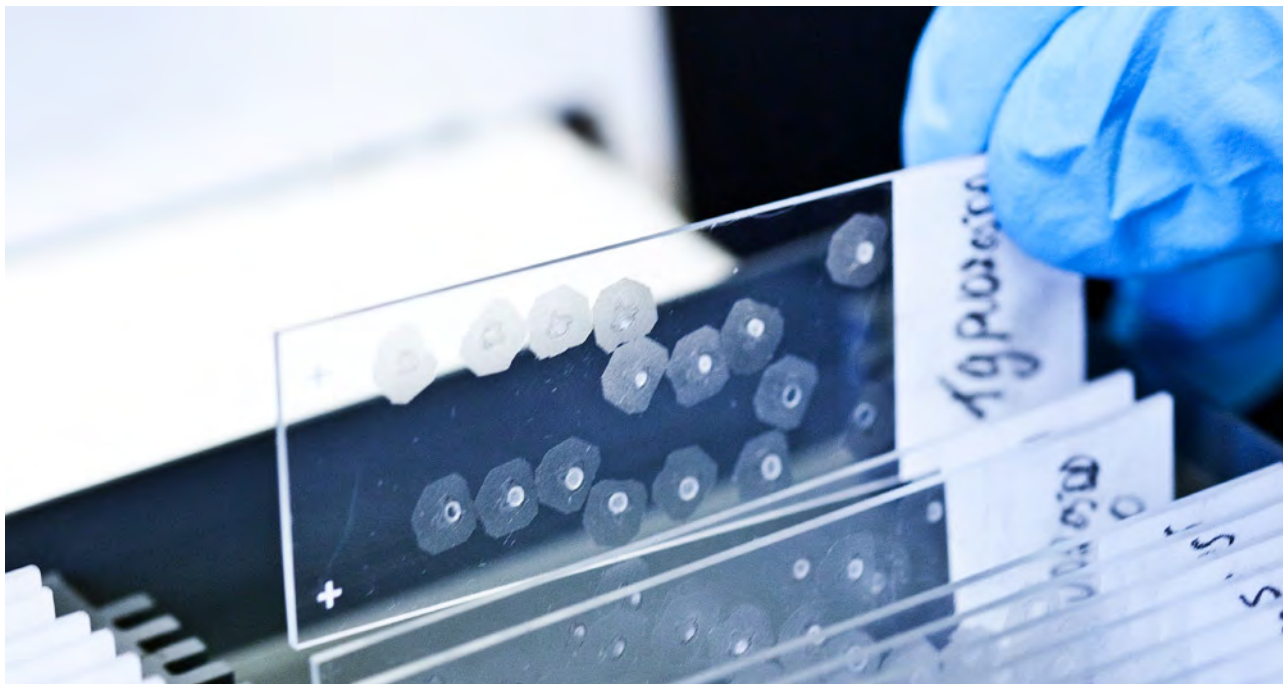
OCT is een niet-invasieve beeldstudie die de dokters toelaat elk van de tien lagen van het netvlies te bekijken. Door OCT is de dokter in staat de dikte van elke laag te meten om mogelijke netvliesaan- doeningen zoals vitreomaculaire adhesie,

leeftijdsgebonden maculaire degeneratie, maculaire zwelling, maculaire gaatje, cystoïde maculaire oedeem, centrale sereuze retinopathie en beschadiging van de oogzenuw in een vroeg stadium te ontdekken en te diagnosticeren.

OCT heeft eveneens andere voordelen zoals de mogelijkheid om instant real-time beelden van het weefsel te genereren. De patiënten dienen geen speciale voorbereiding te ondergaan vooraleer de OCT procedure te starten. OCT gebruikt infrarood licht in plaats van schadelijke ioniserende straling, wat betekent dat de installatie overal veilig geplaatst kan worden.

OCT beelden die vitreomaculaire tractie en maculaire gaatjes aantonen





aantal vitrectomieën dat wereldwijd uitgevoerd wordt, waarschijnlijk ook nog stijgen.

Ocriplasmine: mogelijk de eerste farmacologische behandelingsoptie voor sVMA

Resultaten van zowel klinische fase II- als fase III-studies tonen consistent aan dat ocriplasmine VMA opheft bij bijna 30% van de patiënten. Door deze resultaten kan ocriplasmine mogelijk een doorbraak zijn in de manier waarop een aantal gezichtsbedreigende netvliesaanandoeningen behandeld worden.

In zijn klinisch fase III-programma heeft ThromboGenics aangetoond dat bij de patiënten waarbij de VMA werd opgeheven, ook een verbetering in hun zicht kon worden vastgesteld.

Positieve resultaten van de beslissende fase III-studie met ocriplasmine (MIVI-TRUST)

ThromboGenics beleefde in 2010 een hoogtepunt toen het klinische fase III-programma met ocriplasmine succesvol werd afgerond. Het programma bestond uit twee klinische studies, waarvan er één plaatsvond in de VS (TG-MV-006-studie) en de andere in de VS en in Europa (TG-MV-007-studie).

Beide MIVI-TRUST-studies waren multicenter, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelgemaskeerde studies die 125 µg ocriplasmine en placebo vergeleek als intravitreale behandeling van patiënten met focale VMA.

Amper 20 maanden nadat de eerste patiënt werd gerekruteerd, konden de gegroepeerde positieve resultaten van beide studies gerapporteerd worden. Dankzij de succesvolle

coördinatie van deze studie werd het team van ThromboGenics genomineerd voor de onderscheiding voor Clinical Research Team of the Year op de 2010 Scrip Awards.

Uit het succesvolle fase III MIVI-TRUST-programma bleek dat ocriplasmine:

- sVMA ophefte in 30% van de patiënten
- FTMH sloot zonder dat een operatie nodig was in 40% van de patiënten
- het zicht van patiënten verbeterde
- over het algemeen veilig was en goed werd verdragen

Zowel de TG-MV-006- als de TG-MV-007-studie behaalden het primaire eindpunt, namelijk een statistisch significante verbetering van de opheffing van VMA. De gecombineerde resultaten van het MIVI-TRUST-programma toonden aan dat bij 26,4% van de 465 patiënten behandeld met ocriplasmine, na 28 dagen de opheffing van hun VMA

werd vastgesteld, tegenover amper 10,2% van de 182 patiënten die een placebo-injectie kregen. Dit was statistisch een hoog significant resultaat ($p=0,000002$).

De gecombineerde MIVI-TRUST-resultaten benadrukten ook het ingrijpende effect van ocriplasmine op patiënten bij wie FTMH werd vastgesteld.

In deze groep sloot het maculaire gaatje zich bij 40,6% van de 106 patiënten na 28 dagen, na een éénmalige injectie van 125 µg ocriplasmine. Dat staat tegenover 10,6% van de 47 patiënten in de placebo-groep. Ook dat was een statistisch hoog significant resultaat ($p=0,00015$). Omdat het maculaire gaatje sloot, ondervonden patiënten die met ocriplasmine werden behandeld, een aanzienlijke verbetering in gezichtsscherpte in vergelijking met de initiële situatie bij aanvang van de studie.

Belangrijk was dat uit het fase III-programma bleek dat patiënten die voordeel haalden uit ocriplasmine, ook merkten dat hun zicht verbeterde. De gecombineerde gegevens over gezichtsscherpte van het fase III-programma toonden aan dat 23,7% van de patiënten behandeld met ocriplasmine aan het einde van de zes maanden studieperiode een verbetering van hun gezichtsscherpte vaststelden zonder dat een vitrectomie nodig was. Het ging om een verbetering van minstens 10 letters (2 lijnen). Dat staat tegenover slechts 11,2% van de patiënten

die een placebo-injectie kregen ($p=0,0002$). Binnen de met ocriplasmine behandelde populatie behaalde 9,7% van de patiënten een verbetering van 15 letters (3 lijnen) in gezichtsscherpte zonder nood aan vitrectomie, tegenover slechts 3,7% van de placebo-patiënten ($p=0,01$). Daarnaast vertoonden patiënten behandeld met ocriplasmine een verbeterde visuele functie in vergelijking met placebo, gebaseerd op de VFQ-25-resultaten (de National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire).

De gecombineerde resultaten bevestigden ook dat ocriplasmine over het algemeen veilig was en goed werd verdragen. Er zijn geen indicaties die erop wijzen dat de behandeling een verhoogd risico inhoudt op scheurtjes of op een loskomend netvlies.

Ocriplasmine - onderzoek van andere VMA-gerelateerde indicaties

Gegevens tonen aan dat VMA ook zou voorkomen bij andere netvliesaanandoeningen zoals DME, DR (diabetische retinopathie) en exudatieve (natte) AMD en dewelke leidt tot een slechtere prognose voor deze patiënten¹. Ocriplasmine zit momenteel in fase II voor DR en AMD.

DR is een vaak voorkomende complicatie bij diabetes waarbij de bloedvaten in het netvlies worden beschadigd, gedeeltelijk veroorzaakt door verhoogde bloedsuikervwaarden. Dat is een belangrijke oorzaak

van gezichtsverlies en de hoofdoorzaak van blindheid bij patiënten tussen 20 en 60 jaar oud. Bij zo'n 18 miljoen Amerikanen is diabetes vastgesteld en naar schatting 4,1 miljoen Amerikanen lijden aan DR².

DR wordt momenteel behandeld met laserfotocoagulatie om de bloedvaten in het netvlies af te sluiten. Bovendien is vitrectomie momenteel de meest gebruikte behandelingsoptie voor patiënten die niet reageren op laserfotocoagulatie.

Vitreomaculaire scheiding kan mogelijk gunstig zijn bij de behandeling van diabetisch maculaire oedeem (DME). Uit een studie gepubliceerd in *Ophthalmology* bleek dat het glasvocht van het netvlies scheiden DME spontaan kon helpen genezen en zo de gezichtsscherpte kon verbeteren³.

Eerdere studies hebben aangetoond dat het glasvocht veel sterker aan het netvlies verkleeft bij DME patiënten waarbij de aan-doening in een gevorderd stadium verkeert. Dat werd vastgesteld bij patiënten die een vitrectomie ondergingen om hun aandoening te genezen⁴.

Zo'n sterke verkleefing maakt de uitdaging nog groter om totale PVD te bewerkstelligen bij patiënten met gevorderde DME, in tegenstelling tot DR in een vroeger stadium. Men heeft aangetoond dat PVD geassocieerd kan worden met verminderde neovascularisatie en DME⁵.

¹ "Posterior vitreous detachment and neovascularization in diabetic retinopathy" Akiba J, Arzabe CW, Trempe CL., *Ophthalmology*, 1990;97, (7):889-91.

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

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

² CDC (Centres for Diseases Control and Prevention), 2009

³ "Association Between the Short-Term Natural History of Diabetic Macular Edema and the Vitreomacular Relationship in Type II Diabetes Mellitus", Hikichi T, Fujio N, Akiba J, Takahashi M, Yoshida A. *Ophthalmology*, 1997; 104 (3): 473-8

⁴ "Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema", Stolba U, Binder S, Gruber D, et al. *American Journal of Ophthalmology* 2005; 140: 295-301

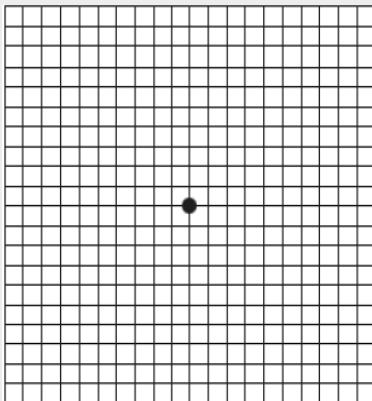
⁵ "Short-Term Natural History of Diabetic Macular Edema", *Ophthalmology* 1997



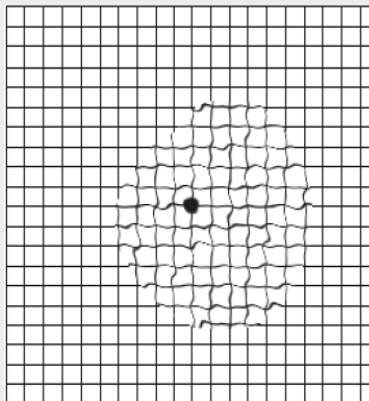
Symptomatische vitreomaculaire adhesie is een significant klinisch probleem

- > Visueel verstoord zicht, verlies in gezichtsscherpte en centrale blindheid
- > Slechte visuele functie

Normaal zicht



Verstoord zicht



Centrale blindheid



Complicaties voor focale VMA:
visueel verstoord zicht en centrale
blindheid

As part of the normal aging process, the vitreous (the central gel part of the eye) separates from the retina (back of the eye). This separation is called "posterior vitreous detachment" (PVD). However, if the separation is not complete, areas of focal attachment or vitreomacular adhesion (VMA) can occur.

The incomplete separation of the vitreous from the retina is called anomalous or pathologic PVD. VMA occurring as a result of anomalous PVD can create pulling forces, or "traction," on the retinal surface. This occurs because the vitreous forms an abnormally strong adhesion to the surface of the macula (the center of the retina responsible for central vision). When VMA leads to symptoms such as visual impairment and metamorphopsia (distorted vision), it is called symptomatic vitreomacular adhesion (sVMA).

VMA can lead to the development of sight-threatening complications, such as VMT (Vitreomacular Trac-

tion) syndrome, macular puckers and macular holes. Traction caused as a result of the adhesion leads to a hole in the macula. Macular puckers and macular holes can also lead to distorted vision, a loss of visual acuity and/or blindness.

There is also evidence that VMA is associated with several common retinal disorders that can potentially cause blindness, including age-related macular degeneration (AMD), diabetic retinopathy (DR), and diabetic macular edema (DME).

Today, the standard of care in the treatment of sVMA is either observation (watch and wait) or a vitrectomy, a surgical procedure that induces PVD by removing the vitreous gel, thus releasing the VMA. During a vitrectomy, the surgeon uses specialized instruments to remove the vitreous and replace it with a saline solution. Although the surgery is efficient at removing the vitreous, vitrectomy is an operative procedure that carries potential

risks to the patients' eyes, including bleeding, retinal tears, retinal detachments, infection and cataract progression.

Ocriplasmin is a proteolytic enzyme that dissolves the protein glue that links the vitreous to the retina. It is administered via an intravitreal injection commonly administered in a doctor's office. This novel treatment option could be a paradigm shift in the treatment of sVMA and restore patients' vision. The results from the pivotal Phase III MIVI-TRUST (Microplasmin Intravitreal Injection - Traction Release Without Surgical Treatment) program announced during 2010 confirmed ocriplasmin's potential as an important new pharmacological treatment for a range of retinal conditions. The two Phase III trials (TG-MV-006 and TG-MV-007) in the program were remarkably consistent, confirming the overall benefits of ocriplasmin. The two trials met their primary endpoint demonstrating that nearly 30% of patients treated with ocriplasmin

DME fase II-studie

In oktober 2009 kondigde ThromboGenics de resultaten van een fase IIa-studie aan. Die evalueerde ocriplasmine voor de behandeling van diabetisch maculaire oedeem (MIVI II DME). De studie was ontworpen als eerste stap in de evaluatie van ocriplasmine bij diabetespatiënten, een groep die meer vatbaar is voor oogziekten, meer bepaald voor DR.

MIVI II DME was een fase IIa, gerandomiseerde, dubbelgemaskeerde, placebo-injectie-gecontroleerde klinische studie met toenemende doses. Ze evalueerde de veiligheid en de initiële doeltreffendheid van ocriplasmine toegediend in het oog voor de behandeling van patiënten met diabetisch maculaire oedeem, een vorm van diabetische retinopathie. Voor de studie werden 51 patiënten uit heel Europa gerekruteerd.

Het primaire eindpunt van de studie was het vermogen van ocriplasmine om het glasvocht van het netvlies te scheiden.

De gerekruteerde patiënten leden aan een gevorderde vorm van DME, zoals bleek uit een eerdere laserbehandeling bij 76% van de patiënten die met ocriplasmine werden behandeld.

De fase IIa-studie toonde aan dat het glasvocht bij twee van de 15 patiënten die de hoogste dosis van 125 µg kregen, volledig van het netvlies was losgekomen binnen de drie dagen na de injectie met ocriplasmine. Bovendien hadden nog twee patiënten van die 15 in de groep met een dosis van 75 µg, tegen dag 28 een gelijkaardig resultaat.

De resultaten van deze studie zijn bemoedigend, omdat ze bewijzen dat ocriplasmine in staat is om VMA farmacologisch op te lossen bij een aantal patiënten met DME, een populatie met ernstige adhesie⁶. Deze resultaten doen vermoeden dat bijkomende studies bij diabetici aangewezen zijn.

VMA en leeftijdsgebonden maculaire degeneratie

Er zijn steeds meer aanwijzingen dat VMA een belangrijke rol speelt in de progressie van exudatieve AMD (of natte AMD).

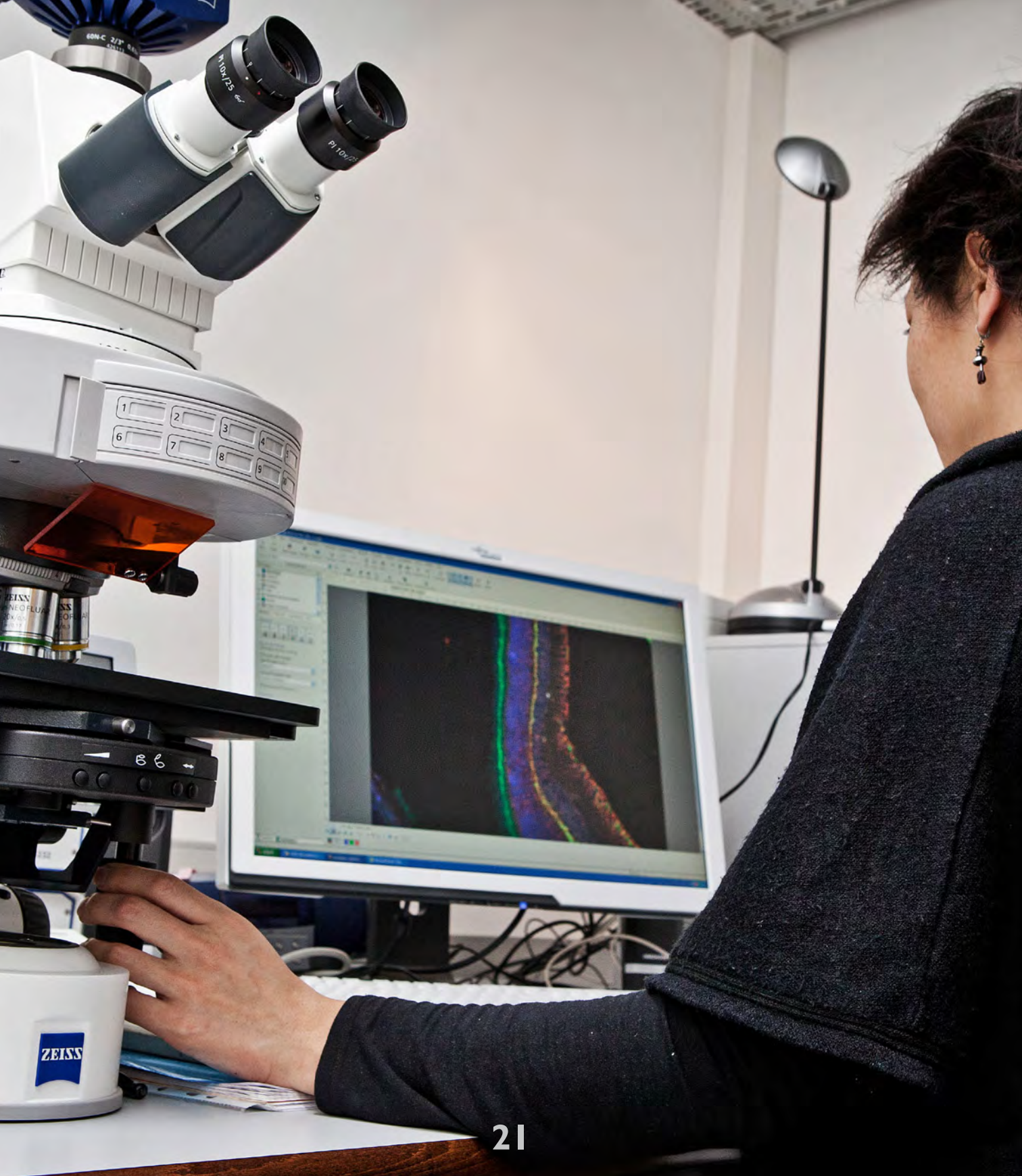
AMD is de meest voorkomende oorzaak van achteruitgang van het gezichtsvermogen bij patiënten ouder dan 50 jaar. In westerse landen is de aandoening één van de belangrijkste oorzaken van ernstige gezichtsstoornissen en ze treft wereldwijd meer dan 10 miljoen mensen. Exudatieve AMD is een gevorderde vorm van de ziekte: zo'n 90% van de ernstige AMD-gevallen is exudatief⁷. De ziekte komt voor wanneer abnormale bloedvaten achter het netvlies beginnen te groeien onderin de macula. Deze bloedvaten zijn vaak fragiel en kunnen bloed en vocht lekken onder de macula, wat de fotoreceptoren beschadigt en achteruitgang van gezichtsvermogen veroorzaakt.

Exudatieve AMD wordt voornamelijk behandeld met anti-VEGF-geneesmiddelen



⁶ "Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema", Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, Haoachine B, Gaudric A, Massin P. *Am J Ophthalmology* 2005 May; 139 (5): 807-13

⁷ "HTRA1 Variants in Exudative Age-Related Macular Degeneration and Interactions with Smoking and CFH", Pancy O S Tam, Tsz Kin Ng, David T L Liu, Wai Man Chan, Sylvia W Y Chiang, Li Jia Cheng, Andrew DeWan, Josephine Hoh, Dennis S C Lam, Chi Pui Pang. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2008, 49 (6), 2357-2365



1 2 3
6 7 8 9

ZEISS



(anti-vasculaire endotheliale groeifactor) zoals Lucentis®, die de werking van vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) blokkeren. Daardoor stopt de groei en het lekken van de abnormale bloedvaten, eigen aan deze ziekte. Maar anti-VEGF geneesmiddelen zijn een chronische behandeling en ze moeten dus voor onbepaalde duur worden toegediend. Dat betekent dat patiënten heel wat injecties nodig hebben over een langere periode om te vermijden dat de abnormale bloedvaten opnieuw aangroeien.

Ocriplasmine in fase II-studie met AMD

ThromboGenics startte een eerste fase II-studie met ocriplasmine voor de behande-

ling van exudatieve AMD in december 2009. Recente publicaties hebben aangetoond dat ongeveer één derde van de AMD-patiënten focale VMA hebben en dat die adhesie op dezelfde plaats voorkomt als bij de natte AMD-pathologie⁸.

De MIVI 5 (Microplasmine voor IntraVitreal Injectie) gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase II-studie evalueert een intravitreal injectie met ocriplasmine (125 µg) voor de behandeling van focale VMA bij patiënten met exudatieve AMD. Het doel is om een 100-tal patiënten te rekruteren in deze studie in ongeveer 30 centra verspreid in Europa en de VS. Het primaire eindpunt van de studie is de farma-

cologische opheffing van VMA, gedefinieerd als de scheiding van het glasvocht van het netvlies binnen de 28 dagen. Dit zal worden beoordeeld door een onafhankelijk Central Reading Center gebaseerd op OCT-beelden. Ook de doeltreffendheid en de veiligheid worden bijkomend beoordeeld gedurende een opvolgingsperiode van één jaar:

De studie heeft momenteel bijna alle patiënten gerekruteerd. De resultaten worden midden 2012 verwacht, na één jaar opvolging na de behandeling.

Het commerciële potentieel van ocriplasmine realiseren

De succesvolle ontwikkeling van ocriplasmine door ThromboGenics is cruciaal daar het

⁸ Robison CD et al, 2009; Mojana J et al, 2008; Krebs I et al, 2007

geneesmiddel daadwerkelijk kan inspelen op een medische behoefte binnen de oftalmologie. De onderneming is van plan om ocriplasmine zelf te commercialiseren om zo het significante marktpotentieel te kunnen maximaliseren. Deze strategische beslissing is gebaseerd op een aantal belangrijke factoren:

- ThromboGenics voelt zich comfortabel om de kosten van het verkoopsteam en de marketing investering om de retinale chirurgen, het doelsegment van ocriplasmine, te bereiken in de belangrijkste markten, te dragen.
- Uit de klinische gegevens over ocriplasmine bleek duidelijk dat het middel potentieel heeft om uit te groeien tot een belangrijke nieuwe farmacologische behandeling, in de eerste plaats voor ernstige netvliesziekten als sVMA en maculaire gaatjes.

- Het zorgt voor een solide basis om onze oftalmologische business verder uit te bouwen door het in licentie nemen van bijkomende producten om zo bijkomende aandeelhouderswaarde te genereren.

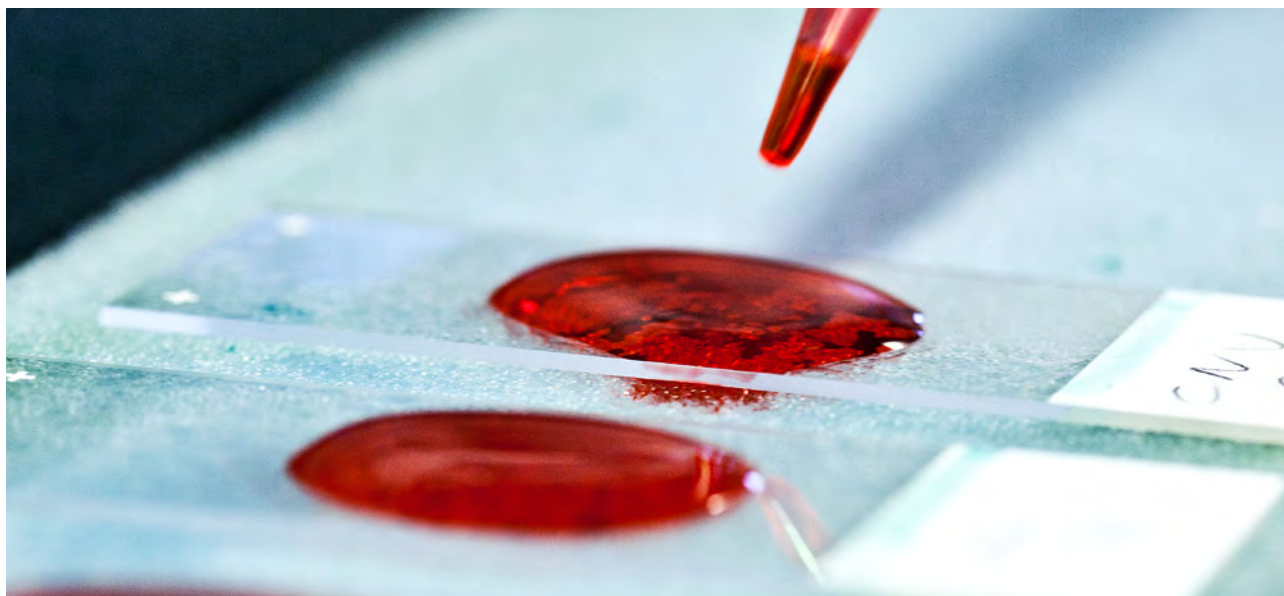
De beslissing geeft ook weer hoeveel vertrouwen we hebben in het commerciële potentieel van ocriplasmine. De klinische fase III-resultaten van het afgelopen jaar, tonen ons dat ocriplasmine een aantal eigenschappen bezit waarvan wij geloven dat ze retinaspecialisten aanspreken.

Dat retinaspecialisten geïnteresseerd zijn in ocriplasmine, bleek duidelijk uit hun reactie op de fase III-resultaten die voorgesteld werden op een aantal internationale oftalmologische congressen.

Ook onafhankelijk marktonderzoek door MedPanel in opdracht van investeringsbank Jefferies bevestigde die interesse. Uit deze

enquête bij 50 retinaspecialisten bleek dat de meesten onder hen ocriplasmine kenden en dat ze, op basis van de fase III MIVI-TRUST-gegevens, zouden overwegen om het te gebruiken.

Het is duidelijk dat het product al bekend is bij deze belangrijke doelgroep en bovendien worden de fase III-resultaten met ocriplasmine ook in 2011 nog voorgesteld op grote retinale congressen. Dat belooft dus voor de toekomst: de kans is groot dat het geneesmiddel goed wordt opgepikt na goedkeuring bij de regelgevende instanties. ThromboGenics breidt momenteel zijn commerciële team uit in voorbereiding van de lancering. Dit team werkt aan een gedetailleerde planning van de pre-launch activiteiten, zodat we klaar zijn om het significante commerciële potentieel van ocriplasmine ook daadwerkelijk waar te maken.



Meer dan ocriplasmine: onze pijplijn van antilichamen met significant potentieel

ThromboGenics boekt ook met zijn andere klinische programma's stevige vooruitgang: TB-402, een innovatief langwerkend anti-stollingsmiddel, en TB-403, een innovatief antikankermiddel waarvoor we samenwerken met Roche. De onderneming is ervan overtuigd dat het dankzij deze twee nieuwe kandidaat-geneesmiddelen niet alleen aanzienlijke aandeelhouderswaarde, maar ook bijkomende fondsen kan blijven genereren.

TB-402 – innovatieve eigenschappen op de antistollingsmarkt

TB-402 biedt ThromboGenics een geweldige kans om ook uit de antistollingsmarkt interessante opbrengsten te halen. Het is een nieuw recombinant humaan monokonaal antilichaam dat gedeeltelijk Factor VIII remt, een kernonderdeel van de bloedstollingscascade.

TB-402 heeft allerlei voordelen tegenover de vele behandelingen die momenteel beschikbaar zijn. Klinische en preklinische studies toonden al aan dat TB-402 innovatieve

eigenschappen bezit die het middel heel interessant maken voor de preventie van belangrijke bloedstollingsziekten, waaronder VTE, postoperatieve en atriale fibrillatie.

Zijn innovatieve werking zou het risico op ongewenste bloedingen, zelfs bij hoge doses, en de nood aan patiëntenopvolging verminderen. Dat zijn de twee belangrijkste nadelen van de huidige antistollingstherapie.

De antistollingsmarkt: behoefte aan innoverende producten

De wereldwijde antistollingsmarkt wordt momenteel op ongeveer \$6 miljard per jaar geschat. Momenteel worden vooral injecteerbare producten op basis van heparine en het orale geneesmiddel warfarine gebruikt, maar aan deze behandelingen zijn een aantal nadelen verbonden.

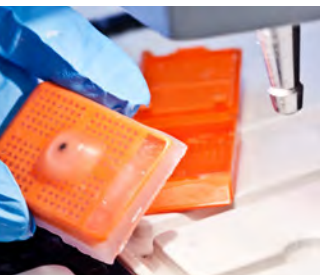
Lovenox[®], een product met een laag moleculair gewicht, domineert de heparine markt en zorgde in 2010 voor een omzet van \$2,8 miljard. Toch heeft ook Lovenox[®]

nadelen. Zo is een dagelijkse injectie nodig en dat regime kan voor een patiënt pijnlijk en tijdrovend zijn. Bovendien kan het middel occasioneel ook spontane bloedingen veroorzaken.

Warfarine is het orale antistollingsmiddel dat het vaakst wordt voorgeschreven. Het product is zeer goedkoop, wat een jaarlijkse omzet van zo'n \$500 miljoen oplevert. Maar een behandeling met warfarine wordt in verband gebracht met significante problemen. Er zijn talloze interacties met voeding en andere geneesmiddelen, wat kan leiden tot een onvoorspelbare dosis-respons. Patiënten die warfarine nemen, moeten dan ook voortdurend opgevolgd worden om er zeker van te zijn dat ze geen ongewenste bloedingen krijgen. Dat is een bijzonder dure en veeleisende procedure. Bovendien veroorzaakt warfarine ook heel wat bijwerkingen, waarvan ernstige hemorragie de belangrijkste is.

Door deze ernstige problemen met warfarine zijn veel bedrijven gaan investeren in de





ontwikkeling van nieuwe, verbeterde orale anticoagulantia. Toch kennen ook deze nieuwe middelen problemen. Zo is frequente dosering nodig en zijn de effecten onomkeerbaar. Maar ondanks deze minpunten verwachten marktanalisten dat een aantal van deze nieuwe orale middelen een omzet van meer dan \$1 miljard zullen realiseren, wat nog maar eens aantoont hoezeer de antistollingsmarkt nood heeft aan innovatieve middelen.

Hoewel TB-402 naar alle waarschijnlijkheid pas na de lancering van de nieuwe orale middelen op de markt komt, wijzen de klinische voordelen erop dat het product toch een belangrijk deel van de antistollingsmarkt kan innemen.

De langwerkende eigenschappen van TB-402 bieden bovendien bijkomende voordelen, omdat één dosis tot een maand lang voor veilige en omkeerbare anticoagulatie kan zorgen. Daarnaast kan het verminderde doseringsregime oudere patiënten aanmoedigen om de therapie na te leven en zij zijn net de belangrijkste gebruikers van antistollingstherapie. Tot slot kan de tijd die verpleegkundigen in een ziekenhuis aan de patiënt moeten besteden aanzienlijk verminderd worden en dalen ook de kosten die gepaard gaan met heparinegebaseerde producten met een laag moleculair gewicht.

In de antistollingssector heerst ongetwijfeld

veel concurrentie, maar door zijn innovatieve werking, de klinische resultaten en het economisch potentieel van TB-402, is het product ideaal geplaatst om commercieel succes te boeken.

TB-402 – een eenvoudige aanpak van VTE

Door de langdurige werking van enkele weken kan TB-402 als een eenmalige dosis gegeven worden om te voorkomen dat er VTE ontwikkelt bij patiënten die een operatie ondergaan. Dat kan een veelbelovende optie zijn voor patiënten en artsen, aangezien alle huidige antistollingstherapieën een dagelijkse behandeling gedurende enkele weken vereisen. Belangrijk is ook dat de effecten van TB-402 omkeerbaar zijn, waardoor patiënten die het antilichaam hebben gekregen, gemakkelijk en snel bijkomende chirurgie kunnen ondergaan als dat nodig is.

In mei 2010 kondigde ThromboGenics positieve resultaten aan afkomstig van een open-label fase II-studie bij 315 patiënten. Deze evalueerde TB-402 voor de preventie van VTE na een totale knie vervangende operatie. VTE verwijst zowel naar diepe veneuze trombose (DVT) als naar longembolie (PE).

In deze studie gaf TB-402 blijk van een betere antitrombotische werking en een gelijkwaardig veiligheidsprofiel in vergelijking met

de standaardbehandeling met Lovenox®. Dat is een heparine met een laag moleculair gewicht door sanofi-aventis op de markt gebracht.

De fase II-studie voor TB-402 was een actief (enoxaparine) gecontroleerde, multicenter, prospectieve, gerandomiseerde, open-labelstudie met toenemende doses. Die evalueerde TB-402 voor de profylaxe van VTE na een knieoperatie. De studie beoordeelde drie verschillende doses TB-402 (0,3; 0,6 en 1,2 mg/kg), elk toegediend als een eenmalige intraveneuze bolusinjectie na een knie vervangende operatie. Dat gebeurde in 30 centra, vooral in Europa. De doelstelling van de studie was de veiligheid en de doeltreffendheid van drie toenemende doses TB-402 na te gaan.

VTE: ernstig probleem voor volksgezondheid

DVT komt voor wanneer zich een bloedklonter vormt in een diepe ader, meestal in het onderbeen. De aandoening wordt beschouwd als een ernstig probleem in de volksgezondheid, zoals blijkt uit een 'oproep tot actie' van de Amerikaanse Surgeon General in 2008. DVT of PE zou naar schatting meer dan 350.000 mensen treffen alleen al in de VS. Bovendien zijn de twee aandoeningen samen verantwoorde-

lijk voor meer dan 100.000 sterfgevallen in de VS elk jaar⁹.

Vooraf patiënten die heup- of knieervangende chirurgie ondergaan, lopen het risico om DVT te ontwikkelen. Om het risico op bloedklonters te beperken worden daarom alle patiënten profylactisch behandeld met anticoagulantia. Daardoor komt TB-402 in een grote en groeiende markt terecht. Als de huidige trend aanhoudt, zullen tegen 2015 naar schatting 1,4 miljoen patiënten knieervangende chirurgie en 600.000 patiënten heupervangende chirurgie ondergaan in de VS¹⁰.

TB-402 - voorkamerfibrillatie

Atriale of voorkamerfibrillatie (AF) is nog een vakgebied waarin TB-402 aanzienlijke inkomsten zou kunnen genereren. AF is een hartritmestoornis die ontstaat als de voorkamers in het hart onregelmatig kloppen. Wanneer het bloed onvoldoende van het hart weggepompt wordt, kan dat bloedklonters veroorzaken. Die zijn in staat om een beroerte te veroorzaken als ze afbreken en door de slagaders naar de hersenen worden gepompt. AF komt steeds vaker voor bij oudere patiënten en treft zo'n zeven miljoen mensen in Europa en de VS. Aangezien TB-402 vernieuwende antistollingseigenschappen bezit, kan het een belangrijke behandeling zijn voor beroertepreventie bij AF.

ThromboGenics is ervan overtuigd dat

TB-402 een significante nieuwkomer kan zijn op de antistollingsmarkt, gezien zijn nieuwe therapeutische profiel. De onderneming is van plan om voor de late-fase ontwikkeling en de commercialisering van dit antilichaam uit te licentiëren aan een grotere biofarmaceutische partner.

TB-403 – Roche investeert in klinische ontwikkeling

Het innovatieve antikankermiddel van ThromboGenics, TB-403 (anti-PIGF), kon op veel belangstelling rekenen sedert het in juni 2008 onderwerp was van een grote strategische alliantie met Roche. TB-403 is veelbelovend als mogelijke verbeterde anti-kankertherapie.

TB-403, een gehumaniseerd monoklonaal anti-PIGF antilichaam (placentale groeifactor) blijkt immers selectief de vorming van nieuwe bloedvaten, nodig om de groei van kankerweefsel te ondersteunen, te remmen (anti-angiogenese).

Vanwege zijn innovatieve werkingsmechanisme wordt TB-403 beschouwd als een potentiële doorbraak in kankertherapie. Wetenschappers weten dat angiogeneseremmers gunstig werken om de tumor-grootte te verminderen. Toch werd de ontwikkeling van angiogeneseremmers als kankerbehandeling vaak beperkt, omdat deze geneesmiddelen niet alleen in kankerweefsel, maar ook in gezond weefsel

de groei van nieuwe bloedvaten remmen. Ernstige bijwerkingen belemmeren dus het therapeutische potentieel. Nu is aangetoond dat TB-403 de groei van nieuwe bloedvaten in kankerweefsel remt, echter zonder gezond weefsel aan te tasten.

De potentiële voordelen van TB-403 zijn algemeen erkend. In november 2009 wonnen ThromboGenics en BioInvent de 'Licentieovereenkomst van het jaar' op de Scrip Awards. Deze prestigieuze prijs belooft uitmuntendheid in de biofarmaceutische sector en het klinisch onderzoek, en is een erkenning van de prestatie van beide bedrijven door het afsluiten van deze wederzijds strategische en waardevolle licentieovereenkomst.

De strategische alliantie met Roche is tot €500 miljoen waard en biedt ThromboGenics een grotere financiële stabiliteit. Dat versterkt het potentieel van TB-403. ThromboGenics en zijn partner BioInvent hebben een voorafbetaling van €65 miljoen ontvangen, met de mogelijkheid tot een bijkomende €435 miljoen in mijlpaalbetalingen en dubbel-cijfer royalty's bij toekomstige productverkoop. Daarnaast nam Roche de verantwoordelijkheid op zich voor alle komende ontwikkelingskosten voor TB-403. ThromboGenics, dat TB-403 ontdekte, krijgt 60% en BioInvent 40% van alle inkomsten afkomstig van de deal met Roche.

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

10 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, p. 481-488.

TB-403 naar fase II

In mei 2010 hebben ThromboGenics en BioInvent een mijlpaalvergoeding van €10 miljoen ontvangen van Roche. Deze vergoeding hebben ze ontvangen bij de start van de klinische studie uitgevoerd door Roche.

Roche is begonnen met een fase Ib-studie met TB-403 in combinatie met Nexavar® bij patiënten met hepatocellulair carcinoom. De studie zal 60 tot 70 patiënten rekruteren en evalueert de veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van deze potentiële combinatiebehandeling. Het eerste deel omvat een dosisbereikstudie in combinatie met Nexavar®, de enige huidige behandeling voor deze kanker. Het tweede deel evalueert Nexavar® alleen tegenover Nexavar® plus TB-403.

TB-403 rondde in november 2009 een fase I-studie af met patiënten met een solide tumor in een gevorderd stadium. De resultaten toonden aan dat TB-403 goed werd verdragen. Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit gemeld. In dezelfde maand werden de resultaten voorgesteld op de AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics in het Amerikaanse Boston.

De multicenterstudie met toenemende doses werd uitgevoerd bij 23 patiënten. Ze was ontworpen om de maximum verdraagbare dosis van TB-403 te bepalen en de veiligheid en verdraagbaarheid bij patiënten met een solide tumor in een gevorderd stadium te evalueren. TB-403 bleek goed ver-

dragen te worden en er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen bij doses tot 10 mg/kg per week en 30 mg/kg om de drie weken. In de patiëntenpopulatie met een solide tumor in een gevorderd stadium werd bij zes van de 23 patiënten vastgesteld dat de ziekte stabiel was. Bij twee patiënten die wekelijks behandeld werden met 5 mg/kg TB-403, bleef de ziekte stabiel gedurende ongeveer 12 maanden.

Staphylokinase

Staphylokinase, een trombolytisch middel dat door ThromboGenics werd ontwikkeld – heeft de klinische studies in fase II succesvol afgerond. Staphylokinase zou kunnen gebruikt worden bij de behandeling van cardiovasculaire aandoeningen doordat het bloedklonters kan oplossen. Deze zijn verantwoordelijk voor het ontstaan van een acuut myocard infarct (AMI) of hartaanval. Dit trombolytisch geneesmiddel, dat dezelfde doeltreffendheid kent als tPA, zou door zijn lagere kostprijs een substantiële bijdrage kunnen leveren voor de verbetering van de standaardbehandeling van trombolytische aandoeningen.

Partner voor THR-100

In december 2006 ondertekenden ThromboGenics en Bharat Biotech International Limited (Indië) een licentieovereenkomst voor de productie, de klinische ontwikkeling en de commercialisering van THR-100. Volgens de voorwaarden van de licentieovereenkomst zal ThromboGenics dubbelcijferroyalties ontvangen op de door

Bharat Biotech gerealiseerde verkoop terwijl Bharat Biotech alle toekomstige kosten op zich neemt.

Partner voor THR-174

De resultaten van de preklinische studies hebben aangetoond dat de tweede generatie staphylokinase een betere doeltreffendheid en veiligheid kent en, nog belangrijker, een verminderde immuunrespons vergeleken met zowel vroegere versies van staphylokinase, als vergeleken met bestaande trombolitica zoals streptokinase. Dit betekent dat THR-174 meerdere keren zou kunnen worden toegediend bij de behandeling van opeenvolgende hartaanvallen zodat de kwaliteit van de behandeling verbetert.

ThromboGenics sloot een licentieovereenkomst af met Rhein Minapharm (Egypte) voor de productie, klinische ontwikkeling en commercialisering van THR-174 voor het Midden-Oosten, Afrika en andere landen. In ruil voor deze licentie ontvangt ThromboGenics vooruit- en mijlpaalbetalingen en krijgt het bedrijf dubbelcijferroyalties op de nettoverkoop terwijl Rhein Minapharm de verantwoordelijkheid op zich neemt voor alle toekomstige kosten.



O&O: ontwikkeling van verdere innovatieve kandidaat-geneesmiddelen

ThromboGenics is geëvolueerd tot een succesvol biotechbedrijf dat heel wat nieuwe biologische geneesmiddelen in de pijplijn heeft zitten voor de behandeling van oogziekten, cardiovasculaire aandoeningen en kanker. Ons succes is gebaseerd op innoverende O&O, op de opbouw en het delen van knowhow en op onze wilskracht om onze ideeën om te zetten in nieuwe, rendabele behandelingen die inspelen op grote medische behoeften.

Dat deze aanpak succes kent, bleek duidelijk in 2010, toen onze oftalmologische, antistollings- en kankerprogramma's allemaal belangrijke klinische mijlpalen bereikten. De waardering van zijn hoofdproduct ocriplasmine voor netvlies-aandoeningen, werd bekrachtigd door de resultaten van de beslissende fase III-studies en ThromboGenics bekrachtigt hierdoor zijn strategie om uit te groeien tot een toonaangevende onderneming in oftalmologie. Bovendien bewezen de andere klinische programma's met ocriplasmine en de vooruitgang met zijn antikanker- en antistollings-antilichamen dat de onderneming over de expertise en kennis beschikt om een portfolio van innovatieve kandidaat-geneesmiddelen te ontwikkelen die

zich richten op behandelingen waarvoor een grote medische behoefte bestaat.

Vanaf dag één werkte ThromboGenics in België en wereldwijd aan een stevig netwerk van potentiële partners en belanghebbenden. Dankzij deze strategie hebben we toegang tot de nodige baanbrekende wetenschap en technologie, om aanzienlijke meerwaarde te creëren voor onze aandeelhouders. In België hebben wij producten, afkomstig van toonaangevende onderzoekscentra waaronder de Universiteit van Leuven en het Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB), opgenomen in onze klinische pijplijn.

We gaan op zoek naar geschikte partners om onze bedrijfsdoelstellingen te realiseren. Internationaal gaat ThromboGenics samenwerkingsverbanden aan met bedrijven in Europa, de VS, India en het Midden-Oosten om onze pijplijn uit te breiden. Onlangs sloten we een leveringsovereenkomst op lange termijn met onze partner in het Verenigd Koninkrijk om de commerciële levering van ocriplasmine te garanderen. Daarnaast legden we belangrijke contacten met retinaspecialisten in de VS en belangrijke Europese landen

om het potentiële gebruik van ocriplasmine wereldwijd uit te breiden.

ThromboGenics blijft werken aan zijn portfolio van innoverende geneesmiddelen en zet daarvoor ook de kennis van onze partners en de vaardigheden van onze werknemers in. Met deze troeven bouwen we aan ons succes, introduceren we nieuwe producten en blijven we meerwaarde creëren uit heel wat therapeutische sectoren.

Sinds de verhuis naar onze nieuwe locatie in de Bio-Incubator zijn onze onderzoekscapaciteiten verhoogd. Momenteel stellen we meer dan 30 mensen tewerk in onze preklinische onderzoeksactiviteiten met een brede waaier van relevante O&O expertise.

We vertrouwen erop dat deze investeringen bijkomende, veelbelovende en innoverende producten zullen opleveren in onze pijplijn. Die zullen ons groeipotentieel vergroten en ons in staat stellen om geneesmiddelen met een bijzondere meerwaarde voor patiënten en artsen te blijven aanbieden.



ThromboGenics

het team

“De uiteenlopende capaciteiten van het ganse team is cruciaal voor het realiseren van de ambitie om te evolueren naar een baanbrekende onderneming in de oftalmologie.

De positieve, vastberaden en enthousiaste houding van de teamleden maakt van ThromboGenics een fantastische plaats om te werken.”

Laurence Raemdonck, Head of HR

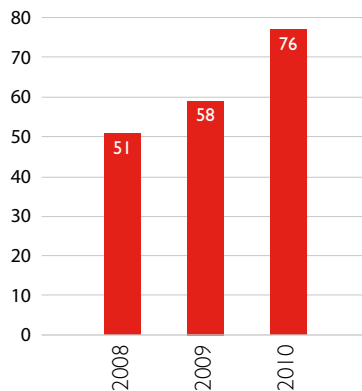


Vorbereiding van succesvolle lancering van ocriplasmine en daarna

De opvallende zakelijke en klinische successen die ThromboGenics in 2010 boekte, weerspiegelen de grote inzet en toewijding van zijn werknemers.

Tegen eind 2010 was het personeelsaantal toegenomen tot 76. Daarvan werkt de meerderheid in de hoofdzetel in Leuven (België). ThromboGenics werft echter steeds meer personeel aan in New York en Dublin, momenteel zes medewerkers in elk kantoor. Het team is hoogopgeleid - 70%

Evolutiegrafiek globaal aantal personeelsleden:



van zijn werknemers behaalden een master – en heel divers - afkomstig uit 9 verschillende landen.

Doordat ThromboGenics in 2009 verhuisde naar de Bio-Incubator in Leuven (België), kon de onderneming meer personeel aanwerven en aldus zijn expertise uitbreiden. Alleen al in 2010 rekruteerde ThromboGenics 24 nieuwe medewerkers in vakgebieden zoals regelgeving, kwaliteitsgarantie, chemische productie & controle, marketing en farmacovigilantie. We bereiden nu immers het submittedossier van ocriplasmine in de VS en Europa voor. Het is dan ook cruciaal dat ThromboGenics in deze domeinen over de nodige expertise beschikt, om ocriplasmine succesvol te commercializeren.

Een derde van het nieuwe personeel ging aan de slag in O&O, hetgeen nog maar eens onderlijnt hoeveel belang we hechten aan innovatie. Daarnaast stelden we mensen aan in finance en in klinische activiteiten. Door de aanwerving van hoogopgeleid personeel, werken we aan de realisatie van onze doelstelling om uit te groeien tot een winstgevend, geïntegreerd en autonoom bedrijf dat

meerwaarde creëert voor alle belanghebbers. We willen een inspirerende werkomgeving creëren en zijn trots op onze vlakke organisatie waar medewerkers zelf beslissingen mogen nemen. ThromboGenics hecht belang aan de samenwerking tussen de departementen en een snelle besluitvorming. Dat is cruciaal om de geplande doelstellingen voor ocriplasmine en onze andere klinische programma's te kunnen bereiken.

We bouwen ons senior team uit om de commercialisering van ocriplasmine te ondersteunen nadat ons fase III MIVI-TRUST klinisch programma positieve resultaten opleverde. De onderneming stelde een marketingverantwoordelijke in de VS aan, net als een verantwoordelijke voor Market Access, alsook het hoofd van Medische Ophthalmologie. Zij sturen het commerciële succes van ocriplasmine aan.

We staan voor een uitdagend 2011; we komen steeds dichterbij de lancering van ocriplasmine en de ontwikkeling van onze andere klinische programma's. Wij blijven het team versterken met de juiste mensen met een mix van positieve attitude en de



juiste talenten, want we zijn ervan overtuigd dat we alleen zo onze strategische doelstellingen kunnen bereiken.

ThromboGenics herkent de uitdagingen en opportuniteiten in onze sector. Onze mensen zijn gedreven door het gevoel dat hun werk verbonden is met de strategie van de onderneming en dat dit een reële impact heeft. Ze worden gestimuleerd door uitdagingen en de onderneming verzekert dat

ze de nodige middelen en ondersteuning krijgen die ze nodig hebben. We belonen niet enkel succes, maar willen ook dat onze mensen zich persoonlijk en professioneel kunnen ontwikkelen.

De waarden en de duidelijke strategie van ThromboGenics, samen met de gedrevenheid en het enthousiasme van ons ervaren managementteam, stelde ons in staat de meest geschikte mensen aan te werven

om de strategie van ons bedrijf verder uit te bouwen. Bij het begin van 2011 verwachten we van onze medewerkers engagement om hun objectieven te realiseren. ThromboGenics streeft er immers naar om een toonaangevende rol te spelen op het gebied van baanbrekende geneesmiddelen voor de behandeling van oogziekten.

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 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; 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, lid van het uitvoerend comité en Chief Financial Officer van KBC Group NV; en Staf Van Reet, Voorzitter van ActoGeniX, een biofarmaceutisch bedrijf in klinische fase.

Het managementteam

Het managementteam bestaat uit 8 leden. Elk van hen heeft ruime ervaring op het gebied van onderzoek, klinische ontwikkeling, commercialisering en financiering van farmaceutische producten. Patrik De Haes, Chief Executive Officer; Chris Buyse, Chief Financial Officer; Stuart Laermer, Chief Business Development 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; en Laurence Raemdonck, Head of Human Resources. De leden van het managementteam vormen ook het uitvoerend comité, dat verantwoordelijk is voor de visie en de strategie van het bedrijf en dat op regelmatige basis samenkomt om de planning en de uitvoering van de strategie te evalueren.



Van links naar rechts:

Luc Philips,

Désiré Collen,

Staf Van Reet,

Jean-Luc Dehaene,

Chris Buysel,

Patrik De Haes

Ontbrekend: Landon T. Clay

Patrik De Haes**Chief Executive Officer**

Patrik De Haes heeft meer dan 20 jaar ervaring in de Life Science sector; o.a. in de productontwikkeling, de marketing en het general management. Vooral bij ThromboGenics aan de slag te gaan, was Patrik De Haes Hoofd van de Globale Insulin Infusion Business. Hij was ook President en CEO van Disetronic Medical Systems Inc, Minneapolis, VS, een toonaangevende onderneming voor behandelingen met insulinepomp. Bij Sandoz Pharma in Zwitserland (nu Novartis) was hij verantwoordelijk voor de globale ontwikkeling en de commercialisering van het eerste biotech product. Patrik promoveerde tot Doctor in de Geneeskunde, KULeuven.

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 Belgische biotechnologische bedrijf CropDesign, waar hij begin 2007 de overname door BASF coördineerde. Hiervoor was Chris Buyse financieel directeur van WorldCom/MCI Benelux, een Europese dochteronderneming van één van 's werelds grootste telecommunicatiebedrijven, en was CFO en interim CEO van Keyware Technologies. Daarnaast bekleedde hij ook verschillende financiële functies bij Spector Photo Group, Suez Lyonnaise des Eaux en Unilever. Chris 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 Development Officer***

Stuart Laermer is verantwoordelijk voor de business development en 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 Business Development bij F. Hoffmann-La Roche AG en Director Biotechnology & Specialty Products bij Fisher Scientific. Stuart behaalde een Master of Science in Chemical Engineering aan de Universiteit van Columbia en een MBA aan de Universiteit van New York.

Steve Pakola**Chief Medical Officer***

Steve Pakola is Doctor in de Geneeskunde met heel wat ervaring in klinisch onderzoek, waaronder meer dan 12 jaar ervaring in farmaceutisch/biotechnologisch onderzoek. Steve was voorheen 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 hij verscheidene senior managementfuncties in het klinisch onderzoek bij Quintiles Cardiovascular Therapeutics en Organon, Inc. Steve promoveerde tot Doctor in de Geneeskunde aan de Universiteit van Pennsylvania.

Jean Marie Stassen**Head of PreClinical/R&D**

Jean Marie Stassen is een medisch wetenschapper met meer dan 20 jaar ervaring in onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen. Hij is verantwoordelijk voor de ontwikkeling van ThromboGenics' preklinische programma en was medeoprichter en lid van de Raad van Bestuur van FlandersBio. Hij maakt sinds 2001 deel uit van de onderneming. Bij Boehringer-Ingelheim Pharma, Duitsland, was hij projectleider in het onderzoek naar de behandeling van cardiovasculaire aandoeningen, o.a. Pradaxa™ (dabigatran). Als expert in het preklinisch onderzoek was hij nauw betrokken bij de Europese registratie van het thrombolytisch geneesmiddel TNKase™ (Tenecteplase). Hij was voorheen ook Managing Director van Thromb-X NV en werkte samen met Prof. Collen aan het karakteriseren van tPA en staphylokinase. Hij is auteur en co-auteur van meer dan 100 gepubliceerde artikels en heeft meer dan 250 patenten en patentaanvragen op zijn naam staan. Jean Marie behaalde een PhD in de Medische Wetenschappen aan de Universiteit van Umeå in Zweden.

Phil Challis**Head of Chemistry, Manufacturing and Controls**

Phil Challis heeft meer dan 20 jaar ervaring op het vlak van productontwikkeling voor biologische entiteiten en brengt deze waardevolle expertise naar ThromboGenics voor het op punt stellen van de productiestrategie. Hij bekleedde voordien een management functie bij UCB Pharma en leidde het 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. Phil behaalde een Master of Biological Sciences aan de Universiteit van Plymouth.

* Gelokaliseerd in de VS

Andy De Deene

Head of Program Management

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

Laurence Raemdonck

Head of Human Resources

Laurence Raemdonck vervoegde ThromboGenics in 2007 als HR Manager. Laurence was voordien tewerkgesteld in de telecommunicatiesector bij Verizon Business. Zij is verantwoordelijk voor alles wat het personeel betreft, zoals aanwerving, verloning, performance management, opleiding en ontwikkeling, en organisatorische design en ontwikkeling. Dit houdt een hechte samenwerking in met HR collega's en lijnmanagers in de biotechsector en binnen de onderneming zelf. Als Head of HR behartigt zij zowel de belangen van het bedrijf als van zijn medewerkers. Laurence heeft een Master in Germaanse filologie en bewaarde zich verder in personeelszaken.



Van links naar rechts:

Phil Challis, Andy De Deene, Laurence Raemdonck, Chris Buyse, Patrik De Haes en Jean Marie Stassen



Van links naar rechts:

Steve Pakola, Stuart Laermer en Patrik De Haes

Woordenlijst

AF	voorkamerfibrillatie	Ocriplasmine	voorheen bekend als microplasmine
AMD	leeftijdsgebonden maculaire degeneratie	OCT	optische coherentie tomografie
AMI	acute hartinfarct	PE	longembolie
Anti-PIGF	anti-placentale groeifactor	PVD	achterste glasvochtloslating of posterior vitreous detachment
BLA	biologic license application of licentieaanvraag voor biologisch product	sVMA	symptomatische vitreomaculaire adhesie
DME	diabetisch maculaire oedeem	VEGF	vasculaire endotheliale groeifactor
DR	diabetische retinopathie	VFQ-25	visual functioning questionnaire
DVT	diepe veneuze trombose	VIB	Vlaams Instituut voor Biotechnologie
EMA	European medicines agency	VMA	vitreomaculaire adhesie
FDA	food and drug administration	VMT syndrome	vitreomaculaire tractie syndroom
FTMH	full-thickness maculaire gaatje	VTE	veneuze trombo-embolie
HCC	hepatocellulaire kanker (leverkanker)		
MAA	marketing authorization application of aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen		
Metamorfopsie	verstoord zicht		
MIVI	microplasmine (ocriplasmine) voor intravitreale injectie		
MIVI II DME	microplasmine (ocriplasmine) voor de behandeling van diabetisch maculaire oedeem		
MIVI-TRUST	microplasmin intravitreal injection – traction release without surgical treatment (intravitreale injectie met ocriplasmine – tractieverlichting zonder chirurgische ingreep)		

Informatie voor aandeelhouders

Notering

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

Financiële kalender

Business update H1: 12 mei 2011

Halfjaarlijkse resultaten 2011: 24 augustus 2011

Business update H2: 3 november 2011

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 adres: 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 financiële luik van het jaarverslag.

ThromboGenics

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 77 57
F +353 1 409 81 80

Dochteronderneming

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

T +1 (212) 201 09 20
F +1 (212) 201 09 21