

REFINITIV STREETEVENTS

BEWERKTE TRANSCRIPT

Galapagos NV Inaugurele Toledo Roundtable-presentatie (virtueel)

EVENEMENT DATUM / TIJD: 27 OKTOBER 2020/15:00 GMT

BEDRIJFSDEELNEMERS

Elizabeth Goodwin Galapagos NV - VP van IR
Onno van de Stolpe Galapagos NV - Medeoprichter, CEO
Piet Wigerinck Galapagos NV - Chief Scientific Officer
Walid Abi-Saab Galapagos NV - Chief Medical Officer

DEELNEMERS VAN DE CONFERENTIE-OPROEP

Brian Corey Abrahams RBC Capital Markets, Research Division - Senior Biotechnology Analyst
Deen Vincent Leone Raymond James & Associates, Inc., Research Division - Onderzoeksanalist
Emily Field Barclays Bank PLC, Research Division - Onderzoeksanalist
Evan David Seigerman Crédit Suisse AG, Research Division - VP & Senior Equity Research Analyst
Graig Suvannavejh Goldman Sachs Group, Inc., Research Division - uitvoerend directeur en Senior Equity Research Analyst
Jason Matthew Gerberry BofA Merrill Lynch, Research Division - MD in US Equity Research
Matthew Kelsey Harrison Morgan Stanley, Research Division - uitvoerend directeur
Michael Okunewitch MaximGroup LLC, Research Division - Equity Research Associate
Peter James Welford Jefferies LLC, Research Division - Senior Equity Analyst & European Pharmaceuticals Analyst
Philip M. Nadeau Cowen and Company, LLC, Research Division - MD & Senior Research Analyst
Wimal Kapadia Sanford C. Bernstein & Co., LLC., Onderzoeksafdeling - Onderzoeksanalist

PRESENTATIE

Elizabeth Goodwin Galapagos NV - VP van IR

Bedankt allemaal dat je vandaag bij ons bent gekomen voor onze virtuele R & D-rondetafel over het Toledo-programma. Ik ben Elizabeth Goodwin, Investor Relations, en vertegenwoordig ook collega's in onze IR-, R & D- en communicatieteams die hard hebben gewerkt om u deze informatie vandaag te verstrekken.

Deze opgenomen Zoomwebcast is toegankelijk via de homepage van de Galapagos website en zal later op de dag afgespeeld kunnen worden. Sell-side analisten en professionele beleggers worden uitgenodigd om aan het einde van onze call vragen te stellen. Ik ga je nu een inbelnummer geven. Dat is 44 voor het VK, 2-071-928-338, dat is + 44-2-071-928-338, en de code is 3312849. Ik zal dat nummer later nog een keer geven. Er zullen extra nummers zichtbaar zijn op het scherm van de webcastspeler wanneer we naar dat deel van het evenement komen.

En nu we gaan verder met onze toekomstgerichte verklaringen. Ik wil iedereen eraan herinneren dat we tijdens de webcast van vandaag toekomstgerichte uitspraken zullen doen. Deze toekomstgerichte verklaringen bevatten opmerkingen over toekomstige ontwikkelingen van de pijplijn, het Toledo-programma, in het bijzonder ons bedrijf en mogelijke veranderingen in de industrie en de concurrentieomgeving. Omdat deze toekomstgerichte verklaringen risico's en onzekerheden inhouden, kunnen de feitelijke resultaten van Galapagos wezenlijk verschillen van de resultaten uitgedrukt of geïmpliceerd in deze verklaringen.

En nu wil ik de agenda voor vandaag bespreken. Ons programma duurt ongeveer 1,5 uur. Eerst beginnen we met het gesprek. DIRECTEUR, Onno van de Stolpe, zal onze innovatieaanpak introduceren. CSO, Piet Wigerinck, vertelt over onze innovatie met het Toledo-programma. CMO, Walid Abi-Saab, zal onze klinische strategie bespreken; en dan komt Onno terug om af te ronden. Tijdens hun lezing zie je een PowerPoint-presentatie op het scherm. En nogmaals, dit wordt gevolgd door een vraag- en antwoordsessie. U krijgt op dat moment meer instructies.

Dus dat is alles voor onze logistiek vandaag. Nu is het tijd voor ons om in te gaan op waar jullie allemaal echt op hebben gewacht. Ik wil het nu graag overhandigen aan Onno om ons meer te vertellen over de benadering van innovatie bij Galapagos.

Onno van de Stolpe Galapagos NV - Medeoprichter, CEO

Bedankt, Elizabeth. Erg opgewonden om eindelijk de wraps rond de Toledo-doelen en het Toledo-verhaal weg te nemen. Dus dat gaan we vandaag in deze sessie benadrukken. Bedankt voor je deelname. Het is een heel positieve sessie. We zijn allemaal erg enthousiast over het delen van deze informatie met u.

Innovatie zit echt in het DNA van dit bedrijf. We zijn vanaf de start, 22 jaar geleden, gefocust op innoveren, innoveren en innoveren. We hebben de wetenschappelijke grenzen verlegd, we zijn erg wetenschappelijk gedreven. Wetenschap is zo cruciaal voor alles wat we doen in dit bedrijf. We volgen de biologie onderweg. We vinden een doelwit, ontwikkelen het medicijn en kijken voor welke gebieden het het beste kan worden gebruikt en de Toledo Group is een

een hele goede. We onderzoeken verschillende ziekten die mogelijk zouden kunnen profiteren van de Toledo-medicijnen waarmee we momenteel in klinische onderzoeken zijn.

We zijn duidelijk erg innovatief. We richten ons daar op nieuwe methoden. En altijd, focus altijd op een nieuwe modus van acties. Dus onze benadering van innovatie, zoals ik al zei, is nieuwe doelen die we identificeren met ons platform, gecombineerd met chemie, altijd ondersteund door biologie met technologieën om zeer snel klinische proeven in te gaan om het doelwit te identificeren als het juiste doelwit om verschillende ziekten te behandelen. We hebben een zeer ambitieus pad in deliverables. Onze doelstellingen zijn om 6 nieuwe doelstellingen per jaar te bedenken, dat op 4 - 3 tot 4 preklinische kandidaten per jaar te brengen, 3 proof of concepts, en dat zou moeten leiden tot 1 Fase III start elk jaar. Het is dus een ambitieus programma voor een kleine biotech en Galapagos is dat nog steeds. Maar we leveren, en we krijgen steeds meer programma's in de kliniek.

Het komt allemaal neer op het doelontdekkingsplatform dat we 22 jaar geleden zijn gestart, gebaseerd op adenovirale technologie. Wat we deden, is een klein stukje menselijk DNA in een adenovirus-ruggengraat stoppen dat, wanneer het een cel binnengaat, een menselijke cel, het in feite zal voorkomen dat 1 specifiek eiwit in die cel wordt geproduceerd. En door dat te doen met meer dan 6000 verschillende genen van het menselijk genoom, kunnen we snel inzoomen op die genen in het menselijk genoom die verantwoordelijk zijn voor bepaalde ziekten.

En als we zo'n doelwit identificeren, een treffer, dan kunnen we een medicijn ontwikkelen dat uiteindelijk hetzelfde zal doen als het adenovirus wanneer het de cel binnenkomt. Wanneer het het menselijk lichaam binnenkomt, reguleert en stopt het het specifieke eiwit dat bij die specifieke ziekte te veel wordt geproduceerd. Het is een zeer robuust platform dat tot nu toe veel interessante doelen heeft opgeleverd. En de Toledo-groep is er duidelijk een van. Als je hier op de dia aan de rechterkant kunt zien dat het eigenlijk het Toledo-eiwit is voor die chemici en biologen, kun je nu het doelwit identificeren op basis van deze grafiek.

We kunnen naar de volgende dia gaan. En het is duidelijk dat onze innovatieve aanpak met Toledo nu in een staat komt waarin we resultaten zullen boeken bij patiënten. En het is een lange weg geweest waarin we aanvankelijk de doelen identificeerden en vervolgens opgewonden raakten vanwege de dubbele werking. We hebben dat bevestigd in diersystemen en ook in Fase I-onderzoeken naar gezonde vrijwilligers bij mensen. En we lanceren nu een breed Fase II-programma om te zien hoe deze familie van geneesmiddelen zich gedraagt bij verschillende inflammatoire en fibrotische ziekten. Heel spannend voor ons dus.

En de vraag is: kunnen we een verschil maken? En je weet het natuurlijk nooit totdat je daadwerkelijk in de kliniek bent in een laat stadium van proeven. Het is altijd een moeilijke beslissing voor welke ziekten je moet kiezen, maar de ontstekingsziekten hebben duidelijk behoefte aan nieuwe klassen met een betere werkzaamheid.

Als je kijkt naar psoriasis dan 20 jaar geleden, dan zijn er nu veel betere medicijnen beschikbaar voor behandeling waarbij de meerderheid van - tot 90% van de patiënten zeer gunstig reageert op de behandeling. Bij andere ontstekingsziekten is deze verbetering echter niet zo snel gegaan als bij psoriasis. En er is een duidelijke behoefte, een onvervulde medische behoefte, een behoefte aan betere, veilige en effectieve behandelingsopties. En dat is het verschil dat we bij ontstekingsziekten willen maken met de Toledo-groep.

Weet u allemaal, we hebben filgotinib op de markt hier in Europa en binnenkort in Japan, wat ook een zeer opwindend medicijn is. Maar het is duidelijk dat we graag nog een stap willen zetten in de behandeling van deze ontstekingsziekten en we hopen de Toledo-groep van moleculen te ontwikkelen als een volgende generatie in de behandeling van ontstekingsziekten.

We kunnen de volgende dia nemen. Dan geef ik het met veel plezier over aan mijn CSO, Piet Wigerinck, om je de achtergrond van het Toledo-programma te geven voordat we daadwerkelijk met Walid verder gaan op onze weg naar patiëntgegevens. Piet, de vloer is van jou.

Piet Wigerinck Galapagos NV - Chief Scientific Officer

Bedankt, Onno. Dus beloven we vandaag het gordijn voor ons Toledo-programma te openen en we zijn van plan nog veel meer te doen. Ik hoop dat u aan het einde van deze presentatie ons enthousiasme over dit nieuwe werkingsmechanisme met mij zult delen. We noemen het een hoofdschakelaar. Dit is nieuw omdat Toledo zich op een nieuwe manier gedraagt. Het werkt op een manier die anders is dan de huidige medicijnen. De nieuwigheid is dat het een dubbele werking heeft. Het blokkeert enerzijds de schade en stimuleert het herstel. Dat wil ik dat u zich aan het einde herinnert.

Ons lichaam kan alleen werken omdat het vol zit met systemen die handelen en controleren. Er is altijd een evenwicht. Dat geldt ook voor het immuunsysteem. We hebben cytokines nodig, en ze worden hier gedekt als de oranje, die werken wanneer we een infectie krijgen wanneer een virus ons infecteert, of een

bacteriën. Dan is er de eerste fase van de strijd.

Maar als ze de klus hebben geklaard, komen we in een tweede fase, en dan hebben we de groene nodig. Dit zijn ontstekingsremmende cytokines en spelers, en zij zorgen voor de genezing. Dus als er een infectie is, hebben we altijd een vechtfase en een genezingsfase. Het is belangrijk dat die 2 goed in balans zijn. Want wat zien we bij patiënten? De vechtfase gaat goed maar de genezingsfase is er niet omdat het evenwicht verloren is. En als gevolg daarvan gaan onze cytokines, onze cellen, het lichaam beschadigen. Ze zullen zweren veroorzaken, ze zullen onze botten aantasten.

De huidige therapieën zijn dus allemaal gebaseerd op hetzelfde principe. Ze proberen de toegang van de pro-inflammatoire cytokine te beschadigen. Ze nemen die toegang weg om min of meer het evenwicht te herstellen om te voorkomen dat de genezing niet kan plaatsvinden. Dus ze gaan het weghalen en ervoor zorgen dat de kleine hoeveelheid ontstekingsremmers het werk kan doen en de schade kan beperken. Met Toledo hebben we een andere ambitie, en we hebben die gegevens gezien, en ik zal ze met jullie delen.

We willen aan beide kanten van deze balans spelen of opnieuw spelen met Toledo. Enerzijds beperken we de schade door het aantal pro-inflammatoire cytokinecellen te verminderen. Maar op hetzelfde moment verhoogden we de ontstekingsremmende cytokines zelf. Dat ga ik je vandaag laten zien en daarom zijn we zo enthousiast over deze les.

Hoe vinden we dit niveau van bestaande doelen? Welnu, degenen onder u die ons al een hele tijd volgen, weten dat het een lange weg is, en het begint allemaal met de ziekten. Dus aan de linkerkant zie je hier een cartoon van het lef. En praten over de darmen is altijd leuk, want terwijl de darmen zich in de binnenkant van het lichaam bevinden, is het in feite de buitenkant van het lichaam. En om de darmen te beschermen, hebben we een laag nodig. Dit zijn deze groene cel nauw verbonden, epitheliale barriërecellen. En je ziet daar ook een paarse sterachtige cel die door de barrières heen schiet. Dit is in feite een dendritische cel en ze werken als sensorisch. En het zijn extreem slimme sensoren, want als een bacterie passeert, wat geen schade veroorzaakt, werken ze niet. Maar wanneer een schadelijke bacterie passeert, geven ze een alarmsignaal en wordt het hele immuunsysteem geactiveerd en gerekruteerd.

Dus veel van hen stellen verschillende modellen in, een voor de epitheellaag, een voor de dendritische cellen, een voor de macrofagen. We besloten om voor een complexer model te gaan en onze IBD-test te maken, die een tweelaags model was. En in feite hebben we bovenop de barrière, waar we kunnen meten of het echt erg plakkerig is en er niets doorlekt. En hieronder zetten we die sensorcellen neer, de dendritische cellen.

En in feite is dit een extreem cool model, want als je lactobacillus toevoegt, wat een onderdeel is van yoghurt, wordt onze barrière sterker. Aan de andere kant, als we een gevaarlijke bacterie zoals E. coli hadden, gaat de barrière verloren. Dus echt een model dat we qua relevantie en complexiteit nog niet eerder hadden gezien. Dus in dit model alleen nu aan ons, om doelwit in de immuuncellen uit te schakelen en de impact van het uitschakelen van een doelwit in het immuunsysteem op de epitheliale barrière te meten, is door het screenen van dit type modellen en assays dat we de Toledo hebben ontdekt.

Al vroeg waren we geïntrigeerd en hadden we het geluk dat we een niet-selectieve gereedschapssamenstelling konden vinden, maar ook met de niet-selectieve gereedschapssamenstelling konden we al vroeg bewijzen dat de barrière in feite werd gehandhaafd. We zouden zoveel bacteriën kunnen inbrengen als we willen, als je het compenseert met verbindingen, als je blokkeert het doelwit in de barrière integer [intact] blijft.

Dus we begonnen alle cytokines in deze modellen te meten, en we zagen dat er veel naar beneden gingen en tot onze verbazing ook een paar omhoog gingen. En dit hadden we nog nooit eerder gezien. Dus dat wilden we bevestigen. En we hebben toen een macrofaagtest opgezet, waarbij we in feite inderdaad konden bevestigen in het tweede type immuuncellen dat we met een verhoging van de dosis een afname van de pro-inflammatoire cytokines en een toename van IL-10 zagen. , dat een prototype is van het ontstekingsremmende cytokine.

Dus dit was de eerste keer dat we zeiden: "Wauw, dit is cool. Ik denk niet dat iemand dit ooit heeft gekregen." Dus dit doel is echt iets speciaals.

Dus nu spring ik 5, 6 jaar om je eerst een beetje van de breedte te geven. We hebben de verbindingen geoptimaliseerd, we zijn toen breed gaan kijken in alle soorten immuuncellen. En tot onze verbazing zie je in feite aan de linkerkant, je ziet daar de macrofagen, monocyten. Je ziet een afname van TNF-alfa, een afname van IL-12, een afname van IL-1 beta. En net als in ons model zien we een toename van IL-10.

Als we naar de dendritische cellen gaan, zie je een vergelijkbaar beeld, maar verschillende cytokines. TNF-alpha gaat omlaag, IL-12 gaat omlaag en IL-23 gaat omlaag, IL-10 gaat. Dus alle medicijnen die we momenteel hebben, werken in feite net zo goed op de Toledo en bovendien verhogen we IL-10.

In T-cellen zien we een afname van IL-2 en interferon-gamma. En in B-cellen aan de rechterkant zien we weer een afname van TNF-alfa en een toename van IL-10. Dit is dus een schakelaar, een hoofdschakelaar, die in veel cellen van het immuunsysteem een vergelijkbare werking heeft. Het doet echt iets dat we nog nooit eerder hebben gezien. Daarom noemen we dit onze hoofdschakelaar in het immuunsysteem.

Dus ik laat je niet wachten tot het einde van de presentatie om het doelwit te onthullen. Laat me daar nu op ingaan. Dus we noemen het TOL1, TOL2, TOL3, maar achter die code, en velen van jullie raadden het goed, zijn de SIK1, SIK2 en SIK3. Dit worden zout-induceerbare kinasen genoemd. Dus wat heeft zout te maken met het verhaal? In feite extreem weinig. Het eerste lid van de familie, SIK1, werd ontdekt in '99, toen dieren een zoutrijk dieet kregen en een van de enzymen waarvan ze lieten zien dat die opdook, was SIK1. Voor SIK2 en SIK3 is er helemaal geen lood met zout. Dus door zout geïnduceerde kinase is de naam, die geen verband houdt met ons verhaal.

We hebben er 3 geselecteerd - we werken momenteel aan 3 klinische kandidaten. U kunt GLPG3970 zien. En dan is de focus van vandaag, ik zal alleen gegevens van '3970 laten zien, want dat is vooral een component voor patiënten, blokkeert zowel SIK2 als SIK3. '4605 heeft een soortgelijk profiel, en ik zal het vandaag niet bespreken. '4399 is een beetje een vreemde compound. Het is alleen selectief op SIK3. Het heeft een beetje een ander profiel dat ook voor een latere bespreking is. Dus het zal vandaag niet verder worden besproken op dia's.

We hebben de film nu. Ja. Oke. Dus hoe werken SIK's? Zoals je daar in het filmpje kunt zien, zie je het gele koord en de groene koord. In feite zijn dit de mRNA's die coderen voor de ontstekingsremmende en de pro-inflammatoire cytokines. En in een immuuncel in rust zijn ze in balans. Dit hele systeem staat in feite onder controle van SIK. En SIK controleert aan de linkerkant de HDAC's en de CRTC's, geef me hier een minuut. Dus HDAC's blokkeren in feite NF-kappa B. Dus als ze de kern bereiken waar je de DNA-string van het NF-kappa B-programma ziet, zullen ze dat blokkeren.

CRTC's hebben de tegenovergestelde functie. Als ze bij de cel kunnen komen, zullen ze het CREB-systeem activeren. Maar SIK is een kinase, dus het voegt een fosfaatgroep toe aan zowel de HDAC als de CRTC en beide blijven uit de kern en werken niet. En dus is er een basale werking van NF-kappa B en CRTC, en dit geeft ons een soort balans.

Dus nu de volgende dia. Dus waar er een inflammatoire trigger is, wat er nu gebeurt, is dat dit hele SIK-systeem vertekend is. En het is een directe activering van NF-kappa B, en je zult links een enorme toename zien van de pro-inflammatoire cytokines.

Dus wat gebeurt er nu als je deze hoofdschakelaar SIK met Toledo uitschakelt? Volgende dia, nou, dan krijg je 2 tegenovergestelde functies. Dus de SIK is geblokkeerd, het fosforoleert niet meer HDAC's en CRTC. HDAC's gaan naar de kern en blokkeren NF-kappa B, dus je hebt een enorme afname van pro-inflammatoire cytokines. Hoewel CRTC's ook naar de kern gaan, activeren ze de CREB-cellen en zie je een toename van ontstekingsremmende cytokines. En daarom is dit mechanisme zo uniek dat je met een enkele schakelaar op de knop volledig omkeert wat er normaal gebeurt tijdens een ontstekingsproces. Je speelt aan beide kanten en je draait het plaatje volledig om. Dat is de kern van de zaak, hoe SIK werkt.

Ga vervolgens terug naar de presentatie. Volgende dia. Dus we ontdekten dit doel al een tijdje geleden, dus het was rond 2012. En we zullen later aan de presentatie een aantal externe verwijzingen toevoegen, en je zult de eerste ook in 2012 zien verschijnen. Met dat nieuwe werkingsmechanisme zoals we zijn pioniers, in feite gaat het werk traag omdat we geen instrumenten hebben om dit te bevestigen. Dus het heeft even geduurd. Maar in 2014 hebben we een HTS-screening opgezet. En zodra we de eerste treffers hadden, begon ons chemieteam te werken. En vanaf 2017 maken we preklinische kandidaten. En vandaag hebben we er vier, en we zijn van plan om de komende maanden nog veel meer te doen en zelfs de snelheid te verhogen. Omdat we die 3 leden hebben als SIK1, SIK2, SIK3 en eigenlijk willen we ze de komende maanden allemaal combineren.

We hebben in feite een enorme inspanning voor ons bedrijf opgezet - een enorme inspanning, sorry. We hebben het grootste chemieteam ooit toegewijd. We hebben het grootste team toegewijd om dit werkingsmechanisme te begrijpen. We hebben een paar duizend moleculen gesynthetiseerd. We zijn begonnen met ons chemisch werk in meer dan 10 verschillende series. En we jagen echt op elk selectiviteitsprofiel dat we kunnen bedenken. Dus we hebben patenten aangevraagd en nog veel meer. Momenteel werkt ongeveer 1/4 van het bedrijf direct of indirect in onderzoek aan dit programma en

we willen dit echt maximaal benutten.

U kunt dus rechts zien dat we de verschillende profielen hebben. Mijn ambitie is over een paar jaar, we hebben genoeg verbindingen met verschillende profielen, blokkeren SIK selectief in slechts 1, duals en triples daar.

Volgende dia. Om je een voorbeeld te geven van hoe de chemie werkte en wat de chemie deed aan de linkerkant. Je ziet de typische output van het scherm. Dus die oranje stippen, of slechts enkele actieve stoffen, zitten daar in de linkerhoek, wat betekent dat ze een lage potentie hebben, en ze zijn niet selectief omdat ze dezelfde afstand hebben tot een willekeurige as.

Aan de rechterkant zie je hoe deze chemie-inspanning we onze serie hebben laten groeien, zowel in termen van potenties als in termen van selectiviteiten. We hebben selectieve SIK3. Duals, we werkten aan selectieve SIK2-series, we werkten aan selectieve SIK1-series. Dit zal dus een aanhoudende inspanning zijn. En we zullen komen met elk profiel waarvan we denken dat het interessant genoeg is om bij patiënten te plaatsen.

Volgende dia. Laten we nu teruggaan naar ons IBD-model. Dit is dus een cartoon van een ontstoken dikke darm. En je kunt zien aan het feit dat de bacteriën, de groene stippen, die ook in de lumina zitten, een stukje door onze barrières gaan, die momenteel lek zijn. De dendritische cellen voelen de aanwezigheid en activeren het hele immuunsysteem. Ze gaan de macrofaag activeren, de neutrofielen en ze zullen ook de T-cellen, TH1, TH2, TH17 rekruteren. En ze zullen allemaal veel cytokines produceren om die bacteriën te vormen en aan te vallen.

Dus wat je ook op de cartoon ziet, is dat er maar 1 of een paar hoeveelheden Treg-cellen zijn. Dus wat gebeurt er nu als we blokkeren met de Toledo? We gaan beide dendritische cellen, de macrofagen, blokkeren en je zult de balans zien omslaan. We zien zeker een grote hoeveelheid Tregs, we zien zeker de groene cytokines verschijnen, en we zien geen van de pro-inflammatoire cytokines meer. Dus met de Toledo kun je lokaal vervormen, het samenspel volledig omkeren, en de barrière zal herstellen en de integriteit zal ook worden hersteld. Bacteriën blijven dus voortaan in de ingewanden.

Laten we nu naar enkele in vivo-gegevens gaan. Tegenwoordig tonen we alleen gegevens van '3970. Dus de foto's lijken misschien erg op wat ik eerder heb laten zien, maar dat was met verschillende verbindingen. Tegenwoordig zijn alle gegevens rond '3970. Dit zijn 3 IBD-modellen, en het unieke van het effect van de Toledo-familie dat deze verbindingen in alle 3 de modellen werken. We hebben goede activiteit gezien met JAK-remmers of andere werkingsmechanismen in 1 of 2 van die modellen. Nooit in de 3 modellen tegelijk.

Aan de linkerkant heb je de DSS, en dat is in feite een barrièremodel. In dit model, met een chemische stof, beschadigt u de integriteit van de barrière en ziet u hoe snel een verbinding die barrière-integriteit kan herstellen. En '3970 scoort evenveel als onze interne positieve controle.

In het midden heb je het T-celoverdrachtsmodel. En in feite is dat meer een balansmodel, want je neemt gezonde dieren, je gaat een mix van geactiveerde T-cellen infuseren, je verstoort de balans. En als gevolg daarvan krijg je alle schade aan de dikke darm. Positieve referentie is een T-celmakelaar die hier abatacept. Nogmaals, je ziet dat '3970 het goed doet om de schade in het T-celoverdrachtsmodel te blokkeren.

Aan de rechterkant wordt het MDR 1-model minder gebruikt, maar het lijkt vrij dicht bij de ziekte. In feite is het een model waarbij je gevoelige dieren hebt, je ze triggert met bacteriën en hun dikke darm zal ontstoken raken. En zelfs meer, de IL-17-antilichamen in dit model verergeren de ziekte, zoals we in de kliniek zien, terwijl IL-23-antilichamen zullen werken. Het is dus een behoorlijk relevant model. En ook in dit model heeft '3970 mooie activiteit laten zien.

Volgende. Dus nu gaan we wat dieper in op wat we hebben gezien in het T-celoverdrachtsmodel in het weefsel. Dus nu ga ik jullie echt experimentele gegevens laten zien, en laten we beginnen met de macrofagen hier. Wat je hier aan de linkerkant ziet, zijn de geactiveerde, de pro-inflammatoire M1-macrofagen. En bij de behandeling zie je het aantal dalen.

Hetzelfde moment aan de rechterkant. Wat je hier ziet, is dat de M2-macrofaag, de genezende, wanneer we de ziekte induceren, hun hoeveelheid vrij laag is door hier aan de schakelaar te draaien, we zetten het programma aan en de M2's zullen toenemen. We hebben dus echt bewijs, vrij relatief bewijs, dat we hier aan beide uiteinden van de balans spelen.

Volgende dia. We hebben dus ook lokaal cytokines gemeten. Dit zijn nu metingen in het colonweefsel na behandeling. Aan de linkerkant zie je de TNF-niveaus. We beginnen dus met de gezonde dieren, onbetwist. We gaan ze uitdagen met de T-celmix, en je ziet een toename van TNF in het colonweefsel. Dit is darmweefsel, dat zal ik benadrukken. Jij - die dieren - of je behandelt dieren met Toledo, en je ziet een terugkeer naar bijna de gezonde niveaus van vroeger van TNF-alfa. Dus een hele sterke blokkering van de pro-inflammatoire cytokines.

In het midden hetzelfde, maar het tegenovergestelde verhaal voor IL-10. IL-10 is de cytokine die de genezing in de ziekte-toestand gaat induceren. Deze niveaus nemen af, ze zijn laag. We passen Toledo toe, en opnieuw zien we een stijging tot bijna normaal. Dus we spelen echt - met al deze gegevens zal ik je een spel aan beide uiteinden van de balans laten zien.

TNF-alpha en IL-10 waren slechts de prototypes van een veel breder plan. Aan de rechterkant zie je bovenaan het totale panel van de pro-inflammatoire cytokines, we maten tijdens de behandeling, ze namen allemaal af. Hieronder zie je 2 leden van de familie van de ontstekingsremmende cytokines en opnieuw, na behandeling, nemen beide leden toe. Dus we zien over celtypen, over cytokines, een consistent beeld, we spelen aan beide uiteinden van de balans.

Toledo werkt dus op meerdere immuuncellen, het is ook actief in meerdere ziektemodellen. We hebben het getest, ik heb je de modellen van IBD laten zien. We hebben gedaan - ik zal u gegevens laten zien voor psoriasis, artritis psoriatica, RA. We hebben lupusmodellen getest, we hebben OA-modellen getest. Het is niet overal actief, zoals je kunt zien, OA, we zien geen activiteit met onze verbindingen.

Laat je de belangrijkste zien, eerst onze volgende dia. Naast de ontstekingsremmende modellen, begint met naast in het tweede gebied ook interesse te worden in de fibrosemodellen en ook daar, 'vertoont' 3970 mooie activiteit in 2 modellen van fibrose. Ik zal je de gegevens laten zien. Maar nogmaals, we zullen ons vandaag concentreren op het uitleggen van de schakelaar en hoe deze moleculen werken in de fibrotische omgeving. Ik beloof je dat je het bij de volgende gelegenheid ook inneemt.

Volgende dia. Gegevens over psoriasis. Dit is in feite een lokaal model. We gaan IL-23 in het oor injecteren. En het is een heel gemakkelijke meting, je meet gewoon hoezeer het oor zwelt, en je kunt dan bewijzen dat je verbinding een ontstekingsremmende werking heeft. U kunt hier zien dat '3970 zo goed scoort als onze positieve controle in dit model na orale dosering. De orale doseringsverbindingen dringen het lichaam binnen, gaan naar de huid en plaatselijk, doen daar hun activiteit en vertonen duidelijk een activiteit die zo goed is als een positieve controle, die een TYK2-remmer was.

De volgende. Oke. Nu 2 modellen van artritis. En in feite is hier links de CIA. Aan de rechterkant, model artritis psoriatica. En in feite 2 heel verschillende modellen, hoewel het zowel bot als gewricht is, is het CIA-model een model waarbij ziekte wordt aangestuurd door B- en T-cellen, terwijl het model voor artritis psoriatica wordt aangestuurd door andere cellen.

Dus - maar zoals ik in het begin liet zien, vertoont Toledo een activiteit in belangrijke B-cellen, macrofagen en dendritische cellen. CIA is duidelijk een check die belofte van B- en T-cellen is dat die doorkomt. En je kunt hier zien dat '3970 net zo goed scoorde als Enbrel in dit model. Dit is dus een harde omgeving. We wachten lang voordat we beginnen met doseren zodat er een goede ziekte is. Het is de therapeutische setting, zoals we het noemen, en dan beginnen we te zien - we beginnen te doseren, en we zien effect in afname van de ziekte met deze verbindingen.

Het model voor artritis psoriatica is een beetje een ander model. Daar injecteren we nu IL-23, laten we zeggen, in een systemische modus. En je krijgt een ontstekingsreactie op de botten en bepaalde pezen die met botten worden geassocieerd, ook typisch voor de ziekte. Nogmaals, daar wordt het een herhalend verhaal, '3970 scoort net zo goed als onze positieve controle.

Ten slotte, in termen van diermodellen. Ik vertelde dat we activiteit hebben laten zien in 2 fibrosemodellen. Aan de linkerkant zie je de bleomycine. Het model is wat het is, de ramen zijn klein, de '3970 was hier zelfs beter dan nintedanib, wat een positieve controle is. Dus duidelijk een indicatie dat hier een antifibrotische activiteit aan de gang is. Er is een goede reden. Maar zoals ik al zei, ik zal dat bewaren voor een volgende rondetafelgesprek. Aan de rechterkant, chronisch graft-versus-host versus host-model waar ook je kunt zien dat de Toledo mooi scoort en zelfs beter scoort dan nintedanib.

Dus naast het auto-immuunsysteem, wat onze start is van het programma, hebben we ook later gepland met - van fibrotische indicaties, maar ik laat - we zullen je daar meer over vertellen.

Dus wat hebben we vandaag aan de gang? We hebben '3970, SIK2 en 3 beginnende Fase II. We begonnen patiënten te doseren. Walid zal de breedte en de gedachte achter het programma toelichten. '4399 en SIK3 selectief, we zijn klaar voor de IND. We wachten op goedkeuring, en we beginnen met Phase

I. '4605, zeer specifiek als SIK2 / 3-verbinding leggen we later ook uit. Het is een soort back-up - het heeft andere eigenschappen in vergelijking met '3970.

Achter deze 3 verbindingen zijn we van plan om, zoals ik al eerder zei, selectief te blijven zoeken naar SIK1s, SIK2s, SIK3s, en dan SIK1 gecombineerd met 2 en 3. Wat we ook kunnen, als we verbindingen vinden die een interessant profiel laten zien, anders dan wat er in de kliniek is, zullen we het vooruit helpen.

We hebben '3970 in preklinische tests gezet en van daaruit gaan we naar de kliniek. Dus we hebben een Fase I enkele oplopende dosis uitgevoerd, meerdere oplopende doses. En in feite presteerden de verbindingen in termen van PK uitstekend. Het is een eenmalige verbinding, de opname is snel. We zien dosisproportionele blootstelling. We zagen - en op basis van de halfwaardetijd is een dosering van één keer per dag echt onze weg vooruit.

Evenals wat we zien met de verbinding, is de kans dat het een geneesmiddelinteractieprobleem zal hebben later vrij laag. Maar in termen van blootstelling en dosering is dit een gemakkelijke verbinding om vooruit te komen.

De interessantere verbindingen of gegevens kwamen in feite van de PD-effecten die we in deze fase I hebben gemeten. En je ziet nu grafieken aan de linkerkant, over de TNF-alfa-niveaus. Dag 1 aan de linkerkant, dag 14 aan de rechterkant. En dan ook IL-10, dag 1 vertrokken; goed, dag 40. Dus wat we hier doen, is dat we op bepaalde tijdstippen bloedmonsters nemen bij die gezonde vrijwilligers. We gaan het hele bloed triggeren en dan meten of TNF-alfa er is of niet en IL-10.

Zoals u kunt zien, is oranje een placebo. We zien geen enkel effect op TNF-alfa, IL-10. Het lage dosis effect gaf al effect op TNF-alfa, nog niet op IL-10. Maar vanaf het effect van de tweede dosis zagen we duidelijk een sterke afname van de pro-inflammatoire cytokines en ook een mooie toename van de anti-inflammatoire cytokines.

Qua veiligheid kan ik heel kort zijn. Het is allemaal een nogal saaie fase I-studie. Dus we hebben gezien wat je normaal gesproken ziet, en we hebben niets bijzonders gezien, dus alle lampjes op groen om verder te gaan naar de kliniek.

En daarmee wil ik het woord geven aan Walid.

Walid Abi-Saab Galapagos NV - Chief Medical Officer

Bedankt, Piet. Goedemorgen, goedemiddag, allemaal. Ik hoop dat je me goed kunt horen. Ik hoop dat we je erg enthousiast hebben gemaakt over wat we tot nu toe hebben gezien met dit programma, en ik ben erg enthousiast om je door het klinische verhaal en onze aanpak daar te leiden.

Mag ik de volgende dia, alstublieft? Dus wanneer ... dit is de dia die je eerder hebt gezien. En zoals we hebben besproken, de basis van wat we doen en wat ons leidt bij Galapagos is wetenschap. Dus toen we erachter kwamen hoe we dit platform willen benaderen en hoe we willen leren, hebben we gekeken naar de brede toepassing die we hebben bij ontstekingen.

En zoals je hier kunt zien, tussen aangeboren en adaptieve immuniteit, kun je aan de linkerkant deze indicaties zien die meer in de buurt komen van aangeboren, zoals psoriasis, UC en CD, in IBD-ruimte. En aan de rechterkant heb je reumatoïde artritis, lupus, Sjögren. En in het midden, vanuit beide werelden, heb je artritis psoriatica. En dat kleurt in hoge mate de manier waarop we verder gaan. Maar tegelijkertijd volgen we een brede aanpak, zodat we kunnen leren van de hoofdverbinding, zodat de vervolgverbindingen beter kunnen worden gepositioneerd en mogelijk sneller kunnen bewegen, zodat we deze veelbelovende SIK-remmers beschikbaar kunnen maken voor de patiënten zo snel mogelijk.

Als ik de volgende dia kan hebben. Dus de eerste stap hier, en dat is de eerste oranje golf, om zo te zeggen, de eerste golf is om een breed net uit te werpen door te kijken naar een aantal ziekten in de aangeboren en adaptieve immuniteitsruimte en in een reeks signaaldetectiestudies om te begrijpen de biologie, koppel dat aan wat we hebben gezien in de fase I-effecten en in dierstudies.

En dan zal de volgende golf zijn om mogelijk verder te gaan in die gebieden waar we een duidelijk effect hebben in deze signaaldetectiestudies en naar dosisbepalingsstudies gaan. Maar ook uitbreiden naar andere indicaties. Als u bijvoorbeeld bij de eerste begint met colitis ulcerosa

golf, kunnen we de ziekte van Crohn krijgen. Als u begint met artritis psoriatica, kunt u gaan met spondylitis ankylopoetica, enzovoort, enzovoort.

Sorry, ik blijf op dezelfde glijbaan. En dan heb je die derde fase waarin je je verder kunt ontwikkelen en het bevestigingsprogramma voor de onderzoeken kunt ingaan, de indicaties waar we effect hebben in de dosisbereikbepalingsonderzoeken, maar ook ons fibroseplatform kunt starten, zoals Piet beschreef.

Dus laten we nu wat meer in detail treden. En ik kan de volgende dia hebben, alstublieft. Dus om deze eerste ruimte te valideren, zijn we begonnen met een psoriasisonderzoek. En psoriasis is niet echt een indicatie dat we van plan zijn ons verder te ontwikkelen op basis van de manier waarop we nu denken. Maar de reden waarom we ermee zijn begonnen, is omdat het zich leent om zeer snel te worden geëvalueerd en klinische gegevens voor ons te genereren om aan te geven waar we heen moeten, omdat we dit kunnen doen in een fase I-omgeving omdat de meeste patiënten relatief gezond zijn met de met uitzondering van sommigen de huidmanifestatie van hun psoriasis.

En als ik dan het volgende klikstuk kan hebben. Dan kun je zien dat we een wit net gaan werpen over dat platform waar we het over hadden, waarbij we ook kijken naar signaaldetectiestudies bij colitis ulcerosa en reumatoïde artritis. En dan later, dat later volgend jaar begint, zal ik je op volgende dia's laten zien, we gaan uitbreiden naar meer uitdagende indicaties, maar ook erg interessant om de biologie, lupus en het syndroom van Sjögren te begrijpen.

De volgende. Dan heb je een reeks onderzoeken waar we naartoe kunnen gaan en die bereikzoekende onderzoeken in RA en UC kunnen doen. Voor artritis psoriatica zal ik verderop met u praten. Dat is een indicatie dat we eigenlijk sneller proberen te versnellen, omdat het belooft deze potentiële therapeutische middelen zo snel mogelijk beschikbaar te maken voor patiënten.

En als we dan de indicatie-uitbreiding ingaan, kun je de aangrenzende indicaties zien waar ik het over had, de ziekte van Crohn, spondylitis ankylopoetica. Maar er zijn ook enkele anderen, daarom hebben we die laatste niet bestempeld. Er kunnen anderen zijn waar we meer over te weten komen en meer zullen leren - onderweg en geïnformeerd worden door die eerste golf van signaaldetectie.

En als laatste heb je die Fase III, waar je bevestigende onderzoeken voor ontstekingsziekten kunt uitvoeren, maar ook kunt beginnen met het onderzoeken van de fibrose-indicaties en andere chronische indicaties die we gaan volgen.

Volgende dia. Dit graaft een beetje dieper in de tijdlijn en geeft je een idee van de parallelle reeks van proof-of-concept-onderzoeken met signaaldetectie, te beginnen met de psoriasisstudie, die opnieuw in aanvullende cohorten in onze fase 1 zit. colitis en reumatoïde artritis zijn 2 onderzoeken, ik zal er in volgende dia's over praten. En later komen we begin 2021 met lupus en Sjögren uit. Dus 3 van die onderzoeken zijn al actief en rekruterend en de andere 2 zullen binnenkort tegen het einde van dit jaar, begin volgend jaar, verschijnen.

We hebben dus 5 verschillende proof-of-concepts om een breed werkingsmechanisme te onderzoeken om een goed idee te krijgen van de algehele biologie en een breed net uit te werpen en ervan te leren. En we verwachten vanaf het begin - vanaf het midden van 2021.

Nu is er een voorbehoud: COVID is een beetje onzeker. We hopen dus dat we ons kunnen verplaatsen in het tempo dat we willen, maar er kunnen enkele moeilijkheden zijn die we onderweg tegenkomen.

In het geval van artritis psoriatica, als u het zich herinnert, heb ik een afbeelding bovenaan de aangeboren en adaptieve immuniteit, en dan is artritis psoriatica daar in het midden. En op basis van het aantal onderzoeken dat we preklinisch hebben gedaan en dat Piet er een aantal heeft doorlopen, zijn we er vandaag de dag heel sterk van overtuigd dat de biologie deze indicatie ondersteunt. We hebben een zeer goede overtuiging dat we een goede kans op succes hebben. Daarom hebben we besloten om hier prioriteit aan te geven om een weddenschap aan te nemen, een grotere weddenschap hierop. En in plaats van te wachten tot we de dingen heel opeenvolgend doen, zijn we van plan om halverwege volgend jaar onmiddellijk te beginnen met een dosisbereikbepalingsonderzoek bij artritis psoriatica. En ga daarmee zo snel mogelijk naar fase III, met de verwachting dat als onze weddenschap correct is,

Laat me nu even de tijd nemen om u een beetje te begeleiden bij het ontwerp van deze signaaldetectieonderzoeken. Dus je hebt de eerste gebeld

CALOSOMA, de psoriasisstudie. Zoals u over de hele linie zult zien, zijn dit kleine signaaldetectiestudies. Om een breed net uit te werpen en te leren, moeten we deze kleinere onderzoeken doen, zodat we de eerste informatie kunnen krijgen en niet veel geld kunnen uitgeven. Maar tegelijkertijd ook niet lang duren om de resultaten terug te krijgen.

Maar daarmee moet u ook geduld met ons hebben als u experimenteert, het is mogelijk dat sommige onderzoeken betere resultaten opleveren dan andere. Dus als we er volgend jaar met jullie over beginnen te praten, moeten jullie ook verwachten dat sommige ervan er erg goed uit zullen zien, maar misschien sommige, misschien niet zo goed, en we moeten ons er volledig van bewust zijn. En we gaan er met wijd open ogen heen.

Dus deze studie is in wezen - we zullen 25 patiënten hebben, 10 actief - 10 placebo en 15 actief, en dit zijn typische patiënten met matige tot ernstige psoriasis, met - een basislijn hebben van ten minste 12 en daarboven en een bedekking van het lichaamsoppervlak van 10% of meer. En we zullen natuurlijk kijken naar veiligheid en tolerantie zoals we vaak doen, maar ook naar de werkzaamheid in de gebruikelijke PASI-scores, enzovoort, om een idee te krijgen van de activiteit. Bovendien kijken we bij die proeven ook altijd naar biomarkers en dat soort dingen.

De volgende is de SEA TURTLE-studie naar colitis ulcerosa. En die studie is opnieuw een soortgelijk ontwerp. Over het algemeen duurt het 6 weken. 10 op actieve [placebo], 20 op placebo [actief]. Dit zijn patiënten met matige tot ernstige UC, die uiteraard al eerder aan behandeling zijn blootgesteld. En het belangrijkste resultaat zijn de gebruikelijke dingen die we bekijken bij endoscopie, biopsie. We kijken naar de Mayo-score en de gedeeltelijke Mayo-score. En natuurlijk kijken we naar biopsieën. En daarmee krijgen we ook een farmacodynamisch eindpunt om terug te koppelen naar de kliniek, terug te koppelen aan de gezonde proefpersonen en hiervan te leren.

En de laatste van de signaaldetectiestudies is de LADYBUG-studie, een studie bij reumatoïde artritis. Nogmaals, het is een studie van 15 patiënten met actieve en 10 placebo. Het doet een beetje denken aan onze eerste studie die we lang geleden in Moldavië met filgotinib hebben gedaan, en we hopen dat we met die studie ook fantastische gegevens zullen krijgen die ons enthousiast zullen maken om daar verder te gaan. met deze.

Dit zijn dus, nogmaals, patiënten die methotrexaat IR zijn, ze hebben matige tot ernstige actieve RA. En we kijken meestal naar de gebruikelijke symptomen van RA die u heel goed kent.

Dus ik hoop dat ik naar de volgende dia kan gaan, dat ik u kon communiceren dat de aanpak die we in dit programma hebben gevolgd een ambitieuze, maar ook een weloverwogen ontwikkelingsstrategie is, waarbij we als eerste kiezen - de snelste manier dat we klinische gegevens kunnen krijgen in een psoriasisonderzoek in de fase Ib-setting, zodat we die informatie snel kunnen krijgen. We kunnen ook wedden op artritis psoriatica op basis van ons geloof in de biologie en ook op basis van de gegevens die we tot dusver hebben verzameld, met name het farmacodynamische eindpunt van de fase I-studie. En dat zou het medicijn mogelijk na 2 jaar eerder beschikbaar kunnen maken voor de patiënten.

Dan zal de leerbenadering die we volgen door de leidende verbinding te nemen en terug te koppelen naar de biologie en terug te vertalen naar het laboratorium en ook naar de gezonde proefpersonen en door cross-learningen te hebben, ons helpen deze vervolgmoleculen te positioneren. Om je een voorbeeld te geven, komt het vervolgmolecuul binnen. En op basis van preklinische gegevens verwachten we dat het zal werken in zo'n, laten we zeggen, bij RA. Het farmacodynamische profiel dat we krijgen in fase I lijkt heel erg op wat we verwachtten te zien in verbindingen die zouden werken bij RA, en het zou anders zijn dan onze SIK2 / 3. Dan kunnen we snel een dosisbereikbepalingsstudie ingaan en hoeven we geen proof-of-concept-studie te doen. En nogmaals, een soort van snelheidsontwikkeling, maar niet alleen dat, ook gepositioneerd voor de juiste indicatie.

Dus dit is de benadering die we volgen. En met elke studie die we doen, zal onze kennis groeien. En uiteindelijk zullen we het potentieel van deze gloednieuwe farmacologie en wat het voor patiënten zou kunnen bieden, echt ontketenen.

En als laatste gaan we er met wijd open ogen heen. Dus we weten dat dit programma vroeg is. We volgen alles heel nauwkeurig op. We hebben bijvoorbeeld de veiligheid in de gaten gehouden, en we kijken hier vanaf het begin naar de biologie. We hebben een grote groep die zich bezighoudt met het bewaken van de veiligheid tijdens alle proeven, zodat we signalen heel vroeg kunnen detecteren, enzovoort. We begrijpen de belofte van de nieuwe farmacologie, maar we begrijpen ook de mogelijke onbekenden. En we hebben alle systemen om hiermee om te gaan en eventuele problemen op te lossen, of als ze zouden gebeuren, heel vroeg. Dus ik wil je vertellen dat we daarheen gaan met wijd open ogen, heel goed wetend over de opwindende delen, maar ook heel goed wetend dat er bepaalde dingen zijn die niet bekend zijn vanwege de nieuwe farmacologie.

En daarmee ga ik vandaag naar Onno om dit zeer spannende verhaal af te ronden.

Onno van de Stolpe Galapagos NV - Medeoprichter, CEO

Bedankt Walid en bedankt Piet. Ik hoop dat jullie allemaal onze opwinding met dit programma delen. Het is duidelijk dat we buitengewoon enthousiast en optimistisch zijn over Toledo. Het is nog steeds kort in zijn ontwikkeling, het is een vroege dag met alle gegevens, ze wijzen in de goede richting. En ik denk dat het echt de totaliteit van de Toledo-gegevens is die hier een verschil maakt. Het overtuigt enorm. Het begon met de identificatie van het doelwit met een zeer complexe test. We zagen in de literatuur dat het mechanisme volkomen logisch was om ons hierop te concentreren. Voor ontstekingsziekten. We hebben de preklinische gegevens binnen, zoals Piet je heeft laten zien, waar we keer op keer een zeer goede en robuuste werkzaamheid zagen, iets wat we nog nooit eerder met een molecuul hebben gezien. En dan de laatste tijd, de Fase I-gegevens, waar we gelukkig zeer goede gegevens zagen bij gezonde vrijwilligers.

Dus al met al zijn we van mening dat we hier een zeer sterk pakket hebben dat forse investeringen in verdere stappen richting de patiënt rechtvaardigt.

En als we naar de volgende dia gaan, is het duidelijk dat we mogelijk een echte hoofdschakelaar voor ontstekingen hebben, anders dan alles wat iemand tot nu toe heeft laten zien, veel breder in zijn toepassing en hopelijk veel effectiever dan alles wat er op de markt is. moment.

We hebben, met al het werk dat we de afgelopen jaren hebben gedaan, natuurlijk een zeer brede en sterke IP-bescherming, bescherming van intellectuele eigendom met de patenten. We hebben bevestiging van het werkingsmechanisme in fase I dat we deden met '3970 met een zeer, zeer goed veiligheidspakket. Dus dat geeft ons veel vertrouwen dat we een goed raam hebben om de kliniek binnen te gaan en de patiëntproeven in te gaan.

Zoals Walid zojuist heeft geschetst, gaan we een zeer slimme weg in in klinische ontwikkeling, die zou moeten versnellen om dit medicijn bij de patiënt te brengen en hopelijk de ontwikkelingstijd aanzienlijk verkorten, zodat we veel eerder op de markt kunnen komen dan in andere programma's die we hebben aan gewerkt.

Dit alles, je zou je kunnen afvragen waarom we dit zo lang verborgen hebben gehouden, met Toledo als codenaam. Het is allemaal om de concurrentie niet wijzer te maken dan nodig is. Het is duidelijk dat we een enorme voorsprong hebben op de concurrentie in fase II, waar, voor zover we weten, geen andere moleculen voor ontstekingen in de kliniek zijn geweest op basis van deze reeks doelen, op de SIK-doelen. Zodat die concurrentievoorsprong ons helpt om een belangrijk marktaandeel te verwerven wanneer dit ook daadwerkelijk op de markt komt. Dus een nieuwe klasse die mogelijk de manier zou kunnen veranderen waarop ontstekingsziekten en fibrotische ziekten worden behandeld.

Wat kun je dit jaar verwachten van de nieuwsstroom? We waren erg blij dat 3970 fase I afsloot. We beginnen dus met succes met de proof-of-concept-onderzoeken, de eerste is aan de gang, de tweede rekrutering. Dus dat gaat allemaal de goede kant op. Heel trots op de teams die hieraan hebben meegewerkt, zeker gezien de hele COVID-situatie dat we hier geen vertraging hebben opgelopen.

We beginnen aan de volgende fase I voor '4399, waarvan de gegevens natuurlijk in '21 zullen komen. Maar in beide zie je in '21 de uitlezingen, die natuurlijk heel belangrijk zijn van de proof-of-concept studies. Drie proof-of-concept-onderzoeken komen uit in '21 en de rest komt uit in '22. Er zullen dus veel gegevens zijn die hopelijk bevestigen wat we verwachten. U ziet veel andere dingen gebeuren, fase I begint, fase I uitlezingen. Maar kijk, in '22, waar we op dit moment de eerste fase III plannen, wat een fantastisch resultaat zou zijn als we dat zouden bereiken.

Toen hebben we de snelheid van dit programma met een paar jaar echt versneld en het is nu allemaal mogelijk voor Galapagos om dit te doen, terwijl we in het verleden altijd afhankelijk waren van partners om de weg voorwaarts te financieren. Maar zoals u weet, kunnen we met het geld dat we via de Gilead-transactie hebben ontvangen, ons eigen ontwikkelingsplan maken, zo snel mogelijk vooruitgaan en zelf beslissen over de voortgang van deze programma's, wat duidelijk helpt om de programma's te versnellen.

Dus ik geloof echt dat dit een unieke kans is voor Galapagos, iets wat al deze mensen die hier binnen Galapagos aan werken denken dat dit het project van hun leven is. Het is zoiets nieuws, zo veelbelovend dat dit de manier waarop deze ziekten worden behandeld kan veranderen. En dat terwijl dit bij Galapagos gebeurt, ons enorm enthousiast en extreem trots maakt.

Natuurlijk moeten we het nog waarmaken. En het is een riskant programma omdat het vroeg is, maar alle signalen zijn heldergroen, en we kijken

ernaar uit om meer informatie te delen terwijl we verder gaan.

Daarmee willen we het formele deel van de presentatie afsluiten. Ik overhandig het aan Elizabeth voor de Q&A. Dank je.

VRAGEN EN ANTWOORDEN

Elizabeth Goodwin Galapagos NV - VP van IR

Dus bedankt aan onze sprekers. Hiermee is het presentatiegedeelte van de videowebcast afgesloten. We nodigen sell-side analisten en professionele beleggers uit om vragen te stellen. Ik ga je het inbelnummer opnieuw geven. Dat is 44 voor het VK, 2-071-928-338, en de code is 331289. Er zijn ook enkele extra nummers vermeld in de interface van de webcast-speler, die u zou moeten kunnen openen.

(Instructies voor de operator) De eerste spreker is Brian Abrahams van RBC Capital Markets.

Brian Corey Abrahams RBC Capital Markets, Research Division - Senior Biotechnology Analyst

Gefeliciteerd met al het innovatieve werk dat jullie doen. Twee vragen voor mij. Mijn eerste is, ik ben nieuwsgierig, terwijl je er een beetje naar kijkt - kijk naar dit mechanisme. Ik ben een beetje benieuwd wat de verschillen vormt in hoe jullie van plan zijn om verschillende verbindingen op verschillende indicaties te richten.

Ik merkte bijvoorbeeld dat zowel '3970 als '4605 SIK2 / 3-selectief zijn, en toch lijken ze verschillende profielen te hebben in termen van welke ziekten ze het beste werken, in het preklinische model. Dus ik vraag me af of je zou kunnen praten over wat verklaart - wat zou dat mechanisch kunnen verklaren en wat de leidraad is voor je beslissing om op elke verbinding te richten. En toen had ik een vervolgvraag.

Piet Wigerinck Galapagos NV - Chief Scientific Officer

Oke. Kun je me nu horen? Ja. Bedankt, Brian. En je raadt het doel vele, vele maanden geleden goed. Dus gefeliciteerd. '3970 en' 4605, het zijn totaal verschillende chemische steigers, en ze gedragen zich ook totaal anders in het lichaam.

Dus - en dat is waarschijnlijk wat zal helpen om '4605 naar een paar specifieke ziekten te leiden, omdat we alleen in bepaalde weefsels een dispositie van die verbinding in grotere hoeveelheden zien, terwijl '3970 een verbinding is die overall scoort. Dus de '4605, het is correct, het is hetzelfde als SIK2, SIK3-profiel, maar het gedrag in het lichaam is heel anders, en dat komt door de chemische scaffolds.

Brian Corey Abrahams RBC Capital Markets, Research Division - Senior Biotechnology Analyst

Begrepen. Dat is echt nuttig. En dan misschien een vraag, als je zou kunnen ...

Piet Wigerinck Galapagos NV - Chief Scientific Officer

Zijn we Brian kwijt?

Elizabeth Goodwin Galapagos NV - VP van IR

Excuses, Brian. Dat was ... we zijn Brian kwijt. Brian, als je gewoon terug kunt bellen, komen we bij je terug. Het spijt me zeer.

Dus de volgende spreker is Phil Nadeau van Cowen and Company.

Philip M. Nadeau Cowen and Company, LLC, Research Division - MD & Senior Research Analyst

Ik wil mijn felicitaties toevoegen met uw vorderingen op dit interessante doel. Ik vermoed twee vragen voor mij. De eerste is dat er een suggestie is van SIK-ontregeling bij kankers. Heeft u uw preklinische carcinogeniteitsstudies voltooid? En wat hebben ze laten zien?

En dan een tweede soort technische vraag. Zijn alle verbindingen die u ontwikkelt kinaseremmers? Of zijn er andere manieren om de activiteit te reguleren, zoals het verstoren van het AMP-grensdomein?

Piet Wigerinck Galapagos NV - Chief Scientific Officer

Phil, bedankt voor de vraag. Zoals elk medicijn dat bij auto-immuniteit speelde, moet je inderdaad voorzichtig zijn, want je werkt aan balansen waar, inderdaad, als je te veel pro-inflammatoire cytokine weghaalt, er een risico is op kanker. Die onderzoeken zijn nog niet begonnen

nog. Er zijn - we moeten - we voeren ze meestal later uit tijdens fase III. Maar van wat we momenteel in het preklinisch zien, is het niet dat we ons grote zorgen maken, want - ja, laten we het daarbij houden.

En dan de tweede vraag. Wil je weten welke trucs we proberen te doen om de Toledo's te blokkeren? Oke. We staan open voor nieuwe modaliteit. Dus als dat zo is - zo hebben we vorig jaar op de R & D-dag uitgelegd dat we ASO's en protacs zullen proberen. Dus als we succesvol zijn met een van deze, zou het geen verrassing moeten zijn dat dit programma dat zal bevatten. Zo...

Elizabeth Goodwin Galapagos NV - VP van IR

Dus onze volgende vraag komt van Evan Seigerman van Credit Suisse.

Evan David Seigerman Crédit Suisse AG, Research Division - VP & Senior Equity Research Analyst

Dus een paar vragen. Een - kun je me horen? Hallo?

Piet Wigerinck Galapagos NV - Chief Scientific Officer

Ja. Ja.

Evan David Seigerman Crédit Suisse AG, Research Division - VP & Senior Equity Research Analyst

Is dat goed?

Elizabeth Goodwin Galapagos NV - VP van IR

Ja, we horen je.

Evan David Seigerman Crédit Suisse AG, Research Division - VP & Senior Equity Research Analyst

Oke. Perfect. Sorry. Dus kijkend naar de psoriasis-indicatie, is er - uiteraard, de PDE4-remmer met Otezla, maar er is veel interesse in Bristol's TYK2. Hoe denkt u dat uw bezit zich verhoudt tot deze andere soorten - andere modaliteiten? En dan is mijn tweede vraag: is er een synergetisch voordeel bij het combineren van bijvoorbeeld '1690 met een van je SIK2 / 3-remmers in IPF.

Piet Wigerinck Galapagos NV - Chief Scientific Officer

Walid, jij neemt de eerste vraag.

Walid Abi-Saab Galapagos NV - Chief Medical Officer

Ja. Ik neem de eerste en geef hem dan terug aan Piet voor de tweede. Onze benadering van psoriasis, en dit zal ook terugkomen in andere programma's die we ontwikkelen, is om ze te gebruiken als signaaldetectie. Dus voor ons, om beter te begrijpen hoe de biologie zich verhoudt, weten we het niet - ik bedoel, als je kijkt naar de onvervulde behoefte aan psoriasis, denk ik dat we de lat erg hoog vinden, en dat zijn we niet per se momenteel nadenken over het achteraf ontwikkelen van onze moleculen bij psoriasis.

Dit is dus echt om ons iets over de biologie te leren. En dan voltooien we ons soort van het nemen van meerdere foto's over de adaptieve en aangeboren immuniteit die we daarin zien. En onze preklinische onderzoeken, zoals je zag in de presentatie van Piet, zagen de gegevens er erg goed uit. Nu zullen we afwachten wat er in de kliniek zal gebeuren. Piet?

Piet Wigerinck Galapagos NV - Chief Scientific Officer

Ja. Dank je. Dan over de tweede vraag: heeft het zin om de Toledo's te combineren met '1690? Welnu, vanuit een werkingsmechanisme zijn ze totaal verschillend. Dus in die zin is het inderdaad logisch om die op een bepaald moment te combineren. Dus voor onze fibrose-franchise hebben we de ambitie om meerdere geneesmiddelen op de markt te brengen. En dan aan het einde een ideale combinatiepil, zodat het de progressie van ziekten zoals IPF volledig blokkeert. En vanuit mechanistisch oogpunt is dit zeker logisch.

Elizabeth Goodwin Galapagos NV - VP van IR

Onze volgende vraag is van Dan Leone van Raymond James.

Deen Vincent Leone *Raymond James & Associates, Inc., Research Division - Onderzoeksanalist*

Gefeliciteerd met de voortgang van het Toledo-programma. Dus misschien houd ik het aan mijn kant bij twee vragen. Even teruggaand door de tijdlijn van het programma, was de originele test '3312, wat pan-Toledo is. Het lijkt er nu op dat uw - het programma specifiek SIK1 vermijdt. Ik was gewoon benieuwd waar je gedachten over zijn, ten eerste, het vermijden van dat doelwit of mogelijke problemen die tegen dat doelwit aanlopen, en misschien selectiviteit van deze volgende generatie Toledo-programma-items ten opzichte van SIK1.

En ten tweede was ik ook geïnteresseerd in SIK2 als de ruggengraat van deze verbindingen. En was benieuwd naar wat je denkt in termen van wat is beschreven als misschien pleiotrope activiteit en expressie in tumorcellen en hoe je denkt over sommige van deze doelen in relatie tot wat er wordt begrepen in het veld van oncologie.

Piet Wigerinck *Galapagos NV - Chief Scientific Officer*

Oke. Dus de eerste vraag is op SIK1. Als je goed naar de chemiedia kijkt, zul je zien dat we gezinnen hebben met selectieve SIK1's. Dus in die zin denk ik niet dat de conclusie dat we SIK1 hebben opgegeven, de juiste is. Dus ik heb het waarschijnlijk niet verteld, maar tijdens het screenen in feite in meerdere immuunsystemen, als je onze gegevens controleert, hebben we elk SIK-lid op een of ander scherm opgepikt. Dus ik ga niet zeggen dat we alle 3 in de IBD-cultuur spreken, maar we hebben elke SIK in 1 op 3 opgepikt, zodat SIK1 daar zijn plaats heeft, dat is zeker. Of je hem goed en veilig kunt slepen, dat is een andere vraag. Dus we zijn er nog niet, anders zouden we dat profiel nu hebben.

Voor oncologie, zoals ik al zei, dus we hebben - iedereen die op dit gebied speelt of werkt, is op de hoogte. Zijn we ernstig bezorgd? Nee. Er zijn dus veel publicaties die in vele richtingen wijzen en wanneer we de klinische toxiciteit uitvoeren, kijken we met speciale aandacht naar al die weefsels. En er is daar vandaag niets om te zeggen: "Jongens, dit gaat niet vooruit." Zo...

Elizabeth Goodwin *Galapagos NV - VP van IR*

Onze volgende vraag komt van Wimal Kapadia uit Bernstein.

Wimal Kapadia *Sanford C. Bernstein & Co., LLC., Onderzoeksafdeling - Onderzoeksanalist*

Wimal Kapadia uit Bernstein. Dus gewoon - ten eerste, een beetje terug naar - kun je me horen?

Piet Wigerinck *Galapagos NV - Chief Scientific Officer*

Ja, ja.

Wimal Kapadia *Sanford C. Bernstein & Co., LLC., Onderzoeksafdeling - Onderzoeksanalist*

Hallo?

Elizabeth Goodwin *Galapagos NV - VP van IR*

Ja.

Wimal Kapadia *Sanford C. Bernstein & Co., LLC., Onderzoeksafdeling - Onderzoeksanalist*

Oke. Super goed. Dus kom ik terug op een eerdere vraag. Als ik nadenk over de vooruitzichten voor veel van de ziekten waarop u zich richt, zijn er nu meerdere MOA's op de markt, en de lat wordt alleen maar hoger voor toekomstige moleculen. Dus je weet wat je echt het vertrouwen geeft dat Toledo die lat overtreft, zodat je, wanneer het product over een aantal jaren op de markt komt, daadwerkelijk grip krijgt?

En daaraan gekoppeld, hoe zouden uw plannen veranderen als sommige van de meer geavanceerde producten in de kliniek, zoals bimekizumab, ook geweldige resultaten laten zien bij indicaties zoals artritis psoriatica, aangezien dit een van de redenen is die u zojuist noemde om geen psoriasis na te streven. ? Dus dat is de eerste vraag.

En dan is mijn tweede vraag gewoon duidelijk, heel opwindend in termen van proefvoorzichten. Maar hoe moeten we denken over het O & O-bestedingstraject dat aan Toledo is gekoppeld? Onno, je noemde zojuist forse investeringen in je presentatie. Dus elke extra kleur over hoe R & D zal worden beïnvloed en het traject dat vooruit gaat, zou geweldig zijn.

Walid Abi-Saab Galapagos NV - Chief Medical Officer

Oke. Over het algemeen denk ik dit - nogmaals, we laten ons leiden door wetenschap en gegevens. Tot dusver suggereren onze preklinische gegevens dat dit platform een groot verschil kan maken en eigenlijk een paradigma-wisselaar kan zijn. Daarom beschrijven we het zoals we het omschrijven. Daarom zijn we zo opgewonden. Daarom hebben we er veel in geïnvesteerd.

En we zullen zien hoe de gegevens eruitzien in de kliniek, of ons verhaal, dat tot nu toe heel goed in de rij liep, als we de volgende stap zetten om de verschillende ziekten te onderzoeken, of we dezelfde veelbelovende werkzaamheid zien. En uiteindelijk zullen we onze beslissing baseren of we vooruitgang willen boeken of niet op de omvang van het effect, of de kans dat we een groot verschil gaan maken in de ruimte. Zoals je zag, is er een enorme ruimte in ontstekingsziekten, of ze nu in dermatologie, RA of PsA zijn, maar ook in IBD, waar we een enorme ruimte hebben om omhoog te gaan zoals wat er 10, 20 jaar geleden in het psoriasisveld gebeurde. En we hopen dat we in dat honkbalveld zullen zijn.

Nu natuurlijk, als het landschap verandert met nieuwe medicijnen die de lat echt opheffen, dan moeten we die lat gewoon ruimen. We kunnen niet ontwikkelen - we hebben geen interesse in het ontwikkelen van moleculen met minimale incrementele verandering. Dit is iets waar we bij Galapagos echt fundamenteel in geloven. Maar nogmaals, we hebben ons laten leiden door de gegevens, en zo zullen we zijn - we kijken er naar uit om te zien wat we hebben, en daarmee onze weg voorwaarts bij te stellen.

Onno van de Stolpe Galapagos NV - Medeoprichter, CEO

Ja. Nou, met betrekking tot de kosten die eraan verbonden zijn. Het is duidelijk dat dit een forse investering is, het is de afgelopen jaren een forse investering geweest. Echter, als Galapagos in zijn totaliteit uitgeeft, zullen deze Fase II-onderzoeken de bank niet kapotmaken. Zoals u weet, zijn we zeer goed gekapitaliseerd. We hebben het geld van Gilead gekregen om te investeren in innovatief nieuw onderzoek, en dit zit hier duidelijk op de goede plek. We zijn dus van mening dat het gerechtvaardigd is om door te gaan in deze brede fase II-studie. En we zullen zien of de gegevens het rechtvaardigen om naar meerdere Fase III's te gaan, we zullen dat duidelijk doen. Het zal dan waarschijnlijk in combinatie met Gilead zijn.

Gilead heeft recht op dit programma na voltooiing van fase II, en ze zullen zich per molecuul moeten aanmelden. En daarna worden de kosten 50-50 verdeeld. Het is dus aan hen om mee te doen, maar ze zijn enorm enthousiast over dit programma, zoals u zich kunt voorstellen. Dus ik ben niet bang dat de kosten van dit programma uit de hand zullen lopen en onze P&L te zwaar zullen lijden. Dus voor nu denken we dat het financieel een zeer uitvoerbaar programma is.

Elizabeth Goodwin Galapagos NV - VP van IR

En onze volgende vraag komt van Peter Welford van Jefferies.

Peter James Welford Jefferies LLC, Research Division - Senior Equity Analyst & European Pharmaceuticals Analyst

Ik heb gewoon een vraag, eigenlijk een vervolgvraag, over de eerste generatie compound of de eerste compound, '3312. Ik vraag me af of je ons wat meer details kunt geven over waarom dat geen prioriteit kreeg en wat je zag, en of je denkt dat dit chemisch specifiek is.

En misschien, als u daar gewoon iets aan zou kunnen doen. Kunt u ons vertellen met betrekking tot de ... Ik denk dat het 10 chemische series waren waarvan u zei dat u ze ontwikkelde? Zijn deze allemaal voor '3312,' 3970, '4399 en ik denk' 4605? Zijn het allemaal verschillende chemische series? Of misschien zou je ze gewoon voor ons kunnen plaatsen in termen van chemie in de verschillende emmers die je hebt geschetst om ons een idee te geven van, denk ik, hoe je dat spectrum van drugs tot dusver hebt bestreken?

Piet Wigerinck Galapagos NV - Chief Scientific Officer

Oke. Laat me beginnen met de verschillende chemische series. '4399,' '3312 en '3970 kwamen uit dezelfde familie, dus - maar dat is een kleine variatie. Dus de series die erachter komen, zijn veel diverser. Dus als je selectieve SIK2 wilt hebben, kan ik je vertellen, we hebben een aantal series geprobeerd. Dat is dus geen gemakkelijke taak. Dus als je ook een selectieve SIK1 wilt, hebben we meerdere series geprobeerd, om de selectiviteit goed te krijgen heb je meerdere series nodig. Dus - maar de huidige, daarom bredere familie, je kunt de verschillen zien. Ze zijn vooral gemakkelijk te onderscheiden. Maar in grote lijnen komen ze uit dezelfde familie.

Vervolgens op '3312. Dus '3312 is een pan-SIK-compound, dus niet zo selectief. En we kwamen waar we onszelf een beetje voor de gek houden met het vroege succes is dat als we dit op de dikke darm in de preklinische ruimte zouden richten, dit buitengewoon gemakkelijk en buitengewoon succesvol was, en we vertelden dat als een proof of concept als we alleen de dubbele punt konden blootleggen om onze maximale kans op succes te geven om deze doelstelling vroegtijdig te valideren.

Helaas kwamen we bij het opnemen van de kliniek het ene technische probleem na het andere tegen. En toen werd het programma zo verschrikkelijk traag. Dat had invloed op '3970, zijn ruimte - zijn interne snelheid. We namen het over en toen besloten we snel vooruitgang te boeken - het programma was over het algemeen langzamer omdat ik het was - we hadden het eerst kunnen doen met '3312, dan zou de volgende opnieuw een paar langere optimalisaties hebben gekost. En in termen van snelheid zou dit niet competitief zijn en zo veel leren. Het was dus een tactische fout die we in het begin hebben gemaakt.

Elizabeth Goodwin Galapagos NV - VP van IR

Dus nu komt onze volgende vraag van Jason Gerberry van de Bank of America.

Jason Matthew Gerberry BofAMerrill Lynch, Research Division - MD in US Equity Research

Ik denk dat het grote plaatje, enkele van de meer spraakmakende I & I-markten waar je vooruitgang boekt met Toledo IBD, RA. Het is duidelijk dat er veel succes is geboekt met orale therapieën in de kliniek. Is het idee om in grote lijnen de werkzaamheid te repliceren, maar dat te bereiken zonder de systemische veiligheidsproblemen hier met het Toledo-programma?

En als we dan nadenken over de programmamodulerende TNF en IL-10, kun je dan een beetje praten over de dubbele actie daar, het potentieel voor enig compenserend effect, als je Toledo te hoog doseert? Ik vraag me gewoon af of u daar commentaar kunt geven op enkele van de doseringsoverwegingen.

Piet Wigerinck Galapagos NV - Chief Scientific Officer

Om in balans te zijn - ja, ik kan daar aan de slag. In zekere zin denk ik dat als het mechanisme van Toledo, aangezien je aan beide kanten speelt, ons in staat zou moeten stellen om op een veilige manier hoger te doseren op de dosisresponscurve. Dus in die zin heb ik een beetje een andere visie dan de angst die ik denk te kunnen oppikken in je vraag. Dat het feit dat je aan beide kanten van die balans speelt, en duidelijk, je in staat moet zijn om hoger te gaan op de dosis-respons omdat je het systeem niet uitput.

En in die zin denk ik dat er zowel wat betreft werkzaamheid als veiligheid ruimte is voor verbetering. Natuurlijk, als we eindigen met een profiel dat vergelijkbaar is met JAK en - als een vergelijkbaar veiligheidsprofiel dan is dit geen succes. Maar intrinsiek heeft dit de belofte veel beter te zijn dan wat er momenteel beschikbaar is, omdat we aan beide kanten spelen. Was een andere vraag die ik heb gemist?

Jason Matthew Gerberry BofAMerrill Lynch, Research Division - MD in US Equity Research

Nee. Dat was het.

Elizabeth Goodwin Galapagos NV - VP van IR

Onze volgende vraag komt van Emily Field van Barclays.

Emily Field Barclays Bank PLC, Research Division - Onderzoeksanalist

Ik heb gewoon een heel, heel hoge vraag. Ik weet dat je dit hebt aangevoerd bij een van de vorige antwoorden. Maar het lijkt erop dat een deel van het probleem met '3312 een gebrek aan selectiviteit was. En als je hier dus van een hoog niveau over nadent, zou het dan juist zijn om aan te nemen dat naarmate je door de volgende generaties en iteraties van Toledo vordert, dat een toenemende selectiviteit zou zijn?

En zou u, terwijl u dat doet, toch van plan zijn om te beginnen met de brede indicatieset? Of zou er, als u door de volgende generatie van de verbinding gaat, meer selectiviteit zijn, ook in termen van de relevante indicaties waarvan u denkt dat die potentiële activa relevant kunnen zijn? Sorry, heel hoog niveau, maar ...

Piet Wigerinck Galapagos NV - Chief Scientific Officer

Dank je. Ik zal de vraag over selectiviteiten behandelen. Dus inderdaad, als ik naar de presentatie en de geschiedenis met '3312 kijk, krijg je de indruk dat de weg vooruit om te verbeteren gemakkelijk is. Je maakt gewoon een selectievere verbinding. Dus we doen hier niet ongeveer 6 jaar chemie, en het is een lange en buitengewoon interessante reis geweest met - veel verrassingen in die zin dat aangezien je 3 spelers hebt met dezelfde activiteit of die rond dezelfde activiteit werken, het vol verrassing.

Dus ik sluit niet uit dat op een dag gecombineerde SIK1, 2, 3 het beste molecuul zal zijn, vooral in het begin als we kijken naar het selectieve profiel, de 2 en de 3-en. Het is niet zo eenvoudig als het is - zoals je zou denken, verbeter gewoon je selectiviteit en je zult er komen. Nee, de

foto is vrij complex. Iedereen die het wil proberen, is natuurlijk welkom. Maar het is een behoorlijk intrigerend verhaal, en we leren het elke dag.

Dus omdat we denken dat alleen het selectieve profiel hier een toekomst heeft, zijn we er vandaag niet. Walid, misschien neem je de aanwijzingen over die we willen voortzetten?

Walid Abi-Saab Galapagos NV - Chief Medical Officer

Ja. Zeker. Bedankt, Piet. Ja. Emily, met betrekking tot de indicaties, denk ik dat de - onze ambitie is dat de leidende verbinding veel informatie zal genereren die we vervolgens kunnen gebruiken om de achterliggende informatie te vertalen en te positioneren. En gebruik in wezen de - bij gebrek aan beter woord, de farmacodynamische vingerafdruk van elk molecuul om ons op een bepaald pad te leiden op basis van welke cytokines zijn veranderd en ook op basis van de preklinische gegevens.

Dus de eerste gaat een breed net werpen. De anderen zullen daar waarschijnlijk - zullen daarvan profiteren, door smallere indicaties te gaan of misschien ook andere indicaties te onderzoeken. Maar het is nu moeilijk te zeggen voordat we de gegevens hebben, zodat we erop kunnen reageren. Maar het zal datagedreven zijn. Dat is wat het is.

Elizabeth Goodwin Galapagos NV - VP van IR

Dus nu gaan we naar Matthew Harrison van Morgan Stanley.

Matthew Kelsey Harrison Morgan Stanley, Research Division - uitvoerend directeur

Super goed. Dus ik denk twee dingen voor mij. Ten eerste, misschien, Piet, kun je hier even over formuleringen praten? En ik neem aan dat, afhankelijk van de ziekte-toestand waarop u zich richt, ik niet weet of u hiervoor naar verschillende formuleringen kijkt. Dus misschien als je gewoon zou kunnen doorlopen wat je doet in termen van formulering en biologische beschikbaarheid voor verschillende belangrijke weefselsets?

En dan het tweede ding. Ik weet dat je in het verleden, toen je dit besprak, hebt gesproken over het echt willen hebben van een significant gedifferentieerde klinische balk. Kunt u misschien iets zeggen over hoe u daarover denkt en wat u denkt te weten vanuit dat perspectief als u enkele van deze proof-of-concept-onderzoeken hebt?

Piet Wigerinck Galapagos NV - Chief Scientific Officer

Ik zal de vraag over formulering behandelen. Welnu, de formulering die we soms deden, was in het begin beperkt tot de '3312. We hadden het idee om het hard in de dikke darm te slaan en dat is mislukt. Dus - maar voor de rest, '3970 is een relatief gemakkelijke verbinding en je kunt het oraal als een vaste stof doseren en je hebt een snelle opname. '4399, dus in die zin, dat [onhoorbaar] en we gaan vooruit. Walid, jij neemt de tweede vraag over de indicaties.

Walid Abi-Saab Galapagos NV - Chief Medical Officer

Ja. Nee, ik bedoel, ik denk dat dit detectiestudies in kleine segmenten worden. En meestal, de manier waarop we dit doen - en dit geldt niet alleen voor het Toledo-programma. En voor een kleine enkelvoudige detectie kun je drie uitkomsten hebben, 1 waarbij er niets is en dan zeg je: "Oké, we zijn de verkeerde weg ingeslagen en we moeten ergens anders gaan zoeken." Of je hebt gegevens die echt de bal uit het park slaan. En je ziet duidelijk dat je een veelbelovende weg hebt, dan ga je snel in die richting. Of je hebt gegevens waaruit blijkt dat je een signaal hebt dat de moeite waard is om verder in te drukken, misschien moet je je populatie beter selecteren, misschien moet je je concentreren op de volgende studie, waarbij je naar verschillende eindpunten kijkt om dat uit elkaar te halen.

Maar dat is onze ambitie - en er is veel ruimte. Ik bedoel, laat me bijvoorbeeld IBD nemen. Als je kijkt naar deze EBS-remissiepercentages waar we het over hebben, en je hebt een verschil met placebo, ergens tussen 10% en 15% na 10 of 12 weken inductie, dan ligt de lat op dit moment erg laag, en we hebben enorme ruimte voor verbetering.

En zelfs als je naar onderhoud kijkt, om te kijken naar steroidvrije overleving aan het einde van de proef van ongeveer 30% en 40%. En we zijn hier erg enthousiast over, omdat het beter is dan alles wat tot nu toe is gezien. Maar ik zou graag 90% steroidvrije overleving zien. Ik wil dat geen van de patiënten op langere termijn steroïden blijft gebruiken.

Er is dus een enorme ruimte voor ons om nog veel meer te doen. En deze eerste beproevingen zullen ons daar aan werken, maar dan zullen we moeten bevestigen

het met de grotere proeven. Maar dat is onze ambitie. Onze ambitie is om de naald duidelijk, zichtbaar, merkbaar, klinisch, zinvol te bewegen, niet alleen kleine incrementele.

Elizabeth Goodwin Galapagos NV - VP van IR

Onze volgende vraag komt van Graig Suvannavejh van Goldman Sachs Group.

Graig Suvannavejh Goldman Sachs Group, Inc., Research Division - uitvoerend directeur en Senior Equity Research Analyst

Het was een geweldig evenement. Ik heb twee vragen, als ik kon. De eerste was net rond de opmerkingen over veiligheid. Ik geloof dat de opmerking was: we zien of je ziet wat je normaal ziet. En ik vraag me af of je gewoon zou kunnen uitweiden over wat dat in je hoofd betekent.

En dan ten tweede, eventuele eerste discussies - en het kan op dit moment voorbarig zijn, maar eventuele eerste discussies met Gilead over hun interesse in Toledo? En hoe moeten we nadenken over wat hun interesse zou kunnen zijn in het licht van wat er gebeurt met filgotinib en vervolgens de ongelukkige teleurstellende uitlezing voor '1972?

Piet Wigerinck Galapagos NV - Chief Scientific Officer

Deze is veilig, dus er vallen geen vrijwilligers uit. We hebben geen gebeurtenissen die enige bezorgdheid hebben veroorzaakt. Dus - en er zal altijd iemand zijn met duizeligheid, wat dan ook - maar dat is normaal. En je ziet altijd 1 hoofdpijn of iets waarvan ik denk dat wat we zagen echt een extreem saai Fase I was waarin we niets specifiek hebben gezien - dus dat - het is grappig, het is zo moeilijk om over saai details te praten, maar oke. Onno, neem je een vraag?

Onno van de Stolpe Galapagos NV - Medeoprichter, CEO

Ja. Dus in dit geval is saai erg goed. Dus bedankt dat de Fase I saai is. Ja, Gilead is hier duidelijk erg enthousiast over. De dag na de CRL met filgotinib in de VS hebben ze hun commitment uitgesproken voor langdurige ontsteking, en ze zien dit als het volgende grote ding.

Dus ja, je hoeft je geen zorgen te maken over hun interesse om aan boord te stappen als de tijd daar is. Het zal even duren omdat ze de mogelijkheid hebben na afronding van de fase II-onderzoeken. Maar ik weet zeker dat ze deze ontwikkelingen gretig volgen, en we informeren ze regelmatig, zodat ze klaar staan om in actie te komen als de gegevens er zijn. En ik verwacht volledig dat ze zullen toetreden, en we zullen de kosten van fase III met ons delen als de tijd daar is.

Elizabeth Goodwin Galapagos NV - VP van IR

Dus onze volgende vraag komt van Michael Okunewitch van de MaximGroup.

Michael Okunewitch MaximGroup LLC, Research Division - Equity Research Associate

Het lijkt er dus op dat TNF een groot deel uitmaakt van het dubbele mechanisme. Dus ik zou graag willen zien - zou u verwachten dat Toledo het beste werkt bij patiënten met fenotypes van de ziekte die waarschijnlijk reageren op TNF-therapie? Of zal het tweeledige mechanisme de populatie vergroten die waarschijnlijk zal reageren?

Piet Wigerinck Galapagos NV - Chief Scientific Officer

Wat een geweldige vraag. Welnu, het Toledo-profiel, we concentreren ons een klein beetje op TNF, maar er is een groot aantal pro-informatieve cytokines. We hebben gekeken - dezelfde vraag gesteld op IL-12, IL-23. En zoals ik al zei, ik geloof dat door aan beide kanten te spelen, we in staat zouden moeten zijn om activiteit te tonen met meer patiënten om mee te beginnen, hoop ik, en ik denk dat dat de vraag is.

Maar ik weet dat de dia's rond TNF waren, maar je had dia's kunnen maken op alle cytokines, dat is het mooie van dit programma. Het is vrij algemeen - het blokkeert echt dat hele NF-kappa B-programma daar, dat een grote verscheidenheid aan cytokines triggert. Het is dus niet beperkt tot TNF, het verlaagt ook IL1 Beta, interferon. Dus in die zin zouden we een vrij brede kijk moeten hebben op waar we kunnen spelen. Maar het - mijn overtuiging dat waar het uiteindelijk ver moet gaan, we hoger moeten kunnen eindigen op de dosisrespons, en dat zal ons een beter profiel geven.

Michael Okunewitch *MaximGroup LLC, Research Division - Equity Research Associate*

Okee. En dan nog een, als je het niet erg vindt. Ik wil het even aanhalen - je hebt het dubbele mechanisme, dat in wezen het immuunsysteem opnieuw in evenwicht brengt in plaats van pure onderdrukking. Dus zou u verwachten dat u veel van de bijwerkingen van traditionele ontstekingsremmers zou vermijden?

Piet Wigerinck *Galapagos NV - Chief Scientific Officer*

Ja, dat is inderdaad de verwachting. Dat is correct.

Elizabeth Goodwin *Galapagos NV - VP van IR*

Onze volgende vraag komt van onze eerste vraagsteller van vandaag. Dat is Brian Abrahams van RBC.

Brian Corey Abrahams *RBC Capital Markets, Research Division - Senior Biotechnology Analyst*

Dus ik denk dat studies hebben aangetoond dat SIK1 een rol kan spelen bij het handhaven van de spiergezondheid, en ik denk dat studies ook hebben aangetoond dat actuele pan-SIK-remmers in verband kunnen worden gebracht met verhoogde huidpigmentatie. Dus ik denk dat ik specifiek benieuwd ben of je naar sommige parameters in die zin kijkt, zoals misschien, CK of pigmentatie in de lopende onderzoeken, en of je tot nu toe iets opmerkelijks hebt gezien.

En dan ook met betrekking tot therapeutisch venster. Ik ben benieuwd waar je verwacht te doseren in de lopende proof-of-concept-onderzoeken in verhouding tot de equivalente dosisniveaus waarop je de indrukwekkende activiteit in de diersystemen zag.

Walid Abi-Saab *Galapagos NV - Chief Medical Officer*

Ja. Dus bedankt. Ik neem die. Dus ja, in wezen, zoals ik al zei, evenredig met de omvang van onze investering, we waren ook niet alleen op zoek om de biologie te begrijpen alleen in termen van werkzaamheid, maar ook om de biologische periode te begrijpen, met welk effect dan ook op mensen. U kunt zich dus voorstellen dat we een groot team hadden dat eraan was toegewijd, zowel preklinisch als klinisch. En we monitoren al deze elementen die u noemde. We zijn ons terdege bewust van het werk dat wordt gedaan met actueel gebruik van de SIK-remmers.

In termen van therapeutisch venster, de preklinische gegevens - of ik bedoel, het spijt me, de farmacodynamische Fase I-gegevens die Piet met je deelde, lieten je heel mooi zien dat we een zeer goede respons hebben zowel op aangeboren als adaptieve immuniteit en veranderingen in IL-10 en TNF-alfa. En dus met die, wanneer we doseren in de kliniek, zullen we een dosis kiezen, althans in de signaaldetectie, die op beide gericht zal zijn, want dat is eigenlijk wat we denken dat nodig is om de betere werkzaamheid aan te tonen. En in die bereikonderzoeken zullen we een bredere verkenning hebben, zodat we de relatieve impact kunnen zien van de verschillende remming van de TNF-alfa, maar ook van andere cytokines, evenals de toename van IL-10 en of meer verhoging is beter of hoe karakteriseren we de dosis-responscurve. Zodat'

Elizabeth Goodwin *Galapagos NV - VP van IR*

Okee. Heel erg bedankt aan iedereen die heeft deelgenomen. Hiermee is het vraag- en antwoordgedeelte van onze R & D-ronde tafel afgesloten. Neem dan contact op met mij of met Sofie Van Gijssel. Heeft u nog vragen en / of wilt u enkele van de referenties die tijdens de webcast genoemd worden, opvragen?

Onze volgende geplande oproep voor financiële resultaten is voor de resultaten van het derde kwartaal om 8 uur 's ochtends oost, 14.00 uur continentale tijd in Europa op 6 november. We zullen onze resultaten de avond ervoor publiceren - na sluiting van de Amerikaanse markt.

Wij danken alle bellers voor hun deelname. En blijf alsjeblieft allemaal veilig en wel. Hartelijk bedankt. Vaarwel.

DISCLAIMER

Refinitiv behoudt zich het recht voor om wijzigingen aan te brengen in documenten, inhoud of andere informatie op deze website zonder de verplichting enige persoon op de hoogte te stellen van dergelijke wijzigingen.

In de telefonische vergaderingen waarop Event Briefs zijn gebaseerd, kunnen bedrijven projecties of andere toekomstgerichte uitspraken doen over een verscheidenheid aan items. Dergelijke toekomstgerichte verklaringen zijn gebaseerd op huidige verwachtingen en houden risico's en onzekerheden in. De werkelijke resultaten kunnen wezenlijk verschillen van die vermeld in een toekomstgerichte verklaring op basis van een aantal belangrijke factoren en risico's, die specifiek worden geïdentificeerd in de meest recente SEC-documenten van de bedrijven. Hoewel de bedrijven kunnen aangeven en geloven dat de aannames die ten grondslag liggen aan de toekomstgerichte verklaringen redelijk zijn, kunnen alle veronderstellingen onnauwkeurig of onjuist blijken te zijn en daarom kan er geen garantie worden gegeven dat de resultaten die in de toekomstgerichte verklaringen worden overwogen, zullen worden gerealiseerd. .

DE INFORMATIE DIE IN EVENT BRIEFS WORDT VERBODEN, WEERSPIEGELT HET SUBJECTIEVE VERKORTE PARAFASE VAN REFINITIV VAN DE CONFERENTIEGESPREEK VAN DE BETROKKEN ONDERNEMING, EN ER KUNNEN MATERIËLE FOUTEN, WEGLATINGEN OF ONNAUWKEURIGHEDEN ZIJN IN DE RAPPORTAGE VAN DE STOF VAN DE CONFERENTIEGESPREEKEN. IN MOMENTEEL NEMEN REFINITIV OF HET TOEPASSELIJKE BEDRIJF ENIGE VERANTWOORDELIJKHEID OP VOOR ENIGE INVESTERING OF ANDERE BESLISSINGEN OP BASIS VAN DE INFORMATIE DIE OP DEZE WEBSITE WORDT VERSTREKT OF IN ELK GEVAL KORT. GEBRUIKERS WORDEN GEADVISEERD OM DE CONFERENTIE VAN DE BETROKKEN ONDERNEMING ZELF EN DE SEC-REGISTRATIES VAN HET TOEPASSELIJKE BEDRIJF TE BEKIJKEN VOORDAT ENIGE INVESTERING OF ANDERE BESLISSINGEN WORDEN GENOMEN.

© 2020 Refinitiv. Alle rechten voorbehouden.