

Deelnemers: Sijmen de Vries – CEO , Dr. Anurag Relan - Chief Medical Officer, Jeroen Wakkerman – CFO, Deelnemers aan de conference call, Hartaj Singh - Oppenheimer & Co., Joe Pantginis - H.C. Wainright, Simon Scholes - First Berlin, Sijmen de Vries,

Hartelijk dank. Goedemorgen, goedemiddag. Welkom bij onze negen maanden 2021 resultaten call. Ik zal u graag door de call leiden met een paar van mijn collega's, die ik straks zal voorstellen.

Maar voordat ik dat doe, wil ik u wijzen op de toekomstgerichte verklaringen die u hier ziet, want we zullen een aantal toekomstgerichte verklaringen afleggen die zijn gebaseerd op onze huidige overtuigingen, verwachtingen en veronderstellingen met betrekking tot de toekomst van onze activiteiten en dingen kunnen altijd veranderen, zoals u weet.

Dus, laat me naar de volgende dia gaan, alstublieft. En mijn collega's die u zullen toespreken zijn onze Chief Medical Officer, Dr. Anurag Relan; en onze Chief Financial Officer, Mr. Jeroen Wakkerman, die u ook zal toespreken. Dus -- maar ik zal het spits afbijten, u een inleiding geven en het hebben over de operationele groei.

Volgende dia, alstublieft. Ja. Dank u. Dus als we kijken naar onze activiteiten vandaag, zien we een goed gefinancierde business ondersteund door commerciële verkoop en een groeiende pijplijn voor de behandeling van zeldzame ziekten en onvervulde medische behoeften. En ons belangrijkste product, RUCONEST, of recombinant humaan C1 esterase, is gelanceerd in meer dan 40 landen met een omzet van meer dan \$146 miljoen in de eerste 9 maanden van 2021.

En heel belangrijk, we hebben een potentieel buigpunt nabij, een belangrijk buigpunt met de verwachte lancering eind 2022 van leniolisib, in licentie van Novartis, voor de behandeling van de weesziekte APDS, geactiveerd fosfoinositide 3-kinase delta syndroom, we zullen het nu APDS noemen in de toekomst.

Wij richten ons ook op nieuwe grote indicaties voor C1-inhibitor in Fase II-studies, en wij hebben een pijplijn met activa in een vroeg stadium, waaronder een recent in licentie gegeven potentieel curatieve gentherapiebehandeling voor erfelijk angio-oedeem en onze eigen transgene platformkandidaat voor de ziekte van Pompe, alfa-glucosidase eiwitvervangingstherapie.

We kunnen nu gebruik maken van onze gevestigde commerciële infrastructuur in de VS en Europa voor producten waarvoor we een licentie hebben en we breiden onze productiecapaciteit uit om te voldoen aan de aanhoudende vraag naar RUCONEST en de leveringen in de C1-pijplijn.

Last but not least hebben we een ervaren leiderschapsteam en een nieuwe Raad van Bestuur en een sterke balans om een ambitieuze groeistrategie te ondersteunen, inclusief mogelijke fusies en overnames.

En onze groeistrategie staat op de volgende slide hier. Ze is opgebouwd rond 3 pijlers. U ziet aan de linkerkant, de eerste is om onze HAE franchise te laten groeien en uit te breiden. En daarom zijn we RUCONEST volledig aan het commercialiseren in alle belangrijke markten en breiden we de geografie nog verder uit. En natuurlijk hebben we dit waargemaakt door de recente in-licentie van OTL-105, de ex vivo hematopoietische stamcel-gentherapie voor erfelijk angio-oedeem van Orchard Therapeutics.

En dan in het midden, natuurlijk, zie je de uitbreiding van de C1-franchise naar grotere indicaties en de ontwikkeling van nieuwe enzymvervangings therapie door middel van ons eigen platform. Wij zijn bezig met C1-remmers voor bijkomende grote indicaties en bijkomende grote onvervulde behoeften, en Dr. Relan zal daar later op ingaan. En we maken gebruik van ons transgene productieplatform om nieuwe eiwitvervangings therapieën van de volgende generatie te ontwikkelen.

En dan aan de rechterkant, een recente toevoeging, pas de laatste paar jaar, zijn we, natuurlijk, in staat om serieus te gaan in het uitbreiden - op zoek naar uitbreiding van onze portefeuille en gebruik te maken van onze commerciële infrastructuur om onze activiteiten te laten groeien. En daar waren we al succesvol, een goede twee jaar geleden, toen we met succes een licentie verkregen voor een late fase actief, leniolisib, voor de behandeling van APDS. Dat product willen we tegen het einde van volgend jaar op de markt brengen, en we zullen hierover meer diepgaande informatie krijgen van Dr. Anurag Relan.

En dan, natuurlijk -- en we hebben dit al gezegd, zijn we op dit moment zeer actief om bijkomende activa in een laat stadium in licentie te nemen of te verwerven voor zeldzame ultrare aandoeningen. We hebben een zeer actieve business development groep omdat we, via onze commercialisatie-infrastructuur, natuurlijk meer kunnen doen door bijkomende activa die gelanceerd kunnen worden binnen een periode tussen nu en 3 jaar vanaf nu.

Oké. Laat me op de volgende slide zien wat de strategie in de eerste 9 maanden heeft opgeleverd. De inzet voor HAE was, natuurlijk, dat we erin slaagden OTL-105 in licentie te krijgen. Vervolgens hebben we het bereik van RUCONEST uitgebreid met commercialiseringsovereenkomsten met NewBridge Pharmaceuticals in Noord-Afrika en het Midden-Oosten, en we hebben terugbetaling gekregen in Spanje en brengen RUCONEST nu ook op de Spaanse markt.

En met betrekking En wat de uitbreiding van indicaties betreft, zijn wij erin geslaagd de studie naar acute nierschade met C1-remmer en -- na de vertraging van COVID-19 opnieuw op te starten. En onlangs publiceerden we top-line resultaten van de klinische studie met recombinant C1 esterase inhibitor in ernstige longontsteking als gevolg van COVID-19 infectie.

En dan aan de rechterkant, hebben we met succes -- van Novartis, eigenlijk, want Novartis is nog steeds bezig met deze studie, de inschrijving voltooid in de Fase II/III registratiebevorderende studie met leniolisib voor geactiveerd PI3 kinase delta syndroom. En we begonnen serieus te investeren in prelanceringsactiviteiten voor de verwachte reglementaire goedkeuring van leniolisib in het 4e kwartaal van 2012. Het waren dus 9 drukke maanden, en we kijken natuurlijk uit naar de volgende periodes.

Volgende dia, alstublieft. Dit toont u natuurlijk de HAE markt. Dit is natuurlijk ons brood en boter en de motor achter het vermogen om al deze groeikansen te benutten en al deze investeringen te doen. Dat is de positie van RUCONEST, een stabiele positie in de markt van de behandeling van erfelijk angio-oedeem.

Hereditair angio-oedeem wordt, zoals u weet, veroorzaakt door een tekort aan C1-remmers, wat leidt tot die onvoorspelbare aanvallen van ernstige zwellingen in verschillende delen van het lichaam. En patiënten gebruiken nu, vooral hier, we hebben het over de Amerikaanse markt, medicijnen voor de behandeling en preventie van deze aanvallen.

RUCONEST is alleen goedgekeurd voor de behandeling van acute aanvallen bij volwassenen en adolescenten. En in 2020, was het ongeveer 2 miljard dollar totale omzet in de markt van erfelijk angio-oedeem.

En het goede nieuws voor de patiënten is dat het toenemend gebruik van profylaxe plaatsvindt vanwege het feit dat nieuwere behandelingen voor profylaxe betere aanvalsreductiepercentages bieden dan de eerdere IV plasma-afgeleide C1-remmer profylaxe behandelingen.

En hoewel deze nieuwe verbindingen, die hoofdzakelijk zijn gebaseerd op het blokkeren van de kallikreïne- en bradykinineremmers, de belangrijkste route voor symptomatologie blokkeren, blijven de niveaus van C1-INH-remmers zeer laag. En daarom betekent dit dat ongeveer de helft van deze patiënten, ondanks dat het veel beter gaat dan vroeger, nog steeds doorbraakaanvallen heeft, sommige frequent en sommige regelmatig, en dat zij doorbraakmedicatie nodig hebben.

En dat is waar RUCONEST, afgezien van het feit dat RUCONEST aan de rechterkant hier een kernsegment heeft van ernstig getroffen patiënten, die geen goede resultaten konden krijgen met andere therapieën, -- dat in principe nog steeds onze kern van onze business vertegenwoordigt. RUCONEST behandelt nu ook meer patiënten die lijden aan doorbraakaanvallen onder de nieuwe profylactische behandelingen die alleen de bradykinine- en kallikreïne-as onderdrukken.

We zijn dus optimistisch en we blijven optimistisch, en u hebt het kunnen zien in de resultaten van dit jaar dat we een geleidelijk herstel hebben van de impact van COVID-19. We blijven optimistisch over de aanhoudende groei van RUCONEST op de markten voor erfelijk angio-oedeem.

We blijven ook optimistisch vanwege dit beeld hier, wat u ziet, het is inderdaad zo dat, natuurlijk, een drukke intrede van nieuwe betere profylactische therapieën, de verschuiving in de Amerikaanse markt, zoals voorspeld, in de richting van profylaxe ging. Maar we zien die trend nu als een soort van verzadigd. En daarom, diegenen die voorspelden dat er geen plaats meer was voor acute therapieën met profylaxe, blijken eigenlijk niet helemaal gelijk te hebben, want zoals u kunt zien en zoals ik eerder ook al zei, elke - er moeten acute behandelingen beschikbaar zijn, zelfs wanneer u profylaxe gebruikt, omdat profylactische therapieën doorbraakaanvallen hebben, en die kunnen zeer onvoorspelbaar zijn.

Dus een goede klinische praktijk zegt eigenlijk dat patiënten ook de acute therapieën altijd bij de hand moeten hebben. En dat is de kans voor RUCONEST, zeker omdat het paradigma is veranderd van profylaxe met C1-remmers naar bradykinine- en kallikreïne-onderdrukking, daarom heeft RUCONEST hier nu een kans om de verdere groei van RUCONEST nog verder te ondersteunen.

Laat me dan eens kijken naar wat de volgende belangrijke korte termijn waarde buigpunten zullen zijn als we onze duurzame business opbouwen. U ziet hier dat we, uiteraard, begin volgend jaar de cruciale studieresultaten verwachten van de studie die Novartis heeft uitgevoerd op leniolisib. We verwachten ook in H1 de reglementaire dossiers voor leniolisib in te dienen, en dat doen we zelf bij de FDA en het EMA.

Vervolgens verwachten we in de tweede helft van volgend jaar pediatrie studies te starten voor leniolisib, en we verwachten de reglementaire goedkeuring, hopelijk voor leniolisib tegen het einde van volgend jaar.

En daarbovenop ziet u hier dat we de volledige inschrijving in de AKI studie verwachten in de tweede helft van volgend jaar en de start van een Japanse klinische studie voor leniolisib eveneens in de tweede helft van volgend jaar omdat we de doelstelling hebben om ons in de toekomst ook naar Japan uit te breiden met leniolisib.

En dat brengt me bij de laatste dia van de inleiding. Het is een overzicht van onze pijplijn hier, waar u duidelijk kunt zien dat we, natuurlijk, RUCONEST snel op de markt hebben, gevolgd door leniolisib, dat we, nogmaals, tegen het einde van 2022 op de markt hopen te kunnen brengen.

En met dat gezegd, zou ik nu graag het woord willen geven aan mijn collega, Dr. Anurag Relan, om u door een medische en klinische update te loodsen. Anurag, aan jou, alsjeblieft.

Dr. Anurag Relan

Dank u, Sijmen. Ik wil graag beginnen met te praten over erfelijk angio-oedeem en onze nieuwe samenwerking met Orchard Therapeutics met ons product, OTL-105. En met deze samenwerking is het doel om een ex vivo autoloog stamceltherapie product, gentherapie product voor erfelijk angio-oedeem, te ontwikkelen en te commercialiseren.

Het product zal één of meer functionele kopieën van het SERPING1-gen inbrengen in patiënten, en hiervoor zullen hun eigen hematopoietische stamcellen worden gebruikt. En dit wordt ex vivo gedaan, die dan terug getransplanteerd worden in de patiënt. En het doel is om in staat te zijn om een potentieel duurzame C1 expressie te bieden.

In preklinische studies hebben we tot nu toe gezien dat OTL-105 hoge expressieniveaus van het C1 inhibitor-eiwit laat zien met behulp van lentivirale gemedieerde transductie in meerdere cellijnen, waaronder stamcellen. En we hebben ook kunnen zien dat de geproduceerde C1-remmer functioneel is in een klinisch gevalideerde test.

Samen met Orchard Therapeutics zijn we in staat om al onze expertises te benutten. En met Orchard hebben we een partner die expertise heeft in gentherapie, in het ontwikkelen van deze vectoren. Ze hebben een gevestigd netwerk om het product te vervaardigen. Ze hebben veel dierstudies gedaan, en ze hebben ontdekkingsmogelijkheden.

En aan onze kant hebben we aanzienlijke klinische en commerciële expertise in HAE, natuurlijk. We hebben de mogelijkheid om te helpen met de preklinische ziektemodellen voor HAE. En we hebben, zoals u van Sijmen hebt gehoord, kapitaal om de lopende ontwikkeling en toekomstige commercialisering te financieren.

Samen is het doel van deze gecombineerde expertise om met één enkele toediening van OTL-105 de beste gentherapie voor HAE op de markt te brengen om deze patiënten mogelijk te genezen.

De werkwijze is dat eerst cellen van de patiënt worden geoogst. Deze stamcellen worden dan gezuiverd. En dan wordt buiten het lichaam, opnieuw ex vivo, een werkkopie van het gen ingebracht met behulp van een virale vector. De patiënt wordt dan geconditioneerd of ruimtes gemaakt in zijn beenmerg om de behandeling te ontvangen. In wezen worden de met het gen gecorrigeerde cellen dan opnieuw in de patiënt geïnjecteerd, waarbij het de bedoeling is hoge niveaus van C1-remmer te kunnen verspreiden.

Dit soort benadering waarbij HSC worden gebruikt voor gentherapie heeft voordelen ten opzichte van andere mogelijke benaderingen. Het eerste punt is dat het bewezen is. Er zijn meerdere producten goedgekeurd die gebruik maken van deze benadering. Voor de andere benaderingen zijn nog geen producten goedgekeurd, en dit omvat zowel AAV-gemedieerde gentherapie als gen-editing benaderingen.

Ten tweede is de werkzaamheid bewezen op basis van andere klinische programma's, en hebben we in diergegevens met OTL-105 gezien dat we aanzienlijke expressieniveaus kunnen bereiken. Dit is een probleem gebleken bij AAV-gentherapie, vooral als we denken aan de duurzaamheid van het

effect. Hetzelfde geldt voor gene editing, waarvoor de preklinische gegevens veelbelovend lijken, maar dit - in een klinische setting, dit moet nog worden afgewacht.

En ten derde, wat de duurzaamheid van het effect betreft, hebben we met andere programma's van Orchard en anderen gezien dat de HSC-gen-therapieaanpak gedurende vele jaren duurzame niveaus kan opleveren. Gegevens die zijn gepubliceerd in hemofilie A met AAV-gemedieerde gentherapie suggereren dat dit een uitdaging kan zijn. En aan de kant van de genbewerking zou dit eigenlijk mogelijk moeten zijn, hoewel, nogmaals, de klinische gegevens niet beschikbaar zijn.

En tenslotte, wat de veiligheid betreft, lijkt het gebruik van autologe cellen, die de patiënt niet als vreemd herkent, veilig te zijn. En nogmaals, dit is goedgekeurd in andere ziektes. Met AAV gentherapieën zijn er belangrijke vragen gerezen, vooral recentelijk. Dit kan te maken hebben met immuun-gemedieerde reacties op de AAV vector. En dan met gen-editing, het is veelbelovend, maar er kunnen nog geen conclusies worden getrokken. En ik denk dat met de aanpak bij HAE, een van de potentiële zorgen is dat dit permanente kallikreineremming veroorzaakt zonder een aan/uit-knop, zo u wilt.

We zijn dus erg enthousiast over de mogelijkheid om HSC-gentherapie te gebruiken bij HAE, en u zult in de komende kwartalen meer over dit programma horen.

Ik wil het nu hebben over APDS en leniolisib en over het benutten van onze commerciële infrastructuur, onze expertise in immunologie om onze activiteiten verder te laten groeien.

Laten we beginnen met te praten over APDS. APDS, het geactiveerde PI3K delta syndroom, heeft naar schatting meer dan 1.350 patiënten in de VS, de EU en Japan. Dit is gebaseerd op een geschatte prevalentie van 1,5 per 1 miljoen. Dat zijn schattingen, natuurlijk. Maar gedurende de laatste paar maanden

door onze eigen inspanningen hebben wij in deze gebieden meer dan 350 patiënten met APDS geïdentificeerd.

En aangezien het begrip van primaire immuundeficiëntie, waaronder APDS, toeneemt, bestaat het potentieel om nog grotere patiëntenpopulaties te vinden.

Maar APDS is een ernstige ziekte. En zoals bij vele zeldzame ziekten, blijven deze patiënten lange tijd ongediagnosticeerd of stellen ze een verkeerde diagnose. Zij bezoeken talrijke specialisten. De symptomen beginnen in de kindertijd, maar ook hier is er een aanzienlijke vertraging in de diagnose. Dit verstoort hun kwaliteit van leven, school en, natuurlijk, sociale ontwikkeling. Ze hebben geen - vaak meerdere biopsies gehad, talrijke specialisten zijn eigenlijk - zelfs na de diagnose, talrijke specialisten zijn nodig om deze patiënten te behandelen. En door de last van de ziekte, hebben deze patiënten een aanzienlijke depressie en vermoeidheid die hun levenskwaliteit beïnvloedt.

U ziet onderaan het soort manifestaties dat APDS heeft. Omdat het om primaire immuundeficiëntie gaat, veroorzaakt het ernstige infecties, waaronder een probleem dat uiteindelijk bronchiëctasieën wordt genoemd als gevolg van deze ernstige infecties. Het kan ook problemen veroorzaken met het spijsverteringskanaal en problemen veroorzaken met absorptie en auto-immuun verschijnselen. Maar de kern van de zaak is dat het gezwollen lymfeklieren veroorzaakt omdat er een ongecontroleerde lymfoproliferatie optreedt, die zich kan uiten in grote lymfeklieren en een grote milt en lever.

En hoewel het een primaire immuundeficiëntie is, heeft het ook deze andere kant waar het auto-immuun complicaties veroorzaakt, waaronder ernstige bloedarmoede.

En tenslotte, omdat deze bloedcellen een onevenwichtige signalering hebben in het kritieke pad van ontwikkeling, ontwikkelen deze patiënten vaak lymfomen.

Rechtsboven zien we de behandelingsopties, die eigenlijk ondersteunende en niet-specifieke therapieën zijn. Dus het gebruik van antibiotica wanneer ze infecties krijgen, het proberen te gebruiken van steroïden om te proberen de ziekte onder controle te houden. Veel van deze patiënten krijgen ook immunoglobuline vervangende therapie. Er zijn off-label toepassingen van andere soorten immunosuppressieve geneesmiddelen om de lymfadenopathie of gezwollen lymfeklieren die deze patiënten hebben onder controle te houden. En in ernstige gevallen gaan deze patiënten over tot stamceltransplantatie.

Maar het komt er op neer dat er geen goedgekeurde therapie is voor deze behandelingen -- voor deze patiënten. En ondanks de beschikbaarheid van deze huidige behandelingsopties, wordt de ziekte echt slecht beheerd.

Met leniolisib hebben we iets dat nu in ontwikkeling is voor de behandeling van APDS. En zoals u van Sijmen hebt gehoord, is ons doel om tegen het einde van volgend jaar een PDUFA-datum te hebben. Leniolisib is een orale selectieve PI3K delta remmer. De biomarkergegevens laten zien dat het een directe invloed heeft op de hoofdoorzaak, namelijk PI3K delta overactivatie. En daardoor heeft het de mogelijkheid om de progressie van de ziekte te verzachten en de last van de behandeling te verminderen. We zullen hier in de volgende dia iets meer over vertellen, maar de diagnose wordt gesteld door een commercieel beschikbare genetische test, en u hebt eerder dit jaar van ons gehoord dat we een programma hebben gelanceerd om die op grotere schaal immobiliseerbaar te maken.

Wat de regelgeving betreft, hebben we zowel in de V.S. als in Europa de status van weesgeneesmiddel. En nogmaals, het mooie van dit programma is dat het bovenop onze bestaande kernexpertise in immunologie met HAE komt.

We hebben al een beetje gesproken over wat APDS is, maar het wordt veroorzaakt door mutaties in 1 of 2 genen, wat leidt tot deze 2 verschillende vormen van APDS, die echt zeer gelijkaardige klinische manifestaties hebben. Het komt er hier op neer dat er een overactivering is van deze pathway die deze disfunctie en disregulatie van het immuunsysteem veroorzaakt en, natuurlijk, is een evenwichtssignaal nodig voor immuun -- normale immuunfunctie.

Om patiënten te vinden, doen we heel wat werk. En zoals ik al eerder zei, alleen al door onze eerste inspanningen, vonden we enkele honderden patiënten, zowel in de VS als in Europa. We creëren, in de eerste plaats, een netwerk van specialisten en een verwijzingspad van voorschrijvers die we hebben geïdentificeerd via onze medische activiteiten in het veld.

Daarbovenop gebruiken we een analytische benadering met behulp van kunstmatige intelligentie om te kijken naar patiënten die de klinische manifestaties van APDS hebben, maar misschien nog niet gediagnosticeerd zijn.

En door dit te doen, kunnen we er op uit in het veld en promoten en artsen en uiteindelijk, patiënten laten weten dat we een gratis genetisch testprogramma hebben dat wordt gesponsord door Pharming dat we samen met Invitae hebben opgezet om te helpen bij de diagnose van deze patiënten. We promoten dit zowel in de gemeenschap van immunologen en hematologen die deze patiënten zien, maar ook met een verscheidenheid van organisaties die actief zijn in de primaire immuundeficiëntie gebieden, waaronder Immune Deficiency Foundation, Global Genes en de Jeffrey Stichting.

Vervolgens wil ik het met u hebben over de cruciale studie die op dit moment wordt afgerond. De studie bestond uit 2 delen.

Deel 1 was een dosis-onderzoek deel. En in dit deel van de studie werden 3 doses geëvalueerd in een dosisescalatievorm. Hierbij werd gekeken naar patiënten met APDS met deze mutatie en typische APDS manifestaties en symptomen. De resultaten waren natuurlijk de veiligheid en verdraagbaarheid, de farmacokinetiek en de mate waarin we deze hyperactieve route konden blokkeren.

Op basis van dat werk werd de dosis van 70 milligram tweemaal daags gekozen en deze resultaten werden gepubliceerd, wat de tweede referentie is onderaan de dia hier. En deze dosis van 70 milligram tweemaal daags werd geselecteerd voor het dubbelblinde placebogecontroleerde deel van de studie.

In dit deel van de studie werden de patiënten 2:1 gerandomiseerd om leniolisib of placebo te krijgen gedurende 12 weken. En de primaire eindpunten waren de graad van lymfeklierzwellings of lymfadenopathie en de normalisatie van het immunofenotype, dus specifiek in B-cellen kijken om te zien welk deel van de cellen we kunnen terugbrengen naar een functionele status zodat ze infecties kunnen bestrijden bij deze patiënten.

Na de gerandomiseerde gecontroleerde fase van de studie konden de patiënten zich inschrijven voor een uitbreidingsfase, die nog steeds aan de gang is.

Zoals Sijmen al zei, heeft Novartis de inschrijving voor de studie voltooid en we verwachten dat de resultaten begin volgend jaar beschikbaar zullen zijn.

En daarmee geef ik het woord aan Jeroen om de financiën te bespreken.

Jeroen Wakkerman

Ja. Dank je wel, Anurag. De financiële hoogtepunten voor de eerste 9 maanden van 2021, en er is een ondertitel genaamd building a sustainable business, en dat weerspiegelt uiteraard de inspanningen die we doen om RUCONEST op dit moment de cashgenerator te laten zijn, maar ook om meer en meer te bouwen voor de toekomst. Dat is dus leniolisib voor de, laten we zeggen, middellange termijn en OTL-105 voor de langere termijn, naast onze andere interne inspanningen op het gebied van productontwikkeling. Dus we creëren een meer evenwichtige portefeuille voor de toekomst. En dat is ook wat u zult zijn wanneer ik de cijfers doorneem, onder andere in de operationele kosten.

Het derde kwartaal liet een omzetsijging zien van 6% ten opzichte van het tweede kwartaal van dit jaar. En als we kijken naar de cijfers voor de eerste negen maanden, zien we een daling van 4%. Wat we dus zien in de verkoop is een voortdurend herstel van kwartaal tot kwartaal, na de impact van COVID-19, vooral in het eerste kwartaal, op de Amerikaanse gezondheidszorgeconomie. En dat werd eerder ook al opgemerkt in onze eerdere financiële verslagen.

Als ik dan kijk naar de verkoop en vooral naar de regionale verdeling. Het herstel in de V.S. was scherp met een stijging van 6%, en de drijvende krachten waren in hoofdzaak de inschrijving van nieuwe patiënten. Elk kwartaal steeg het aantal nieuwe patiënten dat werd ingeschreven. Maar ook een aanhoudende vraag naar producten, ondanks de profylactische producten waar Sijmen het ook over had, waardoor de groei lijkt te zijn gestabiliseerd ten opzichte van de acute producten.

Voor de eerste 9 maanden in de V.S. hadden we een daling van 3%. En in Q3, in de rest van de wereld en Europa, was de omzet \$1.9 miljoen, wat een grote stijging is vergeleken met Q2. Maar dat

komt vooral door de fasering die we elk kwartaal in Europa en de rest van de wereld hebben gezien. Maar ook zijn we in het derde kwartaal een nieuw land binnengegaan waar we voor het eerst producten hebben verkocht.

De 9-maands omzet in Europa en de rest van de wereld bedroeg \$5 miljoen ten opzichte van vorig jaar, \$6,1 miljoen in Q3 2020.

Wat de winstgevendheid betreft, steeg de brutowinst met 4%, in lijn met de gestegen kwartaal-opkwartaalomzet en ook voor het derde kwartaal. Year-to-date ziet u een ontwikkeling in lijn met de omzetontwikkeling, een daling van 3% in vergelijking met de eerste 9 maanden van vorig jaar. En dit betekent ook dat we een stabiele brutomarge hebben van rond de 89%.

Dan nu de bedrijfswinst en de bedrijfskosten. De bedrijfswinst bedroeg \$15,3 miljoen Q3 year-to-date, en dat is een daling van 72% ten opzichte van vorig jaar. Dus dat behoeft een beetje uitleg. De - het was voornamelijk te wijten aan de toegenomen operationele kosten, en dat omvat aanzienlijke investeringen in de pijplijn.

De OTL-105 investering en samenwerking werd al genoemd. We hebben er in totaal \$17,7 miljoen voor betaald, \$13,1 miljoen is door de winst-en-verliesrekening gegaan in het derde kwartaal en nog eens \$4,6 miljoen zult u later zien in investeringen omdat we aandelen van dit bedrijf hebben gekocht als onderdeel van deze totale transactie. Dus nogmaals, \$17,7 miljoen in totaal, \$13,1 miljoen gaat via OpEx en \$4,6 miljoen is in aandelen.

En we hadden ook hogere kosten voor bedrijfsontwikkeling. Dus de operationele kosten stegen van - sorry, 116 miljoen dollar vergeleken met 78 miljoen vorig jaar.

Verhoogde uitgaven voor O&O, ik zal u de cijfers later tonen. De kosten van de OTL-105 licentie, leniolisib prelaunch marketing voorbereidingen, maar ook productiekosten voor leniolisib. Dus we hebben het eerste gefabriceerde product. Een toename van het aantal werknemers om de toekomstige groei van de business te ondersteunen en op aandelen gebaseerde vergoedingen. En daarnaast, ook al eerder genoemd, hadden we een toename in aansprakelijkheidsverzekering, maar ook in compliance en controle kosten en dat

houdt verband met de recente NASDAQ-notering, en dat werd ook al eerder opgemerkt.

De nettowinst voor de eerste 3 kwartalen van het jaar bedroeg \$13,9 miljoen, en dat is een daling van 49% ten opzichte van vorig jaar. En nogmaals, het is een gevolg van de initiële licentiekosten van OTL-105, wat leidt tot de lagere bedrijfswinst. En dat wordt gecompenseerd door wisselkoersresultaten en lagere financieringskosten.

En dat is wat u op de volgende dia ziet, een overzicht van wat er is gebeurd met de winst vóór belastingen van vorig jaar van \$38,1 miljoen en \$21,3 miljoen dit jaar, Q3 year-to-date. Dus de onderliggende bedrijfs brutowinst daalde met \$3,7 miljoen. Dus dat is zowel de brutowinst als de overige inkomsten.

Zoals ik net al zei, de OTL-105 investering, \$13,1 miljoen kosten. Verhoging van de uitgaven voor onderzoek en ontwikkeling, en dat - meer dan de helft daarvan is van leniolisib. Dus dat is een belangrijk deel van de O&O uitgaven. Maar ook een stijging van de verkoop- en algemene kosten, we zien leniolisib. Bijvoorbeeld, de kosten voor het vinden van patiënten die Anurag net noemde, zijn een kostenstijging. Dus je ziet dat over de hele lijn, we verhogen onze investeringen in de lancering van - en de productie van leniolisib. Een deel van de stijging van de verkoop- en algemene beheerskosten is ook de stijging van de aansprakelijkheidsverzekering.

De donkerblauwe effecten zijn positief, en ze zitten in de netto financieringskosten, als je door de P&L gaat. Een groot wisselkoerseffect op de liquide middelen die we hebben. Vorig jaar hadden we een negatief effect van \$10 miljoen. Dit jaar, hebben we een positief effect van \$10 miljoen. De vergelijking is dus \$20 miljoen positief.

Vorig jaar hadden we de afwikkelingskosten van de Orbimed-lening. We hebben die lening vereffend, 4,3 miljoen dollar, en dat heeft ook nog een paar andere dingen.

Dus nogmaals, om deze daling van de winst voor belastingen te verklaren, is het belangrijk om te begrijpen wat het doel is van wat we doen. We bouwen in de business, inclusief de investering in OTL-105 en inclusief investeringen in de lancering van leniolisib.

Over naar de cash flow. Aan het begin van het jaar hadden we 205 miljoen dollar aan liquide middelen op de balans. Op het einde van het derde kwartaal was dat 183 miljoen dollar. En dat werd gedreven door een operationele kasstroomstijging van \$28,2 miljoen, heel erg in lijn met de winst voor belastingen.

Veranderingen in werkkapitaal, een kasuitstroom van \$6 miljoen, voornamelijk omdat we meer schulden hebben betaald, dus daar hebben we de kas voor gebruikt. Investeringsactiviteiten, het is een mix. De \$15 miljoen die eruit is gegaan, zijn investeringen in de productiefaciliteiten voor RUCONEST, investeringen in het ERP-systeem dat we volgend jaar in gebruik gaan nemen. OTL-105, zoals ik al zei. \$4,6 miljoen aan aandelen waarin we geïnvesteerd hebben, en ook de licentiekosten voor leniolisib zijn hierin opgenomen.

De financieringsactiviteiten bedragen in totaal \$27,7 miljoen, en de grote brok van \$25 miljoen, belangrijk om op te merken, dat is de mijlpaalbetaling -- de laatste mijlpaalbetaling die we aan Bausch hebben betaald, en die is gerelateerd aan de acquisitie -- de heracquisitie van de commerciële rechten van RUCONEST. Dus die kasuitstromen zijn voorbij.

Dus in totaal, een vermindering in cash van bijna \$22 miljoen. Maar vergeet niet dat \$25 miljoen daarvan te wijten is aan de eenmalige betaling van Bausch, \$17,7 miljoen in totaal was gerelateerd aan de OTL-105 betaling. Dus dat is, in totaal, bijna 43 miljoen dollar aan eenmalige betalingen die de toekomstige groei van het bedrijf ondersteunen.

Ja, we kunnen naar de volgende dia gaan, want dit is eigenlijk een herhaling. Dus de financiële vooruitzichten voor de rest van 2021. We blijven een kwartaal-op-kwartaal stijging van de inkomsten uit de verkoop van RUCONEST verwachten als gevolg van de normalisering van de farmaceutische markten na de impact van COVID-19, vooral in het eerste kwartaal in de V.S. Met de COVID-ontwikkelingen zullen we de situatie in alle markten echter blijven volgen. En gezien de ontwikkelingen zouden wij opnieuw een aantal periodieke verstoringen kunnen verwachten.

Voor de rest van het jaar verwachten wij nog steeds een positief nettoresultaat. We blijven investeren in lanceringskritieke medische zaken en premarketingactiviteiten voor leniolisib, alsook in lopende klinische studies voor RUCONEST en andere indicaties zijn -- de huidige indicaties voor RUCONEST en andere ontwikkelingsactiviteiten, waaronder OTL-105.

En we zijn voortdurend op zoek, zoals Sijmen zei, naar overnames en het in licentie geven van nieuwe ontwikkelingsmogelijkheden en activa. En dat is de enige financiële indicatie voor 2021 die we, in dit stadium, zullen geven.

Met dat, is dat het einde van het presentatie gedeelte van deze call. En ik wil graag het woord geven aan Sijmen voor de vragen en antwoorden.

Sijmen de Vries

Bedankt, en voordat ik dat doe -- bedankt, Jeroen. Voordat ik dat doe, wil ik graag samenvatten dat u onze goed gefinancierde business hebt gezien, ondersteund door commerciële verkoop en een groeiende pijplijn voor de behandeling van deze zeldzame en ultra-zeldzame ziekten en onvervulde medische behoeften.

Het belangrijkste product van ons platform, RUCONEST, zoals u hebt gezien, is stabiel, groeit, trekt weer aan en we zijn optimistisch voor de toekomst dat de groei doorzet. En we hebben 146 miljoen dollar gerealiseerd in de eerste 9 maanden.

Ik wil er nogmaals op wijzen dat dat we een belangrijk potentieel bijna buigpunt hebben met de verwachte lancering van leniolisib tegen het einde van volgend jaar, waarvoor we een licentie hebben gekregen van Novartis en waarover u Anurag hebt horen praten en over onze inspanningen om patiënten te vinden die net zijn begonnen en al meer dan 350 geïdentificeerde APDS-patiënten hebben opgeleverd, en we gaan door - in feite zullen we de activiteiten hiervoor volgend jaar natuurlijk opvoeren.

We richten ons op de nieuwe indicaties voor de C1-remmer. We hebben pijplijnen in een vroeg stadium. Nogmaals, u hoorde Anurag onze in-licensing van OTL-105 uitleggen.

En natuurlijk zijn we in staat om onze commercialiseringsinfrastructuur in de VS en Europa verder te benutten voor producten waarvoor we een licentie hebben en om onze productiecapaciteit uit te breiden. En we zijn op jacht naar bijkomende activa in een laat stadium om aan onze portefeuille toe te voegen en de commercialiseringsinfrastructuur van de onderneming verder te benutten met producten die tussen nu en 3 jaar op de markt kunnen worden gebracht.

En last but not least, het ervaren leiderschapsteam en de sterke balans die onze ambitieuze groeistrategie voortzetten en kunnen ondersteunen, met inbegrip van die mogelijke fusies en overnames.

Hiermee geef ik het woord terug aan de operatoren en geef ik u de gelegenheid om eventuele vragen te stellen. Onze Chief Commercial Officer, Stephen Toor, is hier ook aanwezig om al uw vragen over commercialisering te beantwoorden.

Dus operator, gelieve de vloer te openen voor vragen. Dank u.

Vraag-en-antwoord sessie

Operator

We hebben een vraag van Hartaj Singh van Oppenheimer & Co.

Hartaj Singh

Geweldig. Ik heb gewoon een paar vragen en dan een huishoudelijke vraag daarna. Dus, over de OTL-105, kun je ons even vertellen, Anurag, waar je bent of waar Orchard is in termen van alleen de productie van dat product? Ben je in dat soort klinische fase? Wanneer komen we in de commerciële fase van de productie? En dan, wat zijn enkele van de investeringen die daarvoor nodig zijn?

Voor leniolisib heb ik gewoon een vraag in termen van - als u de bijna 40 patiënten rekruteert die u volgens ClinicalTrials.gov gaat rekruteren, gaat u meer dan 10% van de patiëntenpopulatie hebben die u hebt geïdentificeerd in de Verenigde Staten. Maar hoe zeker ben je dat, dat 1 proef voldoende zal zijn, Anurag? Wat is uw mate van overtuiging en zekerheid dat de regelgevers zich op hun gemak

zullen voelen met één proef voor deze indicatie? Nogmaals, zoals ik al zei, je hebt daar een grote patiëntenpopulatie als percentage van het totaal in termen van goedkeuring volgend jaar, hopelijk, in de veronderstelling dat de proef positief is. En dan nog een korte huishoudelijke vraag over de productie.

Sijmen de Vries

Anurag, kun je - wil je deze nemen, alstublieft?

Dr. Anurag Relan

Zeker, bedankt voor de vragen. Wat betreft OTL-105 in de samenwerking met Orchard, dit is nog steeds -- het werk dat nu gaande is, bevindt zich nog steeds in de preklinische fase. Dus de productie is daar echt omheen gecentreerd. Ik denk dat we u in de loop van de komende kwartalen wat meer informatie zullen kunnen geven over hoe dat vordert en de investeringen die we daar zullen doen.

Om in te gaan op uw vraag over leniolisib, de spilstudie bestaat uit 30 patiënten, zoals ik al zei, en dit is een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie. Dit werd ontworpen met de feedback van de regelgevers. En zoals u waarschijnlijk weet, is dit een typische opzet die vereist is -- in een enkele studie, die vereist is in dit soort zeldzame en ultrare ziekten.

We zijn er dus vrij zeker van dat - en ik denk dat de studie niet alleen de eindpunten haalt, maar echt kijkt naar de totaliteit van de gegevens, zodat we de eindpunten zien die ik heb genoemd over het immunofenotype, maar ook over de lymfadenopathie en andere maatregelen die waarschijnlijk zullen worden waargenomen, secundaire eindpunten, en echt het totaalbeeld dat we hebben waargenomen uit de studie zal ondersteunend zijn en potentieel voor reglementaire goedkeuring, zowel hier als in Europa.

En je zei dat je een vervolgvraag had, Hartaj.

Hartaj Singh

Ja, Anurag. En de vervolgvraag was dat als je de productie voor leniolisib opbouwt, neem ik aan dat je dat gaat uitgeven via de R&D lijn, maar dan wordt het inventaris, ervan uitgaande dat het volgend jaar wordt goedgekeurd, wat bepaalde implicaties heeft voor je kostprijs van de omzet in je brutomarge, ervan uitgaande dat leniolisib volgend jaar wordt goedgekeurd.

Sijmen de Vries

Jeroen, wil je daar antwoord op geven?

Jeroen Wakkerman

Ja. Dus de producten die commercieel gebruikt gaan worden, gaan volgend jaar inderdaad gewoon naar de voorraad en de rest gaat -- sommige voor ontwikkelingsdoeleinden, gaan via de P&L. Dat is de manier waarop we het in de toekomst zullen behandelen.

Operator

We hebben nog een vraag van Joe Pantginis van H.C. Wainright.

Joe Pantginis

Gewoon een paar logistieke vragen, denk ik. Ten eerste, Zijmen, denk je dat je... kunt u ons meer vertellen over de aanvullende indicaties waar u naar zou kunnen kijken? We hebben het in het

verleden natuurlijk al gehad over zaken als pre-eclampsie. Met betrekking tot de AKI studie en het combineren met andere studies, ziet u al enige invloed met betrekking tot het openen van locaties of huidige locaties over hoe het lossen zou kunnen worden als gevolg van - van COVID beperkingen? En tot slot, wat betreft uw inspanningen op het gebied van regelgeving voor RUCONEST, wat - hoe moeten we uw inspanningen om het in andere landen goedgekeurd te krijgen, ongeveer omschrijven?

Sijmen de Vries

Ja. Oké. Ten eerste, met betrekking tot de klinische studie vooruitgang. In het algemeen zien we natuurlijk nog steeds dat klinische trials niet bovenaan de prioriteitenlijst van veel centra staan. Dat betekent dat we werken aan het uitbreiden van het aantal locaties dat deelneemt aan bijvoorbeeld de AKI-studie, om de werving van die studie te bespoedigen.

U hebt de toekomstgerichte verklaring gezien die we aflegden over wanneer we verwachten dat die studie volledig zal zijn opgenomen. Maar nogmaals, zoals u terecht opmerkt, COVID is nog niet voorbij. In feite komt het terug op een heleboel gebieden in ziekenhuizen. En zoals veel van onze andere collega's in de industrie, zijn we nog helemaal niet uit het houtwerk wat betreft de normale snelheid van klinische ontwikkeling. Dat is één ding. Zou jij daar nog iets aan toe willen voegen, Anurag? Of is dat redelijk samengevat?

Dr. Anurag Relan

Ja, dat is een redelijke samenvatting, denk ik. Joe, er is ook nog steeds een hoop COVID-gerelateerde vermoeidheid. Veel van deze centra waren betrokken bij COVID studies, en het is gewoon -- ze zijn nog steeds bezig om uit al die puinhoop te klimmen. Dus ik denk dat dingen verbeteren, en we gaan in de goede richting. Maar het is nog steeds - het is een langzame, sputterende start die uit COVID komt.

Sijmen de Vries

En met betrekking tot pre-eclampsie zijn we nog helemaal niet begonnen met de COVID. Dus ik denk dat dat je vraag was, toch, Joe?

Joe Pantginis

Correct.

Sijmen de Vries

Ja. Dan met betrekking tot het goedgekeurd krijgen van RUCONEST in meer gebieden. Ja, we zijn daar selectief naar aan het kijken, uiteraard. Maar u heeft gezien dat we onlangs de vergoeding in Spanje geregeld hebben gekregen. We zijn natuurlijk ook op zoek naar een ander land dat typisch is - dat is een van de grote 5 Europeanen, dat is Italië, en we werken eraan om ook daar de terugbetaling te krijgen. Uiteraard is het product al lang geleden goedgekeurd, maar terugbetaling is een ander spel in dit soort gebieden. En u zag natuurlijk de samenwerking met NewBridge waar we ook uitbreiden naar de Noord-Afrikaanse en Midden-Oosterse gebieden.

Dus, stap voor stap, gaan we verder. Zoals u weet, wordt RUCONEST gehinderd door het feit dat in de rest van de wereld buiten de V.S. of alles wordt gerefereerd aan Europese prijzen, die gekoppeld zijn aan jaren '80 [geblokkeerde] productprijzen. En daarom is hereditair angio-oedeem, voor geen van de betrokken bedrijven, commercieel een zeer interessante indicatie in dit opzicht. Dus daarom, is het moeilijk. Maar aan de andere kant is onze strategie om een grotere geografische voetafdruk te

krijgen, uiteraard, omdat het uitrollen van leniolisib in dit opzicht een heel ander verhaal zal zijn. En daarom zullen we doorgaan met het toevoegen van bijkomende gebieden voor RUCONEST. En natuurlijk, wanneer leniolisib op de markt komt, kan het RUCONEST meesleuren naar nieuwe markten waar we actief kunnen worden. Is dat een antwoord op je vraag, Joe?

Joe Pantginis

Dat doet het zeker.

Sijmen de Vries

Nog meer vragen, Joe? Dank je.

Operator

We hebben nog een vraag van Simon Scholes van First Berlin.

Simon Scholes

Ik heb er 2 of 3. Ik bedoel, ten eerste vroeg ik me af of je ons een tijdschema kon geven voor de indiening van de IND aanvraag in Pompe? Ten tweede, vroeg ik me af... Ik bedoel, ik heb gemerkt dat een aantal op gentherapie gebaseerde benaderingen nu aan het testen zijn op Pompe. En ik vroeg me af of u commentaar kon geven over hoe uw eigen aanpak zich verhoudt tot die andere? En ten derde, over de marketing kosten. Ik denk dat jaar op jaar, u een stijging had van \$7.7 miljoen. Ik vroeg me af of u zou kunnen uitsplitsen hoeveel van die stijging betrekking heeft op leniolisib en andere posten en hoeveel op RUCONEST?

Sijmen de Vries

Ja. Zal ik antwoorden -- de eerste dan eerst, Simon, over Pompe. De ziekte van Pompe, we hebben -- natuurlijk, ons product -- onze ontwikkeling wordt op dit moment aanzienlijk belemmerd door het niet beschikbaar zijn van materialen die nodig zijn voor de productie. Dat is een probleem dat we hebben in de farmaceutische toeleveringsketens in het algemeen, en wij zijn daar geen uitzondering op, helaas.

Ten tweede kan ik u dus geen precieze datum geven voor de IND. Met betrekking tot de niet-beëindigde medische -- onvervulde medische behoefte. We hebben net een diepe duik gedaan in deze indicatie. En we zijn tot de conclusie gekomen dat de onvervulde medische behoefte er is -- er nog steeds is, en we verwachten dat die er ook zal blijven. Ook, omdat gentherapie een aantal extra hindernissen kan hebben bij een lysosomale opslagziekte als als Pompe in vergelijking met veel van de andere ziekten.

Dus het antwoord is dat we nog steeds geïnteresseerd zijn in Pompe. We hebben een aanzienlijke vertraging opgelopen door de COVID problemen met de productie, en we hebben op dit ogenblik geen gegevens voor een IND, daarom, aangezien deze verstoringen van de toeleveringsketen wijdverspreid zijn en COVID niet teruggaat en zich niet terugtrekt, in feite. Dus het is moeilijk te zeggen op dit moment. Dat is mijn eerste vraag.

De tweede - de tweede, Jeroen, zou je die kunnen beantwoorden?

Jeroen Wakkerman

Ja, dat was over de marketingkosten. Dus de stijging van \$7,7 miljoen, hoeveel daarvan is leniolisib. De out-of-pocket kosten voor leniolisib waren \$2 miljoen van de stijging van \$7,7 miljoen. En de rest

is, ik zou het noemen, een soort van infrastructuur kosten. Dus hogere uitgaven in het algemeen in Europa en de rest van de wereld. Een deel daarvan is voor RUCONEST, maar we bouwen onze commerciële infrastructuur in Europa en de rest van de wereld uit. En dat is niet alleen voor RUCONEST. Dat is ook vooruitkijken naar leniolisib. Dus een deel daarvan zal -- is RUCONEST, een deel is leniolisib. Moeilijk om nu te zeggen wat precies de verdeling is, maar de verhoging van de out-of-pocket kosten voor leniolisib was \$2 miljoen.

Sijmen de Vries

Dit is duidelijk een strategische investering, toch? Dus we willen leniolisib veel meer -- veel sneller lanceren dan we RUCONEST hebben gedaan. En natuurlijk is de kans voor leniolisib significant groter -- zeer significant groter in Europa dan natuurlijk dit voor RUCONEST.

Jeroen Wakkerman

Ja.

Simon Scholes

Oké. En is de \$ 2,2 miljoen, als je zegt -- als je het hebt over de \$ 2,2 miljoen, heb je het daar dan voornamelijk over de kosten voor het vinden van patiënten?

Jeroen Wakkerman

Ja. Ja, dat is een groot deel ervan. Ja, precies.

Sijmen de Vries

En je had nog meer vragen, Simon, zei je?

Simon Scholes

Nee, dat was het.

Operator

Het lijkt erop dat we geen verdere vragen hebben op dit moment.

Sijmen de Vries

Oké. Dank u. Misschien nog wat slotopmerkingen dan.

Hartelijk dank voor het bijwonen van onze conferentie. En we kijken duidelijk uit naar, zoals ik al zei in mijn quote, naar de volgende mijlpalen. We kijken duidelijk uit naar de resultaten van de leniolisib studie in het begin van volgend jaar omdat we geloven dat dit product in het bijzonder belangrijk is voor de uitvoering van onze strategie omdat we denken dat het een transformatieel -- niet alleen een transformatieel potentieel product is voor het leven van APDS patiënten, maar het is ook een transformatieel commercieel potentieel voor ons bedrijf. En dat is waarom we daar zo naar uitkijken.

Dus, dank u voor uw aanwezigheid hier, en we kijken ernaar uit om u weer te zien op onze volgende conferentie met onze volgende resultaten ergens in maart. Dank u. Tot ziens.