



## **ABLYNX DEELT GEDETAILEERDE POSITIEVE FASE Ib RESULTATEN MEE VOOR HAAR ANTI-TROMBOTISCHE NANOBODY<sup>®</sup> ALX-0081**

**GENT, België, 30 maart 2009** - Ablynx, [*Euronext Brussels: ABLX*], een pionier in het onderzoek naar en de ontwikkeling van Nanobodies<sup>®</sup>, een nieuwe klasse van therapeutische proteïnen afgeleid van antilichamen, deelde vandaag de gedetailleerde resultaten mee van een Fase Ib studie voor haar anti-trombosemiddel ALX-0081. Het primaire eindpunt werd bereikt in december 2008 en toonde de volledige inhibitie van het doelwitproteïne aan, gemeten met een specifieke biomerker. Deze positieve gedetailleerde data ondersteunen het verderzetten van ALX-0081 naar een Fase II studie, die naar verwachting in het derde kwartaal van 2009 zal starten.

Tijdens de periode van mei tot december 2008 werden in totaal 25 patiënten met stabiele angina pectoris, die een geplande percutane coronaire interventie (PCI) ondergingen, gerecrueteerd voor de studie. De totale dagelijkse dosis ALX-0081 varieerde van 2 tot 18 mg en werd toegevoegd aan een standaard anti-trombotische behandeling met aspirine, heparine en Plavix<sup>®</sup>. Bij de dubbelblinde studie werden de patiënten volgens een 3:1 verhouding willekeurig toegewezen over het actieve studiegeneesmiddel (ALX-0081) of placebo. Het biologisch effect van ALX-0081 werd bepaald met behulp van een biomerker, en duidde op de volledige inhibitie van von Willebrand Factor (vWF) en het effect daarvan op plaatjesaggregatie en stolling in coronaire bloedvaten.

De studie omvatte een enkelvoudig doseringsschema en een meervoudige dosis escalatie. Enkelvoudige doses werden opgedreven tot het vereiste biologische effect (volledige inhibitie van de biomerker voor ten minste 6 uur in alle patiënten behandeld met ALX-0081) bevestigd werd. De daaropvolgende meervoudige dosering was erop gericht volledige inhibitie van de biomerker voor minstens 24 uur te bereiken. Alle patiënten die ALX-0081 kregen, vertoonden een volledige inhibitie van de biomerker gedurende 4 tot 18 uur in de enkelvoudige dosis groep en gedurende ten minste 24 uur in de meervoudige dosis groep. Bij alle patiënten keerden de farmacologische markers na 12 tot 36 uur na de dosering terug naar normale waarden.

De bij de studie gebruikte behandeling was veilig en werd goed verdragen. Er waren geen duidelijke klinische verschillen in het aantal patiënten met bijwerkingen en in de intensiteit van deze bijwerkingen tussen de behandelingsgroepen met placebo en ALX-0081. Het is belangrijk dat behandeling met ALX-0081 niet geassocieerd was met klinische tekenen van bloeding. Noch de enkelvoudige dosis, noch de meervoudige dosis resulteerde in detecteerbare immunogeniciteit en er werd geen humane anti-vWF antilichaamrespons gedetecteerd gedurende de 30 dagen follow-up na de laatste injectie, wat een inherent lage immunogeniciteit van het geneesmiddel suggereert.

Het farmacologisch profiel van ALX-008 in deze Fase Ib studie bevestigde de bevindingen van de Fase Ia studie in gezonde vrijwilligers, met een vWF aangepast half leven van 27 uur bij de enkelvoudige oplopende dosis. Het farmacodynamisch profiel van de meervoudige dosis resulteerde in werkzame concentraties van het geneesmiddel die correleerden met het voordelige farmacodynamische effect (inhibitie van de biomerker) en die niet resulteerden in nadelige bevindingen voor het farmacodynamisch profiel, d.w.z. er werden geen aanwijzingen voor accumulatie van het geneesmiddel waargenomen. De

farmacokinetische en farmacodynamische profielen die volgden uit de vier opeenvolgende toedieningen van ALX-0081 ondersteunen de verderzetting naar een Fase II studie.

Om bijkomende informatie te verkrijgen over de optimale dosis en het optimale doseringsschema ter voorbereiding van een Fase II studie, heeft Ablynx haar Fase Ib studie uitgebreid om biologische merkers, de optimalisatie van gelijktijdige behandeling met de standaard anti-trombotische medicatie, de tolerantie en de toediening meer in detail te bestuderen.

Edwin Moses, Gedelegeerd Bestuurder en Voorzitter verklaarde:

“We zijn verheugd over de snelle vooruitgang die tot op vandaag is geboekt en deze positieve Fase Ib resultaten voor ALX-0081 betekenen dat we verwachten om verder te gaan met een multi-center Fase II studie in PCI patiënten. De positieve gedetailleerde analyse van onze Fase Ib klinische studie is een belangrijke mijlpaal voor Ablynx en vormt een zeer grote stap naar de potentiële ontwikkeling van een verbeterde behandelingsoptie voor PCI patiënten. We kijken uit naar de positieve resultaten van onze gesprekken met de regelgevende instanties die zullen leiden tot de start van de Fase II studie tijdens het derde kwartaal van dit jaar.”

Ablynx blijft haar ontwikkelingsportfolio verder uitbreiden. Voor ALX-0681, dat ook gericht is tegen vWF maar onderhuids wordt toegediend i.p.v. intraveneus, werd een begin gemaakt met een studie met gezonde vrijwilligers in december 2008 en Ablynx verwacht de finale resultaten van deze Fase I studie aan te kondigen voor het einde van het derde kwartaal van dit jaar. Tegen het einde van 2009 is Ablynx ook van plan om van start te gaan met een Fase I studie voor ALX-0141, gericht tegen RANKL, een belangrijk doelwit voor osteoporose.

-einde-

### **Over ALX-0681 en ALX-0081**

ALX-0681 en ALX-0081 zijn nieuwe therapeutische Nanobodies<sup>®</sup> van de eerste soort in hun klasse die zich richten tegen von Willebrand factor (“vWF”), een eiwit dat in het bloed voorkomt en dat werkzaam is in een zeer vroeg stadium van de stollingscascade, namelijk het hechten van bloedplaatjes. Dit in tegenstelling tot de momenteel beschikbare anti-plaatjesmiddelen en die enkel in het late stadium van het aggregeren van bloedplaatjes werken. ALX-0081 wordt intraveneus toegediend terwijl ALX-0681 subcutaan wordt toegediend. ALX-0081, is een bivalente Nanobody<sup>®</sup> met een moleculair gewicht van 28.000 dalton, dat is ontworpen om selectief de vorming van ongewenste stolsels te voorkomen in bloedvaten waarin het bloed met een met hoge schuifkracht stroomt, zonder de normale hemostase te beïnvloeden en zo bloedingscomplicaties te minimaliseren.

### **Over de Trombose Markt**

Ablynx is van mening dat ALX-0681 en ALX-0081 zich richten op een belangrijke opportuniteit in de markt voor anti-trombotische middelen, aangezien ze een oplossing kunnen bieden voor het huidige dilemma van cardiologen bij de behandeling van acuut coronair syndroom (ACS), waarbij men meestal een balans moet vinden tussen het voorkomen van van ongewenste stolsels en mogelijk levensbedreigende bloedingscomplicaties. ALX-0081 en ALX-0681 zouden mogelijk arteriële trombose na angioplastie kunnen voorkomen, hetgeen een ernstig klinisch probleem is. Andere potentiële indicaties voor ALX-0081 en ALX-0681 omvatten trombotische trombocytopenische purpura (TTP), myocardiaal infarct (MI) en beroerte.

### **Over Acut Coronair Syndroom (ACS)**

Het acut coronair syndroom (ACS) zal in 2009 naar schatting ongeveer 2,9 miljoen mensen treffen in de Verenigde Staten, Japan en bepaalde Europese landen, volgens *Datamonitor's Pipeline Insight: Antithrombotics, Reaching the untreated prophylaxis market report, DMHC2284 March 2007*, en het is de belangrijkste doodsoorzaak in het gebied van hart- en vaatziekten. Experts geloven dat de prevalentie en incidentie van acute infarcten als gevolg van aderverkalking verder zullen toenemen door de vergrijzing van de bevolking. Perifere arteriële occlusieve ziekte (PAOD) zal naar verwachting 22,1 miljoen mensen in de VS, Japan en bepaalde Europese landen treffen in 2009 en gaat gepaard met een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit.

### **Over Percutane Coronaire Interventie (PCI)**

De term percutane coronaire interventie (soms PTCA, angioplastie of stenting genaamd) verwijst naar een aantal procedures die toegepast worden om vernauwingen of blokkades in de kransslagaders, die het hart van bloed voorzien, te behandelen. Veel patiënten die deze procedure ondergaan zullen eerder al een hartcatheterisatie (soms coronaire angiografie genoemd) ondergaan hebben om de toestand van de coronaire bloedvaten te controleren. Een andere optie is percutane coronaire interventie toepassen onmiddellijk na het diagnostisch angiogram. De meeste patiënten met angina pectoris kunnen aanzienlijk worden geholpen door coronaire stenting. Voor sommige patiënten met een zeer milde ziekte zijn stents niet vereist en is medicatie voldoende. Voor een klein aantal mensen is een bypass-operatie noodzakelijk. Bijna alle stent procedures worden succesvol afgerond in minder dan 2 uur. Onvermijdelijk zijn er risico's verbonden aan deze procedure en het is belangrijk dat patiënten deze risico's begrijpen alvorens de behandeling te aanvaarden.

Bron: <http://www.thecardiologist.co.uk/coronary.htm>

### **Over trombotische trombocytopenische purpura (TTP)**

TTP is een ziekte die verband houdt met de vorming van witte stolsels. De onderliggende afwijking bij TTP is de vorming van klontertjes van bloedplaatjes die kleine bloedvaten overal in het lichaam verstoppert, vooral de bloedvaten die de hersenen en de nieren bevoorraden. Het is aangetoond dat deze klontertjes van bloedplaatjes worden veroorzaakt door de aanwezigheid van grote bundels of strengen van geactiveerde vWF. Elk jaar worden in Europa en de Verenigde Staten ongeveer vier gevallen van TTP per miljoen inwoners gediagnosticeerd. Deze incidentie suggereert dat een toekenning als weesgeneesmiddel haalbaar moet zijn voor deze indicatie, wat een versnelde ontwikkeling en goedkeuring mogelijk zou maken. Er bestaat momenteel geen goedgekeurde geneesmiddelentherapie voor TTP en plasmavervanging is vandaag de enige beschikbare behandeling voor deze patiënten. Een plasmavervanging houdt in dat men het eigen plasma (de niet-cellulaire component van het bloed) verwijdert en door donorplasma vervangt. TTP blijft een aandoening met een uiterst hoge morbiditeit en mortaliteit, zelfs met een tijdige plasmavervanging, zodat er nog altijd een grote onbeantwoorde medische behoefte voor deze ziekte bestaat.

---

### **Over Ablynx [Euronext Brussels: ABLX] - <http://www.ablynx.com>**

Ablynx is een biofarmaceutische onderneming die zich toelegt op het onderzoek naar en de ontwikkeling van Nanobodies<sup>®</sup>, een nieuwe klasse van therapeutische proteïnen, op basis van fragmenten van enkel-domein antilichamen, voor diverse ernstige en levensbedreigende menselijke ziekten. Ablynx werd opgericht in 2001 in Gent en telt momenteel meer dan 200 werknemers. Ablynx sloot een succesvolle initiële beursintroductie (IPO) af op Euronext Brussels [ABLX] op 7 november 2007.

Ablynx ontwikkelt een portfolio van op Nanobody<sup>®</sup>-gebaseerde therapeutische programma's voor diverse belangrijke ziektegebieden, met inbegrip van ontstekingen, trombose, oncologie en de ziekte van Alzheimer. Nanobodies<sup>®</sup> werden gegenereerd tegen meer dan 100 verschillende ziektedoelwitten. Belangrijk is dat Nanobodies<sup>®</sup>, die van nature voorkomen bij lama's, een zeer hoge homologie hebben met mensen. Effectiviteitsgegevens werden bekomen in 25 *in vivo* modellen voor Nanobodies<sup>®</sup> voor een waaier van verschillende doelwitten.

Ablynx heeft een omvangrijke octrooipositie in het domein van Nanobodies<sup>®</sup> voor toepassingen in de gezondheidszorg en bezit de exclusieve en wereldwijde rechten op meer dan 50 families van toegekende octrooien en lopende octrooiaanvragen, met inbegrip van de "Hamers"-octrooien die de basisstructuur, de samenstelling, de aanmaak en het gebruik van Nanobodies<sup>®</sup> beschrijven.

Ablynx heeft lopende onderzoeksovereenkomsten en belangrijke samenwerkingsakkoorden met verscheidene grote farmaceutische bedrijven, waaronder Boehringer Ingelheim, Merck Serono, Novartis en Wyeth Pharmaceuticals. Ablynx bouwt een uiteenlopende en brede portfolio van therapeutische Nanobodies<sup>®</sup> uit, zowel via deze samenwerkingsovereenkomsten als via haar eigen interne onderzoeksprogramma's. Haar belangrijkste programma, ALX-0081, een nieuw anti-tromboticum dat intraveneus wordt toegediend, heeft het primaire eindpunt bereikt in een meervoudige dosis Fase Ib studie in patiënten die een PCI ondergaan. Voor ALX-0681, ook een nieuw anti-tromboticum dat subcutaan wordt toegediend, is een Fase I klinische studie in gezonde vrijwilligers opgestart. Ablynx heeft ALX-0141, een anti-RANKL Nanobody<sup>®</sup> voor botziekten, naar preklinische ontwikkeling gebracht.

Bovendien heeft Ablynx' partner Wyeth Pharmaceuticals een Fase I studie opgestart voor een anti-TNF-alfa Nanobody® in december 2008.

Nanobody® is een geregistreerde merknaam van Ablynx NV.

**Voor bijkomende informatie, gelieve contact op te nemen met:**

**College Hill Life Sciences voor internationale media:**

Sue Charles, Justine Lamond,  
Dr John McIntyre  
t: +44 (0)20 7866 7857  
e: [ablynx@collegehill.com](mailto:ablynx@collegehill.com)

**Ablynx:**

Dr Edwin Moses  
Chairman and CEO  
t: +32 (0)9 262 00 07  
m: +44 (0)7771 954 193 /  
+32 (0)473 39 50 68  
e: [edwin.moses@ablynx.com](mailto:edwin.moses@ablynx.com)

Eva-Lotta Allan  
Chief Business Officer  
t: +32 (0)9 262 00 75  
m: +32 (0)475 78 36 21 /  
+44 (0)7990 570 900  
e: [eva-lotta.allan@ablynx.com](mailto:eva-lotta.allan@ablynx.com)

*Bepaalde verklaringen, overtuigingen en meningen uitgedrukt in dit document zijn toekomstgericht en weerspiegelen de huidige verwachtingen en projecties van de Vennootschap of, naargelang het geval, de bestuurders van de Vennootschap, over toekomstige gebeurtenissen. Uit hun aard houden toekomstgerichte verklaringen een aantal risico's, onzekerheden en vooronderstellingen in die ertoe zouden kunnen leiden dat de werkelijke resultaten of gebeurtenissen wezenlijk verschillen van deze uitgedrukt of gesuggereerd door de toekomstgerichte verklaringen. Deze risico's, onzekerheden en vooronderstellingen zouden een nadelige invloed kunnen hebben op de uitkomst en de financiële gevolgen van de plannen en gebeurtenissen die hierin worden beschreven. Heel wat factoren, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, wijzigingen in de vraag, de concurrentie en de technologie, kunnen tot gevolg hebben dat werkelijke gebeurtenissen, prestaties of resultaten wezenlijk verschillen van enige geanticipeerde ontwikkeling. Toekomstgerichte verklaringen opgenomen in dit document aangaande tendensen of activiteiten uit het verleden mogen niet worden beschouwd als een verklaring dat dergelijke tendensen of activiteiten zich zullen voortzetten in de toekomst. Bijgevolg verklaart de Vennootschap uitdrukkelijk geen enkele verplichting of verbintenis op zich te nemen om enige update of herziening van enige toekomstgerichte verklaring opgenomen in dit document openbaar te maken ten gevolge van enige wijziging in de verwachtingen of enige wijziging in gebeurtenissen, voorwaarden, vooronderstellingen of omstandigheden waarop de toekomstgerichte verklaringen zijn gebaseerd. Noch de Vennootschap, noch haar raadgevers of vertegenwoordigers, noch enige moeder- of dochteronderneming of enige bedrijfsleider of werknemer daarvan, waarborgen dat de vooronderstellingen die aan de basis liggen van dergelijke toekomstgerichte verklaringen geen vergissingen bevatten, en geen van hen aanvaardt enige verantwoordelijkheid voor de toekomstige juistheid van de toekomstgerichte verklaringen opgenomen in dit document, of voor het zich daadwerkelijk voordoen van de voorspelde ontwikkelingen. U dient geen ongepast vertrouwen te stellen in toekomstgerichte verklaringen, die enkel gelden op datum van dit document.*