

Quartalsbericht für das erste Quartal 2017

Halle (Saale), Deutschland, 12. Mai 2017 – Probiodrug AG (Euronext Amsterdam: PBD), ein biopharmazeutisches Unternehmen, das neuartige therapeutische Lösungen zur Behandlung von Alzheimer entwickelt, gibt heute den Geschäftsbericht für den Zeitraum bis einschließlich 31. März 2017 in Form eines Interim-Management-Reports bekannt.

OPERATIVE HIGHLIGHTS

- Neue erfolgversprechende Ergebnisse aus pharmakologischen Studien mit PQ912 und PBD-C06 in Alzheimer (AD) – Tiermodellen und einer Bewertung neuer Biomarker in Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) von AD-Patienten präsentiert
- Aufwendungen und die entsprechende Liquidität im Einklang mit den Erwartungen des Managements
- Zum 31. März 2017 hat Probiodrug 18,7 Millionen € an liquiden Mitteln

NACHFOLGENDE HIGHLIGHTS

- *Last Patient Last Visit* (LPLV) in der SAPHIR-Studie erreicht
- Der Glutaminylcyclase (QC)-Inhibitor PQ912 zeigt positive Effekte in einem präklinischen Huntington Krankheitsmodell

Kommentar zum ersten Quartal von Dr. Konrad Glund, Chief Executive Officer von Probiodrug:

„Im ersten Quartal 2017 haben wir unsere Unternehmensstrategie erfolgreich weitergeführt. Der *Last Patient Last Visit* (LPLV) ist ein wichtiger Schritt zum Abschluss unserer ersten Patientenstudie mit PQ912. Die vielversprechenden Daten, die mit PQ912 und PBD-C06 in AD-Tiermodellen erzielt wurden, zeigen das Potenzial des pGlu-Abeta-Behandlungskonzepts. Positive Behandlungsergebnisse mit PQ912 in einem Huntington-Tiermodell schaffen die Voraussetzung, um PQ912 an Patienten mit Huntington'scher Erkrankung (HD), einer weiteren neurologischen Erkrankung, die auf fehlgefalteten Proteinen basiert, zu testen.“

OPERATIVE ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Update der Pipeline

Probiodrugs Entwicklungsansatz zielt auf die Senkung des Pyroglutamat-Abeta (pGlu-Abeta, auch N3pG Abeta) als therapeutische Strategie zur Bekämpfung der Alzheimer-Erkrankung ab. Dieses modifizierte Abeta wird mit der Entstehung und der Progression der Erkrankung in Verbindung gebracht, indem es die Bildung löslicher neurotoxischer Amyloid-Oligomere initiiert.

Probiodrug entwickelt proprietäre Produktkandidaten zur Senkung des toxischen pGlu-Abetas über zwei Wirkmechanismen: (i) die Hemmung der pGlu-Abeta-Bildung und (ii) der Verstärkung des Abbaus vorhandener pGlu-Abeta Moleküle im Gehirn.

Zu den innovativen Ansätzen von Probiodrug zählt die Entwicklung spezifischer Inhibitoren des Enzyms Glutaminylzyklase, das für die Bildung von pGlu-Abeta verantwortlich ist. Weiterhin entwickelt das Unternehmen einen monoklonalen Antikörper, der spezifisch an pGlu-Abeta bindet und dessen Abbau bewirkt.

Aktuell besteht die Pipeline von Probiodrug aus zwei niedermolekularen Inhibitoren des Enzyms Glutaminylzyklase, PQ912 und PQ1565, und einem monoklonalen Antikörper, PBD-C06, der pGlu-Abeta adressiert.

PQ912

Mit seinem führenden Produktkandidat PQ912 befindet sich Probiodrug in einer Phase-2a-klinischen Studie, die „SAPHIR“-Studie. In einer vorausgegangen Phase-1-Studie an gesunden jungen und älteren Probanden wurde gezeigt, dass PQ912 gut verträglich und sicher ist und eine hohe QC-Hemmung in der Spinalflüssigkeit nachgewiesen werden konnte.

PQ912 ist der erste QC-Inhibitor, der an Patienten getestet wird. Die Phase-2a-Studie ist eine randomisierte Doppelblindstudie, für die der Einschluss von insgesamt 110 Patienten mit Alzheimer im Frühstadium geplant ist. Die Studie wird unter Führung von international anerkannten Alzheimer-Experten in sieben europäischen Ländern an 21 Zentren, mit dem Alzheimer Center, VU Medical Center (VUmc), Amsterdam als Hauptzentrum durchgeführt. Das primäre Ziel dieser Studie ist die Prüfung der Sicherheit und Verträglichkeit von PQ912 im Vergleich zu Placebo über einen Behandlungszeitraum von drei Monaten. Zusätzlich wird eine Reihe exploratorischer Daten zum Wirkungsnachweis erhoben. Dazu zählen kognitive Tests, Hirn-Funktions-Messungen mittels EEG und funktionalem MRI; zudem werden in der Spinal-Flüssigkeit neue molekulare Biomarker bestimmt, die Auskunft über eine Wirkung von PQ912 auf die Pathologie der Erkrankung geben könnten.

Die Qualität der Studie wurde während der Durchführung anhand von verblindeten Daten evaluiert. Es wurden Erhebungen zu kognitiven Fähigkeiten, zu Mini-Mental-Status-Untersuchungen (MMSE) und zu spezifische neuropsychologische Tests (Cogstate) an jeweils 30 Patienten durchgeführt, um die Konsistenz und Zuverlässigkeit der Daten zu prüfen und gewährleisten. Erste verblindete Baseline-Ergebnisse zeigen, dass der durchschnittliche MMSE-Wert der 120 randomisierten Patienten bei 25,3 liegt, das Durchschnittsalter liegt bei 73 Jahre, die Geschlechterverteilung ist bei 64 weiblichen und 56 männlichen Patienten. Bislang erhaltene Ergebnisse zeigen eine geringe Variabilität und damit die hohe Qualität der verwendeten Bewertungsmethoden.

Die Rekrutierung war Mitte Dezember 2016 abgeschlossen. Insgesamt wurden 120 Patienten randomisiert, dies übertraf die im Studienprotokoll geplanten 110 Patienten. Die entblindeten Ergebnisse der SAPHIR-Studie werden im zweiten Quartal 2017 erwartet.

PBD-C06

PBD-C06 ist ein monoklonaler Antikörper, zurzeit in der präklinischen Entwicklung. PBD-C06 bindet an pGlu- Abeta, führt es einem Abbau zu und lässt die nicht-toxischen Formen von Abeta unberührt. PBD-C06 wurde erfolgreich humanisiert und de-immunisiert, um die Erkennung durch das endogene Immunsystem bei Patienten zu verhindern. Erstmals konnte mit PBD-C06 für einen anti-pGlu-Abeta Ansatz nicht nur eine Reduzierung der Plaques, sondern auch eine signifikante Verbesserung kognitiver Defizite in älteren Alzheimer-Mäusen nachgewiesen werden. Zudem gab es keine Hinweise auf erhöhte Mikroblutungen nach der Behandlung mit PBD-C06.

Die Entwicklung des Herstellungsprozesses dieses Moleküls ist im vollen Gange.

PQ1565

PQ1565 ist ein Glutaminylzyklase-Inhibitor, der sich zurzeit in der präklinischen Entwicklung befindet. Der Produktkandidat hat in präklinischen Studien attraktive wirkstoff-typische Eigenschaften gezeigt. Der GMP-Herstellungsprozess für dieses Molekül wird zurzeit implementiert.

Die nächsten Entwicklungsschritte sind in Vorbereitung und entsprechende Entscheidungen werden im Zusammenhang mit der Auswertung der SAPHIR-Studie getroffen.

Operatives Update

Neue erfolgversprechende Ergebnisse aus pharmakologischen Studien mit PQ912 und PBD C06 in Alzheimer (AD) – Tiermodellen und einer Bewertung neuer Biomarker in Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) von AD-Patienten präsentiert

Drei Updates über die Weiterentwicklung der Produktkandidaten und die Ergebnisse einer Biomarker-Forschungskooperation wurden auf der 13. *International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases (AD/PDTM 2017)* bekannt gegeben. Die Konferenz fand vom 29. März bis 2. April 2017 in Wien, Österreich, statt.

Programm

Präsentation

- | | |
|--|---|
| QC- Enzyme/CSF Biomarker
Kollaborator:
VUmed Center Amsterdam | <ul style="list-style-type: none">• Cerebrospinal fluid glutaminyl cyclase (QC) activity correlates with Alzheimer's disease biomarkers and inflammation molecules in AD patients• <i>In CSF from AD patients high correlation of QC activity with AD related biomarkers and inflammatory molecules were found</i> |
| QC-Inhibitor PQ912
Kollaborator:
Fraunhofer Institute, Halle (Saale), Germany | <ul style="list-style-type: none">• Glutaminyl cyclase inhibition by PQ912 in transgenic mice with Alzheimer-like pathology-translation to clinics• <i>Based on PKPD analysis in animal studies, a 50% inhibition of QC activity in the brain leads to a robust effect - an important translational guidance for therapeutic dosing in clinical studies</i> |
| Anti-pGlu-Abeta MAB/QC-I
Kollaborator:
Harvard, BWH, Boston, USA | <ul style="list-style-type: none">• Murine anti-pyroglutamate-3 Abeta MAB, 07/2a, spares cognition, reduces plaques, and, in combination with glutaminyl cyclase inhibitor PQ912, further improves efficacy• <i>Selective targeting of pGlu-Abeta with an IgG2a in tg mice is effective in lowering plaque pathology and improving cognition a combination of a QC-inhibitor and a pGlu-Abeta specific antibody showed superior efficacy</i> |

UNTERNEHMENSBERICHT

Finanzen

Im ersten Quartal 2017 zeigte sich eine Zunahme der Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen auf TEUR 2.268 im Vergleich zu TEUR 1.974 im ersten Quartal 2016, was in erster Linie die Kosten für die Phase-2-Studie (SAPHIR-Studie) von PQ912 widerspiegelt. Die allgemeinen Verwaltungskosten beliefen sich auf TEUR 507 gegenüber TEUR 597 im ersten Quartal 2016, das reflektiert mehr unterjährige Verschiebungen als tatsächliche Einsparungen. Im ersten Quartal 2017 hat das Unternehmen keine Einnahmen generiert, was ebenfalls im Einklang mit der Unternehmensplanung steht. Insgesamt ergab sich ein Verlust der Firma im ersten Quartal 2017 von TEUR 2,798, verglichen mit TEUR 2.596 im ersten Quartal 2016.

Die Aufwendungen entsprachen den Erwartungen des Vorstands.
Per 31. März 2017 hielt Probiodrug EUR 18,7 Millionen an liquiden Mitteln.

POST PERIOD UPDATE

Last Patient Last Visit (LPLV) in der SAPHIR-Studie erreicht

Am 7. April 2017 gab Probiodrug bekannt, dass *Last Patient Last Visit* (LPLV) für die derzeit laufende Phase-2a SAPHIR-Studie zur Untersuchung des QC-Inhibitors PQ912 bei Patienten mit frühen AD am 05. April 2017 erreicht war.

PQ912 zeigt positive Effekte in einem präklinischen Huntington Krankheitsmodell

Am 10. April 2017 veröffentlichte Probiodrug Ergebnisse einer präklinischen Studie, die auf Glutaminylcyclasen (QCs) in der Huntington Erkrankung (HD) abzielt, bekannt. Die Ergebnisse wurden auf der „12. Annual HD Therapeutics Conference“ der CHDI Foundation am 23. April 2017 in St. Julian's, Malta präsentiert. HD ist die häufigste erbliche neurodegenerative Erkrankung, bei der aufgrund einer Mutation die Poly-Glutamin-Aminosäuresequenz im Huntingtin-Protein (HTT) verlängert ist. Es gibt derzeit keine den Verlauf der Erkrankung modifizierende Therapie.

PQ912 verbesserte deutlich mehrere Merkmale dieser Erkrankung in einem gut charakterisierten BACHD-Mausmodell von HD. BACHD-Mäuse tragen das menschliche Gen für mutiertes HTT (mHTT). Sechs Wochen alte BACHD-Mäuse wurden, mit Beginn der ersten Anzeichen von Veränderungen für Verhalten, Stoffwechsel und Neuropathologie der Erkrankung, für 18 Wochen mit Futterpellets, die PQ912 enthielten, behandelt. Die 18-wöchige PQ912 Behandlung zeigte eine signifikante Reduktion (ca. 30%) des mHTT-Gehirnspiegels. Diese abgesenkten mHTT-Spiegel waren in der 24. Lebenswoche begleitet von einem reduzierten Niveau des Entzündungs- / Gliose-Markers GFAP-Protein, einer markanten Normalisierung der abnormen Körpergewichtszunahme und des Energiestoffwechsels sowie einer Normalisierung des Niveaus von mehreren mRNA's, die für HSPs in BACHD-Mäusen kodieren.

Die Daten wurden in Zusammenarbeit mit Stephan von Hörsten vom Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität (FAU), Erlangen, erstellt.

Einladung zu Probiodrugs ordentlichen Hauptversammlung am 13. Juni 2017

Am 3. Mai 2017 lud Probiodrug seine Shareholder zur ordentlichen Hauptversammlung am 13. Juni 2017, 11:00 Uhr (MEZ) in das Mercure Hotel MOA Berlin, Stephanstraße 41, 10559 Berlin, Deutschland ein. Die entsprechenden Unterlagen sind auf der Webseite des Unternehmens unter <http://www.probiodrug.de/investors/hauptversammlung-2017/> verfügbar.

Halle (Saale), 12. Mai 2017
Management Probiodrug