

Quartalsbericht für das dritte Quartal 2017

HALLE (SAALE), Deutschland, 30. November 2017 – Probiodrug AG (Euronext Amsterdam: PBD), ein biopharmazeutisches Unternehmen, das neuartige therapeutische Lösungen zur Behandlung von Alzheimer entwickelt, gibt heute seinen Geschäftsbericht für den Zeitraum bis einschließlich 30. September 2017 in Form eines Interim-Management-Reports bekannt.

OPERATIVE HIGHLIGHTS

- Einzigartiger Bindungsmodus des Anti-pGlu-Abeta-Antikörpers PBD-C06 von Probiodrug in einem *Peer Reviewed Journal* veröffentlicht
- Aufwendungen und korrespondierende Liquiditätsposition im Einklang mit den Erwartungen des Managements
- Zum 30. September 2017 hält Probiodrug 11,7 Millionen € an liquiden Mitteln, was die Firma durch 2018 finanziert

VORGÄNGE VON BESONDERER BEDEUTUNG NACH DEM BILANZSTICHTAG

- Phase 2b Kernprogramm von PQ912 initiiert und Details der weiteren Strategie skizziert
- Daten der Phase 2a SAPHIR Studie von Probiodrug wurde im November 2017 auf der CTAD in Boston, USA - dem Weltkongress für klinische Studienergebnisse in AD – präsentiert
- Veränderungen im Aufsichtsrat

Kommentar von Dr. Konrad Glund, Chief Executive Officer von Probiodrug, zu den Ergebnissen:

„Probiodrug arbeitet engagiert daran, sein hoch innovatives und differenziertes Konzept des Targetierens einer toxischen Abeta-Variante, pGlu-Abeta, zur Behandlung von AD mit PQ912, einem ‚*first-in-class*‘ niedermolekularen Glutaminyl-Cyclase-Inhibitor in Phase 2 und PBD-C06, ein pGlu-Abeta-spezifischer monoklonaler Antikörper in fortgeschrittener präklinischer Entwicklung, voranzubringen.

Die Ergebnisse der Phase 2a (SAPHIR) Studie von PQ912 liefern wichtige Anhaltspunkte für das Konzipieren eines Kernprogramms der Phase 2b, das in Europa und den USA durchgeführt werden soll. Die Vorbereitungen der europäischen Studie wurden eingeleitet. Parallel zur Initiierung der Phase 2b setzen wir die Pharma-Interaktionen fort.

PBD-C06, unser pGlu-Abeta spezifischer monoklonaler Antikörper, hat das Potenzial einer ‚*best in class*‘ Verbindung. Das Molekül bindet aggregiertes pGlu-Abeta mit hoher Affinität und Spezifität mit potentiell, verringerten Nebenwirkungen und Immunogenität. Wir haben kürzlich einen einzigartigen Bindungsmechanismus dieses Antikörpers gegen pGlu-Abeta publiziert, der die außergewöhnliche Affinität und Spezifität erklärt. Die Ergebnisse wurden mittels Kristallstrukturanalyse in Zusammenarbeit von Probiodrug mit akademischen Gruppen erhalten.“

OPERATIVER RÜCKBLICK

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) die Verstärkung des Abbaus vorhandener pGlu-Abeta Moleküle im Gehirn.

Zu den innovativen Ansätzen von Probiodrug zählt die Entwicklung spezifischer Inhibitoren des Enzyms Glutaminylzyklase (QC), 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 beschleunigt.

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

PQ912

Probiodrugs führender Produktkandidat, PQ912, ist ein hochspezifischer und potenter Inhibitor von QC, der therapeutische Effekte in Alzheimer (AD) Tiermodellen gezeigt hat. In einer Phase-1-Studie an gesunden jungen und älteren Freiwilligen wurde gezeigt, dass PQ912 gut verträglich und sicher ist, eine dosisabhängige QC-Hemmung in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) aufwies und in der höchsten Dosis eine Hemmung von etwa 90% zeigte.

PQ912 ist der erste QC-Inhibitor, der an Patienten geprüft wurde. Die Phase-2a-Studie war eine randomisierte Doppelblindstudie mit insgesamt 120 Alzheimer Patienten im Frühstadium. Die Studie wurde unter Führung von international anerkannten Alzheimer-Experten in sieben europäischen Ländern an 21 Zentren, mit dem Alzheimer Center, VU Medical Center (VUmc), Amsterdam, NL als Leitzentrum durchgeführt. Das primäre Ziel dieser Studie war die Prüfung der Sicherheit und Verträglichkeit von PQ912 im Vergleich zu Placebo über einen Behandlungszeitraum von drei Monaten an Patienten. Zusätzlich wurden eine Reihe exploratorischer Daten zum Wirkungsnachweis erhoben. Dazu zählen kognitive Tests, Hirn-Funktions-Messungen mittels EEG und funktionalem MRI; zudem wurden in der Spinal-Flüssigkeit neue molekulare Biomarker untersucht, die Auskunft über eine Wirkung von PQ912 auf die Pathologie der Erkrankung gaben, insbesondere die Wirkung auf synaptische Beeinträchtigungen, eine der sehr frühen pathologischen Veränderungen im Verlauf der Erkrankung. Die Daten der Phase 2a SAPHIR-Studie wurden von Prof. Philipp Scheltens, *Principal Investigator* dieser Studie, im November 2017 auf der CTAD in Boston, USA, präsentiert. Der Vortrag trug den Titel *“Phase 2a study results with the glutaminylcyclase inhibitor PQ912 in early Alzheimer’s Disease”*.

In der SAPHIR-Studie wurde eine hohe Dosis von PQ912, die eine 90% QC-Enzym-Hemmung im CSF in Phase 1 zeigte, verwendet, um 2 Dinge zu studieren:

- Frühe Hinweise auf mögliche Verträglichkeitsprobleme
- erste Wirksamkeitssignale, gemessen an Änderungen verschiedener sekundärer, exploratorischer Parametern, die sich in dem relativ kurzen Zeitfenster manifestieren.

In Bezug auf die primären Endpunkte gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der PQ912- und der Placebo-Gruppe bezüglich der Anzahl von Patienten mit unerwünschten (AE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE). Patienten im Behandlungsarm zeigten eine signifikant höhere Abbruchrate auf Grund von SAE- oder Grad-3-AE im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm und die Zahl der Patienten, bei denen Abweichungen von der randomisierten Behandlung zu verzeichnen waren, aus welchem Grund auch immer, war höher in der Behandlungsgruppe. In der Behandlungsgruppe wurden im Vergleich zur Placebogruppe vermehrt Hauteffekte und unerwünschte Ereignisse im Gastrointestinaltrakt gefunden. Diese traten vorwiegend in der ersten Hälfte der Behandlungsperiode auf. Eine vom Prüfarzt verordnete Reduktion der Dosis war im Behandlungs- und Placebo-Arm gleich häufig. Hinsichtlich der eingesetzten hohen Dosierung ist Probiodrug zuversichtlich, dass sich bei niedrigeren Dosierungen mit gleichfalls noch sehr hoher QC-Hemmung sowie einer langsameren Dosistitration das Medikament als sicher und gut verträglich für AD-Patienten erweisen wird.

In Bezug auf die sekundären exploratorischen Endpunkte zeigte PQ912 eine hohe Target-Belegung (QC-Hemmung), was die Daten aus Phase-1 an älteren gesunden Probanden mit mehr als 90% Hemmung bestätigte; es wurde eine signifikante Verbesserung in einem Test aus der Domäne des Kurzzeitgedächtnisses (one card back) beobachtet und es zeigte sich ein klarer Trend zur Verbesserung in einem weiteren Test aus der Aufmerksamkeits-Domäne. Auf der funktionellen, pharmakodynamischen Ebene wurde ein signifikant positiver Effekt im EEG in der Theta-Bande gefunden. Bei den exploratorischen Biomarkern in der Spinalflüssigkeit zeigten sich ermutigend positiv zu wertende Effekte auf synaptische und entzündliche Marker.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die genannten positiven Signale zur Wirksamkeit (a) die Hypothese von pGlu-Abeta als synaptotoxisches Agens als auch (b) das von Probiodrug verfolgte therapeutische Konzept stützen.

Die Studie ergab ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für PQ912 und lieferte wichtige Hinweise, wie man in der Entwicklung von PQ912 als krankheitsmodifizierendes Medikament für AD vorgehen sollte. Insgesamt machen die Ergebnisse das Programm sehr attraktiv für eine Weiterentwicklung. Der nächste Schritt ist das Kernprogramm Phase 2b, dessen Vorbereitung im Oktober 2017 begann.

Dieses Kernprogramm der Phase 2b wird aus zwei klinischen Studien bestehen, die in der Europäischen Union (EU) bzw. in den USA durchgeführt werden sollen. Die erste Phase-2b-Studie soll die Sicherheit und Wirksamkeit des optimalen Dosisbereichs von PQ912 bei frühen AD-Patienten untersuchen. Diese Studie baut auf der ausgezeichneten und effizienten Infrastruktur auf, die für die Phase-2a-SAPHIR-Studie etabliert wurde. Darüber hinaus basiert sie auf den wertvollen Ergebnissen der SAPHIR-Studie und wurde unter der Leitung internationaler KOL's im Bereich Alzheimer entwickelt. Prof. Philip Scheltens, MD PhD, Direktor des Alzheimer Center VU Universitätsklinik Amsterdam, NL, wird erneut als *Principal Investigator* und *Chairperson* für die in der EU durchgeführten Studie zur Verfügung stehen. Eine zweite komplementäre Studie befindet sich derzeit in der Planungsphase und soll in den USA durchgeführt werden und wird ebenfalls von einem renommierten *Principal Investigator* geleitet.

Probiodrug arbeitet auch an möglichen Kombinationstherapien. Hierzu wurden neue positive Ergebnisse in AD-Tiermodellen mit PQ912 und PBD-C06, allein und in Kombination, auf der 13. Internationalen Konferenz über Alzheimer- und Parkinson-Erkrankungen (AD / PD™ 2017), in Wien, Österreich, im März 2017, vorgestellt.

Probiodrug untersucht potenzielle zweite Indikationen für seine QC-Inhibitoren. PQ912 zeigte positive Effekte in einem präklinischen Huntington Krankheitsmodell (HD), die Daten dazu wurden auf der 12th Annual HD Therapeutics Conference der CHDI Foundation in Malta im April 2017 präsentiert. HD ist die häufigste erbliche neurodegenerative Erkrankung, bei der aufgrund einer Mutation eine Poly-Glutamin-Aminosäuresequenz in einem Protein namens Huntingtin (HTT) verlängert ist. Es gibt derzeit für diese Erkrankung keine Therapie, die in die Pathologie der Erkrankung therapeutisch eingreift. Im Tiermodell verbesserte PQ912 mehrere Parameter der Krankheit in einem gut charakterisierten HD-Tier-Modell. Die Mäuse tragen das menschliche Gen für mutiertes HTT (mHTT). Im Alter von sechs Wochen wurden, parallel mit dem Einsetzen erster Verhaltensänderungen, metabolische und neuropathologische Anzeichen der Erkrankung sichtbar. Die BACHD-Mäuse wurden 18 Wochen lang mit Futter-Pellets, die PQ912 enthielten, behandelt. Die 18-wöchige Behandlung mit PQ912 führte zu einer signifikanten Reduktion des mHTT-Levels im Gehirn (ca. 30%). Dieser abgesenkte mHTT-Spiegel ging mit einem reduzierten Niveau des Entzündungs-/Glia-Markers GFAP-Protein, einer markanten Normalisierung der abnormen Körpergewichtszunahme und des Energiestoffwechsels mehrerer mRNA-Niveaus, die für HSPs in BACHD-Mäusen kodieren, im Alter von 24 Wochen einher.

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 zusätzlich 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 AD-Mäusen nachgewiesen werden. Zudem gab es keine Hinweise auf erhöhte Mikroblutungen nach der Behandlung mit PBD-C06.

Für PBD-C06 wurde ein einzigartiger Bindungsmechanismus gezeigt, der im August 2017 im *Journal of Biological Chemistry* veröffentlicht wurde (*Piechotta et al., J. Biol. Chem. 2017, 292: 12713*).

PQ1565

PQ1565 ist ein QC-Inhibitor, der sich zurzeit in der präklinischen Entwicklung befindet. Der Produktkandidat hat in präklinischen Studien attraktive wirkstofftypische Eigenschaften gezeigt. Die Verbindung kann in regulatorische Toxikologie Studien gebracht werden.

UNTERNEHMENSBERICHT

Einzigartiger Bindungsmodus von PBD-C06 an pGlu-Abeta im August 2017 veröffentlicht

In diesen Studien wurden die Bindungseigenschaften einer murinen Version des führenden therapeutischen Antikörpers (PBD-C06) von Probiodrug gegen sein designiertes Ziel pGlu-Abeta auf molekularer Ebene unter

Anwendung von co-crystallization und X-ray structure analysiert. Die Studien zeigten einen einzigartigen Bindungsmodus von PBD-C06 zu pGlu-Abeta-Peptiden, von denen angenommen wird, dass sie das Impfen von synapto/ neurotoxischen Abeta-Oligomeren katalysieren, einem Hauptverursacher der Pathologie von AD. Darüber hinaus liefern die Daten eine Begründung für die hohe Zielspezifität von PBD-C06 und deuten auf eine geringe Bindung an Off-Targets wie unmodifizierte, weniger toxische Abeta-Peptide hin.

Diese Erkenntnisse zeigen eine differenzierende biologische Eigenschaft von PBD-C06 im Vergleich zu anderen Anti-Abeta-Antikörpern und unterstützen die weitere Entwicklung von PBD-C06.

Die Ergebnisse sind eine Zusammenarbeit zwischen Probiodrug, dem Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (IZI), Abteilung für Wirkstoffdesign und Targetvalidierung (IZI-MWT, Halle (S)) und einem Team um Dr. Milton T. Stubbs von der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (MLU) und wurden im *Journal of Biological Chemistry* (Piechotta et al., *J. Biol. Chem.* 2017 292: 12713) im August 2017 veröffentlicht.

Finanzen

Im dritten Quartal 2017 waren die Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen mit TEUR 1.127 niedriger als der entsprechende Aufwand für die Vergleichsperiode 2016 mit TEUR 1.776, was in erster Linie am Abschluss der Phase 2-Studie (SAPHIR-Studie) von PQ912 liegt. Entsprechend der Geschäftsplanung gingen die allgemeinen Verwaltungskosten mit TEUR 526 gegenüber TEUR 588 im dritten Quartal 2016 weiter zurück, was den Erwartungen des Unternehmens entspricht. Wie geplant hat die Gesellschaft im dritten Quartal 2017 keine Umsätze erzielt. Insgesamt beträgt der Verlust des Unternehmens im dritten Quartal 2017 TEUR 1.656 im Vergleich zu TEUR 2.383 im dritten Quartal 2016, hauptsächlich aufgrund von geringeren Forschungs- und Entwicklungskosten.

Der entsprechende Verlust für den Neun-Monats-Zeitraum vom 1. Januar bis zum 30. September 2017 beträgt TEUR 5.962, was signifikant niedriger ist als im Vergleichszeitraum 2016 (TEUR 8.427). Die Differenz von TEUR 2.465 ist im Wesentlichen auf eine erfolgreiche Beilegung einer potenziellen Steuerverbindlichkeit aus dem Geschäftsjahr 2004 (EUR 1,964k) nach Vereinbarung mit den zuständigen Behörden über die Körperschaft- und Gewerbesteueransprüche zurückzuführen.

Zum 30. September 2017 hält Probiodrug 11,7 Millionen € an liquiden Mitteln, die nach den derzeitigen Prognosen 2018 durchfinanzieren.

Die Ergebnisse entsprechen den Erwartungen des Vorstands.

VORGÄNGE VON BESONDERER BEDEUTUNG NACH DEM BERICHTSZEITRAUM

Probiodrug initiiert im Oktober 2017 ein Update seines Phase-2b-Kernprogramms von PQ912 und skizziert Details der weiteren Strategie

Probiodrug initiierte im Oktober 2017 die Vorbereitung des Phase-2b-Kernprogramms von PQ912. Dieses Phase-2b-Kernprogramm wird aus zwei klinischen Studien bestehen, die jeweils in der Europäischen Union (EU) und in den USA durchgeführt werden sollen.

In einer ersten Phase-2b-Studie soll die Sicherheit und Wirksamkeit des optimalen Dosisbereichs von PQ912 bei frühen AD-Patienten untersucht werden. Die Studie wird auf der ausgezeichneten und effizienten Infrastruktur aufbauen, die für die SAPHIR-Studie der Phase 2a etabliert wurde. Darüber hinaus basiert sie auf den wertvollen

Ergebnissen der SAPHIR-Studie und wurde unter Mithilfe internationaler *KOL`s* im Bereich Alzheimer entwickelt. Prof. Philip Scheltens, Direktor des Alzheimer Center VU University Medical Center Amsterdam wird erneut als *Principal Investigator* und Chairperson für diese Studie zur Verfügung stehen, welche in der EU durchgeführt werden soll.

Eine zweite ergänzende Studie befindet sich derzeit in der Planungsphase und soll in den USA durchgeführt werden und auch dort von einem renommierten *Principal Investigator* geleitet werden.

Probiodrug setzt parallel die Interaktion mit potenziellen Pharmapartnern fort, um eine oder mehrere Transaktionen rund um seine Pipeline abzusichern.

Prof. Philipp Scheltens, *Principal Investigator* der Phase-2a-SAPHIR-Studie, präsentierte die Daten dieser Studie auf der CTAD 2017 - dem Weltkongress für klinische Studienergebnisse zu Alzheimer - im November 2017 in Boston, USA

Prof. Dr. Philip Scheltens, MD, PhD, *Principal Investigator* der Studie, präsentierte im November 2017 während der *Late Breaking Oral Communications* auf der CTAD in Boston, USA. Der Vortrag trug den Titel "*Phase 2a study results with the glutaminy cyclase inhibitor PQ912 in early Alzheimer's Disease*".

Änderungen im Aufsichtsrat

Herr Kees Been hat aus persönlichen Gründen im November 2017 seine Vorstandsposition niedergelegt. Vorstand und Aufsichtsrat brachten ihre Dankbarkeit für Kees Beitrag und Unterstützung in den letzten zwei Jahren zum Ausdruck.

**Halle (Saale), 30. November 2017
Management Probiodrug**