

Bericht für das erste Quartal 2018

Halle (Saale), Deutschland, 15. Mai 2018 – Probiodrug AG (Euronext Amsterdam: PBD), ein biopharmazeutisches Unternehmen, das neuartige therapeutische Lösungen zur Behandlung von Alzheimer entwickelt, gibt heute den Bericht für das zum 31. März 2018 endende erste Quartal in Form eines Interim-Management-Reports bekannt.

OPERATIVE HIGHLIGHTS

- Präsentation eines neuen Behandlungskonzepts gegen Alzheimer basierend auf der Hemmung der Glutaminylzyklase auf dem 255. National Meeting & Exposition der American Chemical Society (ACS) in New Orleans, USA im März 2018
- Aufwendungen und die entsprechende Liquidität (EUR 9,3 Millionen zum 31. März 2018) entsprachen den Erwartungen des Managements
- Am 3. April 2018 (nach Ende der Berichtsperiode) wurde das detaillierte Studiendesign des PQ912 Phase 2b-Kernprogramm während der Konferenzschaltung zu den Ergebnissen des Geschäftsjahres 2017 vorgestellt
- Am 23. April 2018 (nach Ende der Berichtsperiode) gab Probiodrug bekannt, dass Dr. Ulrich Dauer ab dem 01. Mai 2018 neuer Chief Executive Officer ist. Dr. Konrad Glund und Dr. Hendrik Liebers haben mit Wirkung zum 30. April 2018 das Führungsteam verlassen, fungieren aber weiter als Berater der Firma

Dr. Ulrich Dauer, Chief Executive Officer von Probiodrug, kommentierte die Ergebnisse:

„Wir erleben eine spannende Zeit in der Entwicklung von Probiodrug. Wir sind sehr erfreut über die vielversprechenden Ergebnisse unserer Phase-2a-SAPHIR-Studie und werden unseren am weitesten fortgeschrittenen Wirkstoffkandidaten PQ912 fokussiert in Richtung Phase 2b Wirksamkeitsnachweis (Proof-of-Concept) weiterentwickeln.“

Auch die neuesten Richtlinienentwürfe der FDA und EMA für Alzheimer-Studien im frühen Entwicklungsstadium, die im Februar 2018 veröffentlicht wurden, spornen uns an. Die Entwicklungsstrategie des Phase 2b-Kernprogramms basiert bereits auf diesen Richtlinienentwürfen, wobei die europäische Studie für den Start final vorbereitet ist und sich die Studie in den USA in einer vorgeschrittenen Planungsphase befindet. Wir sind fest davon überzeugt, dass unser neuartiger therapeutischer Ansatz für eine krankheitsmodifizierende Behandlung der Alzheimer-Erkrankung das Potenzial hat, bei Patienten, die an dieser zerstörerischen Krankheit leiden, eine substantielle Verbesserung herbeizuführen.“

OPERATIVER RÜCKBLICK

Update der Pipeline

Probiodrugs Entwicklungsansatz zielt auf die Senkung des Pyroglutamat-Abetas (pGlu-Abeta, auch N3pG Abeta) als therapeutische Strategie zur Bekämpfung der Alzheimer-Erkrankung ab. Dieses modifizierte Abeta wird mit der Entstehung und dem Fortschreiten der Erkrankung in Verbindung

gebracht, da es die Bildung löslicher neurotoxischer Amyloid-Oligomere auslöst. Probiodrug entwickelt proprietäre Produktkandidaten zur Senkung des toxischen pGlu-Abeta-Gehalts 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

Vielversprechende Phase-2a-Ergebnisse

PQ912 ist der erste QC-Inhibitor, der an Alzheimer-Patienten untersucht wird.

Im Juni 2017 gab Probiodrug für die Phase-2a-SAPHIR-Studie positive Pharmakodynamik- und Wirksamkeitsdaten von PQ912 bekannt. Die randomisierte Doppelblindstudie schloss insgesamt 120 Alzheimer-Patienten im Frühstadium ein und übertraf damit die im Studienprotokoll geplanten 110 Patienten. Die Studie wurde unter Führung von international anerkannten Alzheimer-Experten in sieben europäischen Ländern an 21 Zentren durchgeführt. Leitzentrum war das Alzheimer Center am VU University Medical Center Amsterdam in den Niederlanden.

Die SAPHIR-Studie war die erste klinische Studie, die PQ912 bei Patienten mit frühem Alzheimer über einen Behandlungszeitraum von zwölf Wochen untersuchte. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Prüfung der Sicherheit und Verträglichkeit von PQ912 an Patienten im Vergleich zu Placebo über einen Behandlungszeitraum von drei Monaten. Zusätzlich wurden eine Reihe exploratorischer Daten zum Wirkungsnachweis erhoben. Dazu zählen kognitive Tests und Hirn-Funktions-Messungen mittels Elektroenzephalogramm (EEG) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI). Zudem wurden in der Zerebrospinalflüssigkeit (dem sogenannten Hirnwasser) neue molekulare Biomarker untersucht, die Auskunft über eine Wirkung von PQ912 auf die Pathologie der Erkrankung gaben, insbesondere die Wirkung auf die Beeinträchtigungen der Kontaktstellen zwischen den Nerven (der Synapsen), eine der sehr frühen pathologischen Veränderungen im Verlauf der Erkrankung.

Die höchste Dosis von 800 Milligramm zweimal täglich von PQ912, die in der Phase-1-Mehrfachdosis-Studie verwendet wurde, wurde in der Studie eingesetzt und zeigte eine hohe Target-Belegung (QC Hemmung), was die Daten aus der Phase 1 an älteren gesunden Probanden mit mehr als 90 Prozent Hemmung bestätigte. Ein Test zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses (one back test) zeigte zudem eine signifikante Verbesserung, in einem weiteren Test (detection test) war ein klarer Trend zur Verbesserung der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung zu erkennen. Auf der funktionellen, pharmakodynamischen Ebene wurde ein signifikant positiver Effekt im EEG auf die Theta-Bande gefunden. Bei den exploratorischen Biomarkern in der Zerebrospinalflüssigkeit zeigten sich ermutigende, positiv zu bewertende Effekte auf synaptische und entzündliche Marker. Im Hinblick auf die generelle Sicherheit warf PQ912 keine wesentlichen Bedenken auf. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der PQ912- und der Placebo-Gruppe bezüglich der

Anzahl von Patienten mit unerwünschten (adverse events, AE) und schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen (serious adverse events, SAE). Eine signifikant höhere Anzahl von Patienten im Vergleich zur Placebogruppe brach innerhalb der ersten Wochen die Behandlung mit PQ912 ab; klinisch relevante Unterschiede zeigten sich bei der Anzahl von Patienten mit Haut- und Magen-Darm-Effekten. Diese Ereignisse traten früh in der Studie auf und waren vollständig reversibel. Sicherheit und Verträglichkeit lassen sich mit großer Wahrscheinlichkeit durch eine niedrigere Dosis, die dennoch eine hohe Enzymhemmung aufweist, sowie ein langsames Titrationsregime verbessern. Zusammenfassend zeigte die Studie ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis von PQ912 und gibt wichtige Hinweise, wie die Entwicklung von PQ912 als krankheitsmodifizierendes Medikament gegen Alzheimer weiterentwickelt werden kann.

Detailliertes Studiendesign des Phase-2-Kernprogramms bekannt gegeben (nach Ende der Berichtsperiode)

Im Oktober 2017 gab Probiodrug die Initiierung des Phase-2b-Kernprogramms für PQ912 bekannt und erläuterte die Strategie. Das Phase-2b-Kernprogramm soll zwei komplementäre klinische *Proof-of-Concept*-Studien in Europa und den USA umfassen. Die Entwicklungsstrategie entspricht dem neuesten im Februar 2018 veröffentlichten FDA- und EMA-Richtlinienentwurf für frühe Alzheimer-Studien. Im April 2018 präsentierte Probiodrug das detaillierte Studiendesign des Phase-2b-Kernprogramms.

Das Phase-2b-Kernprogramm umfasst zwei klinischen Studien, die in der Europäischen Union (EU) bzw. in den USA durchgeführt werden sollen. In einer ersten Phase-2b-Studie soll die Sicherheit und Wirksamkeit des optimalen Dosisbereichs von PQ912 bei frühen Alzheimer-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 Anleitung internationaler Key Opinion Leader im Bereich Alzheimer konzipiert. Prof. Philip Scheltens, MD, PhD, Direktor des Alzheimer Centers am VU University Medical Center Amsterdam wird erneut als *Principle Investigator* und *Chairperson* für diese Studie zur Verfügung stehen, welche in der EU durchgeführt werden soll. Eine zweite komplementäre Studie befindet sich derzeit in der Planungsphase, soll in den USA durchgeführt und auch dort von einem renommierten *Principle Investigator* geleitet werden.

Kombinationstherapien

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 / PDTM 2017), in Wien, Österreich, vorgestellt.

Huntington-Krankheit

Probiodrug untersucht potenzielle Zweitindikationen für seine QC-Inhibitoren. PQ912 zeigte positive Effekte in einem präklinischen Huntington-Modell (HD); die Daten dazu wurden im April 2017 auf der 12th Annual HD Therapeutics Conference der CHDI Foundation in Malta 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 therapeutisch in die Pathologie der Erkrankung

eingreift. PQ912 verbesserte in dem gut charakterisierten BACHD Maus Modell für HD deutlich mehrere Parameter der Krankheit. BACHD Mäuse tragen das menschliche Gen für mutiertes HTT (mHTT). Im Alter von sechs Wochen werden, 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%). Diese abgesenkten mHTT-Spiegel gingen in 24 Wochen alten BACHD-Mäusen mit einem reduzierten Niveau des sauren Gliafaserproteins (glial fibrillary acidic protein, GFAP), einem Entzündungs-/Gliose-Marker, einer Normalisierung der abnormen Körpergewichtszunahme und des Energiestoffwechsels sowie mehrerer mRNA-Niveaus, die für HSPs kodieren, einher.

PBD-C06

PBD-C06 ist ein monoklonaler Antikörper, der sich zurzeit in der präklinischen Entwicklung befindet. PBD-C06 bindet selektiv an pGlu-Abeta und führt zu dessen Abbau während es die nicht-toxischen Formen von Abeta unberührt lässt. PBD-C06 wurde erfolgreich humanisiert und de-immunisiert, um die Erkennung durch das patienteneigene endogene Immunsystem zu verhindern. Zum ersten Mal konnte ein anti-pGlu-Abeta Ansatz mit PBD-C06 nicht nur eine Reduzierung von Abeta/der Plaques, sondern auch eine signifikante Verbesserung kognitiver Defizite in älteren AD-Mäusen zeigen. Zudem gab es keine Hinweise auf erhöhte Mikroblutungen nach der Behandlung mit PBD-C06.

Für PBD-C06 wurde ein einzigartiger Bindungsmechanismus nachgewiesen, 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 im präklinischen Stadium befindet. Der Produktkandidat hat in präklinischen Studien attraktive wirkstoffartige Eigenschaften gezeigt. Die Verbindung kann nun in regulatorische Toxikologie-Studien weiter untersucht werden.

Operatives Update

Im März 2018 hielt Probiodrug auf dem 255. National Meeting & Exposition der American Chemical Society (ACS), New Orleans, USA einen Vortrag mit dem Titel "***Inhibition of glutaminyl cyclase as a new concept for the treatment of Alzheimer's disease: PQ912, the first-in-class QC-inhibitor in clinical development for AD***".

In der Präsentation wurde der *first-in-class* niedermolekulare QC-Inhibitor PQ912 von Probiodrug vorgestellt, der aufgrund seines guten arzneistoffähnlichen Profils und eines umfassenden präklinischen *Proof-of-Concept*-Datenpakets für die weitere Entwicklung ausgewählt wurde und eine exzellente dosisabhängige Hirngängigkeit und Wirkungsspezifität am humanen Zielmolekül sowie ein attraktives therapeutisches Fenster zeigt. Die erste 3-monatige Studie an Patienten mit früher AD lieferte eine Reihe von positiven Ergebnissen zur Pharmakodynamik und Wirksamkeit, die alle das zugrundeliegende Konzept der QC-Inhibition unterstützen, das die Verbreitung von hochsynaptotoxischen Oligomeren reduziert und Leitlinien für die nächste Phase-2b-Studie liefert.

UNTERNEHMENSBERICHT

Finanzen

Das erste Quartal 2018 zeichnete sich durch Aufwendungen für Forschung und Entwicklung aus, die mit TEUR 1.026 deutlich niedriger lagen als im ersten Quartal 2017 mit TEUR 2.268. Die höheren Kosten im ersten Quartal 2017 resultierten aus der Phase-2a-Studie (SAPHIR) von PQ912, die im zweiten Quartal 2017 abgeschlossen wurde. Die allgemeinen Verwaltungskosten beliefen sich auf TEUR 513 und lagen auf dem Niveau des ersten Quartals 2017 (TEUR 507). Im ersten Quartal 2018 hat das Unternehmen planungsgemäß keine Einnahmen generiert. Entsprechend ergab sich insgesamt ein Verlust in der Berichtsperiode in Höhe von TEUR 1.511, verglichen mit TEUR 2.798 im ersten Quartal 2017.

Die Ergebnisse entsprechen den Erwartungen des Vorstands.

Per 31. März 2017 hielt Probiodrug EUR 9,3 Millionen an liquiden Mitteln.

UPDATE NACH ENDE DER BERICHTSPERIODE

Probiodrug ernannt Dr. Ulrich Dauer zum Chief Executive Officer

Am 23. April 2018 gab Probiodrug bekannt, dass mit Wirkung zum 1. Mai 2018 Dr. Ulrich Dauer zum Chief Executive Officer ernannt wird. Er arbeitet mit der langjährigen Chief Development Officer Dr. Inge Lues zusammen, die die Verantwortung für die Entwicklung der Pipeline von Probiodrug trägt. Dr. Konrad Glund, CEO und Mitbegründer der Gesellschaft, ist mit Wirkung zum 30. April 2018 in den Ruhestand getreten. Finanzvorstand Dr. Hendrik Liebers ist mit Wirkung zum 30. April 2018 in gegenseitigem Einvernehmen aus dem Vorstand ausgeschieden. Dr. Glund und Dr. Liebers unterstützen Probiodrug weiterhin beratend.

Detailliertes Studiendesign des Phase-2b-Kernprogramms von PQ912 während der Konferenzschaltung zu den Ergebnissen des Geschäftsjahres 2017 am 3. April 2018 vorgestellt

Das Entwicklungsprogramm der Phase-2b wird zwei klinische Studien umfassen; eine wird in Europa und eine in den USA durchgeführt. Die Studien sind komplementär aufgebaut; einige wesentliche Elemente des Designs sind identisch (z. B. Patientenpopulation, Einschlusskriterien usw.), andere sind verschieden wie etwa Behandlungsdauer, zusätzliche Endpunkte und die Durchführung einer Zwischenanalyse zur klinischen Rechtfertigung (Futility).

Die klinischen Endpunkte zur Wirksamkeit werden sensitive Messgrößen zur Erfassung von Einflüssen auf kognitive Leistungen und auf die Beherrschung von Alltagstätigkeiten sein. Beide Studien umfassen eine Dosistitration und / oder mehrere Dosierungen zur Erfassung der Wirksamkeit und Verträglichkeit und eignen sich für einen statistisch gesicherten Wirksamkeitsnachweis (*Proof-of-Concept*). Die Studien sind nach den neuesten regulatorischen Richtlinien der US-amerikanischen Behörde FDA (Entwurf) und der Europäischen Behörde EMA (beide Februar 2018) konzipiert. Probiodrug verfolgt einen schrittweisen klinischen Entwicklungsansatz mit einem aktuellen Fokus auf dem klinischen *Proof-of-Concept*. Er steht im Gegensatz zu einem in Alzheimerbereich oft verwendeten Vorgehen, bei dem - basierend allein auf Beeinflussung von nicht validierten Biomarkern in Phase-1b-Studien - gleich und unter Auslassung einer soliden Phase-2b/*Proof-of-*

Concept Studie in eine umfassende Phase 3 gesprungen wird. Um die Markteinführungszeit zu verkürzen, wird dabei das Risiko des Scheiterns in der umfassenden Phase-3 in Kauf genommen.

Die europäische Studie ist für einen Start final vorbereitet, während sich die Studie in den USA in einer vorgeschrittenen Planungsphase befindet.

Das Schlüssel-Design der Phase-2b-EU-Studie SAPHIR 2 baut auf den Ergebnissen der Phase-2a-Studie SAPHIR 1 auf. Ziel ist die Bewertung der Verträglichkeit und Wirksamkeit in zwei Stufen: Stufe 1 (3 Monate) konzentriert sich auf Verträglichkeit, gefolgt von Stufe 2 mit Wirksamkeit als primären Endpunkt für eine Gesamtbehandlungsdauer von mindestens 9 Monaten.

- Die Zielpopulation sind Patienten mit früher Alzheimer-Erkrankung wie in SAPHIR 1; die diagnostischen Einschlusskriterien werden durch die Spiegel an Abeta und Phospho-tau in der Zerebrospinalflüssigkeit definiert.
- Die verwendete Neuro-Psychologische Testbatterie (NTB) ist identisch mit der, welche in der Phase-2a-Studie angewandt wurde. Die Stichprobengröße von 250 Patienten, die in die Studie randomisiert werden, ist auf der Basis einer extrapolierten Effektgröße für die NTB berechnet, die in der SAPHIR-Studie von PQ912 positiv beeinflusst wurden. Die Progression der extrapolierten Placebogruppe aus SAPHIR 1 deckte sich sehr gut mit der Steigung für die Kontrollgruppen aus vier verschiedenen historischen Datensätzen von mehr als 300 Patienten (Fa Cogstate) .
- Die sekundären Endpunkte sind die vollständige NTB und der *Amsterdam Instrumental Activity des Daily Living Fragebogen*, das EEG und der synaptische Marker Neurogranin sowie der Entzündungsmarker YLK-40, die beide durch PQ912 in der SAPHIR-1-Studie reduziert wurden.
- Das Netzwerk an Prüfärzten sowie das-Kernteam der *Clinical contract organization (CRO)* werden identisch mit der Phase-2a-Studie sein, weitere Länder und Standorte werden hinzugefügt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das innovative Design der EU-Studie eine ausreichend lange Behandlungsdauer vorsieht, um prädiktive kognitive Auswertungen zu ermöglichen und über eine optimale Dosis zu informieren.

Einladung zu Probiodrugs ordentlicher Hauptversammlung am 21. Juni 2018

Am 9. Mai 2018 lud Probiodrug seine Aktionäre zur ordentlichen Hauptversammlung am 21. Juni 2018, 11:00 Uhr (MEZ) in das Leonardo Royal Hotel Berlin Alexanderplatz, Otto-Braun-Straße 90, 10249 Berlin, Deutschland ein.

Die entsprechenden Unterlagen sind auf der Webseite des Unternehmens unter <http://www.probiodrug.de/investors/hauptversammlung-2018/> abrufbar.

Halle (Saale), 15. Mai 2018
Management Probiodrug