

*Interview met ceo Thomas Lienard
van Bone Therapeutics*

'De voorbije maanden heeft Bone een enorme sprong gemaakt'

HET IS NIET AL Vlaams wat de klok slaat in biotech. De Waalse biotechpioniers van Bone Therapeutics werken al twaalf jaar aan revolutionaire oplossingen voor botproblemen. Maar pioniers hebben het niet altijd onder de markt. Bone kwam in 2015 naar de beurs tegen 16 euro, bereikte een top van 21 euro, maar dook dan op heel korte tijd naar 6 euro. Dat had niets te maken met de onderzoeken, maar met een ongelukkige samenloop van omstandigheden die beleggers op de loop doen gaan. Zoals een ceo die plots vertrekt.

Zijn vervanger vond Bone Therapeutics intern, bij Thomas Lienard, de toenmalige chief Business Officer. De man realiseerde bij Bone ondertussen al enkele grote mijlpalen. In Gosselies bij Charleroi bouwde hij een state of the art productiefaciliteit mee uit. Daarin kan Bone van menselijke stamcellen van één enkele donor tot 100.000 dosissen botvormende cellen produceren. "Dat is voor Bone Therapeutics even belangrijke als een paar doorbraken in klinisch onderzoek," zegt Thomas Lienard in quasi perfect Nederlands.

Bone Therapeutics kwam de voorbije maanden nog twee keer met heel positief nieuws. Op 14 september met positieve fase IIA resultaten voor een middel voor de

behandeling van vertraagd helende botbreuken. En op 17 oktober verraste Bone Therapeutics iedereen met positieve resultaten voor een middel tegen knieartrose. Dat stuwde de koers plots tientallen procenten hoger. Toch vindt Lienard dat de markt Bone nog onderschat.

VFB *Hoe verklaart u de moeilijke koersevolutie sinds de beursgang?*

LIENARD Het jaar dat Bone naar de beurs trok was een superjaar voor biotechaandelen. Onze introductiekoers van 16 ging snel naar 21 euro, waarna ze stabiliseerde rond de 19. De lock up periode (de periode waarin de aandeelhouders van voor de beursgang niet mogen verkopen, red.) eindigde in augustus 2016. Toen begon de koers te dalen. Onder meer omdat een fonds van de ULB fors verkocht omdat het op het einde van zijn termijn kwam en ophield te bestaan. Daarbovenop nam de toenmalige ceo en oprichter Enrico Bastianelli onverwacht ontslag om persoonlijke redenen. Beleggers dachten door die combinatie van de dalende koers en het ontslag allicht dat er iets mis was met het bedrijf, maar niets was minder waar. Onze klinische programma's hebben een goede vooruitgang geboekt en we vorderen meer en meer naar

© Lieven Van Assche / Jdphotoagency

de commerciële en productiefase. We wisten ook een grote partner te strikken voor de ontwikkeling van één van onze producten in Japan. Ondertussen hebben we ons ook behoorlijk versterkt met onder meer Jean Stéphenne als voorzitter aan te trekken. (Jean Stéphenne bouwde de vaccin-divisie van farmareus Glaxo SmithKline in België tot een entiteit met 8.000 mensen). Het is een grote troef om zo'n man met een enorme schat aan ervaring achter ons te hebben.

VFB *U kon zijn vertrek goed opvangen?*

“We hebben voortaan een unieke productiecapaciteit voor revolutionaire celtherapie.”



LIENARD Die technologie zit in het bedrijf en is uiteraard gepatenteerd. Overigens is het niet meneer Bastianelli die de celtherapie voor botvormende cellen ontwikkelde, maar zijn echtgenote. Zij ligt aan de wetenschappelijke basis, maar is ook niet meer bij Bone. Op zich is dat niet abnormaal. Elk bedrijf gaat door verschillende fases. Ook wij gaan meer en meer naar de commerciële en productiefase. Ondertussen lopen onze klinische programma's.

Ondertussen hebben we ons behoorlijk versterkt met onder meer Jean Stéphenne

als voorzitter. Het is een grote troef om zo'n man achter ons te hebben.

VFB *Nog even terug naar de periode voor de beursgang: hoe is Bone Therapeutics ontstaan?*

LIENARD Bone Therapeutics is een spin-off van de ULB en opgericht in 2006. Daar is het initiële onderzoek voor ons eerste product PREOB gebeurd. We konden dat verder ontwikkelen dankzij een aantal investeerders zoals het Waalse investeringsfonds, een paar vermogende families en het Theodorus durfkapitaalfonds van de

ULB. Vervolgens hebben we in 2015 met onze beursgang in Brussel en Parijs 37 miljoen euro opgehaald. Ondertussen werken er 100 mensen bij Bone.

VFB *Wat is de kerntechnologie van Bone Therapeutics?*

LIENARD De basistechnologie van Bone Therapeutics is menselijke stamcellen zo differentiëren dat het botvormende cellen worden. Met differentiëren bedoelen we dat we de cel als het ware duwen om bot te vormen en geen vet te worden of kraakbeen bijvoorbeeld. Door een zelf ontwikkeld re-



Patiënten zijn op zoek naar nieuwe oplossingen omdat er nu geen goede behandeling bestaat.

botvormende cellen. Op de autologe manier nemen we een stamcel van de patiënt zelf waarmee later ook alleen de patiënt zelf wordt behandeld.

Ons volgend product dat de naam ALLOB draagt is allogene. Dat wil zeggen dat de stamcellen van een gezonde donor komen. Het grote voordeel is dat we met een afname van een enkele donor celtherapieproducten op een veel grotere schaal kunnen produceren.

Bij een autoloog product moet je dus telkens beenmerg van de patiënt zelf gebruiken. Dat is minder interessant omdat er twee medische interventies nodig zijn, een om de cellen af te nemen en een om ze toe te dienen. Bovendien kun je dat niet opschalen, want je kan telkens maar één patiënt behandelen. In zeker zin is dat de haute couture van de celtherapie. Uniek, maar heel duur. Ons allogene product ALLOB is veel efficiënter om te maken en werkt evengoed. Het produceert evengoed botvormende cellen, maar de stamcellen komen van een gezonde donor. Dat proces kunnen we wel opschalen. Met die cellen kunnen we heel veel dosissen produceren voor veel verschillende patiënten. Commercieel en productiegewijs is dat dus een heel ander verhaal dan ons autoloog product PREOB.

VFB Zijn er nog voordelen aan zo'n allogene product?

LIENARD Ja, in die zin dat het ook een kant en klaar product is voor artsen om te gebruiken. Kort uitgelegd, wij nemen beenmerg van een gezonde donor, ontwikkelen daarmee verschillende dosissen botvormende cellen en die vriezen we in. Artsen hebben die vervolgens maar te ontdooien wanneer ze deze nodig hebben. Daarmee kunnen we veel meer patiënten bereiken en behandelen.

VFB Hebt u nog vorderingen gemaakt in de nieuwe productiesite hier in Gosselies?

LIENARD Ja, we hebben nog grote vooruitgang geboekt in het optimaal produceren van ALLOB dosissen. Beleggers focussen meestal op klinische resultaten, maar dat is niet genoeg. Je kunt een uiterst efficiënt en veilig product ontwikkelen. Als je dat niet rendabel kunt produceren, vervoeren en opslaan zal niemand daar iets aan hebben. In de celtherapie zie je dat goede producten met goede klinische resultaten toch commercieel floppen door productieproblemen. Een goed voorbeeld was Chondrocelect van Tigenix. Dat was een heel goed autoloog celtherapieproduct, dat een marktvergunning kreeg. Maar het was te moeilijk om te commercialiseren. Doordat het autoloog was, was het omslachtig en

cept van groeifactoren en geoptimaliseerde kweektechnieken kunnen we de cellen op de juiste manier in grote hoeveelheden in celcultuur doen groeien. Die botvormende cellen kunnen we vervolgens lokaal injecteren, bijvoorbeeld in een breuk.

VFB Is de productportefeuille ondertussen uitgebreid?

LIENARD In de eerste jaren werkten we dus enkel met PREOB. Dat is een zogenaamd autoloog product waarbij we beenmerg van de patiënt zelf nemen en daar cellen mee kweken. Ondertussen hebben we ook een allogene product ontwikkeld. Dat wil zeggen dat we beenmerg van een enkele gezonde donor gebruiken voor de celkweek.

VFB Wat is precies het verschil tussen autoloog en allogene?

LIENARD Bij ons is de basis dus een stamcel uit het beenmerg laten differentiëren tot

"Knieartrose komt veel voor. In België hebben 400.000 mensen er last van en wereldwijd 250 miljoen mensen. De totale markt is goed voor 2,1 miljard dollar per jaar."

duur. Eerst was er een ingreep nodig om wat kraakbeen van de knie te nemen, dan werden de cellen in het labo behandeld en dan moest het nog eens teruggeplaatst worden.

Maar wij focussen niet alleen op klinische successen of een publicatie in The Lancet of andere medische toptijdschriften. Wij willen met onze producten zoveel mogelijk patiënten helpen. Daarom hebben we zo veel tijd gestoken in de optimalisatie van ons productieproces.

VFB Wat heeft u precies geoptimaliseerd?

LIENARD We hebben het rendement van de productie opgekrakt waardoor we nu met het beenmerg van een enkele donor 100.000 dosissen kunnen produceren. Vroeger was dat slechts een tiental dosissen per donor. Onze productie is ook constanter met minder verschillen tussen de dosissen omdat we vanuit materiaal van één donor vertrekken. Een tweede belangrijke ontwikkeling is de cryopreservatie, de bevriezing van de cellen. De finale dosissen vriezen we in waardoor ze makkelijker te transporteren en op te slaan zijn. Ons productieproces is dus al volledig ingericht op een zo gebruiksvriendelijk mogelijk product te maken. We wilden dat ook zo vlug mogelijk ontwikkelen om het meteen in de volgende klinische studies mee te nemen. Het is cruciaal dat de producten die in de klinische studies getest worden hetzelfde productieproces volgen als dat waarmee je het product wil commercialiseren. Dit vergemakkelijkt de klinische studies en de discussies met regelgevende instanties.

VFB Wordt het belang van die optimale productie bij celtherapie onderschat door beleggers?

LIENARD Zeker. De rendabiliteit van de productie en de cryopreservatie zijn in zekere zin zelfs belangrijker dan de klinische resultaten. Ze zijn alleen minder sexy en investeerders beschouwen ze als vanzelfsprekend. Maar om commercieel succesvol te zijn, zijn ze even onontbeerlijk als goede klinische resultaten. Investeerders die echt thuis zijn in de celtherapie hechten er wel belang aan. De eerste vragen die zij ons stellen gaan over ons productieproces, hoe we onze producten opslaan en vervoeren en wat dat allemaal kost.

VFB Dan nu naar de praktijk. Voor welke patiënten ontwikkelt u de ALLOB-producten?

LIENARD We mikken op twee indicaties. De eerste is vertraagd helende breuken. Gewone botbreuken genezen normaal gezien binnen de drie maanden. Soms duurt dat langer en daarvoor bestaat momenteel



"De koers zakte snel. Een fonds van de ULB verkocht aandelen omdat het ophield te bestaan. En oprichter Enrico Bastianelli nam onverwacht ontslag."

geen behandeling. Als een orthopedist na drie maanden vaststelt dat een breuk niet geneest kan de patiënt alleen bang afwachten. Ofwel geneest de breuk na verloop van tijd toch ofwel blijft ze permanent gebroken. Dan is een zware en risicovolle operatie nodig om de stukken bot aan elkaar vast te hechten, mogelijk met een bottransplantatie, in de hoop de breuk zo te genezen. Dan volgt dan een lange revalidatie en het succes is niet altijd gegarandeerd. In het slechtste geval kan een breuk die niet wil genezen leiden tot amputatie.

VFB Hoe kan ALLOB dat verhelpen?

LIENARD De botvormende cellen worden lokaal geïnjecteerd in de slecht helende breuk binnen drie tot zeven maanden nadat die is ontstaan. De geïnjecteerde cellen gaan niet enkel bot aanmaken op de plaats van de breuk maar ze gaan ook de botcellen van de patiënt zelf terug activeren om bot te vormen.

Een maand geleden kregen we goede finale resultaten van de fase IIA-studie, gebaseerd op radiologische en klinische evalua-

ties. Beide waren goed. Bij de radiologische geeft een onafhankelijke radioloog een score aan de genezing van de breuk. Als bewijs van werking moesten ze een verbetering zien van tenminste twee punten tegenover de breuk voor de injectie. Gemiddeld zagen ze bij de patiënten met ALLOB-injecties een verbetering van 3,84, bijna het dubbele. De klinische resultaten gingen over algemene lichamelijke klachten en symptomen. Het algemeen ziektebeeld moest minstens 25 procent verbetering tonen. Gemiddeld vertoonden de patiënten met ALLOB een verbetering van 48 procent. De pijnscores verminderden ook aanzienlijk. De studie besloeg 21 patiënten die we zes maanden hebben opgevolgd.

VFB Wat is de volgende stap?

LIENARD We bereiden nu fase IIB voor en zullen er in de tweede helft van 2019 een aanvraag voor indienen. Hopelijk starten we drie maanden later. We zullen de patiënten ook zes maanden opvolgen en ik vermoed dat de rekrutering een jaar zal duren. Het grote verschil met fase IIA is dat er een controlegroep bijkomt. In de IIA-studie kregen alle patiënten ALLOB, dus weet je niet wat gebeurd zou zijn zonder de injecties.

VFB Wanneer kunnen we het op de markt verwachten?

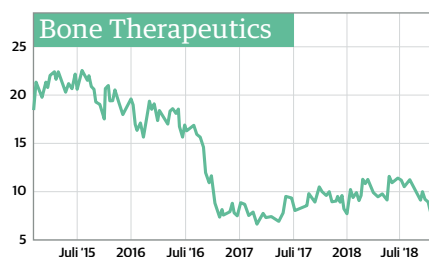
LIENARD Daar is moeilijk een tijdstip op te plakken. Na IIB moeten we nog fase III uitvoeren. Die is wel gelijkaardig, maar we zullen ze eerst moeten afronden.

VFB Hoeveel patiënten zijn er met die aandoening van moeilijk helende breuken? Komt Bone met ALLOB niet in het vaarwater van chirurgen/orthopedisten?

LIENARD Volgens schattingen zijn er wereldwijd jaarlijks 700.000 mensen met vertraagd helende breuken. Zoals ik zei, is er nog geen behandeling voor op de markt.

Orthopedisten zijn blij met ons middel. Zij zien hun patiënten niet graag na enkele maanden terugkomen met de klachten dat hun breuk niet geneest. In die gevallen kunnen ze alleen afwachten tot definitief vastgesteld wordt dat de breuk niet aan elkaar zal groeien. Dan moeten ze een uiterst zware risicovolle operatie uitvoeren met een reële kans op mislukking of complicaties zoals zware infecties. Dat wil geen enkele arts. Ons product helpt hen dat probleem te vermijden. Bovendien is voor onze therapie maar een kleine injectie

nodig om ALLOB te toe te dienen. Dat is een eenvoudige ingreep, waarvan de artsen er op een dag meerdere kunnen doen



wat voor hen ook commercieel interessant is.

VFB Op welke andere indicatie mikt Bone nog met ALLOB?

LIENARD Vertebrale fusie: dat is een procedure bij patiënten met tussenwervelp Problemen, zoals een hernia. Hierbij verwijderen de chirurgen de vervormde tussenwervel en laten ze de twee wervels aan elkaar groeien. Dat is een courante procedure. In de VS en de EU alleen al zijn er 500.000 per jaar. Ze plaatsen dan een kleine kooi die gevuld kan zijn met o.a. cal-

Analisten over Bone Therapeutics (9,81 euro)

Huidige marktkapitalisatie 75 miljoen euro

Kepler | Hold | koersdoel 10,5 euro

DE ANALIST VAN KEPLER Chevreux is positief over de goede fase II-resultaten van JTA-004, het geneesmiddel van Bone voor knieartrose. JTA-004 is aanverwant aan de bestaande behandelingen tegen kraakbeenafbraak in de knie, die allemaal op basis van hyaluronzuur gemaakt zijn. Bone heeft daar een eigen mengeling voor ontwikkeld en gepatenteerd. Nu is het uitkijken naar de fase III-studie waarvoor Bone 600 patiënten moet rekruteren. De grootste uitdaging volgens Kepler voor JTA-004 betreft de terugbetaling. Artroseproducten op basis van hyaluronzuur genieten steeds minder terugbetaling van verschillende overheden. En het is ook bij artsen niet onomstreden. Om JTA-004 succesvol op de markt te positioneren, zal Bone met sterke partners moeten samenwerken.

Over het allogene product ALLOB is het Franse beurshuis optimistischer dankzij de positieve fase IIA-resultaten van 14 september. De resultaten toonden positieve effecten op breuken die moeilijk genezen, vertraagd helende breuken in jargon. De Kepler-analist benadrukt dat Bone zijn patiënten rekrutering voor deze studie vroegtijdig is mogen stoppen omdat er al voldoende bewijzen waren voor de werking van ALLOB. Oorspronkelijk plande Bone 35 patiënten te rekruteren, maar het kon voldoende resultaten voorleggen met slechts 21 patiënten. Na aanleiding van de positieve fase IIA voor ALLOB verhoogde de analist het koersdoel van 9 naar 10,5 euro alsook zijn inschatting van de slaagkansen voor het allogene product.

Bryan Garnier | Buy | koersdoel 17 euro

HET FRANSE BRYAN GARNIER onthaalde eveneens met veel enthousiasme de positieve resultaten van JTA-004. De analist denkt echter dat Bone al voor de fase 3-studie zal moeten samenwerken met een partner. Het artsenpubliek voor JTA is immers anders dan dat waar Bone mee samenwerkt voor PREOB en ALLOB. Bryan Garnier sluit zelfs een deal met Sanofi niet uit. Sanofi is de huidige marktleider in de behandeling voor knieartrose met zijn geneesmiddel Synvisc One. In dat laatste scenario denkt de analist dat Bone 100 tot 150 miljoen euro aan een deal kan verdienen, plus royalty's op de toekomstige verkoop. Daarmee zou Bone in een klap financiering voor jaren binnenhalen. Zo kan het Waalse biotechbedrijf zich volledig focussen op de ontwikkeling van zijn kernactiviteiten, met name de celtherapieën ALLOB en PREOB.

Ook de fase IIA-resultaten van ALLOB zijn volgens de analist van Bryan Garnier een belangrijke mijlpaal. Het Franse beurshuis belicht de efficiëntieverhoging van de productieproces en de cryopreservatie van de geproduceerde cellen. Niet alleen kan Bone meer dosissen van een enkele donor produceren, de bevroering van de cellen zorgt voor efficiënte opslag en vervoer. Volgens de analist zijn dat cruciale voorwaarden voor de kostenefficiëntie en het commerciële succes van ALLOB.

KBC Securities | Buy | koersdoel 14 euro

KBCS ZIET HET KNEIARTROSEPRODUCT JTA-004 als een welkome aanvulling op de

celtherapieën van Bone. Het kan nog drie tot vier jaar duren voordat het sterproduct ALLOB op de markt komt. JTA-004 is daarentegen een eenvoudig te maken en efficiënt product waar al een markt voor bestaat. De weg naar die markt zal daardoor minder hobbelig en sneller zijn dan voor ALLOB en PREOB. Na de aankondiging van de resultaten van JTA-004 verhoogden de analisten van KBC hun koersdoel van 11 naar 14 euro. In dat koersdoel rekenen ze 2 euro voor JTA-004.

KBCS kijkt ook al vooruit naar de fase III-resultaten van PREOB. Dat is het middel van Bone om afstervende heupkoppen te behandelen. Die resultaten worden eind dit jaar verwacht. Afgaand op de goede resultaten in fase II, gaan de analisten uit van een goede uitkomst voor fase III. Het verwachte succes van PREOB is goed voor 3,5 euro in het koersdoel van KBCS.

In de positieve fase IIA-resultaten van ALLOB bij vertraagd helende breuken zien de analisten een voorbode voor een goede fase IIB-studie. Die zal Bone later dan gepland aanvragen, de tweede helft van 2019 in plaats van dit jaar, omdat het bedrijf zijn productieproces voor ALLOB heeft veranderd. Bone heeft zijn productievolume voor ALLOB aanzienlijk verhoogd. Voordien kon het van een donor slechts 10 dosissen botvormende cellen produceren. In het nieuw productieproces is dat verhoogd naar 100.000 dosissen per donor. Een grote troef aldus het Belgische beurshuis.

KBCS moedigt eveneens de versterking van de raad van bestuur aan, onder meer met de komst van Jean Stéphenne. De man die de vaccin-afdeling van Glaxosmithkline (GSK) op de kaart zette. GSK is in Wallonië een van de grootste werkgevers.

ciumzouten tussen de twee wervels om zo een botbrug van de ene naar de andere te doen groeien. Om dat proces te bevorderen mengen wij onze botvormende cellen in die kooi om een de kans tot brugvorming te verhogen.

VFB *Wat zijn de resultaten tot nu toe?*

LIENARD We zitten in de fase IIA-studie. Daarin hebben we 15 patiënten gedurende 12 maanden na behandeling met ALLOB opgevolgd. De interimresultaten vorig jaar waren goed, zowel klinisch als radiologisch. Geen enkele patiënt had nog mobiliteit tussen de twee wervels, wat goed is. Bij 9 van de 15 toonden de scans een botbrug. Nu wachten we op de finale resultaten die midden volgend jaar uit zullen komen.

VFB *Half oktober verraste Bone de markt met een toevallige ontdekking voor knieartrose. Wat was daar toevallig aan?*

LIENARD Het was natuurlijk geen toevallige ontdekking. Ons product JTA-004 was al in ontwikkeling sinds onze beursgang. De klinische studie liep, maar we hebben gewacht met onze communicatie tot we iets konden melden. Dat was nu het geval met meteen sterke resultaten.

VFB *Dat product heeft de code-naam JTA-004. Hoe werkt het?*

LIENARD Het is geen product op basis van cellen zoals ALLOB en PREOB, maar het dient wel voor orthopedische problemen. Het is een viscosupplement voor artrose in de knie. Dus voor knieën met beschadigd of afgenomen kraakbeen. Een van de bestaande behandelingen bestaat uit injecties van viscosupplementen in de knie. De basisgrondstof is hyaluronzuur, een natuurlijk voorkomend smeermiddel in gewrichten zoals de knie. De huidige producten bestaan enkel uit hyaluronzuur of zijn mengelingen met andere stoffen, bijvoorbeeld steroïden. De huidige marktleider is Synvisc One van Sanofi. Wij hebben een unieke samenstelling ontwikkeld met proteïnen en een ontstekingsremmer, naast hyaluronzuur. In preklinische studies zagen we al ontstekingsremmende effecten en een verbetering van de viscositeit van het gewricht.

VFB *Waren de resultaten van vier weken terug van een klinische studie?*

LIENARD Ja. We hebben een fase II-studie gedaan met vier patiëntengroepen. Een

“De botvormende cellen worden lokaal geïnjecteerd in de slecht helende breuk. Een maand geleden kregen we goede finale resultaten van de fase IIA-studie.”



© Lieve Van Assche / Aphotography

“Bij een autoloog product moet je telkens beenmerg van de patiënt zelf gebruiken. Dat is minder interessant omdat er twee operaties nodig zijn, een om de cellen af te nemen en een om ze toe te dienen.”

groep kreeg Synvisc One, de marktleider. De andere drie kregen ons middel in verschillende doseringen. Zes maanden na de toedieningen zijn er pijnmetingen gedaan. De Synvisc-groep gaf een verbetering van 14 punten. In de groepen met ons middel was dat gemiddeld 23 tot 26 punten. Omdat we de patiënten over drie groepen verdeeld waren en de statistische verschillen licht hoger waren dan verwacht, was het verschil met de Synvisc-groep op zich niet statistisch significant genoeg. Maar als we de resultaten van de drie patiëntengroepen

met ons middel groeperen omdat de verschillende doseringen een bijna identieke werkzaamheid hadden is dat wel het geval. Ons product lijkt het dus beter te doen dan het huidige ‘best-in-class’ (van Sanofi dus, red.)

VFB *Wat is de volgende stap?*

LIENARD We zullen een fase III-studie voorbereiden en opstarten. Onze samenstelling hebben we gepatenteerd. De productie kunnen we uitbesteden omdat het makkelijk te maken is. Afhankelijk van hoe vlug we de fase III kunnen opstarten en patiënten gerecruteerd krijgen denk ik dat we het binnen twee tot drie jaar op de markt kunnen brengen. Het marktpotentieel is groot.

VFB *Hoe groot?*

LIENARD Knieartrose komt veel voor. De voornaamste redenen zijn ouderdom en overgewicht. In België hebben 400.000 mensen er last van en wereldwijd 250 miljoen mensen. Synvisc van Sanofi draait een jaaromzet van 350 miljoen dollar en de totale markt is goed voor 2,1 miljard dollar per jaar. Vooral in de VS. Daar heeft Sanofi de helft in handen. In Europa is de markt meer versnipperd en zijn de prijzen lager.

VFB *Zal Bone het zelf commercialiseren?*

LIENARD Nee, dat zullen we met partners doen.

VFB *De ontwikkeling van het product PREOB tegen een heupziekte staat het verst. Hoe ver precies? Dit is wel een autoloog (stamcel van de patiënt zelf) product. Dus moeilijker?*

LIENARD Dat klopt. Met PREOB zitten we in een fase III-studie voor osteonecrose van de heupkop. Dat is een weesziekte (weinig voorkomende ziekte, red.) waarbij de heupkop afsterft. Dat leidt vaak tot een breuk waarna de patiënt een heupprothese moet krijgen. Bij oude mensen is dat niet noodzakelijk een probleem. Maar die

aandoening aan de heupkop komt bij relatief jonge patiënten voor met een gemiddelde leeftijd van 40 jaar. Dat is een probleem want een heupprothese gaat maar 20 jaar mee en is heel moeilijk te vervangen. Artsen willen daarom in de eerste plaats een breuk zoveel mogelijk uitstellen om zo laat mogelijk een prothese te moeten steken.

VFB Hoe kan PREOB daarbij helpen?

LIENARD Via injecties in de heupkop met PREOB helpen de botvormingscellen de heupkop verstevigen. In de fase III-studie zagen we beduidend minder breuken bij patiënten met PREOB-injecties tegenover de bestaande behandelingen.

VFB Hoeveel is 'beduidend minder'?

LIENARD We hebben 60 heupen geanalyseerd, waarvan 30 met PREOB-injecties en 30 met de huidige courante behandeling. Bij de PREOB-groep liep slechts 20 procent van de patiënten een breuk op na twee en drie jaar. Bij de andere groep was dat 40 en 50 procent. Bovendien wees de studie uit dat PREOB bij 70 procent van de testpatiënten aansloeg, tegenover 37 procent bij de controlegroep.

"We hebben het rendement van de productie opgekrikt waardoor we nu met het beenmerg van een enkele donor 100.000 dosissen kunnen produceren."

VFB Hoe groot is de doelgroep aan patiënten?

LIENARD Het is een weesziekte en komt dus niet zo veel voor. Jaarlijks krijgen 170.000 patiënten de aandoening, wat het een redelijk grote weesziekte maakt. De ziekte wordt niet altijd op tijd gedetecteerd, omdat osteonecrose soms pas na een breuk wordt vastgesteld. Maar als het voorkomt aan één heup, volgt daarna vaak de tweede heup. Dan hebben wij de ideale oplossing. Het zal van Bone geen miljardenbedrijf maken, maar het is een goede 'proof-of-concept' voor ALLOB; het bewijs

dat onze technologie om botcelproducerende cellen te maken werkt.

VFB Wanneer verwacht u de volgende resultaten?

LIENARD De fase III-studie in vijf Europese landen loopt. Nog voor eind dit jaar krijgen we de conclusie van de eerste interim analyse van die resultaten. Dat kan drie kanten op. Ten eerste dat er geen waarneembaar effect is en we de studie beter afbreken. Ten tweede, het droomscenario, dat er al een duidelijk statistisch significant effect te

zien is en we de studie vroegtijdig kunnen stoppen. Of een laatste optie is dat we ze gewoon verder moeten afronden.

VFB Is een autoloog product de moeite waard om te commercialiseren?

LIENARD Dat hangt af van de indicatie waar het voor bedoeld is. Voor een weesziekte zoals bij PREOB wel, want dan kun je een hogere prijs vragen.

VFB Zal Bone voor dit autologe product voor de heup ook een allogeen product ontwikkelen?

LIENARD We willen eerst de interimresultaten van fase III afwachten. Afhankelijk

Klinische pijn



500.000
procedures/jaar

**Vertebrale
fusie**

ALLOB



700.000
patiënten/jaar

**Vertraagd-
helende
breuken**

ALLOB



170.000
patiënten/jaar

**Osteonecrosis
van de heup**

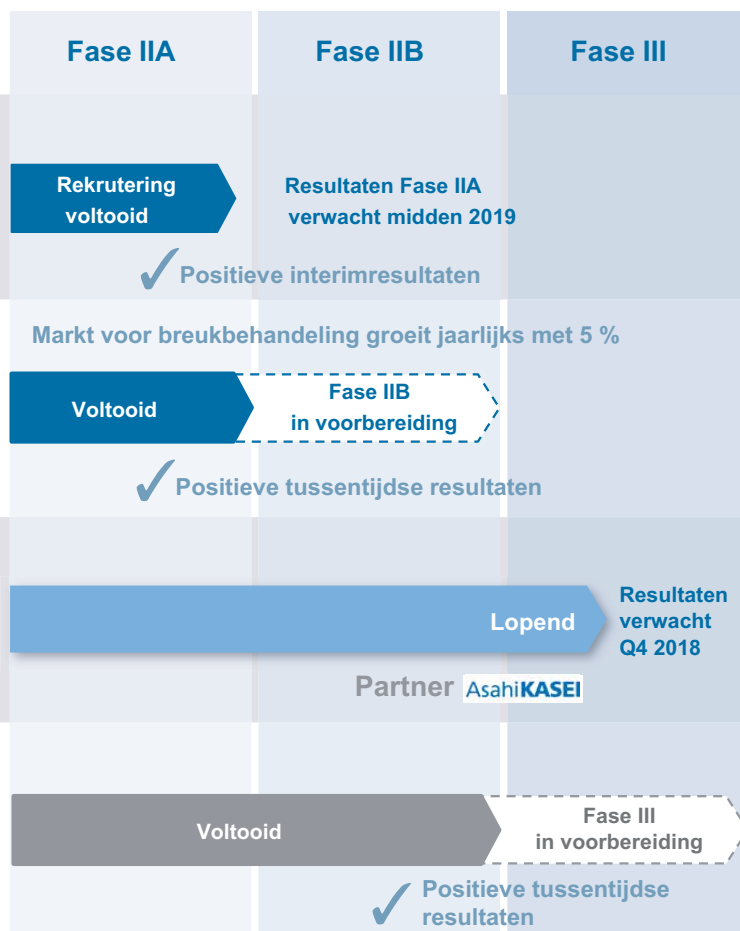
PREOB



250 miljoen
patiënten
wereldwijd

**Artrose van
de knie**

JTA-004



van de resultaten, is het nog altijd mogelijk dat we er een allogene versie voor ontwikkelen. Maar we gaan eerst de resultaten bekijken.

VFB *Bone verleende voor PREOB voor de heup al een licentie aan het Japanse Asahi Kasei. Maar daarvoor kreeg u een vooruitbetaling van 1,7 miljoen euro. In de biotechwereld is dat klein bier.*

LIENARD Het is natuurlijk een autoloog product. Bovendien is het alleen voor Japan en Asahi Kasei heeft nog veel werk voor de boeg om het daar op de markt te brengen, waaronder klinische studies. Deze studies zijn nodig omdat men ervan uitgaat dat Japanners niet noodzakelijk op dezelfde manier reageren als Europeanen. Alle ontwikkelingskosten zijn dus voor hun rekening. We hebben inderdaad 1,7 miljoen euro op voorhand gekregen en

ten opzichte van een autoloog product. Twee: behalve voor het product tegen de aandoening van de heup zijn de markten voor de indicaties die we ontwikkelen groot tot zeer groot. Drie: de patiënten zijn op zoek naar nieuwe oplossingen omdat er nu vaak geen goede behandeling bestaat. Ten vierde tonen onze klinische testgegevens aan dat onze producten veilig zijn en werken. Tenslotte is onze productie commercieel zeer rendabel. Nu moeten we enkel in de volgende studiefasen bevestigen dat onze producten werken.

LIENARD We hebben converteerbare obligaties uitgegeven die binnen de daaropvolgende 19 maanden allemaal naar aandelen omgezet zullen worden. Daarmee zullen we in totaal 19,5 miljoen euro ophalen. Met dat geld komen we toe tot het einde van het derde kwartaal van 2019. (De beurswaarde van Bone Therapeutics aan 10 euro bedraagt 74 miljoen euro).

VFB *U zal dus vrij snel terug geld ophalen?*

LIENARD Die stap bereiden we uiteraard voor, alleen staat nog niet vast hoe we die precies zullen nemen.

"In celtherapie zie je dat goede producten met goede klinische resultaten toch commercieel floppen door productieproblemen."



© Lieven Van Assche / idphotoagency

zullen 7,5 miljoen euro ontvangen in de loop van het ontwikkelingsproces. Verder hebben we recht op royalties op de verkoop.

VFB *Wanneer denkt u PREOB in Europa op de markt te brengen?*

LIENARD Als we na de interimresultaten eind dit jaar mogen stoppen, moeten we met de autoriteiten afspreken of we op basis van die 44 patiënten een marktvergunning kunnen krijgen. Als dat doorgaat, kunnen we het daarna op de markt brengen. Als we niet vroegtijdig mogen stoppen, zullen we extra patiënten recruter en zal het allicht een tijd langer duren.

VFB *Wat zijn de voornaamste groeidrijfveren van Bone?*

LIENARD Vooreerst hebben we een allogeen product wat een absolute must is binnen celtherapie door zijn vele voordelen

VFB *Wat denkt u van de huidige marktwaardering van Bone?*

LIENARD Ik ben niet zeker dat de markt ons compleet naar waarde schat. Met de klinische resultaten, de optimalisatie van onze productie en het bijkomend product JTA-004 hebben we de voorbije maanden een enorme sprong gemaakt.

VFB *Welke referentieaandeelhouders zijn er en hoeveel is de free float?*

LIENARD We hebben drie referentieaandeelhouders van boven de vijf procent. De Waalse investeringsmaatschappij SRIW heeft 11 procent en haar federale evenknie FPIM 6 procent. Verder heeft een privé-investeerder nog 8 procent. Daarnaast zijn er nog een aantal aandeelhouders op naam. In totaal schatten we onze free float op ongeveer 55 procent.

VFB *Hoeveel geld hebben jullie afgelopen maart met de kapitaalverhoging opgehaald?*



Jef Poortmans
Free lance journalist



Jan Reyns
Journalist

INTERVIEW 18 OKTOBER 2018