

‘In bottherapieën zijn we iedereen jaren vooruit’



René De Witte
Journalist VFB

Gesprek met Enrico Bastianelli (ceo) en Wim Goemaere (cfo) van Bone Therapeutics

De kogel is door de kerk. Er was al langer sprake van, maar deze maand heeft het Waalse biotechbedrijf Bone Therapeutics, gespecialiseerd in de regeneratieve behandeling van botziekten en – fractures, dan toch de stap gezet naar de beurs. Bij het ter perse gaan van dit artikel was het nog afwachten tegen welke koers dat zou gebeuren (14,5 tot 16,50 euro) en hoeveel er zou worden opgehaald (27,5 tot 35,9 miljoen euro). Sceptici zullen de IPO misschien aan zich hebben laten voorbijgaan want commerciële producten heeft het bedrijf nog niet meteen. In de biotech kan de time-to-market nogal open. Toch maar beter de kat uit de boom kijken? ‘Net niet,’ volgens Enrico Bastianelli (CEO) en Wim Goemaere (CFO). ‘Het onderzoek naar stamceltherapieën mag dan nog in een vroeg stadium zitten, veel spelers zijn er niet in ons domein en dus zijn we wel degelijk een opportuniteit.’ Het mag dan wel nog even duren vooraleer Bone Therapeutics omzet zal genereren, het bedrijf is wel een kennelijk heel beloftevol verhaal aan het schrijven. (Zie kaderstuk: Markten met belangrijke opportuniteiten.)

“In celtherapie voor botaandoeningen zijn we wereldleider.”

Enrico Bastianelli is arts van opleiding. Hij heeft 21 jaar ervaring achter de rug in de biotechnologie, meer bepaald in beenderonderzoek. Wim Goemaere heeft geen medische achtergrond, hij is de man van de cijfers. We ontmoeten beide heren in het hoofdkantoor in Anderlecht, een gebouw dat de 72 (voornamelijk wetenschappelijk)

ke) werknemers in twee bewegingen zullen verlaten voor een nieuw hoofdkantoor in Gosselies, deelgemeente van Charleroi. Eerst verhuist de administratie en midden 2016 moet een nieuwe productiefaciliteit in gebruik worden genomen. ‘De capaciteit kunnen we daar gaandeweg in fases uitbouwen,’ vertellen Bastianelli en Goemaere wanneer ze ons even meenemen naar de labo’s. Het gesprek vindt plaats begin januari. Beide heren kunnen het achterste van hun tong niet laten zien, omdat de financieeltoezichthouder FSMA het licht nog op groen moet zetten. Maar dat de beursgang er komt staat wel in de sterren geschreven.

VFB Kan je eenvoudig uitleggen wat Bone Therapeutics doet?

Enrico Bastianelli Een geraamte is een generatief systeem,

dat wil zeggen dat beenderen zichzelf van nature herstellen. Wanneer het met dat generatief proces fout gaat, zijn er vaak zware, zeer invasieve ingrepen nodig die absoluut niet aange-naam zijn. Het uitgangspunt van Bone Therapeutics was te kijken of daar met botvormende cellen iets viel aan te doen. Anders gezegd: kunnen we met celtherapie breuken die niet of zeer traag genezen, herstellen? Of kunnen we breuken voorkomen? Op het vlak van celtherapie voor botaandoeningen zijn we de absolute leider, zijn we iedereen jaren vooruit.

Wim Goemaere Bone Therapeutics is opgericht in 2006 als spin-off van de dienst reumatologie van het ULB Erasmus Ziekenhuis in Gosselies waar professor Valerie Gangji, het hoofd van de dienst, de basis heeft gelegd van onze ontwikkelingen. Valerie is bij het bedrijf betrokken als chieft medical offices.

Tien miljoen breuken

Enrico Bastianelli Jaarlijks zijn er zowat 10 miljoen beenbreuken in Europa, de VS en Japan. Dat zijn de regio’s waar wij naar kijken.

VFB Waarom specifiek Japan?

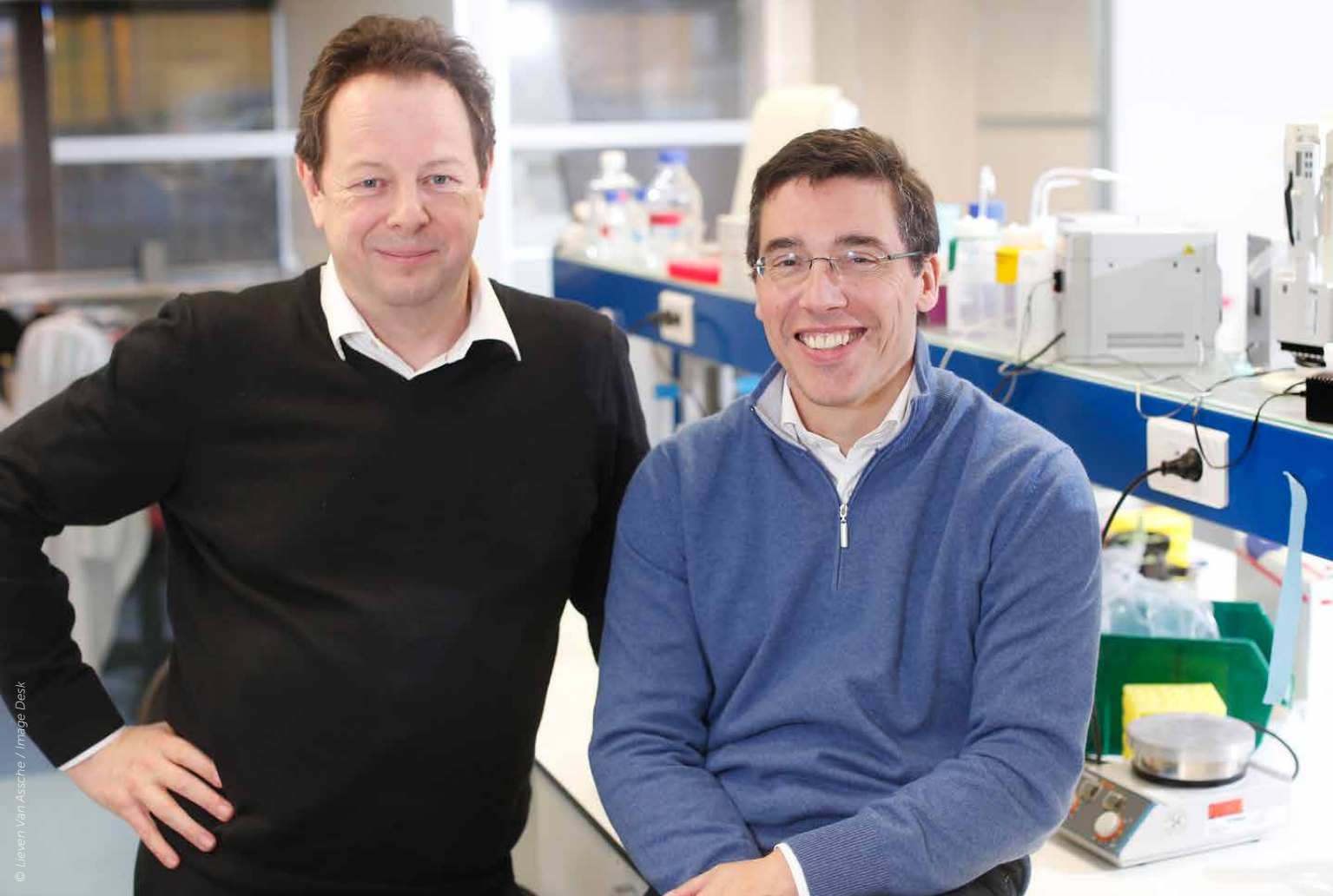
Enrico Bastianelli Japan is een zeer interessante markt omdat je daar al in de tweede fase – en dus in volle testfase – al producten mag commercialiseren.

Wim Goemaere De Europese markt willen wij zoveel volledig in eigen handen houden, behalve voor ons programma osteoporose. Mogelijk zoeken we distributiepartners om ons te ondersteunen. Voor het opzetten van clinical trials in de VS overwegen wij een partnership waarbij wij wel zullen pogen zoveel mogelijk van de waarde van onze programma’s bij ons te houden.

VFB Bij hoeveel van die 10 miljoen breuken komen jullie in beeld?

Enrico Bastianelli Daarvan zijn er 3 miljoen zeer ernstige breuken die samen zowat 6,5 miljard dollar aan omzet voor de farmaceutische en medisch-technische industrieën betekenen. Dat is enorm. De totale medische kosten zijn overigens nog hoger.

Wim Goemaere En die markt groeit alleen maar, hé. We leven allemaal langer, en we leven ook almaar riskanter, onder meer omdat we steeds meer aan gevaarlijke sporten doen.



Wim Goemaere (links) en Enrico Bastianelli (rechts): “Met onze projecten en met de waarde die deze zullen creëren, zullen wij de komende achttien maanden een heel belangrijke nieuwsflow kunnen brengen.”

Enrico Bastianelli Van de 3 miljoen breuken zijn er 1 miljoen die zeer moeilijk of vertraagd genezen. Dat zijn de zogenaamde delayed-unions die na 3 tot 4 maand nauwelijks of niet zijn genezen. In deze gevallen zou een invasieve ingreep nodig zijn, maar heel wat artsen nemen liever de houding aan van wait & see, van laat ons nog wat afwachten. Veel van de patiënten zitten op die wijze zes, zeven maanden en doorgaans zelfs langer thuis, wat heel zware kosten zijn. Van de 1 miljoen breuken die moeilijk herstellen, zijn er tot 300.000 gevallen per jaar waarbij er helemaal geen genezing optreedt en enkel nog een hele zware ingreep mogelijk is. Hier hebben we het over non-union. Onze doelmarkten zijn de 700.000 patiënten met een delayed-union voor wie we de allogene celltherapie ALLOB hebben, en de

200.000 mensen met een non-union voor wie we de autologe therapie PREOB hebben.

De resultaten

VFB Wat zijn de eerste resultaten?

Enrico Bastianelli In non-union hebben we eerder in de tweede fase van de tests 28 patiënten behandeld en zitten wij in de derde, beslissende fase. Die mensen hadden gemiddeld 22 maanden na het trauma nog geen genezing. Daarvan zijn er 25 genezen met ons product PREOB.

Wim Goemaere Daar zat een man tussen die al tien jaar met een non-union sukkelde. Van de 28 patiënten waren er 13 die enkele invasieve ingrepen hadden ondergaan. Zonder succes. Na zes maanden waren ze dankzij onze celtherapie genezen.

Enrico Bastianelli In delayed-union zitten we nu met 32 patiënten in de tweede fase. We hebben een man die bij het schaatsen een zeer zware torsiëbreuk had opgelopen, al geholpen. We hebben allogene cellen ingespoten en zes maanden later was hij volledig genezen.

VFB Wat is het mysterie?

Enrico Bastianelli Alles heeft te maken met de balans tussen de formatie van cellen en de resorptie, het verdwijnen, van cellen. Wat wij doen is de balans herstellen. Wat ons bij die delayed-unions uniek maakt, is dat wij niet werken met stamcellen, maar met gedifferentieerde botvormende cellen die enkel zijn gekweekt van beendermerg van gezonde mensen. Die cellen spuiten we in op de plaats van de breuk met de bedoeling het beenvormende proces op een natuurlijke wijze weer in gang te brengen.

Wim Goemaere De behandeling met onze producten duurt zowat 20 minuten en gebeurt in een dagkliniek. Een heekundige ingreep duurt gemiddeld 2 tot 3 uur en vergt nadien vaak een zestal dagen hospitalisatie. Niet zelden zijn er ook nog complicaties.



“Een venture capitalist focust vaak op een enkel project dat hij dan later hoopt te valoriseren. Met een IPO kunnen we breder gaan.”

VFB *Nog een domein: de fusie van rugwervels, zeg maar de rugoperaties. Ook hier hebben jullie het allogene ALLOB als oplossing.*

Wim Goemaere In Europa en de VS zijn er jaarlijks 1,3 miljoen dergelijke ingrepen aan de rug, de helft aan het laagste gedeelte van de wervelkolom. Bij heel wat van die operaties verloopt het genezingsproces bijzonder traag en ook heel wat operaties mislukken omdat wervels waar de tussenwervelschijf verwijderd werd en die men wenst vast te zetten niet aan elkaar groeien. We zitten hier in de tweede fase, met zestien patiënten.

Preventie

VFB *Jullie zijn ook actief in het voorkomen van breuken.*

Enrico Bastianelli Het gaat enerzijds om osteoporose die 36 miljoen mensen treft. Het enige wat bestaat is medicatie die de aandoening gedurende een aantal jaren stabiliseert. Bij zowat 10 miljoen mensen is de medicatie echter uitgewerkt. In dit domein werken we momenteel met 20 patiënten bij wie intraveneus cellen worden ingespoten die zich na 24 uur gaan vestigen op het skelet. In dit domein hebben we nog veel werk voor de boeg.

Het andere terrein is osteonecrose waar we in derde fase zitten. Dit is een heel pijn-

lijke heupziekte die doorgaans optreedt bij mensen van 30 tot 50 jaar en die leidt tot het afsterven van de heupkop en uiteindelijk een heupfractuur. In de tweede fase hebben we gemerkt dat het risico op een breuk met PREOB met 43 % kon worden herleid. Die markt is goed voor 170.000 patiënten.

Wim Goemaere Men kan het verhelpen met heupprothesen, maar voor jongeren is dat geen blijvende oplossing want meer dan twee keer kan men geen prothese inbrengen. Hier zitten we in de tweede fase met 63 patiënten. Over het concept van onze trial hebben we tevens een akkoord met de Amerikaanse autoriteiten.

VFB *Voor de behandeling van osteonecrose met PREOB hebben jullie in Europa en de VS een orphan drug designation (ODD). Hoe vertaal je dat eigenlijk, orphan drug?*

Enrico Bastianelli De letterlijke vertaling van orphan is wees. Een orphan drug is een geneesmiddel dat nog niet bestaat voor een aandoening die bij maximum 5 op 10.000 mensen voorkomt. Het gaat dus om een hele kleine groep patiënten. De toekenning van een ODD is zeer gereglementeerd, maar er zijn voordelen aan verbonden. Dankzij steun kunnen de ontwikkelingen van dergelijke medicatie soms sneller gebeuren en ontloopt je bepaalde registratiekosten. Je hebt achteraf ook veel betere prijzen, en bovendien heb je de exclusiviteit gedurende tien jaar. De ommezijde van de medaille is dat de ontwikkelingen veel moeilijker zijn en dat je een kleiner aantal patiënten hebt.

Beursnotering

VFB *Jullie trekken nu toch naar de beurs met een IPO. Er is sprake van 30 miljoen euro.*

Enrico Bastianelli Het is de bedoeling minstens 25 miljoen euro op te halen. (Noot: dat bedrag zal na het gesprek opwaarts worden bijgesteld.)

Wim Goemaere We zijn een Belgisch bedrijf en willen dus zeker in Brussel noteren. Parijs nemen we erbij omdat daar de laatste twee jaar toch veel animo was rond biotech. Het Franse Bryan, Garnier & Co zal optreden als globale coördinator. In België is Bank Degroof lead manager en bookrunner. Ze worden daarbij ook bijgestaan door het Franse beurshuis Kepler Cheuvreux.

VFB *Is die 25 miljoen euro voldoende?*

Wim Goemaere We hebben in een voorronde al 10,3 miljoen euro opgehaald bij een bestaande en nieuwe groep investeerders die zich tegelijk hebben geëngageerd om voor eenzelfde bedrag in te tekenen op de IPO. Bij de nieuwe investeerders zit onder meer de Federale Participatie- en Investeringsmaatschappij (FPIM).

VFB *Wat wordt de free float?*

Wim Goemaere Dat valt nu moeilijk te zeggen. De aandelen van de bestaande aandeelhouders blijven onder een lock-up van een jaar. De nieuwe aandelen die worden uitgegeven, vormen de free float. Deze zouden van 25 tot 30 procent van het kapitaal vertegenwoordigen.

VFB *Een notering brengt heel wat verplichtingen met zich mee.*

Wim Goemaere Het leven verandert inderdaad. Een notering werkt kostenverhogend, maar het geeft je wel toegang tot de kapitaalmarkt.

VFB *Nog maar een paar maanden geleden zei u in de pers dat jullie eerder zochten naar een venture capitalist met internationale allure, dan plannen hadden om naar de beurs te gaan.*

Wim Goemaere Ik zal van gedacht zijn veranderd, zeker? (lacht) Dat zei ik onder tussen een jaar geleden en toen was ik niet overtuigd dat er terug een window zou zijn voor biotech op de beurs. Sindsdien is de appetijt voor biotech wel terug. We hebben de piste van een venture capitalist bekeken, maar hebben gezien dat het sneller kon gaan met een IPO. Een venture capitalist focust vaak op een enkel project dat hij dan later

hoopt te valoriseren. Met een IPO kunnen we breder gaan.

VFB Hoeveel van de nieuwe aandelen zijn er voor de particuliere beleggers?

Enrico Bastianelli Zeker 10 procent.

Newsflow

VFB Zijn jullie niet een beetje bang? Gentcel ging naar de beurs en noteerde constant lager dan de introductieprijs. Argen-x trappelde ter plaatse. Cardio3BioScences ging eerst fors hoger, maar ging het laatste jaar alweer een derde lager.

Wim Goemaere Cardio3 heeft inderdaad een hype meegemaakt, maar heeft toch goed stand gehouden tegenover de introductieprijs, hé. Een van de problemen die ik zie bij de bedrijven die u vernoemt, is dat de pijplijn aan producten niet erg breed is.

VFB Hoe bedoelt u?

Wim Goemaere Als je maar één product hebt, heb je weinig newsflow. Wij hebben een veel bredere pijplijn. Met onze projecten en met de waarde die deze zullen creëren, zullen wij de komende achttien maanden een heel belangrijke nieuwsflow kunnen brengen.

VFB Veel en goed nieuws is één zaak, maar wat beleggers ook wel willen weten is wanneer Bone Therapeutics eindelijk ook geld zal verdienen.

Wim Goemaere Dat kunnen we rond 2020 verwachten. Het afsluiten van partnerships kan natuurlijk vroeger voor inkomsten zorgen onder de vorm van upfront payments en milestonevergoedingen. Onze inkomsten bestaan vandaag uit subsidies en terugvorderbare voorschotten.

VFB Over subsidies en voorschotten gesproken. Het Waalse Gewest is blijkbaar erg gul.

Wim Goemaere Het gaat om drie tot vier miljoen euro per jaar. Ik wil niet teveel in detail treden, maar de terugbetalingstermijnen zijn in elk geval erg gunstig, 30 % betaal je over tien jaar terug, 70 % betaal je in royalty's terug voor zover je binnen de tien jaar commercieel kan gaan met een project.

VFB En aangezien de time-to-market in de biotech erg lang is, is de kans dat er veel voorschotten worden terugbetaald, niet groot.

Wim Goemaere (lacht)

VFB Hoeveel hebben jullie tot nog toe geïnvesteerd in onderzoek & ontwikkeling?

Enrico Bastianelli We hebben al voor 19,3

miljoen euro kapitaal opgehaald en voor bijna 20 miljoen terugvorderbare voorschotten en subsidies ontvangen. De geprojecteerde cashburn voor dit jaar zal ongeveer 9 miljoen euro zijn. Dat gaat de komende jaren in die grootte nog door.

VFB Hoeveel zal een therapie van Bone Therapeutics kosten?

Enrico Bastianelli We hebben berekeningen gemaakt in functie van de indicaties en de regio's. In de vs zal de prijs hoger zijn dan in Europa. En binnen Europa zullen er nog verschillen zijn. Onze verkoopprijs zal tussen 10.000 en 20.000 euro per behandeling kosten.

VFB In jullie nieuwe fabriek in Gosselies zullen jullie een capaciteit opbouwen tot 5.000 eenheden PREOB en 12.000 ALLOB per jaar. Als we goed kunnen rekenen wordt dat op volle capaciteit goed voor een omzet van 170 tot 340 miljoen euro.

Enrico Bastianelli De capaciteit die u aangeeft, is berekend op basis van de stand van de huidige technologie, maar die is nog steeds aan het evolueren.

VFB De verhuis naar Gosselies zal allicht te maken hebben met het feit dat het Waals Gewest het bedrijf al fors heeft gesubsidieerd en ondertussen ook iets meer dan 20 procent van de aandelen bezit.

Enrico Bastianelli Wallonië heeft verschillende subregio's met verschillende subsidies. In Gosselies zijn er 33 % subsidies voor infrastructuurwerken, in Waals-Brabant is dat bijvoorbeeld maar 6 %. Maar de keuze voor Gosselies heeft niet alleen daarmee te maken. Er is ook het aanpalende wetenschappelijk park met heel wat biotechbedrijven.

Wim Goemaere Het is geweten dat werken in zo'n cluster, zoals bijvoorbeeld het Wetenschapspark in Gent, heel wat voordelen biedt. Gosselies is tevens zeer interessant voor ons op logistiek vlak. De nabijheid van een luchthaven voor de distributie van onze producten kan zeer belangrijk zijn.



Markten met belangrijke opportuniteiten

Zoals de naam Bone Therapeutics aangeeft, ontwikkelt het bedrijf behandelingen voor beenderaandoeningen. Het eerste is osteonecrose, een ziekte waarbij de botweefcellen afsterven en het bot instort. Het tweede is pseudartrose, het verschijnsel dat optreedt wanneer een botbreuk niet vastgroeit. Wanneer het na drie tot zeven maand niet is vastgegroeid spreekt men van een delayed-union of vertraagd helen, nadien heeft men het over niet-heling of non-union. Bone Therapeutics doet ook ontwikkelingen op het vlak van osteoporose, het gevolg van afgenomen botmassa waardoor de sterkte van de botten afneemt en het risico op breuken toeneemt.

De unieke aanpak van Bone Therapeutics bestaat erin dat het therapieën ontwikkelt op basis van zogenaamd gedifferentieerde cellen. Dit zijn stamcellen die reeds volledig zijn geëvolueerd naar beenvormende cellen en dit in tegenstelling tot behandeling met klassieke stamcellen die nog in staat zijn om te veranderen (differentiëren) naar meer celtypes, met alle risico's van dien. De cellen van Bone Therapeutics zijn er dus op gericht om enkel botweefsel aan te maken.

Vaak gebeuren behandelingen met zogenaamde autologe stamcellen, cellen die afkomstig zijn uit het beendermerg van de patiënt zelf. Bone Therapeutics is erin geslaagd om ook therapieën te ontwikkelen met allogene cellen, cellen die afkomstig zijn van een ander mens, van een onafhankelijke donor. Met allogene cellen kan met voorraden van therapieën aanleggen, en ook verkopen. Het bedrijf heeft twee producten ontwikkeld: PREOB (autologe cellen) en ALLOB (allogeen).

Volgens Bone Therapeutics vertegenwoordigen de relevante markten van het herstel en de preventie van botbreuken (inclusief de osteoporosemarkt) een globale markt van 34 miljard dollar en 42 miljoen patiënten. De producten van Bone Therapeutics hebben een potentieel bereik van ongeveer een derde van die markten. Veel concurrentie hoeft Bone Therapeutics (nog) niet te vrezen. Het Australische Mesoplast werkt vandaag ook op een toepassing rond vertebrale fusie op basis van ongedifferentieerde cellen. Dat bedrijf heeft de tweede fase afgerond. Voorts werden recentelijk wel initiatieven genomen in dit veld, maar dat werk zit vooral nog in de preklinische fase.