



Portfolio

R&D-pijplijn

Concurrerende omgeving

Wij zijn actief in een zeer innovatieve sector die wordt gekenmerkt door snelle vooruitgang in het begrip van ziektebiologie, snel veranderende technologieën, sterke intellectuele eigendomsbarrières en een groot aantal bedrijven die betrokken zijn bij de ontdekking, ontwikkeling en commercialisering van nieuwe geneesmiddelen. We concurreren met veel biofarmaceutische bedrijven die hun onderzoeks-, ontwikkelings- en *business development*-activiteiten richten op ernstige ziekten, waaronder onze huidige kerngebieden voor *business development* op het gebied van oncologie en immunologie en ontstekingen. Voor meer informatie over trends en risico's in de sector verwijzen we naar het [hoofdstuk Risicobeheer](#) in dit verslag.

R&D-Pijplijn

Uitvoering van onze transformatiestrategie

Op 21 oktober 2025 hebben we onze intentie bekendgemaakt om onze activiteiten op het gebied van celtherapie af te bouwen en nieuwe baanbrekende *business development* na te streven met behulp van onze beschikbare kasmiddelen. Deze intentie volgde op een uitgebreide evaluatie van strategische alternatieven, waaronder een mogelijke verkoop, die in 2025 werd uitgevoerd.

Na afronding van de vereiste overlegprocedures met de ondernemingsraden in België en Nederland heeft de Raad van Bestuur in januari 2026 zijn besluit bekendgemaakt om de afbouw van de celtherapieactiviteiten te starten. Deze stap markeert de overgang van strategische evaluatie naar uitvoering en is bedoeld om de operationele efficiëntie te verbeteren en ons in staat te stellen onze middelen te concentreren op het opbouwen van een pijplijn van nieuwe therapieën door middel van strategische *business development*-transacties, onder leiding van ons nieuwe managementteam. Voor meer informatie over de afbouw van onze celtherapieactiviteiten verwijzen wij u naar het hoofdstuk [Oncologie](#).

In de volgende paragrafen worden onze belangrijkste resultaten op het gebied van onderzoek en ontwikkeling in de immunologie en oncologie in 2025 gepresenteerd. Hoewel de oncologische celtherapieportfolio wordt afgebouwd na het besluit van de Raad van Bestuur in januari 2026, weerspiegelen deze resultaten de wetenschappelijke vooruitgang en uitvoering in de verslagperiode 2025.

Immunologie

Hieronder presenteren we onze pijplijn op het gebied van immunologie met kleine moleculen per 31 december 2025. De pijplijn omvat één programma in de klinische fase, GLPG3667. We evalueren momenteel alle strategische opties voor GLPG3667, waaronder potentiële samenwerkingen en *business development*-activiteiten, met als doel de verdere ontwikkeling op het gebied van dermatomyositis (DM) en mogelijk andere ernstige auto-immuunziekten te versnellen.

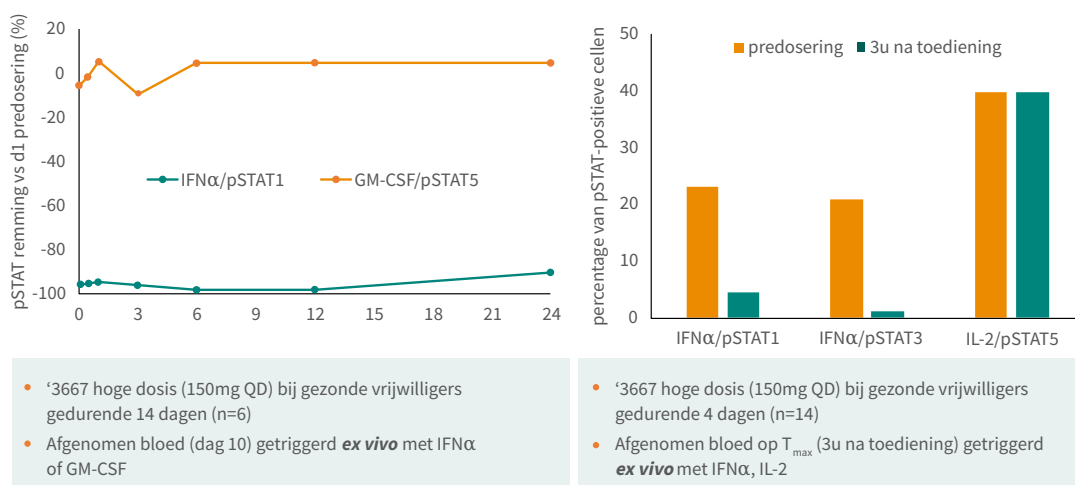
Product kandidaat	Target	Studie	Klasse	Indicatie	Onderzoek	IND/CTA-Enabling	Fase 1	Fase 2
GLPG3667	TYK2	GALARISSO	Kleine molecule	Dermatomyositis				
		GALACELA		Systemische lupus erythematoses				

TYK2-programma met kleine molecule: GLPG3667

GLPG3667 is een reversibele en selectieve TYK2-kinasedomeinremmer in onderzoek die door ons werd ontdekt en in 2020 werd geëvalueerd in een fase 1-studie bij gezonde vrijwilligers (HV). De fase 1-studie was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde dosisescalatiestudie waarin de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van enkelvoudige en meervoudige oplopende orale doses GLPG3667 gedurende 13 dagen werden geëvalueerd.

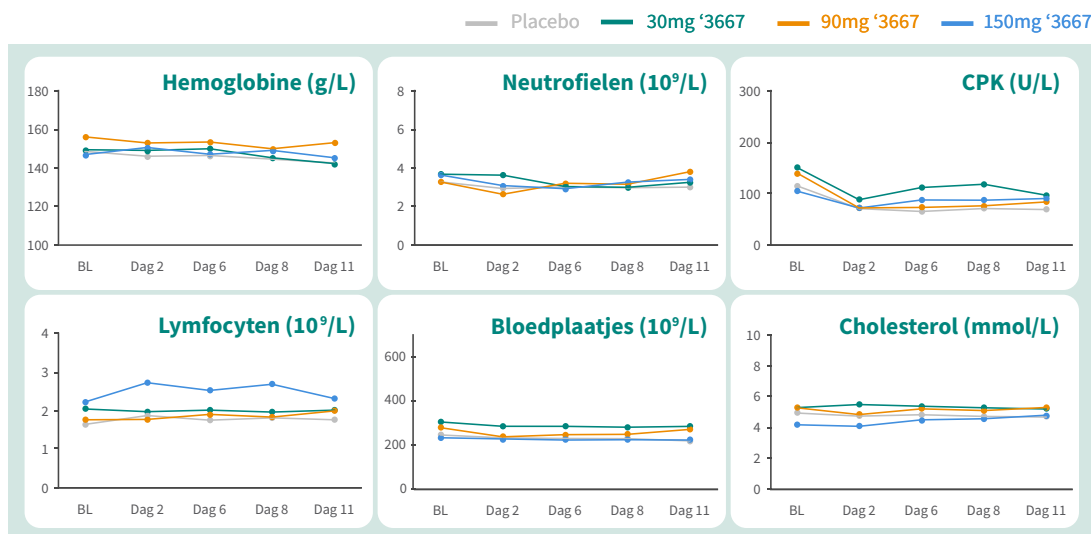
Op meerdere tijdstippen op dag 1 en dag 10 van het onderzoek werd bloed afgenomen en *ex vivo* gestimuleerd met verschillende cytokines, waaronder IFN α , om de mate van ontstekingsremming te analyseren, met inbegrip van het effect op gefosforyleerde signaaltransductor en activator van transcriptie (pSTAT) signalering, evenals op hematologische parameters, lipiden en creatinefosfokinase (CPK) (zie onderstaande grafieken).

GLPG3667 is een krachtige, selectieve TYK2-remmer



GM-CSF/pSTAT5: Granulocyt-macrophage-colony stimulating factor. HV: gezonde vrijwilliger. Bron: gegevens van de organisatie

Geen effect op hematologische parameters, lipiden en CPK



Gemiddelde waarden. Bron: bedrijfsgegevens. CPK: creatinefosfokinase

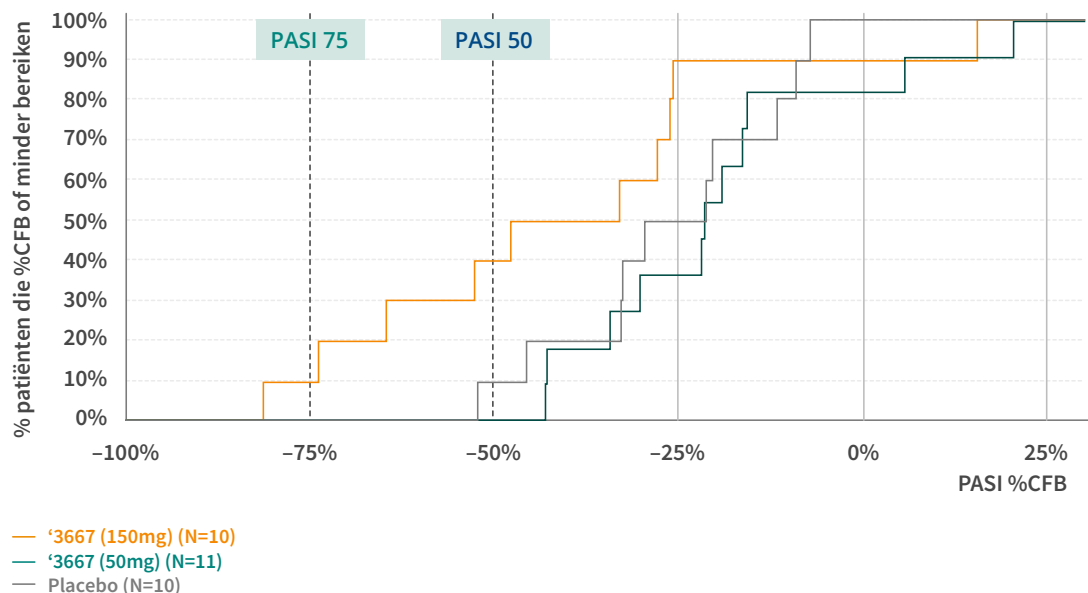
Na deze resultaten zijn we een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde fase 1b-studie gestart bij 31 patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis. De patiënten werden in een 1:1:1 verhouding gerandomiseerd naar een dagelijkse orale dosis GLPG3667 (lage dosis of hoge dosis) of placebo, gedurende in totaal 4 weken.

In juli 2021 kondigden we positieve *topline*-resultaten aan die aantoonen dat GLPG3667 over het algemeen goed werd verdragen met een positief responssignaal op Week 4 (zie onderstaande grafiek):

- Op Week 4 van het onderzoek vertoonden vier van de tien patiënten in de hoge dosisgroep een *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI)50-respons, gedefinieerd als een verbetering van ten minste 50% van de PASI ten opzichte van de uitgangswaarde, vergeleken met één van de tien proefpersonen op placebo. Er waren geen proefpersonen met een PASI 50-respons op de lage dosis GLPG3667. De vier responders in de hoge dosisgroep van GLPG3667 bereikten een verbetering van respectievelijk 52%, 65%, 74% en 81% verbetering in hun PASI-score ten opzichte van de uitgangswaarde, terwijl de proefpersoon die willekeurig was toegewezen aan de placebogroep een verbetering van 52% liet zien. Er werden ook positieve signalen van werkzaamheid waargenomen bij de hoge dosis voor andere eindpunten, waaronder het aangetaste lichaamsoppervlak en de globale beoordeling door arts en patiënt, in vergelijking met placebo in Week 4.

Fase 1b psoriasis studie met GLPG3667

Klinische activiteit op 4 weken bij eenmaal daagse dosering



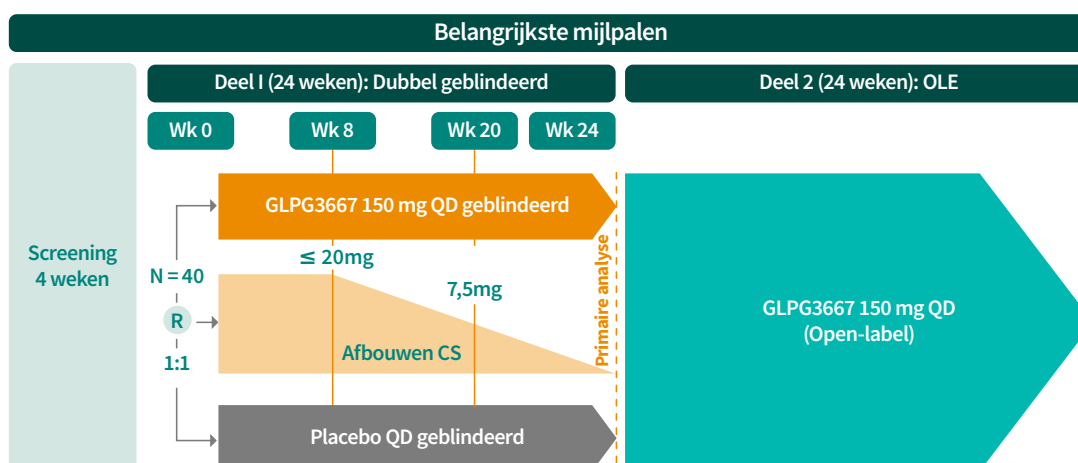
- Eén proefpersoon in de lage dosisgroep onderbrak zijn deelname aan het onderzoek gedurende één dag vanwege verergering van psoriasis. De meeste bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling waren mild van aard en van voorbijgaande aard. Er waren geen sterfgevallen of ernstige bijwerkingen in dit 4-weekse onderzoek.

GLPG3667 bij dermatomyositis (DM)

Idiopathische inflammatoire myopathiën (IIM) zijn een heterogene groep van zeldzame auto-immuunziekten die voornamelijk de proximale spieren aantasten. Ze worden gekenmerkt door ernstige spierzwakte, verhoogde spierenzymwaarden, ontsteking bij spierbiopsie en extra-musculaire manifestaties. DM is de meest voorkomende vorm van IIM en wordt gekenmerkt door inflammatoire en degeneratieve veranderingen van de spieren en de huid. Vroege symptomen van DM zijn onder meer duidelijke huidmanifestaties die gepaard gaan met of voorafgaan aan spierzwakte. De kwaliteit van leven (QoL) van patiënten met DM is verminderd als gevolg van spierzwakte, pijn en huidziekteactiviteit.⁴ Het totale sterftecijfer bij DM-patiënten blijft ook drie keer hoger in vergelijking met de algemene bevolking, waarbij kanker, long- en hartcomplicaties en infecties de meest voorkomende doodsoorzaken zijn.⁵ De prevalentie van DM wordt geschat op één tot zes per 100.000 volwassenen in de Verenigde Staten, en een recente analyse van 3.067 patiënten in het Euromyositis-register identificeerde DM bij 31% van de onderzochte patiënten.⁶ DM is een zeldzame ziekte en met slechts één momenteel goedgekeurde behandeling is er een grote behoefte aan alternatieve veilige en effectieve behandelingsopties.

GALARISSO is een fase 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie in meerdere centra om de werkzaamheid en veiligheid van GLPG3667 te evalueren. Een dagelijkse orale toediening van GLPG3667 150 mg of placebo wordt gedurende 24 weken onderzocht bij ongeveer 62 volwassen patiënten met DM. Het primaire eindpunt is het percentage patiënten met ten minste een minimale verbetering van de tekenen en symptomen van DM op Week 24 volgens de criteria van het *American College of Rheumatology* (ACR) en de *European League Against Rheumatism* (EULAR).⁷

Opzet van GALARISSO fase 2-studie met GLPG3667 in DM



CS: corticosteroïde, OLE: open-label verlenging, QD: eenmaal daags, R: randomisatie

Op 18 december 2025 hebben we de belangrijkste resultaten van het GALARISSO-onderzoek bekendgemaakt, die hieronder worden samengevat:

De GALARISSO DM-studie bereikte zijn primaire eindpunt en toonde aan dat GLPG3667, éénmaal daags toegediend in een dosis van 150 mg (N=21) als aanvulling op de standaardbehandeling, een statistisch significant klinisch voordeel opleverde in de *Total Improvement Score* (TIS) in Week 24 ($p=0,0848$; Δ : 14,26) in week 24 ($p=0,0848$; Δ : 14,26), vergeleken met placebo (N=19). De vooraf vastgestelde drempel voor statistische significantie was vastgesteld op 10% ($\alpha=0,1$). GLPG3667 liet ook significante klinische verbeteringen zien in vergelijking met placebo op verschillende secundaire eindpunten van ziekteactiviteit, waaronder TIS20, TIS40, TIS60 en m-CDASI-A⁸. GLPG3667 vertoonde gedurende de behandelingsperiode van 24 weken een gunstig veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel.

⁴ Goreschi R, et al. Quality of life in dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 2011 dec;65(6):1107–16.

⁵ Marie I, et al. Morbidity and mortality in adult polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep*. juni 2012;14(3):275–85.

⁶ DeWane ME, et al. Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. Februari 2020;82(2):267–281.

⁷ Minimale verbetering volgens ACR/EULAR wordt gedefinieerd als een totale verbeteringsscore (TIS) van ≥ 20 punten. De TIS is een score die wordt afgeleid uit de evaluatie van de resultaten van 6 kernmetingen van de activiteit van myositis.

⁸ M-CDASI-A: Modified Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index Activity.

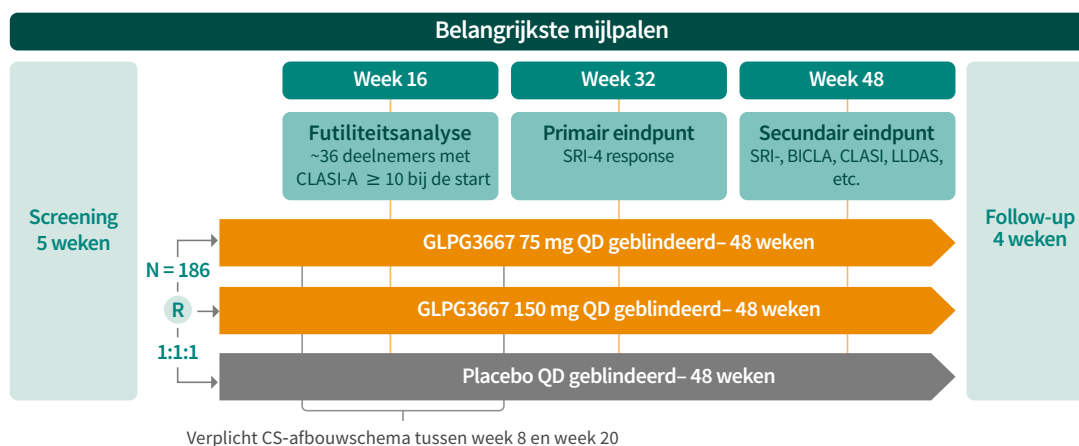
Als onderdeel van onze voortdurende inspanningen om de waarde van dit programma voor zowel patiënten als onze aandeelhouders te maximaliseren, evalueren we alle strategische opties. Deze omvatten potentiële samenwerkingen en *business development* om de ontwikkeling te versnellen van GLPG3667 bij dermatomyositis. Daarnaast blijven we mogelijkheden verkennen om uit te breiden naar andere ernstige auto-immuunziekten waarvoor nog onvervulde behoeften bestaan.

GLPG3667 bij systemische lupus erythematoses (SLE)

SLE is een chronische, inflammatoire auto-immuunziekte die bijna elk orgaansysteem aantast en daarmee een van de meest heterogene ziekten is die door artsen worden behandeld.⁹ De pathogenese van SLE wordt gekenmerkt door een algemeen verlies van zelf-tolerantie met activering van autoreactieve T- en B-cellen. Dit leidt tot de productie van pathogene auto-antilichamen die zich voornamelijk richten op een verscheidenheid aan nucleaire antigenen, zich afzetten in weefsels en complement activeren, wat resulteert in orgaanschade. SLE komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen en is vaker en ernstiger (met een hogere ziekteactiviteit en meer schade) bij niet-blanke bevolkingsgroepen (Hispanics, Afrikaanse afstammelingen en Aziaten).¹⁰ SLE kent periodes van relatieve stabiliteit, gevolgd door opflakeringen die onomkeerbare orgaanschade kunnen veroorzaken. Ondanks de beste behandeling lopen de meeste patiënten binnen 7 jaar na de diagnose onomkeerbare orgaanschade op. SLE is niet te genezen en de huidige behandelingsopties gaan gepaard met gedeeltelijke werkzaamheid en/of aanzienlijke toxiciteit. Nieuwe behandelingen kunnen helpen om te voorzien in de huidige onvervulde medische behoeften van patiënten.

GALACELA is een fase 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie in meerdere centra om de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van GLPG3667 bij volwassenen met actieve SLE te evalueren. Twee éénmaal daagse orale doseringen van GLPG3667 (75 mg en 150 mg) of placebo worden gedurende 48 weken onderzocht bij volwassen patiënten met SLE. Het primaire eindpunt is het aandeel patiënten die een *SLE-responder index* (SRI)-4-respons op Week 32 behaalden. De secundaire werkzaamheidseindpunten zijn het aandeel patiënten met een SRI-4-respons op Week 48, de *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG)-gebaseerde *Composite Lupus Assessment* (BICLA)-respons op Week 32 en 48, het aandeel patiënten met $\geq 50\%$ vermindering in de *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index Activity* (CLASI-A)-score op Week 32 en 48, het aandeel patiënten dat de *Lupus Low Disease Activity State* (LLDAS) haalt op Week 32 en 48, en de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de 28-gewrichtstelling voor gevoelige, gezwollen, en gevoelige en gezwollen (actieve) gewrichten op Week 32 en 48.

Opzet van de GALACELA fase 2-studie met GLPG3667 in SLE



BICLA: BILAG-gebaseerde samengestelde lupusbeoordeling, CLASI-A: Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index – Activiteitsscore, CS: corticosteroïden, LLDAS: Lupus Low Disease Activity State, OLE: open-label verlenging, QD: eenmaal daags, R: randomisatie, SRI: Systemic Lupus Erythematosus Responder Index

⁹ Rees, F. et al., (2017). De wereldwijde incidentie en prevalentie van lupus erythematosus: een systematisch overzicht van epidemiologische studies. *Rheumatol. Oxf. Engl.*, 56(11), 1945–1961.

¹⁰ González, L. A. et al (2013). Etniciteit bij systemische lupus erythematosus (SLE): de invloed ervan op vatbaarheid en uitkomsten. *Lupus*, 22(12), 1214–1224.

Op 18 december 2025 hebben we de belangrijkste resultaten van het GALACELA-onderzoek bekendgemaakt, die hieronder worden samengevat:

In de GALACELA SLE-studie, waarin GLPG3667 éénmaal daags werd toegediend in een dosis van 75 mg (N=59) en 150 mg (N=64) als aanvulling op de standaardbehandeling, was de primaire eindpuntanalyse van de dosis-respons op de SLE-responderindex (SRI)-4 in Week 32 niet statistisch significant. GLPG3667 toonde wel numerieke verbeteringen ten opzichte van placebo (N=63) op verschillende secundaire eindpunten, voornamelijk op huid gerelateerde uitkomsten. Het veiligheidsprofiel kwam overeen met eerdere studies met GLPG3667. De GALACELA-studie loopt momenteel nog en de definitieve gegevens op Week 48, die naar verwachting in het tweede kwartaal van 2026 beschikbaar zullen zijn, zullen van essentieel belang zijn om het totale gegevenspakket te beoordelen en mogelijke volgende stappen voor het SLE-programma te bepalen.

Oncologie

Zoals vermeld in het hoofdstuk ‘Een nieuwe strategische richting’, hebben we op 21 oktober 2025 bekendgemaakt dat we van plan zijn onze activiteiten op het gebied van celtherapie af te bouwen en onze beschikbare liquide middelen te gebruiken voor nieuwe baanbrekende transacties op het gebied van *business development*. Dit voornemen vloeide voort uit een uitgebreide evaluatie, uitgevoerd in 2025, van strategische alternatieven, waaronder een mogelijke verkoop. Na afronding van het vereiste overlegprocedures met de ondernemingsraden in België en Nederland heeft de Raad van Bestuur in januari 2026 zijn besluit bekendgemaakt om te starten met de afbouw van onze activiteiten op het gebied van celtherapie.

In het onderstaande gedeelte worden onze belangrijkste R&D-resultaten op het gebied van oncologische celtherapie in 2025 gepresenteerd.

Onze klinische pijplijn in celtherapie omvatte:

- GLPG5101: een tweede generatie anti-CD19/4-1BB CAR-T kandidaatgeneesmiddel, die werd geëvalueerd in een fase 1/2-studie bij patiënten met R/R NHL (ATALANTA-1). Als gevolg van de afbouw hebben we de onderzoekers op de hoogte gebracht van de vroegtijdige stopzetting van de ATALANTA-1 studie, waarbij het laatste patiëntbezoek verwacht wordt eind mei 2026. Patiënten zullen gevraagd worden over te gaan naar de langetermijn vervolgstudie HESPERIA voor de opvolging van veiligheid op lange termijn.
- GLPG5301: een tweede generatie/4-1BB op BCMA gerichte CAR-T kandidaatgeneesmiddel, die werd geëvalueerd in een fase 1/2-studie bij patiënten met R/R MM (PAPILIO-1). Als gevolg van de afbouw hebben we de onderzoekers op de hoogte gebracht van de vroegtijdige stopzetting van de PAPILIO-1 studie, waarbij het laatste patiëntbezoek verwacht wordt eind mei 2026. Patiënten zullen gevraagd worden over te gaan naar de langetermijn vervolgstudie HESPERIA voor de opvolging van veiligheid op lange termijn.

Daarnaast bestond onze pijplijn voor de volgende generatie celtherapieën in een vroeg stadium bestaat uit *multi-targeting*, *armored* celtherapieconstructies die zijn ontworpen om resistentie te voorkomen en de potentie en persistentie van CAR-T's te verbeteren bij hematologische en vaste tumoren met hoge onvervulde medische behoefte, waaronder multipel myeloom, kleincellige longkanker, neuro-endocriene en platina-resistente eierstokkanker. Naast onze programma's in de klinische fase zijn we in januari 2026 begonnen met het afbouwen van dergelijke programma's.