



Dit prospectus (het "Prospectus") heeft betrekking op het nieuw openbaar aanbod (het "Aanbod") om in te schrijven op maximaal €[●] miljoen in nieuwe gewone aandelen in Ablynx NV (de "Vennootschap" of "Ablynx"), met VVPR-strips (de "VVPR-Strips"). Dit bedrag aan Nieuwe Aandelen met VVPR-strips kan worden verhoogd met maximaal 15 procent tot een bedrag van €[●] miljoen (de "Uitbreidingsoptie", de oorspronkelijke aangeboden nieuwe aandelen en de aandelen aangeboden ten gevolge van een mogelijke uitoefening van de Uitbreidingsoptie worden gezamenlijk aangeduid als de "Nieuwe Aandelen"). De beslissing om de Uitbreidingsoptie uit te oefenen, zal worden meegedeeld uiterlijk op de datum dat de Aanbodprijs wordt meegedeeld. Het Aanbod zal starten op de eerste dag van de Aanbodsperiode, die zal starten op of rond 8 maart 2010. De toepasselijke prijsvork en de omvang van het Aanbod zal als een aanvulling op dit Prospectus in de Belgische financiële pers en op de website van de Vennootschap worden gepubliceerd bij de start van het Aanbod. In verband met de uitgifte van de Nieuwe Aandelen wordt het voorkeurrecht van de bestaande aandeelhouders van de Vennootschap opgeheven. Aan UBS Limited en KBC Securities (de "Joint Global Coordinators") zal een overtoewijzingsoptie toegekend worden door bepaalde aandeelhouders van de Vennootschap (de "Uitlenende Aandeelhouders") (de "Overtoewijzingsoptie"), uitoefenbaar vanaf de afsluitingsdatum (de "Afsluitingsdatum") en tot 30 kalenderdagen daarna, die overeenstemt met maximaal 15 procent van de Nieuwe Aandelen (maar beperkt tot een maximum van 1.959.286 aandelen van de Vennootschap), met als uitsluitend doel de Joint Global Coordinators in staat te stellen eventuele overtoewijzingen te dekken. De overtoegewezen aandelen die onder de Overtoewijzingsoptie vallen (de "Overtoegewezen Aandelen" die samen met de Nieuwe Aandelen, de "Aangeboden Aandelen" vormen) zijn bestaande aandelen van de Vennootschap die uitgeleend worden door de Uitlenende Aandeelhouders aan de Joint Global Coordinators. Deze Overtoegewezen Aandelen zullen geen afzonderlijke VVPR-Strip hebben.

De Aangeboden Aandelen worden aangeboden aan het publiek in België en in het kader van een private plaatsing bij Institutionele Beleggers (zoals verder gedefinieerd) zowel in als buiten België.

De Vennootschap heeft de notering van de Nieuwe Aandelen aangevraagd op Euronext Brussels onder het symbool "ABLX". De Vennootschap heeft de notering van de VVPR-Strips aangevraagd op Euronext Brussels onder het symbool "ABLXS".

UBS Limited en KBC Securities NV, die handelen als Joint Global Coordinators en Joint Bookrunners voor het Aanbod, en Piper Jaffray, Ltd., handelend als Co-Manager voor het Aanbod, handelen uitsluitend voor de Vennootschap en voor niemand anders in verband met het Aanbod, en zij zijn tegenover niemand anders verantwoordelijk voor het bieden van de bescherming die ze aan hun klanten verschaffen noch voor het bieden van advies met betrekking tot het Aanbod of om het even welke andere aangelegenheid waarnaar in het Prospectus wordt verwezen.

**Zie "1 Risicofactoren" vanaf pagina 1 voor een bespreking van bepaalde risico's die u moet overwegen bij het beleggen in de Aangeboden Aandelen. De Vennootschap is nooit winstgevend geweest, haar onderzoeksprogramma's bevinden zich nog in een vroeg ontwikkelingsstadium, geen enkel van haar kandidaat-geneesmiddelen heeft het stadium van indiening of evaluatie voor goedkeuring van de bevoegde gezondheidsinstantie bereikt en geen van haar producten werd reeds op de markt gebracht.**

Noch de Aangeboden Aandelen, noch de VVPR-Strips werden of zullen worden geregistreerd onder de Amerikaanse Securities Act van 1933, zoals gewijzigd (de "Securities Act"), en zij mogen niet worden aangeboden, verkocht, in pand gegeven, overgedragen of verdeeld, rechtstreeks of onrechtstreeks, in de Verenigde Staten, behalve krachtens een toepasselijke vrijstelling van, of door middel van een transactie die niet onderworpen is aan, de registratievereisten van de Securities Act, en in overeenstemming met eventuele toepasselijke effectenwetgeving van een staat of andere jurisdictie van de Verenigde Staten. De Aangeboden Aandelen en VVPR-Strips worden buiten de Verenigde Staten aangeboden in offshore transacties conform Regulation S van de Securities Act, en binnen de Verenigde Staten aan "gekwalficeerde institutionele kopers" ("*qualified institutional buyers*" — "*QIB's*") zoals gedefinieerd in, en in overeenstemming met, Rule 144A van de Securities Act ("*Rule 144A*") in transacties vrijgesteld van de registratievereisten van de Securities Act. Potentiële kopers worden er hierbij op gewezen dat de verkopers van de Aangeboden Aandelen mogelijk een beroep doen op een vrijstelling van de bepalingen van sectie 5 van de Securities Act bepaald door Rule 144A.

De Aangeboden Aandelen zullen naar verwachting worden geleverd via de book-entry faciliteiten van Euroclear Belgium op of rond 18 maart 2010.

Joint Global Coordinators



Co-Manager

PiperJaffray

Loketinstelling



Prospectus op datum van 23 februari 2010



## INHOUDSTAFEL

Samenvatting .....	i
Samenvatting risicofactoren .....	i
Samenvatting activiteiten Ablynx .....	ii
Samenvatting van het Aanbod .....	ix
Samenvatting financiële informatie .....	xv
Samenvatting bespreking en analyse door het management .....	xvii
Samenvatting bijkomende informatie .....	xviii
1 Risicofactoren .....	1
2 Waarschuwingen en opmerkingen .....	13
3 Algemene informatie en informatie over de verantwoordelijkheid voor het Prospectus en de controle van de rekeningen .....	19
4 Informatie over het Aanbod .....	22
5 Dividenden en dividendbeleid .....	31
6 Aanwending van opbrengsten .....	32
7 Kapitalisatie en schuldenlast en verklaring over het werkkapitaal .....	34
8 Verwatering .....	35
9 Geselecteerde historische financiële en operationele gegevens .....	38
10 Bespreking en analyse door het management .....	40
11 Activiteiten .....	47
12 Regelgeving .....	97
13 Management en bestuur .....	99
14 Relaties met belangrijke aandeelhouders en transacties met verbonden partijen .....	115
15 Beschrijving van het maatschappelijk kapitaal en de bedrijfsstructuur .....	117
16 Marktinformatie .....	132
17 Belastingstelsel in België .....	133
18 Bepaalde overwegingen inzake de inkomstenbelasting in de VS .....	140
19 Underwritingovereenkomst .....	145
20 Overdrachtsbeperkingen .....	147
21 Geldigheid van de effecten .....	150
22 Index van de geconsolideerde jaarrekeningen volgens IFRS .....	F-1
Jaarrekeningen volgens IFRS .....	F-2
1 Verslag van de commissaris over de jaarrekeningen per 31 december 2009, 2008 en 2007 volgens IFRS .....	F-2
2 Geconsolideerde jaarrekeningen per 31 december 2009, 2008 en 2007 onder IFRS .....	F-3
3 Toelichting bij de geconsolideerde jaarrekeningen .....	F-7
Bijlage A — Ablynx's octrooiportefeuille .....	A-1
Bijlage B — Externe samenwerkingen van Ablynx .....	B-1
Glossarium .....	G-1
Definities .....	D-1
Bronnen .....	S-1

(This page has been left blank intentionally.)

## SAMENVATTING

*De samengevatte informatie in dit deel is slechts een inleiding tot dit Prospectus. Ze omvat geselecteerde informatie over Ablynx en over het Aanbod. Om te kunnen besluiten tot het beleggen in de Aangeboden Aandelen onder dit Aanbod, moet de belegger dit Prospectus in zijn geheel beschouwen, en mag hij zich niet enkel baseren op deze samenvatting. Potentiële beleggers dienen dit volledige Prospectus zorgvuldig te lezen en dienen hun eigen standpunten te bepalen en beslissingen te nemen over de verdiensten en de risico's van een belegging in de Aangeboden Aandelen, in het licht van hun persoonlijke omstandigheden. Bovendien dienen beleggers hun financiële, juridische en fiscale adviseurs te raadplegen om de risico's die gepaard gaan met een belegging in de Aangeboden Aandelen zorgvuldig te beoordelen.*

*Volgens de Prospectusrichtlijn (Richtlijn 2003/71/EEG) ligt, in de lidstaten van de Europese Economische Ruimte, de wettelijke aansprakelijkheid voor deze samenvatting, met inbegrip van elke vertaling daarvan bij de personen die verantwoordelijk zijn voor de samenvatting, maar enkel indien deze samenvatting misleidend, onnauwkeurig of inconsistent is wanneer zij samen met andere delen van het Prospectus wordt gelezen. Indien er een rechtsvordering wordt ingesteld in een Europese Economische Ruimte lidstaat met betrekking tot de informatie in het Prospectus, dient de belegger die deze klacht indient, naargelang de nationale wetgeving van die Europese Economische Ruimte lidstaat, mogelijk de kosten te betalen voor de vertaling van het Prospectus alvorens de gerechtelijke procedure wordt ingesteld.*

## SAMENVATTING RISICOFACTOREN

Een belegging in de Aangeboden Aandelen en/of de VVPR-Strips houdt een hoge risicograad in. “1 Risicofactoren” bevat een lijst van risico's in verband met de activiteiten van de Vennootschap en dit Aanbod. Hieronder wordt een samenvatting gegeven van de meest relevante risico's in verband met de activiteiten van de Vennootschap, het Aanbod en/of de aandelen van de Vennootschap.

### Risico's verbonden met de activiteiten van de Vennootschap

- Kandidaat-geneesmiddelen op Nanobody-basis moeten bijzonder strenge preklinische en klinische onderzoeken ondergaan, waarvan de resultaten onzeker zijn en die een aanzienlijke vertraging kunnen veroorzaken of zelfs kunnen verhinderen dat de kandidaat-geneesmiddelen op de markt komen.
- Vertragingen in klinische studies komen vaak voor en kunnen verschillende oorzaken hebben. Een dergelijke vertraging kan resulteren in verhoogde kosten en kan het vermogen van de Vennootschap om de goedkeuring van de bevoegde gezondheidsinstanties te verkrijgen en om de productverkoop te starten zoals momenteel wordt verwacht, in gevaar brengen of vertragen.
- Het is mogelijk dat de kandidaat-geneesmiddelen van de Vennootschap niet, zo al toestemming wordt bekomen, op het verwachte moment de goedkeuring van de bevoegde gezondheidsinstanties krijgen, en zelfs na het verkrijgen van de toestemming blijven de geneesmiddelen onderworpen aan de geldende regelgeving. Tot op heden heeft geen van de kandidaat-geneesmiddelen van de Vennootschap het stadium van indiening of evaluatie voor goedkeuring van de bevoegde gezondheidsinstanties bereikt.
- De Vennootschap heeft een verleden van operationele verliezen en een gecumuleerd tekort. De Vennootschap zal misschien nooit winstgevend worden of het is mogelijk dat ze een eventuele winstgevendheid niet kan doortrekken naar latere perioden.
- De Vennootschap is afhankelijk van samenwerkingsakkoorden met partners voor de ontwikkeling en commercialisering van de meeste van haar bestaande en toekomstige kandidaat-geneesmiddelen.
- De octrooien en andere intellectuele eigendomsrechten van de Vennootschap bieden mogelijk onvoldoende bescherming voor haar producten en kandidaat-geneesmiddelen, wat een belemmering kan vormen voor het vermogen van de Vennootschap om effectief te concurreren.
- De mogelijkheid bestaat dat de Vennootschap de octrooien of andere intellectuele eigendomsrechten van anderen schendt en dat zij hiervoor wordt vervolgd, wat duur en tijdrovend kan zijn.
- De Vennootschap ondervindt een sterke concurrentie en is onderworpen aan snelle technologische ontwikkelingen, en dat zal ook in de toekomst zo blijven. Dit zou de marktkansen voor haar producten of kandidaat-geneesmiddelen kunnen beperken of zelfs volledig teniet kunnen doen.

- De Vennootschap steunt voor sommige van haar activiteiten, met inbegrip van productie en beheer van klinische studies, op uitbestedingsregelingen met derden.
- De Vennootschap heeft mogelijk onvoldoende verzekeringsdekking, in het bijzonder inzake risico's voor productaansprakelijkheid.
- Het commerciële succes van de Vennootschap zal afhangen van de mate van aanvaarding van haar kandidaat-geneesmiddelen op de markt, door artsen, patiënten, gezondheidszorgbetalers en de medische gemeenschap. De Vennootschap heeft nog geen product op de markt gebracht.
- Als de Vennootschap er niet in slaagt gekwalificeerd personeel aan te trekken en te behouden, is ze mogelijk niet in staat haar technologieën succesvol te ontwikkelen, klinische studies uit te voeren en haar kandidaat-geneesmiddelen op de markt te brengen.
- De Vennootschap kan bijkomende financiering nodig hebben, die mogelijk niet beschikbaar is tegen aanvaardbare voorwaarden, of zelfs helemaal niet beschikbaar is.
- De Vennootschap kan een passieve buitenlandse beleggingsonderneming ("*passive foreign investment company*" — "PFIC") worden, wat kan leiden tot negatieve Amerikaanse federale belastinggevolgen voor Amerikaanse beleggers (bericht voor beleggers die niet in België verblijven).

#### **Risico's verbonden aan de aandelen van de Vennootschap en aan het Aanbod**

- De Aanbodprijs zal worden bepaald door de Vennootschap, in onderling overleg met de Joint Global Coordinators, op basis van een bookbuildingprocedure.
- Aandeelhouders zullen in de toekomst vermoedelijk een aanzienlijke verwatering ondergaan.
- Er is geen minimumbedrag voor het Aanbod.
- Mogelijk is er geen actieve publieke markt voor de aandelen van de Vennootschap (en mogelijk wordt dergelijke activiteit niet aanzienlijk verbeterd door het Aanbod), waardoor het mogelijk is dat de aandelen worden verhandeld tegen een lagere prijs dan de Aanbodprijs en/of waardoor het moeilijk kan zijn om de aandelen te verkopen.
- Bepaalde belangrijke aandeelhouders van de Vennootschap kunnen na het Aanbod belangen hebben die verschillen van die van de Vennootschap en zijn mogelijk in staat om zeggenschap over de Vennootschap uit te oefenen, met inbegrip van controle over het resultaat van een stemming van de aandeelhouders.
- De koersen van effecten van biotechnologiebedrijven zijn in het algemeen in het verleden zeer volatiel geweest en kunnen ook in de toekomst zeer volatiel blijven.
- De marktprijs van de aandelen van de Vennootschap zou negatief kunnen worden beïnvloed door de verkoop van aanzienlijke aantallen aandelen op de publieke markten.
- De Vennootschap is niet voornemens om in de voorzienbare toekomst dividenden uit te keren.
- Houders van de aandelen buiten België zijn mogelijk niet in staat om voorkeurrechten uit te oefenen (bericht voor beleggers die niet in België verblijven).

#### **SAMENVATTING ACTIVITEITEN ABLYNX**

##### **Overzicht**

Ablynx is een biofarmaceutische onderneming die zich toelegt op de ontdekking en ontwikkeling van Nanobodies® (Nanobodies), een nieuwe klasse van innovatieve therapeutische proteïnen die afgeleid zijn van natuurlijk voorkomende antilichamen. Nanobodies zijn gebaseerd op de kleinste functionele fragmenten van antilichamen "met uitsluitend zware ketens" die van nature voorkomen in de familie van de *Camelidae*, die kamelen en lama's omvat. Deze stabiele antilichamen met uitsluitend zware ketens zijn tot op heden bij geen andere zoogdieren ontdekt.

##### **De Nanobody-oplossing**

De Vennootschap meent dat op Nanobody gebaseerde kandidaat-geneesmiddelen een concurrentievoordeel zullen bieden, aangezien zij de voordelen van conventionele monoklonale antilichamen (mAb's) combineren met sommige van de welgekende eigenschappen van kleine molecule

geneesmiddelen. Ablynx kan snel Nanobodies met een hoge affiniteit identificeren en produceren voor een breed scala van biologische doelwitten, vaak profiterend van het relatieve gemak waarmee multivalente en multispecifieke formateringen kunnen worden gegenereerd. De Vennootschap meent dat Nanobodies dankzij de combinatie van hun grote affiniteit en specificiteit en hun bijkomende eigenschappen, zoals kleine omvang, formaatflexibiliteit, potentieel voor een verlengde halfwaardetijd, grote stabiliteit en makkelijke produceerbaarheid, aantrekkelijke kandidaat-geneesmiddelen zijn met potentiële toepassingen in belangrijke therapeutische domeinen, zoals cardiovasculaire ziektes, ontstekingen, musculoskeletale indicaties, oncologie en neurologie. De inherente stabiliteit van Nanobodies maakt alternatieve toedieningsroutes mogelijk waarvoor geen injectie met een naald vereist is, zoals orale, inhalatoire en transdermale toediening, wat hun toepassingspotentieel en marktopportunities vergroot.

Tot op heden zijn er Nanobodies aangemaakt tegen meer dan 190 proteïnedoelwitten, waaronder enkele complexe doelwitten en klassen van doelwitten (zoals G-proteïne gekoppelde receptoren (GPCR's), ionenkanalen en virussen)<sup>(i)</sup>, waarvan er vele zijn die moeilijk met mAb's kunnen worden benaderd. Daarnaast zijn er momenteel positieve *in vivo* effectiviteitsgegevens aangetoond in 28 dierlijke ziektemodellen. De Vennootschap gelooft dat haar technologieplatform goed gevalideerd is, aangezien dit het voorwerp uitmaakt van meer dan 210 collegiaal getoetste wetenschappelijke publicaties. Ablynx wil haar technologieplatform ten volle benutten om een gevarieerde, brede portefeuille van therapeutische Nanobodies te ontwikkelen en om op Nanobody gebaseerde technologieën van de volgende generatie te verkennen.

### Portefeuille van Nanobody-producten

Vier Nanobody-programma's bevinden zich momenteel in de klinische fase-drie programma's die volledig eigendom zijn van Ablynx en een vierde in samenwerking met Pfizer. De twee verst gevorderde ontwikkelingsprogramma's van de Vennootschap (ALX-0081 en ALX-0681) richten zich beide op een bloedproteïne, von Willebrand Factor (vWF) genaamd, die een belangrijke rol speelt in de trombotische cascade. Het *lead* Nanobody-product is ALX-0081, dat intraveneus wordt toegediend en dat onlangs gestart is in Fase II klinische studies. Ablynx meent dat ALX-0081 waardevol kan zijn voor verscheidene therapeutische indicaties, waaronder acuut coronair syndroom (ACS), dat een percutane coronaire interventie (PCI) vereist, en beroerte. De huidige Fase II studie voor ALX-0081 is een directe rechtstreeks vergelijkende studie met ReoPro bij patiënten die een PCI-procedure ondergaan. Er wordt verwacht dat de recrutering van patiënten voltooid zal zijn tegen het vierde kwartaal van 2010 en gegevens over het primaire eindpunt van het klinische bloedingsrisico worden verwacht in het vierde kwartaal van 2010 of het eerste kwartaal van 2011. Het is waarschijnlijk dat de Vennootschap ALX-0081 niet alleen verder zal ontwikkelen dan Fase II klinische studies vanwege de omvang en de kosten van Fase III studies die wellicht vereist zullen zijn (zie ook de criteria beschreven in "11.2 Activiteiten — De strategie van Ablynx"). De Vennootschap bevindt zich momenteel in een vroeg stadium van besprekingen met verschillende potentiële samenwerkingspartners. De Vennootschap evalueert eveneens de potentiële impact van een partnerprogramma voor ALX-0081 op haar strategie voor ALX-0681, waarbij gebruik wordt gemaakt van hetzelfde Nanobody als ALX-0081, maar dat subcutaan wordt toegediend. ALX-0681 wordt aanvankelijk ontwikkeld om de weesziekte<sup>(ii)</sup> Thrombotische trombocytopenische purpura (TTP) te behandelen, die volgens de Vennootschap een aanzienlijke onbeantwoorde medische behoefte vertegenwoordigt. Een Fase I studie van ALX-0681 werd in 2009 met succes voltooid en na bijzondere protocollaire assistentiebesprekingen met zowel de Europese als de Amerikaanse bevoegde gezondheidsinstanties en op voorwaarde dat de bevoegde gezondheidsinstanties goedkeuring geven, wordt verwacht dat er een Fase II studie van start zal gaan in het tweede of derde kwartaal van 2010. Als de Fase II-gegevens voor ALX-0681 overtuigende aanwijzingen verlenen voor het potentiële klinische voordeel van ALX-0681, dan zouden die gegevens volgens de Vennootschap kunnen worden gebruikt om onmiddellijk de registratie aan te vragen, en in dat geval zou ALX-0681 tegen 2014 op de markt kunnen worden gebracht. Het derde klinische programma van Ablynx (ALX-0141) is gebaseerd op een Nanobody-product dat zich richt tegen het Ligand voor de Receptor Activator van de Nucleaire Factor kappa B (RANKL). Dit is een belangrijk potentieel doelwit in de beheersing van botverlies en erosie bij ziektes als osteoporose, kanker en

(i) Momenteel zijn er geen goedgekeurde geneesmiddelen op basis van antilichamen die zich richten op GPCRs en ionenkanalen, terwijl er meer dan 400 goedgekeurde kleine molecule geneesmiddelen zijn die zich richten op GPCRs (waarvan de top 20 best verkopende geneesmiddelen meer dan US\$69,0 miljard omzet genereerden in 2008) en meer dan 50 goedgekeurde kleine molecule geneesmiddelen die zich richten op ionenkanalen (waarvan de top 20 best verkopende geneesmiddelen meer dan US\$16,5 miljard omzet in 2008 genereerden). (Bron: Thomson Pharma, [www.thomson-pharma.com](http://www.thomson-pharma.com)).<sup>(1)</sup>

(ii) Een weesziekte is een zeldzame medische aandoening.



reumatoïde artritis (RA). De Fase I studies voor ALX-0141 bij postmenopauzale vrouwen zijn eind 2009 van start gegaan en initiële data over de primaire eindpunten van veiligheid en tolerantie, samen met botgerelateerde biomarkergegevens worden verwacht in het derde kwartaal van 2010. Door de verwachte omvang en de kosten van Fase III studies heeft de Vennootschap momenteel de intentie om na Fase II een partner bij het programma te betrekken. Dit is een interessante markt. Naar verwachting wordt het eerste mAb tegen RANKL, denosumab (Prolia®), ontwikkeld door Amgen (Bron: Amgen persbericht dd 18 december 2009, “*Amgen Receives CHMP Positive Opinion for Prolia™ (Denosumab) in the European Union*”)<sup>(2)</sup>, goedgekeurd in 2010 en sommige analisten voorspellen een piek omzet voor dit product van meer dan US\$4 miljard (Bron: Deutsche Bank, “Amgen”, 15 mei 2009).<sup>(3)</sup>

De Vennootschap bevindt zich momenteel in het preklinische stadium van de ontwikkeling van een Nanobody (ALX-0061) voor de behandeling van auto-immuun- en ontstekingsziektes. Het *Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD) voor ALX-0061 zal naar verwachting eind 2010 worden ingediend en een eerste Fase I/II klinische studie is gepland voor het begin van 2011. Door de uiteindelijke verwachte omvang en kosten van de Fase III studies verwacht de Vennootschap momenteel dat zij een partner zal zoeken alvorens dat stadium van klinische ontwikkeling wordt bereikt.

De Vennootschap bevindt zich momenteel ook in het preklinische stadium van de ontwikkeling van een Nanobody (ALX-0651) voor de mobilisatie van stamcellen in de behandeling van kwaadaardige tumoren. Het IMPD voor ALX-0651 zal naar verwachting in de tweede helft van 2011 worden ingediend en een eerste Fase I/II klinische studie zal naar verwachting daarna van start gaan. In deze fase heeft de Vennootschap nog niet bepaald hoe lang zij het programma volledig in eigendom zal houden.

### **Samenwerkingsakkoorden en partnerships**

Ablynx heeft samenwerkingsovereenkomsten gesloten, zowel in een vroege onderzoeksfase als later in de preklinische ontwikkeling. In de toekomst zal de Vennootschap voor het grootste deel van haar intern gehouden programma's een partner zoeken wanneer er grote en dure klinische studies vereist zouden zijn.

De huidige belangrijke wetenschappelijke en commerciële samenwerkingsovereenkomsten van Ablynx omvatten die met Boehringer Ingelheim (BI), Pfizer (voorheen Wyeth Pharmaceuticals), Merck Serono en Novartis. De theoretische waarde van de overeenkomst zoals overeengekomen tussen de partijen (nl. het geschatte maximum), zonder royalty's, van de belangrijkste samenwerkingsakkoorden is als volgt: Overeenkomst met BI voor Alzheimer (€206 miljoen); Strategische Alliantieovereenkomst met BI (€1,3 miljard); Overeenkomst met Pfizer (US\$212,5 miljoen); Overeenkomst met Merck Serono (€325 miljoen; in de veronderstelling dat de omvorming naar een klassieke royalty en mijlpaal overeenkomst plaatsvindt op het laatst mogelijke ogenblik wanneer de Vennootschap dergelijke optie kan uitoefenen). Zie “11.7 Activiteiten — Samenwerkingsakkoorden en partnerships” voor meer informatie. Met uitzondering van de overeenkomst met Merck Serono ontvangt Ablynx bij dergelijke overeenkomsten normaliter gedurende een periode van jaren één of meer van de volgende betalingen: betalingen bij het afsluiten van het contract; *full-time equivalents* gerelateerde betalingen (FTE- betalingen); betalingen voor de verwezenlijking van technische mijlpalen (bijv. bij de start van Fase I, Fase II en Fase III klinische studies of marktgoedkeuring) en royaltybetalingen op toekomstige productverkopen. In ruil daarvoor geeft Ablynx bepaalde intellectuele eigendomsrechten in licentie aan de partners of draagt deze over. Daarnaast brengt Ablynx meestal ook wetenschappelijke ondersteuning, middelen en expertise in.

De overeenkomst met Merck Serono, die in 2008 werd afgesloten, is anders. Nadat Ablynx een initiële betaling bij het afsluiten van contracten van €10 miljoen ontving van Merck Serono, deelt Ablynx in gelijke mate in de kosten voor onderzoek en ontwikkeling voor de twee programma's, en zal Ablynx ook in gelijke mate delen in enige resulterende winst, hoewel er opties bestaan om deze overeenkomst om te zetten naar een klassieke overeenkomst met mijlpaalbetalingen en royalty's als Ablynx niet langer kosten wenst te dragen. Ablynx zal het potentieel van nieuwe samenwerkingsovereenkomsten blijven onderzoeken, over het algemeen met een voorkeur voor samenwerkingen met bestaande partners en met een toegenomen vastberadenheid om programma's te behouden tot ze klinisch gevalideerd zijn en gunstigere commerciële voorwaarden te kunnen afdwingen, indien Ablynx zou beslissen om er een partner bij te betrekken. Ablynx zal zelfs overwegen om bepaalde op Nanobody gebaseerde producten zelf te commercialiseren indien ze van mening is dat de vereiste kosten en middelen zich binnen haar mogelijkheden bevinden.

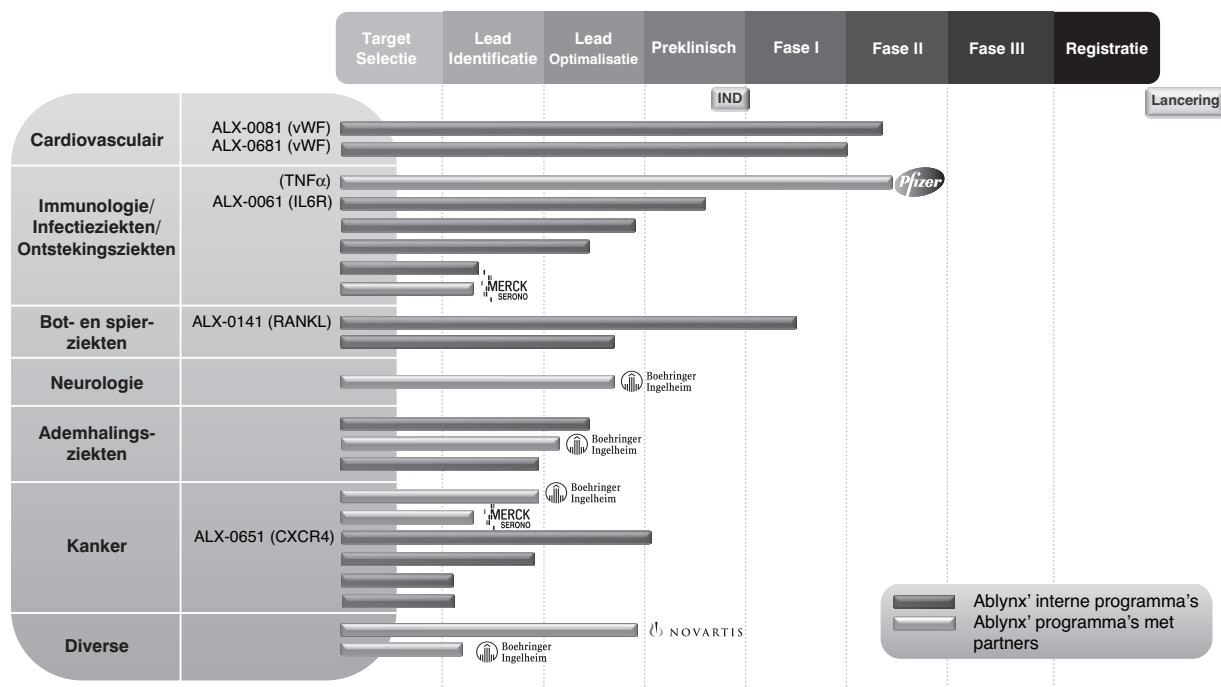
Het *lead* partnerprogramma van Ablynx is gericht op Nanobodies tegen Tumor Necrose Factor-alfa (anti-TNFα). Het werd in 2006 in het preklinische stadium in licentie gegeven aan Pfizer, in een overeenkomst met een potentiële waarde van ongeveer US\$212,5 miljoen aan mijlpaalbetalingen en royalty's. Pfizer voltooide de Fase I studies voor dit programma in de zomer van 2009, en begon de Fase II



studies bij patiënten met reumatoïde artritis (RA) in september 2009, waarbij verwacht wordt dat de studies in het derde of vierde kwartaal van 2010 worden voltooid. De Vennootschap meent dat dit product ten vroegste marktgoedgeuring kan krijgen in 2013 en zou aldus het eerste Nanobody geneesmiddel kunnen zijn op de markt. De markt voor TNF $\alpha$ -inhibitoren was in 2008 goed voor US\$16,9 miljard (Thomson Pharma, Jaarverslagen)<sup>(4)</sup>. Nu Pfizer momenteel ook deelt in de omzet van US\$6,4 miljard voor de commercieel verkrijgbare biologische TNF $\alpha$ -inhibitor etanercept (Enbrel®)<sup>(5)</sup>, eveneens door Amgen en Takeda op de markt gebracht, die in 2012 zijn octrooibescherming verliest, meent de Vennootschap dat zij over een partner beschikt met de expertise, de middelen en de motivatie om dit programma snel en succesvol op de markt te brengen.

### Pijplijn van Nanobody-producten

De huidige onderzoeks- en ontwikkelingspijplijn van de Vennootschap omvat op Nanobodies gebaseerde producten in een waaier van verschillende voortgangsstadia voor de volgende ziekte-indicaties:



### Intellectuele eigendom

De Vennootschap heeft een uitgebreide octrooiopositie op het gebied van Nanobodies voor toepassingen in de gezondheidszorg. De Vennootschap bezit exclusieve rechten op meer dan 450 octrooiaanvragen en toegekende octrooien in meer dan 130 octrooigroepen wereldwijd, met inbegrip van de Hamers-octrooien voor de basisstructuur, de samenstelling, de bereiding en het gebruik van Nanobodies. De Hamers-octrooien zijn toegekend of in behandeling in belangrijke gebieden zoals de Verenigde Staten, Europa en Japan. Dankzij haar exclusieve octrooirechten is Ablynx de enige onderneming ter wereld die de intellectuele eigendomsrechten bezit die nodig zijn voor de wereldwijde commercialisering van op Nanobodies gebaseerde producten in de gezondheidszorg. Sinds 2006 dient de Vennootschap octrooiaanvragen in voor doelwitten en klassen van doelwitten, en bijgevolg houdt de Vennootschap momenteel meer dan 20 octrooigroepen die in brede mate Nanobodies en andere bindende enkel-domein proteïnen tegen dergelijke klassen van doelwitten dekken. Deze octrooiaanvragen verlengen het oorspronkelijke concept van de Hamers-octrooien voor deze specifieke doelwitten en klassen van doelwitten tot ver na de verwachte vervaldata (de vervaldata beginnen in 2013 in Europa en in 2015 in de Verenigde Staten) voor de oorspronkelijke Hamers-octrooien. De octrooien van de Vennootschap dekken eveneens al haar interne programma's en partnerprogramma's. Bovendien dient Ablynx octrooiaanvragen in voor zaken als nieuwe toedieningsroutes, formuleringen, en beschermt ze knowhow zoals immunisatiestrategieën via vertrouwelijkheidsprocedures.

## Financiering, faciliteiten en mensen

Tot op heden heeft de Vennootschap €156,4 miljoen kapitaalfinanciering opgehaald, inclusief de uitoefening van warrants. Ze heeft vestigingen voor onderzoek en ontwikkeling in Gent (België) en Porto (Portugal). Op 31 december 2009 telde ze meer dan 230 werknemers. 37% van de personeelsleden bezit een doctoraat.

## Vooruitgang sinds de beursintroductie

Sinds de beursintroductie (*initial public offering* of “IPO”) in november 2007 is het managementteam van Ablynx aangevuld met de komst van een nieuwe Chief Scientific Officer, Debbie Law. De globale ervaring, de expertise en de inzet van het managementteam zijn duidelijk gebleken uit de verwezenlijking van alle belangrijke mijlpalen. De productpijplijn is zowel in de breedte als in de diepte versterkt, en met vier Nanobody-programma's die zich nu in de klinische fase bevinden, meent de Vennootschap dat het risico van ernstige generische Nanobody-gerelateerde veiligheidskwesties is verlaagd. De Vennootschap is blijven investeren in de ontwikkeling van het Nanobody-platform en heeft de unieke aard van de technologie aangetoond door Nanobodies op alternatieve wijzen toe te dienen (bijv. via de longen en naaldvrij), door Nanobodies te genereren met functionele activiteit voor “moeilijke” doelwitten zoals GPCR's en ionenkanalen en een snelle en efficiënte *scale-up* om klinisch studiemateriaal te produceren. Daar de Vennootschap momenteel meer dan 25 programma's in de pijplijn heeft (in vergelijking met 13 ten tijde van de IPO), waaronder vier producten in klinische ontwikkeling (in vergelijking met één ten tijde van de IPO), is de Vennootschap van mening dat zij geëvolueerd is van een platformonderneming in het beginstadium naar een organisatie in het stadium van klinische ontwikkeling met een meer evenwichtig risicoprofiel, die over duidelijke succesmogelijkheden beschikt in zowel klinisch gevalideerde als nieuwe klassen van doelwitten voor een waaier van indicaties.

## De strategie van Ablynx

Ablynx wil op Nanobodies gebaseerde geneesmiddelen voor een reeks belangrijke menselijke ziektes ontdekken, ontwikkelen en op de markt brengen. De belangrijkste elementen van de strategie van de Vennootschap worden hieronder beschreven.

- ***Blijven voortbouwen op de voordelen van de Nanobody-technologie van de Vennootschap om snel potentiële kandidaat-geneesmiddelen in een waaier van therapeutische domeinen te identificeren.*** De technologie van de Vennootschap maakt het mogelijk om snel een groot aantal nieuwe *lead* kandidaten te ontdekken, wat de ontdekking van succesvolle geneesmiddelen waarschijnlijker maakt en wat de gevolgen van de natuurlijke uitval van de pijplijn beperkt. De Vennootschap is niet van plan om zich op korte tot middellange termijn te richten op een specifiek therapeutisch domein. De selectie van haar programma's is voornamelijk gebaseerd op: een evaluatie van de specifieke voordelen van Nanobodies voor een gegeven indicatie, vergeleken met andere benaderingen; het niveau van de klinische validatie voor een gegeven doelwit; intellectuele eigendomsposities; het concurrentielandschap en de globale commerciële opportuniteiten. Ablynx streeft ernaar een portefeuille van Nanobodies met een evenwichtig risicoprofiel te ontwikkelen voor zowel klinisch gevalideerde als nieuwe doelwitten.
- ***Snel proof-of-concept in het klinische stadium aantonen voor de op Nanobodies gebaseerde producten van Ablynx, zowel zelfstandig als met partners.*** Er bevinden zich momenteel vier Nanobody-programma's in klinische studies. De twee verst gevorderde klinische programma's van de Vennootschap zijn gericht tegen vWF, met toepassingen in het therapeutische domein van cardiovasculaire/tromboseaandoeningen, en beide zijn nog steeds 100% eigendom van Ablynx. Voor de *lead* kandidaat, ALX-0081, is in september 2009 een Fase II klinische studie gestart voor patiënten die een PCI-procedure ondergaan. Gegevens over het primaire eindpunt worden verwacht in het vierde kwartaal van 2010 of het eerste kwartaal van 2011. Het tweede product van de Vennootschap tegen vWF, ALX-0681, is hetzelfde Nanobody als ALX-0081, maar wordt subcutaan toegediend in plaats van intraveneus, en richt zich op de weesziekte TTP. Er wordt verwacht dat er in het tweede of derde kwartaal van 2010 een Fase II studie voor ALX-0681 van start zal gaan. Pfizer (voorheen Wyeth Pharmaceuticals) heeft een snelle vooruitgang geboekt in het anti-TNF $\alpha$  Nanobody-programma waarvoor het in het preklinische ontwikkelingsstadium in 2006 een licentie van Ablynx verkreeg. Dit programma is in september 2009 gestart met Fase II studies voor reumatoïde artritis en data over het primaire eindpunt zou beschikbaar moeten zijn in het derde of vierde kwartaal van 2010. In december

2009 is er een Fase I studie gestart voor een Nanobody-product tegen RANKL (ALX-0141) voor osteoporose, dat eveneens nog steeds voor 100% eigendom is van Ablynx.

- ***De marktopportunities voor Nanobody-programma's van de Vennootschap maximaliseren, met partners of zelfstandig.*** De Vennootschap zal voor het grootste deel van haar intern gehouden programma's een partner zoeken wanneer er grote en dure klinische studies vereist zijn. Waar mogelijk heeft Ablynx echter de intentie om de rechten te behouden voor producten tegen weesziekten, voor bepaalde nicheproducten en in geselecteerde geografische markten, indien zij meent dat ze met eigen middelen producten kan ontwikkelen en/of selectief kan commercialiseren. Een voorbeeld hiervan is de ontwikkeling en de commercialisering van ALX-0681 voor de weesziekte TTP. De Vennootschap is momenteel van mening dat een volledig geïntegreerde strategie van ontwikkeling tot en met de commercialisering in dit specifieke geval het grootste rendementspotentieel biedt. Anderzijds heeft de Vennootschap, door de extreem grote en complexe marktopportunities van anti-TNF $\alpha$  Nanobodies (de wereldwijde omzet van anti-TNF $\alpha$  inhibitoren bedroeg US\$16,9 miljard in 2008 (Bron: Thomson Pharma, Jaarverslagen)<sup>(4)</sup>), in 2006 beslist om haar preklinische programma in licentie te geven aan Pfizer (voorheen Wyeth Pharmaceuticals). De Vennootschap is van oordeel dat de vooruitgang die sinds 2006 door Pfizer is geboekt, heeft bevestigd dat dit een goed voorbeeld is van een geval waar de partnerroute het potentieel heeft om voor Ablynx de meest waardevolle strategie te zijn.

De Vennootschap meent dat het hebben van een klein aantal selecte, toegewijde partners haar voorkeursbenadering voor de toekomst zal blijven. Voor haar interne programma's zal de Vennootschap geval per geval evalueren of er voor dergelijke programma's een partner wordt gezocht en zo ja, in welk stadium van het klinische ontwikkelingsproces. De Vennootschap zal rekening houden met factoren zoals de verwachte verdere kosten en de complexiteit van het klinische ontwikkelingsprogramma, en de verwachte aard en omvang van de verkoop- en marketinginspanningen die vereist zijn om de desbetreffende marktopportunities na te streven.

Ablynx beheert zorgvuldig het aantal samenwerkingsprogramma's waarbij zij op elk ogenblik betrokken is. Ook heeft zij het toepassingsgebied beperkt van haar samenwerkingsovereenkomsten door rechten te verlenen voor specifieke biologische doelwitten, eerder dan voor brede indicaties. De Vennootschap streeft ernaar om het voordeel uit deze partnerships te maximaliseren, terwijl ze haar vermogen behoudt om de nodige middelen en aandacht te blijven investeren in haar eigen ontdekkings- en ontwikkelingsactiviteiten.

- ***Het potentieel van Nanobodies in gebieden waar zij specifieke voordelen bieden snel verkennen en ontwikkelen, en investeren in de verdere vooruitgang van het technologieplatform in termen van prestaties, toepasbaarheid en omvang.*** Door de uitzonderlijke stabiliteit en oplosbaarheid van Nanobodies kunnen zij op andere wijzen worden geformuleerd en kunnen ze op andere wijzen worden toegediend dan via injectie, zoals via de longen, via naaldloze injectie, oraal en mogelijk ook op andere wijzen. De Vennootschap streeft ernaar om Nanobody-producten snel in het klinische stadium te brengen via alternatieve toedieningstechnologieën, waarbij het eerste IMPD voor een dergelijk product verwacht wordt in 2011. Aangezien Nanobodies over het vermogen beschikken om zich te binden aan minder toegankelijke epitopen, kunnen zij bovendien meer klassen van eiwitten benaderen. Het eerste Nanobody-product tegen een GPCR zou ook in 2011 in klinische fase kunnen zijn. Ablynx heeft zijn eigen technologie voor de verlenging van de halfwaardetijd, NExpedite genoemd, en zal hierin blijven investeren om de toepasbaarheid en de prestaties van de technologie uit te breiden. Voorts zal de Vennootschap nieuwe gebieden verkennen om de productiviteit van het ontdekkingsproces voor Nanobodies te verhogen, alsmede het concept van Nanobodies van de volgende generaties. Op basis van de momenteel (en mogelijk in de toekomst) aangetoonde voordelen van Nanobodies, is de Vennootschap van mening dat het Nanobody-platform de technologie bij uitstek zou kunnen zijn voor een ruime waaier van therapeutische indicaties.
- ***De eigen Nanobody-technologie en intellectuele eigendomspositie van Ablynx onderhouden en uitbreiden.*** Ablynx bezit rechten in het domein van gezondheidstoepassingen op octrooien en octrooiaanvragen in de Verenigde Staten, Europa, Japan en andere gebieden die de basisstructuur, de samenstelling, de bereiding en het gebruik van Nanobodies beschrijven. Ook beschikt de Vennootschap over uitgebreide intellectuele eigendomsrechten in verband met haar ontwikkelingsprogramma's en de resulterende producten. Ablynx wil actief haar eigendomspositie beschermen en zal nieuwe octrooien voor producten, doelwitten en technologieën blijven aanvragen wanneer dat gepast is. Ablynx heeft meerdere octrooiaanvragen ingediend voor klassen van doelwitten en voor afzonderlijke doelwitten. Deze omvatten complexe doelwitten zoals GPCR's,

ionenkanalen en virussen, waarvan er veel zijn die moeilijk met klassieke mAb's kunnen worden benaderd. De Vennootschap heeft eveneens verschillende octrooiaanvragen ingediend voor alternatieve toedieningsvormen voor Nanobodies (nl. andere toedieningsvormen dan injectie). Om haar technologieplatform beter te ontwikkelen en haar intellectuele eigendomsportefeuille uit te breiden, heeft de Vennootschap samenwerkings- en uitbestedingsprogramma's met verscheidene universiteitslaboratoria en behoudt zij de rechten op alle intellectuele eigendomsrechten die in deze programma's worden ontwikkeld. Voor een beschrijving van de intellectuele eigendomsrechten van de Vennootschap, zie "11.9 Activiteiten — Intellectuele eigendom". Voor een beschrijving van hangende of dreigende rechtsgeschillen hierover, inclusief oppositieprocedures die door de Vennootschap zijn ingediend tegen een aantal octrooien die zijn toegekend aan Domantis Ltd. (met inbegrip van de wezenlijke nadelige gevolgen die deze kunnen hebben op de momenteel door de Vennootschap voorziene tijdslijnen voor bepaalde ontwikkelingsprogramma's), een succesvolle oppositieprocedure in februari 2010 tegen het Europese octrooi EP 1 517 921 dat oorspronkelijk was toegekend aan Domantis Ltd. in 2006 en dat betrekking had op één specifieke techniek voor de verlenging van de halfwaardetijd van enkelvoudige variabele domeinen van immunoglobuline, en de royalty's voor een percentage van een laag enkelvoudig cijfer die door de Vennootschap moet worden betaald aan Domantis Ltd. op de eerste vijf Nanobody-producten die op de markt zullen worden gebracht, zie "11.13 Activiteiten — Rechtsgeschillen" en "11.9 Activiteiten — Intellectuele eigendom — Technologieën voor de bereiding van *leads* voor Nanobodies."

## **SAMENVATTING VAN HET AANBOD**

### **Ablynx of de Vennootschap**

Ablynx NV, een naamloze vennootschap naar Belgisch recht, met maatschappelijke zetel te Technologiepark 4, B-9052 Zwijnaarde en geregistreerd in het Belgische rechtspersonenregister onder het nummer 0475.295.446 (RPR Gent). Ablynx kwalificeert als een genoteerde vennootschap zoals bedoeld in artikel 4 van het Wetboek van vennootschappen en als een vennootschap die een openbaar beroep op het spaarwezen heeft gedaan zoals bedoeld in artikel 438 van het Wetboek van vennootschappen.

### **Joint Global Coordinators**

KBC Securities NV en UBS Limited.

### **Underwriters**

De Joint Global Coordinators en Piper Jaffray, Ltd.

### **Loketinstelling**

KBC Bank NV.

### **Financiële dienstverlening**

KBC Bank NV.

### **Aangeboden Aandelen**

Het Aanbod, dat zal starten op de eerste dag van de Aanbodperiode die zal starten op of rond 8 maart 2010, bestaat uit

- (i) maximum €[●] miljoen in nieuwe gewone aandelen, welk bedrag kan worden verhoogd met maximum 15% tot een bedrag van €[●] miljoen (de “Uitbreidingsoptie”, de oorspronkelijk aangeboden nieuwe aandelen en de aandelen aangeboden ten gevolge van een mogelijke uitoefening van de Uitbreidingsoptie worden gezamenlijk aangeduid als de “Nieuwe Aandelen”). De beslissing om de Uitbreidingsoptie uit te oefenen, zal worden meegedeeld uiterlijk op de datum dat de Aanbodprijs wordt meegedeeld, en
- (ii) maximum 15% van het aantal Nieuwe Aandelen waarop wordt ingeschreven in het Aanbod (maar beperkt tot een maximum van 1.959.286 aandelen van de Vennootschap), in bestaande aandelen van de Vennootschap gedekt door de Overtoeijzingsoptie (de “Overtoeigewezen Aandelen”, die samen met de Nieuwe Aandelen de “Aangeboden Aandelen” vormen).

De omvang van het Aanbod zal als een aanvulling op dit Prospectus in de Belgische financiële pers en op de website van de Vennootschap worden gepubliceerd aan het begin van de Aanbodperiode, of op rond 8 maart 2010.

Alle Aangeboden Aandelen werden of zullen worden uitgegeven in overeenstemming met de Belgische wetgeving. Onder voorbehoud van wat hieronder wordt uiteengezet, zijn aan alle Aangeboden Aandelen dezelfde rechten verbonden als aan de bestaande aandelen van de Vennootschap, met dien verstande echter dat enkel aan de Nieuwe Aandelen VVPR-Strips zullen zijn gehecht. De Aangeboden Aandelen hebben recht op deelname in de eventuele winst van de Vennootschap vanaf 1 januari 2010 en geven bijgevolg recht op een eventueel dividend voor het boekjaar dat afgesloten wordt op 31 december 2010 en voor de daaropvolgende boekjaren. Hiertoe zal op de Afsluitingsdatum coupon nr. 1 (vertegenwoordigt het recht op deelname in de eventuele winst van de Vennootschap vanaf 1 januari 2009 en geeft bijgevolg recht op een eventueel dividend voor het boekjaar dat afgesloten wordt op 31 december 2009) onthecht worden van alle bestaande aandelen van de Vennootschap (inclusief de Overtoeigewezen Aandelen). Na de Afsluitingsdatum zullen zowel de Nieuwe Aandelen en de bestaande aandelen van de Vennootschap (inclusief de

Overtoegewezen Aandelen) coupons nr. 2 en volgende aangehecht hebben.

#### **Uitbreidingsoptie**

Afhankelijk van de omvang van de vraag, kan het aantal aangeboden nieuwe gewone aandelen in het Aanbod worden verhoogd met maximum 15% tot een bedrag van €[●] miljoen. Een beslissing om de Uitbreidingsoptie uit te oefenen, zal worden meegedeeld uiterlijk op de datum dat de Aanbodprijs wordt meegedeeld. Momenteel wordt verwacht dat dit zal gebeuren op of omstreeks 16 maart 2010.

#### **Aanbod**

Het Aanbod omvat:

- een openbare aanbidding in België aan Particuliere Beleggers (wat betekent (i) een natuurlijke persoon die verblijft in België, of (ii) de rechtspersonen in België die inschrijven op aandelen voor een bedrag van €250.000 of minder);
- een private plaatsing bij Gekwalificeerde Institutionele Kopers (“QIBs”) in de Verenigde Staten in overeenstemming met Rule 144A; en
- een private plaatsing bij Institutionele Beleggers (wat betekent een gekwalificeerde en/of institutionele belegger onder de wetten die van toepassing zijn in het betrokken rechtsgebied en, met betrekking tot België, investeerders, andere dan Particuliere Beleggers, die beantwoorden aan de definitie van “gekwalificeerde beleggers” zoals gedefinieerd in artikel 10 van de Wet van 16 juni 2006 betreffende de openbare aanbidding van beleggingsinstrumenten en de toelating van beleggingsinstrumenten tot de handel op een gereguleerde markt, en zoals bij uitbreiding gedefinieerd door het Koninklijk Besluit van 26 september 2006 betreffende de uitbreiding van het begrip gekwalificeerde belegger en het begrip institutionele of professionele belegger) (uitgezonderd QIBs) in België en elders buiten de Verenigde Staten in overeenstemming met Regulation S.

#### **VVPR-Strips**

De Nieuwe Aandelen zullen worden uitgegeven met VVPR-Strips, die bepaalde houders ervan recht geven op een verlaagd tarief (15% in plaats van 25%) voor de Belgische roerende voorheffing op dividenden. De VVPR-Strips zullen apart kunnen worden verhandeld. Bij de toewijzing van de Aanboden Aandelen zullen er redelijke inspanningen worden geleverd om de Nieuwe Aandelen (met VVPR-Strips) te leveren aan natuurlijke personen die woonachtig zijn in België en aan beleggers die onderworpen zijn aan de Belgische rechtspersonenbelasting, in deze volgorde van voorrang.

#### **Overtoewijzingsoptie**

Aan de Joint Global Coordinators zal een Overtoewijzingsoptie worden toegekend door de Uitlenende Aandeelhouders, uitoefenbaar vanaf de Afsluitingsdatum en tot 30 kalenderdagen daarna, tegen de definitieve Aanbodprijs, overeenstemmend met maximum 15% van de Nieuwe Aandelen waarop in het Aanbod werd ingeschreven (maar beperkt tot een maximum van 1.959.286 aandelen van de Vennootschap), met als uitsluitende doel het de Joint Global Coordinators mogelijk te maken eventuele overtoewijzingen te dekken. De mogelijkheid om aandelen in het Aanbod te overtoewijzen en de Overtoewijzingsoptie uit te oefenen, bestaat ongeacht of er al dan niet volledig op het Aanbod wordt ingeschreven. De Overtoegewezen Aandelen die onder de Overtoewijzingsoptie vallen zijn bestaande aandelen van de



Vennootschap die uitgeleend worden door de Uitlenende Aandeelhouders aan de Joint Global Coordinators. De bestaande aandelen van de Vennootschap die vallen onder de Overtoeijzingsoptie zullen geen afzonderlijke VVPR-Strip hebben.

**Toewijzing**

Naar verwachting zal niet minder dan 10% van de Aangeboden Aandelen die effectief worden toegewezen, worden toegewezen aan Particuliere Beleggers in België (op voorwaarde dat er voldoende vraag is van Particuliere Beleggers). Het deel van de Aangeboden Aandelen dat wordt toegewezen aan Particuliere Beleggers kan echter worden verhoogd, en mogelijk in aanzienlijke mate, als de inschrijvingsaanvragen van Particuliere Beleggers meer bedragen dan 10% van de Aangeboden Aandelen die effectief zijn toegewezen.

Voor meer informatie, zie “4 Informatie over het Aanbod — Aanvraagprocedure — Toewijzing van de Aangeboden Aandelen en VVPR-Strips”.

**Werkdag**

Een werkdag (“Werkdag”) is elke dag, behalve een zaterdag of zondag, waarop de banken in Brussel open zijn voor gewone handel.

**Aanbodperiode**

De Aanbodperiode begint op of rond 8 maart 2010 en eindigt naar verwachting op 12 maart 2010 om 16.00 u (tijd in Brussel), behoudens vervroegde afsluiting. In overleg met de Joint Global Coordinators behoudt de Vennootschap zich het recht voor om de Aanbodperiode op een vroegere datum en op een vroeger tijdstip af te sluiten, op voorwaarde dat de Aanbodperiode in ieder geval open blijft gedurende ten minste drie Werkdagen<sup>(i)</sup>. Een vervroegde afsluiting van de Aanbodperiode zal worden aangekondigd in de Belgische financiële pers. Ingeval de Aanbodperiode wordt verlengd, zal dit als aanvulling op het Prospectus worden gepubliceerd in de Belgische financiële pers. De Aanbodperiode voor Particuliere en Institutionele Beleggers is dezelfde.

**Aanbodprijs**

De Aanbodprijs is één enkele prijs in euro die geldt voor alle beleggers, zowel Particuliere als Institutionele Beleggers. De Aanbodprijs zal binnen een prijsvork worden bepaald. De toepasselijke prijsvork zal als een addendum op dit Prospectus in de Belgische financiële pers en op de website van de Vennootschap worden gepubliceerd bij het begin van de Aanbodperiode op of rond 8 maart 2010. De Vennootschap zal de Aanbodprijs bepalen, binnen de prijsvork, in onderling overleg met de Joint Global Coordinators, op basis van een bookbuildingprocedure gedurende de Aanbodperiode waaraan uitsluitend Institutionele Beleggers kunnen deelnemen. De Aanbodprijs wordt zo snel mogelijk na het einde van de Aanbodperiode bepaald op de Prijsbepaling- en Toewijzingsdatum. De toepasselijke Aanbodprijs zal in geen geval de bovengrens van de prijsvork overstijgen, hoewel hij onder de onderkant van de prijsvork kan liggen.

De Aanbodprijs zal in de Belgische financiële pers worden gepubliceerd op de eerste publicatiedag na de bepaling ervan, naar verwachting op 16 maart 2010.

(i) Het Prospectus zal beschikbaar zijn vanaf 26 februari 2010 op de maatschappelijke zetel van de Vennootschap, bij KBC Telecenter op het nummer +32 3 283 29 70 of, onder bepaalde voorwaarden, op de volgende websites: [www.ablynx.com](http://www.ablynx.com), [www.kbc.securities.com](http://www.kbc.securities.com), [www.kbc.be](http://www.kbc.be), [www.bolero.be](http://www.bolero.be) en op de website van Euronext.



<b>Uitlenende Aandeelhouders</b>	ACP IV, LP (met betrekking tot een maximum van 300.000 aandelen van de Vennootschap), KBC Private Equity NV (met betrekking tot een maximum van 1.589.286 aandelen van de Vennootschap) en VIB VZW (met betrekking tot een maximum van 70.000 aandelen van de Vennootschap).
<b>Prijsbepaling- en Toewijzingsdatum</b>	De datum waarop de Aanbodprijs wordt bepaald (de “Prijsbepaling- en Toewijzingsdatum”), naar verwachting 15 maart 2010, behoudens vervroegde afsluiting.
<b>Betaling, afwikkeling en levering</b>	Betaling voor en levering van de Aangeboden Aandelen en VVPR-Strips zal naar verwachting plaatsvinden in gedematerialiseerde vorm tegen volledige betaling in onmiddellijk beschikbare middelen op de Afsluitingsdatum. Alle Aangeboden Aandelen en VVPR-Strips zullen worden geleverd in gedematerialiseerde vorm via de faciliteiten van Euroclear, in overeenstemming met hun normale afwikkelingsprocedures van toepassing op kapitaaleffecten.
<b>Afsluitingsdatum</b>	<p>De Afsluitingsdatum is de datum waarop de kapitaalverhoging met betrekking tot het Aanbod wordt vastgesteld door twee bestuurders van de Vennootschap die gezamenlijk optreden in aanwezigheid van een notaris in België. De Afsluitingsdatum zal naar verwachting vallen op of rond 18 maart 2010, zijnde de derde Werkdag na de Prijsbepaling- en Toewijzingsdatum en behoudens vervroegde afsluiting. Deze datum zal in de Belgische financiële pers worden gepubliceerd samen met de aankondiging van de Aanbodprijs en de resultaten van het Aanbod.</p> <p>Er is een aanvraag ingediend voor de notering en de toelating tot de handel op Euronext Brussels van alle Nieuwe Aandelen en VVPR-Strips. Afhankelijk van en vanaf closing, zal de notering en verhandeling van de Nieuwe Aandelen en VVPR-Strips naar verwachting aanvangen op de Afsluitingsdatum.</p>
<b>Aanwending van opbrengsten</b>	<p>De voornaamste doelstellingen van dit Aanbod zijn: de flexibiliteit te verhogen om programma's te handhaven en te financieren tot ze klinisch gevalideerd zijn, samen met farmaceutische partners (waar gepast) te co-investeren in ontwikkeling en/of zelf bepaalde producten tegen weesziektes, bepaalde niche producten en in geselecteerde geografische markten te commercialiseren, voor zover de Vennootschap van oordeel is dat zij hiervoor over de vereiste fondsen en middelen beschikt, de beleggersbasis van de Vennootschap te verbreden en extra werkkapitaal te verkrijgen.</p> <p>De Vennootschap zal de netto-opbrengst ontvangen uit de uitgifte van Nieuwe Aandelen. De Vennootschap heeft de intentie om deze netto-opbrengsten aan te wenden om (in volgorde van prioriteit): de klinische ontwikkeling van ALX-0081, ALX-0681 and ALX-0141 voor te zetten; de klinische ontwikkeling te starten van ALX-0061 en ALX-0651; de preklinische ontwikkeling van volledig eigen programma's met een ruime waaier van risicoprofielen op te starten, voort te zetten en/of te versnellen; het aantal belangrijke biologische doelwitten waartegen er Nanobodies zijn gegenereerd te verhogen, verder te investeren in nieuwe zelf ontwikkelde technologieën en haar technologieplatform verder te ontwikkelen; voor extra werkkapitaal en voor algemene bedrijfsdoeleinden.</p> <p>De Vennootschap is zich er momenteel niet van bewust dat de verwachte netto-opbrengst uit de uitgifte van Nieuwe Aandelen onvoldoende zou zijn om de bovenvermelde voorgestelde toepassingen te financieren.</p>

De Vennootschap heeft het recht om een kapitaalverhoging uit te voeren met een verlaagd bedrag, en er is voor het Aanbod geen minimumbedrag vastgesteld. Indien de Vennootschap de kapitaalverhoging zou uitvoeren voor een verlaagd bedrag, is het mogelijk dat de Vennootschap haar investeringsniveau moet verlagen, of dat ze bijkomende externe financiering moet zoeken om de bovenvermelde voorgestelde toepassingen te financieren.

Deze toepassingen worden verder beschreven in “6 Toepassing van opbrengsten”.

#### Warrants

Alle Warrants door de Vennootschap uitgegeven in het kader van aandelenoptieplannen, toegekend door de Vennootschap zoals meer uitvoerig beschreven in “15 Beschrijving van het maatschappelijk kapitaal en de bedrijfsstructuur — Warrants”.

#### Kosten en uitgaven in verband met het Aanbod

De totale kosten van het Aanbod worden geraamd op circa [●]% van de bruto-opbrengst van het Aanbod voor de Vennootschap (uitgaande van de veronderstelling dat de Uitbreidingsoptie volledig wordt uitgeoefend). Deze kosten omvatten juridische, advies-, administratieve, audit- en andere kosten (€772.000), de vergoeding van de Commissie voor het Bank-, Financier- en Assurantiewezen (€15.690), juridische publicaties, het drukken van dit Prospectus (€114.000), de vergoedingen van adviseurs, management, de Underwriting en de verkoopvergoedingen (3,25% of €[●] miljoen, een omvangvergoeding toegekend indien de vraag het basisbedrag en de Overtoewijzingsoptie dekt en een discretionaire vergoeding van samen maximaal 2,175% niet inbegrepen) en de vergoedingen die moeten worden betaald aan Euronext Brussels (€[●]).

Alle kosten worden gedragen door de Vennootschap.

#### Effectencodes - aandelen

ISIN: **BE0003877942**

Effectencode: **3877.94**

Euronext Symbool: **“ABLX”**

#### Effectencodes - VVPR-Strips

ISIN: **BE0005620910**

Effectencode: **5620.91**

Euronext Symbool: **“ABLXS”**

#### Vooropgesteld tijdschema

##### Datum

##### Gebeurtenis

26 februari 2010

Het Prospectus zal beschikbaar zijn op de maatschappelijke zetel van de Vennootschap, bij KBC Telecenter op het nummer +32 3 283 29 70 of, onder bepaalde voorwaarden, op de volgende websites: [www.ablynx.com](http://www.ablynx.com), [www.kbcsecurities.com](http://www.kbcsecurities.com), [www.kbc.be](http://www.kbc.be), [www.bolero.be](http://www.bolero.be) en op de website van Euronext.

8 maart 2010

Verwachte publicatiedatum van de prijsvork van het Aanbod en de omvang van het Aanbod

8 maart 2010

Verwachte start van de Aanbodperiode

12 maart 2010 (T – 1)

Verwachte afsluiting van de Aanbodperiode

15 maart 2010 (T)

Verwachte Prijsbepaling- en Toewijzingsdatum

16 maart 2010 (T+1)

Verwachte publicatiedatum van de Aanbodprijs en van de resultaten van het Aanbod

**Datum**

18 maart 2010 (T+3)

**Algemeen tijdschema (ingeval van een vervroegde afsluiting van de Aanbodperiode)****Gebeurtenis**

Verwachte Afsluitingsdatum (betaling, afwikkeling, levering en notering)

Een eventuele vervroegde afsluiting van de Aanbodperiode zal uiterlijk op de eerste publicatiedag na een dergelijke vervroegde afsluiting worden aangekondigd in de Belgische financiële pers (samen met enig gerelateerde herziening van de verwachte data voor de prijsbepaling, toewijzing, notering en afsluiting)

In geval van vervroegde afsluiting van de Aanbodperiode zijn de herziene verwachte data voor prijsbepaling, toewijzing, notering en afsluiting als volgt:

**Datum**

(T – 1)

(T)

(T+1)

(T+3)

**Gebeurtenis**

Verwachte afsluiting van de Aanbodperiode

Herziene Prijszettings- en Toewijzingsdatum

Herziene verwachte publicatiedatum van de Aanbodprijs en van de resultaten van het Aanbod

Herziene verwachte Afsluitingsdatum (betaling, afwikkeling, levering en notering)

## SAMENVATTING FINANCIËLE INFORMATIE

Hieronder worden de samengevatte financiële gegevens uit het overzicht van het totaalresultaat, de balans en het kasstroomoverzicht van de Vennootschap weergegeven per en voor de jaren afgesloten op 31 december 2007, 2008 en 2009, gebaseerd op de geauditeerde, geconsolideerde jaarrekeningen van de Vennootschap opgesteld in overeenstemming met IFRS zoals toegepast in de EU, en die elders in dit Prospectus zijn opgenomen.

Beleggers dienen dit deel samen te lezen met de informatie in “10 Bespreken en analyse door het management”, de geconsolideerde jaarrekeningen van de Vennootschap opgesteld in overeenstemming met IFRS (zoals toegepast in de EU) en de enkelvoudige jaarrekeningen van de Vennootschap opgesteld in overeenstemming met Belgian GAAP<sup>(i)</sup> en de daarbij horende toelichtingen, die geïncorporeerd zijn bij referentie of die elders in dit Prospectus zijn opgenomen.

### (Opgesteld in overeenstemming met IFRS)

	Jaar afgesloten op 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000) (geauditeerd)	
<b>Geconsolideerd overzicht van het totaalresultaat:</b>			
<b>Opbrengsten:</b>			
Onderzoek en ontwikkeling . . . . .	28.068	15.557	8.785
Subsidies . . . . .	1.615	1.198	1.135
<b>Totale opbrengsten . . . . .</b>	<b>29.683</b>	<b>16.755</b>	<b>9.920</b>
Kosten voor onderzoek en ontwikkeling . . . . .	(42.800)	(29.889)	(18.750)
Algemene en administratieve kosten . . . . .	(9.044)	(7.447)	(5.482)
<b>Totale bedrijfskosten . . . . .</b>	<b>(51.844)</b>	<b>(37.336)</b>	<b>(24.232)</b>
Overige bedrijfsopbrengsten/(kosten) . . . . .	1	6	5
<b>Bedrijfsresultaat . . . . .</b>	<b>(22.160)</b>	<b>(20.575)</b>	<b>(14.307)</b>
Financiële opbrengsten (netto) . . . . .	2.165	5.352	1.785
Financiële opbrengsten . . . . .	2.487	5.769	1.824
Financiële kosten . . . . .	(322)	(417)	(39)
<b>Verlies voor belastingen . . . . .</b>	<b>(19.995)</b>	<b>(15.223)</b>	<b>(12.522)</b>
Inkomstenbelasting . . . . .	—	—	—
<b>Verlies van het jaar . . . . .</b>	<b>(19.995)</b>	<b>(15.223)</b>	<b>(12.522)</b>

(i) Voor de statutaire jaarrekeningen van de Vennootschap voor de drie jaren afgesloten op 31 december 2007, 2008 en 2009, wordt verwezen naar de website [www.ablynx.com](http://www.ablynx.com).

(Opgesteld in overeenstemming met IFRS)

	Jaar afgesloten op 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000)	
(geauditeerd)			
<b>Geconsolideerde balansgegevens (op het einde van de periode)</b>			
<b>Vaste activa:</b> . . . . .	<b>4.277</b>	<b>5.001</b>	<b>3.505</b>
Immateriële activa . . . . .	799	801	751
Materiële vaste activa . . . . .	3.478	4.200	2.754
<b>Vlottende activa:</b> . . . . .	<b>97.645</b>	<b>121.522</b>	<b>130.831</b>
Handelsvorderingen . . . . .	1.697	4.167	2.082
Overige vlottende activa . . . . .	1.500	1.901	1.037
Verkreten opbrengsten en over te dragen kosten . . . . .	2.127	1.920	1.223
Financiële activa beschikbaar voor verkoop . . . . .	20.012	35.901	—
Andere kortetermijnbeleggingen . . . . .	28.000	29.500	—
Liquide middelen en kasequivalenten . . . . .	44.309	48.133	126.489
<b>Totaal activa</b> . . . . .	<b>101.922</b>	<b>126.523</b>	<b>134.336</b>
<b>Eigen vermogen:</b>			
Aandelenkapitaal . . . . .	63.189	62.485	61.970
Uitgiftepremies . . . . .	88.851	88.851	88.851
Op aandelen gebaseerde betalingen . . . . .	3.489	2.053	1.551
Reële waarde reserves . . . . .	12	(99)	—
Overgedragen verlies . . . . .	(79.415)	(59.420)	(44.197)
<b>Langetermijnschulden:</b> . . . . .	<b>—</b>	<b>3</b>	<b>61</b>
Leningen . . . . .	—	3	61
<b>Kortetermijnschulden:</b> . . . . .	<b>25.796</b>	<b>32.650</b>	<b>26.100</b>
Leningen . . . . .	3	57	112
Handelsschulden . . . . .	7.200	6.626	5.223
Overige kortetermijnschulden . . . . .	2.647	2.068	1.689
Over te dragen opbrengsten . . . . .	15.946	23.899	19.076
<b>Totaal schulden</b> . . . . .	<b>25.796</b>	<b>32.653</b>	<b>26.161</b>
<b>Totaal eigen vermogen en schulden</b> . . . . .	<b>101.922</b>	<b>126.523</b>	<b>134.336</b>
<b>Gegevens kasstroomoverzicht:</b>			
Netto kasstromen uit (gebruikt in) bedrijfsactiviteiten . . . . .	(19.911)	(9.583)	3.000
Netto kasstromen uit (gebruikt in) investeringsactiviteiten . . . . .	15.617	(69.013)	(2.005)
Netto kasstromen uit (gebruikt in) financieringsactiviteiten . . . . .	470	258	99.695

## **SAMENVATTING BESPREKING EN ANALYSE DOOR HET MANAGEMENT**

### **Overzicht**

Tot 31 december 2009 financierde de Vennootschap haar activiteiten door middel van:

- opbrengsten van €85,2 miljoen uit de beursintroductie van de Vennootschap (“IPO”);
- opbrengsten van €71,2 miljoen uit private investeringen en de uitoefening van Warrants; en
- €6,1 miljoen kasontvangsten uit subsidies van de Vlaamse overheid (IWT), €69,7 miljoen uit licentievergoedingen, onderzoeks- en ontwikkelingsfinancieringen en mijlpaalbetalingen van haar partners, en €11 miljoen netto uit interesten.

Sinds haar oprichting, besteedde de Vennootschap ongeveer €119,7 miljoen van haar kasontvangsten aan onderzoek en ontwikkeling en ongeveer €31,1 miljoen aan algemene en administratieve kosten, en had op 31 december 2009 nog €92,3 miljoen aan cash en liquide kortlopende beleggingen.

### **Opbrengsten**

De opbrengsten van de Vennootschap werden tot op heden voor het grootste deel gegenereerd uit samenwerkingsovereenkomsten, met inbegrip van betalingen bij het afsluiten van contracten (die in de beginjaren van een overeenkomst kunnen worden ingeboekt), vergoedingen voor onderzoek en ontwikkeling, mijlpaalbetalingen en subsidies, voornamelijk afkomstig van de Vlaamse overheid. Vanaf de oprichting tot 31 december 2009 boekte Ablynx totale inkomsten ter waarde van €56,5 miljoen uit samenwerkingsovereenkomsten, en ontving het een totaal subsidiebedrag van ongeveer €9,2 miljoen, waarvan nog €3,0 miljoen uitbetaald moet worden in de periode tot begin 2011. In de toekomst zal de Vennootschap ernaar streven opbrengsten te genereren uit een combinatie van betalingen bij het afsluiten van contracten, vergoedingen voor onderzoek en ontwikkeling, mijlpaalbetalingen uit samenwerkingsovereenkomsten, royalty's uit het in licentie geven van intellectuele eigendom, subsidies en productverkoppen. Ablynx verwacht dat de toekomstige opbrengsten zullen blijven fluctueren van periode tot periode als gevolg van de voorwaarden van haar samenwerkingsakkoorden en, voor zover er producten succesvol op de markt worden gebracht, het volume en de timing van productverkoppen.

De Vennootschap zal doorgaan met nieuwe onderzoeks- en ontwikkelingssamenwerkingen na te streven, maar op een zeer selectieve basis en met een duidelijke voorkeur voor het uitbreiden van bestaande samenwerkingen. De Vennootschap blijft financiële steun in de vorm van subsidies aanvragen bij de Vlaamse overheid en bij andere bronnen, waaronder de Portugese overheid en de Europese Unie. De Vennootschap heeft geen indicatie ontvangen of deze lopende aanvragen al dan niet zullen worden goedgekeurd.

### **Kosten voor onderzoek en ontwikkeling**

In de kosten voor onderzoek en ontwikkeling van de Vennootschap zijn de kosten voor onderzoeks- en ontwikkelingsprojecten vervat, met inbegrip van de lonen voor het onderzoekspersoneel, de huur van de laboratoriumfaciliteiten, de laboratoriumbenodigdheden en de kosten voor uitbestede onderzoeks- en ontwikkelingsdiensten. Het omvat ook de kosten voor het onderhouden en bewaken van de intellectuele eigendomsportfolio van de Vennootschap, met inbegrip van de kosten voor juridisch advies en gerelateerde registratie- en onderhoudskosten. Met uitzondering van de octrooien die in de Vennootschap werden ingebracht in 2001 en verworven werden in 2002, die geactiveerd zijn en over een bepaalde periode worden afgeschreven, neemt Ablynx alle kosten met betrekking tot onderzoek en ontwikkeling in kosten op het moment dat ze worden gemaakt. De verhuis naar de nieuwe gebouwen zal naar verwachting resulteren in een stijging van de algemene en administratieve kosten en de kosten voor onderzoek en ontwikkeling.

De Vennootschap verwacht dat de onderzoeks- en ontwikkelingskosten voor de ontdekking, ontwikkeling en verkoop van haar kandidaat-geneesmiddelen en verbeteringen zullen blijven stijgen naarmate de preklinische en klinische programma's van de Vennootschap evolueren naar hun volgende fases. Daarnaast heeft Ablynx ook de intentie nieuwe ontdekkingsprogramma's op te starten.

### **Bedrijfsresultaat**

Het verlies uit de activiteiten na belastingen en netto financiële kosten steeg van ongeveer €12,5 miljoen in 2007 tot ongeveer €15,2 miljoen in 2008 en tot ongeveer €20,0 miljoen in 2009.

## **SAMENVATTING BIJKOMENDE INFORMATIE**

### **Maatschappelijk kapitaal**

Op de datum van deze Prospectus bedraagt het maatschappelijk kapitaal van de Vennootschap €157.870.043,15 (€69.005.369,11 geplaatst kapitaal en €88.864.674,04 uitgiftepremie), vertegenwoordigd door 36.923.506 aandelen zonder nominale waarde. Het kapitaal is volledig volgestort.

### **Statuten**

Op de datum van deze Prospectus zijn de gecoördineerde statuten van de Vennootschap gedateerd 20 januari 2010. Zij voorzien, onder andere, in specifieke regels met betrekking tot het management van de Vennootschap, haar aandeelhoudersvergadering (met inbegrip van bepalingen met betrekking tot het recht om op dergelijke vergaderingen aanwezig te zijn en te stemmen) en de ontbinding en vereffening van de Vennootschap. Op de Afsluitingsdatum en op voorwaarde van voltooiing van de kapitaalverhoging met betrekking tot het Aanbod, zullen de statuten van de Vennootschap worden aangepast ten einde de verhoging van het kapitaal van de Vennootschap weer te geven. Een exemplaar van de meest recente gecoördineerde statuten en van het corporate governance charter van de Vennootschap is eveneens beschikbaar op de website van de Vennootschap.

### **Informatie beschikbaar voor het publiek**

Documenten die worden bekendgemaakt in overeenstemming met de toepasselijke wetgeving kunnen worden geraadpleegd op de maatschappelijke zetel van de Vennootschap, bij de griffie van de rechtbank van koophandel te Gent, de Nationale Bank van België en/of op [www.ablynx.com](http://www.ablynx.com).

De jaarrekeningen van de Vennootschap voor de jaren afgesloten op 31 december 2007, 2008 en 2009 zijn beschikbaar en zullen ook blijvend beschikbaar worden gemaakt op [www.ablynx.com](http://www.ablynx.com).



## 1 RISICOFACTOREN

*Een belegging in de Aangeboden Aandelen houdt aanzienlijke risico's in. Neem de hiernavolgende informatie over deze risico's zorgvuldig in overweging, samen met de informatie in dit Prospectus, vooraleer u beslist in te schrijven op de Aangeboden Aandelen. Ingeval een van de volgende risico's werkelijk optreedt, kan dit een nadelige invloed hebben op de activiteiten, de bedrijfsresultaten, de financiële situatie en/of de vooruitzichten van de Vennootschap. In dat geval kan de aandelenkoers van de Vennootschap dalen en kunnen de inschrijvers op de Aangeboden Aandelen een gedeelte of het geheel van hun belegging verliezen. Een belegging in de Aangeboden Aandelen is enkel geschikt voor beleggers die in staat zijn de risico's en de verdiensten van een dergelijke belegging correct te beoordelen, en die over voldoende middelen beschikken om de eventuele verliezen op te vangen die uit een dergelijke belegging kunnen voortvloeien. Een potentiële belegger die twijfelt over de wijze hoe hij moet handelen, neemt best contact op met een professionele raadgever die gespecialiseerd is in adviesverstrekking met betrekking tot de aankoop van aandelen en andere effecten.*

*De risico's en onzekerheden die de Vennootschap van wezenlijk belang acht, worden hieronder beschreven. Deze risico's zijn echter mogelijk niet de enige waaraan de Vennootschap is blootgesteld, en het is niet de bedoeling de risico's voor te stellen in volgorde van prioriteit. Additionele risico's en onzekerheden, inclusief risico's en onzekerheden die op dit moment niet bekend zijn, of die nu als niet significant worden beschouwd, zouden dezelfde gevolgen kunnen hebben als hierboven vermeld.*

### 1.1 Risico's verbonden aan de activiteiten van de Vennootschap

***Kandidaat-geneesmiddelen op Nanobody-basis moeten bijzonder strenge preklinische en klinische onderzoeken ondergaan, waarvan de resultaten onzeker zijn en die een aanzienlijke vertraging kunnen veroorzaken of zelfs kunnen verhinderen dat de kandidaat-geneesmiddelen op de markt komen.***

Alle producten op basis van Nanobody-technologie worden onderworpen aan uitgebreide preklinische en klinische studies om de veiligheid en doeltreffendheid van het gebruik bij mensen aan te tonen, vooraleer ze de nodige goedkeuringen van de bevoegde gezondheidsinstanties kunnen krijgen om op de markt te worden gebracht, zie voor meer informatie "12 Regelgeving". Klinische studies zijn duur en tijdrovend, en de resultaten zijn hoogst onzeker. De Vennootschap, haar licentiehouders of andere derde partijen slagen er mogelijk niet in hun preklinische en klinische studies van Nanobodies succesvol af te ronden. Dit kan de commercialisering van haar kandidaat-geneesmiddelen aanzienlijk vertragen of verhinderen, of kan mogelijk het concept van Nanobodies als een nieuwe therapeutische klasse ongeldig maken.

De Vennootschap kan niet garanderen dat de studies zullen aantonen dat haar kandidaat-geneesmiddelen voldoende veilig of doeltreffend zijn om goedkeuring te krijgen om op de markt te worden gebracht, en de resultaten van eerdere preklinische en klinische studies geven mogelijk geen correcte aanwijzing voor de resultaten van studies in een latere fase. Het is mogelijk dat de klinische studies de primaire eindpunten niet bereiken en dat ze het voor goedkeuring van het geneesmiddel vereiste klinische voordeel in de verwachte indicatie niet aantonen. De huidige en toekomstige klinische studies van de Vennootschap zullen tests in grotere patiëntenpopulaties omvatten, waaruit mogelijk een grotere prevalentie blijkt voor bepaalde bijwerkingen dan in studies die werden uitgevoerd op een kleinere schaal. De klinische studies kunnen worden opgeschort of stopgezet indien de deelnemende proefpersonen worden blootgesteld aan onaantvaardbare gezondheidsrisico's of indien de kandidaat-geneesmiddelen ongewenste bijwerkingen veroorzaken. Ook als de klinische studies er niet in slagen om de primaire en/of secundaire eindpunten te bereiken, kunnen de klinische studies of de ontwikkeling van kandidaat-geneesmiddelen worden stopgezet.

De ontwikkeling van de kandidaat-geneesmiddelen van de Vennootschap kan in elke ontwikkelingsfase stopgezet worden door de herziening van de beschikbare preklinische en klinische gegevens, de geschatte kosten van de verdere ontwikkeling, marktoverwegingen en andere factoren, met inbegrip van de risico's die in detail worden weergegeven in dit Prospectus.

***Vertragingen in klinische studies komen vaak voor en kunnen verschillende oorzaken hebben. Een dergelijke vertraging kan resulteren in verhoogde kosten en kan het vermogen van de Vennootschap om de goedkeuring van de bevoegde gezondheidsinstanties te verkrijgen en om de productverkoop te starten zoals momenteel wordt verwacht, in gevaar brengen of vertragen.***

De Vennootschap kan vertragingen ondervinden bij de klinische studies van haar kandidaat-geneesmiddelen. De Vennootschap weet niet of toekomstige klinische studies op tijd zullen beginnen, of ze zullen moeten worden herzien, en of ze op tijd zullen kunnen worden voltooid, als ze al kunnen worden voltooid. Klinische studies kunnen vertraging oplopen door verschillende oorzaken, zoals het verkrijgen

van de goedkeuring van de bevoegde gezondheidsinstanties om een studie te beginnen, het bereiken van een overeenkomst over aanvaardbare contractvoorwaarden met potentiële onderzoeksorganisaties (*contract research organisations* — CRO's), productieorganisaties (*contract manufacturing organisations* — CMO's) en klinische onderzoekscentra, het verkrijgen van de goedkeuring van de toezichthoudende raad in elk klinisch centrum, het rekruteren van geschikte patiënten voor opname in een studie, ervoor zorgen dat patiënten een studie voltooien of terugkeren voor opvolging, het toevoegen van nieuwe centra, het verkrijgen van voldoende voorraden van klinisch studiemateriaal, of het zich terugtrekken van klinische centra uit een studie. Er zijn verschillende factoren die een invloed hebben op de rekrutering van patiënten, waaronder de grootte en aard van de patiëntenpopulatie, de nabijheid van patiënten tot klinische centra, de geschiktheidscriteria voor de studie, de opzet van de klinische studie, de concurrerende klinische studies, de perceptie die artsen en patiënten hebben over de potentiële voordelen van het bestudeerde product in vergelijking met andere beschikbare therapieën, inclusief eventuele andere producten die kunnen zijn goedgekeurd voor de indicaties die de Vennootschap onderzoekt, en of de klinische studie een vergelijking met een placebogroep bevat. Indien de Vennootschap minder inschrijvingen krijgt voor de studies dan verwacht, kunnen de studies misschien niet worden voltooid binnen de vooropgestelde termijn. Daarnaast heeft de Vennootschap geen controle over de timing of het resultaat van klinische studies die worden uitgevoerd door derde partijen.

***Het is mogelijk dat de kandidaat-geneesmiddelen van de Vennootschap niet, zo al toestemming wordt bekomen, op het verwachte moment de goedkeuring van de bevoegde gezondheidsinstanties krijgen, en zelfs na het verkrijgen van de toestemming blijven de geneesmiddelen onderworpen aan de geldende regelgeving. Tot op heden heeft geen van de kandidaat-geneesmiddelen van de Vennootschap het stadium van indiening of evaluatie voor goedkeuring van de bevoegde gezondheidsinstanties bereikt.***

De producten van de Vennootschap dienen toestemming tot commercialisering te krijgen van het Europees Bureau voor de Geneesmiddelenbeoordeling (EMA), van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) of van de bevoegde gezondheidsinstanties in andere jurisdicties vooraleer de kandidaat-geneesmiddelen op een bepaalde markt kunnen worden aangeboden, zie voor meer informatie “12 Regelgeving”. Elke bevoegde gezondheidsinstantie kan haar eigen eisen stellen en kan weigeren om goedkeuring te verlenen, of kan bijkomende gegevens vereisen alvorens toestemming te geven om het product op de markt te brengen, ook al werd deze goedkeuring reeds gegeven door andere instanties. Veranderingen in het beleid van aangaande de goedkeuring van geneesmiddelen of de invoering van bijkomende vereisten kunnen de verkrijging van de toestemming om kandidaat-geneesmiddelen op de markt te brengen vertragen of verhinderen.

De toelating tot de markt van het EMA is, wanneer ze eenmaal is verkregen, onderhevig aan een éénmalige hernieuwing na vijf jaar, wat betekent dat de houder van de toelating tot de markt een vernieuwingsaanvraag moet indienen, die vervolgens door de bevoegde bevoegde gezondheidsinstanties wordt gecontroleerd. Als de markttoelating wordt vernieuwd op basis van een herbeoordeling van de risico-baten afweging van het product, dan blijft de hernieuwing van kracht zolang het product wordt gecommercialiseerd en zolang het product aan de reglementaire vereisten voldoet (er zijn bepaalde uitzonderingen op deze regel, die extra hernieuwingen voor vijf jaar vereisen) (voor meer informatie, zie “12.4 Reglementering — Fase III klinische studies”).

Het goedkeuringsproces is duur en tijdrovend en het is moeilijk te voorspellen hoe lang het zal duren om de goedkeuring tot verkoop te verkrijgen. De Vennootschap heeft nog voor geen enkel van zijn kandidaat-geneesmiddelen een aanvraag tot goedkeuring voor verkoop ingediend en mist mogelijk de nodige ervaring om een dergelijke procedure efficiënt en succesvol te doorlopen. Als de kandidaat-geneesmiddelen vertraging oplopen of er niet in slagen de marktgoedkeuring te verkrijgen, kan dit een negatieve invloed hebben op het vermogen om het kandidaat-geneesmiddel te commercialiseren, en kan dit het vermogen van de Vennootschap om inkomsten te genereren aanzienlijk aantasten. Zelfs na goedkeuring door de bevoegde gezondheidsinstanties kunnen de geneesmiddelen worden onderworpen aan post-marketingstudies of waakzaamheidsstudies, kunnen er beperkingen worden opgelegd met betrekking tot hun aangewezen gebruik, of kunnen ze om verschillende redenen van de markt worden gehaald, bijvoorbeeld (zonder hiertoe beperkt te zijn) als ze onveilig of ondoeltreffend blijken.

Naast het goedkeuringsproces van bevoegde gezondheidsinstanties worden de Vennootschap en haar bestaande en potentiële partners (mogelijk) onderworpen aan verschillende geldende reglementaire verplichtingen, zoals de bescherming van gegevens, het milieu, de gezondheid en de veiligheid, en beperkingen op het experimenteel gebruik van dieren en/of mensen. De kosten om tegemoet te komen aan de toepasselijke regelgeving, vereisten of richtlijnen kunnen aanzienlijk zijn. Wanneer de Vennootschap

niet aan deze regelgeving voldoet, kan dit leiden tot sancties, met inbegrip van boetes, dwangbevelen, bestuurlijke boetes, de weigering van een aanvraag tot goedkeuring van het op de markt brengen van haar kandidaat-geneesmiddelen, vertraging, opschorting of intrekking van een goedkeuring, intrekking van de licentie, inbeslagname of terugroeping van geneesmiddelen, operationele beperkingen en strafrechtelijke vervolging. Elk van deze maatregelen kan de kosten voor de Vennootschap of haar partners aanzienlijk verhogen, de ontwikkeling en het commercialiseren van haar kandidaat-geneesmiddelen vertragen en haar vermogen om inkomsten te genereren en winstgevend te worden aanzienlijk benadelen.

***De Vennootschap heeft een verleden van operationele verliezen en een gecumuleerd tekort. De Vennootschap zal misschien nooit winstgevend worden of is het mogelijk dat ze een eventuele winstgevendheid niet kan doortrekken naar latere perioden.***

Sinds haar oprichting in 2001 heeft de Vennootschap aanzienlijke operationele verliezen geleden. In overeenstemming met de IFRS, zoals toegepast in de EU, noteerde ze een nettoverlies van ongeveer €20,0 miljoen in 2009 en gecumuleerde verliezen van €79,4 miljoen aan het einde van 2009. Deze verliezen zijn hoofdzakelijk het resultaat van kosten verbonden aan onderzoek en ontwikkeling, marktonderzoek en ontwikkeling van de activiteiten, klinische ontwikkeling en algemene en administratieve kosten in verband met de activiteiten van de Vennootschap, zie voor meer informatie “10.3 Bespreking en analyse door het management — Analyse van de bedrijfsresultaten”. In de toekomst zal de Vennootschap aanzienlijke inspanningen voor onderzoek en ontwikkeling, marktonderzoek en ontwikkeling van de activiteiten, klinische tests en activiteiten voor het voldoen aan de reglementering moeten leveren. Dergelijke activiteiten zouden er, samen met de verwachte algemene en administratieve kosten en de verwachte stijging van de kosten en uitgaven die gepaard gaat met de verwachte groei van de Vennootschap, toe kunnen leiden dat de Vennootschap in de voorzienbare toekomst aanzienlijke verliezen zal blijven genereren.

Er kan geen garantie worden verstrekt dat de Vennootschap ooit aanzienlijke inkomsten zal genereren of winstgevend zal zijn wat nadelig zou kunnen zijn voor het vermogen van de Vennootschap om de activiteiten te blijven voortzetten of om eventueel noodzakelijke bijkomende fondsen te verkrijgen. Zelfs als de Vennootschap in de toekomst winstgevend wordt, is het mogelijk dat zij deze winstgevendheid niet kan doortrekken naar latere perioden.

Bovendien is het waarschijnlijk dat de kasstroom van de Vennootschap ongelijkmatig zal blijven. Als gevolg daarvan zijn vergelijkingen tussen de verschillende perioden mogelijk niet zinvol en geven de resultaten van voorbije perioden mogelijk geen betrouwbare indicatie voor toekomstige prestaties. Elke afwijking die het resultaat in de toekomst vertoont ten opzichte van de resultaten die werden verwacht door effectenanalisten of beleggers, kan een nadelige invloed hebben op de aandelenkoers van de Vennootschap.

***De Vennootschap is afhankelijk van samenwerkingsakkoorden met partners voor de ontwikkeling en commercialisering van de meeste van haar bestaande en toekomstige kandidaat-geneesmiddelen.***

De Vennootschap is afhankelijk (en verwacht dit ook te blijven) van huidige en toekomstige licentie-, samenwerkings- en andere overeenkomsten met ervaren partners voor de ontwikkeling van de meeste van haar bestaande en toekomstige kandidaat-geneesmiddelen en de succesvolle commercialisering ervan. Door deze samenwerkingsovereenkomsten kunnen de ontwikkeling en commercialisering van de meeste van haar kandidaat-geneesmiddelen zich buiten de controle van de Vennootschap bevinden en kan de Vennootschap zich genoodzaakt zien afstand te doen van belangrijke rechten, zie “11.7 Activiteiten — Samenwerkingsakkoorden en partnerships” voor meer informatie. In het bijzonder, door de verwachte omvang en de kosten van Fase III studies; (i) is het waarschijnlijk dat de Vennootschap ALX 0081 niet alleen verder zal ontwikkelen na de Fase II klinische studies (zie “11.5.1 Activiteiten — De Portefeuille van Nanobody-producten — Programma’s tegen von Willebrand Factor (vWF): ALX 0081 en ALX 0681” voor meer informatie); (ii) heeft de Vennootschap momenteel de intentie om een partner te zoeken voor het ALX 0141-programma vóór Fase III (zie “11.5.3 Activiteiten — De Portefeuille van Nanobody-producten — Osteoporose en skeletaandoeningen: ALX-0141-programma (tegen RANKL)” voor meer informatie); en (iii) verwacht de Vennootschap dat zij vóór de Fase III studies voor ALX-0061 een partner zal zoeken (zie “11.5.4 Activiteiten — De Portefeuille van Nanobody-producten — Ontsteking: ALX 0061 (anti-IL 6R)-programma” voor meer informatie). Als de Vennootschap er niet in slaagt om tegen aanvaardbare voorwaarden samenwerkingsverbanden aan te gaan of er helemaal niet in slaagt samenwerkingsakkoorden af te sluiten, of als de Vennootschap dergelijke partners geen geschikte kandidaat-geneesmiddelen levert voor ontwikkeling en/of commercialisering, dan kan haar vermogen om

toekomstige kandidaat-geneesmiddelen te ontwikkelen of te commercialiseren vertraging oplopen, en kunnen de kosten voor ontwikkeling en commercialisering stijgen.

Door haar afhankelijkheid van samenwerkingsovereenkomsten met ervaren partners staat de Vennootschap bloot aan diverse risico's, zoals:

- de Vennootschap is mogelijk niet in staat om de middelen of de tijd die de samenwerkende partners aan haar kandidaat-geneesmiddelen besteden, te controleren;
- de Vennootschap kan bijkomende kosten en vertragingen oplopen waarover zij geen controle heeft;
- de Vennootschap moet mogelijk belangrijke rechten afstaan, inclusief intellectuele eigendomsrechten, marketing- en distributierechten;
- de Vennootschap ontvangt mogelijk geen toekomstige mijlpaalbetalingen of royalty's indien een partner er niet in slaagt een van haar kandidaat-geneesmiddelen te ontwikkelen of op de markt te brengen;
- een samenwerkingspartner kan zelf of in samenwerking met anderen, inclusief een of meer concurrenten van de Vennootschap, een concurrerend kandidaat-geneesmiddel ontwikkelen;
- de bereidheid of het vermogen van de samenwerkingspartners van de Vennootschap om hun verplichtingen uit de samenwerkingsovereenkomst met de Vennootschap na te komen, kan nadelig worden beïnvloed door bedrijfscombinaties of belangrijke wijzigingen in de bedrijfsstrategie van deze samenwerkingspartner; en/of
- de Vennootschap kan mogelijk vertraging oplopen in, of een verhoging van de kosten ondervinden bij, de ontwikkeling van de kandidaat-geneesmiddelen van de Vennootschap als gevolg van de beëindiging van samenwerkingsovereenkomsten voor onderzoek en ontwikkeling, of, indien een dergelijke beëindiging te wijten is aan een tekortkoming door Ablynx of aan de insolventie van Ablynx, is Ablynx mogelijk verplicht een eeuwigdurende royaltyvrije licentie aan haar samenwerkingspartner te verschaffen.

Indien een van deze risico's werkelijkheid zou worden, dan kan dit afbreuk doen aan het vermogen van de Vennootschap om een of meer van haar kandidaat-geneesmiddelen te ontwikkelen of op de markt te brengen, en kunnen haar bedrijfsresultaten, financiële situatie en kasstroom hierdoor nadelig worden beïnvloed.

***De octrooien en andere intellectuele eigendomsrechten van de Vennootschap bieden mogelijk onvoldoende bescherming voor haar producten en kandidaat-geneesmiddelen, wat een belemmering kan vormen voor het vermogen van de Vennootschap om effectief te concurreren.***

Het succes van de Vennootschap is gedeeltelijk afhankelijk van haar vermogen en het vermogen van haar samenwerkende partners om octrooibescherming voor technologieën en producten te verkrijgen en af te dwingen in Europa, de Verenigde Staten en elders, en om andere intellectuele eigendomsrechten te handhaven. De Vennootschap houdt rechtstreeks meer dan 450 octrooien en octrooiaanvragen, en heeft licenties op de rechten op andere octrooien, onder andere op de "Hamers-octrooien", waarvan de eerste in Europa zullen vervallen in 2013 en in de Verenigde Staten in 2015. Voor meer informatie, zie "11.9 Activiteiten — Intellectuele eigendom". De octrooioposities van op technologie gebaseerde bedrijven, zoals de Vennootschap en haar samenwerkende partners, zijn onderworpen aan complexe feitelijke en juridische kwesties die tot onzekerheid kunnen leiden over de geldigheid, de reikwijdte en de prioriteit van een bepaald octrooi. Daarnaast heeft de Vennootschap mogelijk geen controle of slechts in beperkte mate controle over de doeltreffendheid van haar licentiegevers in het voorkomen van misbruik van hun octrooien en andere intellectuele eigendommen. Er kan geen garantie worden gegeven dat de Vennootschap producten zal ontwikkelen die octrooieerbaar zijn, dat er octrooien zullen worden verleend onder hangende of toekomstige aanvragen, dat de octrooien voldoende breed zullen zijn om een toereikende bescherming te bieden tegen concurrenten met vergelijkbare technologieën of producten, of dat octrooien die zijn verleend aan de Vennootschap of haar partners niet succesvol worden aangevochten. Als de Vennootschap geen octrooien kan verkrijgen voor haar technologieën, of als haar octrooien worden herroepen (bijvoorbeeld als gevolg van de ontdekking van een voorafgaande stand van de techniek), kunnen derden haar technologieën gebruiken zonder de Vennootschap hiervoor te vergoeden, indien ze over de benodigde knowhow beschikken. Het vermogen van een derde partij om niet-geoctrooieerde technologieën te gebruiken, wordt nog versterkt doordat de gepubliceerde octrooiaanvraag een gedetailleerde beschrijving van de relevante technologie bevat.



In het bijzonder vervallen de eerste van de “Hamers-octrooien”, die samen de basisstructuur, de samenstelling, de bereiding en het gebruik van Nanobodies beschrijven, in Europa in 2013 en in de Verenigde Staten in 2015. Door het verstrijken van deze octrooien kunnen derde partijen deze technologieën gebruiken om mee te dingen op de markt voor therapieën op basis van Nanobody-technologie. De Vennootschap is echter van mening dat de meer dan 450 octrooien en octrooiaanvragen met betrekking tot specifieke technologieën, doelwitten en indicaties van een latere datum, waarvoor ze de rechten heeft verkregen of in de toekomst de rechten zal verkrijgen, in combinatie met de knowhow die werd ontwikkeld door de Vennootschap, haar zal toelaten een aanzienlijk concurrentievoordeel in deze markt te blijven behouden. Enkele van de belangrijkste van deze octrooiaanvragen en octrooien worden vermeld in “11.9 Activiteiten — Intellectuele eigendom” en omvatten bijvoorbeeld octrooiaanvragen die de Vennootschap heeft ingediend in verband met specifieke *product leads*, doelwitten en klassen van doelwitten, haar nieuwe en zelf ontwikkelde technieken voor de verlenging van de halfwaardetijd, en zelf ontwikkelde technieken voor het genereren, optimaliseren, formatteren en toedienen van Nanobodies.

De Vennootschap heeft een belangrijke knowhow ontwikkeld, die ze tracht te beschermen door middel van geheimhoudingsovereenkomsten met haar werknemers, consultants, adviseurs en bestaande en potentiële partners. Er kan echter geen garantie worden gegeven dat de verplichtingen om de bedrijfsgeheimen of de knowhow van de Vennootschap of van haar samenwerkingspartners geheim te houden, zullen worden nageleefd, door rechtbanken zullen worden afgedwongen, of dat die bedrijfsgeheimen of knowhow niet op een andere manier bekend zullen raken in omstandigheden waar de Vennootschap in de praktijk geen verhaal heeft.

De Vennootschap kan niet garanderen dat zij erin zal slagen de wederrechtelijke toe-eigening van haar octrooien, handelsgeheimen, knowhow en andere intellectuele eigendomsrechten of van die van haar licentiegevers te verhinderen, en indien zij hier niet in slaagt, zou dit haar vermogen om efficiënt te concurreren aanzienlijk kunnen schaden.

***De mogelijkheid bestaat dat de Vennootschap de octrooien of andere intellectuele eigendomsrechten van anderen schendt en dat zij hiervoor wordt vervolgd, wat duur en tijdrovend kan zijn.***

Ablynx heeft een uitgebreide octrooiopositie op het gebied van Nanobodies voor toepassingen in de gezondheidszorg. De Vennootschap bezit de exclusieve rechten op meer dan 130 families van toegekende octrooien en lopende octrooiaanvragen, waaronder de ‘Hamers-octrooien’. De Hamers-octrooien zijn toegekend of in behandeling in belangrijke gebieden zoals de Verenigde Staten, Europa en Japan. Als gevolg van deze exclusieve octrooirechten is Ablynx het enige bedrijf ter wereld dat de intellectuele eigendomsrechten bezit die vereist zijn voor de wereldwijde commercialisering van producten voor de gezondheidszorg op basis van Nanobodies. Voor een beschrijving van de intellectuele eigendomsrechten van de Vennootschap, zie “11.9 Activiteiten — Intellectuele eigendom”. Voor een beschrijving van lopende of dreigende rechtsgeschillen hierover, inclusief oppositieprocedures die door de Vennootschap zijn ingediend tegen een aantal octrooien die zijn toegekend aan Domantis Ltd., (met inbegrip van de wezenlijke nadelige gevolgen die deze kunnen hebben op de momenteel door de Vennootschap voorziene tijdslijnen voor bepaalde ontwikkelingsprogramma’s), een succesvolle oppositieprocedure in februari 2010 tegen het Europese octrooi EP 1 517 921 dat oorspronkelijk was toegekend aan Domantis Ltd. In 2006 en dat betrekking had op één specifieke techniek voor de verlenging van de halfwaardetijd van enkelvoudige variabele domeinen van immunoglobuline, en de royalty’s voor een percentage van een laag enkelvoudig cijfer die de door de Vennootschap moeten worden betaald aan Domantis Ltd. op de eerste vijf Nanobody producten die op de markt zullen worden gebracht, zie “11.13 Activiteiten — Rechtsgeschillen” en “11.9 Activiteiten — Intellectuele eigendom — Technologieën voor de bereiding van *leads* voor Nanobodies”.

Niettemin zal het succes van de Vennootschap gedeeltelijk afhankelijk zijn van haar vermogen om activiteiten uit te oefenen zonder de eigendomsrechten van anderen te schenden of ze zich wederrechtelijk toe te eigenen. Naarmate de biotechnologiesector zich uitbreidt en meer octrooien worden verleend, neemt het risico toe dat een technologie of product dat wordt ontwikkeld door de Vennootschap leidt tot vorderingen van derden wegens een vermeende inbreuk. De Vennootschap verliest mogelijk veel tijd en moeite en kan mogelijk aanzienlijke kosten oplopen indien zij zich dient te verdedigen tegen dergelijke vorderingen of om haar eigendomsrechten te verdedigen tegenover derde partijen.

Er kan niet worden gegarandeerd dat de inspanningen van de Vennootschap om, alvorens te beginnen aan een onderzoeks- en ontwikkelingsprogramma, te zoeken naar bestaande eigendomsrechten met betrekking tot een bepaalde technologie of een bepaald product ertoe leiden dat, alle relevante rechten van derden

voor een dergelijke technologie of een dergelijk product (bijvoorbeeld verlenging van de halfwaardetijd, *faagdisplay* of expressietechnieken) zullen worden gevonden. Als gevolg daarvan is het mogelijk dat concurrenten van de Vennootschap octrooien hebben verkregen of in de toekomst zullen verkrijgen met betrekking tot technologieën en producten die vergelijkbaar zijn of concurreren met die van de Vennootschap. Als dit gebeurt, dient de Vennootschap mogelijk de toepasselijke licenties onder dergelijke octrooien te verkrijgen of bepaalde van haar activiteiten of processen stop te zetten en/of te wijzigen, maatregelen te nemen om deze octrooien te laten herroepen of ongeldig te laten verklaren, of alternatieve technologie te ontwikkelen of op een andere wijze te verkrijgen. Indien de Vennootschap er niet in slaagt dergelijke licenties te verkrijgen tegen commercieel billijke voorwaarden of er helemaal niet in slaagt deze licenties te verkrijgen, om dergelijke octrooien te laten herroepen of ongeldig te laten verklaren of om alternatieve technologieën te ontwikkelen of op andere wijze te verkrijgen, kan dit een materieel nadelig effect hebben op haar activiteiten, financiële situatie, bedrijfsresultaten en vooruitzichten.

De Vennootschap voert routinematig “vrijheid van exploitatie”-analyses uit op haar onderzoeks- en ontwikkelingsprogramma’s. Als onderdeel hiervan heeft Ablynx “vrijheid van exploitatie”-analyses uitgevoerd op haar huidige kandidaten in ontwikkeling ALX-0081 en ALX-0681 (beide tegen de von Willebrand Factor (“vWF”)), ALX-0141 (tegen RANKL) en ALX-0061 (tegen IL-6R).

De Vennootschap is van mening dat haar Nanobodies niet vallen binnen het toepassingsgebied van octrooiaanvragen die alleen gericht zijn op conventionele monoklonale antilichamen van volledig formaat, en bijgevolg dat octrooiaanvragen en octrooien met conclusies die alleen gericht zijn op monoklonale antilichamen van volledig formaat (mAb’s) de Vennootschap niet zouden mogen verhinderen om Nanobodies tegen het (de) desbetreffende doelwit(ten) te ontwikkelen of te commercialiseren. Octrooien met conclusies die zo zijn geformuleerd dat ze mogelijk kunnen worden geïnterpreteerd als dat de omvang ervan verder reikt dan conventionele antilichamen van volledig formaat *per se*, moeten per geval in overweging worden genomen om te verifiëren of de in de conclusies gebruikte bewoordingen zich mogelijk ook uitstrekken tot naar Nanobodies en Nanobody-constructen. De Vennootschap is van mening dat er in veel van deze gevallen, gelet op de specifieke bewoordingen die in de conclusies worden gebruikt en/of gelet op de beschrijving in het octrooi die deze bewoordingen ondersteunt, goede argumenten bestaan om aan te tonen dat dergelijke conclusies zich niet zouden moeten uitstrekken tot Nanobodies of Nanobody-constructen. Er kan echter geen garantie worden verstrekt dat deze interpretaties door de desbetreffende (gerechtelijke of administratieve) instanties zouden worden bevestigd.

Bij wijze van voorbeeld, met betrekking tot haar meest geavanceerde klinische programma’s die zich richten op Nanobodies tegen vWF en op de Nanobody lead producten ALX-0081 en ALX-0681, heeft Ablynx één toegekend Europees en Amerikaans octrooi geïdentificeerd, dat eigendom is van Ajinomoto en dat conclusies bevat die gericht zijn op een mAb tegen vWF. De Vennootschap meent echter dat ALX-0081 en ALX-0681 vanwege hun structuur/formaat en eigenschappen geen mAb zijn zoals gedefinieerd in de conclusies van dit octrooi van deze derde partij. Bovendien wordt er voor ALX-0081 en ALX-0681 geen gebruik gemaakt van enige technologie voor de verlenging van de halfwaardetijd.

De Vennootschap is van mening dat omwille van de verschillen in structuur tussen Nanobody-constructen en conventionele antilichamen, de productie van Nanobody-constructen niet valt binnen de omvang van enkele welbekende intellectuele eigendomsrechten op de productie van conventionele antilichamen, zoals de zogenaamde “Boss”-octrooien en de “Cabilly”-octrooien.

Er kan geen zekerheid worden geboden dat de “vrijheid van exploitatie”-analyses van de Vennootschap alle mogelijke kwesties in verband met intellectuele eigendomsrechten die betrekking hebben op haar activiteiten, hebben uitgewezen. In het algemeen wordt voor de partnerprogramma’s van Ablynx (zoals het anti-TNF $\alpha$ -programma, waarvoor een samenwerking werd aangegaan met Wyeth Pharmaceuticals, nu Pfizer), als onderdeel van de contractuele overeenkomsten met de partner meestal overeengekomen dat de partner, waar nodig, verantwoordelijk zal zijn om de “vrijheid van exploitatie” zeker te stellen voor het desbetreffende doelwit. Er kan geen zekerheid worden geboden dat de “vrijheid van exploitatie”-analyses van de partners van de Vennootschap alle mogelijke kwesties in verband met intellectuele eigendomsrechten hebben uitgewezen.

***De Vennootschap ondervindt een sterke concurrentie en is onderworpen aan snelle technologische ontwikkelingen, en dat zal ook in de toekomst zo blijven. Dit zou de marktkansen voor haar producten of kandidaat-geneesmiddelen kunnen beperken of zelfs volledig teniet kunnen doen.***

De markt voor farmaceutische producten is zeer concurrentieel. Onder de concurrenten van de Vennootschap bevinden zich vele gevestigde farmaceutische, biotechnologische en chemische bedrijven,

universiteiten en andere onderzoeksinstituten, waarvan vele over aanzienlijk grotere financiële, onderzoeks- en ontwikkelings-, verkoop-, marketing- en personeelsmiddelen kunnen beschikken dan de Vennootschap en waarvan sommige aanzienlijk meer ervaring hebben in het ontwikkelen, produceren, op de markt brengen en ondersteunen van nieuwe technologieën en producten. Zie: “11.5 Portefeuille van Nanobody-producten” voor informatie over de markten en de concurrentie in elk productonderdeel.

De gebieden waarin de Vennootschap actief is, worden gekenmerkt door snelle technologische evoluties en innovaties. Er kan geen garantie worden gegeven dat concurrenten van de Vennootschap momenteel geen technologieën en producten aan het ontwikkelen zijn, of in de toekomst zullen ontwikkelen, die even of meer doeltreffend zijn, minder bijwerkingen hebben en/of voordeliger zijn dan de huidige of toekomstige technologieën of producten van de Vennootschap. Concurrerende geneesmiddelen kunnen mogelijk sneller en beter worden aanvaard door de markt dan de geneesmiddelen van de Vennootschap, en medische vooruitgang of snelle technologische ontwikkeling van de concurrentie kan ertoe leiden dat de kandidaat-geneesmiddelen van de Vennootschap niet langer concurrerend of achterhaald zullen worden vooraleer de Vennootschap haar onderzoeks- en ontwikkelingskosten en commercialiseringskosten kan recupereren. Als de Vennootschap of haar kandidaat-geneesmiddelen niet doeltreffend kunnen concurreren, kan de activiteit van de Vennootschap hiervan een materieel nadelig effect ondervinden.

De voornaamste concurrenten van de Vennootschap op het vlak van op proteïnen gebaseerde producten van de volgende generatie, kunnen (enigszins veralgemeend) worden ingedeeld in drie hoofdcategorieën: concurrenten met technologieën gebaseerd op antilichamen met geoptimaliseerde Fc-regio's; concurrenten met op antilichaamscaffolds/op antilichaamfragmenten gebaseerde technologieën; en concurrenten met alternatieve op scaffolds gebaseerde technologieën.

Technologieën gebaseerd op engineering van de Fc-regio van antilichamen om de halfwaardetijd te optimaliseren of om Fc-functies zoals antilichaamafhankelijke celcytotoxiciteit of complementactivering te beïnvloeden, worden gebruikt door onder meer KaloBios, MacroGenics, Facet Biotech, Vaccinex en Xencor. Deze technologieën behouden de basisstructuur (en bijgevolg de omvang) van het oorspronkelijke antilichaam en moeten daarom het hoofd bieden aan tal van dezelfde problemen die zich voordoen bij traditionele op antilichamen gebaseerde therapieën. Deze omvatten beperkingen in toedieningsroutes door hun grote omvang, en de relatieve onstabiele en relatief dure productieprocessen die voor dergelijke moleculen zijn vereist.

Een alternatief voor antilichamen van volledig formaat wordt geboden door op antilichaamscaffolds/op antilichaamfragmenten gebaseerde technologieën. Deze omvatten het gebruik van fragmenten van klassieke antilichamen zoals Fab's (zoals ontwikkeld door Genentech/Roche en UCB Pharma), enkel-domein antilichamen van menselijke origine (dAbs zoals ontwikkeld door Domantis Ltd. (overgenomen door GlaxoSmithKline)), enkel-domein antilichamen afkomstig van haaien (zoals ontwikkeld door Haptogen (overgenomen door Pfizer)) en geëngineerde antilichaamscaffolds (bijvoorbeeld SMIP's zoals ontwikkeld door Trubion).

Daarnaast worden er alternatieve scaffoldtherapieën ontwikkeld door onder andere Adnexus (overgenomen door Bristol-Myers Squibb), Molecular Partners AG, Pieris AG, Affibody AB en Dyax Corporation (die alle op proteïnen gebaseerde scaffolds gebruiken), Archemix en Noxxon Pharma AG (die beide oligonucleotiden gebruiken). Deze nieuwe, niet op antilichamen gebaseerde scaffolds bieden kansen om ofwel therapieën te ontwikkelen met een profiel dat vergelijkbaar is met dat van traditionele antilichamen, ofwel therapieën die bepaalde voordelen van antilichamen en kleine molecule geneesmiddelen combineren en zelfs bepaalde bijkomende gunstige eigenschappen vertonen.

In de huidige technologische concurrentieomgeving vertegenwoordigen technologieën die gebaseerd zijn op fragmenten van antilichamen de technologie die het best vergelijkbaar is met de Nanobody-technologie van de Vennootschap in termen van omvang en de oorsprong die gebaseerd is op antilichamen. Voor wat betreft stabiliteit, robuustheid en (potentiële) gunstige eigenschappen, beschikken bepaalde van de nieuwe alternatieve scaffoldtechnologieën over het potentieel om direct te concurreren met de technologie van de Vennootschap.

***De Vennootschap steunt voor sommige van haar activiteiten, met inbegrip van productie en beheer van klinische studies, op uitbestedingsregelingen met derden.***

De Vennootschap steunt voor bepaalde activiteiten op uitbestedingsregelingen met derde partijen, zoals voor farmacologie, toxicologie, productie, beheer van klinische studies, gegevensverzameling en analyse en marktonderzoek. Hoewel de Vennootschap er steeds naar streeft bepaalde activiteiten enkel te outsourcen



aan bedrijven met een goede reputatie en met de relevante gespecialiseerde ervaring, heeft ze geen of slechts in beperkte mate controle over deze derde partijen en kan de Vennootschap niet garanderen dat deze partijen hun verplichtingen tijdig en volledig zullen nakomen. Indien dergelijke derde partijen er niet in slagen hun verplichtingen na te komen, kan dit een aanzienlijke negatieve invloed hebben op de activiteiten van Ablynx.

In het bijzonder voor wat de productie betreft, vertrouwt de Vennootschap op gespecialiseerde organisaties op het vlak van microbiële expressie. De Vennootschap heeft reeds ervaren dat deze organisaties soms hun bedrijfsmodel wijzigen en niet langer diensten verstrekken, of worden overgenomen, waarna ze niet langer diensten verstrekken aan derden. In beide gevallen betekende dit dat de Vennootschap haar processen moest overdragen aan een andere partij, wat aanzienlijke kosten en vertragingen met zich meebracht. Er kan geen garantie worden geboden dat de Vennootschap in de toekomst niet geconfronteerd zal worden met vergelijkbare onderbrekingen en bijkomende kosten.

***De Vennootschap heeft mogelijk onvoldoende verzekeringsdekking, in het bijzonder inzake risico's voor productaansprakelijkheid.***

De Vennootschap is blootgesteld aan mogelijke vorderingen op basis van productaansprakelijkheid die inherent zijn aan klinische studies, en kan mogelijk worden blootgesteld aan vorderingen op basis van productaansprakelijkheid met betrekking tot de verkoop en marketing van geneesmiddelen en kandidaat-geneesmiddelen. De Vennootschap loopt het risico aanzienlijke schadevergoedingen te moeten betalen indien haar geneesmiddelen of kandidaat-geneesmiddelen nadelige bijwerkingen zouden veroorzaken in klinische studies of nadat ze op de markt zijn gebracht. De Vennootschap is mogelijk niet in staat de mogelijke bijwerkingen uit het gebruik van haar geneesmiddelen of kandidaat-geneesmiddelen accuraat te voorspellen.

Aangezien de Vennootschap nog geen producten op de markt heeft gebracht, is ze alleen verzekerd voor productaansprakelijkheid bij klinische studies. In de toekomst zal de Vennootschap bijkomende productaansprakelijkheidsdekking aanhouden wanneer dat economisch gepast is rekening houdend met de hoogte van de premies en het risico op en de hoogte van potentiële schadevergoedingen. Indien op deze basis wordt bepaald dat er een productaansprakelijkheidsverzekering nodig is voor een of meer van de producten van de Vennootschap, kan zij, net als haar concurrenten, problemen ondervinden om een volledige schadedekking te verkrijgen, aangezien verzekeringsdekking in de farmaceutische sector steeds duurder wordt. Het is dan ook mogelijk dat de Vennootschap schadevergoeding moet betalen voor een vordering die niet is gedekt door haar verzekering, of dat de schadevergoeding de grenzen van haar verzekering overschrijdt. Dit kan de financiële positie van de Vennootschap ernstig benadelen. Bovendien kunnen claims voor productaansprakelijkheid belangrijke financiële lasten en managementinspanningen vereisen, kunnen ze de reputatie van de Vennootschap ernstig schaden als de markt de kandidaat-geneesmiddelen als onveilig of ondoeltreffend beschouwt als gevolg van onvoorziene bijwerkingen, en kunnen ze de verdere ontwikkeling en commercialisering van de kandidaat-geneesmiddelen van de Vennootschap beperken of verhinderen.

***Het commerciële succes van de Vennootschap zal afhangen van de mate van aanvaarding van haar kandidaat-geneesmiddelen op de markt, door artsen, patiënten, gezondheidszorgbetalers en de medische gemeenschap. De Vennootschap heeft nog geen product op de markt gebracht.***

Op dit moment is geen van de kandidaat-geneesmiddelen van de Vennootschap op de markt gebracht. Zelfs als de kandidaat-geneesmiddelen van de Vennootschap door de relevante bevoegde gezondheidsinstanties worden goedgekeurd voor marketing en verkoop, is het mogelijk dat artsen de kandidaat-geneesmiddelen van de Vennootschap niet voorschrijven, wat de Vennootschap zou verhinderen inkomsten te genereren en winstgevend te worden. Marktaanvaarding van de toekomstige kandidaat-geneesmiddelen van de Vennootschap door artsen, patiënten en gezondheidszorgbetalers is afhankelijk van diverse factoren, waarvan vele buiten de controle van de Vennootschap vallen, zoals:

- de klinische indicaties waarvoor het kandidaat-product is goedgekeurd;
- aanvaarding door artsen, patiënten en gezondheidszorgbetalers van het kandidaat-product als een veilige en doeltreffende behandeling;
- relatief gebruiksgemak, gemakkelijke toediening en andere voordelen ten opzichte van concurrerende behandelingen;
- prevalentie en ernst van negatieve bijwerkingen;

- de kosten van de behandeling in vergelijking met alternatieve behandelingen;
- de mate waarin het kandidaat-product wordt goedgekeurd voor inclusie in formularia van ziekenhuizen en zorgbeheerorganisaties;
- of het kandidaat-product in de behandelingsrichtlijnen van artsen is aangegeven als initiële of eerstelijnsbehandeling, of als behandeling voor een hervallende of terugkerende ziekte;
- de beschikbaarheid van een toereikende terugbetaling door derde partijen, zoals verzekeringsmaatschappijen en andere gezondheidszorgbetalers; en
- beperkingen of waarschuwingen in de goedgekeurde gebruiksaanwijzing van een kandidaat-product.

***Als de Vennootschap er niet in slaagt gekwalificeerd personeel aan te trekken en te behouden, is ze mogelijk niet in staat haar technologieën succesvol te ontwikkelen, klinische studies uit te voeren en haar kandidaat-geneesmiddelen op de markt te brengen.***

Het succes van de Vennootschap hangt gedeeltelijk af van haar onaflatende vermogen om hoog gekwalificeerd klinisch en wetenschappelijk personeel aan te trekken, te behouden en te motiveren, en van haar vermogen om belangrijke relaties met leidende academische instellingen, artsen en wetenschappers te ontwikkelen en te behouden. Daarnaast moet de Vennootschap bijkomend personeel in dienst nemen naarmate ze haar klinische ontwikkelingsactiviteiten uitbouwt. De Vennootschap is mogelijk in de toekomst niet in staat het nodige gekwalificeerde personeel aan te trekken en te behouden tegen aanvaardbare voorwaarden als gevolg van de intense concurrentie met betrekking tot gekwalificeerd personeel in de biotechnologische, farmaceutische en andere sectoren. Als de Vennootschap er niet in slaagt het nodige personeel aan te trekken en te behouden om haar bedrijfsdoelstellingen te verwezenlijken, kan dat beperkingen veroorzaken die mogelijk een negatieve invloed hebben op de verwezenlijking van haar onderzoeks- en ontwikkelingsdoelstellingen, haar vermogen om bijkomend kapitaal in te zamelen en haar vermogen om haar bedrijfsstrategie uit te voeren.

***De Vennootschap kan bijkomende financiering nodig hebben, die mogelijk niet beschikbaar is tegen aanvaardbare voorwaarden, of zelfs helemaal niet beschikbaar is.***

De omvang en de timing van de kosten die zullen voortvloeien uit de ontwikkelings- en commercialiseringsprogramma's van de Vennootschap hangen af van verschillende factoren, waaronder de voortgang, de kosten, de timing en de resultaten van haar onderzoeks- en ontwikkelingsactiviteiten (inclusief klinische studies), de kosten en benodigde tijd voor de verkrijging van goedkeuringen door de bevoegde gezondheidsinstanties, de kosten voor het verkrijgen, behouden en afdwingen van haar octrooien en andere intellectuele eigendomsrechten, de kosten en benodigde tijd voor het opzetten en handhaven van de productie van haar geneesmiddelen en kandidaat-geneesmiddelen, de kosten en benodigde tijd voor het opzetten van verkoop- en marketingactiviteiten, ongeacht of de Vennootschap al dan niet strategische samenwerkingsakkoorden of partnerships aangaat, en de voorwaarden en benodigde tijd voor het afsluiten van dergelijke samenwerkingsakkoorden, licentieovereenkomsten en andere partnerships. Sommige van deze factoren heeft de Vennootschap niet onder controle. De Vennootschap verwacht niet dat haar bestaande financiële middelen en de netto-opbrengsten van het aanbod van Nieuwe Aandelen zullen volstaan om de Vennootschap in staat te stellen de voltooiing van al haar huidige klinische ontwikkelingsprogramma's tot en met de introductie op de markt te financieren.

De Vennootschap kan bijkomende financiering nastreven door middel van samenwerkingsovereenkomsten of door openbare of private financiering. Bijkomende financiering is mogelijk niet beschikbaar voor de Vennootschap tegen aanvaardbare voorwaarden, of is mogelijk helemaal niet beschikbaar. Bovendien kunnen de voorwaarden voor een dergelijke financiering mogelijk een negatief effect hebben op de participaties of de rechten van de effectenhouders van de Vennootschap. Bij wijze van voorbeeld, als de Vennootschap bijkomende financiering inzamelt door het uitgeven van kapitaalvertegenwoordigende effecten, kan dit resulteren in een verdere kapitaalverwatering voor de dan bestaande houders van effecten. Als de Vennootschap er niet in slaagt tijdig de nodige financiering in te zamelen, zal ze zich mogelijk genooddacht zien te snoeien in een of meer onderzoeks- en ontwikkelingsprogramma's. De Vennootschap kan zich mogelijk ook verplicht zien financiering te zoeken door het afsluiten van regelingen met partners of anderen die van de Vennootschap kunnen eisen dat ze afziet van rechten op bepaalde van haar technologieën of kandidaat-geneesmiddelen die de Vennootschap anders zelf zou ontwikkelen.

*De Vennootschap kan een passieve buitenlandse beleggingsonderneming (“passive foreign investment company” — “PFIC”) worden, wat kan leiden tot negatieve Amerikaanse federale belastinggevolgen voor Amerikaanse beleggers (bericht voor beleggers die niet in België verblijven).*

De Vennootschap meent dat de Vennootschap geen passieve buitenlandse beleggingsonderneming (een “passive foreign investment company” — “PFIC”) is voor doeleinden van de Amerikaanse federale inkomstenbelastingen. Aangezien het statuut van de Vennootschap als een PFIC echter jaarlijks moet worden bepaald en afhankelijk is van de aard van de inkomsten van de Vennootschap, de samenstelling en de gemiddelde kwartaalwaarde van de activa van de Vennootschap en de marktwaarde van de aandelen, bestaat er geen zekerheid dat de Vennootschap geen PFIC zal worden voor dit inkomstenjaar of voor een toekomstig inkomstenjaar. Indien de Vennootschap als een PFIC zou worden behandeld voor enig inkomstenjaar tijdens hetwelk een Amerikaanse belegger de aandelen aanhield, zouden bepaalde negatieve Amerikaanse federale belastinggevolgen van toepassing kunnen worden op deze Amerikaanse beleggers. Bijkomende informatie over de regels inzake een PFIC is te vinden in “18 Bepaalde overwegingen inzake de federale inkomstenbelasting in de VS — Passieve buitenlandse beleggingsonderneming (PFIC).”

## **1.2 Risico's verbonden aan de aandelen van de Vennootschap en aan het Aanbod**

*De Aanbodprijs zal worden bepaald door de Vennootschap, in onderling overleg met de Joint Global Coordinators, op basis van een bookbuildingprocedure.*

De Aanbodprijs zal worden bepaald door de Vennootschap, in onderling overleg met de Joint Global Coordinators, op basis van een bookbuildingprocedure waaraan uitsluitend institutionele beleggers kunnen deelnemen, zie “4.1 Informatie over het Aanbod — Informatie over de kapitaalverhoging”. Er kan geen garantie worden gegeven dat de Aanbodprijs overeen zal komen met de koers van de aandelen na het Aanbod, of dat er na het Aanbod een actieve verhandeling van de aandelen zal ontstaan en zal blijven bestaan. Er zijn diverse factoren die de marktprijs van de aandelen aanzienlijk kunnen beïnvloeden, zoals het aantal aandelen dat wordt gehouden door het publiek, wijzigingen in de bedrijfsresultaten van de Vennootschap en van haar concurrenten, wijzigingen in de algemene situatie van de biotechnologische en farmaceutische sectoren, en de algemene economische en bedrijfsomstandigheden in de landen waar de Vennootschap actief is. Bovendien hebben de effectenmarkten de voorbije jaren aanzienlijke prijs- en volumeschommelingen gekend. Dergelijke toekomstige schommelingen kunnen een nadelige invloed hebben op de koers van de aandelen, ongeacht de bedrijfsresultaten of de financiële situatie van de Vennootschap.

*Aandeelhouders zullen in de toekomst vermoedelijk een aanzienlijke verwatering ondergaan.*

De verwatering als gevolg van de uitoefening van uitstaande Warrants kan een negatief effect hebben op de koers van de aandelen. Zie “15.5 Beschrijving van het maatschappelijk kapitaal en de bedrijfsstructuur — Warrants” voor meer informatie over de uitstaande Warrants van de Vennootschap. De Vennootschap kan besluiten om in de toekomst kapitaal in te zamelen via publieke of private converteerbare schuld- of kapitaaleffecten, of rechten om deze effecten te verwerven, en om de voorkeurrechten verbonden aan de dan uitstaande effecten op te heffen of te beperken. Als de Vennootschap aanzienlijke bedragen aan kapitaal inzamelt via deze of andere middelen, zou dit kunnen leiden tot een verwatering voor de houders van haar effecten.

*Er is geen minimumbedrag voor het Aanbod.*

De Vennootschap heeft het recht om een kapitaalverhoging door te voeren voor een lager bedrag. Er is geen minimumbedrag vastgesteld voor het Aanbod. Het werkelijke aantal Aangeboden Aandelen waarop is ingeschreven of dat is verkocht, zal worden bevestigd in de Belgische financiële pers, samen met de Aanbodprijs. Derhalve: (i) is het mogelijk dat slechts een beperkt extra aantal aandelen van de Vennootschap beschikbaar zal zijn voor verhandeling op de markt, wat het aantal vrij verhandelbare aandelen van de Vennootschap minder sterk zou kunnen verhogen dan verwacht; en (ii) zouden de financiële middelen van de Vennootschap gelet op de aanwending van de opbrengsten, zoals beschreven in “6 Aanwending van de opbrengsten” mogelijk lager kunnen liggen. Het is dan ook mogelijk dat de Vennootschap haar niveau van investeringen zou moeten verlagen of op zoek zou moeten gaan naar bijkomende externe financiering.

***Mogelijk is er geen actieve publieke markt voor de aandelen van de Vennootschap (en mogelijk wordt dergelijke activiteit niet aanzienlijk verbeterd door het Aanbod), waardoor het mogelijk is dat de aandelen worden verhandeld tegen een lagere prijs dan de Aanbodprijs en/of waardoor het moeilijk kan zijn om de aandelen te verkopen.***

Vóór het Aanbod vertoonde de publieke markt voor de aandelen en de VVPR-Strips van de Vennootschap tekenen van beperkte liquiditeit (omloopsnelheid van de aandelen van 53,9% in 2009). Zie “16 Marktinformatie” voor historische informatie over de aandelenprijs en de liquiditeit van de Vennootschap. Het is mogelijk dat er zich geen actievere publieke markt ontwikkelt na het Aanbod, of dat een actievere publieke markt niet in stand kan worden gehouden. De Aanbodprijs zal worden bepaald op basis van een bookbuildingprocedure waaraan uitsluitend Institutionele Beleggers kunnen deelnemen. Er kan geen zekerheid worden geboden dat de Aanbodprijs zal overeenstemmen met de marktprijs van de aandelen na het Aanbod, of dat de prijs van de aandelen die verkrijgbaar zijn op de publieke markt de werkelijke financiële prestaties van de Vennootschap zal weerspiegelen, of dat het Aanbod zal resulteren in een verbeterde liquiditeit en/of een groter aantal vrij verhandelbare aandelen van de Vennootschap.

***Bepaalde belangrijke aandeelhouders van de Vennootschap kunnen na het Aanbod belangen hebben die verschillen van die van de Vennootschap en zijn mogelijk in staat om zeggenschap over de Vennootschap uit te oefenen, met inbegrip van controle over het resultaat van een stemming van de aandeelhouders.***

De Vennootschap zal blijvend een aantal belangrijke aandeelhouders hebben. Voor een overzicht van de huidige belangrijke aandeelhouders van de Vennootschap vóór en na de afsluiting van het Aanbod wordt verwezen naar “8 Verwatering”.

De Vennootschap heeft op dit moment geen weet van enige aandeelhoudersovereenkomst die de huidige aandeelhouders zouden hebben aangegaan met betrekking tot de uitoefening van hun stemrechten in de Vennootschap. Als aandeelhouders hun stemrechten echter zouden verenigen, zouden ze in staat kunnen zijn bestuurders te benoemen of te ontslaan en, afhankelijk van de verspreiding van de andere aandelen van de Vennootschap, bepaalde andere aandeelhoudersbesluiten te nemen waarvoor 50% of 75% (of meer) vereist is van de stemmen aanwezig of vertegenwoordigd op een algemene vergadering waarop dergelijke punten ter stemming aan de aandeelhouders worden voorgelegd. Zelfs als deze aandeelhouders niet over voldoende stemmen beschikken om bepaalde besluiten aan de algemene vergadering op te leggen, zouden ze nog de mogelijkheid kunnen hebben voorgestelde besluiten te blokkeren waarvoor (meer dan) 50% of 75% vereist is van de stemmen aanwezig of vertegenwoordigd op een algemene vergadering waarop dergelijke punten ter stemming aan de aandeelhouders worden voorgelegd. Dergelijk stemgedrag van deze aandeelhouders is mogelijk niet in het belang van de Vennootschap of van de andere aandeelhouders van de Vennootschap.

***De koersen van effecten van biotechnologiebedrijven zijn in het algemeen in het verleden zeer volatiel geweest en kunnen ook in de toekomst zeer volatiel blijven.***

Naast de andere risicofactoren die in dit Prospectus worden beschreven, kunnen de volgende factoren een significante impact hebben op de marktprijs en de volatiliteit van de aandelen van de Vennootschap:

- aankondigingen van technologische vernieuwingen, nieuwe commerciële producten of samenwerkingsovereenkomsten door concurrenten van de Vennootschap of door de Vennootschap zelf;
- ontwikkelingen op het gebied van eigendomsrechten, waaronder octrooien;
- publieke informatie over werkelijke of mogelijke resultaten met betrekking tot producten die in ontwikkeling zijn bij de concurrenten van de Vennootschap of bij de Vennootschap zelf;
- ontwikkelingen op het gebied van de reglementering en de terugbetaling in Europa, de Verenigde Staten en andere landen;
- rechtsgeschillen; of
- economische, monetaire en andere externe factoren.

***De marktprijs van de aandelen van de Vennootschap zou negatief kunnen worden beïnvloed door de verkoop van aanzienlijke aantallen aandelen op de publieke markten.***

De verkoop door de Vennootschap of haar aandeelhouders van een aanzienlijk aantal aandelen op de publieke markten na het Aanbod, of de perceptie dat een dergelijke verkoop zou kunnen plaatsvinden, zou

kunnen leiden tot een daling van de marktprijs van de aandelen. Voorts is er geen verbintenis van enige van de bestaande aandeelhouders om een aandeelhouder te blijven of om een minimumbelang in de Vennootschap te behouden na het verstrijken van de respectieve lock-upperioden waarin is voorzien in de Underwritingovereenkomst voor de effecten die worden gehouden door bepaalde bestaande aandeelhouders die niet deel uitmaken van het uitvoerend management van de Vennootschap enerzijds, en voor de effecten die worden gehouden door het uitvoerend management anderzijds, steeds onderworpen aan bepaalde uitzonderingen. Raadpleeg “4.10 Informatie over het Aanbod — Lock-up- en standstill-regelingen” voor meer informatie over deze lock-upregelingen. Bijgevolg mag er geen beleggingsbeslissing worden genomen op basis van de veronderstelling dat de bestaande aandeelhouders na het verstrijken van de lock-upperiode hun belang in de Vennootschap zullen behouden.

***De Vennootschap is niet voornemens om in de voorzienbare toekomst dividenden uit te keren.***

De Vennootschap verwacht in de voorzienbare toekomst geen dividenden uit te keren. Voor de betaling van toekomstige dividenden aan aandeelhouders is een beslissing van het bevoegde vennootschapsrechtelijke orgaan van de Vennootschap vereist, en de betaling is onderworpen aan wettelijke beperkingen zoals beschreven in de Belgische vennootschapswet (zie “5 Dividenden en dividendbeleid”). Bovendien kunnen er in toekomstige kredietovereenkomsten financiële beperkingen en andere beperkingen worden opgelegd.

***Houders van de aandelen buiten België zijn mogelijk niet in staat om voorkeurrechten uit te oefenen (bericht voor beleggers die niet in België verblijven).***

In geval van een verhoging van het aandelenkapitaal van de Vennootschap in contanten, hebben houders van aandelen doorgaans recht op volledige voorkeurrechten, tenzij deze rechten worden opgeheven of beperkt, ofwel door een besluit van de Aandeelhoudersvergadering, ofwel door een besluit van de Raad van Bestuur (op voorwaarde dat de Raad van Bestuur van de Aandeelhouders in een algemene vergadering of in de statuten de toelating heeft verkregen om het aandelenkapitaal op die wijze te verhogen, wat het geval is op de datum van dit Prospectus). Bepaalde houders van aandelen buiten België zijn mogelijk niet in staat om voorkeurrechten uit te oefenen, tenzij de lokale effectenwetgeving is nageleefd. In het bijzonder Amerikaanse houders van aandelen zijn mogelijk niet in staat om voorkeurrechten uit te oefenen, tenzij er een registratieverklaring in het kader van de Securities Act van kracht is voor de aandelen die na de uitoefening van dergelijke rechten worden uitgegeven, of indien er een vrijstelling van de registratievereisten beschikbaar is. De Vennootschap is niet voornemens om in de Verenigde Staten een registratieverklaring te verkrijgen of enige vereiste te vervullen in andere rechtsgebieden (behalve België) om aandeelhouders in dergelijke rechtsgebieden in staat te stellen hun voorkeurrechten uit te oefenen (voor zover zij niet opgeheven of beperkt zijn). Bijgevolg kan de Vennootschap in de toekomst aan andere personen dan haar bestaande aandeelhouders aandelen of andere effecten verkopen tegen een lagere prijs dan de Aangeboden Aandelen en bijgevolg is het mogelijk dat Amerikaanse houders een aanzienlijke verwatering van hun belang in de Vennootschap ervaren.



Het Aanbod bestaat uit een openbaar aanbod in België aan Particuliere Beleggers en een private plaatsing aan bepaalde Institutionele Beleggers (zijnde gekwalificeerde en/of institutionele beleggers volgens de toepasselijke wetgeving van het desbetreffende rechtsgebied en, voor wat België betreft, investeerders, andere dan Particuliere Beleggers, die beantwoorden aan de definitie van “gekwalificeerde beleggers” zoals gedefinieerd in artikel 10 van de Wet van 16 juni 2006 op de openbare aanbieding van beleggingsinstrumenten en de toelating van beleggingsinstrumenten tot de verhandeling op een gereguleerde markt, en zoals uitgebreid door het Koninklijk Besluit van 26 september 2006 tot uitbreiding van het begrip gekwalificeerde belegger en het begrip institutionele of professionele belegger) (behalve voor QIB's) in bepaalde rechtsgebieden buiten de Verenigde Staten met toepassing van Regulation S en, binnen de Verenigde Staten, aan QIB's in overeenstemming met Rule 144A.

Het Aanbod en dit Prospectus werden niet en zullen niet ter goedkeuring worden voorgelegd bij enige toezichthoudende instantie buiten België. Bijgevolg mogen er geen stappen worden ondernomen die een openbaar aanbod van de Aangeboden Aandelen buiten België zouden uitmaken of die ertoe zouden kunnen leiden.

Bijgevolg mogen de Aangeboden Aandelen direct noch indirect worden aangeboden of verkocht, en mogen dit Prospectus noch enige andere documenten die verband houden met het Aanbod worden verspreid of gepubliceerd in enig rechtsgebied, behalve in omstandigheden waaronder alle toepasselijke wetten en reglementeringen worden nageleefd. Beleggers dienen zich te informeren over dergelijke eventuele beperkingen en dienen deze na te leven. De Vennootschap noch de Joint Global Coordinators aanvaarden hiervoor enige aansprakelijkheid.

Beleggers moeten alle toepasselijke wetten en reglementeringen naleven die van kracht zijn in enig rechtsgebied waarin ze de Aangeboden Aandelen aankopen, aanbieden of verkopen, of waarin ze dit Prospectus bezitten of verspreiden, en moeten de nodige toestemmingen, goedkeuringen en vergunningen bekomen die vereist zijn voor het aankopen, aanbieden of verkopen van de Aangeboden Aandelen volgens de wetten en reglementeringen die van kracht zijn in enig rechtsgebied waarin een aankoop, aanbod of verkoop plaatsvindt. De Vennootschap noch de Joint Global Coordinators doen een aanbod tot verkoop van de Aangeboden Aandelen of verzoeken om een aanbod tot aankoop van de Aangeboden Aandelen aan personen in rechtsgebieden waar een dergelijk aanbod of verzoek niet toegelaten is.

De Vennootschap en de Joint Global Coordinators behouden zich het recht voor om elk aanbod tot aankoop van de Aangeboden Aandelen volledig of gedeeltelijk te weigeren en om aan een potentiële belegger minder Aangeboden Aandelen te verkopen dan waarom hij verzocht. Zie “4.3 Informatie over het Aanbod — Aanvraagprocedure — Toewijzing van de Aangeboden Aandelen en de VVPR-Strips”.

## **2.1 Beslissing om al dan niet te beleggen**

Bij het nemen van een beleggingsbeslissing moeten beleggers steunen op hun eigen onderzoek van de Vennootschap en de voorwaarden van het Aanbod, met inbegrip van de betrokken voordelen en risico's zoals beschreven in dit Prospectus. Beleggers dienen zich uitsluitend te baseren op de informatie die is opgenomen in dit Prospectus. Noch de Vennootschap, noch de Joint Global Coordinators hebben enige andere persoon de goedkeuring gegeven andere informatie te verschaffen. Als iemand andere of inconsistente informatie verstrekt, mag hierop niet worden vertrouwd. De informatie in dit Prospectus kan enkel als correct worden beschouwd op de datum vermeld op het voorblad van dit Prospectus. De activiteiten, financiële situatie en bedrijfsresultaten van de Vennootschap en de informatie weergegeven in dit Prospectus kunnen zijn veranderd sinds die datum. In overeenstemming met de Belgische wetgeving moet een belangrijke nieuwe ontwikkeling, materiële vergissing of onjuistheid met betrekking tot de informatie opgenomen in dit Prospectus, die een invloed kan hebben op de beoordeling van de Aangeboden Aandelen en die optreedt of wordt opgemerkt tussen het moment waarop het Prospectus wordt goedgekeurd en de definitieve afsluiting van het Aanbod, of in voorkomend geval, het moment waarop de verhandeling van de Nieuwe Aandelen op de relevante markt van start gaat, worden opgenomen in een aanvulling bij dit Prospectus. Beleggers die reeds hebben ingestemd met de aankoop van of inschrijving op de Aangeboden Aandelen vóór de publicatie van de aanvulling, hebben het recht om binnen de twee Werkdagen na de publicatie van de aanvulling bij dit Prospectus hun instemming in te trekken. Aanvullingen moeten op dezelfde manier als dit Prospectus door de Belgische Commissie voor het Bank-, Financie- en Assurantiewezen (“CBFA”) worden goedgekeurd en moeten op dezelfde manier als dit Prospectus openbaar worden gemaakt.

De Joint Global Coordinators en de met hen verbonden personen handelen uitsluitend voor de Vennootschap en voor niemand anders in verband met het Aanbod, en zij zijn tegenover niemand anders verantwoordelijk voor het bieden van de bescherming die ze aan hun klant verschaffen of voor het bieden van advies met betrekking tot het Aanbod.

Geen enkele informatie vervat in dit Prospectus mag worden beschouwd als beleggingsadvies, juridisch advies of belastingadvies. Beleggers dienen hun eigen adviseur, boekhouder of andere raadgevers te raadplegen voor juridisch, belastingtechnisch, zakelijk, financieel en verwant advies met betrekking tot de aankoop van de Aangeboden Aandelen. Noch de Vennootschap, noch de Joint Global Coordinators geven enige verklaring aan een inschrijver of koper met betrekking tot de rechtsgeldigheid van een belegging in de Aangeboden Aandelen door deze inschrijver of koper onder de toepasselijke beleggingstechnische of gelijkaardige wetgeving.

## **2.2 Bericht aan beleggers die niet in België verblijven**

### ***Beperking op de afdwingbaarheid van de burgerrechtelijke aansprakelijkheid***

Met uitzondering van Geert Cauwenbergh, Edwin Moses, Stephen Bunting, Eva Lotta Allan Deborah Law, en Mats Pettersson wonen alle leden van de Raad van Bestuur van de Vennootschap en de andere senior managers die worden genoemd in dit Prospectus buiten de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk. Al hun activa of een aanzienlijk deel ervan bevinden zich buiten de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk. Als gevolg daarvan is het misschien niet mogelijk om:

- binnen de Verenigde Staten of het Verenigd Koninkrijk een dagvaarding te betekenen aan één van de leden van het management van de Vennootschap; of
- in de Verenigde Staten of het Verenigd Koninkrijk een vonnis dat verkregen is in een rechtbank van de Verenigde Staten of het Verenigd Koninkrijk, al naargelang het geval, ten uitvoer te leggen tegen de Vennootschap of tegen een van de leden van het management van de Vennootschap die worden genoemd in dit Prospectus in om het even welke procedure, met inbegrip van procedures onder de bepalingen inzake burgerrechtelijke aansprakelijkheid van de federale effectenwetgeving van de Verenigde Staten.

Het kan moeilijk zijn om een procedure aan te spannen in een rechtbank in een rechtsgebied buiten de Verenigde Staten of het Verenigd Koninkrijk of aansprakelijkheid af te dwingen op basis van de Amerikaanse of de Britse effectenwetgeving.

### ***Beschikbare informatie***

Zolang er aandelen van de Vennootschap zijn die kwalificeren als “beperkte effecten” (“*restricted securities*”) in de zin van Rule 144(a)(3) van de Securities Act, zal de Vennootschap, in elke periode waarin zij noch is onderworpen aan Sectie 13 of Sectie 15(d) van de US Securities Exchange Act van 1934 (de “Exchange Act”), zoals gewijzigd, noch vrijgesteld is van de plicht tot verslaggeving krachtens Rule 12g3-2(b) van de Exchange Act, aan elke houder of economische begunstigde van dergelijke aandelen of aan elke potentiële koper van dergelijke aandelen die aangeduid wordt door een dergelijke houder of economische begunstigde, op verzoek van deze houder, economische begunstigde of potentiële koper, de informatie verstrekken die op grond van Rule 144A(d)(4) van de Securities Act aan dergelijke personen moet worden verstrekt.

### ***Bericht aan beleggers in de EER***

Dit Prospectus werd opgesteld vanuit het oogpunt dat alle aanbiedingen van Aangeboden Aandelen (andere dan de aanbiedingen op basis van dit Prospectus in België na de goedkeuring van het Prospectus door de CBFA en na de publicatie ervan in overeenstemming met de Prospectusrichtlijn (2003/71/EG), zoals geïmplementeerd in België) gedaan zullen worden overeenkomstig een vrijstelling onder de Prospectusrichtlijn, zoals geïmplementeerd in Lidstaten van de EER, om een prospectus op te stellen voor de aanbieding van effecten.

Bijgevolg mag een persoon die binnen de EER een aanbod doet of de intentie heeft een aanbod te doen van Aangeboden Aandelen (buiten België) dit enkel doen in omstandigheden waarin er geen verplichting bestaat voor de Vennootschap of de Joint Global Coordinators om een prospectus op te stellen voor dat aanbod. Noch de Vennootschap, noch de Joint Global Coordinators hebben toestemming gegeven of geven goedkeuring om de Aangeboden Aandelen aan te bieden via een financiële tussenpersoon, buiten



de aanbiedingen via de Joint Global Coordinators die de in dit Prospectus bedoelde definitieve plaatsing van de Aangeboden Aandelen uitmaken.

Met betrekking tot elke Lidstaat van de EER die de Prospectusrichtlijn heeft geïmplementeerd (elk een “Relevante Lidstaat”), wordt verduidelijkt dat er geen openbaar aanbod van Aangeboden Aandelen bedoeld in dit Prospectus mag worden gedaan in die Relevante Lidstaat, tenzij dit Prospectus in die Relevante Lidstaat door de bevoegde overheid is goedgekeurd en is gepubliceerd in overeenstemming met de Prospectusrichtlijn zoals die in die Relevante Lidstaat is geïmplementeerd (deze goedkeuring is alleen verkregen in verband met het Aanbod in België en het Prospectus wordt alleen in België gepubliceerd), tenzij een dergelijk aanbod van Aangeboden Aandelen in een dergelijke Relevante Lidstaat wordt gedaan in het kader van de volgende vrijstellingen onder de Prospectusrichtlijn, als en voor zover dergelijke vrijstellingen onder de Prospectusrichtlijn in die Relevante Lidstaat werden geïmplementeerd:

- aan gekwalificeerde beleggers in de zin van de wet in de Relevante Lidstaat die artikel 2(1)(e) van de Prospectusrichtlijn implementeert;
- aan minder dan 100 natuurlijke personen of rechtspersonen (andere dan gekwalificeerde beleggers zoals gedefinieerd in de Prospectusrichtlijn), op voorwaarde dat zij voor een dergelijk aanbod de voorafgaande toestemming van de Joint Global Coordinators verkrijgen; of
- in enige andere omstandigheden die vallen binnen artikel 3(2) van de Prospectusrichtlijn, op voorwaarde dat de Vennootschap door een dergelijk aanbod van Aangeboden Aandelen niet verplicht is een prospectus te publiceren ingevolge artikel 3 van de Prospectusrichtlijn.

Elke persoon in een Relevante Lidstaat (behalve België) waaraan een aanbod is gedaan en die enige communicatie ontvangt met betrekking tot, of die enige van de Aangeboden Aandelen verwerft in het kader van de aanbiedingen die in dit Prospectus worden beschreven, zal worden verondersteld te hebben verklaard aan, te hebben gegarandeerd aan en te hebben ingestemd met de Joint Global Coordinators en de Vennootschap (tenzij die belegger daarvan uitdrukkelijk door de Joint Global Coordinators en de Vennootschap is vrijgesteld) dat:

- hij een gekwalificeerde belegger is in de zin van de wet in de Relevante Lidstaat die artikel 2(1)(e) van de Prospectusrichtlijn implementeert; en
- voor het geval dat Aangeboden Aandelen door hem worden verworven als financiële tussenpersoon, zoals dat begrip wordt gebruikt in artikel 3(2) van de Prospectusrichtlijn, de door hem verworven Aangeboden Aandelen in het Aanbod niet zijn verworven namens, noch zijn verworven gelet op hun aanbieding of herverkoop aan, andere personen in enige Relevante Lidstaat dan gekwalificeerde beleggers, zoals dat begrip is gedefinieerd in de Prospectusrichtlijn, of in omstandigheden waarin de voorafgaande goedkeuring van de Joint Global Coordinators is gegeven voor het aanbod of de herverkoop; of, indien de Aangeboden Aandelen door hem zijn verworven namens personen in enige Relevante Lidstaat die geen gekwalificeerde beleggers zijn, het aanbod van die Aangeboden Aandelen aan hem onder de Prospectusrichtlijn niet wordt beschouwd als zijnde gedaan aan dergelijke personen.

Voor de doeleinden van deze verklaring betekent de uitdrukking “openbaar aanbod” met betrekking tot Aangeboden Aandelen en/of VVPR-Strips in een Relevante Lidstaat de mededeling, in om het even welke vorm en op om het even welke manier, van voldoende informatie over de voorwaarden van het Aanbod en enige Aangeboden Aandelen en/of VVPR-Strips om een belegger in staat te stellen te besluiten tot de aankoop van of inschrijving op de Aangeboden Aandelen en/of VVPR-Strips, zoals dit per Relevante Lidstaat kan verschillen omwille van een maatregel ter implementering van de Prospectusrichtlijn in die Relevante Lidstaat, en de uitdrukking “Prospectusrichtlijn” verwijst naar Richtlijn 2003/71/EG en omvat elke relevante implementatiemaatregel in elke Relevante Lidstaat.

#### ***Bericht aan beleggers in het Verenigd Koninkrijk***

Dit Prospectus wordt uitsluitend verspreid onder en is enkel gericht aan:

- personen die zich buiten het Verenigd Koninkrijk bevinden; of
- Gekwalificeerde Beleggers die:
  - Beleggingsprofessionals (“*investment professionals*”) zijn in de zin van artikel 19(5) van de Financial Services and Markets Act 2000 (Financial Promotion) Order 2005 (zoals gewijzigd) (de “Order”); of

- entiteiten met een hoog eigen vermogen, en andere personen aan wie dit Prospectus wettig mag worden meegedeeld, in de zin van artikel 49(2)(a) tot (d) van de Order;

(waarnaar gezamenlijk wordt verwezen als “relevante personen”). De Aangeboden Aandelen zijn enkel beschikbaar voor, en een verzoek tot, aanbod van of overeenkomst tot inschrijving, aankoop of andere verwerving van de Aangeboden Aandelen kan enkel worden aangegaan met, relevante personen. Elke persoon die geen relevante persoon is, mag niet handelen op basis van of vertrouwen op dit Prospectus of de inhoud ervan.

#### *Bericht aan potentiële beleggers in de Verenigde Staten*

De Aangeboden Aandelen zijn niet en zullen niet worden geregistreerd onder de Securities Act of bij enige regulerende instantie voor effecten van een staat of ander rechtsgebied in de Verenigde Staten en mogen niet worden aangeboden, verkocht, in pand gegeven of op een andere wijze overgedragen in de Verenigde Staten, behalve overeenkomstig een vrijstelling onder, of in een transactie die niet is onderworpen aan, de registratievereisten van de Securities Act en in overeenstemming met de toepasselijke effectenwetgeving van een staat of ander rechtsgebied in de Verenigde Staten. Elke hiermee strijdige verklaring is een misdrijf in de Verenigde Staten. Potentiële beleggers worden hierbij op de hoogte gesteld van het feit dat verkopers van de Aangeboden Aandelen mogelijkvertrouwen op de vrijstelling van de registratieverplichtingen van Section 5 van de Securities Act voorzien door Rule 144A. De Aangeboden Aandelen kunnen slechts worden overgedragen in overeenstemming met de beperkingen beschreven onder 20 “Overdrachtsbeperkingen”.

#### *Bericht aan Inwoners van New Hampshire*

**NOCH HET FEIT DAT EEN REGISTRATIEVERKLARING OF EEN VERGUNNINGSAANVRAAG IS INGEDIEND BIJ DE STAAT NEW HAMPSHIRE KRACHTENS HOOFDSTUK 421-B VAN DE NEW HAMPSHIRE REVISED STATUTES (“RSA 421-B”), NOCH HET FEIT DAT EEN EFFECT WERKELIJK IS GEREgistREERD OF DAT EEN PERSOON EEN VERGUNNING HEEFT IN DE STAAT NEW HAMPSHIRE, BETEKENT DAT DE SECRETARY OF STATE VAN NEW HAMPSHIRE VAN MENING IS DAT EEN DOCUMENT DAT OP GROND VAN RSA 421-B IS GEDEPONEERD, JUIST, COMPLEET EN NIET MISLEIDEND IS. NOCH ENIGE VAN DEZE FEITEN, NOCH HET FEIT DAT EEN VRIJSTELLING OF UITZONDERING VAN TOEPASSING KAN ZIJN OP HET EFFECT OF DE TRANSACTIE, BETEKENT DAT DE SECRETARY OF STATE ZICH OP ENIGERLEI WIJZE HEEFT UITGESPROKEN OVER DE VERDIENSTEN OF DE KWALIFICATIES VAN EEN PERSOON, EFFECT OF TRANSACTIE, OF DEZE HEEFT AANBEVOLEN OF GOEDGEKEURD. HET IS ONRECHTMATIG OM IN STRIJD MET DE BEPALINGEN VAN DEZE PARAGRAAF VERKLARINGEN TE GEVEN OF TE LATEN GEVEN AAN EEN POTENTIËLE KOPER, CLIËNT OF KLANT.**

Zie “20 Overdrachtsbeperkingen” voor meer gedetailleerde informatie over beperkingen waaraan de Aangeboden Aandelen onderhevig zijn.

### **2.3 Voorstelling van financiële en andere informatie**

De Vennootschap heeft twee sets van geauditeerde jaarrekeningen per en voor de jaren afgesloten op 31 december 2009, 2008 en 2007 opgesteld. Een eerste set van jaarrekeningen werden opgesteld in overeenstemming met Belgian GAAP, zoals vereist door de Belgische vennootschapswetgeving. De andere set van jaarrekeningen omvat de geauditeerde jaarrekening voor het jaar afgesloten op 31 december 2007 die op vrijwillige basis (omwille van transparantie- en vergelijkingsdoeleinden), werd geherformuleerd in overeenstemming met IFRS, zoals toegepast in de EU (die eveneens werd geauditeerd door de Commissaris van de Vennootschap) en de geconsolideerde jaarrekeningen van de Vennootschap per en voor de jaren afgesloten op 31 december 2008 en 31 december 2009, die zoals vereist door de Belgische vennootschapswetgeving, werden opgesteld in overeenstemming met IFRS (zoals toegepast in de EU) en eveneens werden geauditeerd door de Commissaris van de Vennootschap.

Dit Prospectus bevat de geauditeerde jaarrekeningen van de Vennootschap per en voor de jaren afgesloten op 31 december 2009, 2008 en 2007, opgesteld of geherformuleerd in overeenstemming met IFRS, zoals toegepast in de EU. De geauditeerde enkelvoudige jaarrekeningen van de Vennootschap per en voor de jaren afgesloten op 31 december 2009, 2008 en 2007, opgesteld in overeenstemming met Belgian GAAP zijn in dit Prospectus geïncorporeerd door referentie (zie “22 Index van de geconsolideerde jaarrekeningen volgens IFRS”).

Er dient te worden opgemerkt dat de Vennootschap in 2008 haar Portugees bijkantoor in een afzonderlijke rechtspersoon heeft ondergebracht en dat de Vennootschap daarom voor het boekjaar 2008 voor de eerste keer een geconsolideerde jaarrekening heeft opgesteld. Derhalve maken, voor de boekjaren vóór het boekjaar 2008, de resultaten van het Portugees bijkantoor deel uit van de enkelvoudige jaarrekening van de Vennootschap (aangezien het Portugees bijkantoor op dat moment nog geen afzonderlijke rechtspersoonlijkheid bezat). Vanaf boekjaar 2008 zijn de resultaten van de afzonderlijke Portugees rechtspersoon niet meer opgenomen in de enkelvoudige jaarrekening van de Vennootschap, zoals opgesteld in overeenstemming met Belgian GAAP, maar maken ze integraal deel uit van de geconsolideerde jaarrekening van de Vennootschap, die werd opgesteld in overeenstemming met IFRS, zoals toegepast in de EU. De Vennootschap zal, in dit Prospectus en in de context van haar lopende rapporteringsverplichtingen, de nadruk bij de bespreking leggen op de jaarrekeningen opgesteld of geherformuleerd in overeenstemming met IFRS, zoals toegepast in de EU.

De statutaire jaarrekening van de Vennootschap per en voor het jaar afgesloten op 31 december 2009 werd opgesteld door de Raad van Bestuur van de Vennootschap en werd geauditeerd door de Commissaris van de Vennootschap, maar werd nog niet goedgekeurd door de Jaarlijkse Algemene Vergadering van de Vennootschap, die zal worden gehouden op 29 april 2010.

De jaarrekeningen die werden opgesteld of geherformuleerd in overeenstemming met IFRS, zoals toegepast in de EU, werden niet in overeenstemming gebracht met de US GAAP en dit Prospectus tracht niet de verschillen tussen IFRS en US GAAP te identificeren. Het is mogelijk dat het netto-effect van de verschillen tussen de toepassing van IFRS en US GAAP, per post of in totaal, aanzienlijk is. Als een dergelijke vergelijking zou worden uitgevoerd of als er een poging zou worden ondernomen om de relevante verschillen tussen IFRS en US GAAP te identificeren zoals die van toepassing zijn op de Vennootschap, kunnen specifieke posten op de jaarrekening zoals opgesteld onder US GAAP wezenlijk en ongunstig afwijken van de overeenstemmende posten in de jaarrekening opgesteld volgens IFRS.

Bij het nemen van een beleggingsbeslissing moeten potentiële beleggers steunen op hun eigen onderzoek van de Vennootschap, de voorwaarden van het Aanbod en de financiële informatie opgenomen in dit Prospectus, en dienen ze hun eigen professionele adviseurs te raadplegen om de verschillen te begrijpen tussen IFRS en US GAAP en om te begrijpen hoe deze verschillen een invloed zouden kunnen hebben op de financiële informatie in dit Prospectus.

De enkelvoudige jaarrekening voor het boekjaar 2007 (zoals opgesteld in overeenstemming met Belgian GAAP en zoals geherformuleerd in overeenstemming met IFRS, zoals toegepast in de EU) werd geauditeerd door de Commissaris van de Vennootschap. De statutaire enkelvoudige jaarrekeningen voor de boekjaren 2008 en 2009 (zoals opgesteld in overeenstemming met Belgian GAAP) en de geconsolideerde jaarrekeningen voor de boekjaren 2008 en 2009 (zoals opgesteld in overeenstemming met IFRS, zoals toegepast in de EU) werden eveneens geauditeerd door de Commissaris van de Vennootschap. De verslagen van de Commissaris van de Vennootschap over de jaarrekeningen van de Vennootschap opgesteld of geherformuleerd in overeenstemming met IFRS, zoals aangenomen door de EU zijn opgenomen onder “22 Index van de geconsolideerde jaarrekeningen volgens IFRS — Verslag van de commissaris over de jaarrekeningen per 31 december 2009, 2008 en 2007 volgens IFRS” elders in dit Prospectus. De verslagen van de Commissaris van de Vennootschap over de enkelvoudige jaarrekeningen van de Vennootschap opgesteld in overeenstemming met Belgian GAAP zijn in dit Prospectus geïncorporeerd bij referentie (zie “22 Index van de geconsolideerde jaarrekeningen volgens IFRS”).

Sommige getallen in dit Prospectus werden afgerond. Bijgevolg is het mogelijk dat in bepaalde tabellen sommige totaalcijfers niet de exacte rekenkundige som zijn van de getallen die eraan voorafgaan.

## **2.4 Informatie over buitenlandse valuta**

In dit Prospectus verwijzen “euro” en “€” naar de munteenheid van de Lidstaten van de Europese Unie die deel uitmaken van de Europese Monetaire Unie, en verwijzen “US dollar”, “\$” en “US\$” naar de munteenheid van de Verenigde Staten.

## **2.5 Informatie over derde partijen**

Informatie over markten en andere sectorgegevens met betrekking tot de activiteiten van de Vennootschap die in dit Prospectus zijn opgenomen, werden verkregen uit intern onderzoek, bronnen uit de sector en publiek beschikbare informatie. De belangrijkste bronnen voor informatie uit de sector zijn sectorpublicaties en andere publiek beschikbare bronnen (dergelijke bronnen zijn vermeld in eindnoten bij

dit Prospectus). De Vennootschap aanvaardt de verantwoordelijkheid voor het correct reproduceren van de informatie verkregen uit publicaties of publieke bronnen, en voor zover de Vennootschap zich bewust is en heeft kunnen nagaan aan de hand van de informatie die gepubliceerd werd in die sectorpublicaties of publieke bronnen, werden geen feiten weggelaten waardoor de gereproduceerde informatie onnauwkeurig of misleidend zou worden. De Vennootschap heeft de informatie die verkregen werd uit sectorale en publieke bronnen echter niet onafhankelijk gecontroleerd. Bepaalde andere informatie in dit Prospectus met betrekking tot de sector weerspiegelt de beste inschattingen van de Vennootschap op basis van informatie verkregen van handels- en beroepsorganisaties en -verenigingen en andere contacten binnen de sector. Informatie uit interne schattingen en onderzoeken van de Vennootschap werden niet gecontroleerd door onafhankelijke bronnen.

## **2.6 Toekomstgerichte verklaringen**

Bepaalde verklaringen in dit Prospectus zijn geen historische feiten en zijn toekomstgerichte verklaringen. Toekomstgerichte verklaringen zijn weergegeven op verschillende plaatsen, zoals, maar niet beperkt daartoe, onder de titels “Samenvatting”, “1 Risicofactoren”, “10 Bespreking en analyse door het management” en “11 Activiteiten”. Van tijd tot tijd kan de Vennootschap schriftelijke of mondelinge toekomstgerichte verklaringen doen in verslagen aan de aandeelhouders en in andere mededelingen. Toekomstgerichte verklaringen omvatten verklaringen over de plannen, doelstellingen, strategieën, toekomstige gebeurtenissen, toekomstige inkomsten of prestaties, investeringsuitgaven, financieringsbehoeften, plannen voor of intenties tot overnames, concurrentievoordelen en -nadelen, bedrijfsstrategieën van de Vennootschap en de trends die de Vennootschap verwacht in de sector en in de politieke en juridische omgeving waarin ze actief is, en andere informatie die geen historische informatie is.

Woorden als “geloven”, “voorzien”, “verwachten”, “voornemen”, “plannen”, “voorspellen”, “nastreven”, “kunnen”, “mogelijk”, “zullen”, “misschien” en soortgelijke uitdrukkingen zijn bedoeld om toekomstgerichte verklaringen te identificeren, maar zijn niet de enige manier om dergelijke verklaringen te herkennen.

Door hun aard houden toekomstgerichte verklaringen inherente risico's en onzekerheden in, zowel algemene als specifieke, en de kans bestaat dat de voorspellingen, verwachtingen, ramingen en andere toekomstgerichte verklaringen niet worden bewaarheid. Deze risico's, onzekerheden en andere factoren omvatten, onder andere, de risico's opgesomd onder “1 Risicofactoren”, naast diegene die elders in dit Prospectus zijn opgenomen. Beleggers dienen zich ervan bewust te zijn dat een aantal belangrijke factoren ertoe kunnen leiden dat de resultaten wezenlijk verschillen van de plannen, doelstellingen, verwachtingen, schattingen en intenties die worden uitgedrukt in dergelijke toekomstgerichte verklaringen.

Wanneer beleggers vertrouwen op toekomstgerichte verklaringen, dienen ze zorgvuldig de voorafgaande factoren en andere onzekerheden en gebeurtenissen in aanmerking te nemen, vooral in het licht van de politieke, economische, sociale, sectorgebonden en juridische omgeving waarin de Vennootschap actief is. Dergelijke toekomstgerichte verklaringen gelden alleen op de datum waarop ze worden gedaan. De Vennootschap neemt bijgevolg geen enkele verplichting op zich om deze verklaringen bij te werken of te herzien op basis van nieuwe informatie, toekomstige gebeurtenissen of andere informatie, behalve indien dat wordt vereist door de toepasselijke wet- of regelgeving. De Vennootschap geeft geen enkele verklaring, waarborg of voorspelling dat de resultaten die verwacht worden zoals uitgedrukt in dergelijke toekomstgerichte verklaringen zullen worden behaald, en dergelijke toekomstgerichte verklaringen vertegenwoordigen in elk geval slechts één van de vele mogelijke scenario's en mogen niet worden beschouwd als het meest waarschijnlijke of gebruikelijke scenario.

### **3 ALGEMENE INFORMATIE EN INFORMATIE OVER DE VERANTWOORDELIJKHEID VOOR HET PROSPECTUS EN DE CONTROLE VAN DE REKENINGEN**

#### **3.1 Verantwoordelijkheid voor de inhoud van het Prospectus**

De Vennootschap, met maatschappelijke zetel te Technologiepark 4, B-9052 Zwijnaarde, België, vertegenwoordigd door de Raad van Bestuur, neemt de verantwoordelijkheid voor de inhoud van dit Prospectus. De Vennootschap verklaart, na alle redelijke maatregelen te hebben getroffen om dit te verzekeren, dat de informatie in dit Prospectus, voor zover haar bekend, in overeenstemming is met de werkelijkheid en dat geen gegevens zijn weggelaten waarvan de vermelding de strekking van dit Prospectus zou wijzigen.

Noch de Joint Global Coordinators, noch de met hen verbonden partijen, noch enige persoon die handelt in hun naam, is verantwoordelijk voor, geeft een verklaring over of biedt een waarborg voor de toekomstige rendementen van de Vennootschap of de nauwkeurigheid of de volledigheid van dit Prospectus, noch uitdrukkelijk noch impliciet.

Dit Prospectus is bedoeld om informatie te verstrekken aan potentiële beleggers in de context van en met als enige doel een mogelijke belegging in de Aangeboden Aandelen onder het Aanbod te kunnen beoordelen. Het drukt geen enkele verbintenis, erkenning of verzaking uit, en creëert geen recht, expliciet noch impliciet, ten aanzien van andere personen dan potentiële beleggers. Het mag uitsluitend in verband met het Aanbod worden gebruikt.

#### **3.2 Commissaris**

PricewaterhouseCoopers Bedrijfsrevisoren CVBA, een burgerlijke vennootschap die de vorm heeft aangenomen van een coöperatieve vennootschap met beperkte aansprakelijkheid naar Belgisch recht, met maatschappelijke zetel te Woluwedal 18, B-1932 Sint-Stevens-Woluwe, België, vertegenwoordigd door Raf Vander Stichele BVBA, die zelf wordt vertegenwoordigd door de heer Raf Vander Stichele, is op 24 april 2008 herbenoemd als commissaris van Ablynx NV voor een termijn van drie jaar, die eindigt onmiddellijk na de afsluiting van de Gewone Algemene Vergadering van Aandeelhouders die zal worden gehouden in 2011 en die zal beraadslagen en beslissen over de enkelvoudige jaarrekening voor het boekjaar afgesloten op 31 december 2010. PricewaterhouseCoopers Bedrijfsrevisoren BCBVA is lid van het Belgische Instituut der Bedrijfsrevisoren (lidmaatschapsnummer B00009).

De enkelvoudige jaarrekeningen van de Vennootschap per 31 december 2007, 31 december 2008 en 31 december 2009, telkens voor het op dat moment afgesloten boekjaar, werden opgesteld in overeenstemming met de algemeen aanvaarde boekhoudprincipes in België ("*generally accepted accounting principles*" — "*Belgian GAAP*"). Alle enkelvoudige jaarrekeningen volgens Belgian GAAP werden geauditeerd door PricewaterhouseCoopers Bedrijfsrevisoren CVBA, vertegenwoordigd door Raf Vander Stichele BVBA, die zelf wordt vertegenwoordigd door de heer Raf Vander Stichele, die hierover verklaringen zonder voorbehoud heeft afgegeven.

De enkelvoudige jaarrekening van de Vennootschap per 31 december 2007 voor het op dat moment afgesloten boekjaar werden eveneens op vrijwillige basis (voor redenen van transparantie en vergelijkbaarheid) geherformuleerd in overeenstemming met IFRS zoals toegepast in de EU. De geconsolideerde jaarrekeningen van de Vennootschap per 31 december 2008 en 31 december 2009, telkens voor het op dat moment afgesloten boekjaar, werden opgesteld in overeenstemming met IFRS zoals toegepast in de EU. Referentie wordt gemaakt naar "2.3 Voorstelling van financiële en andere informatie". Alle jaarrekeningen, geherformuleerd of opgesteld in overeenstemming met IFRS zoals toegepast in de EU, werden geauditeerd door PricewaterhouseCoopers Bedrijfsrevisoren CVBA, vertegenwoordigd door Raf Vander Stichele BVBA, die zelf wordt vertegenwoordigd door de heer Raf Vander Stichele, die hierover verklaringen zonder voorbehoud heeft afgegeven.

#### **3.3 Toestemmingen**

Infusion Pharma Consulting LLC, een onafhankelijke onderneming actief in de sector van gezondheidsproducten inzake strategische prijsbepaling, ondernemings- en merkstrategie en bedrijfsontwikkeling, is door de Vennootschap verzocht om twee verslagen op te stellen: "*ALX-0681 Pricing Strategy - Preliminary Report*" ("*ALX 0681 Strategie inzake prijsbepaling - Voorlopig verslag*") gedateerd december 2009 en "*ALX-0681 Pricing Strategy - Final Report*" ("*ALX 0681 Strategie inzake prijsbepaling - Finaal verslag*") gedateerd op 19 februari 2010. Infusion Pharma Consulting LLC heeft haar



goedkeuring gegeven (en niet ingetrokken) voor de opname in dit Prospectus (en heeft voor doeleinden van sectie 23.1 van Bijlage I bij Verordening (EG) 809/2004 van de Commissie hiertoe haar toestemming verleend) van: (i) verwijzingen naar haar verslagen “*ALX-0681 Pricing Strategy - Preliminary Report*” (“ALX 0681 Strategie inzake prijsbepaling - Voorlopig verslag”) gedateerd december 2009 en “*ALX-0681 Pricing Strategy - Final Report*” (“ALX 0681 Strategie inzake prijsbepaling - Finaal verslag”) gedateerd op 19 februari 2010; en verklaringen en informatie die is gehaald uit haar verslagen “*ALX-0681 Pricing Strategy - Preliminary Report*” (“ALX 0681 Strategie inzake prijsbepaling - Voorlopig verslag”) gedateerd december 2009 en “*ALX-0681 Pricing Strategy - Final Report*” (“ALX 0681 Strategie inzake prijsbepaling - Finaal verslag”) gedateerd op 19 februari 2010 en opgenomen in dit Prospectus in de vorm en context zoals ze in dit Prospectus verschijnen. Het kantooradres van Infusion Pharma Consulting LLC is 89 Headquarters Plaza North Tower, 12de verdieping, Morristown, NJ 07960, Verenigde Staten. Infusion Pharma Consulting LLC heeft geen wezenlijke belangen in de Vennootschap.

SDG Life Sciences (onderdeel van IMS Health®), een onafhankelijke onderneming alom bekend voor haar deskundigheid inzake strategische beslissingen, risicobeheer en waardegericht management, is door de Vennootschap verzocht een verslag op te stellen, “*ALX-0081 and ALX0681 Asset Valuation*” (“ALX-0081 en ALX0681 Waardering van vermogensbestanddelen”) gedateerd april 2009. SDG Life Sciences heeft haar goedkeuring gegeven (en niet ingetrokken) voor de opname in dit Prospectus (en heeft voor doeleinden van sectie 23.1 van Bijlage I bij Verordening (EG) 809/2004 van de Commissie hiertoe haar toestemming verleend) van: (i) verwijzingen naar haar verslag “*ALX-0081 and ALX0681 Asset Valuation*” (“ALX-0081 en ALX0681 Waardering van vermogensbestanddelen”) gedateerd april 2009; en verklaringen en informatie die is gehaald uit haar verslag “*ALX-0081 and ALX0681 Asset Valuation*” (“ALX-0081 en ALX0681 Waardering van vermogensbestanddelen”) gedateerd april 2009, en opgenomen in dit Prospectus in de vorm en context zoals dit in dit Prospectus verschijnt. Het kantooradres van SDG Life Science is IMS Health®, 7 Harewood Avenue, Londen NW1 6JB, Verenigd Koninkrijk. SDG Life Sciences heeft geen wezenlijke belangen in de Vennootschap.

### **3.4 Goedkeuring van het Prospectus**

Op 23 februari 2010 heeft de CBFA de Engelse versie goedgekeurd van dit Prospectus ten behoeve van de openbare aanbidding in België en de notering van de Aangeboden Aandelen en de VVPR-Strips op Euronext Brussels in overeenstemming met artikel 23 van de Wet van 16 juni 2006 betreffende de openbare aanbiedingen van beleggingsinstrumenten en de toelating van beleggingsinstrumenten tot de verhandeling op een gereguleerde markt. De goedkeuring van de CBFA geldt echter niet voor de paragrafen of delen van het Prospectus voorafgegaan door de disclaimer “Bericht voor beleggers die niet in België verblijven”. De goedkeuring van de CBFA houdt geen beoordeling in van de opportuniteit en de kwaliteit van het Aanbod, de Aangeboden Aandelen of de VVPR-Strips, noch van de toestand van de Vennootschap.

Het Aanbod zal starten op de eerste dag van de Aanbodsperiode, die zal starten op of rond 8 maart 2010. De toepasselijke prijsvork en de omvang van het Aanbod zal als een aanvulling op dit Prospectus, die goedgekeurd dient te worden door de CBFA, in de Belgische financiële pers en op de website van de Vennootschap worden gepubliceerd bij het begin van de Aanbodsperiode.

Dit Prospectus is uitsluitend opgesteld in het Nederlands en het Engels. De Vennootschap is verantwoordelijk voor de verificatie van de overeenstemming tussen de Nederlandse en de Engelse versie van het Prospectus. In verband met de openbare aanbidding in België zijn zowel de Engelse versie als de Nederlandse versie van het Prospectus wettelijk bindend. Zonder afbreuk te doen aan het voorgaande, in verband met de openbare aanbidding in België, zal in geval van onverenigbaarheid tussen de verschillende taalversies de Engelse versie voorrang hebben.

Het Aanbod en dit Prospectus zijn niet ter goedkeuring voorgelegd aan toezichthoudende instanties of overheidsinstanties buiten België.

### **3.5 Beschikbare informatie**

#### ***Prospectus***

Het Prospectus is enkel verkrijgbaar in het Nederlands en het Engels. Dit Prospectus zal gratis ter beschikking worden gesteld van beleggers op de maatschappelijke zetel van de Vennootschap te Technologiepark 4, B-9052 Zwijnaarde, België, en kan op verzoek worden verkregen bij KBC Telecenter op het nummer +32 3 283 29 70. Onder bepaalde voorwaarden kan dit Prospectus ook op het internet



worden geraadpleegd op de volgende websites: [www.ablynx.com](http://www.ablynx.com), [www.kbcsecurities.com](http://www.kbcsecurities.com), [www.kbc.be](http://www.kbc.be), [www.bolero.be](http://www.bolero.be) en op de website van Euronext.

De terbeschikkingstelling van dit Prospectus en de samenvatting op het internet vormen geen aanbod tot verkoop van, noch een uitnodiging tot het doen van een aanbod tot aankoop van, en er zal geen verkoop plaatsvinden van, de Aangeboden Aandelen in de Verenigde Staten of in elke andere jurisdictie waarin een dergelijk aanbod of een dergelijke uitnodiging of verkoop onwettig zou zijn voorafgaand aan registratie of kwalificatie onder de wetgeving van de betreffende jurisdictie, of aan of ten voordele van elke persoon waaraan het onwettig is een dergelijk aanbod of een dergelijke uitnodiging of verkoop te doen. De elektronische versie mag niet worden gekopieerd, beschikbaar gesteld of afgedrukt voor verspreiding. Andere informatie op de website van de Vennootschap of op enige andere website maakt geen deel uit van het Prospectus.

#### ***Documenten van de Vennootschap en andere informatie***

De Vennootschap moet haar (aangepaste en gecoördineerde) statuten en alle andere akten die in de Bijlagen bij het Belgisch Staatsblad moeten worden gepubliceerd, neerleggen bij de griffie van de rechtbank van koophandel te Gent (België), waar ze beschikbaar zijn voor het publiek. Een kopie van de meest recente gecoördineerde statuten en van het corporate governance charter van de Vennootschap is eveneens beschikbaar op de website van de Vennootschap.

In overeenstemming met het Belgische recht moet de Vennootschap gecontroleerde enkelvoudige jaarrekeningen opstellen in overeenstemming met Belgian GAAP en gecontroleerde geconsolideerde jaarrekeningen in overeenstemming met IFRS zoals toegepast in de EU. De enkelvoudige en geconsolideerde jaarrekeningen en de verslagen van de Raad van Bestuur en de Commissaris die hiermee verband houden, worden neergelegd bij de Nationale Bank van België, waar ze beschikbaar zijn voor het publiek.

Daarnaast moet de Vennootschap, als genoteerde vennootschap, samenvattingen publiceren van haar geconsolideerde jaarrekeningen en halfjaarrekeningen, opgesteld in overeenstemming met IFRS zoals toegepast in de EU, en ook van haar verkorte enkelvoudige jaarrekeningen opgesteld in overeenstemming met Belgian GAAP. In de context van haar continue rapporteringsverplichtingen heeft de Vennootschap de intentie om zich na het Aanbod in haar bespreking te blijven richten op de geconsolideerde rekeningen opgesteld in overeenstemming met IFRS zoals toegepast in de EU. Deze samenvattingen zullen doorgaans in de Belgische financiële pers worden gepubliceerd in de vorm van een persbericht. Kopieën hiervan zullen ook beschikbaar zijn op de website van de Vennootschap.

De Vennootschap moet eveneens koersgevoelige informatie, informatie over haar aandeelhoudersstructuur en bepaalde andere informatie bekendmaken aan het publiek. In overeenstemming met het Koninklijk Besluit van 14 november 2007 betreffende de verplichtingen van emittenten van financiële instrumenten die zijn toegelaten tot de verhandeling op een Belgische gereglementeerde markt (zoals van tijd tot tijd gewijzigd), zal die informatie en documentatie beschikbaar worden gemaakt via persberichten, de Belgische financiële pers, de website van de Vennootschap, de communicatiekanalen van Euronext Brussels of een combinatie van deze media.

Richtlijn 2004/109/EG van het Europees Parlement en de Raad van 15 december 2004 betreffende de transparantievereisten die gelden voor informatie over uitgevende instellingen waarvan effecten tot de handel op een gereglementeerde markt zijn toegelaten, en die Richtlijn 2001/34/EG wijzigt, is in het Belgische recht geïmplementeerd door, onder andere, de Wet van 2 mei 2007 op de openbaarmaking van belangrijke deelnemingen in emittenten waarvan aandelen zijn toegelaten tot de verhandeling op een gereglementeerde markt en houdende diverse bepalingen en het Koninklijk Besluit van 14 februari 2008 op de openbaarmaking van belangrijke deelnemingen.

Krachtens artikel 66 van de Wet van 16 juni 2006 op de openbare aanbiedingen van beleggingsinstrumenten en de toelating van beleggingsinstrumenten tot de verhandeling op een gereglementeerde markt, zal de Vennootschap elk jaar, ten laatste 20 Werkdagen nadat ze haar enkelvoudige jaarrekening heeft bekendgemaakt, ook een document openbaar maken dat alle informatie bevat of naar alle informatie verwijst die de Vennootschap heeft gepubliceerd of anderszins aan het publiek bekend heeft gemaakt in de voorgaande 12 maanden in de Europese Economische Ruimte of in andere landen uit hoofde van communautaire en nationale wetgeving met betrekking tot de reglementering inzake effecten, het vennootschapsrecht, de regels voor uitgevende instellingen en de effectenmarkten. Indien een dergelijk document verwijst naar informatie die openbaar werd gemaakt, zal het vermelden waar deze informatie kan worden verkregen.

De website van de Vennootschap is [www.ablynx.com](http://www.ablynx.com).

## 4 INFORMATIE OVER HET AANBOD

*De volgende tabel vat enkele belangrijke data in verband met het Aanbod samen. Dit zijn allemaal geschatte data die kunnen veranderen door onvoorziene omstandigheden of bij een vervroegde afsluiting van de Aanbodperiode.*

Datum	Gebeurtenis
26 februari 2010	Het Prospectus zal beschikbaar zijn op de maatschappelijke zetel van de Vennootschap, bij KBC Telecenter op het nummer +32 3 283 29 70 of, onder bepaalde voorwaarden, op de volgende websites: <a href="http://www.ablynx.com">www.ablynx.com</a> , <a href="http://www.kbcsecurities.com">www.kbcsecurities.com</a> , <a href="http://www.kbc.be">www.kbc.be</a> , <a href="http://www.bolero.be">www.bolero.be</a> en op de website van Euronext
8 maart 2010	Verwachte publicatiedatum van de prijsvork van het Aanbod en de omvang van het Aanbod
8 maart 2010	Verwachte start van de Aanbodperiode
12 maart 2010 (T – 1)	Verwachte afsluiting van de Aanbodperiode
15 maart 2010 (T)	Verwachte Prijsbepaling- en Toewijzingsdatum
16 maart 2010 (T+1)	Verwachte publicatiedatum van de Aanbodprijs en van de resultaten van het Aanbod
18 maart 2010 (T+3)	Verwachte Afsluitingsdatum (betaling, afwikkeling, levering en notering)

### 4.1 Informatie over de kapitaalverhoging

De Raad van Bestuur van de Vennootschap zal naar verwachting, in het kader van het toegestaan kapitaal, op 25 februari 2010 beslissen om het maatschappelijk kapitaal te verhogen, met opheffing van het voorkeurrecht van de bestaande aandeelhouders.

In het kader van het Aanbod, zal naar verwachting de Raad van Bestuur de opheffing van het voorkeurrecht van de bestaande aandeelhouders goedkeuren met betrekking tot de geplande kapitaalverhoging ten einde de financiële instellingen die betrokken zijn bij het verloop van het Aanbod, handelend voor rekening van de investeerders in het Aanbod, toe te laten om in te schrijven op de kapitaalverhoging.

Een Overtoewijzingsoptie zal toegekend worden door de Uitlenende Aandeelhouders aan de Joint Global Coordinators, overeenstemmend met maximum 15 procent van de Nieuwe Aandelen waarop in het Aanbod wordt ingeschreven (maar beperkt tot maximum 1.959.286 Overtoegewezen Aandelen). De Overtoewijzingsoptie zal uitoefenbaar zijn voor een periode van 30 kalenderdagen vanaf de Afsluitingsdatum. De Overtoewijzingsoptie is toegekend met als enig doel de Joint Global Coordinators in staat te stellen eventuele overtoewijzingen te dekken. De Overtoegewezen Aandelen die onder de Overtoewijzingsoptie vallen zijn bestaande aandelen van de Vennootschap die uitgeleend worden door de Uitlenende Aandeelhouders aan de Joint Global Coordinators en zullen geen afzonderlijke VVPR-Strip hebben.

De definitieve uitgifteprijs (inclusief uitgiftepremie) van de Nieuwe Aandelen en de prijs van de bestaande aandelen van de Vennootschap die onder de Overtoewijzingsoptie vallen (de “Aanbodprijs”) zal worden bepaald door de Vennootschap op basis van een bookbuildingprocedure tijdens de Aanbodperiode waaraan enkel Institutionele Beleggers kunnen deelnemen. Het aantal Nieuwe Aandelen dat in het Aanbod wordt uitgegeven, zal worden bepaald door het bedrag van de kapitaalverhoging (inclusief uitgiftepremie) te delen door de Aanbodprijs. Alle Nieuwe Aandelen zullen worden aangeboden binnen het kader van het huidige Aanbod.

Ongeacht of er al dan niet volledig wordt ingeschreven op het Aanbod, kunnen de Joint Global Coordinators overgaan tot overtoewijzingen gedekt door de Overtoewijzingsoptie, gelet op stabilisatie na het begin van de verhandeling van de Aangeboden Aandelen. Zie ook “4 Informatie over het Aanbod — Overtoewijzing en stabilisatie”.

## 4.2 Voorwaarden van het Aanbod

### *Voorwaarden en aard van het Aanbod*

Het Aanbod zal starten op de eerste dag van de Aanbodperiode, die zal starten op of rond 8 maart 2010, en bestaat uit (i) een openbare aanbieding in België aan Particuliere Beleggers, (ii) een private plaatsing bij gekwalificeerde institutionele kopers (QIBs) in de Verenigde Staten zoals gedefinieerd in en in overeenstemming met Rule 144A en (iii) een private plaatsing bij Institutionele Beleggers (uitgezonderd QIBs) in België en elders buiten de Verenigde Staten, in overeenstemming met Regulation S.

De kapitaalverhoging bestaat uit nieuwe gewone aandelen voor een maximumbedrag van €[●] miljoen. Gelet op de omvang van de vraag, kan dit bedrag evenwel worden verhoogd met maximum 15%, tot een bedrag van €[●] miljoen (de “Uitbreidingsoptie”, de oorspronkelijk aangeboden nieuwe aandelen en de aandelen aangeboden als gevolg van de mogelijke uitoefening van de Uitbreidingsoptie worden hierna gezamenlijk aangeduid als de “Nieuwe Aandelen”). Een beslissing om de Uitbreidingsoptie uit te oefenen zal bekend worden gemaakt uiterlijk op de datum dat de Aanbodprijs wordt meegedeeld, wat thans wordt verwacht op of omstreeks 16 maart 2010.

Alle Nieuwe Aandelen die worden toegewezen, genieten het recht, voor bepaalde houders, op het verlaagde tarief van de Belgische roerende voorheffing, ook wel “Verminderde Voorheffing/Précompte Réduit” of “VVPR” genoemd. Dit recht wordt vertegenwoordigd door een afzonderlijke VVPR-Strip. Elk Nieuw Aandeel heeft één VVPR-Strip, die afzonderlijk wordt genoteerd. Voor meer informatie over bepaalde toepasselijke belastingen, zie “17 Belastingstelsel in België” en “18 Bepaalde overwegingen inzake de inkomstenbelasting in de VS”.

Aan de Joint Global Coordinators wordt een Overtoewijzingsoptie toegekend door de Uitlenende Aandeelhouders, uitoefenbaar vanaf de Afsluitingsdatum en tot 30 kalenderdagen daarna, tegen de definitieve Aanbodprijs, overeenstemmend met maximum 15% van de Nieuwe Aandelen waarop in het Aanbod wordt ingeschreven (maar beperkt tot maximum 1.959.286 Overtoegewezen Aandelen), met als uitsluitend doel het de Joint Global Coordinators mogelijk te maken eventuele overtoewijzingen te dekken.

Naar verwachting zal niet minder dan 10% van de Aangeboden Aandelen die daadwerkelijk worden toegewezen, worden toegewezen aan Particuliere Beleggers in België (op voorwaarde echter dat er voldoende vraag is van Particuliere Beleggers). Het deel van de Aangeboden Aandelen dat wordt toegewezen aan Particuliere Beleggers kan echter worden verhoogd, en mogelijk in aanzienlijke mate, als de inschrijvingsaanvragen van Particuliere Beleggers meer bedragen dan 10% van de Aangeboden Aandelen die daadwerkelijk zijn toegewezen.

Een Particuliere Belegger betekent (i) een natuurlijke persoon die verblijft in België, of (ii) de rechtspersonen in België die inschrijven op aandelen voor een bedrag van €250.000 of minder.

Bij de toewijzing van de Aangeboden Aandelen zullen er redelijke inspanningen worden geleverd om te verzekeren dat de Nieuwe Aandelen (met VVPR-Strips) worden geleverd aan natuurlijke personen die in België verblijven en aan beleggers die onderworpen zijn aan de Belgische rechtspersonenbelasting, in deze volgorde van voorrang.

De Aanbodprijs is dezelfde voor Institutionele Beleggers en Particuliere Beleggers. Zie ook de subsectie “Aanbodprijs” hieronder.

Het Aanbod is afhankelijk van (i) een beslissing van de Raad van Bestuur die vaststelt dat de hoeveelheid en de kwaliteit van de ontvangen inschrijvingen toelaten het Aanbod af te sluiten in het belang van de Vennootschap, en (ii) het bereiken van een definitieve overeenkomst tussen de Vennootschap en de Joint Global Coordinators over de voorwaarden van de Underwritingovereenkomst. Voor meer informatie zie “19 Underwritingovereenkomst”.

### *Aanbodprijs*

De Aanbodprijs is één prijs in euro die geldt voor alle beleggers, zowel Particulier als Institutioneel.

De Vennootschap zal de Aanbodprijs bepalen binnen de prijsvork in onderling overleg met de Joint Global Coordinators, op basis van een bookbuildingprocedure tijdens de Aanbodperiode waaraan uitsluitend Institutionele Beleggers kunnen deelnemen, en rekening houdend met verschillende relevante kwalitatieve en kwantitatieve elementen, met inbegrip van maar niet beperkt tot, de aandelenkoers van de Vennootschap, het aantal aangevraagde aandelen, de omvang van de ontvangen orders, de kwaliteit van de

beleggers die dergelijke orders indienen en de prijzen waartegen de orders zijn ingediend, evenals de marktomstandigheden op dat tijdstip.

De toepasselijke prijsvork zal samen met de omvang van het Aanbod als een aanvulling op dit Prospectus in de Belgische financiële pers en op de website van de Vennootschap worden gepubliceerd bij het begin van de Aanbodperiode die zal starten op of rond 8 maart 2010. De Aanbodprijs wordt zo snel mogelijk na het einde van de Aanbodperiode vastgesteld op de Prijsbepalings- en Toewijzingsdatum, naar verwachting op 15 maart 2010, en wordt in de Belgische financiële pers en op de website van de Vennootschap gepubliceerd op de eerste publicatiedag na de vaststelling ervan, naar verwachting op 16 maart 2010. Beide data gelden onder voorbehoud van vervroegde afsluiting van de Aanbodperiode.

Particuliere Beleggers in België kunnen de Aangeboden Aandelen alleen verwerven tegen de Aanbodprijs en zijn wettelijk gehouden om het aantal aandelen te kopen dat vermeld is in hun aandelenaanvraag tegen de Aanbodprijs. De toepasselijke Aanbodprijs zal in geen geval de bovengrens van de prijsvork overstijgen, hoewel hij onder de onderkant van de prijsvork kan liggen.

### ***Aanbodperiode***

Het Prospectus zal beschikbaar worden gesteld vanaf 26 februari 2010 op de maatschappelijke zetel van de Vennootschap, bij KBC Telecenter op het nummer +32 3 283 29 70 of, onder bepaalde voorwaarden, op de volgende websites: [www.ablynx.com](http://www.ablynx.com), [www.kbcsecurities.com](http://www.kbcsecurities.com), [www.kbc.be](http://www.kbc.be), [www.bolero.be](http://www.bolero.be) en op de website van Euronext.

Het Aanbod zal starten op de eerste dag van de Aanbodperiode, die zal beginnen op of rond 8 maart 2010 en eindigt naar verwachting op 12 maart 2010 om 16.00 uur (tijd in Brussel), behoudens vervroegde afsluiting, met dien verstande dat de Aanbodperiode in elk geval ten minste drie Werkdagen open zal zijn. Een eventuele vervroegde afsluiting van de Aanbodperiode zal worden aangekondigd in de Belgische financiële pers en op de website van de Vennootschap, en de data voor de prijszetting, toewijzing, publicatie van de Aanbodprijs en de resultaten van het Aanbod, verhandeling en afsluiting van het Aanbod zullen dienovereenkomstig worden aangepast. De Aanbodperiode voor Particuliere Beleggers en Institutionele Beleggers is dezelfde. Ingeval de Aanbodperiode wordt verlengd, zal dit als aanvulling op het Prospectus worden gepubliceerd in de Belgische financiële pers en op de website van de Vennootschap.

Potentiële beleggers kunnen hun orders indienen tijdens de Aanbodperiode. Rekening houdend met de mogelijkheid dat de Aanbodperiode vervroegd kan worden afgesloten, worden beleggers uitgenodigd hun aanvragen zo snel mogelijk in te dienen.

## **4.3 Aanvraagprocedure**

### ***Algemeen***

Aanvragen voor aandelen kunnen worden ingediend tijdens de Aanbodperiode bij de loketten van de Underwriters en de Loketinstelling zonder kosten voor de belegger. Aanvragen zijn niet bindend voor de Vennootschap of de Underwriters zolang zij niet zijn aanvaard in overeenstemming met de toewijzingsregels die hieronder worden beschreven in het deel “Toewijzing van de Aangeboden Aandelen en VVPR-Strips”.

Beleggers die een aanvraag voor de Aangeboden Aandelen willen indienen via andere tussenpersonen dan de Underwriters of de Loketinstelling, dienen informatie in te winnen over de kosten die deze tussenpersonen daarvoor zouden aanrekenen en die ze zelf zullen moeten dragen.

Om geldig te zijn, moeten aanvragen voor aandelen ten vroegste de eerste dag van de Aanbodperiode, die zal starten op of rond 8 maart 2010, en uiterlijk om 16.00u (tijd in Brussel) op de laatste dag van de Aanbodperiode worden ingediend, tenzij de Aanbodperiode vroeger wordt afgesloten.

### ***Particuliere Beleggers***

Particuliere Beleggers moeten in hun order het aantal Aangeboden Aandelen aanduiden dat zij willen verwerven. Er wordt slechts één aanvraag per Particuliere Belegger aanvaard. Als de Underwriters en de Loketinstelling vaststellen of redenen hebben om te geloven dat één enkele Particuliere Belegger verscheidene orders heeft ingediend via één of meerdere tussenpersonen, mogen ze deze orders negeren. Er is geen minimum- of maximumbedrag waarvoor per order kan worden ingeschreven.

Particuliere Beleggers worden uitgenodigd hun orders zo snel mogelijk na de start van de Aanbodperiode in te dienen in België, bij de loketten van KBC Bank en KBC Securities of, bij de loketten van een andere financiële tussenpersoon in België waarvoor ze de kosten zelf moeten dragen.

Enkel ingeval een aanvulling op het Prospectus wordt gepubliceerd vóór de Afsluitingsdatum (behalve, ter vermindering van twijfel, de publicatie van de prijsvork en de omvang van het Aanbod voor de start van de Aanbodperiode), zullen de Particuliere Beleggers het recht hebben hun aanvraag in te trekken die zij ingediend hebben vóór de publicatie van de aanvulling, binnen de tijdslimiet zoals bepaald in de aanvulling (die niet korter zal zijn dan twee Werkdagen na de publicatiedatum van de aanvulling).

### ***Institutionele Beleggers***

Institutionele beleggers moeten in hun orders het aantal Aangeboden Aandelen aangeven dat zij willen verwerven, evenals de prijzen waartegen zij deze orders indienen tijdens de bookbuildingperiode.

Alleen institutionele beleggers kunnen deelnemen aan de bookbuildingprocedure tijdens de Aanbodperiode.

Institutionele beleggers die willen inschrijven worden verzocht hun orders zo snel mogelijk in te dienen bij de Underwriters na de start van de Aanbodperiode.

### ***Toewijzing van de Aangeboden Aandelen en VVPR-Strips***

Het exacte aantal Aangeboden Aandelen dat aan de beleggers wordt toegekend, zal aan het einde van de Aanbodperiode worden bepaald door de Vennootschap in onderling overleg met de Joint Global Coordinators, op basis van de respectieve vraag van zowel Particuliere als Institutionele Beleggers en van de kwantitatieve en, alleen voor Institutionele Beleggers, de kwalitatieve analyse van het orderboek, en in overeenstemming met de Belgische reglementering betreffende toewijzing aan Particuliere Beleggers en Institutionele Beleggers zoals beschreven in het deel “Voorwaarden en aard van het Aanbod”, maar zonder afbreuk te doen aan de hieronder beschreven regels.

Indien er wordt overingeschreven op de Aangeboden Aandelen die zijn voorbehouden aan Particuliere Beleggers, zal de toewijzing aan Particuliere Beleggers gebeuren op basis van objectieve toewijzingscriteria (zoals het gebruik van een relatief of absoluut aantal Aangeboden Aandelen voor elke inschrijving) en kan er een voorkeursbehandeling worden gegeven aan inschrijvingen die ingediend zijn via KBC Bank en KBC Securities. Deze voorkeursbehandeling kan ertoe leiden dat er geen aandelen worden toegewezen aan beleggers die hun orders hebben ingediend bij andere tussenpersonen dan KBC Bank en KBC Securities.

De resultaten van het Aanbod, de toewijzingssleutel voor de Particuliere Beleggers en de Aanbodprijs zullen worden gepubliceerd in de Belgische financiële pers en op de website van de Vennootschap naar verwachting op of rond 16 maart 2010, behoudens vervroegde afsluiting van de Aanbodperiode.

De verwerving van Overtoegewezen Aandelen (die bestaande aandelen van de Vennootschap zijn) zal, tenzij er een vrijstelling geldt, aanleiding geven tot een taks op beursverrichtingen tegen een percentage van 0,17% per transactie en per partij, met een bovengrens van €500 per transactie en per partij. De inschrijving op Nieuwe Aandelen zal geen aanleiding geven tot een heffing op de beursverrichtingen. Zie ook “17 Belastingstelsel in België”.

Bij de toewijzing van de Aangeboden Aandelen zullen er redelijke inspanningen worden geleverd om de Nieuwe Aandelen (met VVPR-Strips) te leveren aan natuurlijke personen die in België verblijven en aan beleggers die onderworpen zijn aan de Belgische rechtspersonenbelasting, in deze volgorde van voorrang. Indien het totale aantal aandelen dat aan Particuliere Beleggers wordt toegewezen, het aantal Nieuwe Aandelen (met VVPR-Strips) dat daadwerkelijk in het Aanbod wordt toegewezen overschrijdt, dan worden de Nieuwe Aandelen (met VVPR-Strips) pro rata over de Particuliere Beleggers gespreid.

### ***VVPR-Strips***

De Nieuwe Aandelen worden uitgegeven met VVPR-Strips, die bepaalde houders recht geven op een verlaagd tarief van de Belgische roerende voorheffing (15% in plaats van 25%) op dividenden. Zie ook “17 Belastingstelsel in België”.



VVPR-Strips zullen afzonderlijk worden verhandeld op Euronext Brussels vanaf de Afsluitingsdatum, en beleggers die geen VVPR-Strips ontvangen in het Aanbod kunnen dergelijke instrumenten mogelijk kopen op Euronext Brussels.

Behoudens de redelijke inspanningen die zullen worden geleverd voor de toewijzing van VVPR-Strips, kunnen alle beleggers ofwel Nieuwe Aandelen ofwel Overtoegewezen Aandelen (die bestaande aandelen van de Vennootschap zijn) of een combinatie van beide ontvangen. Hoewel verwacht wordt dat aan Particuliere Beleggers alleen Nieuwe Aandelen met een afzonderlijke VVPR-Strip worden toegekend, zijn noch de Vennootschap, noch de Underwriters aansprakelijk ten aanzien van beleggers voor wat betreft de toewijzing van aandelen, met of zonder een afzonderlijke VVPR-Strip. Zie “17 Belastingstelsel in België”.

#### ***Betaling, afwikkeling en levering van de Aangeboden Aandelen en VVPR-Strips***

De Aanbodprijs moet volledig worden betaald, in euro, samen met een eventueel toepasselijke beursheffing. Voor meer informatie over de toepasselijke belastingen, zie “17 Belastingstelsel in België”.

De betalingsdatum is drie Werkdagen na de Prijsbepalings- en Toewijzingsdatum en vindt naar verwachting plaats op of rond 18 maart 2010 (wat ook de Afsluitingsdatum is), tenzij de Aanbodperiode vroeger wordt afgesloten. De Aanbodprijs moet door de beleggers worden betaald bij de indiening van de aandelenaanvragen, of, alternatief door aan hun financiële instellingen toestemming te geven hun bankrekening op de Afsluitingsdatum te debiteren met het verschuldigde bedrag.

Naar verwachting zullen de Aangeboden Aandelen en de VVPR-Strips aan de beleggers worden geleverd op of rond 18 maart 2010, dat tevens de Afsluitingsdatum is.

Alle Aangeboden Aandelen en VVPR-Strips zullen tegen betaling worden geleverd in gedematerialiseerde vorm, vertegenwoordigd door een of meer inschrijvingen in het aandelenregister (of respectievelijk het register voor VVPR-Strips) van de Vennootschap, op naam van Euroclear Belgium, de Belgische centrale effectenbewaarinstelling.

#### ***Vorm van de Aangeboden Aandelen en VVPR-Strips***

Onder voorbehoud van wat hieronder wordt uiteengezet, zijn aan alle Aangeboden Aandelen dezelfde rechten verbonden als aan de andere aandelen van de Vennootschap die al noteren, met dien verstande echter dat enkel aan de Nieuwe Aandelen VVPR-Strips zullen zijn gehecht. De Aangeboden Aandelen hebben recht op deelname in de eventuele winst van de Vennootschap vanaf 1 januari 2010 en geven bijgevolg recht op een eventueel dividend voor het boekjaar dat afgesloten wordt op 31 december 2010 en voor de daaropvolgende boekjaren. Hiertoe zal op de Afsluitingsdatum coupon nr. 1 die het recht vertegenwoordigt op deelname in de eventuele winst van de Vennootschap vanaf 1 januari 2009 en bijgevolg recht geeft op een eventueel dividend voor het boekjaar dat afgesloten wordt op 31 december 2009) worden onthecht van alle bestaande aandelen van de Vennootschap (inclusief de Overtoegewezen Aandelen). Na de Afsluitingsdatum zullen zowel de Nieuwe Aandelen en de bestaande aandelen van de Vennootschap (inclusief de Overtoegewezen Aandelen) coupons nr. 2 en volgende aangehecht hebben. Voor een meer gedetailleerde beschrijving van de aandelen van de Vennootschap en de daaraan verbonden rechten en voordelen, zie “15 Beschrijving van het maatschappelijk kapitaal en bedrijfsstructuur”.

Zoals hierboven beschreven, zullen alle Aangeboden Aandelen en VVPR-Strips uitsluitend worden geleverd in gematerialiseerde vorm, vertegenwoordigd door een of meer inschrijvingen in het aandelenregister (of respectievelijk, het register voor VVPR-Strips) van de Vennootschap, op naam van Euroclear Belgium, de Belgische centrale effectenbewaarinstelling.

Beleggers die na levering hun aandelen op naam wensen, dienen dit aan te vragen bij de Vennootschap, die de aandelen zal inschrijven in het aandelenregister van de Vennootschap.

Houders van aandelen op naam kunnen verzoeken om hun aandelen op naam om te zetten in gedematerialiseerde aandelen en omgekeerd. De kosten in verband met de omzetting van de aandelen in een andere vorm zullen worden gedragen door de aandeelhouder.

Alle Aangeboden Aandelen zijn bij levering volledig volgestort en zijn vrij overdraagbaar, behoudens wat is beschreven in deel “4.10 Informatie over het Aanbod — Lock-up- en standstill-regelingen” en “20 Overdrachtsbeperkingen”.



#### 4.4 Notering en verhandeling

De 36.923.506 bestaande aandelen van de Vennootschap en de 10.714.285 bestaande VVPR-strips zijn reeds genoteerd op Euronext Brussels (symbool ABLX en internationaal code number BE0003877942 voor de aandelen van de Vennootschap en symbool ABLXS en internationaal code number BE0005620910 voor de VVPR-Strips). Er is een aanvraag ingediend voor de notering van de Nieuwe Aandelen en VVPR-Strips op Euronext Brussels. Afhankelijk van en vanaf afsluiting, zal de notering en verhandeling van de Nieuwe Aandelen en VVPR-Strips naar verwachting aanvangen op de Afsluitingsdatum.

De Vennootschap heeft KBC Securities aangesteld als liquidity provider voor de aandelen van de Vennootschap.

#### 4.5 Overtoeewijzing en stabilisatie

In verband met het Aanbod mogen de Joint Global Coordinators, vanaf de Afsluitingsdatum tot 30 kalenderdagen daarna (de “Stabilisatieperiode”) transacties verrichten om de marktprijs van de aandelen van de Vennootschap te stabiliseren of te handhaven op een hoger niveau dan anders in de vrije markt het geval zou zijn. Hiervoor zal KBC Securities NV optreden als stabilisatieagent voor de Joint Global Coordinators. Dergelijke transacties (zo er al worden uitgevoerd) zullen worden uitgevoerd in overeenstemming met de toepasselijke wetten en reglementeringen, met inbegrip van Hoofdstuk III van Verordening (EG) Nr. 2273/2003 van de Commissie en het Koninklijk Besluit van 17 mei 2007 betreffende de primaire marktpraktijken, en kunnen worden uitgevoerd op Euronext Brussels, op de *over-the-counter*-markt of anderszins. Er kan geen zekerheid worden gegeven dat een dergelijke stabilisatie zal worden uitgevoerd, en als zij wel wordt uitgevoerd, zal zij op ieder ogenblik kunnen worden beëindigd, en zal ze in ieder geval worden beëindigd 30 kalenderdagen na de Afsluitingsdatum.

Als de Joint Global Coordinators een *short*-positie creëren in de aandelen in verband met het Aanbod, kunnen zij deze *short*-positie terugbrengen door aandelen te kopen of, zoals hieronder wordt uiteengezet, door de Overtoeewijzingsoptie geheel of gedeeltelijk uit te oefenen. Het aankopen van aandelen om de koers te stabiliseren of een *short*-positie terug te brengen, kan ertoe leiden dat de koers van de aandelen hoger is dan ze zou zijn bij afwezigheid van dergelijke aankopen. Noch de Vennootschap, noch de Joint Global Coordinators geven enige verklaring of voorspelling in welke richting en in welke mate de hierboven beschreven transacties de koers van de aandelen zouden kunnen beïnvloeden.

De eventuele stabilisatie zal niet plaatsvinden tegen een prijs die hoger ligt dan de Aanbodprijs.

Binnen de vijf Werkdagen na het einde van de Stabilisatieperiode wordt de volgende informatie gepubliceerd op de website van de Vennootschap in overeenstemming met artikel 5, § 2 van het Koninklijk Besluit van 17 mei 2007 betreffende de primaire marktpraktijken: (i) of de stabilisatie al dan niet werd uitgevoerd, (ii) de datum waarop de stabilisatie van start ging, (iii) de datum waarop de stabilisatie het laatst plaatsvond, (iv) de prijsvork waarin de stabilisatie werd uitgevoerd, voor elk van de data waarop stabilisatietransacties werden ondernomen, en (v) de uiteindelijke omvang van het Aanbod, met inbegrip van het resultaat van de stabilisatie en de eventuele uitoefening van de Overtoeewijzingsoptie.

De Overtoeewijzingsoptie zal uitoefenbaar zijn vanaf de Afsluitingsdatum en tot 30 kalenderdagen daarna. De Overtoeewijzingsoptie bestaat uit een optie overeenstemmend met maximum 15% van de Nieuwe Aandelen waarop in het Aanbod werd ingeschreven (maar beperkt tot een maximum van 1.959.286 Overtoeegewezen Aandelen), die toegekend is aan de Joint Global Coordinators (zie hieronder) en die uitsluitend kan uitgeoefend worden, in zijn geheel of gedeeltelijk en in één of verscheidenen keren, om eventuele overtoewijzingen te dekken. De mogelijkheid om aandelen in het Aanbod te overtoewijzen en de Overtoeewijzingsoptie uit te oefenen, bestaat, ongeacht of er volledig op het Aanbod wordt ingeschreven of niet.

De Overtoeewijzingsoptie heeft betrekking op bestaande aandelen van de Vennootschap: bepaalde bestaande aandeelhouders van de Vennootschap, namelijk ACP IV, LP (met betrekking tot een maximum van 300.000 aandelen van de Vennootschap), KBC Private Equity NV (met betrekking tot een maximum van 1.589.286 aandelen van de Vennootschap) en VIB VZW (met betrekking tot een maximum van 70.000 aandelen van de Vennootschap) (de “Uitlenende Aandeelhouders”), hebben aan de Joint Global Coordinators het recht toegekend om bestaande aandelen van de Vennootschap te kopen gelijk aan maximum 15% van het aantal Nieuwe Aandelen waarop in het Aanbod werd ingeschreven (maar beperkt tot een maximum van 1.959.286 Overtoeegewezen Aandelen). Deze aandelen zullen geen afzonderlijk VVPR-Strips hebben.

Om eventuele overtoewijzingen te dekken vóór de uitoefening van de Overtoewijzingsoptie, wordt verwacht dat de Joint Global Coordinators een aandelenlening zullen afsluiten met bestaande aandeelhouders.

#### **4.6 Belang van natuurlijke personen en rechtspersonen betrokken bij het Aanbod**

KBC Securities NV is een van de Joint Global Coordinators, en een van de Underwriters van het Aanbod. KBC Bank NV is de Loketinstelling in het Aanbod. KBC Securities NV en KBC Private Equity NV zijn verbonden vennootschappen (zoals gedefinieerd in artikel 11 van het Wetboek van vennootschappen) van KBC Bank NV. KBC Private Equity NV, dat een Uitlenende Aandeelhouder is (met betrekking tot een maximum van 1.589.286 aandelen van de Vennootschap) is houder van 1.589.286 aandelen van de Vennootschap, wat 4,30% vertegenwoordigt van alle bestaande aandelen van de Vennootschap vóór de Afsluitingsdatum (zie “8 Verwatering”). De aandelen gehouden door KBC Private Equity NV zullen niet onderworpen zijn aan de lock-up-regeling, zoals uiteengezet in “4.10 Informatie over het Aanbod — Lock-up- en standstill-regelingen”.

#### **4.7 Intenties van de aandeelhouders**

Voor zover de Vennootschap weet, hebben geen van de bestaande aandeelhouders of leden van de bestuurs-, leidinggevende en toezichthoudende organen van de Vennootschap aangegeven de intentie te hebben in te schrijven op bepaalde Aangeboden Aandelen in het Aanbod.

#### **4.8 Kosten en vergoedingen van tussenpersonen**

De totale kosten voor de vennootschap van het Aanbod worden geraamd op circa [●]% van de bruto-opbrengst van het Aanbod voor de Vennootschap (uitgaande van de veronderstelling dat de Uitbreidingsoptie volledig wordt uitgeoefend). Deze kosten omvatten juridische, advies-, administratieve, audit- en andere kosten (€772.000), de vergoeding van de Commissie voor het Bank-, Financie- en Assurantiewezen (€15.690), wettelijke publicaties, het drukken van het Prospectus (€114.000), de vergoedingen voor de adviseurs en management, Underwriting en verkoopvergoedingen (3,25% of €[●] miljoen, een omvangvergoeding die zal toegekend worden indien de vraag het basisbedrag en de Overtoewijzingsoptie dekt en discretionaire vergoeding van samen maximum 2,175% niet inbegrepen) en de vergoedingen die moeten worden betaald aan Euronext Brussels (€[●]).

Alle kosten worden gedragen door de Vennootschap.

#### **4.9 Financiële dienstverlening**

De financiële dienstverlening voor de aandelen van de Vennootschap wordt in België verzorgd door KBC Bank NV. Indien de Vennootschap haar beleid hieromtrent zou wijzigen, zal dit worden aangekondigd in overeenstemming met de toepasselijke wetgeving.

#### **4.10 Lock-up- en standstill-regelingen**

##### ***Lock-up***

Een aantal aandelen van de Vennootschap die worden gehouden door leden van het Directiecomité (zie “13.5 Management en bestuur — Uitvoerend management — Het Directiecomité”) of door bepaalde aandeelhouders van de Vennootschap zullen zijn onderworpen aan een aantal overdrachtsbeperkingen. Deze worden hieronder samengevat.

De leden van het Directiecomité van de Vennootschap zullen naar verwachting partij worden bij een *lock-up* regeling met de Joint Global Coordinators.

Overeenkomstig de *lock-up* regeling met de Joint Global Coordinators mogen de leden van het Directiecomité geen financiële instrumenten van de Vennootschap die ze aanhouden bij de start van of verwerven tijdens het Aanbod overdragen gedurende een periode die start op de Prijsbepaling- en Toewijzingsdatum en die zes kalendermaanden later eindigt.

Evenwel zal deze beperking niet gelden voor: (i) overdrachten aan rechtsopvolgers of andere overdrachten ingevolge overlijden, fusie, vereffening, samenloop, (partiële) splitsing, overdracht of inbreng van een bedrijfstak of overdracht of inbreng van een algemeenheid (op voorwaarde dat de overnemer die relevante overdrachtsbeperkingen overneemt die ook van toepassing waren op de oorspronkelijke houder met betrekking tot de overgedragen financiële instrumenten); (ii) intragroepsoverdrachten (op voorwaarde dat

de overnemer die relevante overdrachtsbeperkingen overneemt die ook van toepassing waren op de oorspronkelijke houder met betrekking tot de overgedragen financiële instrumenten); (iii) iedere aanvaarding van een openbaar overnameaanbod of fusievoorstel; (iv) een bevel van een rechtbank of anderszins vereist onder toepasselijke wetgeving; en (v) iedere overdracht waarvoor de voorafgaande goedkeuring van de Joint Global Coordinators is verkregen.

Daarnaast wordt verwacht dat de aandeelhouders van de Vennootschap die (alleen of gezamenlijk) op of vóór 18 februari 2010 een transparantieverklaring hebben gedaan met betrekking tot 8% of meer van de aandelen in de Vennootschap (met uitzondering van Abingworth LLP, een openbaar fonds dat aandelen van de Vennootschap heeft verworven na de IPO van de Vennootschap, en dit met betrekking tot 285.644 aandelen van de Vennootschap) partij zullen worden bij een *lock-up*- en verkoopcoördinatieovereenkomst met de Joint Global Coordinators. Er wordt ook verwezen naar “8.1 Aandeelhouders vóór de voltooiing van het Aanbod en de notering van de Nieuwe Aandelen”.

Overeenkomstig de *lock-up* regeling met de Joint Global Coordinators mogen deze aandeelhouders geen financiële instrumenten van de Vennootschap die ze aanhouden vóór de start van het Aanbod overdragen gedurende een periode die start op de Prijsbepaling- en Toewijzingsdatum en die drie kalendermaanden later eindigt.

Evenwel zal deze beperking niet gelden voor: (i) de overdracht van Overtoegewezen Aandelen geleend onder de overeenkomst inzake verbruiklening van aandelen (op voorwaarde dat de aandelen die op het einde van de overeenkomst inzake verbruiklening van aandelen worden terugbezorgd aan de Uitlenende Aandeelhouders zullen worden onderworpen aan deze beperkingen); (ii) de overdracht van Overtoegewezen Aandelen onder de Overtoewijzingsoptie; (iii) de overdracht, zij het vóór of na de Prijsbepaling- en Toewijzingsdatum, van aandelen van de Vennootschap onder om het even welke overeenkomst inzake verbruiklening van aandelen in het kader van een overeenkomst voor liquiditeitsverschaffing (op voorwaarde dat de aandelen die op het einde van de overeenkomst inzake verbruiklening van aandelen worden terugbezorgd aan de betrokken aandeelhouder worden onderworpen aan deze beperkingen); (iv) overdrachten aan rechtsopvolgers of andere overdrachten ingevolge fusie, vereffening, samenloop, (partiële) splitsing, overdracht of inbreng van een bedrijfstak of overdracht of inbreng van een algemeenheid (op voorwaarde dat de overnemer die relevante overdrachtsbeperkingen overneemt die ook van toepassing waren op de oorspronkelijke houder met betrekking tot de overgedragen financiële instrumenten); (v) intragroepsoverdrachten (op voorwaarde dat de overnemer die relevante overdrachtsbeperkingen overneemt die ook van toepassing waren op de oorspronkelijke houder met betrekking tot de overgedragen financiële instrumenten); (vi) iedere aanvaarding van een openbaar overnameaanbod of fusievoorstel; (vii) onderhandse en bilaterale overdrachten aan een derde partij door een aandeelhouder die onderworpen is aan de *lock-up* regeling (op voorwaarde dat de overnemer die relevante overdrachtsbeperkingen overneemt die ook van toepassing waren op de oorspronkelijke houder met betrekking tot de overgedragen financiële instrumenten), met inbegrip van een overdracht tussen aandeelhouders onderworpen aan de *lock-up* regeling of tussen deze aandeelhouders en verbonden personen van dergelijke aandeelhouders (op voorwaarde dat de overnemer die relevante overdrachtsbeperkingen overneemt die ook van toepassing waren op de oorspronkelijke houder met betrekking tot de overgedragen financiële instrumenten); (viii) iedere overdracht van aandelen van de Vennootschap (andere dan aandelen die worden verkregen als een terugbetaling van de overeenkomst inzake verbruiklening van aandelen) waarop wordt ingeschreven naar aanleiding van of die worden verkregen na het Aanbod (tenzij in het laatste geval de betreffende overdrachtsbeperkingen zijn overgenomen naar aanleiding van dergelijke verwerving); (ix) een bevel van een rechtbank of anderszins vereist onder toepasselijke wetgeving; en (x) iedere overdracht waarvoor op dat ogenblik de voorafgaande goedkeuring is verkregen van (i) de Joint Global Coordinators en (ii) de aandeelhouders onderworpen aan de *lock-up* regeling die 50% van alle geblokkeerde aandelen van de Vennootschap houden.

Naast bovenvermelde uitzonderingen, zal de beperking ook niet van toepassing zijn op een gecoördineerde verkoop van aandelen door de aandeelhouder (die onderworpen zijn aan de *lock-up* regeling) die wordt opgestart door die aandeelhouders op voorwaarde dat de Joint Global Coordinators hiermee instemmen en zij hiervoor zullen optreden als *bookrunners*.

### ***Standstill***

De Vennootschap ging ermee akkoord om niet zonder de voorafgaande schriftelijke toestemming van de Joint Global Coordinators (die niet redelijkerwijze zal worden geweigerd, afhankelijk worden gemaakt van voorwaarden of verdragd) gedurende een periode van zes maanden volgend op de Prijsbepaling- en

Toewijzingsdatum, over te gaan tot de uitgifte of tot de aankondiging van de uitgifte van nieuwe financiële instrumenten of om partij te worden bij een transactie of een verbintenis aan te gaan van welke aard ook, of om dergelijke transactie of verbintenis aan te kondigen, die gelijkaardige gevolgen zou hebben en die zou leiden tot een uitgifte van nieuwe financiële instrumenten, met uitzondering van: (i) de uitgifte van de Nieuwe Aandelen en VVPR-Strips, (ii) de uitgifte van nieuwe aandelen naar aanleiding van de uitoefening van bestaande Warrants die in dit Prospectus zijn beschreven, (iii) een uitgifte of gelijkaardige transactie in het kader van een fusie, (partiële) splitsing, overdracht of inbreng van een algemeenheid, overdracht of inbreng van een bedrijfstak of enige andere bedrijfsreorganisatie of acquisitie of enige uitgifte of gelijkaardige transactie in het kader van een strategische samenwerkingsovereenkomst (op voorwaarde dat, in het geval van dergelijke andere bedrijfsreorganisatie, acquisitie of strategische samenwerking de uit te geven aandelen niet meer dan 10% vertegenwoordigen van het kapitaal van de Vennootschap en dat de verwerver van de betrokken aandelen ermee instemt onderworpen te worden aan afspraken inzake *lock-up* en verkoopcoördinatie voor de resterende tijd van de *standstill* periode), en (iv) de uitgifte van maximum 500.000 warrants (en de uitgifte van nieuwe aandelen ten gevolge van de uitoefening van dergelijke warrants) die worden aangeboden aan nieuwe of bestaande werknemers, consultants, bestuurders en andere dienstverleners van de Vennootschap in het kader van een aanwervings-, retentie- en incentiveplan.

## **5 DIVIDENDEN EN DIVIDENDBELEID**

### **5.1 Recht op dividenden**

De Aangeboden Aandelen zullen recht hebben op een deelname in de winst vanaf 1 januari 2010 en geven bijgevolg recht op dividenden, indien en wanneer ze worden toegekend, voor het boekjaar afgesloten op 31 december 2010 en voor de daaropvolgende boekjaren.

### **5.2 Dividendbeleid**

De Vennootschap heeft nooit enige dividenden op haar aandelen toegekend of betaald. Het dividendbeleid van de Vennootschap is vastgesteld door, en kan van tijd tot tijd worden gewijzigd na een besluit van, de raad van bestuur van de Vennootschap. Elke toekenning van dividenden zal afhangen van de winst van de Vennootschap, haar financiële situatie, haar kapitaalbehoeften en andere factoren die belangrijk worden geacht door de raad van bestuur. De bedragen die beschikbaar zijn om te worden uitgekeerd als dividenden of om op andere wijze te worden uitgekeerd aan de aandeelhouders, moeten worden berekend op basis van de Belgische enkelvoudige jaarrekening, rekening houdend met de beperkingen zoals bepaald door artikel 617 van het Wetboek van vennootschappen, nl. er kan geen dividend worden uitgekeerd als het nettoactief zoals vastgesteld in de jaarrekening op datum van afsluiting van het laatste boekjaar is gedaald of tengevolge van de uitkering zou dalen beneden het bedrag van het gestorte of, indien dit hoger is, van het opgevraagde kapitaal, vermeerderd met alle reserves die volgens de wet of de statuten van de Vennootschap niet mogen worden uitgekeerd.

De Belgische wet en de statuten van de Vennootschap vereisen niet dat de Vennootschap dividenden toekent. Momenteel verwacht de raad van bestuur alle eventuele winsten die door de activiteiten van de Vennootschap worden gegenereerd te behouden voor de ontwikkeling en groei van haar activiteiten, en verwacht in de nabije toekomst geen dividenden aan de aandeelhouders te zullen betalen.

Als er volledig op het Aanbod wordt ingeschreven, wordt de bruto-opbrengst van de uitgifte van Nieuwe Aandelen geraamd op ongeveer €[●] miljoen. Voor schattingen van de kosten en uitgaven verbonden met het Aanbod, zie “4.8 Informatie over het Aanbod — Kosten en vergoedingen van tussenpersonen”. De voornaamste doelstellingen van dit Aanbod zijn de flexibiliteit te verhogen om programma’s te handhaven en te financieren tot ze klinisch gevalideerd zijn, samen met farmaceutische partners (waar gepast) te co-investeren in ontwikkeling en/of zelf bepaalde producten tegen weesziektes, bepaalde niche producten en in geselecteerde geografische markten te commercialiseren, voor zover de Vennootschap van oordeel is dat zij hiervoor over de vereiste fondsen en middelen beschikt, de beleggersbasis van de Vennootschap te verbreden en extra werkkapitaal te verkrijgen. De Vennootschap heeft de intentie om de netto-opbrengst uit de uitgifte van Nieuwe Aandelen (d.w.z. na aftrek van de door de Vennootschap verschuldigde provisies en kosten van het Aanbod) aan te wenden om (in volgorde van prioriteit):

- de klinische ontwikkeling van de anti-vWF-programma’s voort te zetten (in het bijzonder ALX-0081 en ALX-0681) voor de respectievelijke indicaties arteriële trombose en trombotische trombocytopenische purpura (TTP). Daarnaast kan de Vennootschap zich ook op andere indicaties richten, zoals ischemische beroerte, perifere arteriële occlusieve aandoening en carotide endarterectomie en kan zij ALX-0681 uiteindelijk zelf commercialiseren in geselecteerde geografische markten;
- de klinische ontwikkeling van het anti-RANKL-programma (ALX-0141) voort te zetten voor de indicaties osteoporose, reumatoïde artritis en/of botverlies als gevolg van een kankerbehandeling (bij patiënten met borst- of prostaatkanker), en het potentieel te onderzoeken van het programma om botmetastasen uit te stellen en botvernietiging in talrijke fasen van kanker te onderdrukken en te behandelen;
- de klinische ontwikkeling te starten van het anti-IL-6R-programma (ALX-0061) voor reumatoïde artritis met mogelijke uitbreiding naar juveniele reumatoïde artritis, ankylosing spondylitis, psoriatische artritis en/of prikkelbare darmsyndroom; de klinische ontwikkeling te starten van het anti-CXCR4 programma (ALX-0651) voor de mobilisatie van stamcellen in de behandeling van kanker;
- de preklinische ontwikkeling van volledig eigen programma’s op te starten, voort te zetten en/of te versnellen met een ruime waaier van risicoprofielen, in gebieden waar Nanobodies een aanzienlijk voordeel kunnen bieden (bijvoorbeeld doelwitspecificiteit, meervoudige specificiteit, toedieningsmethode, farmacologisch profiel of veiligheid) ten opzichte van traditionele kleine moleculen of biologica gelet op de volledige exploitatie van het platform en het potentieel van een gezonde en groeiende pijn van klinische kandidaten voor de toekomst;
- het aantal belangrijke biologische doelwitten waartegen er Nanobodies zijn gegenereerd verhogen, verder investeren in nieuwe zelf ontwikkelde technologieën zoals de technologie voor de verlenging van de halfwaardetijd NExpedite en Nanobodies van de volgende generatie; en haar technologieplatform verder te ontwikkelen in gebieden als automatisering en industrialisering; en
- middelen aan te wenden voor algemene bedrijfsdoeleinden, zoals algemene en administratieve kosten, investeringsuitgaven, behoeften aan werkkapitaal, het uitbreiden, onderhouden en verdedigen van de intellectuele eigendommen van de Vennootschap, en de potentiële verwerving van, of investering in, technologieën, producten of bedrijven die haar activiteiten aanvullen.

De Vennootschap is zich er momenteel niet van bewust dat de verwachte netto-opbrengst uit de uitgifte van Nieuwe Aandelen onvoldoende zou zijn om de bovenvermelde voorgestelde toepassingen te financieren.

Op de datum van dit Prospectus kan de Vennootschap echter niet met zekerheid voorspellen voor welke precieze doeleinden de opbrengst uit de uitgifte van Nieuwe Aandelen aangewend zal worden, of welke bedragen ze effectief zal besteden aan de hierboven uiteengezette toepassingen. De bedragen en de timing van de werkelijke kosten door de Vennootschap zullen afhankelijk zijn van talrijke factoren, zoals de vooruitgang, kosten, timing en resultaten van haar onderzoeks-, ontwikkelings- (inclusief klinische studies) en commercialiseringsinspanningen, (die uiterst onzeker zijn en onderworpen zijn aan aanzienlijke risico’s), of de Vennootschap al dan niet strategische samenwerkingsovereenkomsten of partnerships zal aangaan, de productievereisten van de Vennootschap, ontwikkelingen op het vlak van de reglementering of de concurrentie, de netto-opbrengst die daadwerkelijk wordt gegenereerd uit de uitgifte van Nieuwe



Aandelen, eventuele bedragen die als subsidies worden ontvangen en de bedrijfskosten en -uitgaven van de Vennootschap. Het management van de Vennootschap zal dan ook over een aanzienlijke flexibiliteit beschikken voor de aanwending van de netto-opbrengst van de uitgifte van de Nieuwe Aandelen en kan de toewijzing van deze opbrengst wijzigen als gevolg van deze en andere voorwaardelijke gebeurtenissen.

De Vennootschap heeft het recht om een kapitaalverhoging uit te voeren voor een verlaagd bedrag. Er is voor het Aanbod geen minimumbedrag vastgesteld. Indien de Vennootschap de kapitaalverhoging zou uitvoeren voor een verlaagd bedrag, is het mogelijk dat de Vennootschap haar investeringsniveau moet verlagen, of dat ze bijkomende externe financiering moet zoeken om de bovenvermelde voorgestelde aanwendingen te financieren.

Bovendien, ervan uitgaande dat de huidige klinische programma's verder evolueren naar de volgende fase van klinische ontwikkeling en hiervoor geen partnerovereenkomsten worden aangegaan (in regelingen waarbij de Vennootschap geen verdere kosten draagt), is het mogelijk dat de Vennootschap, zelfs met de netto-opbrengst van de uitgifte van Nieuwe Aandelen, niet over voldoende kapitaalmiddelen beschikt om de voltooiing van alle dergelijke klinische ontwikkelingsprogramma's tot en met de introductie op de markt te kunnen financieren. Dienovereenkomstig verwacht de Vennootschap dat zij in de toekomst mogelijk extra financiële middelen zal moeten inzamelen.

De Vennootschap kan bijkomende financiering nastreven door middel van samenwerkingsovereenkomsten of door openbare of private financiering. Bijkomende financiering is mogelijk niet beschikbaar voor de Vennootschap tegen aanvaardbare voorwaarden, of is mogelijk helemaal niet beschikbaar. Bovendien kunnen de voorwaarden voor een dergelijke financiering mogelijk een negatief effect hebben op de participaties of de rechten van de effectenhouders van de Vennootschap. Bij wijze van voorbeeld, als de Vennootschap bijkomende financiële middelen inzamelt door het uitgeven van kapitaaleffecten, kan dit resulteren in een verdere kapitaalverwatering voor de bestaande houders van effecten. Als de Vennootschap er niet in slaagt tijdig de nodige financiële middelen in te zamelen, zal ze zich mogelijk genoodzaakt zien te snoeien in één of meer onderzoeks- en ontwikkelingsprogramma's. De Vennootschap kan zich mogelijk ook verplicht zien financiering te zoeken via akkoorden met samenwerkende partners of anderen die van de Vennootschap kunnen eisen dat ze afziet van rechten op bepaalde van haar technologieën of kandidaat-geneesmiddelen die de Vennootschap anders zelf zou ontwikkelen.

In afwachting van de aanwending van de opbrengsten uit de uitgifte van Nieuwe Aandelen zoals hierboven beschreven of anderszins, heeft de Vennootschap de intentie de netto-opbrengst te beleggen in kortlopende en middellanglopende rentedragende effecten van beleggingskwaliteit.

## 7 KAPITALISATIE EN SCHULDENLAST EN VERKLARING OVER HET WERKKAPITAAL

### 7.1 Kapitalisatie en schuldenlast

In de volgende tabel worden de kapitalisatie en de schuldenlast van de Vennootschap per 31 december 2007, 2008 en 2009 uiteengezet.

De cijfers over de kapitalisatie en de schuldenlast werden zonder materiële aanpassingen ontleend aan de geauditeerde geconsolideerde jaarrekeningen van de Vennootschap die werden opgesteld in overeenstemming met IFRS, zoals toegepast binnen de EU, voor de periode afgesloten op 31 december 2007, 2008 en 2009.

Deze informatie moet worden gelezen in combinatie met de jaarrekeningen en de daarbij behorende toelichtingen.

#### Kapitalisatietabel

	Per 31 december		
	2009	2008 (€'000)	2007
<b>Totaal kortlopende schulden</b> . . . . .	<b>3</b>	<b>57</b>	<b>112</b>
— Zekergesteld . . . . .	3	15	68
— Niet-zekergesteld . . . . .	—	42	44
<b>Totaal langlopende schulden</b> . . . . .	<b>—</b>	<b>3</b>	<b>61</b>
— Zekergesteld . . . . .	—	3	19
— Niet-zekergesteld . . . . .	—	—	42
<b>Eigen vermogen</b> . . . . .	76.126	93.870	108.175
— Aandelenkapitaal . . . . .	63.189	62.485	61.970
— Uitgiftepremies . . . . .	88.851	88.851	88.851
— Op aandelen gebaseerde betalingen . . . . .	3.489	2.053	1.551
— Reële waarde reserves . . . . .	12	(99)	—
— Overgedragen verliezen . . . . .	(59.420)	(44.197)	(31.675)
— Resultaat van de periode . . . . .	(19.995)	(15.223)	(12.522)
<b>TOTAAL</b> . . . . .	<b>76.129</b>	<b>93.930</b>	<b>108.348</b>
Geldmiddelen en kasequivalenten* . . . . .	92.321	113.534	126.489
Kortlopende financiële schuld . . . . .	<b>3</b>	<b>57</b>	<b>112</b>
<b>Netto kortlopende financiële schuldenlast (Cash)</b> . . . . .	<b>(92.318)</b>	<b>(113.477)</b>	<b>(126.377)</b>
Langlopende financiële schuld . . . . .	—	3	61
<b>Netto financiële schuldenlast (Cash)</b> . . . . .	<b>(92.318)</b>	<b>(113.474)</b>	<b>(126.316)</b>

\* Geldmiddelen en kasequivalenten omvatten liquide middelen en kasequivalenten, andere korte termijn beleggingen en financiële activa voor verkoop.

Er hebben geen belangrijke wijzigingen plaatsgevonden in de totale kapitalisatie en schuldenlast (ook met betrekking tot de voorwaardelijke schulden en waarborgen) van de Vennootschap sinds 31 december 2009.

### 7.2 Verklaring over het werkkapitaal

Op de datum van dit Prospectus is de Vennootschap van mening dat zij, rekening houdend met de beschikbare geldmiddelen en kasequivalenten, voldoende werkkapitaal heeft om aan haar huidige vereisten te voldoen en om de behoeften aan werkkapitaal te dekken voor een periode van ten minste 12 maanden vanaf de datum van het Prospectus.

## 8 VERWATERING

### 8.1 Aandeelhouders vóór de voltooiing van het Aanbod en de notering van de Nieuwe Aandelen

De onderstaande tabel toont een overzicht van de aandeelhouders van de Vennootschap vóór de voltooiing van het Aanbod en de notering van de Nieuwe Aandelen van de Vennootschap. Het overzicht moet worden gelezen in combinatie met de voetnoten hieronder.

	Aandelen		Warrants <sup>(i)</sup>		Aantal aandelen en Warrants	
	Aantal	%	In aantal Andelen	%	Aantal	%
<b>A. Executive Management<sup>(ii)(iii)</sup></b>						
Edwin Moses (CEO) . . . . .	9.200	0,02%	762.500	1,94%	771.700	1,97%
Andere leden van het executive management . . . . .	2.605	0,01%	892.500	2,27%	895.105	2,28%
<b>Subtotaal . . . . .</b>	<b>11.805</b>	<b>0,03%</b>	<b>1.655.000</b>	<b>4,22%</b>	<b>1.666.805</b>	<b>4,25%</b>
<b>B. (Onafhankelijke) Bestuurders<sup>(ii)(iii)</sup></b>						
<b>Subtotaal . . . . .</b>	<b>18.657</b>	<b>0,05%</b>	<b>10.713</b>	<b>0,03%</b>	<b>29.370</b>	<b>0,07%</b>
<b>C. Institutionele aandeelhouders<sup>(ii)(iv)</sup></b>						
Abingworth Management Limited en Abingworth LLP .	4.102.952	11,11%	0	0,00%	4.102.952	10,45%
Alta California Partners IV, LP .	3.135.583	8,49%	0	0,00%	3.135.583	7,99%
C.H. Boehringer Sohn AG & Co. KG . . . . .	2.142.857	5,80%		0,00%	2.142.857	5,46%
Gimv NV, Adviesbeheer Gimv Life Sciences NV en Biotech Fonds Vlaanderen . . . . .	6.924.764	18,75%	0	0,00%	6.924.764	17,64%
Gilde Europe Food en Agribusiness Fund B.V. . . . .	2.941.772	7,97%	0	0,00%	2.941.772	7,49%
KBC Private Equity NV . . . . .	1.589.286	4,30%	0	0,00%	1.589.286	4,05%
Multifund B.V., Nederlandia Investments B.V. en Stichting Avivia . . . . .	1.900.000	5,15%	0	0,00%	1.900.000	4,84%
Sofinnova Partners SAS . . . . .	5.927.830	16,05%	0	0,00%	5.927.830	15,10%
VIB VZW . . . . .	1.375.000	3,72%	0	0,00%	1.375.000	3,50%
<b>Subtotaal . . . . .</b>	<b>30.040.044</b>	<b>81,36%</b>	<b>0</b>	<b>0,00%</b>	<b>30.040.044</b>	<b>76,52%</b>
<b>D. Free float</b>						
<b>Subtotaal . . . . .</b>	<b>6.853.000</b>	<b>18,56%</b>	<b>670.645</b>	<b>1,71%</b>	<b>7.523.645</b>	<b>19,16%</b>
<b>Total (A)+(B)+(C) . . . . .</b>	<b>30.070.506</b>	<b>81,44%</b>	<b>1.665.713</b>	<b>4,24%</b>	<b>31.736.219</b>	<b>80,84%</b>
<b>Total (A)+(B)+(C)+(D) . . . . .</b>	<b>36.923.506</b>	<b>100,00%</b>	<b>2.336.358</b>	<b>5,95%</b>	<b>39.259.864</b>	<b>100,00%</b>

- (i) Het aantal aandelen waarvoor de bestaande Warrants het recht geven tot inschrijving, houdt rekening met de wijziging (op het ogenblik van de IPO van Vennootschap) van de uitoefenverhouding van de op dat ogenblik bestaande Warrants (één aandeel voor de uitoefening van twee bestaande Warrants die bestonden op het ogenblik van de IPO van de Vennootschap). Voor een overzicht van alle Warrants die zijn uitgegeven door de Vennootschap wordt verwezen naar “15.5 Beschrijving van het maatschappelijk kapitaal en de bedrijfsstructuur — Warrants”.
- (ii) Bepaalde aandeelhouders en houders van Warrants waarnaar in deze tabel wordt verwezen, zijn afzonderlijke regelingen aangegaan met betrekking tot de niet-overdraagbaarheid van hun effecten.
- (iii) Voor een gedetailleerd overzicht van de aandelen en Warrants die gehouden worden door leden van de Raad van Bestuur en door leden van het directiecomité wordt verwezen naar “13.7 Management en bestuur — Aandelen en Warrants aan gehouden door bestuurders en leden van het uitvoerende management”.
- (iv) “Institutionele aandeelhouders” omvatten enkel die aandeelhouders waarvoor de Vennootschap een transparantieverklaring heeft ontvangen en weerspiegelt de informatie opgenomen in de meest recente transparantieverklaringen ontvangen door de Vennootschap.

## 8.2 Aandeelhouders na de voltooiing van het Aanbod en de notering van de Nieuwe Aandelen

De onderstaande tabel toont een overzicht van de aandeelhouders van de Vennootschap na de voltooiing van het Aanbod en de notering van de Nieuwe Aandelen. Het aantal uitstaande aandelen en Warrants na de voltooiing van het Aanbod en de notering van de Nieuwe Aandelen veronderstelt dat de Uitbreidingsoptie volledig wordt uitgeoefend en dat de Overtoewijzingsoptie volledig wordt uitgeoefend (wat resulteert in een Aanbod van €[\*] miljoen en de verkoop door de Uitlenende Aandeelhouders aan de Joint Global Coordinators van de aandelen uitgeleend door de Uitlenende Aandeelhouders om overtoewijzingen te dekken), en gaat uit van een Aanbodprijs van €[●] per aandeel.

De simulatie wordt enkel ter informatie gegeven. De hypothetische aanbodprijs geeft geen aanwijzing en drukt geen verwachting uit over de definitieve Aanbodprijs van de Aangeboden Aandelen. Potentiële beleggers dienen er rekening mee te houden dat de definitieve Aanbodprijs kan verschillen van de hypothetische prijs aangegeven in het onderstaande overzicht.

Het overzicht moet gelezen worden in combinatie met de voetnoten hieronder.

	Aandelen		Warrants <sup>(i)</sup>		Aantal aandelen en Warrants	
	Aantal	%	In aantal Aandelen	%	Aantal	%
<b>A. Executive Management<sup>(ii)(iii)</sup></b>						
Edwin Moses (CEO) . . . . .	9.200	[●]	762.500	1,94%	771.700	[●]
Andere leden van het executive management . . . . .	2.605	[●]	892.500	2,27%	895.105	[●]
<b>Subtotaal . . . . .</b>	<b>11.805</b>	<b>[●]</b>	<b>1.655.000</b>	<b>4,22%</b>	<b>1.666.805</b>	<b>[●]</b>
<b>B. (Onafhankelijke) Bestuurders<sup>(ii)(iii)</sup></b>						
<b>Subtotaal . . . . .</b>	<b>18.657</b>	<b>[●]</b>	<b>10.713</b>	<b>0,03%</b>	<b>29.370</b>	<b>[●]</b>
<b>C. Institutionele aandeelhouders<sup>(ii)(iv)</sup></b>						
Abingworth Management Limited en Abingworth LLP .	4.102.952	[●]	0	0,00%	4.102.952	[●]
Alta California Partners IV, LP .	[●]	[●]	0	0,00%	[●]	[●]
C.H. Boehringer Sohn AG & Co. KG . . . . .	2.142.857	[●]		0,00%	2.142.857	[●]
Gimv NV, Adviesbeheer Gimv Life Sciences NV en Biotech Fonds Vlaanderen . . . . .	6.924.764	[●]	0	0,00%	6.924.764	[●]
Gilde Europe Food en Agribusiness Fund B.V. . . . .	2.941.772	[●]	0	0,00%	2.941.772	[●]
KBC Private Equity NV . . . . .	[●]	[●]	0	0,00%	[●]	[●]
Multifund B.V., Nederlandia Investments B.V. en Stichting Avivia . . . . .	1.900.000	[●]	0	0,00%	1.900.000	[●]
Sofinnova Partners SAS . . . . .	5.927.830	[●]	0	0,00%	5.927.830	[●]
VIB VZW . . . . .	[●]	[●]	0	0,00%	[●]	[●]
<b>Subtotaal . . . . .</b>	<b>[●]</b>	<b>[●]</b>	<b>0</b>	<b>0,00%</b>	<b>[●]</b>	<b>[●]</b>
<b>D. Free float</b>						
Free float voor het Aanbod . . .	[●]	[●]	0	0,00%	[●]	[●]
Nieuwe Aandelen resulterend uit het Aanbod . . . . .	[●]	[●]	0	0,00%	[●]	[●]
Overtoegewezen Aandelen	[●]	[●]	0	0,00%	[●]	[●]
<b>Subtotaal . . . . .</b>	<b>[●]</b>	<b>[●]</b>	<b>670.645</b>	<b>1,71%</b>	<b>[●]</b>	<b>[●]</b>
<b>Total (A)+(B)+(C) . . . . .</b>	<b>[●]</b>	<b>[●]</b>	<b>1.665.713</b>	<b>4,24%</b>	<b>[●]</b>	<b>[●]</b>
<b>Total (A)+(B)+(C)+(D) . . . . .</b>	<b>[●]</b>	<b>[●]</b>	<b>2.336.358</b>	<b>5,95%</b>	<b>[●]</b>	<b>[●]</b>

- 
- (i) Het aantal aandelen waarvoor de bestaande Warrants het recht geven tot inschrijving, houdt rekening met de wijziging (op het ogenblik van de IPO van Vennootschap) van de uitoefenverhouding van de op dat ogenblik bestaande Warrants (één aandeel voor de uitoefening van twee bestaande Warrants die bestonden op het ogenblik van de IPO van de Vennootschap). Voor een overzicht van alle Warrants die zijn uitgegeven door de Vennootschap wordt verwezen naar “15.5 Beschrijving van het maatschappelijk kapitaal en de bedrijfsstructuur — Warrants”.
  - (ii) Bepaalde aandeelhouders en houders van Warrants waarnaar in deze tabel wordt verwezen, zijn afzonderlijke regelingen aangegaan met betrekking tot de niet-overdraagbaarheid van hun effecten.
  - (iii) Voor een gedetailleerd overzicht van de aandelen en Warrants die gehouden worden door leden van de Raad van Bestuur en door leden van het directiecomité wordt verwezen naar “13.7 Management en bestuur — Aandelen en Warrants aan gehouden door bestuurders en leden van het uitvoerende management”.
  - (iv) “Institutionele aandeelhouders” omvatten enkel die aandeelhouders waarvoor de Vennootschap een transparantieverklaring heeft ontvangen en weerspiegelt de informatie opgenomen in de meest recente transparantieverklaringen ontvangen door de Vennootschap (behalve met betrekking tot de Uitlenende Aandeelhouders, waar de volledige uitoefening van de Overtoewijzingsoptie wordt gereflecteerd).



## 9 GESELECTEERDE HISTORISCHE FINANCIËLE EN OPERATIONELE GEGEVENS

Hieronder worden de geselecteerde financiële gegevens uit het overzicht van het totaalresultaat, de balans en het kasstroomoverzicht van de Vennootschap uiteengezet per en voor de jaren afgesloten op 31 december 2007, 2008 en 2009, afgeleid van de geauditeerde geconsolideerde jaarrekeningen van de Vennootschap, opgesteld in overeenstemming met IFRS zoals toegepast binnen de EU, en die elders in dit Prospectus zijn opgenomen.

Beleggers dienen dit deel samen te lezen met de informatie in “11. Bespreking en analyse door het management”, de geconsolideerde jaarrekeningen van de Vennootschap opgesteld in overeenstemming met IFRS, zoals toegepast binnen de EU, de enkelvoudige jaarrekeningen van de Vennootschap opgesteld in overeenstemming met Belgian GAAP, en de daarbij behorende toelichtingen die elders in dit Prospectus werden opgenomen.

Zoals vereist door het Belgische vennootschapsrecht stelt de Vennootschap zowel een enkelvoudige jaarrekening op, in overeenstemming met Belgian GAAP, als een geconsolideerde jaarrekening in overeenstemming met IFRS, zoals toegepast binnen de EU. De Vennootschap zal zich, in dit Prospectus en in de context van haar continue rapporteringverplichtingen, in haar bespreking concentreren op de geconsolideerde jaarrekeningen opgesteld in overeenstemming met IFRS, zoals toegepast binnen de EU.

(opgesteld in overeenstemming met IFRS)	Jaar afgesloten op 31 december		
	2009	2008	2007
	(€'000) (geauditeerd)		
<b>Geconsolideerd overzicht van het totaalresultaat</b>			
Opbrengsten:			
Onderzoek en ontwikkeling . . . . .	28.068	15.557	8.785
Subsidies . . . . .	1.615	1.198	1.135
<b>Totale opbrengsten . . . . .</b>	<b>29.683</b>	<b>16.755</b>	<b>9.920</b>
Kosten voor onderzoek en ontwikkeling . . . . .	(42.800)	(29.889)	(18.750)
Algemene en administratieve kosten . . . . .	(9.044)	(7.447)	(5.482)
<b>Totale bedrijfskosten . . . . .</b>	<b>(51.844)</b>	<b>(37.336)</b>	<b>(24.232)</b>
Overige bedrijfsopbrengsten/(kosten) . . . . .	1	6	5
<b>Bedrijfsresultaat . . . . .</b>	<b>(22.160)</b>	<b>(20.575)</b>	<b>(14.307)</b>
Financiële opbrengsten (netto) . . . . .	2.165	5.352	1.785
Financiële opbrengsten . . . . .	2.487	5.769	1.824
Financiële kosten . . . . .	(322)	(417)	(39)
<b>Verlies voor belastingen . . . . .</b>	<b>(19.995)</b>	<b>(15.223)</b>	<b>(12.522)</b>
Inkomstenbelasting . . . . .	—	—	—
<b>Verlies van het jaar . . . . .</b>	<b>(19.995)</b>	<b>(15.223)</b>	<b>(12.522)</b>

(in overeenstemming met IFRS)

	Jaar afgesloten op 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000) (geauditeerd)	
<b>Geconsolideerde balansgegevens (op het einde van de periode)</b>			
<b>Vaste activa:</b> . . . . .	<b>4.277</b>	<b>5.001</b>	<b>3.505</b>
Immateriële activa . . . . .	799	801	751
Materiële vaste activa . . . . .	3.478	4.200	2.754
<b>Vlottende activa:</b> . . . . .	<b>97.645</b>	<b>121.522</b>	<b>130.831</b>
Handelsvorderingen . . . . .	1.697	4.167	2.082
Overige vlottende activa . . . . .	1.500	1.901	1.037
Verkreten opbrengsten en over te dragen kosten . . . . .	2.127	1.920	1.223
Financiële activa beschikbaar voor verkoop . . . . .	20.012	35.901	—
Andere kortetermijnbeleggingen . . . . .	28.000	29.500	—
Liquide middelen en kasequivalenten . . . . .	44.309	48.133	126.489
<b>Totaal activa</b> . . . . .	<b>101.922</b>	<b>126.523</b>	<b>134.336</b>
<b>Eigen vermogen:</b>			
Aandelenkapitaal . . . . .	63.189	62.485	61.970
Uitgiftepremies . . . . .	88.851	88.851	88.851
Op aandelen gebaseerde betalingen . . . . .	3.489	2.053	1.551
Reële waarde reserves . . . . .	12	(99)	—
Overgedragen verlies . . . . .	(79.415)	(59.420)	(44.197)
<b>Langetermijnschulden:</b> . . . . .	<b>—</b>	<b>3</b>	<b>61</b>
Leningen . . . . .	—	3	61
<b>Kortetermijnschulden:</b> . . . . .	<b>25.796</b>	<b>32.650</b>	<b>26.100</b>
Leningen . . . . .	3	57	112
Handelsschulden . . . . .	7.200	6.626	5.223
Overige kortetermijnschulden . . . . .	2.647	2.068	1.689
Over te dragen opbrengsten . . . . .	15.946	23.899	19.076
<b>Totaal schulden</b> . . . . .	<b>25.796</b>	<b>32.653</b>	<b>26.161</b>
<b>Totaal eigen vermogen en schulden</b> . . . . .	<b>101.922</b>	<b>126.523</b>	<b>134.336</b>
<b>Gegevens kasstroomoverzicht:</b>			
Netto kasstromen uit (gebruikt in) bedrijfsactiviteiten . . . . .	(19.911)	(9.583)	3.000
Netto kasstromen uit (gebruikt in) investeringsactiviteiten . . . . .	15.617	(69.013)	(2.005)
Netto kasstromen uit (gebruikt in) financieringsactiviteiten . . . . .	470	258	99.695

## 10 BESPREKING EN ANALYSE DOOR HET MANAGEMENT

*De volgende bespreking en analyse moet samen worden gelezen met (i) het deel ‘Geselecteerde historische financiële en operationele gegevens’ en (ii) Ablynx’ geauditeerde jaarrekeningen, met inbegrip van de toelichtingen bij deze jaarrekeningen, opgenomen in dit Prospectus. Bepaalde verklaringen in dit deel zijn “toekomstgerichte” verklaringen en moeten samen met de waarschuwing “Toekomstgerichte informatie” worden gelezen. De jaarrekeningen van Ablynx werden opgesteld in overeenstemming met IFRS en Belgian GAAP. De cijfers die gebruikt worden in dit deel verwijzen naar de jaarrekeningen die werden opgesteld in overeenstemming met IFRS, zoals toegepast in de EU.*

### 10.1 Overzicht

Ablynx is een biofarmaceutisch bedrijf dat zich toelegt op de ontdekking en ontwikkeling van Nanobodies® (Nanobodies), een nieuwe klasse van innovatieve therapeutische eiwitten die zijn afgeleid van natuurlijk voorkomende antilichamen. Nanobodies zijn gebaseerd op de kleinste functionele fragmenten van antilichamen “met uitsluitend zware ketens” die van nature voorkomen in de familie van de *Camelidae*, die kamelen en lama’s omvat. Deze stabiele antilichamen met uitsluitend zware ketens zijn tot op heden bij geen andere zoogdieren ontdekt.

Ablynx onderhoudt continue onderzoekssamenwerkingen en grootschalige partnerships met diverse toonaangevende farmaceutische bedrijven, zoals Boehringer Ingelheim (BI), Merck Serono, Novartis en Pfizer (voorheen Wyeth Pharmaceuticals). Via deze samenwerkingsverbanden en ook via haar eigen interne ontdekkingsprogramma’s bouwt Ablynx een gediversifieerde en brede portefeuille van therapeutische Nanobodies op.

Tot 31 december 2009 financierde de Vennootschap haar activiteiten door middel van:

- opbrengsten van €85,2 miljoen uit de beursintroductie van de Vennootschap (“IPO”);
- opbrengsten van €71,2 miljoen uit private investeringen en de uitoefening van Warrants; en
- €6,1 miljoen kasontvangsten uit subsidies van de Vlaamse overheid (IWT), €69,7 miljoen uit licentievergoedingen, onderzoeks- en ontwikkelingsfinancieringen en mijlpaalbetalingen van haar partners, en €11 miljoen netto uit interesten.

Sinds haar oprichting besteedde de Vennootschap ongeveer €119,7 miljoen van haar kasontvangsten aan onderzoek en ontwikkeling en ongeveer €31,1 miljoen aan algemene en administratieve kosten, en had op 31 december 2009 nog €92,3 miljoen aan cash en liquide kortlopende beleggingen.

De Vennootschap startte haar activiteiten in 2001 en heeft sindsdien het grootste deel van haar inspanningen besteed aan het onderzoek naar en de ontwikkeling van haar Nanobody-platform en haar kandidaat-geneesmiddelen, waarvan er verschillende het voorwerp uitmaken van klinische studies, en aan het verkrijgen en handhaven van octrooien met betrekking tot haar intellectuele eigendom. Sinds 2004 is Ablynx een aantal wetenschappelijke en commerciële partnerships aangegaan. De Vennootschap is van plan om, waar aangewezen, selectieve samenwerkingen te blijven aangaan met biofarmaceutische partners als een manier om opbrengsten te genereren, de risico’s te delen, en haar kansen te verhogen om daadwerkelijk producten te ontwikkelen en succesvol op de markt te brengen.

### 10.2 Factoren die een invloed hebben op de bedrijfsresultaten

De succesvolle ontwikkeling van kandidaat-geneesmiddelen is hoogst onzeker, en de Vennootschap verwacht in de nabije toekomst operationele verliezen uit de ontwikkeling van haar kandidaat-geneesmiddelen te blijven boeken. Op dit moment kan de Vennootschap onmogelijk een redelijke inschatting of voorspelling geven over de aard, de timing of de geschatte kosten van de inspanningen die nog vereist zullen zijn om de ontwikkeling van deze kandidaat-geneesmiddelen te voltooien. De Vennootschap kan ook onmogelijk voorspellen of en wanneer er significante kasinstromen zullen komen uit de verkoop van geneesmiddelen op basis van Nanobody-technologie.

Hieronder wordt een bespreking gegeven van de factoren die volgens de Vennootschap een belangrijke impact zullen hebben op haar resultaten in toekomstige perioden.

#### *Opbrengsten*

De opbrengsten van de Vennootschap werden tot op heden voor het grootste deel gegenereerd uit samenwerkingsovereenkomsten, met inbegrip van betalingen bij het afsluiten van contracten (die in de

beginjaren van een overeenkomst kunnen worden ingeboekt), vergoedingen voor onderzoek en ontwikkeling, mijlpaalbetalingen en subsidies, voornamelijk afkomstig van de Vlaamse overheid. Vanaf de oprichting tot 31 december 2009 boekte Ablynx totale inkomsten ter waarde van €56,5 miljoen uit samenwerkingsovereenkomsten, en ontving het een totaal subsidiebedrag van ongeveer €9,2 miljoen, waarvan nog €3,0 miljoen uitbetaald moet worden in de periode tot begin 2011. In de toekomst zal de Vennootschap ernaar streven opbrengsten te genereren uit een combinatie van betalingen bij het afsluiten van contracten, vergoedingen voor onderzoek en ontwikkeling, mijlpaalbetalingen uit samenwerkingsovereenkomsten, royalty's uit het in licentie geven van intellectuele eigendom, subsidies en productverkoppen. Ablynx verwacht dat de toekomstige opbrengsten zullen blijven fluctueren van periode tot periode als gevolg van de voorwaarden van haar samenwerkingsakkoorden en, voor zover er producten succesvol op de markt worden gebracht, het volume en de timing van productverkoppen.

De Vennootschap zal nieuwe onderzoeks- en ontwikkelingssamenwerkingen blijven nastreven, maar op een zeer selectieve basis en met een duidelijke voorkeur voor het uitbreiden van bestaande relaties. De Vennootschap blijft financiële steun in de vorm van subsidies aanvragen bij de Vlaamse overheid en bij andere bronnen, waaronder de Portugese overheid en de Europese Unie. De Vennootschap heeft geen indicatie ontvangen of deze lopende aanvragen al dan niet zullen worden goedgekeurd.

### ***Kosten voor onderzoek en ontwikkeling***

In de kosten voor onderzoek en ontwikkeling van de Vennootschap zijn de kosten voor onderzoeks- en ontwikkelingsprojecten vervat, met inbegrip van de lonen voor het onderzoekspersoneel, de huur van de laboratoriumfaciliteiten, de laboratoriumbenodigdheden en de kosten voor uitbestede onderzoeks- en ontwikkelingsdiensten. Het omvat ook de kosten voor het onderhouden en bewaken van de intellectuele eigendomsportfolio van de Vennootschap, met inbegrip van de kosten voor juridisch advies en gerelateerde registratie- en onderhoudskosten. Met uitzondering van de octrooien die in de Vennootschap werden ingebracht in 2001 en verworven werden in 2002, die geactiveerd zijn en over een bepaalde periode worden afgeschreven, neemt Ablynx alle kosten met betrekking tot onderzoek en ontwikkeling in kosten op op het moment dat ze worden gemaakt.

De Vennootschap verwacht dat de onderzoeks- en ontwikkelingskosten voor de ontdekking, ontwikkeling en verkoop van haar kandidaat-geneesmiddelen en verbeteringen zullen blijven stijgen naarmate de preklinische en klinische programma's van de Vennootschap evolueren naar hun volgende fases. Daarnaast heeft Ablynx ook de intentie nieuwe ontdekkingsprogramma's op te starten.

De verwachte stijging zal vooral afkomstig zijn van hogere personeelskosten en bijkomende uitbestede kosten. De Vennootschap is van plan haar personeelsbestand tegen eind 2010 verder uit te breiden tot ongeveer 280 en ook bijkomende klinische ontwikkelingswerkzaamheden uit te besteden. Daarnaast verhuist de Vennootschap vanaf halverwege 2010 naar een nieuw gebouw van 7.000 vierkante meter in het Technologiepark in Zwijnaarde, Gent, België. De verhuis naar de nieuwe gebouwen zal naar verwachting resulteren in een stijging van de algemene en administratieve kosten en de kosten voor onderzoek en ontwikkeling.

### ***Algemene en administratieve kosten***

De algemene en administratieve kosten van de Vennootschap bestaan vooral uit lonen en andere gelieerde kosten voor het personeel in uitvoerende functies, in de afdelingen financiën, boekhouding, *business development*, kwaliteit en IT en in juridische en personeelsbeheerfuncties. De algemene en administratieve kosten zijn gestegen sinds de Vennootschap in 2007 een genoteerde vennootschap werd door de uitbreiding van het management, de Raad van Bestuur en de ondersteunende dienstenafdelingen van de Vennootschap.

### ***Belastingen***

Sinds haar oprichting heeft de Vennootschap geen winst gemaakt, en ze heeft dan ook geen vennootschapsbelasting betaald, met uitzondering van €2.000 betaald in 2005. Haar gecumuleerd fiscaal verlies bedroeg op 31 december 2009 in totaal ongeveer €73,4 miljoen. Dit verlies kan worden gebruikt om toekomstige winsten te neutraliseren als en wanneer die worden geboekt. Er werden echter tot op heden geen vorderingen op uitgestelde belastingen geboekt vanwege het ontwikkelingsstadium van de Vennootschap, en vanwege het gebrek aan zekerheid dat de Vennootschap in de toekomst belastbare winst zal maken.

Op 27 april 2007 werd er in België een wet goedgekeurd die Belgische bedrijven toelaat tot 80% van hun octrooi-inkomsten vrij te stellen van vennootschapsbelasting, vanaf het aanslagjaar 2008, indien die inkomsten geacht worden het resultaat te zijn van een octrooi dat het resultaat is van intern onderzoek en ontwikkeling of dat intern verbeterd werd. Deze belastingvrijstelling zal enkel van toepassing zijn op “nieuwe” octrooiopbrengsten (d.w.z. opbrengsten van octrooien die nog niet hebben geleid tot de verkoop van producten of diensten die worden gedekt door deze octrooien, aan derde partijen, door de relevante Belgische onderneming, een licentiehouder of een verbonden vennootschap vóór 1 januari 2007). In het geval van octrooien verworven van derde partijen zullen de octrooiopbrengsten die in aanmerking komen voor belastingvrijstelling worden verminderd met de afschrijvingen op de aankoopprijs. Als gevolg daarvan, en voor zover Ablynx winstgevend wordt en voor zover de inkomsten die er uit voortkomen voldoen aan de toepasselijke voorwaarden, zullen de betalingen bij het afsluiten van contracten, de mijlpaalbetalingen en de royalty's van Ablynx gegenereerd door octrooien die hiervoor kwalificeren, worden onderworpen aan een belastingtarief van maximum 6,8% in plaats van het normale tarief van 33,99%.

### 10.3 Analyse van de bedrijfsresultaten

De volgende tabel bevat informatie over de resultaten van de Vennootschap voor de jaren afgesloten op 31 december 2007, 2008 en 2009:

#### Gegevens resultatenrekening

	Jaar afgesloten op 31 december		
	2009	2008 (€'000) (geauditeerd)	2007
Inkomsten:			
Onderzoek en ontwikkeling . . . . .	28.068	15.557	8.785
Subsidies . . . . .	1.615	1.198	1.135
<b>Totaal inkomsten:</b> . . . . .	<b>29.683</b>	<b>16.755</b>	<b>9.920</b>
Kosten voor onderzoek en ontwikkeling . . . . .	(42.800)	(29.889)	(18.750)
Algemene en administratieve kosten . . . . .	(9.044)	(7.447)	(5.482)
<b>Totaal bedrijfskosten</b> . . . . .	<b>(51.844)</b>	<b>(37.336)</b>	<b>(24.232)</b>
Andere bedrijfsopbrengsten/(kosten) . . . . .	1	6	5
<b>Bedrijfsresultaat</b> . . . . .	<b>(22.160)</b>	<b>(20.575)</b>	<b>(14.307)</b>
Financiële opbrengsten (netto) . . . . .	2.165	5.352	1.785
Financiële inkomsten . . . . .	2.487	5.769	1.824
Financiële kosten . . . . .	(322)	(417)	(39)
<b>Verlies vóór belastingen</b> . . . . .	<b>(19.995)</b>	<b>(15.223)</b>	<b>(12.522)</b>
Belastingen . . . . .	—	—	—
<b>Verlies over het jaar</b> . . . . .	<b>(19.995)</b>	<b>(15.223)</b>	<b>(12.522)</b>

#### Opbrengsten

De totale opbrengsten stegen met €6,8 miljoen, van €9,9 miljoen in 2007 naar €16,8 miljoen in 2008. Deze stijging was vooral te danken aan een stijging van €6,8 miljoen in de opbrengsten uit onderzoek en ontwikkeling, hoofdzakelijk als gevolg van de samenwerkingsovereenkomsten met Novartis, Pfizer, BI en Merck Serono. Daarnaast boekte Ablynx een stijging van €63.000 uit subsidieopbrengsten, als gevolg van twee nieuwe subsidietoelagen van de Vlaamse overheid waaronder de Vennootschap €2,3 miljoen zal ontvangen tussen 2008 en 2011.

De totale opbrengsten stegen met €12,9 miljoen, van €16,8 miljoen in 2008 naar €29,7 miljoen in 2009. Deze stijging was voornamelijk te danken aan mijlpaalbetalingen ontvangen in het kader van de samenwerkingsovereenkomsten met Novartis, Wyeth Pharmaceuticals, BI en Merck Serono.

#### Kosten voor onderzoek en ontwikkeling

De kosten voor onderzoek en ontwikkeling stegen met €11,1 miljoen, van €18,8 miljoen in 2007 tot €29,9 miljoen in 2008. Deze stijging was vooral te wijten aan een stijging van €4,6 miljoen in externe



ontwikkelingskosten en een stijging van €3,7 miljoen in personeelskosten, doordat het aantal onderzoeks- en ontwikkelingsmedewerkers per 31 december 2008 was gestegen tot 176. Deze kosten weerspiegelen eveneens een stijging van €3,3 miljoen in laboratoriumkosten, afschrijvingen en andere bedrijfskosten. De octrooikosten daalden in 2007 echter van €1,6 miljoen naar €1,2 miljoen.

De kosten voor onderzoek en ontwikkeling stegen met €12,9 miljoen, van €29,9 miljoen in 2008 naar €42,8 miljoen in 2009. Deze stijging was vooral te wijten aan een stijging van €2,3 miljoen in personeelskosten, aangezien het aantal onderzoeks- en ontwikkelingsmedewerkers eind 2009 was gestegen tot 195. De stijging was eveneens te wijten aan een stijging van €9,2 miljoen in externe ontwikkelingskosten, die voornamelijk verband hielden met klinische studies.

#### ***Algemene en administratieve kosten***

De algemene en administratieve kosten stegen met €2 miljoen, van €5,5 miljoen in 2007 tot €7,4 miljoen in 2008. Deze stijging was voornamelijk het gevolg van een stijging van €1,3 miljoen in consultancykosten, waaronder advocaten, en van een stijging van €0,2 miljoen in personeelskosten, inclusief op aandelen gebaseerde betalingen.

De algemene en administratieve kosten stegen met €1,6 miljoen, van €7,4 miljoen in 2008 tot €9,0 miljoen in 2009. Deze stijging was voornamelijk te wijten aan de stijging van de personeelskosten met €1,1 miljoen, met inbegrip van op aandelen gebaseerde betalingen.

#### ***Andere bedrijfsopbrengsten en -kosten***

De andere bedrijfsopbrengsten en -kosten omvatten de opbrengsten en kosten die bijkomstig zijn aan de primaire activiteiten van de Vennootschap. Deze post omvat voornamelijk opbrengsten uit de verkoop van overtollige uitrusting (andere bedrijfsopbrengsten) en lama's en het doorrekenen van kosten.

De andere bedrijfsopbrengsten stegen met €1.000, van €5.000 in 2007 naar €6.000 in 2008.

De andere bedrijfsopbrengsten en -kosten daalden met €5.000, van €6.000 in 2008 naar €1.000 in 2009.

#### ***Bedrijfsresultaat***

Als gevolg van het voorgaande steeg het verlies uit de operationele activiteiten vóór belastingen en netto financiële opbrengsten van €14,3 miljoen in 2007 naar €20,6 miljoen in 2008, en naar ongeveer €22,2 miljoen in 2009.

#### ***Financiële opbrengsten (netto)***

De financiële opbrengsten (netto) omvatten vooral interesten uit deposito's en schuldbewijzen met variabele en vaste rente. De financiële opbrengsten (netto) stegen met €3,6 miljoen, van €1,8 miljoen in 2007 naar €5,4 miljoen in 2008. De stijging was vooral te danken aan de gestegen opbrengsten uit deposito's van de opbrengsten van de beursintroductie van de Vennootschap in november 2007. De financiële opbrengsten (netto) daalden met €3,2 miljoen, van €5,4 miljoen in 2008 naar €2,2 miljoen in 2009. Deze daling was vooral te wijten aan lagere rentevoeten en een lagere kaspositie.

#### ***Verlies vóór belastingen***

Als gevolg van het voorgaande steeg het verlies vóór belastingen van €12,5 miljoen in 2007 naar €15,2 miljoen in 2008 en naar €20,0 miljoen in 2009.

#### ***Belastingen***

Aangezien de Vennootschap verliezen boekte in alle relevante perioden, had ze geen belastbaar inkomen, en ze betaalde dan ook geen belastingen.

#### ***Verlies over de periode***

Als gevolg van het voorgaande steeg het verlies van de Vennootschap van €12,5 miljoen in 2007 naar €15,2 miljoen in 2008 en naar €20,0 miljoen in 2009.

#### 10.4 Balansanalyse

In de volgende tabel worden geselecteerde balansgegevens van de Vennootschap gepresenteerd per 31 december 2007, 2008 en 2009.

##### Balansgegevens

	Per 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000)	
		(geauditeerd)	
Vaste activa . . . . .	4.277	5.001	3.505
Vlottende activa . . . . .	97.645	121.522	130.831
<b>Totaal activa . . . . .</b>	<b>101.922</b>	<b>126.523</b>	<b>134.336</b>
Eigen vermogen . . . . .	76.126	93.870	108.175
Langlopende verplichtingen . . . . .	—	3	61
Kortlopende verplichtingen . . . . .	25.796	32.650	26.100
<b>Totaal eigen vermogen en schulden . . . . .</b>	<b>101.922</b>	<b>126.523</b>	<b>134.336</b>

##### Activa

De activa van de Vennootschap omvatten het volgende:

	Jaar afgesloten op 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000)	
		(geauditeerd)	
Immateriële activa . . . . .	799	801	751
Vaste materiële activa . . . . .	3.478	4.200	2.754
Vlottende activa . . . . .	97.645	121.522	130.831
<b>Totaal activa . . . . .</b>	<b>101.922</b>	<b>126.523</b>	<b>134.336</b>

De immateriële activa van de Vennootschap omvatten een portefeuille van octrooien die worden afgeschreven over ongeveer 12 jaar, alsmede een technologielicentie die wordt afgeschreven over 18 jaar. De Vennootschap heeft geen andere octrooien geactiveerd en ze boekt al haar onderzoeks- en ontwikkelingsactiviteiten als kosten. De immateriële activa omvatten ook de softwarelicenties die voornamelijk verworven werden in de oop van de laatste jaren.

De vaste materiële activa van de Vennootschap omvatten de laboratorium- en kantooruitrusting van de Vennootschap. De Vennootschap bezit geen vastgoed. De stijging in vaste activa in de loop van de voorbije drie jaar heeft voornamelijk te maken met de stijging in uitrusting, doordat de Vennootschap de omvang van haar onderzoeksactiviteiten heeft uitgebreid.

De vlottende materiële activa van de Vennootschap bestaan voornamelijk uit handelsvorderingen, voor verkoop beschikbare financiële activa, geldmiddelen en kasequivalenten en andere kortetermijninvesteringen. De daling van €9,3 miljoen tussen 2007 en 2008 en de daling van €23,8 miljoen van 2008 naar 2009 houden voornamelijk verband met de daling in geldmiddelen en kasequivalenten en voor verkoop beschikbare financiële activa als gevolg van de gebruikelijke *burn rate* van de Vennootschap.

##### Schulden

De kortetermijnschulden van de Vennootschap hebben vooral te maken met uitgestelde opbrengsten uit samenwerkingsovereenkomsten en handelsschulden. De verschillen in uitgestelde opbrengsten over de drie jaar houden verband met de samenwerkingsovereenkomsten.

#### 10.5 Impact van de inflatie

De resultaten van de activiteiten van de Vennootschap voor de besproken perioden werden niet wezenlijk beïnvloed door de inflatie.

## 10.6 Liquiditeit en kapitaal

### Algemeen

De liquiditeitsvereisten van de Vennootschap hebben vooral te maken met de financiering van de onderzoeks- en ontwikkelingskosten, de algemene en administratieve kosten, de investeringskosten, licentiebetalen en werkkapitaalvereisten. In het verleden werd de Vennootschap gefinancierd uit aandelenkapitaal, waaronder *private equity* investeringen en de opbrengsten uit de beursintroductie van de Vennootschap, onderzoeks- en ontwikkelingscontracten met farmaceutische bedrijven en subsidies. Na het Aanbod en de aanwending van de opbrengsten zoals beschreven in “6 Aanwending van de opbrengsten”, worden de belangrijkste bronnen van financiering voor de Vennootschap naar verwachting beschikbare liquiditeiten en liquiditeiten uit de operationele activiteiten.

### Kasstroom

In de volgende tabel worden de gegevens van het kasstroomoverzicht van de Vennootschap uiteengezet voor de jaren afgesloten op 31 december 2007, 2008 en 2009.

	Jaar afgesloten op 31 december		
	2009	2008	2007
	(€'000) (geauditeerd)		
Netto kasstromen gegenereerd uit (gebruikt in)			
bedrijfsactiviteiten . . . . .	(19.911)	(9.583)	3.000
Netto kasstromen gegenereerd uit (gebruikt in)			
investeringsactiviteiten . . . . .	15.617	(69.031)	(2.005)
Netto kasstromen gegenereerd uit (gebruikt in)			
financieringsactiviteiten . . . . .	470	258	99.695

**De kasstroom uit bedrijfsactiviteiten** vertegenwoordigde een netto-instroom van €3,0 miljoen in 2007 en een netto-uitstroom van €9,6 miljoen in 2008. In tegenstelling tot 2007 werden de hogere bedrijfskosten in 2008 slechts gedeeltelijk gecompenseerd door de positieve impact van nieuwe samenwerkingsovereenkomsten op de opbrengsten en het werkkapitaal. De kasstroom uit bedrijfsactiviteiten vertegenwoordigde een netto-uitstroom van €19,9 miljoen in 2009, die voornamelijk was toe te schrijven aan hogere operationele kosten en, in mindere mate, normale schommelingen in het werkkapitaal.

**De kasstroom uit investeringsactiviteiten** vertegenwoordigde een netto-uitstroom van €2,0 miljoen in 2007, tegen een netto-uitstroom van €69,0 miljoen in 2008 en een netto-instroom van €15,6 miljoen in 2009. De wijzigingen weerspiegelden voornamelijk de gestegen investeringen in laboratorium- en kantooruitrusting tijdens de perioden en de waarderingen in voor verkoop beschikbare financiële activa. De netto-instroom van €15,6 miljoen houdt in ruime mate verband met het verstrijken van €16 miljoen aan schuldbewijzen met variabele en vaste rente. De voor verkoop beschikbare financiële activa omvatten €20 miljoen aan beleggingen in schuldbewijzen met variabele rente.

**De kasstroom uit financieringsactiviteiten** vertegenwoordigde een netto-instroom van €99,7 miljoen in 2007 en €0,3 miljoen in 2008. De daling is voornamelijk het gevolg van de €85 miljoen die werd ingezameld in het kader van de beursintroductie in 2007. De kasstroom uit financieringsactiviteiten in 2008 en de netto-instroom van €0,5 miljoen in 2009 hielden verband met de inkomsten van uitgeoefende Warrants.

### Schuldenlast

De Vennootschap heeft momenteel geen schuldenlast.

### Investerings

In de volgende tabel worden de investeringen van de Vennootschap uiteengezet voor de jaren afgesloten op 31 december 2007, 2008 en 2009.

	Jaar afgesloten op 31 december		
	2009	2008	2007
	(€'000) (geauditeerd)		
Immateriële activa . . . . .	198	229	11
Materiële activa . . . . .	1.684	3.305	1.994

De Vennootschap verwacht dat haar investeringen in 2010 zullen toenemen als gevolg van investeringen in laboratorium- en kantooruitrusting voor haar nieuwe faciliteiten in Gent.

#### 10.7 Contractuele verplichtingen en verbintenissen

In de volgende tabel wordt een samenvatting gegeven van de verplichtingen van de Vennootschap voor toekomstige kosten met betrekking tot langlopende schulden per 31 december 2009:

	Terugbetalingen binnen			Totaal
	1 jaar	2-5 jaar	5 jaar of meer	
			(€'000)	
Leningen . . . . .	—	—	—	—
Financiële leasing . . . . .	3	—	—	3
Operationele leasing . . . . .	1.606	762	—	2.368
<b>Totaal . . . . .</b>	<b>1.609</b>	<b>762</b>	<b>—</b>	<b>2.371</b>

#### 10.8 Opmerkingen over het renterisico, het kredietrisico en het wisselkoersrisico

De Vennootschap is slechts in beperkte mate blootgesteld aan het renterisico aangezien ze geen leningen heeft en ze slechts een klein bedrag aan huurschulden heeft. De Vennootschap is verder van mening dat haar kredietrisico, met betrekking tot de vorderingen, beperkt is aangezien deze vorderingen uitstaan bij grote, kredietwaardige organisaties.

Het wisselkoersrisico houdt verband met het risico dat de Vennootschap economische verliezen lijdt als gevolg van nadelige wijzigingen in de wisselkoersen. De Vennootschap kan onderworpen zijn aan het wisselkoersrisico aangezien sommige van haar onderzoeksovereenkomsten in buitenlandse valuta's kunnen zijn opgesteld (momenteel is alleen de overeenkomst met Pfizer opgesteld in Amerikaanse dollar), en aangezien ze haar laboratoriumuitrusting soms koopt in buitenlandse valuta's. De Vennootschap heeft geen valuta-indekkingsovereenkomsten aangegaan om haar blootstelling aan het wisselkoersrisico in te dekken.

#### 10.9 Belangrijke waarderingsregels en inschattingen

De opstelling van de jaarrekening van de Vennootschap vereist van het management dat het redelijke schattingen en veronderstellingen opstelt die van invloed zijn op de gerapporteerde bedragen van de activa en passiva zoals die op de verslagdatum worden weergegeven in de jaarrekening, en op de opbrengsten en kosten bekendgemaakt voor de periode waarover verslag wordt uitgebracht. Deze schattingen betreffen voornamelijk de reële waarde van financiële instrumenten, verliezen uit waardevermindering, vorderingen op uitgestelde belastingen en reserves voor oninbare schuldvorderingen, provisies voor vakantiegelden voor werknemers, evenals de gebruiksduur en restwaarde van uitrusting. Deze schattingen zijn onderworpen aan metingsonzekerheden. De werkelijke resultaten kunnen verschillen van de resultaten die worden gerapporteerd in deze jaarrekeningen, en kunnen ze beïnvloeden.

Op elke verslagdatum stelt de Vennootschap veronderstellingen en schattingen op met betrekking tot de impact die gebeurtenissen in het verleden hebben op de toekomst, die leiden tot boekhoudkundige schattingen, die momenteel een bijzonder beperkte impact hebben.

De Vennootschap heeft op de verslagdatum geen bronnen van inschattingsonzekerheden geïdentificeerd die kunnen leiden tot een aanzienlijk risico voor belangrijke aanpassingen in de jaarrekening in het volgende jaar.

#### *Boekwaarde van materiële vaste activa*

De Vennootschap maakt gebruik van interne en externe indicatoren voor bijzondere waardevermindering met betrekking tot haar materiële vaste activa. Het management is tot het besluit gekomen dat er geen bijzondere waardevermindering is opgetreden met betrekking tot de activa van de Vennootschap van 2007 tot 2009 en sinds 31 december 2009.

## 11 ACTIVITEITEN

### 11.1 Overzicht

Ablynx is een biofarmaceutische onderneming die zich toelegt op de ontdekking en ontwikkeling van Nanobodies, een nieuwe klasse van innovatieve therapeutische proteïnen die afgeleid zijn van natuurlijk voorkomende antilichamen. Nanobodies zijn gebaseerd op de kleinste functionele fragmenten van antilichamen “met uitsluitend zware ketens” die van nature voorkomen in de familie van de *Camelidae*, die kamelen en lama’s omvat. Deze stabiele antilichamen met uitsluitend zware ketens zijn tot op heden bij geen andere zoogdieren ontdekt.

#### De Nanobody-oplossing

De Vennootschap meent dat op Nanobody gebaseerde kandidaat-geneesmiddelen een concurrentievoordeel zullen bieden, aangezien zij de voordelen van conventionele monoklonale antilichamen (mAb’s) combineren met sommige van de welgekende eigenschappen van kleine molecule geneesmiddelen. Ablynx kan snel Nanobodies met een hoge affiniteit identificeren en produceren voor een breed scala van biologische doelwitten, vaak profiterend van het relatieve gemak waarmee multivalente en multispecifieke formatteringen kunnen worden gegenereerd. De Vennootschap meent dat Nanobodies dankzij de combinatie van hun grote affiniteit en specificiteit en hun bijkomende eigenschappen, zoals kleine omvang, formaatflexibiliteit, potentieel voor een verlengde halfwaardetijd, grote stabiliteit en makkelijke produceerbaarheid, aantrekkelijke kandidaat-geneesmiddelen zijn met potentiële toepassingen in belangrijke therapeutische domeinen, zoals cardiovasculaire ziektes, ontstekingen, musculoskeletale indicaties, oncologie en neurologie. De inherente stabiliteit van Nanobodies maakt alternatieve toedieningsroutes mogelijk waarvoor geen injectie met een naald vereist is, zoals orale, inhalatoire en transdermale toediening, wat hun toepassingspotentieel en marktopportunities vergroot.

Tot op heden zijn er Nanobodies aangemaakt tegen meer dan 190 proteïnedoelwitten, waaronder enkele complexe doelwitten en klassen van doelwitten (zoals GPCR’s, ionenkanalen en virussen)<sup>(i)</sup>, waarvan er vele zijn die moeilijk met mAb’s kunnen worden benaderd. Daarnaast zijn er momenteel positieve *in vivo* effectiviteitsgegevens aangetoond in 28 dierlijke ziektemodellen. De Vennootschap gelooft dat haar technologieplatform goed gevalideerd is, aangezien dit het voorwerp uitmaakt van meer dan 210 collegiaal getoetste wetenschappelijke publicaties. Ablynx wil haar technologieplatform ten volle benutten om een gevarieerde, brede portefeuille van therapeutische Nanobodies te ontwikkelen en om op Nanobody gebaseerde technologieën van de volgende generatie te verkennen.

#### Portefeuille van Nanobody-producten

Vier Nanobody-programma’s bevinden zich momenteel in de klinische fase - drie programma’s die volledig eigendom zijn van Ablynx en een vierde in samenwerking met Pfizer. De twee verst gevorderde ontwikkelingsprogramma’s van de Vennootschap (ALX-0081 en ALX-0681) richten zich beide op een bloedproteïne, vWF genaamd, die een belangrijke rol speelt in de trombotische cascade. Het *lead* Nanobody-product is ALX-0081, dat intraveneus wordt toegediend en dat onlangs gestart is in Fase II klinische studies. Ablynx meent dat ALX-0081 waardevol kan zijn voor verscheidene therapeutische indicaties, waaronder acuut coronair syndroom (ACS), dat een percutane coronaire interventie (PCI) vereist, en beroerte. De huidige Fase II studie voor ALX-0081 is een directe rechtstreeks vergelijkende studie met ReoPro bij patiënten die een PCI-procedure ondergaan. Er wordt verwacht dat de recrutering van patiënten voltooid zal zijn tegen het vierde kwartaal van 2010 en gegevens over het primaire eindpunt van het klinische bloedingsrisico worden verwacht in het vierde kwartaal van 2010 of het eerste kwartaal van 2011. Het is waarschijnlijk dat de Vennootschap ALX-0081 niet alleen verder zal ontwikkelen dan Fase II klinische studies vanwege de omvang en de kosten van Fase III studies die wellicht vereist zullen zijn (zie ook de criteria beschreven in “11.2 Activiteiten — De strategie van Ablynx”). De Vennootschap bevindt zich momenteel in een vroeg stadium van besprekingen met verschillende potentiële samenwerkingspartners. De Vennootschap evalueert eveneens de potentiële impact van een partnerprogramma voor ALX-0081 op haar strategie voor ALX-0681, waarbij gebruik wordt gemaakt van

(i) Momenteel zijn er geen goedgekeurde geneesmiddelen op basis van antilichamen die zich richten op GPCRs en ionenkanalen, terwijl er meer dan 400 goedgekeurde kleine molecule geneesmiddelen zijn die zich richten op GPCRs (waarvan de top 20 best verkopende geneesmiddelen meer dan US\$69,0 miljard omzet genereerden in 2008) en meer dan 50 goedgekeurde kleine molecule geneesmiddelen die zich richten op ionenkanalen (waarvan de top 20 best verkopende geneesmiddelen meer dan US\$16,5 miljard omzet in 2008 genereerden). (Bron: Thomson Pharma, [www.thomson-pharma.com](http://www.thomson-pharma.com))<sup>(1)</sup>



hetzelfde Nanobody als ALX-0081, maar dat subcutaan wordt toegediend. ALX-0681 wordt aanvankelijk ontwikkeld om de weesziekte<sup>(i)</sup> TTP te behandelen, die volgens de Vennootschap een aanzienlijke onbeantwoorde medische behoefte vertegenwoordigt. Een Fase I studie van ALX-0681 werd in 2009 met succes voltooid en na bijzondere protocollaire assistentiebesprekingen met zowel de Europese als de Amerikaanse bevoegde gezondheidsinstanties en op voorwaarde dat de bevoegde gezondheidsinstanties goedkeuring geven, wordt verwacht dat er een Fase II studie van start zal gaan in het tweede of derde kwartaal van 2010. Als de Fase II-gegevens voor ALX-0681 overtuigende aanwijzingen verlenen voor het potentiële klinische voordeel van ALX-0681, dan zouden die gegevens volgens de Vennootschap kunnen worden gebruikt om onmiddellijk de registratie aan te vragen, en in dat geval zou ALX-0681 tegen 2014 op de markt kunnen worden gebracht. Het derde klinische programma van Ablynx (ALX-0141) is gebaseerd op een Nanobody-product dat zich richt tegen het Ligand voor de Receptor Activator van de Nucleaire Factor kappa B (RANKL). Dit is een belangrijk potentieel doelwit in de beheersing van botverlies en erosie bij ziektes als osteoporose, kanker en reumatoïde artritis (RA). De Fase I studies voor ALX-0141 bij postmenopauzale vrouwen zijn eind 2009 van start gegaan en initiële data over de primaire eindpunten van veiligheid en tolerantie, samen met botgerelateerde biomarkergegevens worden verwacht in het derde kwartaal van 2010. Door de verwachte omvang en de kosten van Fase III studies heeft de Vennootschap momenteel de intentie om na Fase II een partner bij het programma te betrekken. Dit is een interessante markt. Naar verwachting wordt het eerste mAb tegen RANKL, denosumab (Prolia®), ontwikkeld door Amgen<sup>(2)</sup>, goedgekeurd in 2010 en sommige analisten voorspellen een piekomezet voor dit product van meer dan US\$4 miljard.<sup>(3)</sup>

De Vennootschap bevindt zich momenteel in het preklinische stadium van de ontwikkeling van een Nanobody (ALX-0061) voor de behandeling van auto-immun- en ontstekingsziekten. Het *Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD) voor ALX-0061 zal naar verwachting eind 2010 worden ingediend en een eerste Fase I/II klinische studie is gepland voor het begin van 2011. Door de uiteindelijke verwachte omvang en kosten van de Fase III studies verwacht de Vennootschap momenteel dat zij een partner zal zoeken alvorens dat stadium van klinische ontwikkeling wordt bereikt.

De Vennootschap bevindt zich momenteel ook in het preklinische stadium van de ontwikkeling van een Nanobody (ALX-0651) voor de mobilisatie van stamcellen in de behandeling van kwaadaardige tumoren. Het IMPD voor ALX-0651 zal naar verwachting in de tweede helft van 2011 worden ingediend en een eerste Fase I/II klinische studie zal naar verwachting daarna van start gaan. In deze fase heeft de Vennootschap nog niet bepaald hoe lang zij het programma volledig in eigendom zal houden.

### **Samenwerkingsakkoorden en partnerships**

Ablynx heeft samenwerkingsovereenkomsten gesloten, zowel in een vroege onderzoeksfase als later in de preklinische ontwikkeling. In de toekomst zal de Vennootschap voor het grootste deel van haar intern gehouden programma's een partner zoeken wanneer er grote en dure klinische studies vereist zouden zijn.

De huidige belangrijke wetenschappelijke en commerciële samenwerkingsovereenkomsten van Ablynx omvatten die met BI, Pfizer (voorheen Wyeth Pharmaceuticals), Merck Serono en Novartis. De theoretische waarde van de overeenkomst zoals overeengekomen tussen de partijen (nl. het geschatte maximum), zonder royalty's, van de belangrijkste samenwerkingsakkoorden is als volgt: Overeenkomst met BI voor Alzheimer (€206 miljoen); Strategische Alliantieovereenkomst met BI (€1,3 miljard); Overeenkomst met Pfizer (US\$212,5 miljoen); Overeenkomst met Merck Serono (€325 miljoen; in de veronderstelling dat de omvorming naar een klassieke royalty en mijlpaal overeenkomst plaatsvindt op het laatst mogelijke ogenblik wanneer de Vennootschap dergelijke optie kan uitoefenen). Zie "11.7 Activiteiten — Samenwerkingsakkoorden en partnerships" voor meer informatie.

Met uitzondering van de overeenkomst met Merck Serono ontvangt Ablynx bij dergelijke overeenkomsten normaliter gedurende een periode van jaren één of meer van de volgende betalingen: betalingen bij het afsluiten van contracten; FTE-gerelateerde betalingen; betalingen voor de verwezenlijking van technische mijlpalen (bijv. bij de start van Fase I, Fase II en Fase III klinische studies of marktgoedkeuring) en royaltybetalingen op toekomstige productverkoppen. In ruil daarvoor geeft Ablynx bepaalde intellectuele eigendomsrechten in licentie aan de partners of draagt deze over. Daarnaast brengt Ablynx meestal ook wetenschappelijke ondersteuning, middelen en expertise in.

De overeenkomst met Merck Serono, die in 2008 werd afgesloten, is anders. Nadat Ablynx een initiële betaling bij het afsluiten van contracten van €10 miljoen ontving van Merck Serono, deelt Ablynx in gelijke

---

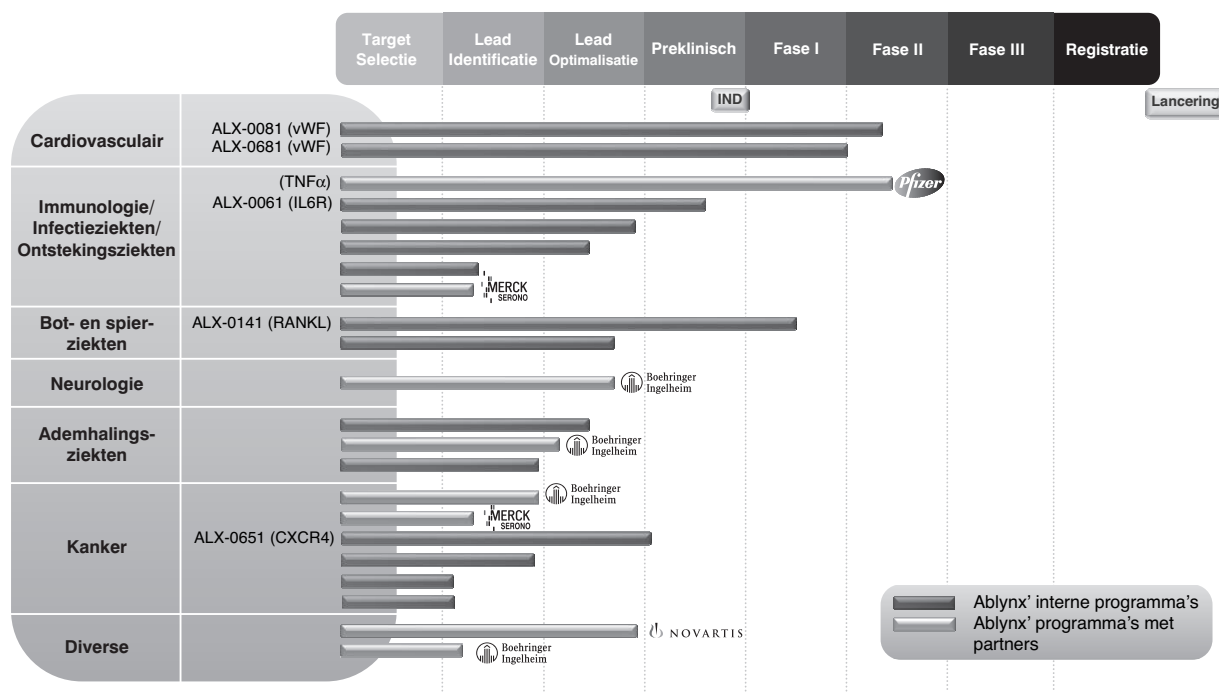
(i) Een weesziekte is een zeldzame medische aandoening.

mate in de kosten voor onderzoek en ontwikkeling voor de twee programma's, en zal Ablynx ook in gelijke mate delen in enige resulterende winst, hoewel er opties bestaan om deze overeenkomst om te zetten naar een klassieke overeenkomst met mijlpaalbetalingen en royalty's als Ablynx niet langer kosten wenst te dragen. Ablynx zal het potentieel van nieuwe samenwerkingsovereenkomsten blijven onderzoeken, over het algemeen met een voorkeur voor samenwerkingen met bestaande partners en met een toegenomen vastberadenheid om programma's te behouden tot ze klinisch gevalideerd zijn en gunstigere commerciële voorwaarden te kunnen afdwingen, indien Ablynx zou beslissen om er een partner bij te betrekken. Ablynx zal zelfs overwegen om bepaalde op Nanobody gebaseerde producten zelf te commercialiseren indien ze van mening is dat de vereiste kosten en middelen zich binnen haar mogelijkheden bevinden.

Het *lead* partnerprogramma van Ablynx is gericht op Nanobodies tegen TNF $\alpha$ . Het werd in 2006 in het preklinische stadium in licentie gegeven aan Pfizer, in een overeenkomst met een potentiële waarde van ongeveer US\$212,5 miljoen aan mijlpaalbetalingen en royalty's. Pfizer voltooide de Fase I studies voor dit programma in de zomer van 2009, en begon de Fase II studies bij patiënten met reumatoïde artritis in september 2009, waarbij verwacht wordt dat de studies in het derde of vierde kwartaal van 2010 worden voltooid. De Vennootschap meent dat dit product ten vroegste marktgoedkeuring kan krijgen in 2013 en zou aldus het eerste Nanobody geneesmiddel kunnen zijn op de markt. De markt voor anti-TNF $\alpha$  inhibitoren was in 2008 goed voor US\$16,9 miljard<sup>(4)</sup>. Nu Pfizer momenteel ook deelt in de omzet van US\$6,4 miljard voor de commercieel verkrijgbare biologische anti-TNF $\alpha$  inhibitor etanercept (Enbrel®)<sup>(5)</sup>, eveneens door Amgen en Takeda op de markt gebracht, die in 2012 zijn octrooibescherming verliest, meent de Vennootschap dat zij over een partner beschikt met de expertise, de middelen en de motivatie om dit programma snel en succesvol op de markt te brengen.

### Pijplijn van Nanobody-producten

De huidige onderzoeks- en ontwikkelingspijplijn van de Vennootschap omvat op Nanobodies gebaseerde producten in een waaier van verschillende voortgangsstadia voor de volgende ziekte-indicaties:



### Intellectuele eigendom

De Vennootschap heeft een uitgebreide octrooiopositie op het gebied van Nanobodies voor toepassingen in de gezondheidszorg. De Vennootschap bezit exclusieve rechten op meer dan 450 octrooiaanvragen en toegekende octrooien in meer dan 130 octrooigroepen wereldwijd, met inbegrip van de Hamers-octrooien voor de basisstructuur, de samenstelling, de bereiding en het gebruik van Nanobodies. De Hamers-octrooien zijn toegekend of in behandeling in belangrijke gebieden zoals de Verenigde Staten, Europa en Japan. Dankzij haar exclusieve octrooirechten is Ablynx de enige onderneming ter wereld die de intellectuele eigendomsrechten bezit die nodig zijn voor de wereldwijde commercialisering van op Nanobodies gebaseerde producten in de gezondheidszorg. Sinds 2006 dient de Vennootschap

octrooiaanvragen in voor doelwitten en klassen van doelwitten, en bijgevolg houdt de Vennootschap momenteel meer dan 20 octrooigroepen die in brede mate Nanobodies en andere bindende enkel-domein proteïnen tegen dergelijke klassen van doelwitten dekken. Deze octrooiaanvragen verlengen het oorspronkelijke concept van de Hamers-octrooien voor deze specifieke doelwitten en klassen van doelwitten tot ver na de verwachte vervaldatum (de vervaldatum beginnen in 2013 in Europa en in 2015 in de Verenigde Staten) voor de oorspronkelijke Hamers-octrooien. De octrooien van de Vennootschap dekken eveneens al haar interne programma's en partnerprogramma's. Bovendien dient Ablynx octrooiaanvragen in voor zaken als nieuwe toedieningsroutes, formuleringen, en beschermt ze knowhow zoals immunisatiestrategieën via vertrouwelijkheidsprocedures.

### **Financiering, faciliteiten en mensen**

Tot op heden heeft de Vennootschap €156,4 miljoen kapitaalfinanciering opgehaald, inclusief de uitoefening van warrants. Ze heeft vestigingen voor onderzoek en ontwikkeling in Gent (België) en Porto (Portugal). Op 31 december 2009 telde ze meer dan 230 werknemers. 37% van de personeelsleden bezit een doctoraat.

### **Vooruitgang sinds de beursintroductie**

Sinds de beursintroductie in november 2007 is het managementteam van Ablynx aangevuld met de komst van een nieuwe Chief Scientific Officer, Debbie Law. De globale ervaring, de expertise en de inzet van het managementteam zijn duidelijk gebleken uit de verwezenlijking van alle belangrijke mijlpalen. De productpijplijn is zowel in de breedte als in de diepte versterkt, en met vier Nanobody-programma's die zich nu in de klinische fase bevinden, meent de Vennootschap dat het risico van ernstige generische Nanobody-gerelateerde veiligheidskwesties is verlaagd. De Vennootschap is blijven investeren in de ontwikkeling van het Nanobody-platform en heeft de unieke aard van de technologie aangetoond door Nanobodies op alternatieve wijzen toe te dienen (bijv. via de longen en naaldvrij), door Nanobodies te genereren met functionele activiteit voor "moeilijke" doelwitten zoals GPCR's en ionenkanalen en een snelle en efficiënte *scale-up* om klinisch studiemateriaal te produceren. Daar de Vennootschap momenteel meer dan 25 programma's in de pijplijn heeft (in vergelijking met 13 ten tijde van de IPO), waaronder vier producten in klinische ontwikkeling (in vergelijking met één ten tijde van de IPO), is de Vennootschap van mening dat zij geëvolueerd is van een platformonderneming in het beginstadium naar een organisatie in het stadium van klinische ontwikkeling met een meer evenwichtig risicoprofiel, die over duidelijke succesmogelijkheden beschikt in zowel klinisch gevalideerde als nieuwe klassen van doelwitten voor een waaier van indicaties.

## **11.2 De strategie van Ablynx**

Ablynx wil op Nanobodies gebaseerde geneesmiddelen voor een reeks belangrijke menselijke ziektes ontdekken, ontwikkelen en op de markt brengen. De belangrijkste elementen van de strategie van de Vennootschap worden hieronder beschreven.

- ***Blijven voortbouwen op de voordelen van de Nanobody-technologie van de Vennootschap om snel potentiële kandidaat-geneesmiddelen in een waaier van therapeutische domeinen te identificeren.*** De technologie van de Vennootschap maakt het mogelijk om snel een groot aantal nieuwe *lead* kandidaten te ontdekken, wat de ontdekking van succesvolle geneesmiddelen waarschijnlijker maakt en wat de gevolgen van de natuurlijke uitval van de pijplijn beperkt. De Vennootschap is niet van plan om zich op korte tot middellange termijn te richten op een specifiek therapeutisch domein. De selectie van haar programma's is voornamelijk gebaseerd op: een evaluatie van de specifieke voordelen van Nanobodies voor een gegeven indicatie, vergeleken met andere benaderingen; het niveau van de klinische validatie voor een gegeven doelwit; intellectuele eigendomsposities; het concurrentielandschap en de globale commerciële opportuniteiten. Ablynx streeft ernaar een portefeuille van Nanobodies met een evenwichtig risicoprofiel te ontwikkelen voor zowel klinisch gevalideerde als nieuwe doelwitten.
- ***Snel proof-of-concept in het klinische stadium aantonen voor de op Nanobodies gebaseerde producten van Ablynx, zowel zelfstandig als met partners.*** Er bevinden zich momenteel vier Nanobody-programma's in klinische studies. De twee verst gevorderde klinische programma's van de Vennootschap zijn gericht tegen vWF, met toepassingen in het therapeutische domein van cardiovasculaire/tromboseaandoeningen, en beide zijn nog steeds 100% eigendom van Ablynx. Voor de *lead* kandidaat, ALX-0081, is in september 2009 een Fase II klinische studie gestart voor patiënten die een

PCI-procedure ondergaan. Gegevens over het primaire eindpunt worden verwacht in het vierde kwartaal van 2010 of het eerste kwartaal van 2011. Het tweede product van de Vennootschap tegen vWF, ALX-0681, is hetzelfde Nanobody als ALX-0081, maar wordt subcutaan toegediend in plaats van intraveneus, en richt zich op de weesziekte TTP. Er wordt verwacht dat er in het tweede of derde kwartaal van 2010 een Fase II studie voor ALX-0681 van start zal gaan. Pfizer (voorheen Wyeth Pharmaceuticals) heeft een snelle vooruitgang geboekt in het anti-TNF $\alpha$  Nanobody-programma waarvoor het in het preklinische ontwikkelingsstadium in 2006 een licentie van Ablynx verkreeg. Dit programma is in september 2009 gestart met Fase II studies voor reumatoïde artritis en data over het primaire eindpunt zou beschikbaar moeten zijn in het derde of vierde kwartaal van 2010. In december 2009 is er een Fase I studie gestart voor een Nanobody-product tegen RANKL (ALX-0141) voor osteoporose, dat eveneens nog steeds voor 100% eigendom is van Ablynx.

- ***De marktopportunities voor Nanobody-programma's van de Vennootschap maximaliseren, met partners of zelfstandig.*** De Vennootschap zal voor het grootste deel van haar intern gehouden programma's een partner zoeken wanneer er grote en dure klinische studies vereist zijn. Waar mogelijk heeft Ablynx echter de intentie om de rechten te behouden voor producten tegen weesziekten, voor bepaalde nicheproducten en in geselecteerde geografische markten, indien zij meent dat ze met eigen middelen producten kan ontwikkelen en/of selectief kan commercialiseren. Een voorbeeld hiervan is de ontwikkeling en de commercialisering van ALX-0681 voor de weesziekte TTP. De Vennootschap is momenteel van mening dat een volledig geïntegreerde strategie van ontwikkeling tot en met de commercialisering in dit specifieke geval het grootste rendementspotentieel biedt. Anderzijds heeft de Vennootschap, door de extreem grote en complexe marktopportunities van anti-TNF $\alpha$  Nanobodies (de wereldwijde omzet van anti-TNF $\alpha$  inhibitoren bedroeg US\$16,9 miljard in 2008)<sup>(4)</sup>, in 2006 beslist om haar preklinische programma in licentie te geven aan Pfizer (voorheen Wyeth Pharmaceuticals). De Vennootschap is van oordeel dat de vooruitgang die sinds 2006 door Pfizer is geboekt, heeft bevestigd dat dit een goed voorbeeld is van een geval waar de partnerroute het potentieel heeft om voor Ablynx de meest waardevolle strategie te zijn.

De Vennootschap meent dat het hebben van een klein aantal selecte, toegewijde partners haar voorkeursbenadering voor de toekomst zal blijven. Voor haar interne programma's zal de Vennootschap geval per geval evalueren of er voor dergelijke programma's een partner wordt gezocht en zo ja, in welk stadium van het klinische ontwikkelingsproces. De Vennootschap zal rekening houden met factoren zoals de verwachte verdere kosten en de complexiteit van het klinische ontwikkelingsprogramma, en de verwachte aard en omvang van de verkoop- en marketinginspanningen die vereist zijn om de desbetreffende marktopportunities na te streven.

Ablynx beheert zorgvuldig het aantal samenwerkingsprogramma's waarbij zij op elk ogenblik betrokken is. Ook heeft zij het toepassingsgebied beperkt van haar samenwerkingsovereenkomsten door rechten te verlenen voor specifieke biologische doelwitten, eerder dan voor brede indicaties. De Vennootschap streeft ernaar om het voordeel uit deze partnerships te maximaliseren, terwijl ze haar vermogen behoudt om de nodige middelen en aandacht te blijven investeren in haar eigen ontdekkings- en ontwikkelingsactiviteiten.

- ***Het potentieel van Nanobodies in gebieden waar zij specifieke voordelen bieden snel verkennen en ontwikkelen, en investeren in de verdere vooruitgang van het technologieplatform in termen van prestaties, toepasbaarheid en omvang.*** Door de uitzonderlijke stabiliteit en oplosbaarheid van Nanobodies kunnen zij op andere wijzen worden geformuleerd en kunnen ze op andere wijzen worden toegediend dan via injectie, zoals via de longen, via naaldloze injectie, oraal en mogelijk ook op andere wijzen. De Vennootschap streeft ernaar om Nanobody-producten snel in het klinische stadium te brengen via alternatieve toedieningstechnologieën, waarbij het eerste IMPD voor een dergelijk product verwacht wordt in 2011. Aangezien Nanobodies over het vermogen beschikken om zich te binden aan minder toegankelijke epitopen, kunnen zij bovendien meer klassen van eiwitten benaderen. Het eerste Nanobody-product tegen een GPCR zou ook in 2011 in klinische fase kunnen zijn. Ablynx heeft zijn eigen technologie voor de verlenging van de halfwaardetijd, NExpedite genoemd, en zal hierin blijven investeren om de toepasbaarheid en de prestaties van de technologie uit te breiden. Voorts zal de Vennootschap nieuwe gebieden verkennen om de productiviteit van het ontdekkingsproces voor Nanobodies te verhogen, alsmede het concept van Nanobodies van de volgende generaties. Op basis van de momenteel (en mogelijk in de toekomst) aangetoonde voordelen van Nanobodies, is de Vennootschap van mening dat het Nanobody-platform de technologie bij uitstek zou kunnen zijn voor een ruime waaier van therapeutische indicaties.

- **De eigen Nanobody-technologie en intellectuele eigendomspositie van Ablynx onderhouden en uitbreiden.** Ablynx bezit rechten in het domein van gezondheidstoepassingen op octrooien en octrooiaanvragen in de Verenigde Staten, Europa, Japan en andere gebieden die de basisstructuur, de samenstelling, de bereiding en het gebruik van Nanobodies beschrijven. Ook beschikt de Vennootschap over uitgebreide intellectuele eigendomsrechten in verband met haar ontwikkelingsprogramma's en de resulterende producten. Ablynx wil actief haar eigendomspositie beschermen en zal nieuwe octrooien voor producten, doelwitten en technologieën blijven aanvragen wanneer dat gepast is. Ablynx heeft meerdere octrooiaanvragen ingediend voor klassen van doelwitten en voor afzonderlijke doelwitten. Deze omvatten complexe doelwitten zoals GPCR's, ionenkanalen en virussen, waarvan er veel zijn die moeilijk met klassieke mAb's kunnen worden benaderd. De Vennootschap heeft eveneens verschillende octrooiaanvragen ingediend voor alternatieve toedieningsvormen voor Nanobodies (nl. andere toedieningsvormen dan injectie). Om haar technologieplatform beter te ontwikkelen en haar intellectuele eigendomsportefeuille uit te breiden, heeft de Vennootschap samenwerkings- en uitbestedingsprogramma's met verscheidene universiteitslaboratoria en behoudt zij de rechten op alle intellectuele eigendomsrechten die in deze programma's worden ontwikkeld. Voor een beschrijving van de intellectuele eigendomsrechten van de Vennootschap, zie "11.9 Activiteiten — Intellectuele eigendom". Voor een beschrijving van hangende of dreigende rechtsgeschillen hierover, inclusief oppositieprocedures die door de Vennootschap zijn ingediend tegen een aantal octrooien die zijn toegekend aan Domantis Ltd. (met inbegrip van de wezenlijke nadelige gevolgen die deze kunnen hebben op de momenteel door de Vennootschap voorziene tijdslijnen voor bepaalde ontwikkelingsprogramma's), een succesvolle oppositieprocedure in februari 2010 tegen het Europese octrooi EP 1 517 921 dat oorspronkelijk was toegekend aan Domantis Ltd. in 2006 en dat betrekking had op één specifieke techniek voor de verlenging van de halfwaardetijd van enkelvoudige variabele domeinen van immunoglobuline, en de royalty's voor een percentage van een laag enkelvoudig cijfer die door de Vennootschap moet worden betaald aan Domantis Ltd. op de eerste vijf Nanobody-producten die op de markt zullen worden gebracht, zie "11.13 Activiteiten — Rechtsgeschillen" en "11.9 Activiteiten — Intellectuele eigendom — Technologieën voor de bereiding van *leads* voor Nanobodies".

### 11.3 Geschiedenis en mijlpalen van de Vennootschap

Jaar	Mijlpaal
2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genereerde met succes Nanobodies met in-vitro functionele activiteit voor een ionenkanaal</li> <li>• Demonstreerde in-vivo functionele activiteit voor een Nanobody gericht tegen een GPCR, CXCR4, en bracht het programma vooruit naar preklinische ontwikkeling</li> <li>• Successvolle oppositie tegen Domantis haar Europees patent EP 1 517 921 betreffende de verlenging van de halfwaardetijd voor de Oppositieafdeling van het Europees Octrooibureau</li> <li>• Toekenning van een €1,2 miljoen subsidie voor de ontwikkeling van ALX-0061</li> </ul>
2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toonde met behulp van een biomarker <i>proof-of-concept</i> aan voor ALX-0081 in een Fase I open-labelstudie</li> <li>• Ontving drie mijlpaalbetalingen van BI voor een totaal van €9 miljoen in 2009</li> <li>• Startte een Fase I studie voor ALX-0141</li> <li>• Ontving een mijlpaalbetaling van US\$4 miljoen toen Pfizer Fase II startte met een anti-TNF<math>\alpha</math> Nanobody</li> <li>• Startte Fase II klinische studies voor ALX-0081</li> <li>• Rapporteerde positieve Fase I-resultaten voor ALX-0681</li> <li>• Verkreeg de status van weesgeneesmiddel voor het vWF-programma voor TTP van zowel de FDA en het EMEA</li> </ul>
2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Startte een Fase I studie voor ALX-0681</li> <li>• Ontving een mijlpaalbetaling van US\$3 miljoen toen Pfizer Fase I startte met een anti-TNF<math>\alpha</math> Nanobody</li> </ul>



Jaar	Mijlpaal
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sloot een overeenkomst af met Merck Serono voor gezamenlijk onderzoek en ontwikkeling met een vooruitbetaling van €10 miljoen</li> <li>Rapporteerde positieve Fase Ib-resultaten voor ALX-0081</li> </ul>
2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>Startte een Fase Ib studie bij patiënten voor ALX-0081</li> <li>Verzamelde meer dan €85 miljoen via een beursintroduktie op Euronext Brussels</li> <li>Sloot een samenwerkingsovereenkomst af met BI voor €1,3<sup>(b)</sup> miljard</li> <li>Startte de eerste klinische studie van een Nanobody (ALX-0081) en rapporteerde positieve Fase I-resultaten</li> <li>Kondigde een samenwerkingsovereenkomst met BI aan van €206<sup>(b)</sup> miljoen voor de ontwikkeling van een op Nanobodies gebaseerde behandeling voor de ziekte van Alzheimer<sup>(a)</sup></li> </ul>
2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sloot een licentieovereenkomst af van US\$212,5<sup>(b)</sup> miljoen met Pfizer voor anti-TNF<math>\alpha</math> Nanobodies</li> <li>Zamelde €40 miljoen in via een Series C-financiering</li> </ul>
2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ging een samenwerking aan met Novartis</li> </ul>
2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zamelde €25 miljoen in via een Series B-financiering</li> </ul>
2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zamelde €3 miljoen in via een tweede voltooiing van de Series A-financiering</li> </ul>
2001	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zamelde €2 miljoen in via een eerste voltooiing van de Series A-financiering</li> <li>Ablynx opgericht door VIB en Gimv NV (“Gimv”)</li> </ul>

#### 11.4 De Nanobody-oplossing

##### *Achtergrond*

De farmaceutische sector heeft zich aanvankelijk ontwikkeld door gebruik te maken van kleine synthetische organische moleculen met moleculaire gewichten van 300 tot 500 dalton. Verscheidene kenmerken van kleine moleculen maakten hun ruime toepassing voor een grote waaier van biologische doelwitten mogelijk, zoals het feit dat ze stabiel zijn, vaak oraal en via andere wegen kunnen toegediend worden en relatief gemakkelijk te vervaardigen zijn. De meerderheid van de farmaceutische producten die momenteel op de markt komen, zijn kleine moleculen. Het belangrijkste nadeel van kleine moleculen is dat zij zich vaak niet alleen aan het gewenste doelwit binden maar ook aan verschillende andere biologische doelwitten. Dit leidt tot ongewenste bijwerkingen en vereist een langdurige *lead*-optimalisatie om hun affiniteit en/of selectiviteit te verbeteren.

Door de beperkingen van geneesmiddelen op basis van kleine moleculen wordt gestreefd naar de ontwikkeling van andere soorten therapeutische moleculen. Als onderdeel van de natuurlijke verdediging tegen pathogenen en tumorcellen ontwikkelt het immuunsysteem van gewervelde dieren van nature moleculen die men antilichamen noemt. Ze zijn zeer specifiek en hebben een hoge affiniteit voor een specifiek doelwit. In de jaren zeventig ontwikkelde men een technologie om mAb's te produceren. Dit vormde voor de farmaceutische industrie de katalysator om de ontwikkeling van antilichamen als potentiële kandidaat-geneesmiddelen na te streven, als antwoord op de tekortkomingen van kleine moleculen. Sinds 1986, toen Orthocole-OKT3<sup>®</sup> werd goedgekeurd voor de behandeling van afstoting na transplantaties, vormen mAb's een groeiend segment van de farmaceutische industrie. Sindsdien zijn meer dan 20 mAb's goedgekeurd voor de behandeling van diverse ziektes, waaronder kanker, ontstekingen, auto-immuunziektes, infectieziektes, allergische astma, maculaire degeneratie, multiple sclerose, cardiovasculaire ziektes en afstoting na transplantatie. De omzetgroei van mAb's verloopt meer dan tien

(a) Volgens een overeenkomst met reMYND NV moet Ablynx reMYND 50% betalen van ontvangen inkomsten als het door reMYND geteste Nanobodies voor activiteit in dierenmodellen van de ziekte van Alzheimer voor ontwikkeling en commercialisering aan een derde partij in licentie geeft. Dienovereenkomstig, als BI een licentie wil voor ontwikkeling en commercialisering van die specifieke Nanobodies (wat volgens de Vennootschap bijzonder onwaarschijnlijk is), dan zou de Vennootschap reMYND 50% betalen van de inkomsten die zij van BI ontvangt als gevolg van een dergelijke licentieregeling.

(b) Theoretische waarde van de overeenkomst zoals overeengekomen door de partijen (nl. geschatte maximum), exclusief royalty's.



keer sneller dan die van kleine molecule geneesmiddelen, en er wordt verwacht dat mAb's tegen 2012 goed zullen zijn voor bijna 10% van de wereldwijde omzet van farmaceutische producten.<sup>(6)</sup> In 2008 bedroeg de omzet van mAb's US\$30 miljard, en er wordt een omzet van US\$50 miljard voorspeld voor 2013<sup>(7)</sup>. Het succes van de mAb's is te danken aan hun hoge affiniteit en specificiteit voor een gegeven biologisch doelwit, samen met het feit dat zij meestal niet de niet-doelwit gebonden bijwerkingen vertonen die bij kleine moleculen vaak optreden.

De onderstaande tabel geeft informatie over enkele van de commercieel meest succesvolle mAb's.

Geneesmiddel*	Indicatie**	Onderneming	Wereldwijde omzet 2008 (miljoen US\$)
Remicade®/infliximab	Ontstekingsziekte	Johnson & Johnson, Merck Serono	5.886
Rituxan®/MabThera®/ rituximab	Non-Hodgkin lymfoom	Roche, Biogen Idec	5.686
Avastin®/bevacizumab	Colorectale kanker	Roche	5.487
Herceptin®/trastuzumab	Borstkanker	Roche	4.717
Humira®/adalimumab	Ontstekingsziekte	Abbott Laboratories	4.521
Erbitux®/cetuximab	Kanker	Lilly, Bristol-Myers Squibb	1.580
Synagis®/palivizumab	Respiratoir syncytiaal virus	AstraZeneca	1.230

Bron: Thomson Pharma, 2009

\* Enbrel (etanercept) is niet in deze tabel opgenomen, omdat het een dimeer fusie-eiwit is, samengesteld uit het extracellulaire ligand bindende deel van de TNF $\alpha$ -receptor, gekoppeld aan het Fc-deel van menselijk IgG1.

\*\* Veel van deze geneesmiddelen zijn voor meervoudige indicaties goedgekeurd.

Ondanks hun grote commerciële succes hebben mAb's enige belangrijke beperkingen in vergelijking met kleine moleculen. Veel mAb's zijn groot (ongeveer 150.000 dalton), wat hun ontwikkeling voor bepaalde biologische doelwitten beperkt. Ze zijn ook relatief onstabiel, wat de toedieningsroutes meestal tot intraveneuze of subcutane injectie beperkt. mAb's zijn bovendien relatief moeilijk en duur om te vervaardigen. Door deze beperkingen is de vraag ontstaan naar de volgende generatie geneesmiddelen, die *idealiter* de voordelen van kleine moleculen combineert met de voordelen van mAb's.

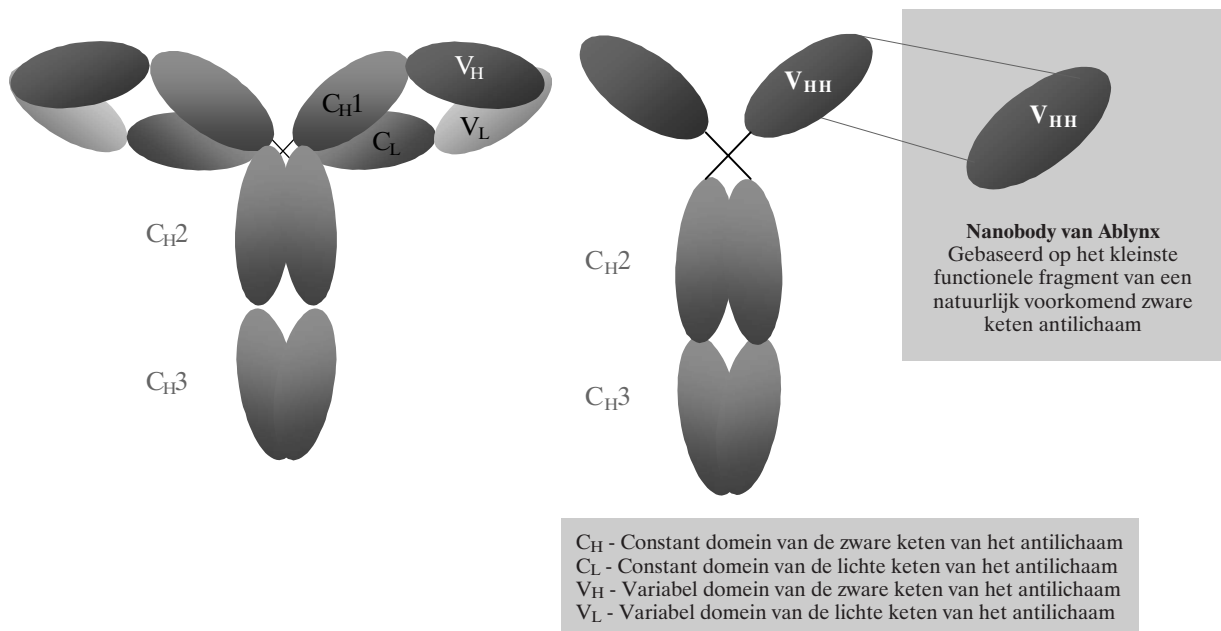
De afgelopen tien jaar wordt er steeds meer aandacht besteed aan alternatieve op eiwitten gebaseerde scaffolds die kunnen worden geëngineerd om over de specifieke bindende eigenschappen van mAb's te beschikken, in combinatie met de extra voordelen van hun kleine omvang, hun stabiliteit en het gemak waarmee ze kunnen worden vervaardigd. Er worden verschillende scaffoldformatteringen overwogen voor potentieel therapeutisch gebruik, waaronder Adnectins (Adnexus, nu eigendom van Bristol-Myers Squibb), DARPin's (Molecular Partners AG), Anticalins (Pieris AG) en Affibodies (Affibody AB). De eerste alternatieve scaffold (een geëngineerd Kunitz domein, Kalbitor® (ecallantide), ontwikkeld door Dyax Corp.), werd in 2009 goedgekeurd voor gebruik.

Een alternatief voor nieuwe, en bijgevolg relatief ongevalideerde formatteringen van eiwitscaffolds, is het gebruik van kleinere op immunoglobuline gebaseerde fragmenten als basis voor nieuwe geneesmiddelen. Twee Fab-fragmenten (ongeveer een derde van de omvang van een mAb van volledige lengte) zijn goedgekeurd - Lucentis® (ranibizumab), ontwikkeld door Genentech/Roche en Cimzia® (certolizumab pegol), ontwikkeld door UCB Pharma. Kleinere fragmenten van mAb's worden eveneens geëvalueerd op hun therapeutisch potentieel, zoals menselijke enkel-domein antilichamen (dAb's) (ontwikkeld door Domantis Ltd., nu eigendom van GlaxoSmithKline) die een gemuteerd menselijk bindingsdomein omvatten met ofwel zware ofwel lichte keten. Net zoals bij andere fragmenten van conventionele mAb's die van nature niet stabiel zijn, kan de ontwikkeling van dAb's als geneesmiddelen een hele uitdaging zijn door hun natuurlijke tendens om samen te klonteren.

Ablynx meent dat Nanobodies over het potentieel beschikken om een toonaangevend platform van therapeutische proteïnen van de volgende generatie te worden. Hun specificiteit en affiniteit is vergelijkbaar met mAb's en omdat ze afgeleid zijn van natuurlijk voorkomende enkel-domein bindingsstructuren hebben ze eveneens een aantal biofysische eigenschappen die hun bijzonder geschikt maakt voor de ontwikkeling van geneesmiddelen.

### 11.4.1 Beschrijving van Nanobodies

De basis van de Nanobody-technologie werd oorspronkelijk in 1992 aan de VUB gelegd. De ontdekking was gebaseerd op de vaststelling dat *Camelidae* (de familie die kamelen en lama's omvat), naast conventionele antilichamen ook antilichamen bezitten die geen lichte ketens bevatten maar die toch het volledige vermogen bezitten van conventionele antilichamen om antigenen te binden. In deze antilichamen met uitsluitend zware ketens gebeurt de binding van de antigenen via één enkel variabel domein ( $V_{HH}$ ) (waaruit Nanobodies worden afgeleid), het kleinste functionele fragment van een natuurlijk voorkomend antilichaam met zware keten.



De academische wereld en de farmasector hebben Nanobodies de afgelopen 18 jaar intensief bestudeerd, zoals blijkt uit de meer dan 210 collegiaal getoetste wetenschappelijke publicaties. Dit ondersteunt dan ook de overtuiging van de Vennootschap dat haar Nanobody-technologieplatform goed gevalideerd is.

### 11.4.2 Het Nanobody-technologieplatform

Ablynx beschikt over twee technologieën voor de snelle selectie van een ruim scala van krachtige Nanobodies voor de preklinische evaluatie. Naast de *faagdisplay* technologie, die nog steeds de meest gebruikte techniek in de sector is, heeft Ablynx een eigen ontdekkingsproces voor Nanobodies ontwikkeld dat zij Nanoclone heeft genoemd. Beide technologieën vereisen een initiële immunisatie van een lid van de familie van de *Camelidae* (Ablynx gebruikt hiervoor lama's) met het doelantigeen. Na ongeveer zes tot twaalf weken wordt er een kleine hoeveelheid weefsel van de geïmmuniseerde lama verzameld. Dit weefselstaal zal meestal al tientallen of honderden verschillende zware-keten antilichamen bevatten die met een hoge affiniteit specifiek zijn voor het doelantigeen. Men kan vervolgens zowel *faagdisplay* als Nanoclone gebruiken om voor het doelwit specifieke Nanobodies te selecteren.

In de *faagdisplay* methode maakt men expressiebanken van Nanobodies op basis van B-cellen die men uit het weefsel van de geïmmuniseerde lama's isoleert. Door middel van een herhaalde selectie en amplificatie isoleert men een enkel antigeen/doel bindend  $V_{HH}$  uit een verzameling van miljoenen verschillende  $V_{HH}$ -fragmenten. Deze benadering is bijzonder effectief voor de ontwikkeling van Nanobodies tegen antigenen die zich op het celoppervlak bevinden of integrale membraanantigenen.

Met haar eigen Nanoclone-technologie kan de Vennootschap antigeenspecifieke Nanobodies direct in het weefsel van geïmmuniseerde lama's identificeren. In dit proces worden B-cellen van geïmmuniseerde lama's met fluorescent gemerkte antigenen gekleurd en daarna door middel van flowcytometrie gesorteerd. Vervolgens wordt de genetische informatie die voor het Nanobody codeert uit het RNA van de B-celkloon geamplificeerd. Deze techniek vereist een gemerkt antigeen voor selectie en is bijgevolg geschikt voor de ontwikkeling van Nanobodies tegen oplosbare antigenen of extracellulaire domeinen van receptoren.

Het immunisatieproces dat Ablynx gebruikt, is voordelig ten opzichte van boven andere technologieën voor de isolatie van bindende proteïnen uit niet-geïmmuniseerde of synthetische bronnen, omdat het de *in vitro* engineering van affiniteit, potentie en stabiliteit overbodig kan maken. In de plaats daarvan wordt vertrouwd op de natuurlijke immuunreactie van de lama om stabiele en specifieke *binders* met hoge affiniteit te produceren.

De Vennootschap heeft Nanobodies geproduceerd tegen meer dan 100 biologische doelwitten en heeft *proof-of-concept* aangetoond in 12 dierlijke ziektemodellen. Externe medewerkers en andere academici hebben Nanobodies geproduceerd tegen meer dan 90 bijkomende biologische doelwitten en hebben *proof-of-concept* aangetoond in nog eens 16 dierlijke ziektemodellen.

De Vennootschap gebruikt zowel de *faagdisplay* als de Nanoclone-technologie en kan Nanobody-*leads* produceren die kunnen worden geformatteerd en die mogelijk het stadium van preklinische ontwikkeling betreden binnen de 18-24 maanden nadat voor het eerst begonnen wordt met het gebruik van een biologisch doelwit. Op basis van haar ervaring verwacht de Vennootschap dat zij ongeveer 44 maanden nodig zal hebben voor nieuwe, op Nanobody gebaseerde kandidaat-geneesmiddelen, vanaf de initiële ontdekking tot aan de indiening van een IMPD, hoewel zij voor haar eerste product (ALX-0081) al ongeveer 26 maanden na het begin van de selectiecampagne die tot de ontdekking leidde een IMPD kon indienen.

Dankzij hun structurele eigenschappen zijn Nanobodies geschikt voor de herkenning van een grote variëteit van antigenen, met inbegrip van doelwitten waarvoor mAb's succesvol zijn gebleken, zoals celoppervlakte antigenen, bepaalde transmembraanreceptoren en proteïnen, circulerende proteïnen of peptiden, virusmantel- en bacteriële adhesiemoleculen. Bovendien kunnen Nanobodies ook worden gegenereerd voor doelwitten waarmee mAb's het moeilijk hebben, zoals GPCR's, enzymen en ionenkanalen.

Het gebruik van het natuurlijke immuunsysteem van de lama geeft een snelle toegang tot Nanobody-*leads*. De Nanobody-technologie kan snel worden toegepast op een reeks doelwitten binnen een doelklasse, zodat de Vennootschap octrooien kan aanvragen voor groepen van eiwitfamilies zowel als voor individuele doelwitten. Zo heeft de Vennootschap Nanobodies gemaakt tegen de meeste momenteel bekende op het celoppervlak aanwezige moleculen die een rol spelen in de costimulatie van T-cellen door antigeen presenterende cellen. De Vennootschap heeft octrooiaanvragen ingediend voor de eiwitfamilie en voor de individuele doelwitten.

Om het risico van immunogeniciteit te beperken, humaniseert Ablynx haar Nanobodies systematisch. Dit is een eenvoudige procedure, aangezien Nanobodies al een relatief hoge sequentiehomologie met zwareketen variabele domeinen bij de mens vertonen, meestal tussen 80 en 90% wanneer men de *framework* regio's vergelijkt. Men kan in deze *framework* regio's bepaalde mutaties inbrengen zonder de gewenste structurele en functionele eigenschappen te verliezen die de Nanobodies kenmerken. Tot op heden heeft de Vennootschap 27 Nanobodies gehumaniseerd in een proces dat een sequentiehomologie van gemiddeld 91% oplevert in de *framework* regio's. Dit stemt overeen met een gemiddelde van slechts zes verschillen in de *framework* regio's, vergeleken met de algemeen aanvaarde immunoglobulinesequentie van de humane VH3-JH5-kiembaan. Commercieel succesvolle mAb's zoals Remicade®, Avastin of Humira hebben respectievelijk 19, 8 en 1 verschillen in hun zware-keten variabel domein *framework* regio's, vergeleken met de algemeen aanvaarde immunoglobulinesequentie van de humane VH3-JH5-kiembaan. Klinische studies met Nanobodies hebben bijkomende aanwijzingen opgeleverd van hun verwachte lage immunogene potentieel bij de mens.

Nanobody-sequenties van het wildtype kunnen ook verder worden geoptimaliseerd door aminozuren te vervangen, die vanuit een productiestandpunt minder wenselijk zijn.

Niet-geëngineerde Nanobodies hebben gewoonlijk een halfwaardetijd in plasma van uren veeleer dan van dagen. Afhankelijk van het doelwit en de ziekte-indicatie kan zo'n korte halfwaardetijd voordelig zijn, bijvoorbeeld zoals bij het Nanobody tegen vWF, ALX-0081. Voor chronische behandelingen kan een Nanobody met een langere halfwaardetijd echter verkiesbaar zijn. Hoewel er verschillende technologieën beschikbaar en door de Vennootschap gebruikt zijn om de halfwaardetijd van Nanobodies te verlengen, heeft Ablynx ook nieuwe technologieën voor de verlenging van de halfwaardetijd onderzocht en heeft ze NExpedite ontwikkeld. NExpedite houdt het gebruik in van kleine peptiden die aan menselijk serumalbumine binden. Deze bindingspeptiden worden afgeleid van Nanobody-sequenties (uit de complementariteitsbepalende regio's (CDR's) die verantwoordelijk zijn voor een specifieke binding met doelwitten). Ablynx meent dat NExpedite-peptiden over een aantal belangrijke kenmerken beschikken

voor het gebruik als een technologie voor de verlenging van de halfwaardetijd: hun kleine omvang heeft een beperkte impact op de globale omvang van het Nanobody-kandidaat-geneesmiddel; ook wordt niet verwacht dat ze een negatieve impact zullen hebben op de vervaardiging van Nanobody-producten die van de technologie gebruik zullen maken en er wordt verwacht dat ze over een relatief laag potentieel beschikken voor immunogeniciteit. Daarnaast, omdat aangetoond is dat serumalbumine zich opstapelt in tumoren en ontstoken gewrichten, kan de gerichtheid van Nanobodies op de plaatsen waar ziektes voorkomen door het gebruik van de NExpedite-technologie worden verbeterd. Door de genetische fusie van NExpedite-peptiden met Nanobodies is er bij niet-menselijke primaten een verlenging van de halfwaardetijd van meerdere dagen verkregen. De allometrische modellering van dergelijke gegevens suggereert dat er bij mensen mogelijk een halfwaardetijd kan worden bereikt die varieert van meerdere dagen tot weken. De Vennootschap blijft haar NExpedite-technologie ontwikkelen en optimaliseren.

De flexibiliteit van de formattering van Nanobodies kan op veel manieren benut worden. Zo kan men krachtige moleculen maken door multivalente Nanobodies te construeren (door de koppeling van twee of meer  $V_{HH}$ -domeinen die identieke epitopen binden) of door biparatope Nanobodies te construeren (door de koppeling van twee  $V_{HH}$ -domeinen die twee verschillende epitopen op hetzelfde antigeen binden). Daarnaast kunnen Nanobodies voor verschillende doelwitten aan elkaar worden gekoppeld om multispecifieke Nanobodies te produceren, die bijvoorbeeld kunnen worden toegepast bij complexe ziektes zoals kanker.

Nanobodies hebben biofysische eigenschappen, zoals bestendigheid tegen warmte, pH en enzymatisch knippen, die het potentieel bieden van andere toedieningswijzen dan louter via injectie. De Vennootschap heeft aangetoond dat Nanobodies hun functionaliteit kunnen behouden wanneer ze intrapulmonair (intranasaal of intratracheaal) en oraal worden toegediend in dierlijke modellen. Zo is bijvoorbeeld aangetoond dat Nanobodies tegen vogelgriep die in staat zijn om het virus *in vitro* te neutraliseren ook werkzaam zijn in een *in vivo* muismodel. In deze studies werden Nanobodies intratracheaal toegediend ofwel voorafgaand aan (profylactisch model) of na (therapeutisch model) belasting met het virus. Onder zowel de profylactische als de therapeutische omstandigheden bleek dat de aan de long toegediende Nanobodies werkzaam waren en de hoeveelheid virus in de longen konden verminderen. Verder werd aangetoond dat Nanobodies die aan de longen waren toegediend vervolgens konden worden aangetoond in de perifere bloedsomloop en dat zij hun werkzaamheid in de perifere bloedsomloop behielden. Deze resultaten geven aan dat Nanobodies die via de longen worden toegediend zowel een plaatselijke werking (in de longen) kunnen hebben alsook systemische werking (in de perifere bloedsomloop) die van waarde zou kunnen zijn voor het behandelen van ziekten zoals astma, waarbij de ziekte zowel een plaatselijke pathologie in de longen heeft als een systemische pathologie. Daarnaast zijn Nanobodies bij klinisch relevante hoeveelheden geformuleerd als vaste staafjes die in sommige apparaten voor naaldloze toediening worden gebruikt. Ablynx blijft bezig om nieuwe toedieningsroutes te onderzoeken, waaronder oral-naar-systemische toediening, toediening aan het oog en transdermale toediening.

#### 11.4.3 De voordelen van Nanobodies

Ablynx meent dat Nanobodies de voordelen van conventionele antilichamen combineren met veel van de gewenste kenmerken van op kleine moleculen gebaseerde geneesmiddelen. Net als conventionele antilichamen bezitten Nanobodies:

- een grote specificiteit en affiniteit voor veel verschillende soorten antigenen, waaronder veel therapeutische proteïnedoelwitten; en
- een lager potentieel voor bijwerkingen door hun uiterst selectieve binding.

Daarnaast bieden Nanobodies diverse voordelen in vergelijking met conventionele antilichamen, zoals:

- ze zijn klein (met moleculaire gewichten van 12.000 tot 15.000 dalton zijn ze ongeveer tien keer kleiner dan mAb's), waardoor ze beter in weefsel kunnen doordringen;
- dankzij de unieke structuur van hun antigeenbindende regio's (of CDR's), kunnen zij in moleculaire holtten en spleten dringen en zich met een breed gamma van proteïne-epitopen binden, zoals degenen die voorkomen in virussen, enzymen, hormonen, groeifactoren en receptoren. Nanobodies kunnen binden aan epitopen die conventionele antilichamen niet herkennen of niet kunnen bereiken, en hebben het potentieel om functionele activiteit te hebben tegen doelwitten zoals GPCR's en ionenkanalen waar tot op heden alleen kleine moleculen commercieel succesvol zijn geweest;

- ze hebben een hoge thermodynamische stabiliteit, chemische stabiliteit, een hoge oplosbaarheid, kunnen stabiel worden bewaard en zijn bestand tegen proteasen, of kunnen worden geëngineerd om al deze eigenschappen te bezitten. Dit kan leiden tot geneesmiddelen op proteïnebasis die zeer stabiel en lang houdbaar zijn, met een geringe neiging tot samenklontering en die het potentieel hebben om naast via injectie ook op andere wijzen te kunnen worden toegediend, zoals oraal, transdermaal, naaldloos, en pulmonair;
- het vermogen om  $V_{HH}$ -domeinen die op hetzelfde doelwit gericht zijn tot een enkel Nanobody-construct te combineren, om de doelmolecule beter te detecteren en te binden;
- het vermogen om constructen van twee of zelfs meer Nanobodies tegen meer dan een doelwit te vervaardigen, wat belangrijke mogelijkheden schept voor de behandeling van complexe ziektes;
- ze worden meestal snel uit het lichaam verwijderd, maar deze halfwaardetijd kan worden aangepast door middel van een reeks methoden die een circulerende halfwaardetijd van uren tot weken opleveren. Bijgevolg variëren de therapeutische opties voor Nanobodies van acute tot chronische indicaties. Zo blijken met polyethyleenglycol verbonden Nanobodies en Nanobodies met anti-albuminedomeinen bij niet-menselijke primaten een halfwaardetijd van negen tot tien dagen te hebben, wat op een potentiële halfwaardetijd van twee tot drie weken bij de mens kan wijzen; en
- ze kunnen relatief eenvoudig worden vervaardigd in micro-organismen tegen een relatief lage kostprijs in vergelijking met conventionele mAb's die doorgaans in cellen van zoogdieren worden vervaardigd.

## 11.5 De portefeuille van Nanobody-producten

Ablynx ontwikkelt een aantal therapeutische kandidaat-geneesmiddelen, zowel alleen als in samenwerking met farmaceutische partners. De Nanobody-kandidaat-geneesmiddelen richten zich tegen belangrijke acute en chronische ziektes in een ruime waaier van indicaties, zoals cardiovasculaire aandoeningen, ontstekingsziektes, musculoskeletale aandoeningen en oncologie, en halen in elk van deze gevallen voordeel uit bepaalde bijzondere kenmerken van Nanobodies.

### 11.5.1 Trombose: Programma's tegen von Willebrand Factor (vWF): ALX-0081 en ALX-0681

vWF is een proteïne die in het bloed voorkomt en die werkt in een zeer vroeg stadium van de stollingscascade, namelijk de plaatjesadhesie, en bijgevolg een potentieel doelwit tegen trombose vormt bij cardiovasculaire ziektes. Dit zelfde eiwit is eveneens betrokken bij een zeldzame ziekte die trombotische trombocytopenische purpura (TTP) heet, waarbij bijzonder grote vWF (ULvWF)-multimeren aanwezig zijn in het bloed van patiënten, wat leidt tot de vorming van stolsels en een mogelijk levensbedreigende pathologie. De Vennootschap heeft Nanobodies tegen vWF geproduceerd en ontwikkelt ze voor zowel acuut coronair syndroom (ACS) als TTP-indicaties, aanvankelijk met behulp van respectievelijk intraveneuze en subcutane toedieningswijzen.

#### 11.5.1.1 ALX-0081: Arteriële trombose

ALX-0081 is het *lead* kandidaat-geneesmiddel van Ablynx, gericht tegen vWF en ontwikkeld voor intraveneuze toediening. Voor ALX-0081 zijn er in september 2009 Fase II klinische studies gestart.

#### *Beschrijving van het doelwit en werkingsmechanisme*

De belangrijkste doelwitten voor de ontwikkeling van geneesmiddelen tegen trombose zijn bloedplaatjes en stollingsfactoren. De synthese van thromboxaan A<sub>2</sub> door bloedplaatjes, en hun daaropvolgende aggregatie, wordt geremd door aspirine, het eerste geneesmiddel tegen trombose. Hoewel de afremming van de bloedplaatjesfunctie een belangrijke strategie is om het potentieel van trombose te verlagen, is het aantal geschikte proteïnedoelwitten bijzonder beperkt, omdat veel van de betrokken signaaleiwitten vaak in talrijke cellen voorkomen zodat het beïnvloeden van hun werking zou aanleiding kunnen geven tot ernstige bijwerkingen. Oppervlaktereceptoren zoals GPIIb/IIIa en GPIb zijn de geprefereerde doelwitten omdat zij specifiek betrokken zijn bij plaatjesaggregatie en -aanhechting.

Er zijn GPIIb/IIIa-inhibitoren ontwikkeld waarvan klinisch succes is aangetoond bij antiplaatjes- en antitrombosebehandeling tijdens operaties en bij het verminderen van de trombotische complicaties die gepaard gaan met coronaire interventies zoals restenose. Het blokkeren van GPIIb/IIIa na plaatjesactivering verhindert de plaatjesaggregatie, maar veel andere processen, inclusief signalering,



secretie van granules, reorganisatie van het cytoskelet en het knippen van receptoren worden desondanks voortgezet. Bovendien werd het klinische gebruik van deze GPIIb/IIIa-inhibitoren geassocieerd met een hoger aantal behandelingsgerelateerde bloedingen, wat het brede gebruik van deze antitrombotica heeft beperkt. Er zijn vervolgens alternatieve strategieën en nieuwe kandidaat-doelwitten onderzocht. Deze nieuwe doelwitten omvatten een waaier van receptoren (ADP, ATP) die een rol spelen bij de amplificatie van signalen na activering zoals diegene die via trombinereceptoren worden gegenereerd. Recent heeft het onderzoek zich gericht op de aanhechtingsreceptoren en hier werd vastgesteld dat het zich richtten op het GPIb-complex (dat de receptor voor vWF is) de meest veelbelovende benadering was voor het afremmen van trombose.<sup>(8)</sup>

vWF speelt een belangrijke rol bij de plaatjesadhesie en -aggregatie bij de bloeddorstroming aan hoge snelheid in de slagaders. vWF is de initiator in de trombotische cascade in slagaders. Op de door het barsten van arterioscleroseplaque of door een PCI-procedure beschadigde wanden van het bloedvat komt subendotheliaal collageen bloot te liggen. Om een bloedstolsel te vormen, moeten plaatjes zich hechten op het blootgelegde collageen, de inhoud van hun granules vrijgeven en aggregeren. vWF werkt als mediator voor deze hechting van plaatjes op het collageen. De functie van vWF bestaat erin om op te treden als een brug tussen een specifiek glycoproteïnecomplex op het oppervlak van de plaatjes (GPIb-receptor) en collageenvezels. Deze bindende interactie tussen de plaatjes en vWF is omkeerbaar, maar de interactie vertraagt de bloedplaatjes en doet ze over de beschadigde zone van het bloedvat rollen, waar ze zich met hun collageenreceptoren stevig vastzetten. Deze vasthechting leidt tot activering van de bloedplaatjes, met vormveranderingen in het GPIIb/IIIa-eiwit van de plaatjes, wat leidt tot fibrinogeenbinding en ten slotte plaatjesaggregatie. Wat belangrijk is, is dat vWF niet betrokken is bij het mechanisme van trombusvorming in het veneuze stelsel waar de plaatjes zich door de tragere bloeddorstroming direct aan het blootgelegde collageen kunnen binden.

De mogelijkheid om een therapie tegen vWF toe te voegen aan de huidige antitrombotische behandeling voor patiënten met (of met risico van) arteriële trombose zou om vele redenen interessant kunnen zijn. vWF is de initiator in de trombotische cascade en is specifiek betrokken bij bloedplaatjesaggregatie. Door deze eerste stap van plaatjesadhesie aan de slagaderwand te voorkomen, zou enige daaropvolgende vorming van bloedstolsels moeten kunnen worden verhinderd, aangezien de plaatjes niet langer over het met vWF beklede oppervlak kunnen rollen en zich bijgevolg niet langer aan het blootgelegde collageen kunnen hechten. Tegelijkertijd zou de normale hemostase behouden moeten blijven aangezien de interacties tussen plaatjes in het veneuze stelsel, in tegenstelling tot de situatie met antiplaatjesgeneesmiddelen, niet zouden moeten worden gehinderd door een behandeling gericht tegen vWF.

Een product op Nanobody-basis tegen vWF, dat specifiek vWF-gemedieerde plaatjesadhesie en -aggregatie verhindert, kan een uiterst krachtig antitrombotisch geneesmiddel opleveren met een gunstig veiligheidsprofiel dat in aanzienlijke mate zou kunnen bijdragen tot de profylactische en therapeutische behandeling van patiënten met arteriële trombose of met een risico op arteriële trombusvorming.

#### ***Initiële doelpopulatie: patiënten met een “hoog risico” met arteriële trombose die een PCI-procedure ondergaan***

Arteriële trombose is de vorming van een trombus binnen een slagader en treft doorgaans patiënten die reeds lijden aan atherosclerose, vernauwing van de slagaders. Atherosclerose wordt gekenmerkt door een verharding van de slagaderwand als gevolg van de afzetting van plaque (bestaande uit cellen, lipiden en calcium) in de slagaderwanden. Deze plaque kan uiteindelijk barsten wat leidt tot stolselvorming in de slagaderwand. Deze bloedstolsels kunnen stenose (vernauwing) van de slagader veroorzaken, of, erger, een volledige afsluiting, wat leidt tot onvoldoende bloedtoevoer naar weefsel en organen. Afhankelijk van de ernst van de vatobstructie in de kransslagaders, kunnen klinische symptomen van coronaire arteriële ziekte variëren van pijn in de borst tijdens fysieke inspanning (angina pectoris) tot een levensbedreigend myocardiaal infarct (MI), dat fataal kan zijn als er niet onmiddellijk eerste hulp wordt verleend. De vernauwing of obstructie van de hersenslagaders kan een beroerte veroorzaken. Wanneer de klonter een perifere slagader verstopt (meestal in het been) spreekt men van perifere arteriële occlusieve aandoening (“PAOD”).

Voor patiënten met atherosclerose is de preventie van arteriële trombose een vitaal onderdeel van de gezondheidszorg. Bij een trombotisch incident (nl. symptomen van angina of myocardiaal infarct), vereisen patiënten een snelle en effectieve therapeutische ingreep. Een dergelijke ingreep kan variëren van anticoagulatietherapie om de bloedstolsels op te lossen tot chirurgische ingrepen. Momenteel worden er elk jaar in de Verenigde Staten, Japan, Frankrijk, Duitsland, het Verenigd Koninkrijk, Italië en Spanje



(“de Belangrijkste Geografische Markten”) zo’n twee miljoen patiënten voor vernauwing van de kransslagaders of trombose behandeld met een procedure die PCI wordt genoemd.<sup>(9)</sup> Deze procedure houdt in dat een vernauwde slagader wordt verbreed met een ballon, in de meeste gevallen gevolgd door de plaatsing van een ‘stent’ - een buisje van gaas van roestvrij staal - in de slagader om te verhinderen dat de slagader opnieuw vernauwt. Net als bij vele therapeutische ingrepen zijn er bekende risicofactoren (bijv. anatomische complicaties op de locatie van het hart of het bloedvat), naast populaties met een hoger risico van behandelingsgerelateerde bijwerkingen en populaties waarbij het minder waarschijnlijk is dat er op korte of lange termijn klinisch succes wordt geboekt. Vrouwen vertonen bijvoorbeeld nog steeds een hoger aantal bloedings- en vasculaire complicaties dan mannen. Bij oudere patiënten komt comorbiditeit meer voor en is het risico op bloedingscomplicaties hoger, en het sterftcijfer onder diabetespatiënten ligt hoger dan bij niet-diabetespatiënten. Momenteel vertegenwoordigt deze risicopopulatie ongeveer 45% van alle PCI-procedures,<sup>(10)</sup> en door de vergrijzing van de bevolking en een verhoging van het aantal risicofactoren dat verband houdt met de levensstijl (nl. obesitas, hypertensie, diabetes) wordt verwacht dat dit aandeel in de komende decennia aanzienlijk zal toenemen.<sup>(11)</sup>

Hoewel de PCI-procedure bedoeld is om bloedstolsels en arteriosclerotische plaques uit de vernauwde slagader te verwijderen, kan de ingreep zelf de vorming van trombus in de behandelde ader veroorzaken door schade aan de slagaderwand. Er zijn dan ook internationale richtlijnen ontwikkeld voor de bijkomende toediening van antitrombotische geneesmiddelen voor, tijdens en na de procedure. Deze richtlijnen zijn bedoeld om te verhinderen dat patiënten opnieuw een hartstoot krijgen door de vorming van een nieuwe trombus op de locatie van de ingreep. Orale antiplaatjesgeneesmiddelen met aspirine en clopidogrel (Plavix®, Bristol-Myers Squibb & Sanofi Aventis) zijn de steunpilaar van adjunctieve medicatie alvorens de PCI-procedure wordt gestart, en dit wordt verhoogd door een anticoagulant, zoals heparine met laag moleculair gewicht, tijdens de procedure. De toediening van een GPIIb/IIIa-inhibitor wordt aanbevolen voor bepaalde ingrepen (bijvoorbeeld electieve PCI met plaatsing van een stent) of bij ziekteomstandigheden zoals onstabiele angina of myocardiaal infarct waar de bescherming met aspirine en clopidogrel mogelijk niet voldoende is om verdere trombusvorming te voorkomen. Ze kunnen ook worden aanbevolen voor risicopatiënten, zoals hierboven gedefinieerd.

De GPIIb/IIIa-inhibitoren werken direct op de plaatjes en beïnvloeden de interacties tussen de plaatjes. Hun activiteit maakt echter geen onderscheid tussen een bloeddorststroming met hoge snelheid in de slagaders en de bloeddorststroming met lagere snelheid in de aderen. Dit draagt bij tot de risico’s van bloedingscomplicaties die met deze klasse van geneesmiddelen worden geassocieerd. Dergelijke bloedingscomplicaties kunnen leiden tot ernstige bijwerkingen en zelfs een hoger sterftcijfer, factoren die allemaal het lager dan verwachte gebruik van GPIIb/IIIa-inhibitoren kunnen verklaren.

### ***Productbeschrijving***

ALX-0081 omvat gehumaniseerde Nanobodies in een bivalente formattering tegen vWF. ALX-0081 remt de interactie van het A1-bindingsdomein van vWF met de GPIb-receptor op plaatjes krachtig af. Het product wordt intraveneus toegediend.

Door zijn kleine omvang (moleculair gewicht van ongeveer 28.000 dalton, vergeleken met een moleculair gewicht van ongeveer 150.000 dalton voor een mAb) en flexibele bivalente formattering kan ALX-0081 interageren met verschillende A1-domeinen in het multimere vWF-eiwit. Het resulterende aviditeitseffect leidt tot een aanzienlijke versterking van de werking in vergelijking met de klassieke mAb-formatteringen. Daarnaast heeft het Nanobody-construct geen Fc en bijgevolg worden er met ALX-0081 geen complementactivering, antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit en overgevoelige reacties verwacht, die bij klassieke mAb’s kunnen voorkomen.

ALX-0081 is in klinische ontwikkeling als een bijkomend middel bij PCI-procedures met een verwachte behandelingsduur van 24 uur. Het klinische geneesmiddel is ontworpen om snel te werken, met een goed gecontroleerde duur van het antitrombotische effect. Aangezien Nanobodies de plasmahalfwaardetijd van hun doelwit aannemen, is verdere verlenging van de halfwaardetijd door de hoge bindingsaffiniteit en de geringe dissociatie zowel onnodig als zelfs onwenselijk.

ALX-0081 wordt vervaardigd in een *E.coli*-expressiesysteem en de productieniveaus bevinden zich in het bereik van meerdere grammen per liter volgens de productieschaal van de huidige Good Marketing Practice (cGMP).

### ***Belangrijke preklinische resultaten***

ALX-0081 is *in vitro* getest op effectiviteit en specificiteit ten aanzien van het remmen van de binding van het vWF-A1-domein aan de GPIIb-plaatjesreceptor. Omdat er voor het voorgestelde werkingsmechanisme geen klinisch referentiegeneesmiddel bestaat, werd ALX-0081 vergeleken met de antiplaatjesinhibitoren die in de huidige klinische zorg worden gebruikt: aspirine; heparine; clopidogrel (Plavix®), een P2Y12 ADP-receptorinhibitor; en abciximab (ReoPro®), een GPIIb/IIIa-inhibitor. In een representatieve vWF-gemedieerde plaatjesadhesietest, toonde alleen ALX-0081, consistent met zijn verwachte werkingsmechanisme, een krachtige remming van plaatjesadhesie met blootgesteld collageen in de aanwezigheid van vWF aan.

Als hulp bij de preklinische en klinische ontwikkeling van ALX-0081 werden er specifieke biomarkertests ontwikkeld om de activiteit van vWF te meten in plasma met een aflezing van vWF-gemedieerde plaatjesaggregatie. De initiële biomarker die werd getest was RIPA (ristocetine geïnduceerde plaatjesactivering). Later in het ontwikkelingsproces werden eveneens tests met RICO (ristocetine cofactor activiteit) opgenomen. Beide biomarkers, RIPA en RICO, verschaffen aflezingen van biologische activiteit die specifiek is voor het werkingsmechanisme van ALX-0081. Wat belangrijk is, is dat het gebruiken van de RICO-test een solide, reproduceerbare biomarkertest mogelijk maakt die geschikt is voor gebruik bij zowel de klinische ontwikkeling als de potentiële toekomstige commercialisering van ALX-0081.

De farmacologie en de toxicologie van ALX-0081 werd geëvalueerd tijdens het preklinische programma en, zoals verwacht, gedroeg ALX-0081 zich in grote mate als een kleine molecuul geneesmiddel met in zijn niet-gebonden vorm een korte verblijftijd in de circulatie (het Nanobody wordt door zijn geringe omvang verwijderd via de nieren). Het complex dat gevormd wordt tussen ALX-0081 en vWF neemt daarentegen een halfwaardetijd in circulatie aan dat vergelijkbaar is met dat van vWF (ongeveer 28 uur bij de bestudeerde populatie). Deze farmacokinetische eigenschappen zijn gunstig bij de klinisch toepassing van therapie gericht tegen vWF. Aangezien het geneesmiddel zo snel uit de bloedsomloop wordt verwijderd, bestaat er bijzonder weinig gevaar voor overdosering. De farmacologie van ALX-0081 is bovendien “zelfregulerend” en past zich aan aan de vWF-niveaus van een individuele patiënt. Tot dusver is er in de klinische studies met ALX-0081 in werkelijkheid geen accumulatie van geneesmiddelen waargenomen. Dit betekent dat, na de toediening van ALX-0081, de resulterende volledige remming van vWF-gemedieerde stolling mogelijk hetzelfde zal zijn voor alle patiënten nadat het evenwicht van het vWF/ALX-0081-complex zich heeft ingesteld. Een andere gunstige eigenschap in de farmacologie van ALX-0081 is de verwijdering van het ALX-0081/vWF-complex via de lever, met heel waarschijnlijk een andere route dan het cytochroom P450 systeem, dat verantwoordelijk is voor het metabolisme van veel kleine molecuul geneesmiddelen zoals clopidogrel, en waarvan wordt gemeend dat het bijdraagt tot aan geneesmiddelen gerelateerde toxiciteit door de interacties tussen geneesmiddelen.

In de preklinische studies werden er geen ALX-0081-gerelateerde toxiciteit of potentieel klinisch relevante problemen waargenomen. De afwezigheid van potentieel klinisch relevante bloedingsincidenten bevestigde het verwachte gunstige veiligheidsprofiel van ALX-0081. Bovendien bestaat er een commercieel beschikbaar combinatieproduct van vWF en Factor VIII (Humate P®) (gebruikt voor de behandeling van patiënten met lage niveaus van vWF) dat succesvol getest werd in de preklinische omgeving als een antidotum dat het effect van ALX-0081 snel kan omkeren (minder dan zes uur).

Het vermogen van ALX-0081 om vWF-gemedieerde arteriële trombose te voorkomen is getest in het Folt's-model, een relevant niet-menselijk primaat ziektemodel voor ACS. De belangrijkste parameters, gemeten in vergelijking met andere antitrombotica, waren effectiviteit (nl. remming van stolselvorming) en risico (nl. inductie van bloedingen gerelateerd aan de behandeling). In dit Folt's-model werd bloedstolselvorming (vergelijkbaar met stolselvorming die verband houdt met de PCI-procedure bij patiënten met ACS) opgewekt en werden er verschillende antitrombotische therapieën getest op hun vermogen om stolselvorming te voorkomen, en een tragere bloeddoorvoer te voorkomen door de verstopping van het bloedvat, alsmede op hun effect op bloedingen (op een niet-gerelateerde incisielocatie). Aspirine, heparine, clopidogrel en abciximab slaagden er in om stolselvorming te voorkomen, maar toonden ofwel een onvolledige doeltreffendheid aan, aangezien ze ofwel niet in staat waren om de vertraging van de bloeddoorvoer volledig te voorkomen (heparine en clopidogrel), ofwel omdat hun gebruik leidde tot een verhoogd bloedingsrisico (abciximab). ALX-0081 behaalde de krachtigste effecten in termen van antitrombotisch effect met het laagste bloedingspotentieel in vergelijking met de standaard antitrombotica. Toegevoegd aan aspirine, heparine en clopidogrel, verhoogde ALX-0081 bovendien de effectiviteit van de combinatie, zonder het bloedingspotentieel te

verhogen. Deze gegevens suggereren dat ALX-0081, met zijn nieuwe werkingsmechanisme en zijn specificiteit voor de remming van vWF-gemedieerde arteriële trombose, over het potentieel beschikt om een belangrijk middel te worden bij de bijkomende antitrombotische behandeling van patiënten die een PCI-procedure ondergaan.

Dankzij zijn voorspelbare farmacologische effecten, specifieke biomarkers om biologisch effectieve doses vast te stellen en het gunstige preklinische veiligheidsprofiel, is de Vennootschap erin geslaagd om ALX-0081 snel over te brengen naar een Fase I klinische studie in gezonde vrijwilligers. De gebruikte klinische beginniveaus en de daaropvolgende dosisniveaus werden gebaseerd op de preklinische studies.

### ***Klinische resultaten***

#### ***Fase I***

ALX-0081 was het eerste Nanobody-product dat het stadium van de klinische ontwikkeling bereikte. De eerste Fase I-studie startte bij gezonde mannelijke vrijwilligers in april 2007, waarbij de *in-vivofase* voltooid werd in augustus 2007. De studie evalueerde de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van ALX-0081 op basis van enkelvoudige oplopende doses. Daarnaast werd de biologische effectiviteit van het geneesmiddel geëvalueerd aan de hand van de RIPA-biomarker.

Aangezien het ontwerp van de studie gebaseerd was op de preklinische gegevens, waren er slechts drie dosisniveaus vereist voordat er bij alle studiepersonen een volledige biomarkerinhibitie werd bereikt bij een dosis van 2 mg. Het farmacologische profiel volgde eveneens de voorspellingen van het preklinische model met een korte verblijftijd van het vrije Nanobody-geneesmiddel in het bloed en een langere plasmahalfwaardetijd van ongeveer 28 uur voor het complex van ALX-0081 met vWF in deze populatie. Het begin van het remmen van de biomarker lag onmiddellijk na het einde van de infusie en werd op dosisafhankelijke wijze behouden, waarbij de dosis van 12 mg een inhibitieduur van 12 uur vertoonde. Er werd geen behandelingsgerelateerde toxiciteit waargenomen en er waren geen tekenen van bloedingen of het niet verdragen van het geneesmiddel. In de behandelde vrijwilligers konden er geen antilichamen tegen het geneesmiddel worden gedetecteerd.

De farmacologische resultaten en de biomarkeranalyse uit de studie met enkelvoudige dosis werden gecombineerd met preklinische gegevens om een model te ontwikkelen dat de klinisch effectieve enkelvoudige en meervoudige doses kon voorspellen die zouden leiden tot volledige remming van de biomarker bij patiënten gedurende minstens 24 uur.

In mei 2008 werd er een Fase Ib-studie gestart bij patiënten met stabiele angina voor wie een PCI-procedure was gepland. In deze studie werd ALX-0081 voor het eerst getest bij mensen als een bijkomend middel bij de standaard antitrombotische behandeling die aspirine, heparine en clopidogrel omvat. In de eerste studiefase met enkelvoudige oplopende doses werden aan de standaardbehandeling infusies van een uur van ALX-0081 of een placebo toegevoegd tot er volledige inhibitie van de biomarker werd bereikt voor een periode van zes uur. In de tweede fase werd een behandeling met meerdere doses getest om een volledige inhibitie van de biomarker te verkrijgen voor minstens 24 uur. De *in-vivofase* van de studie werd in december 2008 voltooid bij 24 patiënten. De behandeling met meervoudige doses van 6 mg ALX-0081, gevolgd door drie toedieningen van 4 mg ALX-0081 om de zes uur (totale dosis van 18 mg), werd voor verdere studie geselecteerd nadat zes patiënten deze behandeling ondergingen en zij allemaal een volledige inhibitie van de biomarker bereikten gedurende minstens 24 uur.

Naast het bestuderen van de potentiële effectiviteit van ALX-0081 voor de inhibitie van vWF-gemedieerde arteriële trombose, werd het veiligheidsprofiel van het geneesmiddel als een bijkomend middel bij de standaard antitrombotische therapie eveneens geëvalueerd door vergelijking met een placebo als een bijkomend middel. Alle behandelingsgerelateerde bijwerkingen werden geregistreerd, vergeleken met de placebogroep en eveneens geanalyseerd in verhouding tot het bekende hogere risico op bloedingen van abciximab als bijkomend middel bij de standaard antitrombotische therapie. Enkelvoudige en meervoudige doses van ALX-0081 werden goed verdragen en veilig bevonden. Er waren geen aanzienlijke verschillen in het aantal patiënten dat bijwerkingen en ernstige bijwerkingen rapporteerde tussen de groep die werden behandeld met ALX-0081 en de patiënten die een placebo kregen toegediend. Het bloedingsprofiel van beide behandelingsgroepen vertoonde evenmin aanzienlijke verschillen en er werden geen klinische tekenen gerapporteerd van aan ALX-0081 gerelateerde bloedingen. Deze feiten zijn gunstig in vergelijking met de gerapporteerde twee- tot drievoudige stijging van het aantal bloedingen dat wordt waargenomen wanneer abciximab aan de standaard antitrombotische behandeling wordt toegevoegd. Behandelingsspecifieke verlagingen van het vWF- en het Factor VIII-niveau waren niet klinisch

significant en werden niet geclassificeerd als bijwerkingen. Net als bij de studie met enkelvoudige dosis bij gezonde vrijwilligers, werd bij de patiënten in de Fase Ib-studie ook geen vorming van antilichamen tegen het geneesmiddel waargenomen.

De Fase Ib-populatie van de studie met meervoudige doses werd vervolgens uitgebreid met nog eens 22 patiënten met stabiele angina. Van februari 2009 tot augustus 2009 ontvingen 20 patiënten ALX-0081 en ontvingen twee patiënten een placebo volgens het hoger gedefinieerde behandelingsschema van vier toedieningen om de zes uur voor een totale dosis van 18 mg over een periode van 24 uur. Deze uitbreiding van de studie leverde een grotere reeks gegevens op over de farmacologie, de veiligheid en de biologische effectiviteit van het geneesmiddel (zoals bepaald door de biomarker). Daarnaast werd een verandering van een infusie van één uur naar een eenmalige intraveneuze toediening van het studiegeneesmiddel geëvalueerd, en werd eveneens een vergelijking van een tweede biomarker (RICO) uitgevoerd om het verdere gebruik daarvan in Fase II-studies mogelijk te maken. Uit de gegenereerde gegevens bleek dat de eenmalige intraveneuze toediening van ALX-0081 veilig was, even effectief, niet-immunogeen en goed werd verdragen in vergelijking met de infusie van één uur. Er werd aangetoond dat de toevoeging van ALX-0081 aan een standaard antitrombotische behandeling resulteerde in een statistisch significante inhibitie van de biomarker RICO in vergelijking met de standaard antitrombotische behandeling alleen. De biomarkerresultaten zijn indicatief voor de inhibitie van vWF-gemedieerde bloedplaatjesaanhechting, -aggregatie en mogelijk latere arteriële trombusvorming. Daarnaast bevestigde de studie eveneens de gelijkwaardigheid van beide biomarkers in termen van gevoeligheid en specificiteit, en bood ze de Vennootschap de mogelijkheid om de klinische ontwikkeling voort te zetten met de meer solide RICO-test.

De conclusie van de Fase Ib-studie was dat een bijkomende behandeling met ALX-0081 biologisch *proof-of-concept* aantoonde aan de hand van een biomarker bij patiënten met stabiele angina die een PCI ondergaan. Het vastgestelde doseringsregime werd aanvaard voor tests in de Fase II studie.

## *Fase II*

Er is aangetoond dat ALX-0081 over het potentieel beschikt om vWF-gemedieerde arteriële trombose effectief af te remmen, zonder het bleedingsrisico te verhogen, wanneer het wordt toegevoegd aan de standaard antitrombotische behandeling. De Vennootschap meent dat dit profiel goed beantwoordt aan de therapeutische behoeften van “risicopatiënten” die een PCI-procedure ondergaan. Momenteel worden GPIIb/IIIa-inhibitoren zoals abciximab vaak toegevoegd aan de standaard antitrombotische behandeling om de inhibitie van arteriële trombose bij deze patiënten te verbeteren. In gepubliceerde rapporten wordt verklaard dat de toevoeging van abciximab leidt tot een twee- tot drievoudige verhoging van het risico van klinisch significante bloedingen.

De eerste Fase II studie van ALX-0081 is van start gegaan in september 2009 en loopt nog steeds. De studie beoordeelt het bleedingsrisico en de potentiële effectiviteit van de inhibitie van arteriële trombose door ALX-0081 in vergelijking met abciximab (waarbij beide geneesmiddelen worden toegediend als bijkomend middel bij de standaard antitrombotische behandeling bij “risicopatiënten” die een PCI-procedure ondergaan). Deze risicogroep omvat patiënten die in aanmerking komen voor een onmiddellijke PCI met een vermoeden van myocardiaal infarct, maar die geen typische markers voor bevestiging vertonen, of patiënten met onstabiele angina. Patiënten voor wie een PCI gepland is met bekende risicofactoren (nl. vrouwen, bejaarden en diabetici) komen eveneens in aanmerking om in de studie te worden opgenomen. De Vennootschap meent dat deze opnamecriteria representatief zijn voor de risicogroep (momenteel ongeveer 45%)<sup>(10)</sup> van alle patiënten die een PCI-procedure ondergaan. Patiënten bij wie een diagnose is gesteld van acuut myocardiaal infarct zullen niet in deze studie worden opgenomen.

Alle patiënten zullen de zorgnorm van bijkomende zorg met antiplaatjetherapie (aspirine en clopidogrel) ontvangen, evenals het antistollingsmiddel heparine. Vier bolusinjecties van ALX-0081 worden toegevoegd aan de antitrombotische behandeling gedurende 24 uur en vergeleken met de behandeling met abciximab, dat wordt toegediend via een injectie gevolgd door een continue infusie van 12 uur.

Het primaire eindpunt van de studie is de kwantificatie van bloedingen volgens de classificatie “*Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI)”. Alle bleedingsincidenten waarvoor medische verzorging is vereist en/of klinische interventies binnen 30 dagen na de PCI-procedure werden geregistreerd. Secundaire eindpunten omvatten de klassieke eindpunten voor klinische effectiviteit geëvalueerd over één jaar, zoals *Major Adverse Cardiac Events* (MACE), en Cerebrovasculaire Accidenten (CVA), inclusief beroertes en tijdelijke ischemische aanvallen. Tijdens de 30 dagen na de PCI-procedure worden exploratoire eindpunten geëvalueerd en getest op hun geschiktheid om vroege markers voor klinische reactie te



worden, zoals de beoordeling van de vasculaire functie (zoals gemeten door de reactiviteit vast te stellen van de endotheelcellen die de binnenkant van de bloedvatwanden bekleden), reactiviteit op de antiplaatjesbehandeling en microcirculatiweerstand. Als er een correlatie kan worden aangetoond tussen deze exploratoire eindpunten en MACE of CVA, komen deze markers mogelijk in aanmerking als eindpunten in Fase III klinische studies als surrogaatmarkers voor klinische resultaten. Het doel van deze studie bestaat erin aan te tonen dat ALX-0081 superieur is aan abciximab in termen van veiligheid (nl. bloedingsincidenten) en gelijkwaardig in termen van doeltreffendheid. Ook zullen er bijkomende gegevens worden verzameld over veiligheid en immunogeniciteit.

Voor deze Fase II klinische studie worden naar verwachting ongeveer 370 patiënten gerecruteerd in zo'n 40 centra voor klinisch onderzoek in circa zes Europese landen tegen het vierde kwartaal van 2010 en de Vereniging heeft de intentie gegevens vrij te geven over het primaire eindpunt van klinisch bloedingsrisico in het vierde kwartaal van 2010 of het eerste kwartaal van 2011. De resultaten over vroege klinische markers en de eindpunten na één jaar van MACE en CVA worden later in 2011 verwacht.

### ***Toekomstig klinisch plan en registratieroute***

De eerste registratieroute is gepland voor de risicopopulatie van PCI-patiënten. Daarnaast, en afhankelijk van de resultaten van de studies, kan het gebruik van ALX-0081 worden uitgebreid naar alle PCI-patiënten. Uiteindelijk zou het geneesmiddel gunstig kunnen blijken bij de primaire preventie van arteriële trombusvorming.

Op basis van zijn werkingsmechanisme heeft ALX-0081 meerdere opties voor verdere potentiële ontwikkeling bij indicaties zoals ischemische beroerte, perifere arteriële occlusieve ziekte en carotide endarterectomie.

Een belangrijk onderdeel van toekomstige klinische studies en de registratieroute zou de validatie zijn van een reeks vroege markers (bijv. vasculaire functie, reactiviteit op antiplaatjesbehandeling en microcirculatiweerstand). Als er een positieve correlatie zou kunnen worden aangetoond tussen deze vroege markers en de klassieke klinische eindpunten zoals MACE of CVA (die relatief zeldzaam zijn), zouden ze in aanmerking kunnen komen als surrogaatmarkers om het klinische voordeel van antitrombotische behandeling van ALX-0081 te voorspellen. Een dergelijke ontwikkeling zou belangrijke implicaties hebben omdat de omvang, de duur en de kosten van Fase III studies mogelijk zouden kunnen worden beperkt aangezien surrogaatmarkers potentieel vaker en vroeger zouden kunnen voorkomen, en daardoor het aantal patiënten dat vereist is om statistische significantie aan te tonen afneemt en een minder langdurige follow-up van de studie mogelijk wordt.

### ***Markt en concurrentie***

ACS heeft in 2009 bijna 3,1 miljoen mensen getroffen in de Belangrijke Geografische Markten en er wordt verwacht dat de aantallen met 13% zullen toenemen tot 3,5 miljoen in 2014.<sup>(12)</sup> ACS is de belangrijkste doodsoorzaak binnen het domein van cardiovasculaire ziektes. Experts menen dat de prevalentie en de incidentie van acute infarcten als gevolg van atherosclerose verder zullen toenemen als gevolg van de vergrijzing van de bevolking. Na hartziekte en kanker is beroerte de op twee na belangrijkste doodsoorzaak in de westerse wereld. Men schat dat jaarlijks meer dan twee miljoen mensen een beroerte krijgen. De mortaliteit is hoog, met 20% van de patiënten die overlijden, terwijl de meerderheid van de overlevende patiënten blijvend gehandicapt is.

In de westerse wereld is PCI al snel de standaard procedure aan het worden voor de behandeling van ACS. Er worden vandaag jaarlijks ongeveer twee miljoen PCI-procedures uitgevoerd in de Belangrijke Geografische Markten en er wordt verwacht dat de PCI-markt zal groeien tot ongeveer drie miljoen jaarlijkse procedures in 2014, inclusief zowel primaire als secundaire preventie.<sup>(9)</sup> PCI zelf is echter een belangrijke oorzaak van arteriële trombose geworden, aangezien de plaatsing van stents vaak leidt tot schade aan de slagaderwand, wat dan weer leidt tot stolselvorming. Vandaag wordt een patiënt die een PCI-procedure ondergaat vooral tegen acute trombotische incidenten beschermd met een combinatietherapie van aspirine, clopidogrel en heparine. Bij PCI-risicopatiënten, waar er extra bescherming is vereist door het hogere risico van trombusvorming, wordt er naast de huidige standaardbehandeling doorgaans een GPIIb/IIIa-inhibitor gebruikt.

De markt voor trombose is relatief druk bezet: er zijn meer dan twaalf antitrombotica commercieel verkrijgbaar, waarvan er zeven antiplaatjesgeneesmiddelen zijn, en talrijke nieuwe geneesmiddelen bevinden zich in de klinische ontwikkelingsfase, bijna klaar voor commercialisering. Men kan de

geneesmiddelen voor de behandeling van trombose in drie categorieën verdelen: trombolytische stoffen, anticoagulanten en antiplaatjesgeneesmiddelen.

Men weet dat aspirine slechts een zwak antiplaatjesgeneesmiddel is, terwijl de effectiviteit van clopidogrel vooral bewezen is als chronische therapie in de periode van zes tot negen maanden na de PCI. Aspirine en ADP-receptorantagonisten zoals clopidogrel zijn bovendien bij sommige patiënten niet effectief. Dit veroorzaakt een toenemende bezorgdheid bij interventiecardiologen. Clopidogrel, op de markt gebracht door Bristol-Myers Squibb en Sanofi Aventis, behaalde in 2008 een wereldwijde omzet van meer dan US\$9,2 miljard, waarvan ongeveer US\$1,5 miljard verband hield met het gebruik bij PCI-procedures.<sup>(13)</sup> Er wordt verwacht dat een aantal nieuwe antiplaatjesstoffen die zich ook richten tegen de plaatjes-ADP-receptor P2Y<sub>12</sub>, zoals prasugrel (Efient®/Effient®), ticlopidine (Ticlid®/Panaldine®), ticagrelor (Brilinta®) en cangrelor alsmede generische vormen van clopidogrel, marktaandeel zullen veroveren van clopidogrel.

Bij risicopatiënten wordt soms een extra antiplaatjesstof toegevoegd, zoals abciximab (ReoPro®), eptifibatide (Integrilin®) of tirofiban (Aggrastat®). Als klasse van geneesmiddelen hebben deze GPIIb/IIIa-inhibitoren, ondanks een totale omzet van US\$570 miljoen in 2008 voor abciximab en eptifibatide (met een geringe bijkomende bijdrage van tirofiban), niet zo veel succes geboekt als verwacht.<sup>(14)</sup> Hoewel bekend is dat GPIIb/IIIa-inhibitoren sterke remmers van plaatjesaggregatie zijn, kan hun werkingsmechanisme leiden tot bloedingscomplicaties, wat het gebruik ervan vaak beperkt. Een belangrijk kenmerk van de huidige plaatjesaggregatie-inhibitoren is dat zij in hun werking geen onderscheid maken en zowel de ongewenste trombose in beschadigde of gestenoseerde arteriën kunnen voorkomen als de wenselijke hemostase in gezonde bloedvaten. Daarom leidt hun gebruik vaak tot bloedingscomplicaties, zoals bloedingen op de injectieplaats, gastro-intestinale bloedingen en hersenbloedingen. De wereldwijde omzet van abciximab neemt af en bedroeg in 2008 slechts US\$259 miljoen. Ablynx meent dat deze daling voornamelijk te wijten is aan de gedocumenteerde bezorgdheid over de veiligheid. Decision Resources voorspelt tegen 2012 een omzet in de Belangrijkste Geografische Markten van US\$129 miljoen voor eptifibatide, US\$95 miljoen voor abciximab en US\$28 miljoen voor tirofiban, voor de behandeling van onstabiel angina/myocardiaal infarct zonder ST-elevatie (NSTEMI) (nl. een groep van risicopatiënten). Door het bijkomende en aanzienlijke risico van bloedingen dat gepaard gaat met GPIIb/IIIa-inhibitoren, bestaat er een behoefte aan sterkere en veiligere antitrombotische stoffen die kunnen worden gebruikt bij een PCI en die zo vroeg mogelijk werkzaam zijn in de cascade van bloedplaatjesaanhechting-activatie-aggregatie.

ALX-0081 zou aanvankelijk gepositioneerd worden om te concurreren met de GPIIb/IIIa-inhibitoren bij patiënten die een PCI-procedure ondergaan. Het zou een uitdaging kunnen betekenen voor deze klasse van geneesmiddelen, door een verbeterd veiligheidsprofiel, en ook zou ALX-0081, omdat het zich richt tegen vWF, een eerste werkzame stof in de stollingscascade, voordelen kunnen bieden qua doeltreffendheid. Vervolgens zou zijn gebruik kunnen worden uitgebreid van de groep van patiënten met een hoog risico naar de patiëntengroep met een laag risico, en ook naar patiënten die momenteel niet in aanmerking komen voor de antitrombotische behandeling met meerdere geneesmiddelen wegens contra-indicaties en onderliggende bloedingsrisico's. Dergelijke patiënten zijn bijvoorbeeld bejaarde patiënten en patiënten met een geschiedenis van gastro-intestinale bloedingen, een geschiedenis van beroerten, patiënten met een laag aantal bloedplaatjes en patiënten met ernstige en ongecontroleerde hypertensie.

### *Commerciële strategie*

De Vennootschap is van mening dat ALX-0081 de zorgnorm voor ACS zou kunnen verbeteren. Een belangrijke doelmarkt is die van de risicopatiënten (ongeveer 45% van het totaal) die een PCI-procedure ondergaan.<sup>(10)</sup> Deze risicogroep is een moeilijk doelwit gebleken voor de ontwikkeling en commercialisering van geneesmiddelen die additionele bescherming tegen trombose kunnen bieden, zoals de GPIIb/IIIa-inhibitoren. Deze patiënten hebben een hoge onbeantwoorde medische behoefte, maar vertonen risicofactoren en comorbiditeit die het risico van complicaties die gepaard gaan met GPIIb/IIIa-inhibitoren verhogen. Om veiligheidsredenen wordt bijgevolg slechts minder dan 50% van de PCI-patiënten die in aanmerking komen voor GPIIb/IIIa-behandeling werkelijk met deze klasse van geneesmiddelen behandeld, wat dan ook het commerciële succes van deze producten beperkt.<sup>(15)</sup>

Het aanvankelijke doel van de Vennootschap is dat ALX-0081 deel gaat uitmaken van de standaardbehandeling voor alle risicopatiënten die een PCI-procedure ondergaan. Als ALX-0081 bij deze patiëntengroep goed wordt verdragen, kan het vervolgens worden gebruikt bij alle PCI-procedures. Een bijkomende behandeling met ALX-0081 voor alle patiënten die een PCI-procedure ondergaan, zou



mogelijk extra doeltreffendheid kunnen bieden, zonder het risico van bloedingen te verhogen, wat artsen mogelijk een veilig, universeel geneesmiddel tegen trombose biedt.

Het is waarschijnlijk dat de Vennootschap ALX-0081 zelf niet verder zal ontwikkelen dan Fase II klinische studies vanwege de omvang en de kosten van Fase III studies die wellicht vereist zullen zijn (zie ook de criteria beschreven in “11.2 Activiteiten — De strategie van Ablynx”). De Vennootschap bevindt zich momenteel in een vroeg stadium van besprekingen met verschillende potentiële samenwerkingspartners om mogelijke opties te helpen evalueren. De Vennootschap evalueert eveneens de potentiële impact van het aangaan van een partnerprogramma voor ALX-0081 op haar strategie voor ALX-0681, waarbij gebruik wordt gemaakt van hetzelfde Nanobody als ALX-0081, en dat aanvankelijk wordt ontwikkeld voor de weesziekte TTP. De uiteindelijke commercialiseringsstrategie voor ALX-0081 zal ernaar streven om de waarde van de globale vWF-programma's te maximaliseren en zal afhankelijk zijn van gesprekken met samenwerkingspartners, advies van bevoegde gezondheidsinstanties, marktonderzoek en de resultaten van huidige en geplande klinische studies.

#### **11.5.1.2 ALX-0681: TTP**

ALX-0681 bevat hetzelfde Nanobody tegen vWF als ALX-0081, maar wordt subcutaan toegediend. De Fase I klinische studie voor dit product is gestart in december 2008 en de *in-vivofase* werd voltooid in april 2009.

##### ***Beschrijving van het doelwit en werkingsmechanisme***

De biologie van TTP is gebaseerd op twee belangrijke onderdelen: het enzym ADAMTS13 en vWF. Bij expressie door endotheelcellen wordt vWF afgegeven in de bloedsomloop in de vorm van UL-vWF. Bij normale hemostase wordt UL-vWF snel omgezet naar kleinere multimeren via enzymatisch knippen door ADAMTS13. De A1-domeinen waaraan bloedplaatjes zich binden, bevinden zich in deze kleinere vWF-multimeren in een inactieve conformatie, en binding van de plaatjesreceptoren (en daaropvolgende trombusvorming) vindt alleen plaats wanneer vWF op collageen wordt geïmmobiliseerd of onder omstandigheden van hoge afschuifkrachten. Bij patiënten met TTP wordt de omzetting van UL-vWF naar kleinere multimeren gehinderd door een gebrek aan functionele ADAMTS13. UL-vWF behoudt een constitutief actief A1-domein en kan bloedplaatjes bijgevolg binden zonder collageen, wat leidt tot de vorming van de kenmerkende sliertachtige bloedstolsels die bij deze patiëntenpopulatie worden aangetroffen.

##### ***Doelpopulatie: patiënten met verworven en congenitale TTP***

TTP is een zeldzame aandoening van het bloedstollingssysteem en kan ongeveer 5 mensen op één miljoen treffen met een nieuw vastgestelde congenitale of met een primaire en secundaire verworven vorm van deze ziekte.<sup>(16)</sup> De ziekte wordt gekenmerkt door de vorming van uitgebreide microscopische slietvormige stolsels in de kleine bloedvaten, veroorzaakt door bloedplaatjes die zich hechten aan niet-verknipt UL-vWF. Deze stolsels kunnen zich opstapelen in de hersenen, het hart en andere organen, en kunnen ernstige schade veroorzaken. Daarnaast verbruiken ze bloedplaatjes, waardoor ze de normale hemostase bij deze patiënten ernstig hinderen, wat leidt tot spontane bloedingen. Een aanval van TTP die onbehandeld blijft, is een levensbedreigend incident.

Er zijn twee belangrijke TTP-ziektepopulaties die worden gedefinieerd op basis van de oorzaak van het onvermogen om UL-vWF te verwerken: een congenitale vorm en een verworven vorm, waarbij deze laatste bij ongeveer 90% van de patiënten voorkomt.

Bij de congenitale vorm wordt de gencodering voor het ADAMTS13-enzym gereguleerd, wat leidt tot een gestoorde of afwezige enzymfunctie. Deze ziekte wordt bij de meeste patiënten vastgesteld in de vroege kindertijd en levenslange behandeling is noodzakelijk. Na de diagnose krijgen patiënten regelmatige infusies met plasmaproducten om de aanwezigheid van functioneel ADAMTS13 en “normale” vWF in hun bloed te verzekeren. Deze plasma-infusies worden om de twee tot drie weken herhaald, wat een aanzienlijke impact heeft op de mobiliteit en de globale levenskwaliteit van deze patiënten. Bovendien gaan er met herhaalde plasma-infusies risico's gepaard, waaronder allergische reacties, infecties en de overdracht van niet-opgespoorde virussen. Een geneesmiddel dat de tijd tussen infusies aanzienlijk zou kunnen doen toenemen en de hoeveelheid gebruikt plasma zou kunnen doen afnemen, zou dan ook gunstig kunnen zijn. Idealiter zou een dergelijk geneesmiddel plasma-infusies overbodig maken voor patiënten die lijden aan de congenitale vorm van TTP.

De verworven vorm van TTP is acuut van aard en treedt op wanneer de werking van het ADAMTS13-enzym wordt gehinderd, vaak door autoantilichamen die zich spontaan hebben ontwikkeld, bijvoorbeeld tijdens de zwangerschap of bij ziektes als kanker, HIV, verschillende infecties en auto-immuunziektes. Deze vorm van TTP komt voornamelijk voor bij volwassenen en is, net als de congenitale vorm, mogelijk levensbedreigend. Patiënten die een aanval van verworven TTP meemaken, worden ten minste dagelijks behandeld met plasmavervanging gedurende gemiddeld tien dagen (hoewel voor sommige patiënten vele weken behandeling vereist is) om UL-vWF en antilichamen tegen ADAMTS13 uit hun bloed te verwijderen. In de meeste gevallen krijgen patiënten ook immunosuppressietherapie (bijv. steroïden, cyclofosfamide of het mAb tegen CD20, rituximab) om de witte bloedcellen die de autoantilichamen produceren, te onderdrukken. Het kan echter weken of zelfs maanden duren alvorens deze immuno-onderdrukkers hun maximale therapeutische effect bereiken, waardoor plasmavervanging voor artsen de enige betrouwbare therapeutische benadering blijft tijdens de kritieke vroege fase van een aanval van verworven TTP. Gemiddeld worden er per patiënt 16 plasmavervangingen uitgevoerd in een procedure die intensieve zorg en hospitalisatie vereist. De risico's die gepaard gaan met plasmavervanging nemen toe met de intensiteit (hoeveelheid en duur) van plasmavervanging. Een verlaging van de hoeveelheid plasma die wordt gebruikt en van het aantal dagen van plasmavervanging zou dan ook een aanzienlijk klinisch voordeel voor patiënten kunnen vertegenwoordigen. Veel patiënten met verworven TTP hervallen of hebben opflakkingen van hun ziekte, en een afname van deze incidenten zou eveneens zeer belangrijk zijn.

Een Nanobody-product tegen vWF, dat specifiek de UL-vWF-gemedieerde stolselvorming bij TTP blokkeert, zou een bijzonder belangrijk nieuw geneesmiddel kunnen vormen dat in aanzienlijk mate kan bijdragen tot de beperking van plasmavervanging of plasmatransfusieprocedures, een sneller herstel en betere klinische resultaten, en een betere levenskwaliteit voor patiënten met een van beide vormen van deze zeldzame ziekte.

### ***Productbeschrijving***

Het Nanobody-construct in het ALX-0681-programma is hetzelfde als datgene dat wordt gebruikt bij ALX-0081, maar het wordt subcutaan toegediend in plaats van intraveneus, waardoor patiënten thuis kunnen worden behandeld, of waardoor patiënten het geneesmiddel zelf zouden kunnen toedienen, wat belangrijk kan zijn voor TTP-patiënten. ALX-0081 remt de interactie van het A1-bindingsdomein van vWF met de GPIIb-receptor op plaatjes krachtig af. Door zijn kleine omvang (moleculair gewicht van ongeveer 28.000 dalton, vergeleken met een mAb met een moleculair gewicht van ongeveer 150.000 dalton) en flexibele bivalente formattering kan het via intramoleculaire binding interageren met verschillende A1-domeinen. Het resulterende aviditeitseffect leidt tot een aanzienlijke versterking van de werking in vergelijking met een klassieke mAb. ALX-0681 heeft geen Fc en bijgevolg worden er geen complementactivering, antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit en overgevoelige reacties verwacht, die wel bij klassieke monoklonale antilichamen kunnen voorkomen.

In tegenstelling tot het acute en korte gebruik van ALX-0081 in het tromboseprogramma, wordt verwacht dat ALX-0681 bij langere behandelingen zal worden gebruikt. ALX-0681 beschikt over het potentieel om te voldoen aan de belangrijkste vereisten voor therapeutische prestaties: directe werking, voorspelbare biologische werking, mogelijkheid om de dosering snel aan te passen en snel herstel van de TTP-gerelateerde symptomen. De snelle reactie op de vereiste voor dosisaanpassingen is vooral belangrijk voor patiënten met verworven TTP die plasmavervanging ondergaan, waarbij hoge schommelingen in het aantal bloedplaatjes kunnen voorkomen, wat wijst op een uiterst variabele UL-vWF-activiteit. Een product met een langere halfwaardetijd (bijvoorbeeld een klassieke mAb) zou een dergelijke doseringsflexibiliteit onmogelijk maken.

Het geneesmiddel ALX-0681 wordt vervaardigd in een *E.coli*-expressiesysteem en de productieniveaus bedragen ongeveer 5 g/l op een productieschaal volgens de cGMP.

### ***Belangrijke preklinische resultaten***

ALX-0681 bindt aan het A1-domein van vWF bij mensen, niet-menselijke primaten, honden en cavia's, maar niet aan vWF bij ratten en muizen. Momenteel is het enige relevante dierenmodel van TTP een genetisch gemanipuleerd muizenmodel dat, omdat het Nanobody tegen vWF niet reageerde met vWF bij muizen, geen geschikt model was voor preklinische ontwikkeling. Bijgevolg werd er een alternatief *ex-vivomodel* gebruikt met plasma van patiënten met actieve TTP. In dit model werd het vermogen van

ALX-0681 geëvalueerd om de vorming van voor TTP kenmerkende sliertstolsels te voorkomen. ALX-0681 vertoonde in dit model een hoge graad van potentie.

Aangezien de onderliggende mechanismen van bloedplaatjesaanhechting en -aggregatie bij TTP ook worden gemedieerd door het A1-domein van vWF, kan de RICO-biomarkertest die gebruikt werd in het ALX-0081-tromboseprogramma ook worden toegepast op het ALX-0681-TTP-programma. Alle biomarkergegevens van de preklinische en klinische ontwikkeling in het ALX-0081 tromboseprogramma werden bijgevolg gebruikt als ondersteunende gegevens voor het ALX-0681-programma. Er werd een overbruggingsstudie tussen intraveneuze en subcutane toediening uitgevoerd bij cavia's. De farmacologische parameters voor ALX-0681 dat subcutaan werd toegediend, vertoonden zoals verwacht een vertraagde verkrijging van de maximale plasmaniveaus en een langere aanwezigheid van het geneesmiddel in het bloed, in vergelijking met intraveneuze toediening. De RICO-biomarkerreactie begon vóór de verkrijging van de maximale plasmaniveaus (zoals voorspeld uit de preklinische modellering) en werd na enkelvoudige en meervoudige dagelijkse toedieningen volledig onderdrukt gedurende meer dan 24 uur.

Om de meer langdurige toediening van ALX-0681 die vereist is voor TTP te ondersteunen, werd er gedurende drie maanden een chronisch toxiciteitsprogramma met een dagelijkse behandelingsfrequentie uitgevoerd bij cavia's en niet-menselijke primaten. Er zijn geen potentieel klinisch relevante behandelingsgerelateerde bijwerkingen opgetreden. Zoals verwacht uit de vorige studies daalden de vWF-niveaus afhankelijk van de dosis en stabiliseerden ze voor de duur van de behandeling op een lager niveau. De daling van vWF was binnen het verwachte bereik en asymptomatisch, en leidde niet tot klinisch relevante bloedingen. Deze gegevens bevestigen dat de effecten op de vWF-niveaus, zelfs bij hoge doses van ALX-0681, voorspelbaar zijn en de trajecten die in de vorige ALX-0081-studies waren waargenomen niet overschrijden. Zoals vermeld voor ALX-0081 is Humaat P, een combinatieproduct van vWF en Factor VIII, commercieel verkrijgbaar en zou het kunnen worden gebruikt als een antidotum voor ALX-0681. Het is als dusdanig met succes getest in een preklinische omgeving. Het antidotum zorgde voor een snelle omkering van het effect van het Nanobody tegen vWF op de vWF-niveaus en herstelde het natuurlijke hemostatische evenwicht.

De Vennootschap besloot dat de veiligheidsgegevens en de effectiviteit van ALX-0681 in preklinische modellen de verdere klinische ontwikkeling van het product voor de behandeling van patiënten met TTP ondersteunden.

### ***Klinische resultaten***

#### ***Fase I***

Een Fase I gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische studie bij 36 gezonde vrijwilligers werd gestart in december 2008 en de *in-vivo*fase werd voltooid in april 2009. De doelstelling van de studie was om enkelvoudige en meervoudige subcutane toedieningen van ALX-0681 te testen op veiligheid, tolerantie, farmacologisch profiel en biologische effectiviteit. In het eerste deel van de studie werden er enkelvoudige oplopende doses van 2 mg tot 16 mg ALX-0681 of placebo toegediend aan 20 testpersonen. De dosisverhoging werd stopgezet bij 16 mg omdat er bij deze dosis en de vorige dosis van 10 mg een volledige RICO-inhibitie was verkregen gedurende minstens 24 uur. De dosis van 10 mg werd gekozen voor het deel van de studie met meervoudige doses. De 16 testpersonen ontvingen dagelijks 10 mg ALX-0681 of placebo gedurende ofwel zeven ofwel veertien opeenvolgende dagen. Globaal genomen werd ALX-0681 goed verdragen en was er geen aanzienlijk verschil in het aantal testpersonen met bijwerkingen of de ernst van die bijwerkingen tussen de groep die de behandeling kreeg toegediend en de placebogroep. Er werden geen tekenen waargenomen van aanzienlijke bloedingen en er werden geen overgevoeligheid of intolerantie voor de injecties, of andere studiegerelateerde bijwerkingen gerapporteerd. De farmacologische parameters voor bloedstolling, Factor VIII en vWF, vertoonden een snelle en omkeerbare daling in vergelijking met de waarden vóór de dosis, die normaliseerde na 24 tot 72 uur na de laatste dosis. De RICO-biomarker werd continu en volledig onderdrukt gedurende de volledige studie met meervoudige doses, en vertoonde een continue biologische doeltreffendheid voor respectievelijk meer dan zeven en veertien dagen. Er werden geen antilichaamreacties tegen het geneesmiddel gedetecteerd bij behandelde testpersonen in analyses die tot 45 dagen na de voltooiing van de behandeling werden uitgevoerd.

De resultaten van de Fase I klinische studie vulden het preklinische en klinische gegevenspakket aan en zijn ingediend bij het EMEA en de FDA voor wetenschappelijk advies over de geplande Fase II

ontwikkeling en de registratieroute voor het ALX-0681-programma voor de behandeling van patiënten met TTP.

### *Toekomstig klinisch plan en registratieroute*

De Vennootschap heeft de status van weesziekte aangevraagd voor het gebruik van het Nanobody gericht tegen vWF bij TTP. Ablynx kondigde de toekenning van deze status door zowel het EMEA als de FDA aan in mei 2009. De verkrijging van de status van weesgeneesmiddel belooft de ontwikkeling van therapeutische geneesmiddelen bij zeldzame ziekte-indicaties, met een aanzienlijke vermindering van betalingen door de eindgebruiker en waarbij er afstand wordt gedaan van kosten voor nieuwe geneesmiddelenaanvragen en wetenschappelijke adviesprocedures. Daarnaast wordt er voor dergelijke commerciële producten met de status van weesgeneesmiddel, na de verkrijging van de marktgoedkeuring een marktexclusiviteit toegekend van tien jaar in Europa en zeven jaar in de Verenigde Staten. De Vennootschap heeft wetenschappelijke adviesvergaderingen aangevraagd voor de geplande Fase II studies met het EMEA en de FDA om de voorgestelde studiepopulatie, klinische eindpunten en statistische analyses te bespreken met de bevoegde gezondheidsinstanties. Er wordt verwacht dat de feedback van de bevoegde gezondheidsinstanties duiding zal geven voor de vereiste klinische dataset voor markttoelating. Op basis van het initiële wetenschappelijke advies van het EMEA plant de Vennootschap nu om afzonderlijke Fase II studies voor ALX-0681 uit te voeren voor patiëntengroepen met verworven en congenitale TTP. De ontwerp studieplannen voor de Fase II studies met ALX-0681 in TTP patiënten zijn nog niet goedgekeurd door de bevoegde gezondheidsinstanties en afhankelijk van het tijdstip en de inhoud van het wetenschappelijk advies van de FDA en verdere input van het EMEA, kan het ontwerp van de studie, de start van de studies en hun omvang en duur nog veranderen ten opzichte van wat de Vennootschap momenteel verwacht.

Patiënten met verworven TTP zullen worden behandeld volgens een gerandomiseerd, placebogecontroleerd studieontwerp, waarbij patiënten ALX-0681 of een placebo ontvangen in combinatie met plasmavervanging (al dan niet met immunosuppressietherapie). Dagelijkse subcutane injecties van ALX-0681 zullen worden toegediend tot het aantal bloedplaatjes een normaal niveau heeft bereikt, wat er op wijst dat plasmavervanging niet langer noodzakelijk is. Aangezien de populatie van patiënten met verworven TTP kort na de voltooiing van de plasmavervangingsprocedure frequent opflakkeren van actieve ziekte ervaart, zullen de patiënten gedurende 30 dagen na de voltooiing van de plasmavervangingsbehandeling dagelijkse subcutane injecties van ALX-0681 of placebo blijven ontvangen. Het primaire eindpunt van deze Fase II studie is de tijd tot herstel van de plaatjes. Het doel van de studie is een aanzienlijke daling waar te nemen bij dit eindpunt bij de populatie die wordt behandeld met ALX-0681, en er wordt verwacht dat dit zich zal vertalen in een daling van het aantal dagen plasmavervanging en de toegediende hoeveelheid plasmaproduct. Wat de gelijktijdige immunotherapie betreft, zullen patiënten binnen elke instelling dezelfde zorgnorm behouden, maar aangezien het maximale behandelingseffect van deze geneesmiddelen (ongeveer vier tot acht weken na de start van de behandeling) buiten de kritieke periode van plasmavervanging ligt, zou enig significant klinisch voordeel van ALX-0681 onafhankelijk van het gebruik van deze immuno-onderdrukkers moeten worden aangetoond.

Bij de meeste patiënten met verworven TTP wordt de ziekte vastgesteld wanneer zij een eerste acute aanval van hun ziekte hebben, die vervolgens onmiddellijke behandeling vereist. Deze patiënten worden vervolgens frequent ingeschreven in een register dat de ziektekenmerken en de behandelingsresultaten registreert. De behandelingscentra zijn doorgaans ziekenhuizen voor acute zorg met gespecialiseerde hematologieafdelingen. De Vennootschap meent dat er ongeveer 100 patiënten vereist zullen zijn in de Fase II klinische studie om een statistisch significant klinisch voordeel aan te tonen, en dat het mogelijk zou moeten zijn om deze patiënten aan te werven uit zo'n 20 van deze gespecialiseerde afdelingen binnen twee jaar na de start van de klinische studie. Als de overeengekomen klinische eindpunten worden bereikt en er voldoende klinisch voordeel wordt aangetoond, heeft de Vennootschap de intentie na het einde van de Fase II studie een verzoek voor markttoelating in te dienen.

Patiënten met congenitale TTP zullen worden behandeld in een *cross-over design* studie, waarbij elke patiënt verschillende combinaties of sequenties van ALX-0681 of placebo ontvangt. De dagelijkse toediening van ALX-0681 wordt voortgezet tot de hervatting van plasmatransfusies door laboratorium- of klinische parameters wordt vereist. De tijd tot de hervatting van transfusies definieert het interval zonder plasma-infusies, waarbij een aanzienlijke verlenging van dit interval het nagestreefde resultaat is voor deze klinische studie. Als deze verhoging van het interval wordt verwezenlijkt, dan zou dit leiden tot een



voortzetting van de studie als een single-arm observatiestudie om het maximale klinische voordeel te bepalen.

Congenitale TTP wordt bij patiënten normaliter vastgesteld in de kindertijd, en net als patiënten met verworven TTP worden zij doorgaans ingeschreven in een register en behandeld in gespecialiseerde hematologieafdelingen. De Vennootschap meent dat er 10 tot 15 patiënten vereist zullen zijn voor deze Fase II klinische studie bij congenitale TTP en dat het mogelijk zou moeten zijn om deze patiënten binnen twee jaar na de start van de studie aan te werven. Als de overeengekomen klinische eindpunten worden bereikt en er voldoende klinisch voordeel wordt aangetoond (nl. een aanzienlijke stijging in het interval zonder plasma-infusies), heeft de Vennootschap de intentie om na het einde van de Fase II studie een verzoek voor markttoelating in te dienen.

De eerste Fase II studie voor ALX-0681 in TTP wordt verwacht te starten in ofwel het tweede ofwel het derde kwartaal van 2010, op voorwaarde dat de toelating van de bevoegde gezondheidsinstanties wordt bekomen.

### ***Markt en concurrentie***

Naar schatting zijn er jaarlijks meer dan tienduizend TTP-patiënten die behandeling nodig hebben in de Belangrijkste Geografische Markten.<sup>(17)</sup> Ondanks plasmavervanging en plasmatransfusie blijft het sterftecijfer door TTP hoog, op 10-20%. Er bestaat momenteel geen geneesmiddel dat specifiek voor TTP is goedgekeurd. Sinds de jaren zeventig bestond de voornaamste behandeling in plasmavervanging en -transfusie. Naast de nood aan hospitalisatie en de aanzienlijke plasmakosten (de kosten in verband met de behandeling voor plasmavervangingsprocedures worden geraamd op US\$2.000 per dag), gaan er bepaalde risico's gepaard met deze vervangings- en transfusieprocedures, waaronder allergische reacties, bloedingen en infecties die kunnen leiden tot levensbedreigende sepsis.<sup>(18)</sup> De Vennootschap meent dan ook dat er een aanzienlijk potentieel bestaat voor een product dat de behoefte aan plasmavervanging en -transfusie bij TTP-patiënten zou kunnen verlagen.

Hoewel er geen goedgekeurde geneesmiddelenbehandelingen voor TTP bestaan, worden momenteel diverse therapeutische stoffen gebruikt. Patiënten met verworven TTP krijgen doorgaans glucocorticoïden (bijvoorbeeld prednisolon) tijdens en na de plasmavervanging om de niveaus van de autoantilichamen tegen ADAMTS13 te verlagen. Als er geen herstel van de ADAMTS13-niveaus wordt waargenomen, kunnen patiënten met verworven TTP worden behandeld met rituximab (Rituxan®), een mAb tegen CD20. Hoewel de reactie op deze behandeling vier tot acht weken kan duren alvorens het maximale effect wordt bereikt, lijkt rituximab steeds vaker voor deze indicatie te worden gebruikt. Rituximab wordt in de Verenigde Staten gezamenlijk op de markt gebracht door Biogen Idec en Roche, en buiten de Verenigde Staten door Roche (MabThera®). Het is goedgekeurd voor Non-Hodgkin lymfoom en voor matige tot ernstige actieve RA. De behandeling van een patiënt met verworven TTP met rituximab kost naar schatting ongeveer US\$14.000.<sup>(19)</sup> In sommige gevallen kunnen ook antiplaatjesstoffen zoals aspirine of clopidogrel worden gebruikt als therapeutische stoffen. Ze zijn aanzienlijk goedkoper dan rituximab, hoewel ze in bepaalde gevallen kunnen leiden tot bijwerkingen (bloedingen).

Baxter International ontwikkelt menselijk recombinant ADAMTS13 als een mogelijke vervangingstherapie bij TTP. Baxter International verkreeg van het EMEA in december 2008 de status van weesgeneesmiddel voor menselijk recombinant ADAMTS13 voor de behandeling van TTP, hoewel dit programma zich nog steeds in de preklinische onderzoeksfase bevindt.<sup>(20)</sup> Menselijk recombinant ADAMTS13 kan het mogelijk maken dat de patiënt UL-vWF op de juiste wijze kan verwerken, en kan bijgevolg helpen om het normale stollingsproces van de patiënt volledig of gedeeltelijk te herstellen. De Vennootschap heeft geen toegang tot enige specifieke preklinische gegevens waardoor zij het potentiële belang van een menselijk recombinant ADAMTS13-product voor de behandeling van TTP zou kunnen beoordelen. Voor patiënten met verworven TTP is de aanwezigheid van autoantilichamen tegen ADAMTS13 de reden voor de gehinderde ADAMTS13-werking. Dergelijke autoantilichamen zouden ook de werking van menselijk recombinant ADAMTS13 kunnen hinderen. Voor patiënten met congenitale TTP zou men verwachten dat een levenslange vervanging van ADAMTS13 vereist zou zijn. Recombinante enzymvervangingen bij ziektes met een genetisch gestoorde productie van bepaalde stollingsfactoren (bijvoorbeeld hemofilie en Factor VIII) gaan gepaard met een aanzienlijk risico van immunogeniciteit, soms zelfs al vanaf de eerste dosis. Dit zou het gebruik van recombinante enzymtherapie bij de congenitale populatie kunnen beperken.

ARC-1779, eigendom van Archemix, is de enige andere stof gericht tegen vWF die momenteel wordt ontwikkeld, voor zover de Vennootschap weet. ARC-1779 is een aptameer en blokkeert tevens het plaatjesbindende domein van vWF. De potentie en de farmacologische parameters van ARC-1779 zijn

getest in een Fase I studie en uit rapporten blijkt dat het geneesmiddel een plasmahalfwaardetijd heeft van ongeveer 2 uur, en bijgevolg wordt het als een continue infusie toegediend. ARC-1779 bevond zich tot voor kort in een Fase II klinische studie bij patiënten met trombotische microangiopathie (inclusief TTP), maar voltooid zijn nagestreefde aanwerving niet naar verluidt door trage inschrijvingen, en is nu stopgezet. ARC-1779 bevindt zich momenteel in een Fase II studie om zijn effect op cerebrale micro-embolieën te onderzoeken bij patiënten die carotide endarterectomie ondergaan. Volgens [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) lopen er momenteel geen klinische studies voor ARC-1779 bij TTP. Op basis van de gegevens die de Vennootschap kon inzien, meent zij dat een van de voordelen die ALX-0681 potentieel biedt in vergelijking met ARC-1779 bij de behandeling van TTP, het feit is dat het door zijn hogere affiniteit voor het doelwit een langere plasmahalfwaardetijd heeft dan ARC-1779 (ongeveer 28 uur in vergelijking met circa 2 uur) en dus geen continue infusie vereist.

### *Commerciële strategie*

Op basis van een extern rapport dat door de Vennootschap is besteld, en na verdere modellering om de inschatting van de marktpenetratie minder aggressief te maken, meent Ablynx dat voor ALX-0681 het potentieel bestaat voor een piekomsatz van rond de €180 - €250 miljoen in de Belangrijkste Geografische Markten voor de behandeling van verworven en congenitale TTP<sup>(21)</sup>. De Vennootschap zal de veronderstellingen voor ALX-0681 blijven verfijnen naarmate er meer informatie beschikbaar wordt. Geen van de verworven en congenitale vormen van TTP worden momenteel goed behandeld. Beide patiëntengroepen zijn blootgesteld aan de kosten en het ongemak van plasmatransfusies/-vervanging, en aan de risico's van bijwerkingen. In zo'n 20% van de gevallen reageren patiënten die blijkbaar leiden aan verworven TTP zelfs niet op plasmavervanging<sup>(22)</sup>, en 30% tot 50% ontwikkelt een refractaire of hervallende ziekte.<sup>(23)</sup> Daarnaast kan rituximab, dat naar verluidt steeds vaker wordt gebruikt als een bijkomende behandeling voor patiënten met verworven TTP, een vertraagde start hebben van de maximale doeltreffendheid van zo'n vier tot acht weken, in vergelijking met de bijzonder snelle werking van ALX-0681, wat het Nanobody-product een aanzienlijk concurrentievoordeel zou kunnen opleveren bij deze acute ziekte.

De totale ontwikkelingskosten van Ablynx voor ALX-0681 tegen TTP (ervan uitgaande dat de Fase II studies meteen tot registratie leiden, in welk geval ALX-0681 in 2014 gecommercialiseerd zou kunnen worden), worden geschat op ongeveer €60 miljoen. (Als de Fase II studies niet volstaan voor registratie en er verdere studies vereist zouden zijn, dan worden de bijkomende kosten momenteel door de Vennootschap geraamd op €10 tot 15 miljoen, maar, belangrijker, meent de Vennootschap momenteel dat dit de ontwikkelingstijdlijnen potentieel met 2 tot 3 jaar zou verlengen.) Het aantal centra dat TTP in de Belangrijkste Geografische Markten behandelt, bedraagt ongeveer 500, maar naar schatting behandelen 100 centra 50% van de patiënten, en zijn er slechts ongeveer 25 *centres of excellence* voor de behandeling van deze ziekte.<sup>(24)</sup> Dit betekent dat zowel de ontwikkelingskosten als de verkoopteams die vereist zouden zijn om ALX-0681 op de markt te brengen, relatief klein zouden zijn.

De positionering van ALX-0681 ten opzichte van ALX-0081 op de markt zal zorgvuldig in overweging worden genomen. De precieze details over de uitvoering zullen afhankelijk zijn van: het resultaat van gesprekken met samenwerkingspartners, advies van bevoegde gezondheidsinstanties, marktonderzoek, en de resultaten van huidige en geplande klinische studies.

### **11.5.2 Ontsteking: Programma tegen tumor necrose factor (TNF $\alpha$ ) in licentie gegeven aan Pfizer (Wyeth Pharmaceuticals)**

In november 2006 maakte Ablynx een licentieovereenkomst met Wyeth Pharmaceuticals bekend die Wyeth Pharmaceuticals toeliet om alle Nanobodies voor TNF $\alpha$  voor alle therapeutische indicaties te ontwikkelen en te commercialiseren. In oktober 2009 voltooidde Pfizer de overname van Wyeth Pharmaceuticals en Pfizer bezit nu de rechten op het TNF $\alpha$ -programma. Deze overeenkomst wordt uitvoeriger beschreven in “11.7 Activiteiten — Samenwerkingsakkoorden en partnerships”.

### *Beschrijving van het doelwit en werkingsmechanisme*

TNF $\alpha$  is een cytokine dat een rol speelt in systemische ontsteking. TNF $\alpha$  veroorzaakt apoptotische celdood, cellulaire woekering, differentiatie, ontsteking, tumorgenese en virale replicatie. De belangrijkste rol van TNF $\alpha$  is de regeling van de immuuncellen, terwijl een overproductie van TNF $\alpha$  een rol speelt in menselijke ziektes zoals RA, psoriasis, de ziekte van Crohn en kanker.



## ***Productbeschrijving***

De anti-TNF $\alpha$  Nanobody-producten omvatten gehumaniseerde Nanobodies, voornamelijk in een bivalente formattering met verlengde halfwaardetijd tegen TNF $\alpha$ .

## ***Preklinische resultaten***

Als onderdeel van haar licentieovereenkomst met Pfizer leverde Ablynx Nanobodies die krachtige TNF $\alpha$ -remmers waren en die een hogere effectiviteit vertoonden in verhouding tot de geneesmiddelen die momenteel op de markt zijn voor zowel preventieve als therapeutische dierenmodellen. Bovendien waren een lange halfwaardetijd, aanwijzingen van een verbeterde biodistributie in de ontstoken gewrichten van muizen, het potentieel van orale toediening in een model van prikkelbare darmsyndroom en potentieel aantrekkelijke productiebesparingen allemaal factoren die volgens de Vennootschap hebben bijgedragen tot de commerciële voorwaarden die met Pfizer werden overeengekomen.

## ***Klinische resultaten***

### ***Fase I***

Pfizer heeft de productie van het anti-TNF $\alpha$  Nanobody-product met succes opgeschaald in zijn standaard biologische systemen en heeft materiaal geproduceerd dat geschikt is voor klinische studies. De klinische ontwikkeling van de anti-TNF $\alpha$  *ead* kandidaat is in december 2008 van start gegaan met twee Fase I klinische studies bij gezonde vrijwilligers in de Verenigde Staten en Japan. In totaal werden er 144 gezonde testpersonen behandeld met enkelvoudige oplopende doses van het Nanobody-product via intraveneuze of subcutane injecties. Beide studies resulteerden in veiligheids- en farmacologische profielen waardoor het klinische programma snel kon worden vooruitgebracht naar de doelpopulatie van patiënten met RA.

### ***Fase II***

Net als veel nieuwe geneesmiddelen die op het gebied van RA worden ontwikkeld, wordt het anti-TNF $\alpha$  Nanobody-product getest bij een patiëntenpopulatie met actieve RA op een stabiele achtergrondbehandeling met methotrexaat. De ziekte-index bij deze patiënten wijst uit dat zij onvoldoende reageren op hun huidige ontstekingsremmende behandeling en ze bijgevolg nood hebben aan een effectievere behandeling om hun ziekte onder controle te houden.

De eerste Fase II studies werden in september 2009 door Pfizer gestart bij patiënten met RA. De studies zullen naar verwachting worden voltooid in het derde of vierde kwartaal van 2010. De studies met meerdere doses worden uitgevoerd in Japan en de Verenigde Staten en zullen tot 300 patiënten omvatten. Het anti-TNF $\alpha$  Nanobody-product zal om de vier of om de acht weken worden toegediend en de klinische en radiografische reactie op de behandeling zal in week 16 en daarna worden geëvalueerd. De primaire resultaatmaatstaf is reactie op ACR 20 in week 16 en de secundaire resultaatmaatstaven zijn het aantal gezwollen en gevoelige gewrichten, de globale beoordeling van de ziekteactiviteit door zowel arts als patiënt, de reactie op ACR, DAS 28, EULAR en beoordeling van de gezondheid. Na de voltooiing van de behandelingsperiode van 16 weken voor de Fase II studies, kunnen patiënten dan worden ingeschreven in een *open label* studie in de vorm van een lange termijn veiligheidsobservatiestudie. Er wordt verwacht dat 260 patiënten zullen voortgaan met een behandeling van maximum 48 weken om het lange termijn veiligheidsprofiel van het anti-TNF $\alpha$  Nanobody-product te bepalen. De studieperiode is gepland te duren van februari 2010 tot augustus 2011.

## ***Toekomstig klinisch plan en registratieroute***

Na de geslaagde voltooiing en evaluatie van de Fase II studies, zou de Fase III ontwikkeling van start kunnen gaan bij een uitgebreide populatie van patiënten waarbij verschillende behandelingsroutes niet werken (bijv. methotrexaat, TNF $\alpha$ -remmers of andere primaire ontstekingsremmende behandelingen). Bijkomende indicaties van onmiddellijk belang voor de klinische ontwikkeling van anti-TNF $\alpha$  Nanobody-producten zijn de ziekte van Crohn, psoriasis, ankylosing spondylitis en psoriatische artritis. De Vennootschap meent dat dit product ten vroegste marktgoedkeuring kan krijgen in 2013 en zou aldus het eerste Nanobody geneesmiddel kunnen zijn op de markt.

## ***Markt en concurrentie***

De RA-markt zal naar verwachting een samengestelde jaarlijkse groei vertonen van ongeveer 6%, van circa US\$7 miljard in 2007 tot US\$13 miljard in 2017.<sup>(25)</sup> Gebruikelijke behandelingen omvatten niet-steroidale

ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's) en corticosteroiden om de symptomen van RA te behandelen. Kleine-molecule-DMARD's, zoals methotrexaat (Rheumatrex®/Trexall®), respectievelijk op de markt gebracht door Dava Pharmaceuticals en Barr Laboratories (Teva), hydroxychloroquine (Plaquenil®), op de markt gebracht door Sanofi Aventis, sulfasalazine (Azulfidine®), op de markt gebracht door Pfizer, auranofin (Ridaura®), op de markt gebracht door GlaxoSmithKline en Connetics Corporation, en leflunomide (Arava®), op de markt gebracht door Sanofi Aventis, die schade aan gewrichten kunnen verminderen of voorkomen en gewrichtsintegriteit kunnen vrijwaren, worden in ruime mate voorgeschreven en zijn relatief goedkoop in vergelijking met biologische DMARD's. Biologische DMARD's, die voornamelijk de TNF $\alpha$ -inhibitoren omvatten, zijn bijzonder doeltreffend gebleken om de symptomen en tekenen van RA te verminderen bij nog niet eerder behandelde en methotrexaat-resistente patiënten. Wat belangrijk is, is dat ze ook veel sneller beginnen te werken (dagen tot weken), in vergelijking met kleine-molecule-DMARD's, die soms pas na maanden doeltreffend kunnen zijn.

De commercieel verkrijgbare TNF $\alpha$ -inhibitoren omvatten: etanercept (Enbrel), op de markt gebracht door Pfizer Amgen en Takeda; infliximab (Remicade®), op de markt gebracht door Centocor (Johnson & Johnson), Schering-Plough en Mitsubishi Tanabe; adalimumab (Humira®) op de markt gebracht door Abbott Laboratories en Eisai; certolizumab pegol (Cimzia®), op de markt gebracht door UCB; en golimumab (Simponi®), op de markt gebracht door Centocor Johnson & Johnson, Schering-Plough en Mitsubishi Tanabe. Deze geneesmiddelen bereikten in 2008 voor alle indicaties samen een omzet van US\$16,9 miljard, en de omzet in 2008 van etanercept alleen bedroeg US\$6,4 miljard in de Belangrijkste Geografische Markten.<sup>(4)</sup>

Er wordt voorspeld dat de TNF $\alpha$ -inhibitoren de best verkopende geneesmiddelenklasse voor RA zullen blijven, die in de regio voor deze indicatie een omzet van US\$9 miljard zullen genereren in 2017.<sup>(26)</sup> Er wordt verwacht dat reumatologen TNF $\alpha$ -inhibitoren zullen blijven voorschrijven als eerstelijns biologische geneesmiddelen, vaak in combinatie met NSAID's en een kleine-molecule-DMARD zoals methotrexaat, op basis van de significante positieve klinische ervaring met deze therapeutische stoffen bij volwassen RA en meerdere andere indicaties. Er bestaat echter een duidelijke behoefte aan nieuwe gedifferentieerde anti-TNF $\alpha$  geneesmiddelen, aangezien bijna 30% van de RA-patiënten niet reageert op hun eerste TNF $\alpha$ -inhibitoren. Veel patiënten ontwikkelen ook antilichamen tegen het product en reageren niet langer op hun huidige behandeling.<sup>(27)</sup> In beide gevallen wordt aan deze patiënten vaak een tweede of derde anti-TNF $\alpha$  geneesmiddel voorgeschreven. Het overstappen van één TNF $\alpha$ -inhibitor naar een andere is een gevestigde behandelingsbenadering geworden voor patiënten bij wie een behandeling met een initiële TNF $\alpha$ -inhibitor niet werkte of die de initiële behandeling niet verdroegen. Ondanks een vergelijkbare werking binnen de klasse van TNF $\alpha$ -inhibitor is de reden voor de overstap tussen deze stoffen gebaseerd op verschillen in biologische beschikbaarheid, verschillen in de stabiliteit van het TNF $\alpha$ -inhibitorcomplex of het potentieel voorkomen van neutraliserende antilichamen tegen het geneesmiddel. Een recente peiling bij in de Verenigde Staten gevestigde reumatologen heeft aangetoond dat meer dan 94% van de respondenten rapporteerde patiënten te laten overstappen van één TNF $\alpha$ -inhibitor naar een andere.<sup>(28)</sup>

Van het anti-TNF $\alpha$  Nanobody-product is in een RA-transgeen muizenmodel aangetoond dat het over specifieke voordelen beschikt ten opzichte van etanercept (een van de toonaangevende TNF $\alpha$ -inhibitor), en ook over een superieure doeltreffendheid. Bijkomende preklinische gegevens hebben eveneens aanwijzingen verstrekt van een verbeterde biodistributie bij ontstoken gewrichten. Door de relatief lage productiekosten beschikt het anti-TNF $\alpha$  Nanobody-product ook over het potentieel om prijsleiderschap te verkrijgen in vergelijking met de op de markt gebrachte TNF $\alpha$ -inhibitor - de jaarlijkse behandelingsprijs voor etanercept wordt geschat op ongeveer US\$20.000.<sup>(29)</sup> Voorts blijkt uit de initiële aanwijzingen van de klinische studies van Pfizer dat een minder frequent, en bijgevolg een handiger toedieningsschema mogelijk kan zijn met het anti-TNF $\alpha$  Nanobody-product dan momenteel mogelijk is met veel andere TNF $\alpha$ -inhibitor.

In de toekomst kan het ook mogelijk zijn om het potentieel van Nanobodies te gebruiken om ze via toedieningsroutes toe te dienen waarvoor geen injectie met een naald is vereist (bijv. naaldvrij of oraal) als een belangrijk bijkomend onderscheidend kenmerk tussen anti-TNF $\alpha$  Nanobody-producten en andere concurrerende biologische geneesmiddelen.

### 11.5.3 Osteoporose en skeletaandoeningen: ALX-0141-programma (tegen RANKL)

Ablynx heeft ALX-0141, een Nanobody tegen RANKL, door de preklinische ontwikkelingsfase gebracht en startte in december 2009 een Fase I klinische studie.

### ***Beschrijving van het doelwit en werkingsmechanisme***

Bot heeft in het menselijke lichaam zowel mechanische als metabolische doeleinden en het skelet wordt continu vernieuwd. Osteoclasten en osteoblasten bepalen de skeletmassa, -structuur en -sterkte via hun respectieve rol, nl. de afbraak en de opbouw van bot. Botvernieuwing is een uiterst gecoördineerd levenslang proces waarbij oud bot door osteoclasten wordt verwijderd, en wordt vervangen door botvormende osteoblasten. Het opnieuw vullen van afbraakhouten gebeurt bij bepaalde ziekteaandoeningen onvolledig, wat bij elke vernieuwingscyclus leidt tot een netto verlies van botmassa. Bij postmenopauzale osteoporose en andere aandoeningen verloopt het proces van botvernieuwing sneller, wat leidt tot sneller botverlies en een hoger risico op breuken.

Ongeveer tien jaar geleden werden de interacties tussen het Ligand voor de Receptor Activator van de Nucleaire Factor kappa B (RANKL), zijn receptor RANK en zijn natuurlijke antagonist, osteoprotegerine (OPG), geïdentificeerd als de dominante, uiteindelijke mediators van de ontwikkeling van osteoclasten. De ontdekking van de relaties in het RANK/RANKL/OPG-systeem vormden het einde van een lange zoektocht naar de specifieke factor die door botcellen wordt geproduceerd en die zowel noodzakelijk als voldoende was voor de ontwikkeling van osteoclasten. Door zijn binding en activering van de RANK-receptor speelt RANKL een kritieke rol bij de ontwikkeling, overleving en activering van osteoclasten. De activering van botaafbraak door osteoclasten wordt op natuurlijke wijze geremd door OPG, wat botvorming mogelijk maakt en wat bijgevolg resulteert in een gezond evenwicht van botaafbraak en botvorming. Verschillende ziektes kunnen zich ontwikkelen als dit evenwicht wordt verstoord (nl. als het OPG-antagonisme niet langer volstaat om overmatige botaafbraak gemedieerd door de interactie tussen RANK en RANKL, te voorkomen). Een hogere mate van botaafbraak en/of een mindere mate van botvorming zijn vaak standaard symptomen van osteoporose, botverlies door kanker of boterosie door reumatoïde artritis.

### ***Initiële doelpopulatie: patiënten met osteoporose en botverlies door kanker***

Op basis van de klinische ontwikkeling van denosumab (het mAb tegen RANKL dat wordt ontwikkeld door Amgen), meent de Vennootschap dat ALX-0141 aanvankelijk zou moeten worden ontwikkeld voor osteoporose en botverlies door kanker. Onderscheidende factoren zouden een flexibeler schema en een handigere toediening kunnen omvatten. De mogelijkheid om steeds de behandeling van maandelijks tot halfjaarlijks te kunnen plannen, zou kunnen leiden tot een beter beheer van de mogelijke bijwerkingen en een snellere reactie op de eventuele behoefte om de behandeling stop te zetten. Als er hoge dosissen vereist zijn, kan ALX-0141 worden toegediend in één enkele subcutane injectie, vergeleken met meerdere injecties die voor denosumab vereist zouden kunnen zijn.

De huidige standaardbehandeling voor botverlies veroorzaakt door ziekte of bepaalde geneesmiddelen bestaat uit antiresorptieve geneesmiddelen zoals bifosfonaten. Deze geneesmiddelen hechten zich bij voorkeur op gemineraliseerde botoppervlakken op plaatsen waar bot wordt vernieuwd, waar ze worden opgenomen door osteoclasten, wat leidt tot een verminderde botresorptie. Nieuwere analoge middelen in deze geneesmiddelenklasse remmen een kritiek enzym af, wat ertoe leidt dat osteoclasten geen bot kunnen afbreken, en leidt uiteindelijk tot osteoclastische celdood. Hoewel de behandeling met bifosfonaten vrij effectief is voor de preventie en de behandeling van botverlies, zijn hierbij ernstige bijwerkingen waargenomen, zoals: gastro-intestinale stoornissen, osteonecrose van de kaak, ernstige pijn aan de botten, gewrichten of het musculoskelet en bijwerkingen aan het hart. De onomkeerbare en langdurige remming van botresorptie zou ook een impact kunnen hebben op het natuurlijke genezingsproces van microfracturen en bijgevolg kunnen leiden tot bot met een ongewone dichtheid en structuur, wat aanleiding kan geven tot atypische fracturen. De nadelen van niet-specifieke inhibitie van botresorptie hebben geleid tot intensievere onderzoeksinspanningen naar de biologische interacties die plaatsvinden bij botvorming en botresorptie.

### ***Productbeschrijving***

ALX-0141 omvat gehumaniseerde Nanobodies in een bivalente formattering met verlengde halfwaardetijd tegen RANKL. ALX-0141 is een krachtige RANKL-inhibitor die zich hecht aan zowel oplosbare als membraangebonden RANK en bijgevolg de botresorptie neutraliseert die door deze interactie wordt gemedieerd. De bivalente formattering van het op het Nanobody gerichte deel in ALX-0141 leidt tot neutralisering van het doelwit in picomolaire geneesmiddelenconcentraties, vergelijkbaar met de activiteit die wordt waargenomen bij het mAb denosumab. In tegenstelling tot denosumab heeft het Nanobody-construct echter geen Fc, en bijgevolg worden de complementactivatie, antilichaamafhankelijke cellulaire

cytotoxiciteit en overgevoelige reacties die bij mAb's kunnen voorkomen niet verwacht bij ALX-0141. Modelexperimenten suggereren bovendien dat de kleine, flexibel gekoppelde bivalente componenten gericht tegen RANKL van ALX-0141 zich kunnen hechten aan twee van de drie plaatsen binnen dezelfde trimere RANKL-molecule. Het vermogen om zich intramoleculair te binden kan een voordeel bieden omdat potentieel ongewenste effecten op het immuunsysteem kunnen worden beperkt in gevallen waar is gebleken dat een *cross-linking* van RANKL de T-celfunctie *in vitro* blokkeert. Ook wordt verwacht dat de kleinere omvang van ALX-0141 een voordeel zal bieden in termen van een betere weefselpenetratie in vergelijking met de grotere denosumab-molecule en het gebrek aan een Fc zou kunnen leiden tot een gunstiger farmacologisch profiel.

Er wordt verwacht dat ALX-0141 in de klinische omgeving zal worden toegediend als een chronische behandeling, en het doseringsschema zou kunnen variëren van maandelijks tot halfjaarlijks, wat artsen de flexibiliteit bezorgt om ALX-0141 te combineren met bijkomende behandelingen zonder het routineschema van patiëntenbezoeken te veranderen. Ook zou het meer opties kunnen bieden om het behandelingsschema te wijzigen afhankelijk van de ziekteactiviteit (botomzet) of bijwerkingen, in vergelijking met het vaste doseringsschema van tweemaal per jaar dat voor denosumab wordt gesuggereerd.

ALX-0141 is vervaardigd in een gistexpressiesysteem volgens cGMP-normen op meerdere grammen per liter. ALX-0141 heeft oplosbaarheid aangetoond bij concentraties van meer dan 120 mg/ml en het definitieve geneesmiddelpreparaat is geformuleerd bij een concentratie van 65 mg/ml, wat subcutane dosering in één enkele toediening van 1 mg/kg mogelijk maakt. Volgens de farmacologische modellering van de preklinische gegevens is dit de verwachte maximale klinisch effectieve dosis en deze dosering zou vergelijkbaar kunnen zijn met een dosering van denosumab van ongeveer 3 mg/kg, waarvoor volgens de Vennootschap tot vier subcutane injecties mogelijk zouden kunnen zijn.

### ***Belangrijke preklinische resultaten***

ALX-0141 is getest in een model van niet-menselijke primaten dat het effect van de geneesmiddelenbehandeling meet op niveaus van goed gevalideerde biochemische markers van botresorptie zoals *cross-linked* N-telopeptiden van type I collageen (NTX-1) en *cross-linked* C-terminale telopeptiden van type I collageen (CTX-1). De behandeling met ALX-0141 leidde tot een snelle werking, zoals gemeten door de aanzienlijke vermindering van NTX-1, die gedurende meer dan 70 dagen na de toediening van het geneesmiddel werd gehandhaafd. In dit model werkte ALX-0141 op een vergelijkbare wijze met denosumab (bij een equimolaire dosis), terwijl een enkelvoudige dosis van ALX-0141 beter presteerde dan het bifosfonaat ibandronaat (Boniva®, GlaxoSmithKline en Roche) in termen van de duur van de biomarkeronderdrukking.

De biomarkers voor botresorptie in de preklinische studies, serum CTX-1 en urine NTX-1, werden gekozen voor vergelijkingsdoeleinden met de reeks biomarkers die in de ontwikkeling van denosumab werden gebruikt voor de doeltreffendheidsaflezing. In de huidige Fase I studie voor ALX-0141 wordt een uitgebreide reeks biomarkers gebruikt, die zowel markers voor botresorptie als botvorming omvatten. De markers voor botvorming zijn amino-terminale procollageen propeptiden van type I collageen (PINP) en botalkalinefosfatase (BAP).

Het PK-profiel van ALX-0141 was gunstig in vergelijking met het PK-profiel van denosumab en de terminale halfwaardetijd dat bij het serum werd bereikt, wijst op het potentieel voor een doseringsschema gelijk aan dat van denosumab (tweemaal per jaar). Door zijn gebrek aan een Fc en het overeenstemmende farmacologische profiel dat bij lagere doses een biologische effectiviteit op korte termijn vertoont, kan ALX-0141 frequenter worden toegediend (bijv. maandelijks). Dit zou een aantrekkelijk doseringsregime kunnen bieden voor patiënten met ziektes zoals kanker of RA, die lijden aan opflakkingen van ziekteactiviteit gevolgd door regressie door de primaire behandeling. Artsen zouden op de ziekteactiviteit en het botverlies kunnen reageren met een intensiever doseringsregime van ALX-0141 tot er een reactie wordt verkregen bij de primaire ziekte, en de frequentie van de ALX-0141-dosering vervolgens verminderen wanneer de ziekte is gestabiliseerd. Een langdurige behandeling met denosumab leidde tot een hoger aantal infecties en de gevolgen van de volledige onderdrukking van de RANK/RANKL-route op lange termijn blijven omstreden. De doseringsregimes van ALX-0141 zouden kunnen worden ingesteld om een kortere activiteitsduur en de normalisering van RANK/RANKL-gemedieerde routes mogelijk te maken wanneer er bijwerkingen optreden.

Tijdens de preklinische ontwikkeling van ALX-0141 werden er geen nadelige effecten waargenomen op enige van de veiligheidsparameters, ook geen infecties of tekenen van immuunsuppressie. Er werd een



toxicologieprogramma bij niet-menselijke primaten uitgevoerd en er werden geen tekenen van systemische bijwerkingen of lokale intolerantie waargenomen. De verwachte farmacologische effecten, zoals dalingen in biomarkers, werden bereikt. De niveaus van serum CTX-1 en urine NTX-1 vertoonden voor alle doses een snelle en maximale vermindering binnen acht uur. Hun terugkeer naar het standaardniveau varieerde alnaargelang de dosis en de toedieningsfrequentie. De plasmaconcentraties van ALX-0141 namen toe naarmate de dosisniveaus en de toedieningsfrequentie werden verhoogd en de absolute biologische beschikbaarheid van ALX-0141 na subcutane toediening bedroeg vrijwel 100%. In de farmacologische en toxicologische studies bij niet-menselijke primaten waren de gemiddelde terminale halfwaardetijden aan het einde van de doseringsperiode consistent, met ongeveer één week voor de laagste dosis en ongeveer tien dagen voor de hoogste dosis. Een allometrisch schaalmodel ondersteunt doseringsschema's van maandelijks tot halfjaarlijks.

Er werd in november 2009 een IMPD ingediend en dankzij de succesvolle goedkeuring kort daarna kon de eerste dosis bij een Fase I-testpersoon in december 2009 worden toegediend.

### ***Klinische strategie en registratieroute***

Relevante populaties voor de klinische ontwikkeling van ALX-0141 zijn patiënten met osteoporose, patiënten die chemotherapie ondergaan of die lijden aan botverlies veroorzaakt door kanker en patiënten met RA die ook lijden aan botverlies veroorzaakt door ziekte of door behandeling. Een eerste Fase I studie is normaliter een studie met enkelvoudige oplopende dosis, en dit is de ideale voorloper van een studie bij osteoporosepatiënten, aangezien er voor de andere vermelde indicaties wellicht meervoudige doses zijn vereist. Voor de initiële Fase I studie werden gezonde postmenopauzale vrouwen gekozen, daar zij de populatiegroep vertegenwoordigen die het meest vatbaar is voor osteoporose. Als preferente toedieningsroute werd gekozen voor subcutane injecties, aangezien ALX-0141 geformuleerd is in een concentratie van 65 mg/ml en de resulterende volumes voor alle verwachte dosisniveaus laag zijn (minder dan één ml) en handige, enkelvoudige toediening mogelijk maken.

Deze Fase I studie werd gestart in december 2009 en zal tot 42 postmenopauzale gezonde vrouwelijke vrijwilligers omvatten. ALX-0141 of een placebo zal als enkelvoudige injectie subcutaan worden toegediend aan ongeveer zes groepen van testpersonen, en de studie zal de veiligheid en de verdraagbaarheid van ALX-0141-toedieningen vergelijken met een placebo. Daarnaast zal het farmacologische profiel van ALX-0141 in de klinische omgeving worden geëvalueerd. De serumniveaus van CTX-1, P1NP, BAP en urine NTX-1 zullen eveneens worden gemeten en zouden een vroege indicatie kunnen geven van de biologische doeltreffendheid.

De Fase I studie zal naar verwachting gegevens rapporteren over de primaire eindpunten van veiligheid en tolerantie, samen met de eerste gegevens over farmacologie en biomarkersuppressie, in het derde kwartaal van 2010. Door verlengde suppressie van de biomarkers verwacht bij de hoogste dosisniveaus, worden definitieve gegevens over farmacologie en biologische doeltreffendheid niet verwacht vóór 2011.

### ***Markt en concurrentie***

Vandaag wordt de markt voor osteoporose geschat op US\$8 miljard, en door de vergrijzing van de bevolking wordt verwacht dat de markt zal toenemen tot meer dan US\$11 miljard in 2016.<sup>(30)</sup> Bijna 100 miljoen postmenopauzale vrouwen lijden aan osteopenie en osteoporose in de Belangrijkste Geografische Markten.<sup>(31)</sup> Osteoporose eist een enorm persoonlijke en economische tol van getroffen patiënten. In Europa is de handicap als gevolg van osteoporose bijvoorbeeld ernstiger dan de handicap die veroorzaakt wordt door kanker (met uitzondering van longkanker) en is ze vergelijkbaar met of ernstiger dan de handicap die het gevolg is van verschillende chronische, niet-overdraagbare ziektes zoals RA, astma en hartziekten als gevolg van een hoge bloeddruk.<sup>(32)</sup> Ongeveer 30 tot 50% van de vrouwen en 15 tot 30% van de mannen zullen in de loop van hun leven lijden aan een fractuur als gevolg van osteoporose.<sup>(33)</sup>

Er zijn een aantal geneesmiddelen beschikbaar die helpen botverlies te vertragen. Deze vallen uiteen in twee hoofdcategoryën: antiresorptiva, die botresorptie blokkeren, en anabole stoffen, die de botgroei en de vorming van botweefsel stimuleren. Antiresorptiva worden zowel gebruikt voor preventie als behandeling, terwijl anabole stoffen alleen voor behandeling worden gebruikt. De gouden-standaardbehandeling wordt nog steeds geleverd door de geneesmiddelenklasse van antiresorptiva die wordt gevormd door de bifosfonaten, waarvan er veel oraal worden toegediend. Bifosfonaten veroorzaken dramatische veranderingen in de fysiologie van het bot en hun effect is bijzonder langdurig. Biochemische markers van botresorptie kunnen bijvoorbeeld gedurende drie jaar na de stopzetting van het geneesmiddel onderdrukt blijven, wat het moeilijk maakt om het resultaat van de behandeling te wijzigen in geval van



bijwerkingen. Bifosfonaten kunnen een negatieve invloed hebben op de nieren en het maag-darmkanaal. Ernstige bijwerkingen zijn zeldzaam, maar kunnen variëren van musculoskeletale pijn tot osteonecrose van de kaak. Op de markt beschikbare bifosfonaten omvatten: alendronaat (Fosamax®), op de markt gebracht door Merck & Co.; zoledroninezuur/zolendronaat (Zometa®, Zomera®, Reclast®, Aclasta®), op de markt gebracht door Novartis; ibandronaat (Boniva), op de markt gebracht door Roche en GlaxoSmithKline; risedronaat (Actonel®), op de markt gebracht door Procter and Gamble en Sanofi Aventis; en etidronaat (Didronel®), op de markt gebracht door Procter and Gamble. Hoewel het inmiddels concurrentie krijgt van generische geneesmiddelen, blijft alendronaat de gouden standaardbehandeling voor osteoporose en genereerde het in 2008 een omzet van meer dan US\$1,5 miljard.<sup>(34)</sup>

Nieuwere therapieën omvatten anabole stoffen op basis van parathyroïd hormoon (bijv. teriparatide (Forteo®), op de markt gebracht door Lilly en Preotact® op de markt gebracht door NPS Pharmaceuticals en Nycomed), die de botomzet verhogen door de osteoblasten te stimuleren. Teriparatide wordt eenmaal per dag toegediend via een injectie met een apparaat of een pen.<sup>(35)</sup> De omzet van teriparatide bedroeg in 2008 ongeveer US\$780 miljoen.<sup>(36)</sup> Gebruikelijke bijwerkingen voor dit geneesmiddelen omvatten musculoskeletale pijn en misselijkheid. Door de bijkomende potentiële bijwerkingen van de zeldzame kankervorm osteosaroom, mag teriparatide tijdens het leven van een persoon niet langer dan twee jaar worden genomen.

Het eerste gehumaniseerde mAb dat zich richt op RANKL en dat RANKL blokkeert, denosumab (Prolia®), is ontwikkeld door Amgen en wacht momenteel op goedkeuring.<sup>(2)</sup> Denosumab is onderzocht op zijn potentieel om osteoporose te voorkomen en te behandelen. Het werd eveneens bestudeerd in een aantal andere aandoeningen van botverlies, waaronder reumatoïde artritis en botverlies veroorzaakt door kanker (bij patiënten met borst- of prostaatkanker), en op zijn potentieel om botmetastasen te vertragen en botvernietiging in talrijke stadia van kanker af te remmen en te behandelen. Uit klinische studies van patiënten met osteoporose is gebleken dat vrouwen die werden behandeld met denosumab een hogere botmineraaldensiteit hadden en een lager risico van fractures aan de wervelkolom (met bijna 70%) en heupfracturen (met 40%) over een periode van drie jaar, in vergelijking met vrouwen die het geneesmiddel niet nemen. Er werd echter bezorgdheid geuit over de gevolgen die de langdurige onderdrukking van de RANK/RANKL-route zouden hebben op het immuunsysteem. Klinische studies met denosumab vertoonden een licht hoger aantal ernstige infecties en de ontwikkeling van bepaalde vormen van kanker, hoewel geen enkele van deze stijgingen statistisch significant was en bijgevolg zijn hun belang en hun relevantie onbekend. Klinische studies bij patiënten met botverlies veroorzaakt door kankerbehandeling demonstreerden een duidelijk klinisch voordeel voor patiënten die werden behandeld met denosumab, bovenop de huidige standaard van antiresorptieve therapieën. Voor patiënten met botmetastasen werd de botresorptie in hogere mate beperkt bij patiënten die werden behandeld met denosumab in vergelijking met de patiënten die werden behandeld met bifosfonaten.

In februari 2009 aanvaardde de FDA de biologische licentieaanvraag (*Biological Licence Application*, BLA) die door Amgen werd ingediend voor het gebruik van denosumab voor de behandeling en de preventie van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en de behandeling en de preventie van botverlies bij vrouwen en mannen die hormoontherapie krijgen voor ofwel borstkanker of prostaatkanker. Het geneesmiddel wordt voor deze indicaties tweemaal per jaar subcutaan toegediend in een dosis van 60 mg. Amgen heeft een positieve opinie van het adviescomité van de FDA verkregen over hun voorgestelde productbijsluitervoor denosumab bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose en de behandeling van botverlies bij prostaatkanker. Daarnaast heeft het *Committee for Medicinal Products for Human Use* van het EMEA de goedkeuring van het geneesmiddel aanbevolen als behandeling voor osteoporose bij postmenopauzale vrouwen. Analisten verwachten dat Amgen in de loop van 2010 in de Verenigde Staten en de EU goedkeuring zal verkrijgen van de bevoegde gezondheidsinstanties voor denosumab voor de bovenvermelde indicaties. Denosumab werd verder bestudeerd in meer dan 5.700 kankerpatiënten voor zijn potentieel om beenmetastases te behandelen in drie pivotale studies met 1.776 kankerpatiënten en patiënten met verschillende tumoren in het beendermerg, 2.049 patiënten met borstkanker in een vergevorderd stadium en 1.901 patiënten met prostaatkanker in een vergevorderd stadium. Patiënten kregen elke vier weken 120 mg denosumab in vergelijking met de aanbevolen dosis van Zometa® elke vier weken. Alle drie de studies toonden een significante vertraging in de tijd tot skelet gerelateerde gebeurtenissen, zoals botbreuk en compressie van het ruggemerg, wanneer de behandeling met denosumab werd vergeleken met de behandeling met Zometa®. Deze drie studies zullen de basis vormen van het klinisch bewijspakket voor denosumab in kanker in een vergevorderd stadium, dat naar verwachting zal worden ingediend bij de bevoegde gezondheidsinstanties later in 2010.

Analisten voorspellen voor denosumab een potentiële piekomzet van meer dan US\$4 miljard als het klinisch superieur blijkt aan zoledronaat<sup>(3)</sup>. De Vennootschap heeft vandaag geen weet van enige andere specifieke tegen RANKL gerichte geneesmiddelen in klinische ontwikkeling, hoewel Cephalon als onderdeel van zijn overname van Arana Therapeutics in augustus 2009, een preklinisch biologisch geneesmiddel tegen RANKL heeft verworven.

Er wordt verwacht dat ALX-0141 direct zal concurreren met denosumab van Amgen omdat zij beide gericht zijn tegen de RANK/RANKL-interactie. Op het vroegste moment waarop ALX-0141 mogelijk goedkeuring verkrijgt, kan denosumab al zes tot zeven jaar op de markt zijn. Het zal dan ook belangrijk zijn om ALX-0141 van denosumab te onderscheiden en dit zal in grote mate afhankelijk zijn van het resultaat van de klinische studies. Er zou kunnen worden verwacht dat er potentiële verschillen in klinische resultaten waarneembaar zijn in vergelijking met denosumab die verband houden met de kleinere omvang van ALX-0141 (betere weefselpenetratie) en formattering (geringer potentieel voor cross-linking van het doelwit). Voor de behandeling van RA en kanker bevindt denosumab zich in klinische studies en vereist het hogere doses dan voor osteoporose (namelijk 120 mg iedere vier weken voor de kankerpopulatie in een vergevorderd stadium), wat zich zou vertalen in meerdere injecties. De Vennootschap meent dat ALX-0141 door zijn hoge oplosbaarheid en potentie bij dergelijke indicaties nog steeds als enkelvoudige subcutane injectie zou kunnen worden toegediend. Daarnaast meent de Vennootschap dat ALX-0141 over een aanzienlijk kostenvoordeel zou beschikken in vergelijking met denosumab. Follow-upgegevens over de langdurige suppressie van de RANK/RANKL-route bij patiënten die het huidige behandelingsstelsel voor denosumab ondergaan, zouden ook de bezorgdheid over de veiligheid van sommigen kunnen bevestigen in verband met de langdurige werking van denosumab en bijgevolg een extra opportuniteit bieden voor een productlijn van ALX-0141 met kortere werking.

### *Commerciële strategie*

De Fase I klinische studie voor ALX-0141 zal naar verwachting in het derde kwartaal van 2010 initiële gegevens rapporteren. Door de verwachte omvang en kosten van Fase III studies (zie ook de criteria beschreven in “11.2 Activiteiten — Strategie”), heeft de Vennootschap momenteel de intentie om vóór dat stadium van klinische ontwikkeling een partner voor het programma te zoeken. Er zijn momenteel besprekingen in een vroeg stadium aan de gang met potentiële samenwerkingspartners.

#### **11.5.4 Ontsteking: ALX-0061-programma (tegen IL-6R)**

ALX-0061, een Nanobody tegen IL-6R, bevindt zich in preklinische ontwikkeling voor de behandeling van auto-immuunziektes en ontstekingsziektes.

### *Beschrijving van het doelwit en werkingsmechanisme*

Interleukin-6 (IL-6) is een multifunctionele cytokine met een ruime waaier van biologische activiteiten zoals regulering van immuunreacties, ondersteunen van hematopoïese en genereren van acute-fasereacties. De ontregeling van de productie van IL-6 komt voor in de pathogenese van verschillende ziektes, waaronder RA, de ziekte van Crohn, de ziekte van Castleman, multipel myeloom en systemische lupus erythematosus. Hoewel IL-6 een belangrijke biochemische boodschapper tussen cellen is die een rol spelen bij de regulering van acute en chronische ontstekingen in het hele lichaam, draagt het eveneens bij tot andere pathologieën zoals anemie, vermoeidheid en een hoger cardiovasculair risico. Het hele lichaam, niet alleen ontstoken plaatsen, wordt negatief beïnvloed door de ontsteking die wordt veroorzaakt door overmatig IL-6.

De functies van IL-6 worden gemedieerd door een receptorsysteem dat twee celoppervlakmoleculen omvat, een stof die zorgt voor signaaltransductie (gp130) en een bindingsmolecule (de IL-6-receptor, IL-6R). IL-6 bindt zich eerst op zijn specifieke receptor, IL-6R, met lage affiniteit, en vervolgens bindt het complex zich op de signaaltransducerende molecule gp130 om een functionele receptor met hoge affiniteit te vormen. IL-6R komt algemeen tot expressie in overeenstemming met de pleiotropische aard van IL-6. Voor IL-6R negatieve cellen kunnen echter ook worden geactiveerd door een mechanisme dat trans-signalisering wordt genoemd en dat optreedt omdat IL-6R ook in een oplosbare vorm bestaat. Bij bepaalde immuunstoornissen en bij bepaalde vormen van kanker zijn de niveaus van oplosbare IL-6R verhoogd, en kan de oplosbare IL-6R interageren met IL-6. Dit complex kan zich vervolgens binden op aan de oppervlakte tot expressie gekomen gp130 hetgeen cellen activeert zonder de aanwezigheid van membraangebonden IL-6R. Het remmen van de IL-6/IL-6R-route kan worden verwezenlijkt door ofwel zich te richten op de IL-6 cytokine zelf, ofwel op de IL-6R. mAb's tegen IL-6 hebben echter nog geen

succes bereikt in de kliniek en hun gebruik kan leiden tot accumulatie van IL-6 in de bloedsomloop in de vorm van immuuncomplexen, waardoor de halfwaardetijd van IL-6 wordt verlengd. Een gehumaniseerd mAb gericht tegen de IL-6R, tocilizumab (ACTEMRA®/RoACTEMRA®) ontwikkeld door Chugai Biopharmaceutical Co Ltd., is daarentegen doeltreffend gebleken in de kliniek en is momenteel geregistreerd voor gebruik bij de ziekte van Castleman en verschillende artritisindicaties.

### ***Initiële doelpopulatie — patiënten met RA***

RA is een chronische, progressieve ontstekingsziekte van de gewrichten en omliggende weefsels die gepaard gaat met hevige pijn, onomkeerbare vernietiging van de gewrichten en systemische complicaties zoals vermoeidheid en anemie. Er zijn verschillende belangrijke cytokines betrokken bij het ontstekingsproces, waaronder TNF $\alpha$ , interleukin-1 (IL-1) en IL-6. IL-6 is geïdentificeerd als een pivotaal onderdeel van het ontstekingsproces. Er is aangetoond dat chronische ontsteking van de gewrichten bij RA de productie van IL-6 veroorzaakt in het getroffen synovium, een dunne weefsellaag die het gewricht aan de binnenkant bekleedt. Deze overproductie van IL-6 draagt bij tot ontsteking, opzwellings, gewrichtschade en vernietiging van kraakbeen en bot. Uit klinische studies is gebleken dat tocilizumab gunstige effecten heeft, niet alleen op ontsteking van en schade aan gewrichten, maar ook op bepaalde van de systemische manifestaties die gepaard gaan met RA, zoals anemie en vermoeidheid. Het globale veiligheidsprofiel van tocilizumab is over alle wereldwijde klinische studies consistent. De gerapporteerde ernstige bijwerkingen omvatten infecties, gastro-intestinale bijwerkingen en overgevoelige reacties, inclusief anafylaxie. Een van de veel voorkomende gerapporteerde bijwerkingen, was een verhoging van de leverenzymen en lipiden, en hoewel deze verhogingen doorgaans niet werden geassocieerd met de klinische resultaten, leidden ze tot waarschuwingsverklaringen en bezorgdheid over tocilizumab van de beoordelingsraden van bevoegde gezondheidsinstanties.

Een Nanobody gericht tegen IL-6R, dat de signaalroute van IL-6 verstoort door zich zowel te binden aan de oplosbare als de membraangebonden IL-6-receptoren, kan ontstekingen en het effect van RA, zowel in de gewrichten als doorheen het hele lichaam, beperken. Met een potentieel verschillend farmacologisch en veiligheidsprofiel van tocilizumab, zou het in aanzienlijke mate kunnen bijdragen tot de beschikbare therapeutische behandeling van patiënten met RA en andere chronische ontstekingsziekten.

### ***Productbeschrijving***

ALX-0061 omvat een gehumaniseerd en voor wat betreft de sequentie geoptimaliseerd Nanobody in een monovalente formattering met verlengde halfwaardetijd gericht tegen IL-6R. ALX-0061 heeft een krachtige remmende werking op de binding van IL-6 aan zowel de membraangebonden als de oplosbare vorm van de IL-6R-receptor. In tegenstelling tot de bivalente binding van tocilizumab, werkt ALX-0061 monovalent met ofwel de oplosbare of de membraangebonden receptor, en beschikt het bijgevolg niet over het potentieel om ongewenste bijwerkingen op te wekken via cross-linking van de twee receptortypen. ALX-0061 heeft geen Fc en bijgevolg worden complementactivatie, antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit en overgevoelige reacties, die wel bij mAb's kunnen voorkomen, niet verwacht bij ALX-0061. Ook wordt verwacht dat de kleine omvang van ALX-0061 een voordeel zal bieden in termen van een betere weefselpenetratie in vergelijking met de grotere tocilizumab-molecule.

ALX-0061 is vervaardigd in een gistexpressiesysteem en Nanobody-opbrengsten in het bereik van meerdere grammen per liter zijn aangetoond bij de productie op cGMP-schaal. Het klinische geneesmiddel zal worden geformuleerd als een injecteerbaar middel, en zowel de intraveneuze als de subcutane toedieningsroute zal worden geëvalueerd.

### ***Belangrijke preklinische resultaten***

ALX-0061 is getest in een acuut ontstekingsmodel veroorzaakt door IL-6 bij niet-menselijke primaten. In dit model worden reactieve veranderingen van acute-fase-eiwitten (bijv. C-reactief eiwit en fibrinogeen) geanalyseerd als indicatoren voor een ontstekingsreactie bij hogere niveaus van IL-6. Net als bij dit dierenmodel weerspiegelen veranderingen in acute-fase-eiwitten bij mensen de aanwezigheid en intensiteit van de ontsteking, waardoor ze relevant zijn voor de diagnose en het toezicht op de evolutie van de ziekte, en de beoordeling van de reactie op de behandeling. De hoge potentie van ALX-0061 bij IL-6R-neutralisatie is in dit apenmodel bevestigd en was vergelijkbaar met tocilizumab. De behandeling met ALX-0061 leidde tot een snelle werking, gemeten door een aanzienlijke verlaging van de niveaus van C-reactief eiwit en fibrinogeen, die gedurende 14 dagen werden gehandhaafd na de toediening van het geneesmiddel, wat wijst op de geslaagde onderdrukking van actieve ontsteking. C-reactief eiwit en

fibrinogeen werden eveneens gebruikt als biomarkers bij de ontwikkeling van tocilizumab en zullen worden gebruikt in de eerste Fase I/II studie van ALX-0061 bij de doelpopulatie van patiënten met RA.

Het PK-profiel van ALX-0061 in het apenmodel was eveneens gunstig in vergelijking met het PK-profiel van tocilizumab en de terminale halfwaardetijd in serum wees op het potentieel van een maandelijks dosering van ALX-0061 in de kliniek. In de preklinische studies werden er geen bijwerkingen waargenomen in enige van de veiligheidsparameters, ook geen stijging in de niveaus van leverenzymen of lipiden (dit was eveneens zo voor tocilizumab in dit stadium van de ontwikkeling). Het preklinische ontwikkelingsprogramma zal naar verwachting worden voltooid in het vierde kwartaal van 2010 met de evaluatie van de chronische toxicologie en de gerelateerde farmacologie in dierenstudies. De Vennootschap heeft de intentie om tegen eind 2010 een IMPD in te dienen en in het begin van 2011 te starten met een eerste Fase I/II klinische studie bij patiënten met RA.

### ***Klinische strategie en registratieroute***

De klinische studies voor ALX-0061 zullen direct beginnen bij patiënten. De initiële doelpopulatie wordt gevormd door personen met actieve RA op een stabiele achtergrondtherapie met DMARD's zoals methotrexaat. Deze populatie werd eveneens bestudeerd bij de klinische ontwikkeling van tocilizumab en belangrijke bevindingen, zoals de vroege reactie bij de biomarkers en de milde hepatotoxiciteit, die bij het referentiegeneesmiddel werden waargenomen, zullen worden geanalyseerd en vergeleken voor ALX-0061.

De eerste Fase I/II studie zal volgens plan bestaan uit een deel met een enkelvoudige oplopende dosis en een deel met meervoudige doses. Het veiligheids-, tolerantie- en farmacologische profiel van enkelvoudige en meervoudige toedieningen van ALX-0061 zal in de loop van de studie worden bepaald. De effectiviteit van de behandeling zal in twee delen worden geanalyseerd. Eerst zullen, in het deel met een enkelvoudige dosis, biologisch actieve dosis(sen) van ALX-0061 worden bepaald aan de hand van biomarkerreacties. Vervolgens zullen aan patiënten meerdere doses van ALX-0061 worden toegediend en zal de reactie op de behandeling worden geëvalueerd aan de hand van de reeks biomarkers, samen met de ziektescores voor klinische effectiviteit van RA-behandeling (bijv. ACR20). Bijgevolg zou de studie het eerste klinische *proof-of-concept* kunnen genereren voor het Nanobody tegen IL-6R bij de behandeling van patiënten met actieve RA.

Het genereren van veiligheids- en farmacologische profielen voor ALX-0061 bij mensen en de initiële gegevens over de klinische effectiviteit bij de behandeling van patiënten met actieve RA, zouden de basis vormen van een initiële registratieroute voor ALX-0061. Verdere Fase II klinische studies zouden de optimalisering van de dosering en het doseringsschema onderzoeken, en zouden de indicatie kunnen uitbreiden met studies bij juveniele RA, ankylosing spondylitis, psoriatische artritis en prikkelbare darmsyndroom. De Fase III ontwikkeling zou patiënten kunnen omvatten met een onvolledige reactie op een behandeling gericht tegen TNF $\alpha$ .

### ***Markt en concurrentie***

De markt voor auto-immuun- en ontstekingsziekten groeit snel. Er wordt verwacht dat alleen al de markt voor RA een samengestelde jaarlijkse omzetgroei van bijna 6% zal vertonen, van ongeveer US\$7 miljard in 2007 tot ongeveer US\$13 miljard in 2017<sup>(25)</sup>. Er zijn voor reumatologen verschillende behandelingen beschikbaar, zoals niet-steroidale ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's) en corticosteroïden. Hoewel deze typen geneesmiddelen de symptomen van RA behandelen, veranderen ze de ziekte zelf niet. Traditionele kleine-molecule-DMARD's worden in ruime mate voorgeschreven en beschikken over het potentieel om schade aan gewrichten te beperken of te voorkomen en de integriteit en de werking van gewrichten te vrijwaren. Het ACR beveelt niet-biologische DMARD's aan voor gebruik bij RA, ofwel als monotherapie of als combinatietherapie, waarbij de keuze van de stof(fen) afhankelijk is van de duur van de ziekte, de activiteit van de ziekte en de prognose. De op de markt verkrijgbare biologische DMARD's worden gedomineerd door de TNF $\alpha$ -inhibitoren, waarvan voorspeld wordt dat ze voor RA in 2017<sup>(26)</sup> een wereldwijde omzet zullen genereren van ongeveer US\$9 miljard. Er wordt verwacht dat reumatologen TNF $\alpha$ -inhibitoren zullen blijven voorschrijven als eerstelijns biologische geneesmiddelen, op basis van een aanzienlijke klinische ervaring met deze therapeutische stoffen. Er bestaat echter een duidelijke behoefte aan nieuwe geneesmiddelen die zich richten op andere cytokines die betrokken zijn bij het ziekteproces, aangezien veel patiënten niet reageren op de huidige kleine-molecule- en biologische DMARD's. Zo slaagt 20 tot 40% van de patiënten die worden behandeld met een TNF $\alpha$ -inhibitor er niet in om een verbetering van 20% in de ACR20-criteria te realiseren, en nog meer patiënten reageren na verloop van tijd niet meer, door de verworven weerstand tegen de behandeling. Bovendien hebben de TNF $\alpha$ -



inhibitoren allemaal een *blackbox*-waarschuwing die is uitgegeven door de FDA, en die potentiële bijwerkingen vermeldt zoals schimmelinfecties, tuberculose en bepaalde vormen van kanker.

Andere biologische DMARD's omvatten geneesmiddelen gericht tegen interleukins en hun receptoren. Er wordt verwacht dat deze klasse van geneesmiddelen de komende jaren een snelle groei zal kennen, en dat tocilizumab, dat zich richt tegen IL-6R, de omzet in deze groep zal aansturen. Geneesmiddelen gericht tegen IL-6R kunnen een bredere positieve systemische impact hebben dan anti-TNF $\alpha$  geneesmiddelen in de behandeling van sommige van de andere effecten van RA, zoals anemie, vermoeidheid en cardiovasculaire bijwerkingen. Tocilizumab is het resultaat van een onderzoekssamenwerking tussen Chugai en Roche en werd wereldwijd gezamenlijk ontwikkeld door beide ondernemingen. Tocilizumab werd eerst goedgekeurd in Japan en in juni 2005 door Chugai geïntroduceerd als een behandeling voor de ziekte van Castleman. In april 2008 werden er bijkomende goedkeuringen voor RA en juveniele idiopathische artritis eveneens verkregen in Japan. Tocilizumab werd in januari 2009 in de EU goedgekeurd voor de behandeling van RA bij patiënten die ofwel onvoldoende reageerden op, of die intolerant waren voor de vorige behandeling met een of meer kleine-molecule-DMARD's of TNF $\alpha$ -inhibitoren. Hoewel analisten verwachten dat het gebruik van tocilizumab aanvankelijk traag op gang zal komen, tot reumatologen vertrouwen krijgen in het veiligheidsprofiel van het geneesmiddel, bedraagt de voorspelde omzet tegen 2017 in de Belangrijkste Geografische Markten US\$924 miljoen.<sup>(37)</sup> Intraveneuze tocilizumab is effectief en wordt doorgaans goed getolereerd wanneer het wordt toegediend als monotherapie of in combinatie met kleine-molecule-DMARD's, zoals methotrexaat bij volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve RA. Tocilizumab zal over het potentieel beschikken om marktaandeel te veroveren door de toenemende populatie van patiënten bij wie TNF $\alpha$ -inhibitoren niet werken. Er wordt verwacht dat het aantal patiënten bij wie TNF $\alpha$ -inhibitoren niet werken, aanzienlijk zal toenemen, aangezien patiënten een cyclus doorlopen van maximaal twee tot drie TNF $\alpha$ -behandelingen.

Als ALX-0061 eenmaal op de markt wordt gebracht, zal het niet alleen concurreren met tocilizumab van Chugai/Roche en de TNF $\alpha$ -inhibitoren, maar ook met een aantal andere ontstekingsremmende geneesmiddelen die gericht zijn op andere biologische doelwitten. Er zijn bijvoorbeeld minstens drie ondernemingen die mAb-producten hebben die zijn gericht tegen CD20: rituximab (Rituxan®), op de markt gebracht door Genentech, ofatumumab (Arzerra®) van Genmab/GlaxoSmithKline in Fase III klinische studies voor RA en andere indicaties, en TRU-015 van Trubion, een *Small Modular Immuno-Pharmaceutical* (SMIP) in Fase II klinische studies. De SMIP's vertegenwoordigen een nieuwe propriëtaire klasse van biologische verbindingen die Fc-gemedieerde functies behouden en die kleiner zijn dan mAb's. Een ander geneesmiddel, als eerste in zijn klasse op de markt gebracht, is abatacept van Bristol-Myers Squibb, (Orencia®) dat gericht is tegen T-cellen. Abatacept genereerde in de eerste negen maanden van 2009 een wereldwijde omzet van US\$434 miljoen, 39% meer dan het jaar voordien.

### *Commerciële strategie*

Het enige biologische geneesmiddel tegen IL-6R dat momenteel op de markt is, is tocilizumab. Ablynx meent dat ALX-0061 over het potentieel beschikt om zich op een aantal manieren van tocilizumab te onderscheiden. Bijvoorbeeld:

- de kleinere omvang van ALX-0061 kan zich vertalen in een superieure weefselpenetratie;
- in tegenstelling tot tocilizumab kan ALX-0061 membraangebonden en oplosbaar IL-6R niet *cross-linken* en dit kan samen met de afwezigheid van een Fc leiden tot een profiel van geringere bijwerkingen;
- ALX-0061 vertoont een gelijkwaardige potentie in de neutralisering van membraangebonden en oplosbaar IL-6R, terwijl tocilizumab een ongeveer driedubbele voorkeur voor oplosbaar IL-6R boven membraangebonden IL-6R vertoont; en
- er kan potentieel bestaan voor een lagere dosering van ALX-0061, waardoor de prijs-kwaliteitverhouding in vergelijking met tocilizumab naar verwachting verder verbetert.

De Vennootschap meent dat ALX-0061 wegens de potentiële verschillen die hierboven worden vermeld, marktaandeel van tocilizumab kan veroveren. Daarnaast kan er ook marktaandeel worden veroverd bij de patiëntenpopulatie bij wie TNF $\alpha$ -inhibitoren niet werken. ALX-0061 zou een bredere therapeutische impact kunnen aantonen dan de TNF $\alpha$ -inhibitoren, door de afremming van IL-6 gemedieerde vermoeidheid, anemie en cardiovasculaire stoornissen. ALX-0061 kan mogelijk ook bepaalde van de potentiële bijwerkingen vermijden waarop wordt gewezen in de *blackbox*-waarschuwingen voor de TNF $\alpha$ -inhibitoren.



De Vennootschap is momenteel van plan om ALX-0061 aanvankelijk zelf vooruit te brengen naar klinische studies. Door de verwachte omvang en kosten van de Fase III studies die wellicht vereist zullen zijn (zie ook de criteria beschreven in “11.2 Activiteiten — Strategie”), verwacht de Vennootschap momenteel dat zij vóór dat stadium van de klinische ontwikkeling een samenwerkingspartner zal zoeken.

### **11.5.5 Kwaadaardige tumoren: ALX-0651 (anti-CXCR4) programma**

ALX-0651, een Nanobody tegen CXCR4, is recent in preklinische ontwikkeling genomen voor het mobiliseren van stamcellen bij het behandelen van kwaadaardige tumoren.

#### ***Beschrijving van het doelwit en het werkingsmechanisme***

De GPCR, CXCR4, is een chemokine receptor die specifiek is voor de ligand CXCL12 (SDF-1). De CXCR4/CXCL12-route speelt een belangrijke rol bij een aantal essentiële homeostatische en ontwikkelingsprocessen waaronder de ontwikkeling en de migratie van haematopoëtische stamcellen, de ontwikkeling van het hart en van zenuwcellen en neovascularisatie. CXCL12 (SDF-1) is een krachtige chemoattractant en de constitutieve expressie van CXCL12 door stromaalcellen in het beenmerg is essentieel voor het recruter en het behouden van haematopoëtische stamcellen in het beenmerg. De belangrijke rol van CXCR4 in dit proces is klinisch gevalideerd door de laagmoleculaire antagonist plerixafor (Mozobil®, Genzyme). Door het blokkeren van de interactie van CXCR4 met CXCL12 worden stamcellen afgegeven vanuit het beenmerg tot in de perifere bloedsomloop hetgeen klinische toepassing vindt voor het mobiliseren van stamcellen tot in het perifere bloed vanwaar zij verzameld kunnen worden en kunnen worden gebruikt voor autologe transplantatie in patiënten met bepaalde kwaadaardige tumoren.

De CXCR4/CXCL12 route komt ook steeds meer op de voorgrond als een belangrijk regelingsmechanisme voor tumorgenese bij een groot aantal kwaadaardige tumoren. CXCR4 is de chemokine receptor die het meest tot expressie komt bij kanker en is beschreven bij meer dan 23 verschillende soorten tumoren. De rol van CXCR4 bij de metastatische verspreiding van tumoren naar ver uit elkaar gelegen organen, zoals de long, lever, lymfeknopen en beenmerg die CXCL12 constitutief tot expressie brengen is in verschillende in vivo studies voor tumoren aangetoond, waaronder borstkanker, longkanker, eierstokkanker, nierkanker, prostaatkanker, melanoom en neuroblastoom. Het is ook aangetoond dat de CXCR4/CXCL12-route angiogenese versterkt, de vorming van nieuwe bloedvaten in een tumor hetgeen essentieel is voor de groei van een tumor, als ook het binnendringen van een tumor in weefsels en er zijn steeds meer aanwijzingen voor een rol bij de proliferatie en het overleven van tumorcellen. Het zich richten op de CXCR4-route vormt derhalve een veelbelovende mogelijkheid binnen het veld van de oncologie.

#### ***Productbeschrijving***

ALX-0651 omvat twee gehumaniseerde en voor wat betreft de sequentie geoptimaliseerde Nanobodies die aan verschillende epitopen op CXCR4 binden. Dit biparatope Nanobody is een krachtige antagonist van de CXCR4/CXCL12-route.

#### ***Belangrijke preklinische resultaten.***

Het is aangetoond dat de niet-gehumaniseerde “oorspronkelijk” vorm van ALX-0651 zonder geoptimaliseerde sequentie een krachtige remmer is van de interactie tussen CXCR4 en CXCL12 in een aantal in vitro testsystemen waaronder: ligandbinding en celmigratie. Deze oorspronkelijke molecule is ook onderzocht op het vermogen om in vivo stamcellen te mobiliseren. In een model met een niet-menselijke primate werd een enkele dosis van het Nanobody intraveneus toegediend (bij 0.1 mg/kg, 1 mg/kg, 10 mg/kg of 25 mg/kg) waarna perifeer bloed werd verzameld op verschillende tijdstippen na het toedienen. Zowel het totale aantal witte bloedcellen als het aantal CD34+ stamcellen werd bepaald. Mobilisatie van stamcellen werd bij alle met het Nanobody behandelde dieren waargenomen. Op basis van deze voorlopige resultaten werd ALX-0651 gekozen voor preklinische ontwikkeling, allereerst voor de mobilisatie van stamcellen voorafgaand aan transplantatie.

### **11.6 Productie**

Nanobodies zijn eenvoudige, niet-geglycosyleerde proteïnen die relatief gemakkelijk en voordelig kunnen worden geproduceerd in microbiële gastheren zoals *E. coli* of gist (bijvoorbeeld *Pichia pastoris*). De productniveaus voor Nanobodies variëren doorgaans van twee tot tien gram per liter cultuurmedium.

Anderzijds kunnen Nanobodies tot expressie worden gebracht in cellen van zoogdieren, die worden gebruikt voor de productie van de meeste conventionele mAb's.

Door de beschikbaarheid van microbiële productiefaciliteiten op basis van dienstverlening, heeft Ablynx beslist om in de nabije toekomst geen eigen productiefaciliteiten te kopen of te bouwen, maar veeleer samen te werken met geschikte contractproducenten. De Vennootschap levert inspanningen om in het laboratorium stabiele en makkelijk overdraagbare methoden te ontwikkelen, waaronder productie van de gastcellen, de productieprocessen en analytische tests voor kwaliteitscontrole. Ablynx zal tevens de initiële formulering ontwikkelen die gepast is voor de preferente toedieningsroute.

Processen voor de huidige vier kandidaten voor klinische ontwikkeling van de Vennootschap zijn met succes overgedragen naar verschillende contractproducenten. Deze overdrachten van technologie zijn eenvoudig verlopen en hebben de leveranciers van de Vennootschap in staat gesteld om de tijdlijnen van de Vennootschap te respecteren voor de productie van geneesmiddelen substantie voor toxicologische studies, die zich doorgaans op de kritieke route voor klinische ontwikkeling van een nieuw kandidaat-geneesmiddel bevindt.

De Vennootschap meent dat er gewoonlijk minstens 18 maanden vereist zijn voor het proces vanaf de selectie van een mAb-ontwikkelingskandidaat totdat de eerste *batch* van geneesmiddelen substantie voor toxicologische studies wordt vrijgegeven. Nanobodies kunnen in microbiële systemen in minder dan twaalf maanden worden geproduceerd. De voornaamste reden voor dit verschil ligt in de stap van de gastheercreatie. Deze stap duurt voor eukaryotische gastheren aanzienlijk langer.

Verdere voordelen van de productiebesparingen voor Nanobodies in vergelijking met mAb's zijn de lagere grondstoffenkosten, een aanzienlijk minder lange bezettingsgraad van de productiefabriek tijdens de productie, en de eenvoud van de tests voor kwaliteitscontrole en voor vrijgave van het product. De Vennootschap meent dat deze factoren samen zouden kunnen betekenen dat de kosten voor de productie van Nanobodies 30% tot 40% van die van een typische mAb kunnen bedragen.

## **11.7 Samenwerkingsakkoorden en partnerships**

Ablynx heeft samenwerkingsovereenkomsten gesloten, zowel in een vroege onderzoeksfase als later in de preklinische ontwikkeling. In de toekomst zal de Vennootschap voor het grootste deel van haar intern gehouden programma's een partner zoeken wanneer er grote en dure klinische studies vereist zouden zijn.

Ablynx heeft momenteel commerciële samenwerkingsakkoorden met BI, Merck Serono, Novartis en Pfizer. Deze samenwerkingsakkoorden houden in dat Ablynx haar partners een exclusieve licentie verstrekt om Nanobodies te ontwikkelen en te gebruiken voor één of meerdere specifieke biologische doelwitten, samen met steun op het vlak van onderzoek en ontwikkeling, in ruil voor een combinatie van enkele van de volgende mogelijkheden: betalingen bij het afsluiten van contracten, onderzoeksbetalingen, mijlpaalbetalingen, royalty's, rechten voor gezamenlijke promotie, en winstdeling. Een samenwerkingsovereenkomst bestaat doorgaans uit twee fasen: (i) een onderzoekstermijn en (ii) een licentietermijn. De laatste kan van kracht worden na de onderzoekstermijn en kan van kracht blijven tot het einde van de royalty-termijn, behalve in geval van vervroegde beëindiging.

De Vennootschap heeft de intentie om in de toekomst bestaande relaties uit te breiden of selectief nieuwe relaties aan te gaan, wanneer deze waardecreatie kunnen bevorderen of risicobeheer kunnen ondersteunen.

### ***Overeenkomst met Boehringer Ingelheim voor de ziekte van Alzheimer***

In januari 2007 heeft de Vennootschap een onderzoeks- en licentieovereenkomst voor één doelwit met BI aangekondigd van €206 miljoen (theoretische waarde van de overeenkomst zoals overeengekomen tussen de partijen (nl. het geschatte maximum) zonder royalty's). In dit akkoord kwamen BI en Ablynx overeen om samen te werken aan de identificatie van Nanobodies voor een specifiek biologisch doelwit waarvan men meent dat het relevant is voor de ziekte van Alzheimer en ontving een exclusieve en wereldwijde licentie om zulke Nanobodies te ontwikkelen en op de markt te brengen. In ruil ontving Ablynx een betaling bij het afsluiten van contracten en betalingen voor onderzoek en ontwikkeling, en zal Ablynx mijlpaalbetalingen en royalty's ontvangen naarmate de Nanobody-kandidaat-geneesmiddelen worden ontwikkeld en op de markt komen. De onderzoekstermijn van deze overeenkomst bedroeg aanvankelijk twee jaar en werd vervolgens door BI voor één jaar verlengd tot november 2009. De onderzoekstermijn is beëindigd en BI evalueert momenteel de volgende stappen. Ablynx heeft een reeks van Nanobodies ontwikkeld voor het betreffende doelwit en, als BI *in vivo proof-of-concept* bevestigt, kan BI een of meer

*lead*-producten selecteren om in ontwikkeling te brengen, in welk geval de Vennootschap per *lead*-product een mijlpaalbetaling zou ontvangen.

Volgens een overeenkomst met reMYND NV moet Ablynx aan reMYND 50% betalen van alle ontvangen inkomsten als het door reMYND geteste Nanobodies voor activiteit in dierenmodellen voor de ziekte van Alzheimer, aan een derde partij in licentie geeft voor ontwikkeling en commercialisering. De Vennootschap heeft een samenwerkingsakkoord met BI in het kader waarvan er op dit moment geen licentie is toegekend om enige van de bovengenoemde Nanobodies te ontwikkelen of te commercialiseren. Als BI een licentie wil voor ontwikkeling en commercialisering van die specifieke Nanobodies (wat volgens de Vennootschap bijzonder onwaarschijnlijk is), dan zou de Vennootschap reMYND 50% betalen van de inkomsten die zij van BI ontvangt als gevolg van een dergelijke licentieregeling.

#### ***Strategische alliantieovereenkomst met Boehringer Ingelheim***

In september 2007 heeft de Vennootschap een wereldwijde strategische alliantie met BI aangekondigd voor onderzoek, ontwikkeling en commercialisering van tot tien verschillende Nanobody-geneesmiddelen, ter waarde van €1,3 miljard (theoretische waarde van de overeenkomst zoals overeengekomen tussen de partijen (nl. het geschatte maximum) zonder royalty's). Ablynx verwacht tijdens de vijf jaar durende onderzoekstermijn van de samenwerking betalingen van €75 miljoen te ontvangen, die een betaling bij het afsluiten van contracten omvatten van €15 miljoen en een investering van €15 miljoen via de inschrijving op aandelen van Ablynx door BI ten tijde van de beursgang. Daarnaast zal Ablynx mijlpaalbetalingen voor ontwikkeling ontvangen van maximaal €125 miljoen voor elk Nanobody dat wordt ontwikkeld, alsmede royalty's. Ablynx en BI werken samen aan het onderzoek naar Nanobodies tegen overeengekomen doelwitten in meerdere therapeutische domeinen zoals immunologie, oncologie en respiratoire ziektes. Beide partijen stellen opportuniteiten voor inzake doelwitten voor de samenwerking. BI zal exclusief verantwoordelijk zijn voor de ontwikkeling, vervaardiging en commercialisering van alle producten die uit de samenwerking voortvloeien. Ablynx zal in Europa over bepaalde rechten voor gezamenlijke promotie beschikken.

De samenwerking richt zich in het bijzonder op complexe doelwitten en combinaties van doelwitten, die vaak bijzonder moeilijk of onmogelijk zijn voor conventionele antilichaambenaderingen. Tot op heden zijn er zes programma's gestart, met het meest geavanceerde programma in *lead*-optimalisering. Sinds september 2007 heeft Ablynx binnen deze samenwerking drie op onderzoek gebaseerde mijlpalen bereikt en een totaal van €9 miljoen aan mijlpaalbetalingen ontvangen van BI.

#### ***Overeenkomst met Merck Serono***

In september 2008 kondigde de Vennootschap een overeenkomst aan met Merck Serono, waaronder Merck Serono en Ablynx gezamenlijk onderzoek zullen doen naar Nanobodies en gezamenlijk Nanobodies zullen ontwikkelen tegen twee doelwitten in het domein van de immunologie en de oncologie. De overeenkomst omvatte een betaling bij het afsluiten van contracten aan Ablynx van €10 miljoen en beide ondernemingen zullen in gelijke mate alle kosten voor onderzoek en ontwikkeling en de resulterende winsten delen. Ablynx heeft opties om te kiezen de betaling van kosten tijdens de onderzoeks- en ontwikkelingsprogramma's gedeeltelijk of helemaal niet te betalen, in welk geval de Vennootschap recht zou hebben op ofwel een lager deel van de winst, in geval van de keuze om de kosten slechts gedeeltelijk te betalen, of mijlpaalbetalingen en royalty's op potentiële omzet, in geval van de keuze om de kosten helemaal niet te betalen. Als Ablynx zou beslissen om op het laatst mogelijke ogenblik geen kosten te betalen, dan zou de maximale waarde van de mijlpaalbetalingen voor ontwikkeling en commercialisering die door Merck Serono moeten worden betaald, €325 miljoen bedragen (theoretische waarde van de overeenkomst zoals overeengekomen tussen de partijen (nl. het geschatte maximum) zonder royalty's) indien een product voor meerdere indicaties in alle belangrijke markten zou worden goedgekeurd. Beide programma's bevinden zich momenteel in het stadium van de *lead*-identificatie.

#### ***Overeenkomst met Novartis***

De overeenkomst met Novartis werd ondertekend in december 2005. In het kader van deze overeenkomst is Ablynx succesvol geweest in het genereren van Nanobodies tegen twee door Novartis genomineerde doelwitten. De overeenkomst omvat betalingen voor onderzoek en ontwikkeling, licentievergoedingen, mijlpaalbetalingen en royalty's. De onderzoekstermijn is tweemaal verlengd voor een bijkomende periode van 12 maanden en Ablynx heeft bescheiden succesvergoedingen verkregen voor de verwezenlijking van op onderzoek gebaseerde mijlpalen. De onderzoekstermijn eindigt in maart 2010. Novartis heeft

onderzoekslicenties voor beide programma's en kan ze vooruitbrengen naar klinische en commerciële ontwikkeling, wat mogelijk leidt tot verdere licentievergoedingen en mijlpaalbetalingen en royalty's als het product op de markt wordt gebracht.

### ***Overeenkomst met Pfizer***

In november 2006 kondigde de Vennootschap een overeenkomst met Pfizer (voorheen Wyeth Pharmaceuticals) aan van US\$212,5 miljoen (theoretische waarde van de overeenkomst zoals overeengekomen tussen de partijen (nl. het geschatte maximum) zonder royalty's) waaronder Pfizer een exclusieve wereldwijde licentie verkreeg om alle anti-TNF $\alpha$  Nanobodies te ontwikkelen en te commercialiseren voor alle indicaties. Pfizer is verantwoordelijk voor alle kosten in verband met deze programma's en Ablynx neemt deel aan de relevante stuurcomités en heeft betalingen bij het afsluiten van contracten, betalingen voor onderzoek en ontwikkeling en mijlpaalbetalingen ontvangen, en kan verdere betalingen voor onderzoek en ontwikkeling, mijlpaalbetalingen en royalty's ontvangen als de programma's het ontwikkelingsstadium doorlopen en vervolgens worden gecommercialiseerd. De initiële onderzoekssamenwerking van twee jaar is tweemaal met 12 maanden verlengd. Er is reeds een totaal van US\$7 miljoen aan mijlpaalbetalingen ontvangen toen Pfizer met zijn eerste programma Fase I en Fase II klinische studies is gestart bij patiënten met RA. De initiële gegevens van deze eerste Fase II studie bij RA-patiënten worden verwacht vóór het einde van 2010. De Vennootschap meent dat dit product ten vroegste marktgoedkeuring kan krijgen in 2013 en zou aldus het eerste Nanobody geneesmiddel kunnen zijn op de markt.

### ***Andere samenwerkingsovereenkomsten en bepalingen inzake controlewijziging***

De Vennootschap is ook verscheidene academische samenwerkingen aangegaan, waarvan enkele in Bijlage B bij dit Prospectus worden vermeld.

Bepaalde van de belangrijke overeenkomsten die Ablynx heeft afgesloten (en die worden beschreven in dit deel "11.7 Activiteiten — Samenwerkingsakkoorden en partnerships") kunnen worden gewijzigd of beëindigd in geval van een controlewijziging over Ablynx.

De Overeenkomst met Boehringer Ingelheim voor Alzheimer bepaalt dat, in geval van een wijziging in het controlerende aandeelhoudersbelang van Ablynx, BI het recht heeft om het onderzoek te beëindigen (als gevolg waarvan elke partij wordt vrijgesteld van de betaling van enige onderzoekslicentievergoedingen en Ablynx niet langer recht heeft op de onderzoekslicentie van BI), en BI niet langer verplicht is om deel te nemen aan gezamenlijke comités of om haar plannen voor ontwikkeling en commercialisering te delen.

In het kader van de strategische alliantieovereenkomst met Boehringer Ingelheim heeft BI, in geval van een wijziging in het controlerende aandeelhoudersbelang van Ablynx, eveneens het recht om het onderzoek te beëindigen (zonder te worden vrijgesteld van de verplichting om in voorkomend geval royalty's op in licentie gegeven producten te betalen) en is BI niet langer verplicht om deel te nemen aan gezamenlijke comités, om haar plannen voor ontwikkeling en commercialisering te delen of om nieuwe programma's te starten. BI heeft echter wel het recht om het onderzoek onafhankelijk voort te zetten, en dan vervalt de optie van Ablynx op gezamenlijke promotierechten.

In de overeenkomst met Merck Serono wordt bepaald dat een wijziging in het controlerend aandeelhoudersbelang van de Vennootschap, in geval van vroege gezamenlijke onderzoeks- en ontwikkelingsprogramma's, automatisch kan leiden tot een volledige stopzetting (opt-out) door Ablynx (zoals hierboven beschreven in dit deel "11.7 Activiteiten — Samenwerkingsakkoorden en partnerships"). In geval van verdere geavanceerde gezamenlijke onderzoeks- en ontwikkelingsprogramma's kan Merck Serono naar eigen goeddunken beslissen om de controlerende aandeelhouder van Ablynx uit te nodigen om te blijven deelnemen aan dat gezamenlijk onderzoeks- en ontwikkelingsprogramma. Als Merck Serono niet overgaat tot dergelijke uitnodiging of als de controlerende aandeelhouder van Ablynx die uitnodiging niet aanvaardt, leidt de wijziging in het controlerende aandeelhoudersbelang van de Vennootschap ertoe dat Ablynx volledig uit het programma stapt (opt-out).

Met uitzondering van de strategische alliantieovereenkomst met Boehringer Ingelheim (die is goedgekeurd door de buitengewone vergadering van aandeelhouders van 12 oktober 2007), zullen de bovenvermelde clausules, in overeenstemming met artikel 556 van het Wetboek van vennootschappen, ter goedkeuring worden voorgelegd aan de jaarlijkse aandeelhoudersvergadering van de Vennootschap die zal worden gehouden op of rond 29 april 2010.

## 11.8 Steun en subsidies

Sedert haar oprichting heeft de Vennootschap voor een totaal van ongeveer €6,1 miljoen financiële steun van de Vlaamse overheid gekregen (verwijzing wordt ook gemaakt naar de nieuwe IWT subsidie bevestigd op 18 februari 2010, zoals hieronder verder besproken). Voor de betaling van financiële steun voor de volgende fase van een programma moeten er bepaalde gespecificeerde mijlpalen worden bereikt. Deze steun is onderworpen aan bepaalde blijvende verplichtingen, zoals valorisatieverplichtingen. Als dergelijke verplichtingen niet worden vervuld, zouden de subsidies kunnen worden opgeschort, herzien of teruggeëist. Volgens de algemene voorwaarden van het IWT moet Ablynx het IWT onmiddellijk op de hoogte brengen in geval van een fundamentele wijziging in haar aandeelhoudersstructuur of bestuursstructuur. Een dergelijke bekendmaking leidt niet tot een automatische opschorting, herziening of teruggeving van de subsidies, maar verleent IWT het recht om de verdere prestaties van de overeenkomst opnieuw te beoordelen.

De Vennootschap heeft momenteel vier subsidieprogramma's in uitvoering:

- Project 1: Het verkennen en verruimen van de therapeutische toepassingen en de inzetbaarheid van therapeutische van zware ketens afgeleide enkelvoudige domeinen: Het *Nanobody Novel Uses Programme*;
- Project 2: Ontwikkeling van nieuwe technologieën voor de verlenging van de halfwaardetijd van eiwitten die leiden tot lange halfwaardetijden en gunstige farmacokinetische eigenschappen voor kleine-proteïne geneesmiddelen;
- Project 3: Verbetering van het gebruik van Nanobodies als geneesmiddelen; en
- Project 4: Alternatieve toedieningsroutes voor op Nanobodies gebaseerde geneesmiddelen.

Subsidies	Project 1		Project 2	
	Betaling (€'000)	Datum	Betaling (€'000)	Datum
<b>Contractueel betalingsschema</b>				
Na de uitvoering van het contract . . . . .	371	aug-07*	241	nov-08*
6 maanden na de start van het project . . . . .	371	apr-08*	241	maart-09*
12 maanden na de start en indiening van tussentijds rapport . . . . .	371	apr-08*	241	jan-10*
18 maanden na de start en afhankelijk van positieve evaluatie . . . . .	371	aug-08*	241	maart-10
24 maanden na de start en afhankelijk van positieve evaluatie . . . . .			241	okt-10
30 maanden na de start en afhankelijk van positieve evaluatie . . . . .			241	maart-11
36 maanden na de start en afhankelijk van positieve evaluatie . . . . .	372	feb-10	362	okt-11
	<b>1.856</b>		<b>1.808</b>	

Subsidies	Project 3		Project 4	
	Betaling (€'000)	Datum	Betaling (€'000)	Datum
<b>Contractueel betalingsschema</b>				
Na de uitvoering van het contract . . . . .	91	jan-09*	226	feb-10*
Tussentijds rapport . . . . .	91	apr-09*	226	feb-10*
6 maanden na de start en indiening van tussentijds rapport . . . . .	91	sep-09*	226	aug-10
12 maanden na de start en indiening van tussentijds rapport . . . . .	91	feb-10	226	feb-11
Definitief rapport . . . . .	90	dec-10	230	dec-11
	<b>454</b>		<b>1.134</b>	

\* Effectieve betalingsdata



De Vennootschap blijft financiële steun aanvragen van de Vlaamse overheid en van andere bronnen, waaronder de Portugese overheid en de Europese Unie. De Vennootschap ontving op 18 februari 2010 de bevestiging van het IWT dat het een nieuwe subsidie van €1,2 miljoen gespreid over ongeveer twee jaar zal ontvangen voor het programma “preklinische en klinische ontwikkeling van het anti-IL-6R Nanobody” en wacht op de bevestiging van het betalingsschema. De Vennootschap heeft geen indicatie ontvangen of andere lopende ingediende aanvragen al dan niet zullen worden goedgekeurd.

## **11.9 Intellectuele eigendom**

De Vennootschap heeft een uitgebreide octrooiopositie op het gebied van Nanobodies voor toepassingen in de gezondheidszorg. De Vennootschap bezit exclusieve rechten op meer dan 450 octrooiaanvragen en toegekende octrooien in meer dan 130 octrooigroepen wereldwijd, met inbegrip van de Hamers-octrooien voor de basisstructuur, de samenstelling, de bereiding en het gebruik van Nanobodies. De Hamers-octrooien zijn toegekend of in behandeling in belangrijke gebieden zoals de Verenigde Staten, Europa en Japan. Dankzij haar exclusieve octrooirechten is Ablynx de enige onderneming ter wereld die de intellectuele eigendomsrechten bezit die nodig zijn voor de wereldwijde commercialisering van op Nanobodies gebaseerde producten in de gezondheidszorg. Zie Bijlage A “Octrooien van Ablynx” voor meer details over de huidige octrooien en octrooiaanvragen van de Vennootschap.

De Vennootschap bezit exclusieve en onherroepelijke wereldwijde rechten op alle octrooien en octrooiaanvragen die sinds 1992 door de VUB en het VIB (waar de Nanobody-technologie werd uitgevonden) werden ingediend in verband met het Nanobody-platform en zijn toepassingen in het volledige domein van de menselijke en dierlijke gezondheidszorg. Het genotsrecht op deze exclusieve en onherroepelijke wereldwijde rechten werd in natura ingebracht door het VIB (die met betrekking tot de octrooien en octrooiaanvragen die door de VUB werden ingediend, handelde op basis van zijn eigen valorisatieovereenkomst met de VUB) in ruil voor de uitgifte van 750.000 aandelen van de Vennootschap op 14 november 2001.

Sedert 2002 heeft de Vennootschap een groot aantal bijkomende octrooiaanvragen ingediend die bijkomende aspecten van de Nanobody-technologie en haar therapeutische toepassingen beschrijven. Het heeft ook intellectueel eigendom van Unilever in licentie genomen dat banken van Nanobodies beschrijft, hun immobilisatie en gebruik, naast intellectueel eigendom van de Canadese *National Research Council* dat een specifieke klasse van Nanobodies beschrijft die in staat is om de bloed-hersenbarrière te doordringen. In 2009 heeft de Vennootschap, als onderdeel van een schikking met Glaxo Group Ltd. en Domantis Ltd. (beide leden van de GlaxoSmithKline groep van ondernemingen), eveneens een licentie verkregen op het Europese Winter-II-octrooi dat, voor het in 2009 verstreek, in de meeste Europese landen het gebruik dekte van immunoglobuline-expressiebibliotheken. De Vennootschap heeft bovendien ook een eigen procedure ontwikkeld en geoctrooieerd voor de ontdekking en het genereren van Nanobodies: de Nanoclone-technologie.

Tot op heden zijn er Nanobodies aangemaakt tegen meer dan 190 antigenen in verschillende klassen van doelwitten, waaronder enkele complexe doelwitten en klassen van doelwitten (zoals GPCR's, ionenkanalen en virussen), waarvan er vele zijn die moeilijk met mAb's kunnen worden behandeld. Sinds 2006 dient de Vennootschap octrooiaanvragen in voor dergelijke doelwitten en klassen van doelwitten, en bijgevolg houdt de Vennootschap momenteel meer dan 20 octrooigroepen die in brede mate Nanobodies dekken en andere bindende enkel-domeinproteïnen tegen dergelijke klassen van doelwitten. Deze octrooiaanvragen verlengen het oorspronkelijke concept van de Hamers-octrooien voor deze specifieke doelwitten en klassen van doelwitten tot ver na de verwachte vervaldatum voor de oorspronkelijke Hamers-octrooien (die beginnen te verstrijken in 2013 in Europa en in 2015 in de Verenigde Staten).

Zoals hierna wordt beschreven, heeft de Vennootschap ook octrooiaanvragen ingediend in verband met NExpedite, haar eigen propriëtaire technologie voor de verlenging van de halfwaardetijd.

De belangrijkste intellectuele eigendommen van de Vennootschap worden hierna beschreven:

### ***Het Nanobody-platform: de Hamers-octrooien***

Zoals hierboven vermeld, heeft de Vennootschap een exclusieve wereldwijde licentie in het kader van de “Hamers-I”-octrooifamilie voor alle therapeutische en diagnostische toepassingen van Nanobodies. De Hamers-I-octrooifamilie is de basisoctrooifamilie voor zware-keten antilichamen van kameelachtigen en voor Nanobodies. Ze telt momenteel zeven toegekende VS-octrooien, vijf VS-aanvragen in behandeling, vijf toegekende VS-aanvragen en één toegekend Europees octrooi (waarvan er één door het Europese

Octrooibureau is bevestigd na een oppositieprocedure), een bijkomende Europese aanvraag in behandeling en verdere octrooiaanvragen en toegekende octrooien in een aantal andere landen ter wereld. De octrooiaanvragen en octrooien van de Hamers-I-octrooifamilie omvatten ook conclusies met betrekking tot gehumaniseerde Nanobodies, multivalente en/of multispecifieke constructen van twee of meer Nanobodies en de methoden om deze te vervaardigen. Daarnaast bevatten de octrooiaanvragen en octrooien van de Hamers-I-octrooifamilie conclusies in verband met expressiebanken van Nanobodies, methoden om banken te maken en methoden voor het doorzoeken van deze banken om Nanobodies tegen een specifiek doelwit aan te maken. De eerste Hamers-octrooien vervallen in Europa in 2013 en in de Verenigde Staten vanaf 2015.

### ***Technologieën voor de bereiding van leads voor Nanobodies***

De Vennootschap hanteert twee technologieën om een ruime waaier van  $V_{HH}$ -domeinen met hoog potentieel te verkrijgen, die men kan gebruiken om een reeks *leads* voor Nanobodies voor preklinische evaluatie aan te maken — op *faagdisplay* gebaseerde procedures en Nanoclone, een eigen sorteermethode voor B-cellen. De Nanoclone-procedure is eigendom van de Vennootschap en is het voorwerp van een octrooiaanvraag.

De Vennootschap voert *faagdisplay* procedures uit in haar vestiging in Porto (Portugal), waar de Europese octrooien van de Medical Research Council (Verenigd Koninkrijk) op het gebruik van *faagdisplay* technieken (octrooien van de McCafferty-octrooifamilie) niet van toepassing zijn. In oktober 2009 heeft de Vennootschap eveneens een licentie verkregen op het Europese Winter-II-octrooi dat, voor het in 2009 verstreek, in de meeste Europese landen (maar niet in Portugal) het gebruik dekte van immunoglobuline-expressiebibliotheken. Deze licentie werd verkregen als onderdeel van een schikking in de arbitrageprocedure die in 2008 tegen de Vennootschap was ingesteld door Domantis Ltd., die beweerde dat de Vennootschap een eerdere schikking tussen de Vennootschap en Domantis Ltd. uit 2005 had geschonden. Volgens de nieuwe overeenkomst zal de Vennootschap Domantis Ltd. lage eencijferige royalty's betalen op de eerste vijf Nanobody-producten die worden gecommercialiseerd.

### ***Humanisering, formattering en verlenging van de halfwaardetijd***

Om hun therapeutische toepassing te bevorderen, kan men Nanobodies humaniseren zonder de gewenste structurele en functionele eigenschappen die hen typeren verloren te doen gaan. De Hamers-octrooien en -octrooiaanvragen bevatten ook algemene conclusies op de humanisatie van Nanobodies. Bovendien dekken de octrooiaanvragen die de Vennootschap voor de in haar ontdekkingsprogramma's aangemaakte Nanobodies indient de gehumaniseerde varianten van natuurlijk voorkomende Nanobodies.

De Vennootschap heeft ook octrooiaanvragen ingediend voor biparatope/multiparatope en bispecifieke/multispecifieke Nanobody-formatteringen tegen specifieke doelwitten en doelwitklassen, zoals GPCR's, ionenkanalen, virussen en heterodimere cytokines.

Er zijn verschillende methoden om de halfwaardetijd van Nanobodies precies in te stellen, afhankelijk van de gewenste kenmerken van het kandidaat-geneesmiddel voor de behandeling en de indicatie. Deze omvatten pegylatie, het gebruik van genetische fusies van Nanobodies tegen het (de) relevante doelwit(ten) met serumalbumine, het gebruik van genetische fusies van Nanobodies tegen het (de) relevante doelwit(ten) met een Nanobody dat gericht is tegen een serumproteïne (zoals serumalbumine), en de propriëtaire NExpedite-technologie van de Vennootschap. Ook wordt verwacht dat, waar dit wenselijk is, andere technieken die beschikbaar (zullen) zijn om de halfwaardetijd van op eiwit gebaseerde geneesmiddelen te verlengen, met succes op Nanobodies kunnen worden toegepast. De octrooiaanvragen die routinematig door de Vennootschap worden ingediend voor haar Nanobody-*leads* beschrijven en dekken eveneens deze verschillende Nanobody-varianten met verlengde halfwaardetijd.

Voor wat betreft pegylatie van Nanobodies voert de Vennootschap momenteel een oppositieprocedure tegen het Europese octrooi EP 1 639 011, dat is toegekend aan Domantis Ltd. (een lid van de GlaxoSmithKline groep van ondernemingen) en dat betrekking heeft op specifieke methoden voor de pegylatie van enkelvoudige variabele domeinen van antilichamen. Op basis van de conclusies zoals die voor dit octrooi zijn toegekend en het verleningsdossier dat heeft geleid tot de verlening van dit octrooi, meent de Vennootschap ten eerste dat haar huidige methoden voor de pegylatie van Nanobodies buiten de omvang van dit verleende octrooi vallen. Niettemin heeft de Vennootschap besloten om de verlening van dit octrooi te betwisten, aangezien de Vennootschap meent dat, gelet op stand van de techniek die niet in aanmerking is genomen tijdens de procedure die tot de verlening van dit octrooi heeft geleid, dit octrooi niet zou mogen zijn verleend.

De Vennootschap voerde ook een oppositieprocedure tegen het Europese octrooi EP 1 517 921, dat oorspronkelijk in 2006 was toegekend aan Domantis Ltd. en dat betrekking had op één specifieke techniek voor de verlenging van de halfwaardetijd van enkelvoudige variabele domeinen van immunoglobuline. De uitkomst van deze oppositieprocedure was dat in februari 2010 de Oppositieafdeling van het Europees Octrooibureau besloot om het octrooi van Domantis volledig te herroepen. Indien deze beslissing van de Oppositieafdeling finaal wordt (ofwel omdat Domantis niet in beroep gaat tegen deze beslissing, ofwel omdat een door Domantis ingesteld beroep nadien niet succesvol zou blijken), zullen alle rechten onder dit octrooi zoals oorspronkelijk toegekend geacht worden nooit te hebben bestaan en de technieken die in dit octrooi worden beschreven zullen in Europa door Ablynx en haar partners kunnen worden gebruikt voor de interne programma's van de Vennootschap en voor de programma's waarvoor ze samen met partners werkt, zonder dat Domantis gerechtigd is om dit octrooi in te roepen tegen dergelijke activiteiten in Europa. De Vennootschap verwacht dat Domantis beroep zal instellen tegen de beslissing van de Oppositieafdeling, maar de Vennootschap ziet geen redenen waarom de argumenten die ze tijdens de oppositieprocedure naar voor heeft geschoven en die hebben geleid tot de herroeping door de Oppositieafdeling van dit octrooi niet even succesvol zouden zijn tijdens de beroepsprocedure (dit betekent dat de Vennootschap verwacht dat de Beroepsraad van het Europees Octrooibureau ofwel de beslissing van de Oppositieafdeling om het octrooi volledig te herroepen zal bevestigen, ofwel het octrooi terug zal erkennen, maar met rechten die beperkt in omvang zijn zodat Ablynx in de mogelijkheid zal zijn om voornoemde techniek te gebruiken zonder dat Domantis is staat zal zijn om met succes dergelijk opnieuw toegelaten rechten in te roepen tegen dergelijk gebruik door de Vennootschap). De termijn die Domantis heeft om beroep in te stellen wordt verwacht te verstrijken vóór het einde van 2010 (dit hangt af van het exacte moment waarop de Oppositieafdeling van het Europees Octrooibureau haar schriftelijke beslissing zal bekendmaken, wat in het tweede of derde kwartaal van 2010 wordt verwacht). Daarna wordt een finale beslissing van de eventuele beroepsprocedure verwacht in 2012 of 2013. Overeenkomstig de bepalingen van het Europese Octrooiverdrag heeft een door Domantis ingesteld beroep een schorsende werking ten aanzien van de beslissing van de Oppositieafdeling. De Vennootschap meent evenwel dat omdat het octrooi volledig werd herroepen en omdat de beslissing om het octrooi te herroepen minstens gedeeltelijk was gebaseerd op de voorafgaande stand van de techniek die niet was vermeld tijdens de onderzoeksprocedure die leidde tot de toekenning van EP 1 517 921, de Belgische rechtbanken en de rechtbanken in andere Europese landen waarvoor het nu herroepen octrooi was toegekend erg terughoudend zullen zijn om Domantis toe te laten haar rechten onder het octrooi in om het even welke manier in te roepen tegen de Vennootschap alvorens de Beroepsraad van het Europees Octrooibureau een finale beslissing zal hebben genomen in dergelijke beroepsprocedure.

Domantis Ltd. bezit eveneens een aantal andere octrooiaanvragen in het domein van halfwaardetijdverlenging. Dit zijn nog steeds aanvragen, en de Vennootschap is van mening dat deze aanvragen ofwel geen verband houden met technieken voor de verlenging van de halfwaardetijd die momenteel door de Vennootschap worden gebruikt, en/of, gelet op de reeds vermelde voorafgaande stand van de techniek tegen deze toepassingen, ofwel niet zullen worden toegekend, ofwel alleen zullen worden toegekend met beperkte conclusies die geen van de technologieën voor de verlenging van de halfwaardetijd zullen dekken die momenteel door de Vennootschap worden gebruikt. Niettemin houdt de Vennootschap nauw toezicht op het prosecutie van deze aanvragen, en zal zij gepaste maatregelen treffen waar nodig (inclusief maar niet beperkt tot het aantekenen van oppositie).

De Vennootschap heeft eveneens een nieuwe propriëtaire technologie voor de verlenging van de halfwaardetijd ontdekt en ontwikkeld, NExpedite genoemd. De Vennootschap heeft *in vivo* resultaten aangetoond die het volgens de Vennootschap aanzienlijke potentieel aantonen van deze technologie om de halfwaardetijd van op Nanobodies gebaseerde producten bij mensen aanzienlijk te verhogen. Daarnaast meent de Vennootschap dat de NExpedite-technologie potentieel beter geschikt is om de halfwaardetijd van kleine therapeutische peptiden te verlengen, in vergelijking met andere eiwitten die worden gebruikt voor de verlenging van de halfwaardetijd. De NExpedite-technologie maakt het voorwerp uit van twee afzonderlijke octrooifamilies die door de Vennootschap zijn ingediend, en verdere octrooi-indieningen rond deze technologie worden in de nabije toekomst verwacht. De Vennootschap heeft eveneens een "vrijheid van exploitatie"-analyse rond de NExpedite-technologie uitgevoerd en meent als resultaat daarvan dat deze technologie niet wordt gedekt door enige relevante octrooiaanvragen of octrooien die door derden worden gehouden.

In het algemeen is de Vennootschap van mening, met betrekking tot de technologieën voor de verlenging van de halfwaardetijd die momenteel worden toegepast in de ontwikkelingsprogramma's van de Vennootschap (en met betrekking tot de specifieke kwesties die worden uiteengezet in de vorige

paragrafen), dat zij ofwel over voldoende vrijheid van exploitatie beschikt of in staat zal zijn om voldoende vrijheid van exploitatie te creëren, door oppositieprocedures en/of door relevante octrooirechten van derden ongeldig te laten verklaren. Evenwel, waar die vrijheid van exploitatie op dit moment mogelijk niet bestaat door octrooien die momenteel aan derden zijn toegekend (inclusief Domantis Ltd. voor de verlenging van de halfwaardetijd), is het echter mogelijk dat de Vennootschap gepaste licenties moet verkrijgen onder dergelijke octrooien, of moet zij mogelijk procedures starten om deze octrooien te laten herroepen of ongeldig te laten verklaren, of moet zij mogelijk bepaalde van haar ontwikkelingsprogramma's wijzigen, zodat deze programma's het gebruik inhouden van technologieën voor de verlenging van de halfwaardetijd die niet worden bezwaard door octrooien van derden (bijv. de NExpedite-technologie). Dit kan een wezenlijk nadelig effect hebben op de tijdslijnen die momenteel door de Vennootschap worden voorzien voor deze ontwikkelingsprogramma's, en bijgevolg ook op haar activiteiten, haar financiële toestand, haar bedrijfsresultaten en vooruitzichten.

### ***Ontwikkelingsprogramma's en producten***

De Vennootschap bezit een reeks octrooiaanvragen met betrekking tot de op Nanobodies gebaseerde kandidaat-geneesmiddelen die de Vennootschap in het kader van haar ontdekkingsprogramma's heeft aangemaakt. Deze aanvragen hebben meestal betrekking op Nanobodies tegen het relevante doelwit, geoptimaliseerde en geformatteerde varianten ervan, eiwitten en polypeptiden die deze omvatten, en farmaceutische en diagnostische producten die dergelijke Nanobodies en eiwitten bevatten, samen met hun therapeutische en diagnostische toepassing. Daarnaast heeft de Vennootschap voor de anti-vWF-programma's van de Vennootschap, het anti-TNF $\alpha$  partnerprogramma van de Vennootschap, het anti-RANKL-programma van de Vennootschap en het anti-IL-6R-programma van de Vennootschap, eveneens specifieke octrooiaanvragen die de structuur van haar specifieke Nanobody-leads dekken.

De Vennootschap voert systematisch "vrijheid van exploitatie"-analyses uit op haar onderzoeks- en ontwikkelingsprogramma's. Als onderdeel hiervan heeft de Vennootschap "vrijheid van exploitatie"-analyses uitgevoerd op haar huidige ontwikkelingskandidaten ALX-0081 en ALX-0681 (beide gericht tegen vWF), ALX-0141 (tegen RANKL) en ALX-0061 (tegen IL-6R).

Over het algemeen is de Vennootschap van mening dat haar Nanobodies niet vallen binnen het toepassingsgebied van octrooiaanvragen die alleen gericht zijn op conventionele mAb's van volledig formaat, en bijgevolg dat octrooiaanvragen en octrooien met conclusies die alleen gericht zijn op mAb's van volledig formaat de Vennootschap niet zouden mogen verhinderen om Nanobodies tegen het (de) desbetreffende doelwit(ten) te ontwikkelen of te commercialiseren. Octrooien met conclusies die zo zijn geformuleerd dat ze mogelijk kunnen worden geïnterpreteerd als dat de omvang ervan verder reikt dan conventionele antilichamen van volledig formaat per se, moeten geval per geval in overweging worden genomen om te verifiëren of de in de conclusies gebruikte bewoordingen zich mogelijk ook uitstrekken tot naar Nanobodies en Nanobody-constructen. De Vennootschap is van mening dat er in veel van deze gevallen, gelet op de specifieke bewoordingen die in de conclusies worden gebruikt en/of gelet op de beschrijving in het octrooi die deze bewoordingen ondersteunt, goede argumenten bestaan om aan te tonen dat dergelijke conclusies zich niet zouden moeten uitstrekken tot Nanobodies of Nanobody-constructen.

Bijvoorbeeld, met betrekking tot de meest geavanceerde klinische programma's van de Vennootschap, die zich richten op Nanobodies tegen vWF en op de Nanobody *lead*-producten ALX-0081 en ALX-0681, heeft de Vennootschap één toegekend Europees en Amerikaans octrooi geïdentificeerd, dat eigendom is van Ajinomoto en dat conclusies bevat die gericht zijn op een mAb tegen vWF. De Vennootschap meent echter dat ALX-0081 en ALX-0681 vanwege hun structuur/formaat en eigenschappen geen mAb zijn volgens de definitie in de conclusies van dit octrooi. Bovendien wordt er voor ALX-0081 en ALX-0681 geen gebruik gemaakt van enige technologie voor de verlenging van de halfwaardetijd.

Doorgaans wordt voor de partnerprogramma's van de Vennootschap (zoals het anti-TNF $\alpha$ -programma, waarvoor een samenwerking is aangegaan met Pfizer), als onderdeel van de contractuele overeenkomsten met de partner overeengekomen dat de partner, waar nodig, verantwoordelijk zal zijn om de vrijheid van exploitatie zeker te stellen voor het desbetreffende doelwit.

Met betrekking tot haar klinische programma dat zich richt op Nanobodies tegen RANKL, heeft de Vennootschap een aantal octrooiaanvragen en octrooien geïdentificeerd die worden gehouden door derden en die in het algemeen verband houden met RANKL als een doelwit voor medicinale producten en met de betrokkenheid van RANKL bij verschillende ziekte-indicaties. Deze octrooiaanvragen en octrooien zijn in overweging genomen als onderdeel van de "vrijheid van exploitatie"-analyse van de Vennootschap



voor haar *lead*-product ALX-0141. Als gevolg daarvan, en hoewel deze octrooiaanvragen en octrooien per land en per indicatie in overweging moeten worden genomen, meent de Vennootschap in het algemeen (op basis van een aantal veronderstellingen over mogelijke indicaties en relevante tijdlijnen voor ALX-0141, samen met een beoordeling van de haalbaarheid van bepaalde octrooi-conclusies en een beoordeling van verschillende oppositieprocedures) dat deze octrooiaanvragen (als ze worden toegekend) en octrooien de commercialisering van ALX-0141 voor de relevante indicatie(s) in het (de) relevante land(en), niet zou mogen verhinderen.

Met betrekking tot haar klinische programma dat zich richt op Nanobody gebaseerde producten tegen IL-6R, heeft de Vennootschap een aantal door derden gehouden octrooiaanvragen en octrooien geïdentificeerd die betrekking hebben op het doelwit en die in overweging zijn genomen in de context van de “vrijheid van exploitatie”-analyse van de Vennootschap voor haar *lead*-product ALX-0061. De Vennootschap meent dat geen van deze octrooiaanvragen en octrooien met betrekking tot het doelwit die geïdentificeerd zijn, de Vennootschap zullen verhinderen om ALX-0061 te ontwikkelen en te commercialiseren in overeenstemming met haar huidige plannen voor ontwikkeling en commercialisering.

Met betrekking tot de technologieën voor de verlenging van de halfwaardetijd die momenteel worden toegepast in de ontwikkelingsprogramma's van de Vennootschap, is de Vennootschap van mening dat zij ofwel over voldoende vrijheid van exploitatie beschikt of in staat zal zijn om voldoende vrijheid van exploitatie te creëren, door oppositieprocedures en/of door relevante octrooirechten van derden ongeldig te laten verklaren. Evenwel, waar die vrijheid van exploitatie op dit moment mogelijk niet bestaat door octrooien die momenteel aan derden zijn toegekend, is het echter mogelijk dat de Vennootschap gepaste licenties moet verkrijgen onder dergelijke octrooien, of moet zij mogelijk procedures starten om deze octrooien te laten herroepen of ongeldig te laten verklaren, of moet zij mogelijk bepaalde van haar ontwikkelingsprogramma's wijzigen, zodat deze programma's het gebruik inhouden van technologieën voor de verlenging van de halfwaardetijd die niet worden bezwaard door octrooien van derden (bijvoorbeeld de NExpedite-technologie). Dit kan een wezenlijk nadelig effect hebben op de tijdlijnen die momenteel door de Vennootschap worden voorzien voor deze ontwikkelingsprogramma's, en bijgevolg ook op haar activiteiten, haar financiële toestand, haar bedrijfsresultaten en vooruitzichten.

#### ***Aangetekende oppositieprocedures tegen bestaande octrooien van derden***

De Vennootschap heeft een aantal oppositieprocedures ingediend tegen octrooien die worden gehouden door derden en die betrekking hebben op specifieke doelwitten die eveneens de doelwitten zijn voor sommige van haar ontwikkelingskandidaten, en/of die verband houden met specifieke ziekte-indicaties voor doelwitten die eveneens de doelwitten zijn voor bepaalde van haar ontwikkelingskandidaten.

De Vennootschap is van mening dat het (positieve of negatieve) resultaat van deze oppositieprocedures geen wezenlijke invloed zou moeten hebben op de tijdlijnen die momenteel zijn voorzien voor haar ontwikkelingskandidaten, ofwel omdat de huidige ontwikkelingstijdlijnen voor deze kandidaten reeds rekening houden met de vervaldata van deze octrooien, omdat deze octrooien betrekking hebben op ziekte-indicaties die momenteel niet door de Vennootschap worden nagestreefd in het kader van haar huidige klinische plannen, en/of omdat de Vennootschap meent dat, zelfs als de huidige conclusies tijdens de oppositieprocedures worden gehandhaafd, er sterke argumenten bestaan om te stellen dat de huidige ontwikkelingskandidaten van Ablynx niet onder deze conclusies vallen.

Ablynx heeft niettemin beslist om deze oppositieprocedures in te dienen omdat, als deze procedures succesvol zijn, dit aanleiding kan geven tot verdere mogelijkheden (naast de mogelijkheden waarover de Vennootschap reeds beschikt en die deel uitmaken van haar huidige klinische plannen), die de Vennootschap vervolgens op een datum in de toekomst zou kunnen overwegen.

#### ***Productie van Nanobodies***

Nanobodies kunnen gemakkelijk en voordelig tot expressie worden gebracht in microbiële cellen, zoals die van *E. coli*. De octrooien van Hamers dekken ook in het algemeen de productie van Nanobodies in microbiële cellen. Dankzij haar licentie van het VIB heeft de Vennootschap daarnaast toegang tot octrooien van de VUB met betrekking tot de productie van Nanobodies in lagere eukaryotische gastheren zoals schimmels (bijvoorbeeld *Aspergillus* of *Trichoderma*) of gisten (bijvoorbeeld *Saccharomyces*, *Kluyveromyces*, *Hansenula* of *Pichia*). Bovendien dekken de voor Nanobody-*leads* ingediende octrooiaanvragen de methoden voor de productie van dergelijke *leads*, en de Vennootschap heeft eveneens verdere octrooiaanvragen ingediend in verband met specifieke methoden voor de productie van Nanobodies in microbiële cellen.



De Vennootschap is van mening dat, als gevolg van de verschillen in structuur tussen Nanobody-constructs en conventionele antilichamen, de productie van Nanobody-constructs niet valt binnen de omvang van enkele welbekende intellectuele eigendomsrechten op de productie van conventionele antilichamen, zoals de zogenaamde “Boss”-octrooien en de “Cabilly”-octrooien.

### ***Formulering en levering van Nanobodies***

Nanobodies zijn geschikt voor alternatieve afleveringsformuleringen die andere potentiële toedieningsroutes mogelijk maken dan alleen intraveneuze of subcutane injectie. De Vennootschap bezit een familie van octrooiaanvragen met betrekking tot dergelijke alternatieve toedieningsroutes, met inbegrip van de orale, transdermale, inhalatoire en intranasale toediening van Nanobodies, alsmede een aantal bijkomende hierop volgende octrooiaanvragen voor dergelijke alternatieve toedieningsroutes. Bovendien dekken de voor Nanobody-leads ingediende octrooiaanvragen de formuleringen van dergelijke leads en de methoden om ze toe te dienen.

### ***Nanobodies tegen klassen van doelwitten***

Er zijn Nanobodies gegenereerd tegen meer dan 190 antigenen en de Vennootschap heeft talrijke octrooiaanvragen ingediend voor zowel klassen van doelwitten als voor individuele doelwitten, inclusief complexe doelwitten zoals GPCR's, ionenkanalen en virussen, waarvan er vele zijn die moeilijk met mAb's kunnen worden benaderd.

### ***Licentieovereenkomst met Unilever***

Unilever houdt onder het Nanobody-gerelateerde intellectuele eigendom van de VUB licenties voor het gebruik van Nanobodies in bepaalde niet-gezondheidszorg toepassingen, zoals was- en reinigingsmiddelen, verpakte voeding, diervoeding en niet-medische cosmetica. In 2002 sloot de Vennootschap licentieovereenkomsten af met Unilever, die de Vennootschap in het volledige domein van de gezondheidszorg (met uitzondering van de chromatografie) niet-exclusieve rechten verleenden op een aantal octrooiaanvragen en octrooien met betrekking tot Nanobodies die Unilever bezit, en ontving Unilever een niet-exclusieve sublicentie voor affiniteitsscheiding of zuivering in gezondheidszorg toepassingen op de octrooiaanvragen en octrooien die de Vennootschap van de VUB en het VIB in licentie had genomen voor het domein van de gezondheidszorg. In 2004 sloot de Vennootschap een akkoord af met Unilever en BAC BV (een spin-off van Unilever) waarmee BAC BV alle rechten en plichten van de in 2002 gesloten wederzijdse licentieovereenkomst overnam.

### ***Licentie op het intellectuele eigendom van de National Research Council (Canada)***

Er bestaan enige aanwijzingen dat men Nanobodies kan selecteren om door epitheelagen zoals de bloeds-hersensbarrière te dringen. De Vennootschap houdt een exclusieve licentie op het intellectuele eigendom van de *National Research Council* (Canada) (NRC) met betrekking tot dergelijke Nanobodies. Daarnaast bezit de Vennootschap een licentie op een octrooiaanvraag van de NRC in verband met specifieke sequenties van Nanobodies met een hoge graad van sequentiehomologie met de sequenties van menselijke kiembanen.

## **11.10 Gebouwen**

Ablynx huurt 2.830 m<sup>2</sup> kantoren en laboratoria van het VIB in het Technologiepark te Gent (België), overeenkomstig een overeenkomst die aanvankelijk verstreek op 31 december 2008, maar die sindsdien is verlengd tot juni 2010 en die nog verder kan worden verlengd tot eind 2010. Daarnaast huurt Ablynx 1.590 m<sup>2</sup> tijdelijke draagbare kantoofaciliteiten van NV Alho. Ablynx heeft met de Universiteit van Gent een overeenkomst ondertekend voor een terrein van 3.175 m<sup>2</sup> voor deze tijdelijke kantoren (met de goedkeuring van Innogenetics NV die over de koopoptie voor dat terrein beschikt). Ablynx heeft ook 470 m<sup>2</sup> laboratorium- en kantooruimte gehuurd van UPTEC in Porto (Portugal).

Ablynx heeft contracten ondertekend met NV Bio-Versneller, die de Vennootschap zeven eenheden (7.000 m<sup>2</sup>) laboratoriumfaciliteiten in het Technologiepark ter beschikking zal stellen vanaf juni 2010 met een initiële termijn van acht jaar, die in onderlinge overeenkomst kan worden verlengd. De jaarlijkse vergoeding die verschuldigd is aan Bio-Versneller NV is nog niet definitief vastgesteld, gelet op aanpassingswerkzaamheden en definitieve berekeningen. Ablynx heeft het recht om de overeenkomst op elk moment te beëindigen, zonder opzeggingsperiode, maar mits de betaling van (of, in bepaalde omstandigheden, de blijvende verplichting om het bedrag te betalen van) de verschuldigde vergoedingen

voor de resterende duur van de termijn van acht jaar. Evenwel, in bepaalde omstandigheden zullen de inkomsten die daarna door Bio-Versneller NV zouden worden gegenereerd uit de verlaten faciliteiten tot het verstrijken van de termijn van acht jaar, vervolgens worden verrekend met de door Ablynx verschuldigde vergoeding of zullen ze aan Ablynx worden vergoed. De Vennootschap verwacht al haar activiteiten in het Technologiepark naar deze nieuwe faciliteiten te verhuizen in juni en juli 2010 en tegelijkertijd de leaseovereenkomsten/concessie op te zeggen voor de faciliteiten die worden geleverd door VIB, NV Alho en de Universiteit van Gent.

Ablynx huurt een terrein van 25.322 m<sup>2</sup> van BVBA Rootom in Stekene (België). De Vennootschap ontwikkelt op dit terrein faciliteiten om enkele van haar lama's te huisvesten en de vestiging zou begin 2010 operationeel moeten zijn.

### 11.11 Personeel

Per 31 december 2009 telde Ablynx 233 personeelsleden, waarvan er 26 waren gevestigd in haar dochteronderneming in Porto. De volgende tabel toont de evolutie van het personeelsbestand van de Vennootschap.

	Per 31 december		
	2007	2008	2009
Onderzoek en ontwikkeling .....	116	174	195
Administratie <sup>(1)</sup> .....	28	31	38
<b>Totaal</b> .....	<b>144</b>	<b>205</b>	<b>233</b>
<b>Vertrokken personeel</b> .....	(9)	(17)	(13)

(1) Met inbegrip van het directiecomité en personeel voor intellectueel eigendom, onderhoud van de gebouwen, informatietechnologie, financiën, human resources, kwaliteit en bedrijfsontwikkeling.

Het personeelsbestand van de Vennootschap is sinds eind 2007 gestegen met 61%, met een stijging van 67% in personeel voor onderzoek en ontwikkeling, en een stijging van 36% in personeel voor algemene administratie. Volgens het huidige ondernemingsplan van de Vennootschap, wordt verwacht dat het personeelsbestand eind 2010 met ongeveer 12% zal toenemen tot ongeveer 260.

Op 31 december 2009 had 37% van het personeel van de Vennootschap een doctorsgraad en 36% een mastergraad. Meer dan 94% van het personeel bezit minstens een universitair diploma. De cruciale expertisedomeinen van het personeel van de Vennootschap omvatten de moleculaire biologie, de celbiologie, de immunologie, de farmacologie en klinische activiteiten.

Ablynx heeft momenteel personeel van 16 verschillende nationaliteiten.

### 11.12 Concurrentie

De farmaceutische en de biotechnologische sectoren zijn uiterst competitief en alle geneesmiddelen of kandidaat-geneesmiddelen die Ablynx ontwikkelt zullen concurreren met bestaande geneesmiddelen en therapieën. Vele farmaceutische en biotechnologische bedrijven, publieke en privé-universiteiten, overheidsdiensten en onderzoeksorganisaties zijn actief in het onderzoek en de ontwikkeling van geneesmiddelen of kandidaat-geneesmiddelen die op dezelfde markten mikken als de Vennootschap. De programma's voor de ontwikkeling van geneesmiddelen van de Vennootschap zullen een beduidende concurrentie ondervinden van bedrijven die alternatieve technologieën toepassen. Bovendien verwacht de Vennootschap dat het terrein competitiever zal worden naarmate de principes van de kandidaat-geneesmiddelen met Nanobodies als gevolg van octrooipublicaties, wetenschappelijke publicaties en aanvragen tot goedkeuring meer bekendheid krijgen.

#### Concurrentie voor het technologieplatform

De technologie van Ablynx concurreert met die van gevestigde farmaceutische en biotechnologische ondernemingen met expertise in klassieke mAb's en met die van andere ondernemingen die therapeutische alternatieven voor mAb's ontwikkelen. Gezien de beperkingen van de huidige mAb's is de vraag naar alternatieven van de volgende generatie voor geneesmiddelen op basis van antilichamen toegenomen en zijn diverse ondernemingen met verschillende benaderingen op de markt verschenen. Technologieën van de volgende generatie omvatten: op "scaffolds" van antilichamen gebaseerde geneesmiddelen, zoals verbouwde antilichaamfragmenten (bijvoorbeeld Domantis Ltd. (nu verworven

door GlaxoSmithKline), Trubion, MacroGenics, en Affimed), antilichamen met geoptimaliseerde halfwaardetijd, geoptimaliseerde binding en/of Fc-regio's (bijvoorbeeld KaloBios, MacroGenics, Facet Biotech, Vaccinex en Xencor), alternatieve antilichaamtechnologieën zoals antilichamen met uitsluitend zware ketens of antilichamen van niet-menselijke soorten behalve muizen (bijvoorbeeld ArGEN-X, Crescendo Biologics en Harbour Antibodies), en alternatieve op scaffolds gebaseerde geneesmiddelen (bijvoorbeeld Dyax Corporation, Pieris AG, Affibody AB, en Molecular Partners AG, Adnexus (nu eigendom van Bristol-Myers Squibb)). Archemix en Noxxon hanteren een andere benadering met de ontwikkeling van respectievelijk aptameren en spiegelmers, waarbij korte oligonucleotiden driedimensionale structuren vormen die zich aan proteïnen of andere doelwitten binden.

Ablynx meent dat het zich in een goede positie bevindt om met succes kandidaat-geneesmiddelen te ontdekken en te ontwikkelen vergeleken met mAb's, en met ondernemingen die andere alternatieven onderzoeken. De natuurlijke oorsprong van Nanobodies levert immers potentiële voordelen op in termen van immunogeniciteit, affiniteit, oplosbaarheid en stabiliteit. Op Nanobodies gebaseerde kandidaat-geneesmiddelen kunnen bovendien op maat worden gemaakt om zich aan meerdere verschillende doelwitten te binden en hun halfwaardetijd kan worden verbeterd met een waaier van technologieën, zodat zij flexibeler kunnen optreden tegen zowel chronische als acute ziektes. Men kan Nanobodies aanmaken voor vele soorten antigenen, met inbegrip van eiwitoppervlakken, receptoren zoals GPCR's, ionenkanalen, virale groeven, enzymactieve sites en peptiden, een veel bredere waaier van doelwitten dan die van de conventionele mAb's en van sommige andere concurrerende benaderingen die men momenteel ontwikkelt. Tot op heden heeft men Nanobodies aangemaakt tegen meer dan 190 biologische doelwitten, vermeld in meer dan 210 collegiaal getoetste wetenschappelijke artikelen.

### 11.13 Rechtsgeschillen

In 2007 werd de Vennootschap door reMYND NV in kennis gesteld dat er een verschil in interpretatie bestaat tussen de Vennootschap en reMYND voor wat betreft de gebeurtenis die aanleiding zou geven tot een contractuele betaling door Ablynx aan reMYND van 50% van enige ontvangen inkomsten ten aanzien van Nanobodies die door reMYND zijn getest voor activiteit in dierenmodellen van de ziekte van Alzheimer. Volgens de overeenkomst met reMYND moet Ablynx aan reMYND 50% betalen van alle ontvangen inkomsten als Ablynx Nanobodies die door reMYND zijn getest op activiteit in dierenmodellen voor de ziekte van Alzheimer, aan een derde partij in licentie geeft voor ontwikkeling en commercialisering. De Vennootschap heeft een samenwerkingsakkoord met BI in het kader waarvan er op dit moment geen licentie is toegekend om enige van de bovengenoemde Nanobodies te ontwikkelen of te commercialiseren. Zie "11.7 Activiteiten — Samenwerkingsakkoorden en partnerships" voor meer informatie. Als BI een licentie wil voor ontwikkeling en commercialisering van die specifieke Nanobodies (wat volgens de Vennootschap bijzonder onwaarschijnlijk is), dan heeft de Vennootschap de intentie om reMYND 50% te betalen van de inkomsten die zij van BI ontvangt als gevolg van die licentieregeling. Sinds 2007 is de Vennootschap betrokken bij besprekingen met reMYND over dit interpretatieverschil. Ablynx tracht actief om dit interpretatieverschil in der minne te regelen, doch is voornemens haar positie krachtig te verdedigen met alle redelijke beschikbare middelen indien dit noodzakelijk zou zijn.

In 2007 is de Vennootschap te weten gekomen dat Unilever betrokken is bij klinische tests van een op Nanobody-technologie gebaseerd product tegen het rotavirus in een derdewereldland. Sindsdien houdt de Vennootschap nauw toezicht op deze situatie en is zij gesprekken gestart met Unilever over dit onderzoeksprogramma en de status en de vooruitgang van dit programma. De Vennootschap blijft ten zeerste van mening dat het product dat door Unilever wordt getest een medicinaal product is, dat als dusdanig valt binnen het domein van toepassingen in de gezondheidszorg waarvoor aan Ablynx een exclusieve licentie is toegekend in het kader van de octrooiportefeuille van de VUB en het VIB (zie "11.9 Activiteiten — Intellectuele eigendom"). Van haar kant blijft Unilever beweren dat haar product geen medicinaal product is, maar een gezondheidsbevorderend voedseladditief dat als dusdanig valt binnen het domein dat door de VUB en het VIB aan Unilever in licentie is gegeven. Het VIB deelt het standpunt van Ablynx in deze kwestie, en Unilever is van dit feit op de hoogte gebracht. Hoewel de voornaamste doelstelling van Ablynx erin bestaat om deze kwestie in der minne te regelen, is Ablynx voornemens om alle redelijke maatregelen te nemen om haar activa en de exclusieve rechten die aan haar zijn toegekend, te beschermen.

Zoals vermeld in "11.9 Activiteiten — Intellectueel eigendom" voert de Vennootschap momenteel, voor wat betreft pegylatie van Nanobodies, een oppositieprocedure tegen het Europese octrooi EP 1 639 011, dat is toegekend aan Domantis Ltd. (een lid van de GlaxoSmithKline groep van ondernemingen) en dat betrekking heeft op specifieke methoden voor de pegylatie van enkelvoudige variabele domeinen van

antilichamen. Op basis van de conclusies zoals die voor dit octrooi zijn toegekend en het verleningsdossier dat heeft geleid tot de verlening van dit octrooi, meent de Vennootschap ten eerste dat haar huidige methoden voor de pegylatie van Nanobodies buiten de omvang van dit verleende octrooi vallen. Niettemin heeft de Vennootschap besloten om de verlening van dit octrooi te betwisten, aangezien de Vennootschap meent dat, met het oog op stand van de techniek die niet in aanmerking is genomen tijdens de procedure die tot de verlening van dit octrooi heeft geleid, dit octrooi niet zou mogen zijn verleend.

Zoals vermeld in “11.9 Activiteiten — Intellectuele eigendom”, voerde de Vennootschap ook een oppositieprocedure tegen het Europese octrooi EP 1 517 921, dat oorspronkelijk in 2006 was toegekend aan Domantis Ltd. en dat betrekking had op één specifieke techniek voor de verlenging van de halfwaardetijd van enkelvoudige variabele domeinen van immunoglobuline. De uitkomst van deze oppositieprocedure was dat in februari 2010 de Oppositieafdeling van het Europees Octrooibureau besloot om het octrooi van Domantis volledig te herroepen. Indien deze beslissing van de Oppositieafdeling finaal wordt (ofwel omdat Domantis niet in beroep gaat tegen deze beslissing, ofwel omdat een door Domantis ingesteld beroep nadien niet succesvol zou blijken), zullen alle rechten onder dit octrooi zoals oorspronkelijk toegekend, geacht worden nooit te hebben bestaan en de technieken die in dit octrooi worden beschreven zullen in Europa door Ablynx en haar partners kunnen worden gebruikt voor de interne programma's van de Vennootschap en voor de programma's waarvoor ze samen met partners werkt, zonder dat Domantis gerechtigd is om dit octrooi in te roepen tegen dergelijke activiteiten in Europa. De Vennootschap verwacht dat Domantis beroep zal instellen tegen de beslissing van de Oppositieafdeling, maar de Vennootschap ziet geen redenen waarom de argumenten die ze tijdens de oppositieprocedure naar voor heeft geschoven en die hebben geleid tot de herroepen door de Oppositieafdeling van dit octrooi niet even succesvol zouden zijn tijdens de beroepsprocedure (dit betekent dat de Vennootschap verwacht dat de Beroepsraad van het Europees Octrooibureau ofwel de beslissing van de Oppositieafdeling om het octrooi volledig te herroepen zal bevestigen, ofwel het octrooi terug zal erkennen, maar met rechten die beperkt in omvang zijn zodat Ablynx in de mogelijkheid zal zijn om voornoemde techniek te gebruiken zonder dat Domantis in staat zal zijn om met succes dergelijk opnieuw toegelaten rechten in te roepen tegen dergelijk gebruik door de Vennootschap). De termijn die Domantis heeft om beroep in te stellen wordt verwacht te verstrijken vóór het einde van 2010 (dit hangt af van het exacte moment waarop de Oppositieafdeling van het Europees Octrooibureau haar schriftelijke beslissing zal bekendmaken, wat in het tweede of derde kwartaal van 2010 wordt verwacht). Daarna wordt een finale beslissing van de eventuele beroepsprocedure verwacht in 2012 of 2013. Overeenkomstig de bepalingen van het Europese Octrooiverdrag heeft een door Domantis ingesteld beroep een schorsende werking ten aanzien van de beslissing van de Oppositieafdeling. De Vennootschap meent evenwel dat omdat het octrooi volledig werd herroepen en omdat de beslissing om het octrooi te herroepen minstens gedeeltelijk was gebaseerd op de voorafgaande stand van de techniek die niet was vermeld tijdens de onderzoeksprocedure die leidde tot de toekenning van EP 1 517 921, de Belgische rechtbanken en de rechtbanken in andere Europese landen waarvoor het nu herroepen octrooi was toegekend erg terughoudend zullen zijn om Domantis toe te laten haar rechten onder het octrooi in om het even welke manier in te roepen tegen de Vennootschap alvorens de Beroepsraad van het Europees Octrooibureau een finale beslissing zal hebben genomen in dergelijke beroepsprocedure.

Zoals vermeld in “11.9 Activiteiten — Intellectuele eigendom”, heeft de Vennootschap in oktober 2009, als onderdeel van een schikking met Glaxo Group Limited en Domantis Ltd. (beide leden van de GlaxoSmithKline groep van ondernemingen), eveneens een licentie verkregen op het Europese Winter-II-octrooi dat, voor het in november 2009 verstreek, in de meeste Europese landen (maar niet in Portugal) het gebruik dekte van immunoglobuline-expressiebibliotheken. Deze licentie werd verkregen als onderdeel van een schikking in de arbitrageprocedure die in 2008 tegen de Vennootschap was ingesteld door Domantis Ltd., die beweerde dat de Vennootschap een eerdere schikkingsregeling tussen de Vennootschap en Domantis Ltd. uit 2005 had geschonden. Volgens de nieuwe overeenkomst zal Ablynx Domantis Ltd. lage eencijferige royalties betalen op de eerste vijf Nanobody-producten die worden gecommercialiseerd.

In het algemeen is de Vennootschap van mening, met betrekking tot de technologieën voor de verlenging van de halfwaardetijd die momenteel worden toegepast in de ontwikkelingsprogramma's van de Vennootschap (en met betrekking tot de specifieke kwesties die worden uiteengezet in de vorige paragrafen), dat zij ofwel over voldoende vrijheid van exploitatie beschikt of in staat zal zijn om voldoende vrijheid van exploitatie te creëren, door oppositieprocedures en/of door relevante octrooirechten van derden ongeldig te laten verklaren. Evenwel, waar die vrijheid van exploitatie op dit moment mogelijk niet bestaat door octrooien die momenteel aan derden zijn toegekend (inclusief Domantis Ltd. voor de

verlenging van de halfwaardetijd), is het echter mogelijk dat de Vennootschap gepaste licenties moet verkrijgen onder dergelijke octrooien, of moet zij mogelijk procedures starten om deze octrooien te laten herroepen of ongeldig te laten verklaren, of moet zij mogelijk bepaalde van haar ontwikkelingsprogramma's wijzigen, zodat deze programma's het gebruik inhouden van technologieën voor de verlenging van de halfwaardetijd die niet worden bezwaard door octrooien van derden (bijv. de NExpedite-technologie). Dit kan een wezenlijk nadelig effect hebben op de tijdslijnen die momenteel door de Vennootschap worden voorzien voor deze ontwikkelingsprogramma's, en bijgevolg ook op haar activiteiten, haar financiële toestand, haar bedrijfsresultaten en vooruitzichten.

Ablynx blijft actief en continu toezien op ondernemingen die mogelijk producten en diensten ontwikkelen voor doeleinden van gezondheidszorg waarvoor enige soort van antilichamen afgeleid van kameelachtigen worden gebruikt en heeft de intentie om waar nodig de vereiste maatregelen te treffen om haar activa en de exclusieve rechten die aan haar zijn toegekend, te beschermen. De Vennootschap heeft opgemerkt dat de Australische biofarmaceutische onderneming Canopus BioPharma op haar website vermeldt dat ze "behandelingen op basis van kamelenantilichamen" ontwikkelt tegen miltvuur, griep en sepsis, alsmede "kamelenserum" tegen reumatoïde artritis en psoriasis. De Vennootschap is voornemens om de nodige stappen te ondernemen om te bepalen of de activiteiten van Canopus BioPharma mogelijk binnen de omvang van de octrooiportefeuille van Ablynx kunnen vallen. Als dat het geval is, heeft de Vennootschap de intentie om alle redelijke beschikbare maatregelen te treffen om haar activa en de exclusieve rechten die aan haar zijn toegekend te beschermen. Ablynx heeft voorts opgemerkt dat drie van haar voormalige werknemers het bedrijf ArGen-X (gevestigd in Gent) hebben opgericht, dat verklaard heeft dat het zal trachten conventionele volwaardige antilichamen van kameelachtigen te exploiteren voor therapeutische toepassingen. Dergelijke volwaardige antilichamen vallen niet onder enige conclusies die momenteel voor de Hamers-octrooien zijn verleend. De Vennootschap is bezorgd dat ArGen-X mogelijk gebruikmaakt van knowhow en andere informatie waarvoor Ablynx de eigendomsrechten heeft. De Vennootschap is dan ook voornemens om de noodzakelijke stappen te ondernemen om te bepalen of er voor de activiteiten van ArGen-X gebruik wordt gemaakt van activa waarvoor Ablynx de eigendomsrechten bezit. Als dat het geval is, heeft Ablynx de intentie om alle redelijke beschikbare maatregelen te treffen om haar activa en de exclusieve rechten die aan haar zijn toegekend, te beschermen.



## **12            REGELGEVING**

### **12.1            Overzicht**

De internationale farmaceutische sector is sterk gereguleerd door overheidsinstellingen. De reglementeringen dekken nagenoeg elk aspect van de activiteiten van de Vennootschap, van onderzoek, ontwikkeling en marketing tot productiefaciliteiten en -processen. In elk land waar de Vennootschap onderzoek uitvoert en de intentie heeft haar geneesmiddelen op de markt te brengen, moet ze zich schikken naar de normen die worden opgelegd door de plaatselijke bevoegde gezondheidsinstanties en door eventuele andere bevoegde supranationale regelgevende instanties. Deze instanties omvatten met name ook het EMEA in Europa en de FDA in de Verenigde Staten, evenals de andere regelgevende organen op de relevante markten.

Deze agentschappen leggen belangrijke vereisten op aan het onderzoek en de ontwikkeling, de productie, de marketing en de verkoop van geneesmiddelen. Deze vereisten omvatten het testen, de productie, de kwaliteitscontrole, de veiligheid, de doeltreffendheid, de etikettering, de opslag, de rapportering, de goedkeuring, de reclame, de verkoopbevordering en de prijszetting van geneesmiddelen.

De specifieke reglementering en wetten, evenals de tijd die vereist is voor het verkrijgen van de goedkeuring om producten op de markt te brengen, kunnen van land tot land verschillen, maar de algemene gereguleerde procedure voor de ontwikkeling van geneesmiddelen is vergelijkbaar in Europa en de Verenigde Staten. Vooraleer kandidaat-geneesmiddelen kunnen worden getest op mensen, moeten ze preklinische tests ondergaan om hun veiligheid vast te stellen. Deze studies omvatten laboratoriumexperimenten en dierproeven om de chemische eigenschappen, de formulering en de stabiliteit van een kandidaat-geneesmiddel te evalueren en de giftigheid ervan bij dieren vast te stellen. Na de succesvolle voltooiing van de preklinische studies kunnen de bevoegde gezondheidsinstanties goedkeuring verlenen voor het uitvoeren van klinische studies, die gewoonlijk drie opeenvolgende fases beslaan: Fase I (duurt gewoonlijk één jaar), Fase II (twee jaar) en Fase III (drie tot vijf jaar), eventueel gevolgd door Fase IV studies die worden uitgevoerd na het verkrijgen van de marktgoedkeuring. Fase IV studies zijn gewoonlijk vereist voor producten die een versnelde goedkeuring hebben ontvangen. Deze fases kunnen in bepaalde omstandigheden worden ingekort, overlappen of zelfs worden overgeslagen.

### **12.2            Fase I klinische studies**

Nadat een “*Investigational Medical Product Dossier*” (IMPD) in Europa of een “*Investigational New Drug Application*” (IND) in de Verenigde Staten wordt goedgekeurd, kan Fase I van de klinische studies bij mensen van start gaan.

Fase I klinische studies worden in eerste instantie uitgevoerd bij een beperkte patiëntenpopulatie om het veiligheidsprofiel van een kandidaat-geneesmiddel te evalueren, en om het bereik van de dosering vast te stellen die veilig kan worden toegediend aan een patiënt, evenals de maximaal getolereerde dosis die kan worden toegediend aan een patiënt met de doelziekte. Tijdens Fase I studies wordt ook vastgesteld hoe een kandidaat-geneesmiddel door het lichaam wordt opgenomen, verdeeld, gemetaboliseerd en uitgescheiden, en de duurtijd van de werking. In sommige gevallen kan een sponsor besluiten tot het uitvoeren van een zogenaamde “Fase Ib”-evaluatie, een tweede Fase I klinische studie waarbij de nadruk ligt op veiligheid, en die ontworpen is om bijvoorbeeld de impact te evalueren van de combinatie van een kandidaat-geneesmiddel met reeds goedgekeurde geneesmiddelen, of om andere aspecten te onderzoeken. In het geval van producten voor levensbedreigende ziektes, zoals beroertes, worden de initiële proeven op mensen vaak uitgevoerd op patiënten met de doelziekte, veeleer dan op gezonde vrijwilligers. Deze studies kunnen reeds initiële bewijzen aanvoeren van de doeltreffendheid die traditioneel pas verkregen worden bij Fase II klinische studies, en daardoor wordt naar dergelijke studies vaak verwezen als Fase I/II of Fase IIa studies.

### **12.3            Fase II klinische studies**

Net als voor de Fase I studies zijn de relevante goedkeuringen van ethische comités en bevoegde gezondheidsinstanties vereist vooraleer er kan worden gestart met de Fase II klinische studies. Deze studies worden uitgevoerd bij een beperkte patiëntenpopulatie om de mogelijke nadelige effecten en veiligheidsrisico's van het kandidaat-geneesmiddel verder te onderzoeken, zijn initiële doeltreffendheid voor specifieke indicaties te evalueren en de tolerantiedosis en optimale dosis vast te stellen. De eerste Fase II studies, waarnaar soms wordt verwezen met Fase IIa, kunnen bij een klein aantal patiënten worden uitgevoerd als voorbereidende studie om de veiligheid en doeltreffendheid aan te tonen. Bijkomende

Fase II studies, die Fase IIb kunnen worden genoemd, worden gewoonlijk uitgevoerd bij een groter aantal patiënten, om de veiligheids- en doeltreffendheidsgegevens uit de eerste Fase II studies te bevestigen en de optimale dosering te verfijnen. In sommige gevallen kan een Fase II studie reeds door bevoegde gezondheidsinstanties worden aanvaard voor het toekennen van marktgoedkeuring voor het geneesmiddel.

#### **12.4 Fase III klinische studies en goedkeuring**

Net als voor de Fase I en Fase II studies zijn de relevante goedkeuringen van ethische comités en bevoegde gezondheidsinstanties vereist vooraleer er kan gestart worden met de Fase III klinische studies. Deze studies, waarnaar soms wordt verwezen als registratiestudies of pivotale studies, worden ondernomen wanneer de Fase II klinische studies suggereren dat het kandidaat-geneesmiddel doeltreffend is, dat het een aanvaardbaar veiligheidsprofiel heeft en wanneer er een effectieve dosis werd vastgesteld. In Fase III klinische studies wordt het geneesmiddel gewoonlijk getest in een blinde, gecontroleerde gerandomiseerde studie, waarbij het nieuwe onderzochte geneesmiddel vergeleken wordt met een goedgekeurde vorm van therapie in een uitgebreide en goed gedefinieerde patiëntenpopulatie en in verschillende ziekenhuizen en medische praktijken. Wanneer er geen alternatief beschikbaar is, wordt het onderzochte geneesmiddel getest tegen een placebo. Het doel van deze studies is definitief statistisch bewijs te verkrijgen van de veiligheid en doeltreffendheid van het onderzochte geneesmiddel in vergelijking met een goedgekeurde standaardbehandeling of een placebo, naargelang het geval, in gedefinieerde patiëntenpopulaties met een bepaalde ziekte en in een bepaalde fase van de ziekte.

De bevoegde gezondheidsinstanties houden toezicht op de resultaten van deze studies en kunnen ze op elk ogenblik stopzetten. Bij de voltooiing van deze klinische studies dient de Vennootschap een aanvraag voor marktgoedkeuring in bij de relevante instantie. Nadat de aanvraag in overweging is genomen, kan de bevoegde gezondheidsinstantie de goedkeuring geven om het geneesmiddel op de markt te brengen, de aanvraag weigeren of om bijkomende informatie verzoeken, bijvoorbeeld verder klinisch onderzoek van het kandidaat-geneesmiddel. Zelfs als de marktgoedkeuring wordt toegekend, kan deze onderworpen zijn aan bijkomende klinische tests, die Fase IV klinische studies worden genoemd, om na de intrede van het geneesmiddel op de markt toezicht te blijven houden op het geneesmiddel. Bovendien kan de marktgoedkeuring ook onderworpen zijn aan beperkingen op het aangewezen gebruik van het geneesmiddel.

Nadat de goedkeuring om een product op de markt te brengen wordt verkregen, blijven het op de markt gebrachte geneesmiddel en zijn producent onderworpen aan de regelgeving en controles. De voorwaarden voor goedkeuring omvatten de vereisten dat de producent van het geneesmiddel voldoet aan de cGMP-vereisten en wordt onderworpen aan voortdurende inspecties van de productie- en opslagfaciliteiten. Schendingen van de reglementaire vereisten in elk stadium kunnen leiden tot, onder andere, beperkingen op het geneesmiddel, terugtrekking van de marktgoedkeuring, dwangbevelen, boetes en strafrechtelijke boetes of gevangenisstraffen. Als een product eenmaal een goedkeuring om op de markt te komen/marktvergunning heeft verkregen, heeft de houder van de marktvergunning een blijvende verplichting om te garanderen dat het product voldoet aan de reglementaire vereisten inzake veiligheid, doeltreffendheid en kwaliteit, en dat het productdossier *up-to-date* blijft en conform de op dat moment geldende regelgeving. De marktvergunning kan na vijf jaar eenmalig worden verlengd, wat betekent dat de houder van de marktvergunning een verlengingsaanvraag moet indienen, die vervolgens door de bevoegde instanties inzake gezondheidszorg wordt gecontroleerd. Als de marktvergunning wordt verlengd op basis van een herbeoordeling van de risico-voordeelverhouding van het product, dan blijft zij van kracht zo lang het product wordt gecommercialiseerd en zo lang het product aan de reglementaire vereisten voldoet (er zijn bepaalde uitzonderingen op deze regel, die extra verlengingen voor vijf jaar vereisen).

## 13 MANAGEMENT EN BESTUUR

### 13.1 Samenstelling van de Raad van Bestuur

De Raad van Bestuur bestaat uit zeven leden, waarvan één lid uitvoerend bestuurder is en waarvan zes leden niet-uitvoerende bestuurders zijn, met inbegrip van drie onafhankelijke bestuurders.

Naam	Geboortejaar	Functie	Termijn <sup>(i)</sup>	Professioneel Adres	Lidmaatschap van Comités van de Raad
<b>Edwin Moses<sup>(ii)</sup></b>	1954	Voorzitter en Chief Executive Officer	2011	Technologiepark 4, 9052 Zwijnaarde, België	—
<b>Stephen Bunting</b>	1953	Niet-uitvoerend bestuurder	2011	Abingworth Management LLP, 38 Jermyn Street, Londen SW1Y 6DN, Verenigd Koninkrijk	Lid van het Benoemings- en Remuneratiecomité
<b>Sofinnova Partners S.A., vertegenwoordigd door haar vaste vertegenwoordiger, Denis Lucquin</b>	1957	Niet-uitvoerend bestuurder	2011	17 Rue de Sur��ne, 75008 Parijs, Frankrijk	—
<b>Jim Van heusden</b>	1971	Niet-uitvoerend bestuurder	2011	Gimv, Karel Oomsstraat 37, 2018 Antwerpen, België	Lid van het Auditcomité
<b>Mats Pettersson</b>	1945	Onafhankelijk bestuurder	2011	The Malt House, 3 Home Farm Close, Esher, Surrey KT10 9HA, Verenigd Koninkrijk	Voorzitter van het Benoemings- en Remuneratiecomité en Lid van het Auditcomité
<b>Remi Vermeiren</b>	1940	Onafhankelijk bestuurder	2011	Boomgaardstraat 6, 9620 Zottegem, België	Voorzitter van het Auditcomité
<b>Geert Cauwenbergh</b>	1954	Onafhankelijk bestuurder	2011	1, Stults Drive, NJ 08536 Plainsboro, Verenigde Staten	Lid van het Benoemings- en Remuneratiecomité

#### Opmerkingen:

- (i) Het mandaat van de bestuurder eindigt onmiddellijk na de Jaarlijkse Algemene Vergadering van Aandeelhouders die wordt gehouden in het jaar dat vermeld is naast de naam van de bestuurder. Alle bestuurders werden herbenoemd op de Buitengewone Algemene Vergadering van Aandeelhouders gehouden op 12 oktober 2007.
- (ii) Eerst benoemd als onafhankelijk bestuurder door de Buitengewone Algemene Vergadering van Aandeelhouders gehouden op 21 oktober 2004. Hij werd herbenoemd als uitvoerend bestuurder door de Buitengewone Algemene Vergadering van Aandeelhouders gehouden op 23 augustus 2006. De heer Moses heeft de functie van CEO opgenomen op 6 juni 2006.

De volgende paragrafen bevatten een kort *curriculum vitae* voor elk van de bestuurders, of indien de bestuurder een rechtspersoon is, van haar vaste vertegenwoordiger, met een aanduiding van andere relevante mandaten als lid van bestuursorganen, leidinggevende of toezichthoudende organen in andere vennootschappen gedurende de voorgaande vijf jaar.

**Edwin Moses** - Nadat hij zijn post-doctoraal onderzoek in Duitsland had afgewerkt, begon Edwin Moses zijn commerciële loopbaan met succesvolle periodes doorgebracht bij Amersham International, Enzymatix en Raggio-Italgene. Van 1993 tot 2001 was hij eerst als CEO en vervolgens als voorzitter verantwoordelijk voor de groei van Oxford Asymmetry (OAI) via een reeks van *venture* rondes die uitmondden in een eerste emissie (London Stock Exchange) in 1998 ter waarde van  120 miljoen. Vervolgens werd de onderneming in 2000 verkocht aan Evotec Biosystems voor een bedrag van  316 miljoen. Gedurende deze periode kende OAI een groei van vier naar 250 personeelsleden. De laatste acht jaar heeft Edwin een belangrijke rol gespeeld op bestuursniveau (voornamelijk als voorzitter) van meer dan vijftien Europese *life science companies*. In die periode was hij betrokken bij een aantal financieringsrondes, een reeks *M&A*-verrichtingen en vier IPO's. Hij is sinds 2004 Voorzitter van Ablynx en hij heeft in 2006 het aanbod van de Raad van Bestuur aanvaard om zijn functie als Voorzitter te verruimen en die van Chief Executive Officer op te nemen. Los van en bovenop zijn taken als CEO en Voorzitter van de Vennootschap, is Edwin Moses voorzitter van Therapeutics Ltd. (V.K.), een lid van de Raad van Bestuur van the European Biopharmaceutical Enterprises en naar verwachting zal hij Voorzitter worden van de raad van Capricorn Health-tech Fund (België) Bovendien was hij de laatste vijf jaar, naast zijn werkzaamheden binnen Ablynx,

lid van de raad van bestuur van de volgende bedrijven: Clinphone Group plc (V.K.), Fusion IP plc (voorheen Biofusion plc) (V.K.), Phoqus Pharmaceuticals Ltd (V.K.), Pharmaceutical Profiles Ltd (V.K.), Proimmune Ltd (V.K.), Paradigm Therapeutics Ltd (V.K.), Avantium Technologies (Nederland), Ionix Pharmaceuticals Ltd (V.K.), Evotec OAI AG (Duitsland), Bioimage A/S (Denemarken), Inpharmatica Ltd (V.K.), Prolysis Ltd (V.K.) en ProPharma Ltd (V.K.).

**Stephen Bunting** - Stephen Bunting heeft meer dan 27 jaar ervaring in de sector van durfkapitaalinvestering in *life science*. Hij vervoegde de Abingworth groep in 1987 en werd haar gedelegeerd bestuurder (nu managing partner van Abingworth LLP) in 2002. Hij was bestuurder van een aantal vennootschappen in de Verenigde Staten en Europa en oprichtend voorzitter van Astex Therapeutics, Devgen en Hexagen. Andere bestuursmandaten behelsden Aurora Biosciences, Galapagos en Genetic Therapy. Bij Abingworth is hij verantwoordelijk voor de opbouw en de leiding van het team en voor de investeringsstrategie. Hij is actief in transacties in het Verenigd Koninkrijk en in continentaal Europa. Hij is momenteel lid van de raad van de volgende bedrijven: Abingworth LLP (V.K.), Abingworth Bioventures IIA GP Limited (V.K.), Abingworth Bioventures III GP Limited (V.K.), Abingworth Bioventures IV GP Limited (V.K.), Abingworth Bioventures V GP Limited (V.K.), Abingworth Management Limited (V.K.), Abingworth Management Holdings Limited (V.K.), Abingworth Management Inc. (V.K.), Abingworth Trustee Limited (V.K.), Abingworth Ventures (G.P.) Limited (V.K.), Astex Therapeutics Limited (V.K.), Elkinbrook Limited (het vroegere Abingworth Limited) (V.K.) en Prosensa (Nederland). Gedurende de laatste vijf jaar was hij ook lid van de raad van bestuur van: Abingworth Executives Limited (V.K.), Akubio Limited (V.K.), Devgen NV (België), Galapagos NV (België), Inpharmatica Limited (V.K.) en Prosensa (Nederland). Stephen Bunting heeft een doctoraat in Biologische Wetenschappen.

**Denis Lucquin** (vaste vertegenwoordiger van Sofinnova Partners S.A.) - Denis Lucquin is gedelegeerd bestuurder en voorzitter van Sofinnova Partners S.A., gespecialiseerd in *life sciences* en, meer recent, in *cleantech*-investeringen. Hij vervoegde Sofinnova in 1991. Nadat hij een ingenieursgraad had behaald aan de Ecole Polytechnique en de Ecole du Génie Rural des Eaux et Forêts, begon hij zijn loopbaan in academisch onderzoek. Gedurende vijf jaar was hij verantwoordelijk voor het departement van technologieoverdracht aan het Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), het Frans landbouwkundig onderzoeksinstituut. In 1989 begon hij in de durfkapitaalsector als directeur investeringen bij Innolion (Crédit Lyonnais). Hij begeleidde vele investeringen in Frankrijk en andere Europese landen, in bedrijven zoals Nicox, Exonhit, IDM, Neurotech, Innate Pharma, Neuro 3D, Oxford Glycosciences, Oxford Molecular, PPL Therapeutics, CropDesign, Metris Therapeutics, Cerenis, Ablynx, Novoxel en Noxxon. Hij is thans lid van de raad van bestuur (in eigen naam of als vaste vertegenwoordiger van Sofinnova Partners S.A.), dan wel adviserend lid van de raad van bestuur van de volgende bedrijven: Sofinnova Partners SAS (Frankrijk), Innate Pharma SAS (Frankrijk), Noxxon Pharma AG (Duitsland), Inserm Transfert Initiative S.A. (Frankrijk), Cerenis Therapeutics S.A. (Frankrijk), Novoxel S.A. (Frankrijk), DNP Green Technology Inc. (V.S.) en Sequoia Pharmaceuticals Inc. (V.S.). Denis is eveneens een oprichter van de Association France Biotech. Gedurende de laatste vijf jaar heeft hij gezeteld als lid van de raad van bestuur (in eigen naam of als vaste vertegenwoordiger van Sofinnova Partners S.A.), dan wel als adviserend lid van de raad van bestuur van de volgende bedrijven: Neuro 3D S.A. (Frankrijk), DBV Technologies S.A. (Frankrijk), Carex S.A. (Frankrijk) en Fovea S.A. (Frankrijk).

**Jim Van heusden** - Jim Van heusden is een durfkapitaalpartner bij Gimv, en houdt zich voornamelijk bezig met investeringen in *life sciences*. Hij is momenteel lid van de raad van bestuur van ActoGeniX (België), Pronota (België), Nereus Pharmaceuticals (V.S.) en Prosensa (Nederland), en was bestuurder bij CropDesign (overgenomen door BASF). Voordat hij Gimv in 2001 vervoegde, werkte hij als senior-wetenschapper op het departement van Oncology Drug Discovery bij Janssen Pharmaceutica, een vennootschap van Johnson & Johnson, waar hij eveneens lid was van het *research management committee* van de samenwerking met Rigel Pharmaceuticals (V.S.). Jim Van heusden behaalde bachelor- en mastergraden in chemie en biochemie aan de Universiteit van Antwerpen (België) en een doctoraat in Moleculaire en Cellulaire Biologie aan de Universiteit van Maastricht (Nederland).

**Mats Pettersson** - Mats Pettersson is de oprichter van Biovitrum AB, een *spin out*-bedrijf van Pharmacia en een van de grootste *biotech*-bedrijven in Europa, waarvan hij de eerste CEO was van 2001 tot 2007. Na een carrière als CPA (1968-1976) trad hij in 1976 toe tot de Pharmaciagroep, waar hij vooral werkte als CFO en in functies inzake *Business Development*. Voordat hij Biovitrum oprichtte, was hij Senior Vice-President en lid van het uitvoerend comité van Pharmacia Corporation. Hij was verantwoordelijk voor een aantal belangrijke fusies in Pharmacia. Hij is momenteel bestuurslid bij Lundbeck A/S (Denemarken), Photocure AS (Noorwegen) en to-BBB technologies B.V. (Nederland), voorzitter van de raad van bestuur van NsGene A/S (Denemarken) en Independent Pharmaceutica AB (Zweden) en oprichter en lid van de raad



van bestuur van SwedenBio AB (Zweden). Hij is bovendien voorzitter van de adviesraad voor investeringen van Karolinska Development Fund (Zweden). Vroeger was hij bestuurslid bij Biovitrum AB (Zweden), Metacure Inc. (Bermuda) Biacore AB (Zweden) en Active Biotech AB (Zweden). Mats Pettersson heeft een *Bachelor of Science in Economics and Business Administration* behaald.

**Remi Vermeiren** - Voordat Remi Vermeiren onafhankelijk bestuurder werd bij Ablynx, had hij een 43 jaar lange carrière bij Kredietbank NV, die in 1998 fuseerde met Cera Bank en ABB Verzekeringen tot KBC Bankverzekeringsholding. In de vroegere jaren was hij hoofdzakelijk betrokken bij vermogensbeheer, verhandeling en beheer van effecten, *treasury*, internationaal bankieren en *investment banking*. Vanaf 1989 was hij lid van het directiecomité verantwoordelijk voor het dagelijks bestuur van de bank. Van 1998 tot 2003 was hij voorzitter van de KBC Bankverzekeringsholding en van KBC Bank. Gedurende deze periode was Remi hoofdzakelijk betrokken bij het vastleggen van de strategie van de nieuwe groep, de integratie van de bank- en verzekeringsactiviteiten, de implementatie van de fusie van de twee banken en de daarmee gepaard gaande kostenbesparing, en de uitbreiding van KBC in Centraal-Europa, waar het één van de belangrijkste West-Europese investeerders werd in de bank- en verzekeringssector. Momenteel is hij eveneens lid van een aantal genoteerde en niet-genoteerde bedrijven en liefdadigheidsorganisaties, waaronder “Stichting RV”, dat door hemzelf is opgericht en wordt gefinancierd. Hij is momenteel lid van de raad van bestuur of van de toezichthoudende organen van de volgende bedrijven: Ravago NV (België), Devgen NV (België), ACP II SCA (Luxemburg) (vereffenaar) en Zinner NV (België). In de afgelopen vijf jaar was hij lid van de raad van bestuur of van de bestuurs-, management- of toezichtsorganen van de volgende bedrijven: Hobbyrama NV (België), Gondry SA (België), Hout Van Steenberge NV (België), Cometal NV (België), Stock Van Wiemeersch NV (België), Capital Markets Company NV (België), Ardatis NV (België), Afinia Plastics NV (België), Euronext Holding N.V. (Nederland), Euronext Amsterdam N.V. (Nederland), IFB SPA (Italië) en Cumerio NV (België). Remi Vermeiren heeft een diploma in Economische en Financiële Wetenschappen.

**Geert Cauwenbergh** - Dr. Geert Cauwenbergh is momenteel CEO en voorzitter van RHEI Pharmaceuticals, een vennootschap die doet aan *in-licensing* van westerse farmaceutische producten voor de Chinese en Zuidoost-Aziatische markten. In februari 2008 richtte hij Phases123 op, een vennootschap toegespitst op technologieplatformen voor gezondheidszorg met een hoog potentieel en op opkomende vennootschappen in de gezondheidszorg. Voordat hij Phases123 oprichtte, richtte Dr. Cauwenbergh in september 2001 Barrier Therapeutics op (een biofarmaceutisch bedrijf dat zich toelegt op onderzoek en ontwikkeling van gepatenteerde geneesmiddelen voor de behandeling van huidziektes). Als Voorzitter en CEO haalde hij private financiering voor de vennootschap op in 2002 en bracht ze naar de beurs met een notering op NASDAQ (Symbool: BTRX) in 2004. Dankzij kapitaalverhogingen voor een totaal bedrag van US\$ 250 miljoen maakte hij Barrier Therapeutics van een loutere R&D-organisatie tot een volledig geïntegreerde, commerciële vennootschap in de V.S. met US\$45 miljoen aan inkomsten in 2008. Barrier Therapeutics werd in 2008 door Stiefel Laboratories overgenomen.

Voor de oprichting van Barrier Therapeutics was Dr. Cauwenbergh Vice President of Technology van de Johnson & Johnson (J&J) Consumer and Personal Care Products Companies. In 1994 verhuisde Dr. Cauwenbergh van Europa naar de V.S. en werd hij Vice President of Product Development en lid van de raad van bestuur van de US J&J Consumer Company. Hij trad toe tot de R&D-organisatie van het Janssen Research Foundation in 1982, na drie jaar van verkoop en marketing binnen Janssen Pharmaceutica. Hij bekleedde functies met groeiende mondiale verantwoordelijkheid en hield toezicht op de ontwikkeling van verschillende geneesmiddelen in het domein van dermatologie en besmettelijke ziektes als de mondiale directeur voor deze twee franchises tot 1994.

Dr. Cauwenbergh is lid en de huidige voorzitter van de beheerraad van BioNJ, de sectororganisatie voor biotechnologie in New Jersey, V.S. In 2004 werd Dr. Cauwenbergh benoemd tot handelsadviseur van de Belgische regering voor gezondheidszorg in Noord-Amerika en in 2007 zag hij zijn functie bevestigd. Hij behaalde zijn doctoraat in Medische Wetenschappen aan de Katholieke Universiteit Leuven, Faculteit Geneeskunde, waar hij ook zijn Master behaalde en studeerde. In 2004 werd Dr. Cauwenbergh opgenomen in de New Jersey High Tech Hall of Fame. Hij is momenteel voorzitter en CEO van Rhei Pharmaceuticals (België), uitvoerend voorzitter van ECI Biotech Inc. (V.S.) en managing partner van Phases123 LLC (V.S.). Hij is tevens lid van de raad van bestuur van Euroscreen (België). Gedurende de laatste vijf jaar was hij ook lid van de raad van bestuur van DARA Biosciences (V.S.) en voorzitter en CEO van Barrier Therapeutics (V.S.).



### *Verklaring met betrekking tot geschillen waarin bestuurders of hun vaste vertegenwoordigers zijn betrokken*

Op de datum van dit Prospectus heeft geen van de bestuurders van de Vennootschap of, in geval van rechtspersonen die als bestuurder optreden, geen van hun vaste vertegenwoordigers, behalve voor wat hierna in de volgende paragraaf wordt uiteengezet, ten minste voor de vorige vijf jaar:

- een veroordeling opgelopen in verband met fraudemisdrijven;
- een leidinggevende functie gehad als senior manager of als lid van de bestuursorganen, leidinggevende of toezichthoudende organen van een vennootschap, op het ogenblik van of voorafgaand aan een faillissement, curatele of vereffening, behalve voor: Phoqus Pharmaceuticals plc, dat in vrijwillige bewindvoering ging op het moment dat Edwin Moses voorzitter was, en ACP II Luxembourg, dat vrijwillig werd vereffend met Remi Vermeiren als voorzitter en vereffenaar;
- het voorwerp uitgemaakt van een officieel en openbaar geuite beschuldiging en/of sanctie van een wettelijke of toezichthoudende overheid (met inbegrip van een erkende beroepsorganisatie), buiten Remi Vermeiren. Remi Vermeiren werd - samen met 13 anderen - in het kader van een gerechtelijk onderzoek naar de beweerde medewerking binnen KBLuxemburg en KBC aan belastingsonthuiking door cliënten, vervolgd voor de correctionele rechtbank te Brussel. Op 8 december 2009 besliste de correctionele rechtbank dat de vervolging onontvankelijk was omwille van een inbreuk op het recht van verdediging van de verweerders, zodat Remi Vermeiren werd ontslagen van rechtsvervolging. Het Openbaar Ministerie heeft beroep ingesteld tegen het vonnis van de correctionele rechtbank, dat nog steeds hangende is; of
- is ooit door een rechtbank onbekwaam verklaard om te handelen als lid van de bestuursorganen, leidinggevende of toezichthoudende organen van een vennootschap of om te handelen in het kader van het beheer of de uitoefening van de activiteiten van een vennootschap.

### *Uitvoerend management*

De Raad van Bestuur heeft een directiecomité opgericht in de zin van artikel 524*bis* van het Wetboek van vennootschappen en artikel 24 van de statuten van de Vennootschap. Tot 17 juli 2007 bestond het Directiecomité uit de Chief Executive Officer (CEO), de Chief Financial Officer (CFO), de Chief Scientific Officer en de Chief Business Officer. Sinds 17 juli 2007 is het Directiecomité versterkt met een Chief Medical Officer. Het Directiecomité bestaat uit vijf leden. De huidige leden van het Directiecomité zijn in de lijst hieronder opgenomen.

<u>Naam</u>	<u>Functie</u>	<u>Geboortejaar</u>
Edwin Moses . . . . .	Chief Executive Officer	1954
Wim Ottevaere <sup>(i)</sup> . . . . .	Chief Financial Officer	1956
Debbie Law . . . . .	Chief Scientific Officer	1965
Eva-Lotta Allan . . . . .	Chief Business Officer	1959
Josefin-Beate Holz . . . . .	Chief Medical Officer	1965

(i) De heer Ottevaere handelt als de vaste vertegenwoordiger van Woconsult NV.

Hieronder volgen de biografieën van de leden van het Directiecomité.

**Edwin Moses** - zie hierboven.

**Wim Ottevaere** (handelend als vaste vertegenwoordiger van Woconsult NV) - Van 1978 tot 1989 bekleedde Wim Ottevaere verschillende functies in financiën en administratie binnen de Dossche Groep. Van 1990 tot 1992 fungeerde hij als financieel directeur bij Vanhout, een dochtervennootschap van de Besix Group, een grote bouwonderneming in België. Van 1992 tot juli 2006 was hij Chief Financial Officer van Innogenetics, een *biotech*-onderneming die voorheen genoteerd was op Euronext. Hij begon bij Ablynx in augustus 2006. Wim Ottevaere heeft een mastergraad in *Business Economics* van de Universiteit van Antwerpen (UFSIA).

**Deborah (Debbie) Law** - Debbie Law heeft meer dan dertien jaar ervaring in de *biotech*-sector. Ze begon haar carrière bij Cor Therapeutics in 1995. Ze vervulde senior management- en onderzoeksfuncties bij EOS Biotechnology. Voordat ze Ablynx vervoegde, bracht Debbie vijf jaar door bij PDL BioPharma (nu Facet Biotechnology), waar ze vanaf 2006 de functie van Vice President of Research vervulde. Debbie Law behaalde haar doctoraat in de Immunologie aan de Universiteit van Oxford in 1989 en had een post-doctorale functie aan de Universiteit van Californië, San Francisco van 1989 tot 1995.

**Eva-Lotta Allan** - Eva Lotta Allan heeft Ablynx verrijkt met 25 jaar ervaring in het bedrijfsleven, waarvan de laatste 15 jaar in bedrijfsontwikkeling. Ze vervoegde Ablynx van bij Vertex Pharmaceuticals Incorporated, waar ze een aantal functies bekleedde tussen 2000 en 2006 en waar ze de laatste periode de functie bekleedde van Senior Director of Global Business Development and Site Operations Vertex Europe. Voor ze bij Vertex begon, bekleedde Eva-Lotta leidinggevende functies met betrekking tot bedrijfsontwikkeling en verkoop en marketing bij Amersham International, AGEM S.A., Oxford Asymmetry International (OAI) en Oxford GlycoSciences (OGS). Zij is momenteel lid van de raad van bestuur van Isconova AB. Eva-Lotta heeft een graad in Microbiologie van de Universiteit van Stockholm (*Laborantsskolan*) en bekleedde een aantal jaar een functie aan het Karolinska Institute, in het departement Tumorbiochemie.

**Josefin-Beate (Josi) Holz** - Josi Holz begon haar loopbaan in 1995 bij Bristol-Myers Squibb (München, Duitsland) en sindsdien heeft ze senior management- en onderzoeksfuncties bekleed in verschillende biotechnologiebedrijven en farmaceutische bedrijven, waaronder GPC Biotech, Allos Therapeutics Inc. en Gilead/OSI Pharmaceuticals. Vooral eer ze in juni 2007 Ablynx vervoegde, was ze Vice President Drug Development bij U3 Pharma AG. Ze heeft kleine moleculen en biologische geneesmiddelen van een vroeg naar een gevorderd stadium van klinische ontwikkeling gebracht. Ze heeft aanzienlijke ervaring wat betreft het optimaal benutten van externe netwerken van adviseurs en partners om de kwaliteiten van de interne teams te versterken. Josi Holz houdt de graad van Doctor in de Geneeskunde van de Universiteit van Marburg, Duitsland.

#### ***Verklaring met betrekking tot geschillen waarin leden van het Directiecomité zijn betrokken***

Op datum van dit Prospectus heeft geen van de leden van het Directiecomité van de Vennootschap of, ingeval van rechtspersonen die lid zijn van het Directiecomité, geen van hun vaste vertegenwoordigers, tijdens de voorbije vijf jaar:

- een veroordeling opgelopen in verband met fraudemisdrijven;
- een leidinggevende functie gehad als senior manager of als lid van de bestuursorganen, leidinggevende of toezichthoudende organen van een vennootschap, op het ogenblik van of voorafgaand aan een faillissement, curatele of vereffening; of het voorwerp uitgemaakt van een officieel en openbaar geuite beschuldiging en/of sanctie van een wettelijke of toezichthoudende overheid (met inbegrip van een erkende beroepsorganisatie);
- is ooit door een rechtbank onbekwaam verklaard om te handelen als lid van de bestuursorganen, leidinggevende of toezichthoudende organen van een vennootschap of om te handelen in het kader van het beheer of de uitoefening van de activiteiten van een vennootschap.

### **13.2 Corporate governance**

#### ***Algemene bepalingen***

Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de regels en principes volgens dewelke het deugdelijk bestuur (“*corporate governance*”) van de Vennootschap is georganiseerd conform het Belgisch vennootschapsrecht, de statuten van de Vennootschap en het corporate governance charter van de Vennootschap. Het is gebaseerd op de statuten van de Vennootschap en op het corporate governance charter van de Vennootschap zoals die beide van kracht zijn op de datum van dit Prospectus.

Het corporate governance charter van de Vennootschap werd aangenomen in overeenstemming met de aanbevelingen uiteengezet in de Belgische Corporate Governance Code (de “CGC”), die werd bekendgemaakt op 9 december 2004 door de Belgische Commissie Corporate Governance en die op 12 maart 2009 werd gewijzigd. Corporate governance wordt in de CGC gedefinieerd als een reeks van regels en gedragingen op basis waarvan vennootschappen worden bestuurd en gecontroleerd. De CGC is gebaseerd op een “pas toe of leg uit”-systeem (“*comply or explain*”): Belgische beursgenoteerde vennootschappen dienen de CGC te volgen, maar kunnen afwijken van haar bepalingen en richtlijnen (maar niet van haar principes), op voorwaarde dat ze de rechtvaardiging voor deze afwijkingen bekendmaken.

De Raad van Bestuur van de Vennootschap leeft de CGC na, maar meent dat bepaalde afwijkingen op haar bepalingen gerechtvaardigd zijn, gelet op de specifieke situatie van de Vennootschap. Deze afwijkingen hebben onder meer betrekking op het volgende:

- Bepaling 1.5 CGC: Om de continuïteit in het management van de Vennootschap te verzekeren, worden de functies van Voorzitter van de Raad van Bestuur en CEO door dezelfde persoon uitgeoefend.
- Bepaling 7.7 CGC: Enkel de onafhankelijke bestuurders krijgen voor hun lidmaatschap van de Raad van Bestuur en hun aanwezigheid op de bijeenkomsten van comités waarvan ze lid zijn een vaste vergoeding. In principe zullen zij geen enkele prestatiegerelateerde vergoeding ontvangen, noch zal er enige optie of Warrant aan hen worden toegekend in hun hoedanigheid van bestuurder. De Raad van Bestuur kan echter, op advies van het Benoemings- en Renumeratiecomité, aan de Algemene Vergadering van Aandeelhouders voorstellen om af te wijken van dit principe indien, naar het redelijke oordeel van de Raad van Bestuur, de toekenning van opties of Warrants noodzakelijk is om onafhankelijke bestuurders met de meest relevante ervaring en expertise aan te trekken en te behouden.
- Bepaling 7.14 CGC: Volgens de CGC moet de omvang van de vergoeding en andere voordelen, rechtstreeks of onrechtstreeks toegekend aan de CEO, worden bekendgemaakt op individuele basis. De Raad van Bestuur besliste echter, omwille van onder andere privacyredenen, de vergoeding van de CEO niet bekend te maken op individuele basis, maar de gezamenlijke omvang van het vergoedingspakket van de CEO en de andere leden van het Directiecomité bekend te maken.
- Bepaling 8.8 CGC: Enkel die aandeelhouders die individueel of gezamenlijk ten minste 20% van het totale maatschappelijk kapitaal vertegenwoordigen, mogen voorstellen indienen bij de Raad van Bestuur voor de agenda van een Algemene Vergadering van Aandeelhouders. Dit percentage is in overeenstemming met artikel 532 van het Wetboek van vennootschappen (met betrekking tot de bijeenroeping van een algemene vergadering van aandeelhouders), maar wijkt af van de drempel van 5% waarin is voorzien in de CGC.

De Raad van Bestuur van de Vennootschap zal, in overeenstemming met de Corporate Governance Code, het corporate governance charter van tijd tot tijd herzien, en die wijzigingen aanbrengen die hij noodzakelijk en gepast acht. Het charter is beschikbaar op de website van de Vennootschap ([www.ablynx.com](http://www.ablynx.com)), en is gratis te verkrijgen op de zetel van de Vennootschap. In het jaarverslag over het boekjaar dat eindigt op 31 december 2009, en dat zal worden gepubliceerd in 2010, zal de Raad van Bestuur tevens een bijzonder hoofdstuk wijden aan corporate governance, waarbij de corporate governance-praktijken van de Vennootschap tijdens dat jaar zullen worden beschreven, met inbegrip van toelichtingen bij enige afwijkingen van de CGC, in overeenstemming met het principe “pas toe of leg uit”.

### **13.3 Raad van Bestuur**

#### ***Algemene bepalingen***

Overeenkomstig artikel 521 van het Wetboek van vennootschappen wordt de Vennootschap geleid door de Raad van Bestuur, die optreedt als een collegiaal orgaan. De rol van de Raad van Bestuur bestaat erin het succes van de Vennootschap op lange termijn na te streven door blijf te geven van leiderschap en ondernemingszin en risicobehoedeling en -beheer mogelijk te maken. De Raad van Bestuur beslist over de waarden en de strategie van de Vennootschap, de gepaste identificatie van risico's en het kernbeleid. De Raad van Bestuur dient ervoor te zorgen dat de nodige financiële middelen en personeel aanwezig zijn opdat de Vennootschap haar doelstellingen zou kunnen bereiken.

De Raad van Bestuur is van mening dat de belangrijkste focus moet liggen op de financiële return op lange termijn, maar dat tegelijk rekening moet worden gehouden met de belangen van alle betrokken partijen die essentieel zijn voor een succesvolle onderneming: de partners van de Vennootschap, de aandeelhouders en het personeel, alsook de gemeenschap en omgeving waarin de Vennootschap werkzaam is.

De Vennootschap heeft geopteerd voor een dualistische (“two-tier”) bestuursstructuur. Bijgevolg is de bestuursstructuur van Ablynx gebaseerd op een onderscheid tussen:

- het management van Ablynx (met inbegrip van het dagelijkse bestuur), een taak opgedragen aan het Directiecomité in de zin van artikel 524bis van het Wetboek van vennootschappen, binnen de grenzen van het algemene beleid bepaald door, en onder het toezicht van, de Raad van Bestuur; en

- de ontwikkeling van het algemene beleid van Ablynx, het toezicht op het Directiecomité en de uitoefening van specifieke bevoegdheden toegekend door het Wetboek van vennootschappen, de statuten van de Vennootschap en het corporate governance charter van de Vennootschap, hetgeen onder de bevoegdheden van de Raad van Bestuur valt.

In het licht van het voorgaande en in overeenstemming met artikel 522 van het Wetboek van vennootschappen, is de Raad van Bestuur het ultieme beslissingsorgaan van de Vennootschap, behalve voor wat betreft die bevoegdheden die door de wet of de statuten van de Vennootschap zijn voorbehouden aan de Algemene Vergadering van Aandeelhouders. Zonder afbreuk te doen aan het voorgaande, heeft de Raad van Bestuur zich toch een aantal beslissingsbevoegdheden voorbehouden die niet zijn overgedragen aan het Directiecomité, zoals de beslissing over een materiële wijziging aan de voorwaarden van de door de Raad van Bestuur goedgekeurde standaardbedingen inzake confidentialiteit of overdracht van uitvindingen en/of niet-concurrentiebedingen, in een arbeids- of dienstverleningsovereenkomst die wordt onderhandeld met een (nieuw) lid van het Directiecomité; of elke beslissing betreffende het afsluiten, wijzigen of beëindigen van belangrijke overeenkomsten voor *in-* of *out-licensing*.

De statuten van de Vennootschap schrijven voor dat het aantal bestuurders van de Vennootschap, die natuurlijke personen of rechtspersonen kunnen zijn en geen aandeelhouders hoeven te zijn, ten minste vijf bedraagt. Het precieze aantal bestuurders zal van tijd tot tijd worden vastgesteld door de Algemene Vergadering van Aandeelhouders op voorstel van de Raad van Bestuur of zoals op een andere manier voorzien in overeenstemming met het toepasselijk Belgisch vennootschapsrecht. De Raad van Bestuur zal in elk geval klein genoeg zijn om efficiënte besluitvorming mogelijk te maken. Hij zal groot genoeg zijn opdat zijn leden ervaring en kennis van verschillende gebieden kunnen bijbrengen en opdat veranderingen in de samenstelling van de Raad van Bestuur kunnen worden doorgevoerd zonder overmatige verstoring. De Raad van Bestuur meent dat op dit moment het optimale aantal bestuurders gelegen is tussen vijf en negen. Minstens de helft van de leden van de Raad van Bestuur zullen niet-uitvoerende bestuurders zijn, met inbegrip van minstens drie onafhankelijke bestuurders.

De bestuurders van de Vennootschap worden benoemd door de Algemene Vergadering van Aandeelhouders. Als het mandaat van een bestuurder openvalt door overlijden of ontslag, hebben de overige bestuurders, in overeenstemming met het Wetboek van vennootschappen, het recht om tijdelijk een nieuwe bestuurder aan te stellen om de vacante functie in te vullen tot aan de eerstvolgende Algemene Vergadering van Aandeelhouders nadat het mandaat openviel. De nieuwe bestuurder voltooit de termijn van de bestuurder wiens mandaat vacant werd. Het corporate governance charter stipuleert dat bestuurders kunnen worden benoemd voor een maximale (hernieuwbare) termijn van vier jaar.

De Raad van Bestuur kan enkel geldig beraadslagen indien een meerderheid van zijn leden aanwezig of vertegenwoordigd is. Indien dit quorum niet is bereikt, kan een nieuwe vergadering worden bijeengeroepen om te beraadslagen en beslissen over de onderwerpen die op de agenda stonden van de vergadering waarop het quorum niet bereikt was. In ieder geval kan de Raad van Bestuur slechts geldig beraadslagen als er minstens twee bestuurders aanwezig zijn. Vergaderingen van de Raad van Bestuur worden bijeengeroepen door de Voorzitter van de Raad van Bestuur of minimum twee bestuurders, telkens het belang van de Vennootschap dit vereist. In principe zal de Raad van Bestuur minimaal vijf keer per jaar bijeenkomen.

De Voorzitter van de Raad van Bestuur heeft geen doorslaggevende stem inzake aangelegenheden die aan de Raad van Bestuur worden voorgelegd.

#### ***Voorzitter***

Het corporate governance charter van de Vennootschap stipuleert dat de Raad van Bestuur onder zijn leden een Voorzitter aanduidt. Bij wijze van afwijking van bepaling 1.5 van het CGC, zijn, omwille van de continuïteit van het management van de Vennootschap, de Voorzitter van de Raad van Bestuur en de CEO dezelfde persoon.

De Voorzitter van de Raad van Bestuur is verantwoordelijk voor de leiding van de Raad van Bestuur. De Voorzitter neemt de nodige maatregelen opdat binnen de Raad van Bestuur een klimaat van vertrouwen tot stand komt dat bijdraagt tot een open discussie, opbouwende kritiek en steun voor de besluiten die de Raad van Bestuur neemt. De Voorzitter promoot effectieve interactie tussen de Raad van Bestuur en de comités van de Raad van Bestuur, in het bijzonder het Directiecomité. De Voorzitter bouwt een nauwe relatie op met het Directiecomité en levert ondersteuning en advies, maar respecteert daarbij volledig de uitvoerende verantwoordelijkheden van het Directiecomité.

De Voorzitter heeft bijkomende specifieke taken. Deze worden verder toegelicht in het interne reglement van de Raad van Bestuur zoals opgenomen in het corporate governance charter van de Vennootschap.

### ***Onafhankelijke bestuurders***

Een bestuurder kan enkel worden beschouwd als een onafhankelijk bestuurder indien hij of zij voldoet aan de criteria zoals bepaald in het Wetboek van vennootschappen. De Wet van 17 december 2008 inzonderheid tot oprichting van een auditcomité in de genoteerde vennootschappen en de financiële ondernemingen heeft een nieuwe reeks van (strengere) criteria voor de hoedanigheid van onafhankelijk bestuurder ingevoerd.

Onafhankelijke bestuurders die werden benoemd vóór 8 januari 2009, zoals de onafhankelijke bestuurders van de Vennootschap, en die voldoen aan de criteria van (voormalig) artikel 524, §4, tweede alinea, van het Wetboek van vennootschappen, maar die niet voldoen aan alle criteria van het (nieuwe) artikel 526ter van het Wetboek van vennootschappen, mogen hun mandaat van onafhankelijk bestuurder blijven uitoefenen tot 1 juli 2011.

De criteria voor onafhankelijkheid van artikel 524 van het Wetboek van vennootschappen kunnen als volgt worden samengevat:

- gedurende een periode van twee jaar voorafgaand aan zijn of haar benoeming heeft hij of zij geen mandaat van bestuurder, lid van het Directiecomité, dagelijks bestuurder of kaderlid uitgeoefend in de Vennootschap (of in een vennootschap verbonden met de Vennootschap). Dit criterium is niet van toepassing bij de herbenoeming van een onafhankelijk bestuurder;
- hij of zij bezit geen maatschappelijke rechten in de Vennootschap die 10% of meer vertegenwoordigen van het maatschappelijk kapitaal, het maatschappelijk fonds of van een aandelencategorie van de Vennootschap. Als hij of zij maatschappelijke rechten in de Vennootschap bezit die minder vertegenwoordigen dan 10%, dan:
  - mogen dergelijke rechten, samengeteld met de rechten in de Vennootschap aangehouden door vennootschappen waarover hij of zij de controle heeft, niet 10% of meer van het maatschappelijk kapitaal, het maatschappelijk fonds of een aandelencategorie van de Vennootschap vertegenwoordigen; of
  - mag de vervreemding van deze aandelen of de uitoefening van daaraan verbonden rechten niet onderworpen zijn aan overeenkomsten of aan eenzijdige verbintenissen die hij of zij is aangegaan;
- hij of zij is niet de echtgenoot van, is niet de ongehuwde wettelijk samenwonende partner van of is geen verwant (via geboorte of huwelijk) tot in de tweede graad van een persoon die:
  - bestuurder, lid van het Directiecomité, dagelijks bestuurder of kaderlid is in de Vennootschap (of in een vennootschap verbonden met de Vennootschap); of
  - een financieel belang heeft zoals uiteengezet onder het tweede punt hierboven;
- hij of zij heeft geen relatie met de Vennootschap die van die aard is dat zijn of haar onafhankelijkheid in het gedrang kan komen.

De criteria voor onafhankelijkheid van artikel 526ter van het Wetboek van vennootschappen kunnen worden samengevat als volgt:

- de bestuurder was geen uitvoerend lid van de Raad van Bestuur, lid van het Directiecomité of dagelijks bestuurder in de Vennootschap (of in een vennootschap verbonden met de Vennootschap), gedurende een periode van vijf jaar voorafgaand aan zijn of haar benoeming;
- de bestuurder oefende niet meer dan drie opeenvolgende mandaten als niet-uitvoerend bestuurder uit en oefende het mandaat niet uit gedurende een periode langer dan twaalf jaar;
- de bestuurder was geen lid van het leidinggevend personeel van de Vennootschap (of van een vennootschap verbonden met de Vennootschap) gedurende een periode van drie jaar voorafgaand aan zijn of haar benoeming;
- de bestuurder ontvangt geen vergoeding of ander belangrijk voordeel van vermogensrechtelijke aard van de Vennootschap (of een vennootschap verbonden met de Vennootschap) en heeft er ook geen ontvangen, behalve de tantièmes en de vergoeding die hij of zij ontvangt in zijn of haar hoedanigheid van niet-uitvoerend bestuurder of lid van het toezichthoudende orgaan;



- de bestuurder bezit geen maatschappelijke rechten in de Vennootschap die 10% of meer vertegenwoordigen van het maatschappelijk kapitaal, het maatschappelijk fonds of van een aandelencategorie van de Vennootschap. Als de bestuurder maatschappelijke rechten bezit die minder dan 10% vertegenwoordigen, dan:
  - mogen dergelijke rechten, samengeteld met de rechten in dezelfde Vennootschap aangehouden door vennootschappen waarover de bestuurder de controle heeft, niet 10% of meer van het maatschappelijk kapitaal, het maatschappelijk fonds of een aandelencategorie van de Vennootschap vertegenwoordigen; of
  - mag de vervreemding van deze aandelen of de uitoefening van daaraan verbonden rechten niet onderworpen zijn aan overeenkomsten of aan eenzijdige verbintenissen die de bestuurder is aangegaan;
- de bestuurder kan in geen enkel geval een aandeelhouder vertegenwoordigen die onder de voorwaarden valt van dit punt;
- de bestuurder heeft geen significante zakelijke relatie met de Vennootschap (of een vennootschap verbonden met de Vennootschap), en heeft er geen gehad gedurende het vorige boekjaar, noch rechtstreeks, noch als vennoot, aandeelhouder, lid van de raad van bestuur of lid van het leidinggevend personeel van een vennootschap of een persoon die een dergelijke relatie heeft;
- de bestuurder is geen vennoot of werknemer, en is dat ook niet geweest gedurende de laatste drie jaar, van de huidige of vroegere commissaris van de Vennootschap of van een daarmee verbonden vennootschap of persoon;
- de bestuurder is geen uitvoerend bestuurder van een andere vennootschap waarin een uitvoerend bestuurder van de Vennootschap niet-uitvoerend bestuurder of lid van het toezichthoudende orgaan is, en heeft geen andere significante banden met uitvoerende bestuurders van de Vennootschap via zijn of haar betrokkenheid in andere vennootschappen of organen;
- de echtgeno(o)t(e) van de bestuurder, zijn of haar ongehuwde wettelijk samenwonende partner of verwanten (via geboorte of huwelijk) tot in de tweede graad zijn geen lid van de Raad van Bestuur, lid van het Directiecomité, dagelijks bestuurder of lid van het leidinggevend personeel van de Vennootschap (of een vennootschap verbonden met de Vennootschap), en voldoen aan alle hierboven uiteengezette criteria.

Bij het beoordelen van de onafhankelijkheid van een bestuurder, zal ook rekening worden gehouden met de criteria opgenomen in het corporate governance charter van de Vennootschap (die de relevante bepalingen van de CGC weerspiegelen). De Raad van Bestuur zal in zijn jaarverslag bekendmaken welke bestuurders hij als onafhankelijk bestuurders beschouwt.

De onafhankelijke bestuurders van de Vennootschap zijn de heren Geert Cauwenbergh, Mats Pettersson en Remi Vermeiren.

#### **13.4 Comités van de Raad van Bestuur**

##### *Algemeen*

Zonder afbreuk te doen aan de rol, de verantwoordelijkheden en de werking van het Directiecomité, zoals besproken in het deel “13.5 Management en bestuur — Uitvoerend management — Het Directiecomité”, kan de Raad van Bestuur gespecialiseerde comités oprichten om specifieke kwesties te analyseren en de Raad van Bestuur over die kwesties te adviseren. De comités zijn louter adviserende organen en de effectieve beslissingsbevoegdheid blijft de collegiale verantwoordelijkheid van de Raad van Bestuur. De Raad van Bestuur bepaalt het intern reglement van elk comité met betrekking tot de organisatie, procedures, beleid en activiteiten van elk comité.

##### *Auditcomité*

Vanaf 8 januari 2009 (de datum van inwerkingtreding van de Wet van 17 december 2008 inzonderheid tot oprichting van een auditcomité in de genoteerde vennootschappen en de Financiële ondernemingen) zijn “grote” beursgenoteerde vennootschappen (zoals gedefinieerd in artikel 526bis van het Wetboek van vennootschappen) wettelijk verplicht om een auditcomité op te richten binnen hun raad van bestuur.

De Raad van Bestuur heeft een Auditcomité opgericht. Het Auditcomité moet bestaan uit minstens drie leden, die uitsluitend niet-uitvoerende bestuurders mogen zijn. In de mate van het mogelijke moet de meerderheid van de leden onafhankelijk bestuurder zijn. In elk geval moet ten minste één van de leden een onafhankelijk bestuurder zijn. Ten minste één van zijn leden heeft ervaring op het gebied van boekhouding en audit. Het Auditcomité benoemt een voorzitter onder zijn leden. De Voorzitter van de Raad van Bestuur mag het Auditcomité niet voorzitten.

De rol van het Auditcomité bestaat uit het toezicht op de financiële rapportering en de inachtnaam van administratieve, wettelijke en fiscale procedures en de opvolging van financiële en operationele audits. Het Auditcomité geeft advies over de keuze en de vergoeding van de Commissaris.

Het Auditcomité dient regelmatig te rapporteren aan de Raad van Bestuur over de uitoefening van zijn plichten, en minstens wanneer de Raad van Bestuur de jaarrekening, de geconsolideerde jaarrekening en, indien van toepassing, de voor publicatie bedoelde verkorte jaarrekening vaststelt. Het zal de Raad van Bestuur informeren over alle gebieden waarin volgens het Auditcomité actie of verbetering nodig is. Het Auditcomité dient ook aanbevelingen te doen over de te ondernemen stappen. De auditcontrole en de rapportering over die controle moeten betrekking hebben op de Vennootschap (en haar dochtervennootschappen als geheel).

Het Auditcomité heeft specifieke taken, waaronder:

- het toezicht op het financiële verslaggevingsproces van de Vennootschap;
- het toezicht op de efficiëntie van de interne controle- en risicobeheerssystemen van de Vennootschap;
- het toezicht op de interne audit (indien die er is) en de efficiëntie ervan;
- het toezicht op de wettelijke audit van de jaarrekeningen van de Vennootschap (met inbegrip van de opvolging van vragen en aanbevelingen van de Commissaris); en
- de beoordeling van en het toezicht op de onafhankelijkheid van de Commissaris, in het bijzonder met betrekking tot het verstrekken van aanvullende diensten aan de Vennootschap.

Deze taken worden verder toegelicht in het intern reglement van het Auditcomité, zoals opgenomen in het corporate governance charter van de Vennootschap. In principe vergadert het Auditcomité minstens vier keer per jaar.

De leden van het Auditcomité hebben op elk moment onbeperkte toegang tot de CFO en tot elk ander personeelslid waartoe ze toegang nodig zouden hebben om hun taken te kunnen vervullen. De externe en interne auditors (indien die er zijn) moeten toegang hebben tot de leden van het Auditcomité.

De volgende bestuurders zijn lid van het Auditcomité: Remi Vermeiren (voorzitter), Jim Van heusden en Mats Pettersson.

#### ***Benoemings- en Remuneratiecomité***

De Raad van Bestuur heeft een Benoemings- en Remuneratiecomité opgericht. Het Benoemings- en Remuneratiecomité zal bestaan uit minstens drie bestuurders, of uit zoveel leden zoals van tijd tot tijd bepaald door de Raad van Bestuur. Alle leden zijn niet-uitvoerende bestuurders waarvan minstens de meerderheid onafhankelijke bestuurders zijn. De Raad van Bestuur kan afwijken van deze bepalingen indien naar het redelijk oordeel van de Raad van Bestuur, een andere samenstelling meer relevante ervaring en expertise kan bijbrengen aan het Benoemings- en Remuneratiecomité, als het aantal (onafhankelijke) bestuurders dit niet zou toelaten of voor andere redenen die de Raad van Bestuur toepasselijk acht. De CEO heeft het recht om de vergaderingen van het Benoemings- en Remuneratiecomité bij te wonen in een adviserende en niet stemgerechtigde functie wanneer het gaat over andere zaken dan die betrekking hebben op hemzelf. Het Benoemings- en Remuneratiecomité benoemt een voorzitter onder zijn leden.

De taken van het Benoemings- en Remuneratiecomité bestaan erin de Raad van Bestuur bij te staan in alle aangelegenheden:

- met betrekking tot het selecteren en voordragen van gepaste kandidaten voor lidmaatschap van de Raad van Bestuur;
- met betrekking tot de benoeming van de CEO;

- met betrekking tot de benoeming van de leden van het Directiecomité, behoudens de CEO, op voorstel van de CEO;
- met betrekking tot de vergoeding van onafhankelijke bestuurders;
- met betrekking tot de vergoeding van de CEO;
- met betrekking tot de vergoeding van de leden van het Directiecomité, behoudens de CEO, op voorstel van de CEO; en
- waarvoor de Raad van Bestuur of de Voorzitter van de Raad van Bestuur het advies vraagt van het Benoemings- en Remuneratiecomité.

Het Benoemings- en Remuneratiecomité heeft specifieke taken. Deze worden verder toegelicht in het intern reglement van het Benoemings- en Remuneratiecomité, zoals opgenomen in het corporate governance charter van de Vennootschap. In principe vergadert het Benoemings- en Remuneratiecomité minstens twee keer per jaar.

De volgende bestuurders zijn lid van het Benoemings- en Remuneratiecomité: Mats Pettersson (voorzitter), Geert Cauwenbergh en Stephen Bunting.

### **13.5 Uitvoerend management**

#### ***Algemene bepalingen***

De Raad van Bestuur heeft een directiecomité opgericht in de zin van artikel 524*bis* van het Wetboek van vennootschappen en artikel 24 van de statuten van de Vennootschap. Het intern reglement van het Directiecomité is vastgesteld door de Raad van Bestuur in nauw overleg met de CEO.

#### ***Het Directiecomité***

Het Directiecomité is bevoegd voor de operationele leiding van Ablynx, behalve voor het bepalen van de strategie van de Vennootschap, het toezicht op het Directiecomité en de bevoegdheden die uitdrukkelijk door de wet, de statuten of het corporate governance charter van de Vennootschap aan de Raad van Bestuur en de Algemene Vergadering van Aandeelhouders zijn voorbehouden. In het algemeen bestaat de rol van het Directiecomité erin de Vennootschap te leiden in lijn met de waarden, strategieën, principes, plannen en budgetten onderschreven door de Raad van Bestuur. Het Directiecomité is collegiaal verantwoordelijk voor het management en de algemene operationele aangelegenheden van de Vennootschap. Bij het vervullen van zijn taken, zal het Directiecomité zich laten leiden door de belangen van de Vennootschap en haar operationele activiteiten en zal het rekening houden met de ter zake doende belangen van alle betrokkenen bij de Vennootschap, met inbegrip van de aandeelhouders van de Vennootschap.

Het Directiecomité is verantwoordelijk voor specifieke taken, in het bijzonder voor:

- onder leiding van de CEO, het bestuderen, voorbereiden en bepalen van de strategische opties en voorstellen die kunnen bijdragen tot de ontwikkeling van de Vennootschap;
- het voorbereiden van beleidsvoorstellen die ter goedkeuring aan de Raad van Bestuur worden voorgelegd en daarna de implementatie van dat beleid, dat onder andere betrekking heeft op:
  - het financieel beheer (financieel strategisch beleid, inclusief aangelegenheden inzake financiering en solvabiliteit);
  - risicobeheer (beleid met betrekking tot het risicoprofiel van de Vennootschap, systemen om deze financiële en andere risico's te identificeren, te beoordelen, te beheren en hierop toezicht te houden), zonder evenwel afbreuk te doen aan de taken van het Auditcomité;
  - bedrijfsvoering (met inbegrip van, onder andere, kernbeleid inzake private investeringen en algemeen bedrijfsbeheer,); en
  - alle andere aangelegenheden waarvoor de Raad van Bestuur of de CEO van mening is dat er een beleid moet worden uitgesteld door het Directiecomité;
- onder leiding van de CEO, het management van de Vennootschap verzekeren door, *inter alia*, het ontwikkelen en implementeren van een beleid dat binnen de bevoegdheden van het Directiecomité valt; leiding geven aan, het sturen en ondersteunen van de Vennootschap; verantwoordelijk en

aansprakelijk zijn voor de volledige, tijdige, betrouwbare en nauwkeurige voorbereiding van de jaarrekening van de Vennootschap, volgens de boekhoudnormen en -principes van de Vennootschap; de Raad van Bestuur een evenwichtige en begrijpelijke toelichting geven bij de financiële situatie van de Vennootschap; de Raad van Bestuur tijdig de nodige informatie geven om zijn taken te kunnen uitvoeren;

- toezicht: toezicht houden op de prestatie ten opzichte van strategische doelstellingen, plannen en budgetten; en ervoor zorgen dat de activiteiten in overeenstemming zijn met, onder andere, de toepasselijke wetten, reglementen, beleidslijnen en normen;
- risicobeheer: het beheren van de verschillende risico's in het kader van het risicobeleid, met inbegrip van het opzetten van risicobeheersystemen en interne controles;
- rapportering: het voorbereiden van de externe financiële rekeningen, alsook andere financiële en niet-financiële externe verslagen en managementinformatie;
- interne en externe communicatie, met inbegrip van relaties met investeerders;
- het bijstaan van de CEO in de uitvoering van zijn andere verantwoordelijkheden; en
- het uitoefenen van andere bevoegdheden en verplichtingen voor specifieke zaken die werden toevertrouwd door de Raad van Bestuur op voorstel van de CEO.

De andere taken waarvoor het Directiecomité verantwoordelijk is, worden meer in detail toegelicht in het intern reglement van het Directiecomité, zoals opgenomen in het corporate governance charter van de Vennootschap.

Het Directiecomité bestaat altijd uit minstens drie leden, die al dan niet bestuurder zijn. Alle uitvoerende bestuurders zijn lid van het Directiecomité. De CEO van de Vennootschap is voorzitter van het Directiecomité.

De leden van het Directiecomité worden benoemd door de Raad van Bestuur en kunnen op elk moment door de Raad van Bestuur worden ontslagen. De Raad van Bestuur benoemt hen op basis van de aanbevelingen van het Benoemings- en Remuneratiecomité.

De leden van het Directiecomité worden benoemd voor onbepaalde tijd. Personen die geen band meer hebben met de Vennootschap door middel van een arbeidsovereenkomst of een dienstverleningsovereenkomst kunnen niet langer deel uitmaken van het Directiecomité. Bovendien zullen de leden van het Directiecomité ontslag nemen in het geval van ondermaatse prestaties, structurele meningsverschillen, belangenconflicten en in andere gevallen waarin het ontslag onoverkomelijk is volgens de Raad van Bestuur.

Zonder afbreuk te doen aan het collegiale karakter en de collegiale verantwoordelijkheid van het Directiecomité, heeft elk lid van het Directiecomité eigen taken en verantwoordelijkheden.

In principe vergadert het Directiecomité een keer per maand. Op vraag van de CEO of van twee leden kunnen op elk moment bijkomende vergaderingen worden georganiseerd. Het Directiecomité is in quorum als alle leden zijn uitgenodigd en de meerderheid van de leden aanwezig of vertegenwoordigd is op de vergadering. De beslissingen van het Directiecomité moeten met unanimiteit worden genomen. Als er geen unanimiteit kan worden bereikt, wordt de zaak doorverwezen naar de Raad van Bestuur, die een beslissing zal nemen op zijn eerstvolgende vergadering.

De leden van het Directiecomité zullen de Raad van Bestuur tijdig en indien mogelijk schriftelijk informeren over de feiten en ontwikkelingen met betrekking tot de Vennootschap die de Raad van Bestuur nodig zou kunnen hebben om degelijk te werken en om zijn taken goed uit te voeren. De CEO (of een andere vertegenwoordiger van het Directiecomité indien de CEO niet aanwezig kan zijn op een vergadering van de Raad van Bestuur) zal op elke vergadering van de Raad van Bestuur verslag uitbrengen over de belangrijkste discussies en beslissingen van de vorige vergadering(en) van het Directiecomité. De Raad van Bestuur kan op elk ogenblik leden van het Directiecomité op een vergadering van de Raad van Bestuur uitnodigen om het door hen nagestreefde beleid te bespreken.

### ***Chief Executive Officer***

De CEO van de Vennootschap is, samen met de andere leden van het Directiecomité, verantwoordelijk voor:

- de leiding van de operationele activiteiten om de doelstellingen van de Vennootschap te bereiken;
- de ontwikkeling van korte en lange termijnstrategieën, doelstellingen, plannen en beleidslijnen die door de Raad van Bestuur moeten worden goedgekeurd; en
- de vertegenwoordiging van de Vennootschap bij haar belangrijkste partners, de financiële gemeenschap, de overheid en het publiek.

De CEO is verantwoordelijk tegenover de Raad van Bestuur voor het verzekeren van de rentabiliteit, de groei, de hoge ethische waarden en het positieve imago van de Vennootschap.

Zonder afbreuk te doen aan de rol van het Directiecomité als geheel zoals hierboven beschreven, heeft de CEO in het bijzonder de volgende taken:

- hij is de *chief strategy officer* en de *top executive leader* van de Vennootschap;
- hij moet de Raad van Bestuur in staat stellen om zijn verantwoordelijkheden uit te oefenen; en
- hij moet het dagelijks bestuur van de Vennootschap verzekeren (samen met de andere leden van het Directiecomité) en moet die andere bevoegdheden en verplichtingen waarnemen die hem door de Raad van Bestuur of het Directiecomité in specifieke gevallen zijn toevertrouwd.

De CEO is ook verantwoordelijk voor andere specifieke taken, die verder worden toegelicht in het intern reglement van de CEO, zoals opgenomen in het corporate governance charter van de Vennootschap.

### **13.6 Vergoeding van de bestuurders en het uitvoerend management**

#### ***Algemeen***

De CGC vereist dat elke contractuele regeling die op of na 1 juli 2009 over de vergoeding van de CEO of van elk ander lid van het Directiecomité wordt bedongen, duidelijk vermeldt dat het bedrag van de vertrekvergoeding die bij een vervroegde beëindiging van het contract wordt toegekend niet meer mag bedragen dan twaalf maanden basisvergoeding en variabele vergoeding. Alle bestaande contractuele regelingen met de CEO of enig ander lid van het Directiecomité werden aangegaan vóór 1 juli 2009.

De Raad van Bestuur mag, op advies van het Benoemings- en Remuneratiecomité, een hoger bedrag aan vertrekvergoeding overwegen. Dergelijke hogere vertrekvergoeding moet in elk geval worden beperkt tot een maximum van achttien maanden basisvergoeding en variabele vergoeding. De overeenkomst moet verduidelijken wanneer dergelijke hogere vertrekvergoeding kan worden toegekend.

Elke dergelijke overeenkomst moet verduidelijken dat het pakket van de vertrekvergoeding noch de variabele vergoeding in aanmerking neemt, noch twaalf maanden basisremuneratie mag overschrijden wanneer de vertrekkende CEO of een ander vertrekkend lid van het Directiecomité niet heeft voldaan aan de prestatiecriteria waarnaar in de overeenkomst wordt verwezen.

#### ***Bestuurders***

Alleen de onafhankelijke bestuurders zullen een vaste vergoeding ontvangen voor hun lidmaatschap van de Raad van Bestuur en hun aanwezigheid op de vergaderingen van de comités waarvan ze lid zijn. Ze zullen geen prestatiegerelateerde vergoeding ontvangen, noch zullen hun opties of Warrants worden toegekend in hun hoedanigheid van bestuurder. Evenwel kan de Raad van Bestuur, op advies van het Benoemings- en Remuneratiecomité, aan de Algemene Vergadering van Aandeelhouders voorstellen om af te wijken van dit principe als, naar de redelijke mening van de Raad van Bestuur, het toekennen van opties of Warrants nodig zou zijn om onafhankelijke bestuurders met de meest relevante ervaring en expertise aan te trekken of te behouden. Geen van de andere bestuurders zal een vergoeding krijgen voor zijn lidmaatschap van de Raad van Bestuur.

Niettegenstaande het bovenvermelde, zullen alle bestuurders (ook de niet-onafhankelijke bestuurders) de Warrants behouden die hun werden toegekend voorafgaand aan of in het kader van de eerste notering van de aandelen van de Vennootschap in 2007.



Het Benoemings- en Remuneratiecomité doet aanbevelingen over het vergoedingsniveau van de onafhankelijke bestuurders onder voorbehoud van goedkeuring door de Raad van Bestuur en, nadien, door de Algemene Vergadering van Aandeelhouders. Het Benoemings- en Remuneratiecomité vergelijkt de vergoeding van de onafhankelijke bestuurders met die in gelijkaardige bedrijven om zeker te zijn dat de vergoedingen marktconform zijn. De vergoeding is gerelateerd aan de tijd gespendeerd in de Raad van Bestuur en zijn verschillende comités. Het vergoedingspakket voor onafhankelijke bestuurders dat is goedgekeurd door de Algemene Vergadering van Aandeelhouders van 12 oktober 2007 bestaat uit een vaste jaarlijkse vergoeding van €15.000. De vergoeding wordt verhoogd met een vast jaarlijks bedrag van €5.000 voor lidmaatschap van elk comité van de Raad van Bestuur. Wijzigingen in deze vergoedingen moeten ter goedkeuring aan de Algemene Vergadering van Aandeelhouders worden voorgelegd.

Naast de bovenvermelde vergoeding van de onafhankelijke bestuurders, hebben alle bestuurders recht op een vergoeding van hun werkelijk gemaakte onkosten om deel te nemen aan de vergaderingen van de Raad van Bestuur.

Zonder afbreuk te doen aan de bevoegdheden die wettelijk aan de Algemene Vergadering van Aandeelhouders worden toegekend, bepaalt en herziet de Raad van Bestuur van tijd tot tijd de vergoedingsregels en het vergoedingsniveau voor bestuurders die een specifiek mandaat hebben of die in een van de comités zetelen, alsook de vergoedingsregels voor onkosten van de bestuurders gemaakt in uitvoering van hun activiteiten. De vergoedingen van de bestuurders zullen aan de aandeelhouders van de Vennootschap worden bekend gemaakt volgens de toepasselijke wet- en regelgeving.

Het mandaat van bestuurder kan “*ad nutum*” (op elk moment) worden beëindigd zonder enige vorm van vergoeding.

Er zijn geen uitstaande leningen van Ablynx aan één van de leden van de Raad van Bestuur.

Er zijn geen arbeidsovereenkomsten of dienstverleningsovereenkomsten die voorzien in opzegperiodes of opzegvergoedingen tussen de Vennootschap en leden van de Raad van Bestuur die geen lid zijn van het Directiecomité. Met betrekking tot de leden van de Raad van Bestuur die lid zijn van het Directiecomité wordt verwezen naar onderstaande deel “Uitvoerend management”.

Het totaalbedrag van de vergoedingen en voordelen die in 2009, 2008 en 2007 werden betaald aan de bestuurders (in die hoedanigheid), bedroeg respectievelijk ongeveer €65.000, €71.000 en €10.000 (bruto, zonder BTW en Warrants).

#### ***Uitvoerend management***

De vergoeding van de leden van het Directiecomité wordt vastgesteld door de Raad van Bestuur op aanbeveling van het Benoemings- en Remuneratiecomité, na aanbeveling van de CEO aan dat comité (behalve voor wat zijn eigen vergoeding betreft).

De vergoeding van de leden van het Directiecomité is zo samengesteld om hoog gekwalificeerde uitvoerende managers aan te trekken, te behouden en te motiveren.

De vergoeding van de leden van het Directiecomité bestaat momenteel uit de volgende onderdelen:

- elk lid van het Directiecomité heeft recht op een vaste basisvergoeding die afgestemd is op de verantwoordelijkheden, de relevante ervaring en vaardigheden, in lijn met de geldende markttarieven voor gelijkaardige functies;
- de Vennootschap betaalt ieder lid van het Directiecomité een variabele vergoeding, afhankelijk van de mate waarin het lid van het Directiecomité de individueel en in teamverband vooropgestelde doelstellingen behaalt;
- elk lid van het Directiecomité neemt momenteel deel en/of kan in de toekomst de mogelijkheid krijgen om deel te nemen aan een incentive-programma op basis van aandelen, in overeenstemming met de aanbevelingen van het Benoemings- en Remuneratiecomité, na aanbeveling van de CEO aan dit comité (behalve voor wat zijn eigen vergoeding betreft) en na voorafgaande goedkeuring van het programma zelf door de aandeelhouders via een beslissing van de Algemene Vergadering van Aandeelhouders;
- behalve de CFO heeft elk lid van het Directiecomité recht op een aantal bijkomende voordelen, waaronder de deelname aan een toegezegde bijdrageregeling of pensioenregeling, invaliditeits- en

levensverzekering, een bedrijfswagen en/of een forfaitaire kostentoeelage in overeenstemming met het algemene beleid van de Vennootschap.

Momenteel worden alle leden van het Directiecomité tewerkgesteld op basis van een dienstverleningsovereenkomst, die op ieder ogenblik kan worden opgezegd, mits het respecteren van een vooraf bepaalde opzegtermijn die, naar keuze van de Vennootschap, kan worden vervangen door een overeenstemmende opzegvergoeding. Er is in geen andere opzegvergoedingen voorzien. Alle dienstverleningsovereenkomsten bevatten niet-concurrentiebedingen, evenals confidentialiteitsverplichtingen en verplichtingen inzake de overdracht van intellectuele eigendom.

Het totaalbedrag van de vergoedingen en voordelen die werden betaald aan de leden van het Directiecomité en aan hen gerelateerde personen bedroeg in 2009 ongeveer €1.895 miljoen (bruto, zonder BTW en op aandelen gebaseerde vergoedingen).

In afwijking van de CGC heeft de Raad van Bestuur er op dit ogenblik voor geopteerd om de individuele vergoeding van de CEO niet bekend te maken, omwille van privacy redenen en omdat de Raad van Bestuur van mening is dat de vergoeding van de CEO volgens redelijke marktnormen is bepaald.

### 13.7 Aandelen en Warrants aangehouden door bestuurders en leden van het uitvoerend management

#### *Aandelen en Warrants aangehouden door bestuurders*

De tabel hieronder geeft een overzicht (op datum van dit Prospectus) van de aandelen en Warrants aangehouden door de leden van de Raad van Bestuur. Dit overzicht moet samen met de onderstaande noten worden gelezen.

Naam	Totaal Aandelen en Warrants <sup>(i)</sup>		Aandelen		Warrants <sup>(i)</sup>	
	(Aantal)	(%) <sup>(iii)</sup>	(Aantal)	(%) <sup>(iii)</sup>	(Aantal)	(%) <sup>(iii)</sup>
Edwin Moses . . . . .	771.700	1,96%	9.200	0,02%	762.500	1,94%
Stephen Bunting . . . . .	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Sofinnova Partners S.A., vertegenwoordigd door haar vaste vertegenwoordiger, Denis Lucquin . . . . .	5.927.830 <sup>(ii)</sup>	15,09%	5.927.830 <sup>(ii)</sup>	15,09%	0	0,00%
Jim Van heusden . . . . .	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Mats Pettersson . . . . .	7.228	0,02%	3.657	0,01%	3.571	0,01%
Remi Vermeiren . . . . .	18.571	0,05%	15.000	0,04%	3.571	0,01%
Geert Cauwenbergh . . . . .	3.571	0,01%	0	0,00%	3.571	0,01%

(i) Weergegeven als het aantal aandelen van de Vennootschap waarop met dergelijke Warrants kan worden ingeschreven.

(ii) Aangehouden door Sofinnova Capital IV FCPR, een fonds beheerd door Sofinnova Partners.

(iii) Percentage op volledig verwaterde basis.

Tenzij zoals uiteengezet in de bovenstaande tabel, is geen enkele bestuurder houder van aandelen of Warrants van de Vennootschap.

Behalve Edwin Moses en Remi Vermeiren heeft geen enkele bestuurder aandelen van de Vennootschap verworven in de loop van het laatste jaar. Voor wat aandelen betreft die bestuurders kunnen verwerven, wordt verwezen naar “15.5 Beschrijving van het maatschappelijk kapitaal en bedrijfsstructuur — Warrants”.

### *Aandelen en Warrants aangehouden door het uitvoerend management*

De tabel hieronder geeft een overzicht (op datum van dit Prospectus) van de aandelen en Warrants aangehouden door de leden van het Directiecomité, met inbegrip van de uitvoerend bestuurder. Dit overzicht moet samen met de onderstaande noten worden gelezen.

	Totaal Aandelen en Warrants <sup>(i)</sup>		Aandelen		Warrants <sup>(i)</sup>	
	(Aantal)	(%)	(Aantal)	(%)	(Aantal)	(%)
Leden van het Directiecomité <sup>(ii)</sup> . . . . .	1.666.805	4,24%	11.805	0,03% <sup>(iii)</sup>	1.655.000 <sup>(iv)</sup>	4,21%

- (i) Weergegeven als het aantal aandelen van de Vennootschap waarop met dergelijke Warrants kan worden ingeschreven.
- (ii) De leden van het Directiecomité worden vermeld in deel “13.5 Management en Bestuur — Uitvoerend management”.
- (iii) Wim Ottevaere, Chief Financial Officer, houdt via zijn managementvennootschap Woconsult NV 2.605 aandelen in de Vennootschap aan en Edwin Moses, Voorzitter van de Raad van Bestuur en CEO, houdt 9.200 aandelen aan.
- (iv) Edwin Moses, Voorzitter van de Raad van Bestuur en CEO, houdt Warrants aan die het recht geven om in te schrijven op 762.500 aandelen; Wim Ottevaere, Chief Financial Officer, houdt via zijn managementvennootschap, Woconsult NV, Warrants aan die het recht geven om in te schrijven op 212.500 aandelen; Eva-Lotta Allan, Chief Business Officer, houdt Warrants aan die het recht geven om in te schrijven op 240.000 aandelen; Josi Holz, Chief Medical Officer, houdt Warrants aan die het recht geven om in te schrijven op 240.000 aandelen; Debbie Law, Chief Scientific Officer, houdt Warrants aan die het recht geven om in te schrijven op 200.000 aandelen.

### *Aandelenoptieplan*

De Vennootschap heeft Warrants gecreëerd in het kader van verschillende aandelenoptieplannen voor werknemers, consultants of bestuurders van de Vennootschap. Zie ook deel “15.5 Beschrijving van het maatschappelijk kapitaal en de bedrijfsstructuur — Warrants” voor een beschrijving van de verschillende aandelenoptieplannen.

## **13.8 Commissaris**

PricewaterhouseCoopers Bedrijfsrevisoren CVBA, een burgerlijke vennootschap die de vorm heeft aangenomen van een coöperatieve vennootschap met beperkte aansprakelijkheid naar Belgisch recht, met maatschappelijke zetel te Woluwedal 18, B-1932 Sint-Stevens-Woluwe, België, vertegenwoordigd door Raf Vander Stichele BVBA, op haar beurt vertegenwoordigd door de heer Raf Vander Stichele, is op 24 april 2008 herbenoemd als commissaris van Ablynx voor een termijn van drie jaar, die eindigt onmiddellijk na de afsluiting van de Algemene Vergadering van Aandeelhouders die gehouden zal worden in 2011 en die zal hebben beraadslaagd en beslist over de jaarrekening van het boekjaar afgesloten op 31 december 2010.

De jaarlijkse vergoeding van de Commissaris voor de uitvoering van zijn driejarig mandaat voor de controle van de enkelvoudige jaarrekening (GAAP-rekening) van de Vennootschap bedraagt €40.000 (exclusief BTW).

## **14 RELATIES MET BELANGRIJKE AANDEELHOUDERS EN TRANSACTIES MET VERBONDEN PARTIJEN**

### **14.1 Transacties met verbonden partijen**

#### *Algemeen*

Elke bestuurder en elk lid van het Directiecomité wordt aangespoord om zijn persoonlijke en zakelijke belangen zo te regelen dat er geen rechtstreekse of onrechtstreekse belangenconflicten met de Vennootschap ontstaan. Het corporate governance charter van de Vennootschap bevat specifieke procedures om met potentiële conflicten om te gaan.

#### *Belangenconflicten bij bestuurders*

Artikel 523 van het Wetboek van vennootschappen voorziet in een specifieke procedure binnen de Raad van Bestuur voor het geval één of meer bestuurders een mogelijk persoonlijk belang van vermogensrechtelijke aard heeft dat strijdig is met één of meer beslissingen of verrichtingen die tot de bevoegdheid behoren van de Raad van Bestuur.

In het geval van een belangenconflict moet de betrokken bestuurder dit aan de andere bestuurders mededelen vóór de Raad van Bestuur beraadslaagt en een beslissing neemt over het betrokken punt. Bovendien kan de bestuurder met het strijdige belang niet deelnemen aan de beraadslaging en de stemming door de Raad van Bestuur over het punt dat aanleiding geeft tot het potentiële belangenconflict. De notulen van de vergadering van de Raad van Bestuur moeten de betrokken verklaringen door de bestuurder met het strijdige belang bevatten, alsook een beschrijving door de Raad van Bestuur van het strijdige belang en van de aard van de betrokken beslissing of verrichting.

Voorts moet een verantwoording door de Raad van Bestuur van de beslissing of verrichting, en een beschrijving van de financiële gevolgen voor de Vennootschap in de notulen worden opgenomen. De betrokken notulen moeten (bij uittreksel) worden opgenomen in het jaarverslag van de Raad van Bestuur bij de (enkelvoudige) jaarrekening. De bestuurder met het strijdige belang moet ook de Commissaris op de hoogte brengen van het strijdige belang. De Commissaris moet in zijn jaarverslag bij de (enkelvoudige) jaarrekening de financiële gevolgen beschrijven van de beslissing of verrichting die aanleiding gaf tot het potentiële belangenconflict.

In geval van niet-naleving van het voorgaande kan de Vennootschap de nietigheid vorderen van de beslissingen of de verrichtingen die plaatsvonden met overtreding van deze bepalingen, indien de tegenpartij bij die beslissing of verrichting van die overtreding op de hoogte was of zou moeten zijn.

De procedure is niet van toepassing wanneer de beslissingen of verrichtingen betrekking hebben op gebruikelijke verrichtingen aan normale marktvoorwaarden. Ze is ook niet van toepassing op beslissingen of verrichtingen tussen vennootschappen waarvan de ene (rechtstreeks of onrechtstreeks) ten minste 95% bezit van de stemmen verbonden aan de financiële instrumenten van de andere vennootschap, alsook op verrichtingen en beslissingen tussen vennootschappen waarvan ten minste 95% van de stemmen verbonden aan de financiële instrumenten van beide vennootschappen (rechtstreeks of onrechtstreeks) in het bezit zijn van een andere vennootschap.

De Vennootschap heeft deze procedure in het verleden (voor de boekjaren 2007, 2008 en 2009) toegepast in een aantal gevallen. De betreffende (uittreksels uit de) notulen werden of zullen in het jaarverslag van de Vennootschap worden opgenomen.

#### *Belangenconflicten bij leden van het Directiecomité*

Het Directiecomité van de Vennootschap kwalificeert als een directiecomité in de zin van artikel 524bis van het Wetboek van vennootschappen.

Artikel 524ter van het Wetboek van vennootschappen voorziet in een gelijkaardige procedure voor een belangenconflict van leden van het Directiecomité als de procedure die gebruikt moet worden indien een lid van de Raad van Bestuur een belangenconflict heeft (zoals hierboven is uiteengezet in dit deel “14.1 Relaties met belangrijke aandeelhouders en transacties met verbonden partijen — Transacties met verbonden partijen — Belangenconflicten bij bestuurders”. Als een dergelijk conflict zich voordoet, is alleen de Raad van Bestuur bevoegd om de beslissing te nemen die aanleiding gaf tot het belangenconflict binnen het Directiecomité.

## **14.2 Bestaande belangenconflicten bij leden van de Raad van Bestuur en van het Directiecomité**

Momenteel, voor zover de Vennootschap hiervan op de hoogte is, hebben geen van de bestuurders of de leden van het Directiecomité een belangenconflict in de zin van artikel 523 van het Wetboek van vennootschappen of, respectievelijk, in de zin van artikel 524<sup>ter</sup> van het Wetboek van vennootschappen dat niet aan de Raad van Bestuur, respectievelijk, aan het Directiecomité werd gemeld. Behalve potentiële conflicten in verband met vergoedingsaangelegenheden, voorziet de Vennootschap op korte termijn geen andere potentiële belangenconflicten.

### ***Verrichtingen met verbonden vennootschappen***

Artikel 524 van het Wetboek van vennootschappen, dat enkel van toepassing is op genoteerde vennootschappen in de zin van het Wetboek van vennootschappen, voorziet in een specifieke procedure die van toepassing is op intra-groepsverrichtingen of verrichtingen met verbonden vennootschappen. De procedure is van toepassing op beslissingen of verrichtingen tussen de Vennootschap en verbonden vennootschappen van de Vennootschap die er geen dochtervennootschap van zijn. Ze is eveneens van toepassing op beslissingen of verrichtingen tussen dochtervennootschappen van de Vennootschap en vennootschappen verbonden met die dochtervennootschappen, die geen dochtervennootschap zijn van de Vennootschap. Voorafgaand aan dergelijke beslissing of verrichting moet de Raad van Bestuur van de Vennootschap een bijzonder comité aanstellen dat bestaat uit drie onafhankelijke bestuurders, die allen moeten voldoen aan de criteria bepaald in artikel 526<sup>ter</sup> van het Wetboek van vennootschappen, bijgestaan door één of meer onafhankelijke experts. Dit comité dient de bedrijfsmatige voor- en nadelen van de beslissing of verrichting voor de Vennootschap te beoordelen. Het dient de vermogensrechtelijke gevolgen ervan te begroten en vast te stellen of de beslissing of verrichting de Vennootschap al dan niet een nadeel berokkent dat, in het licht van het beleid dat de Vennootschap voert, kennelijk onrechtmatig is. Indien het comité de beslissing of verrichting niet kennelijk onrechtmatig vindt, maar meent dat zij de Vennootschap benadeelt, moet het verduidelijken welke voordelen de beslissing of verrichting in rekening brengt ter compensatie van de vermelde nadelen. Al deze elementen moeten worden toegelicht in het advies van het comité. De Raad van Bestuur neemt dan een beslissing, rekening houdend met het advies van het comité. Elke afwijking van het advies van het comité moet worden verantwoord. Bestuurders met een belangenconflict mogen niet aan de beraadslaging en stemming deelnemen (zoals hierboven uiteengezet in deel 14.1 Relaties met belangrijke aandeelhouders en transacties met verbonden partijen — Transacties met verbonden partijen — Belangenconflicten bij bestuurders”). Het advies van het comité en de beslissing van de Raad van Bestuur moeten worden meegedeeld aan de Commissaris van de Vennootschap, die een afzonderlijk oordeel dient uit te brengen. Het besluit van het comité, een uittreksel uit de notulen van de Raad van Bestuur en het oordeel van de Commissaris moeten worden opgenomen in het jaarverslag van de Raad van Bestuur bij de (enkelvoudige) jaarrekening.

De procedure is niet van toepassing op gebruikelijke beslissingen of verrichtingen die genomen worden of plaatshebben aan normale marktvoorwaarden of op beslissingen of verrichtingen die minder dan 1% van het (geconsolideerde) netto-actief van de Vennootschap vertegenwoordigen.

Momenteel heeft de Vennootschap geen controlerende moedervernootschap. Ze zal er evenmin één hebben bij de voltooiing van het Aanbod en de notering van de Aangeboden Aandelen.

## **14.3 Relaties met belangrijke aandeelhouders**

Er bestaan geen directe of indirecte relaties tussen de Vennootschap en haar belangrijke aandeelhouders.

De Vennootschap heeft geen kennis van enige bestaande aandeelhoudersovereenkomst, noch van enige aandeelhoudersovereenkomst die van kracht zou worden bij de voltooiing van het Aanbod en de notering van de Aangeboden Aandelen uitgezonderd de specifieke Lock-up en Standstill-overeenkomst waarvan sprake is in deel “4.10 Informatie over het Aanbod — Lock-up- en standstill-regelingen” en de Overtoewijzingsoptie beschreven in deel “4.5 Informatie over het Aanbod — Overtoewijzing en stabilisatie”.



## **15 BESCHRIJVING VAN HET MAATSCHAPPELIJK KAPITAAL EN DE BEDRIJFSSTRUCTUUR**

### **15.1 Algemeen**

De Vennootschap werd op 4 juli 2001 opgericht onder de naam “MatchX”. Ze veranderde haar naam in “Ablynx” op 12 juni 2002. Ablynx is een naamloze vennootschap (NV) naar Belgisch recht met maatschappelijke zetel te Technologiepark 4, B-9052 Zwijnaarde, België (ondernemingsnummer 0475.295.446 (Gent)).

Ingevolge de IPO van haar aandelen in 2007, kwalificeert de Vennootschap nu ook als een genoteerde vennootschap zoals bepaald in artikel 4 van het Wetboek van vennootschappen, en als een vennootschap die een openbaar beroep op het spaarwezen heeft gedaan, zoals bepaald in artikel 438 van het Wetboek van vennootschappen.

Overeenkomstig het Wetboek van vennootschappen is de aansprakelijkheid van de aandeelhouders van een naamloze vennootschap beperkt tot het toegezegde bedrag waarmee zij in het kapitaal van de Vennootschap deelnamen.

De Vennootschap kan telefonisch worden bereikt op het nummer +32.9.262.00.00.

Het maatschappelijk doel van de Vennootschap, haar maatschappelijk kapitaal en bedrijfsstructuur, en de belangrijkste rechten van haar aandeelhouders volgens de Belgische wetgeving en volgens de statuten van de Vennootschap, worden hieronder samengevat. Deze samenvatting is gebaseerd op de statuten van de Vennootschap zoals ze bestaan op datum van dit Prospectus en kunnen worden geraadpleegd op de website van de Vennootschap.

De inhoud van de huidige statuten zal niet substantieel worden gewijzigd naar aanleiding van het Aanbod. Op zijn vergadering van 25 februari 2010 wordt verwacht dat de Raad van Bestuur van de Vennootschap, onder andere, de volgende besluiten zal nemen:

- Onder opschortende voorwaarde van voltooiing van het Aanbod, de verhoging van het maatschappelijk kapitaal in het kader van het toegestaan kapitaal, met het bedrag van het Aanbod en de notering van de Nieuwe Aandelen;
- Goedkeuring van de modaliteiten en voorwaarden van de kapitaalverhoging en delegatie aan twee bestuurders.

De hiervoor opgesomde besluiten waarvan men verwacht dat deze zullen genomen worden op de vergadering van de Raad van Bestuur van 25 februari 2010, met inbegrip van de wijziging van de statuten van de Vennootschap, zullen zijn onderworpen aan de voorwaarde van de voltooiing van het Aanbod.

De hierna volgende beschrijving is uitsluitend een samenvatting en heeft niet de bedoeling een volledig overzicht te geven van de statuten, noch van alle relevante bepalingen van de Belgische wetgeving. Het mag evenmin worden beschouwd als juridisch advies met betrekking tot deze aangelegenheden.

### **15.2 Maatschappelijk doel**

Het maatschappelijk doel van de Vennootschap wordt uiteengezet in artikel 3 van haar statuten en luidt als volgt:

*“Het doel van de Vennootschap is:*

- *de exploitatie van biologische, chemische en andere producten, processen en technologieën voor de sector van de levenswetenschappen in het algemeen en de sector van de diagnostica, geneesmiddelen, farmacie, cosmetica, chemie en de agro-industrie, met onder meer veterinaire producten in het bijzonder. Onder “Exploitatie” wordt onder meer begrepen alle activiteiten van onderzoek, ontwikkeling, productie, marketing en commercialisering;*
- *het verwerven, aankopen, verkopen, licentiëren, exploiteren en realiseren van intellectuele eigendomsrechten in het kader van de hierboven vermelde activiteiten;*
- *de studie, de adviesverlening, het opbouwen en aanbieden van expertise, engineering elke dienstverlening in het kader van de hierboven vermelde activiteiten.*

*De Vennootschap kan alle mogelijke commerciële, industriële, financiële, roerende en onroerende verrichtingen stellen die direct of indirect verband houden met haar maatschappelijk doel of die van die aard zijn dat ze de verwezenlijking of ontwikkeling ervan bevorderen.*

*Ze kan deelnemen in alle vennootschappen, verenigingen en ondernemingen, in België en in het buitenland, bij wijze van inbreng, inschrijving, overdracht, deelneming, fusie, financiële tussenkomst of anderszins, en mag eveneens de functies van bestuurder en vereffenaar uitoefenen in andere vennootschappen.*

*De Vennootschap kan haar patrimonium als waarborg geven zowel voor haar eigen verbintenissen als voor verbintenissen van derden.”*

### 15.3 Groepsstructuur

De hoofdactiviteiten van Ablynx worden uitgevoerd door de Vennootschap zelf.

Ablynx heeft een dochtervennootschap opgericht in Portugal, *Ablynx SA*- gevestigd te 1021 Rua do Campo Alegre, 4150-180 Porto (die voorheen opereerde als bijkantoor van de Vennootschap).

### 15.4 Maatschappelijk kapitaal en aandelen

Op de datum van dit Prospectus bedraagt het statutair maatschappelijk kapitaal van de Vennootschap €157.870.043,15 (€69.005.369,11 geplaatst kapitaal en €88.864.674,04 uitgiftepremie), vertegenwoordigd door 36.923.506 gedematerialiseerde aandelen en aandelen op naam zonder nominale waarde. Het kapitaal is volledig volgestort.

#### Ontwikkeling van het kapitaal

De onderstaande tabel biedt een overzicht van de ontwikkeling van het maatschappelijk kapitaal van de Vennootschap sinds de voltooiing van haar IPO in 2007. Het overzicht moet worden gelezen in combinatie met de toelichtingen onder de tabel.

Datum	Aantal uitgegeven aandelen	Uitgifteprijs per aandeel (inclusief uitgiftepremie) <sup>(i)</sup> (€)	Kapitaalverhoging (zonder uitgiftepremie) (€)	Geplaatst kapitaal na transactie (€)	Totaal aantal aandelen na kapitaalverhoging
<b>Voltooiing IPO</b>					
9 november 2007 . . . . .	10.714.285	7,00	20.142.855,80	65.294.079,44	34.751.638
<b>Uitoefening Overtoeijingswarrant</b>					
12 december 2007 . . . . .	1.456.540	7,00	2.736.660,60	68.030.740,04	36.208.178
<b>Uitoefening Warrants</b>					
17 januari 2008 . . . . .	202.250	1,39	285.150,00	68.315.890,04	36.413.428
22 april 2008 . . . . .	24.531	1,80	44.155,80	68.360.045,84	36.437.959
30 juli 2008 . . . . .	1.000	1,00	1.000	68.361.045,84	36.438.959
23 oktober 2008 . . . . .	51.562	1,06	54.811,60	68.415.857,44	36.490.521
23 januari 2009 . . . . .	382.674	1,30	497.890,10	68.913.747,54	36.873.195
24 juli 2009 . . . . .	12.187	1,80	21.936,60	68.935.684,14	36.885.382
28 oktober 2009 . . . . .	4.407	1,53	6.732,60	68.942.416,74	36.889.789
20 januari 2009 . . . . .	33.717	2,27	62.952,37	69.005.369,11	36.923.506
<b>Voor het Aanbod . . . . .</b>				<b>69.005.369,11</b>	<b>36.923.506</b>

(i) Aangezien op elk van deze relevante data Warrants van verscheidene aandelenoptieplannen met verschillende uitoefeneprijzen (zie ook “15.5 Beschrijving van het maatschappelijk kapitaal en de bedrijfsstructuur Warrants”) werden uitgeoefend, vertegenwoordigt de uitgifteprijs per aandeel (inclusief uitgiftepremie) waarnaar in deze kolom wordt verwezen, de gemiddelde uitgifteprijs per aandeel (inclusief uitgiftepremie).

Op 25 februari 2010 wordt verwacht dat de Raad van Bestuur van de Vennootschap de voor het Aanbod vereiste kapitaalverhoging goed zal keuren. Zie ook (“4.1 Informatie over het Aanbod — Informatie over de kapitaalverhoging” en “4.10 Informatie over het Aanbod — Lock-up- en standstill-regelingen”).

### 15.5 Warrants

De Vennootschap creëerde verscheidene aandelenoptieplannen waarbij warrants werden toegekend aan werknemers, consultants of bestuurders van de Vennootschap (“Warrants”). Dit deel geeft een overzicht

van de uitstaande Warrants op de datum van dit Prospectus. Voor een verdere beschrijving van de belangrijkste voorwaarden van de Warrants wordt ook verwezen naar deel “3.13 Op aandelen gebaseerde betalingen” van de jaarrekening.

De Raad van Bestuur, telkens handelend binnen zijn machtiging om het kapitaal van de Vennootschap te verhogen zoals dat op dat moment vermeld werd in de statuten, heeft op 12 juni 2002 de uitgifte van Warrants goedgekeurd die recht geven op 76.000 aandelen, op 22 augustus 2008 de uitgifte van Warrants die recht geven op 378.333 aandelen, op 9 juli 2009 de uitgifte van Warrants die recht geven op 190.000 aandelen en op 29 september 2009 de uitgifte van Warrants die recht geven op 205.850 aandelen. In het totaal, keurde de Raad van Bestuur de uitgifte goed van Warrants die recht geven op 850.183 aandelen. Daarnaast keurde de Buitengewone Vergadering van Aandeelhouders van de Vennootschap, op voorstel van de Raad van Bestuur, ook de uitgifte goed van Warrants die in totaal recht geven op 2.525.618 aandelen: op 12 juni 2002 (Warrants die recht geven op 272.155 aandelen); 2 juli 2003 (Warrants die recht geven op 215.500 aandelen); 28 december 2004 (Warrants die recht geven op 240.000 aandelen); 15 december 2005 (Warrants die recht geven op 254.750 aandelen); 13 juli 2006 (Warrants die recht geven op 880.000 aandelen); 29 december 2006 (Warrants die recht geven op 82.500 aandelen); 14 juni 2007 (Warrants die recht geven op 265.000 aandelen); 12 oktober 2007 (onder voorbehoud van de voltooiing van de IPO van de Vennootschap, die plaatsvond op 9 november 2007) (Warrants die recht geven op 10.713 aandelen); op 23 januari 2009 (Warrants die recht geven op 135.000 aandelen); en op 30 oktober 2009 (Warrants die recht geven op 170.000 aandelen), telkens onder het voorbehoud van de toekenning van de Warrants en de aanvaarding door de begunstigden. Van deze Warrants (i) werden Warrants die recht geven op 30.283 aandelen geweigerd door de betrokken begunstigden, (ii) vervielen Warrants die recht geven op 160.082 aandelen doordat de begunstigden de Vennootschap verlieten, (iii) werden Warrants die recht geven op 796.578 aandelen in die periode uitgeoefend en (iv) werden Warrants die recht geven op 52.500 aandelen nooit toegekend aan de betrokken begunstigden.

Dit brengt het totaal aantal aandelen van de Vennootschap op datum van dit Prospectus op 2.336.358 bijkomende aandelen die kunnen worden uitgegeven bij de uitoefening van de uitstaande Warrants.

Alle Warrants werden gratis toegekend.

Elke Warrant geeft zijn houder het recht in te schrijven op één gewoon aandeel van de Vennootschap tegen een intekenprijs die gelijk is aan (i) wat de Warrants betreft die werden uitgegeven vóór de IPO, de werkelijke waarde van de onderliggende aandelen op het moment van de uitgifte, zoals bepaald door de Raad van Bestuur en gerapporteerd door de Commissaris; en (ii) wat de Warrants betreft die werden uitgegeven na de IPO, de gemiddelde beurskoers van de onderliggende aandelen gedurende de periode van 30 kalenderdagen voorafgaand aan de uitgifte van de Warrants.

Voor de Warrants die werden uitgegeven voorafgaandelijk aan de IPO van de aandelen van de Vennootschap in 2007, werd de werkelijke waarde bepaald op basis van de intekenprijs die betaald werd (of betaald moest worden) door financiële beleggers voor preferente aandelen ter gelegenheid van de meest recente kapitaalverhoging die voorafging aan of die volgde meteen na de toekenning van de Warrants, waarop een korting werd toegepast (om rekening te houden met het gebrek aan voorkeursrechten). Voor deze Warrants resulteerde de 2:1 consolidatie van de aandelen van de Vennootschap die bij de voltooiing van de IPO was doorgevoerd in een 2:1 uitoefenverhouding, zodat, bij de voltooiing van de IPO, elke 2 zulke Warrants zijn houder het recht zullen geven in te schrijven op één aandeel van de Vennootschap, tegen betaling van tweemaal de uitoefenprijs van één enkele dergelijke Warrant.

Alle Warrants hebben een termijn van zeven jaar, behalve wat de Warrants betreft die werden toegekend door de Buitengewone Algemene Vergaderingen van 12 oktober 2007, 23 januari 2009 en 30 oktober 2009, die een termijn van vijf jaar hebben. Na afloop van de termijn van vijf, respectievelijk zeven jaar, worden de Warrants ongeldig.

Op 30 april 2009 heeft de Buitengewone Algemene Vergadering ingevolgde de mogelijkheid die werd gecreëerd door artikel 21 van de Economische Herstelwet van 27 maart 2009, de termijn verlengd met vijf jaar van de op 2 juli 2003, 28 december 2004, 15 december 2005, 13 juli 2006, 29 december 2006, 14 juni 2007 en 12 oktober 2007 uitgegeven Warrants. Op 22 juni 2009 heeft de Raad op basis van hetzelfde artikel 21 van de Economische Herstelwet besloten om de Warrants die op 22 augustus 2008 werden uitgegeven met vijf jaar te verlengen.

De Warrants die recht geven op 272.165 aandelen die werden toegekend door de Buitengewone Algemene Vergadering van Aandeelhouders op 12 juni 2002 (en die intussen allemaal zijn uitgeoefend of vervallen), alsook de Warrants die recht geven op 215.500 aandelen die werden toegekend op 2 juli 2003, werden definitief verworven in cumulatieve tranches over een periode van vier jaar volgens een verwervingsschema dat werd uiteengezet in de uitgifte- en uitoefeningsvoorwaarden: *d.w.z.* gedurende deze termijn van vier jaar werd elke twee à drie maanden, naargelang het geval, een gelijke tranche van 6,25% definitief verworven. De Warrants die recht geven op 76.000 aandelen die werden toegekend door de Raad van Bestuur op 12 juni 2002 werden onmiddellijk definitief verworven bij de principebeslissing van de Raad van Bestuur om dergelijke Warrants uit te geven. Alle andere Warrants die werden toegekend, zullen pas definitief worden verworven in cumulatieve tranches over een periode van vier jaar: *d.w.z.* een eerste tranche van 25% wordt definitief verworven op de eerste verjaardag van hun toekenning (zijnde de principebeslissing van de Buitengewone Algemene Vergadering van Aandeelhouders om dergelijke Warrants uit te geven); de rest van de toegekende Warrants wordt verworven in opeenvolgende gelijke maandelijkse schijven gedurende de rest van de periode (één achtenveertigste, of ongeveer 2% van het totale aantal toegekende Warrants, wordt elke maand definitief verworven).

De Warrants (behalve de Warrants die op 12 oktober 2007 werden uitgegeven) kunnen pas uitgeoefend worden door de Warranthouder, op voorwaarde dat ze definitief verworven zijn, vanaf het vierde kalenderjaar volgend op het jaar waarin de Vennootschap de Warrants heeft aangeboden aan de Warranthouder. Vanaf dat moment kunnen de Warrants worden uitgeoefend tijdens de eerste 15 dagen van elk kwartaal (tenzij deze periode zou vallen binnen de “besloten periodes” of de “verboden periodes” zoals bepaald door de Verhandelingscode (“*Dealing Code*”) van de Vennootschap, in welk geval, onder bepaalde omstandigheden, deze periode zal worden verlengd met het aantal dagen van deze uitoefenperiode die vielen binnen deze “besloten periodes” of “verboden periodes”. De voorwaarden van de Warrants bepalen echter dat de Warrants ook kunnen worden uitgeoefend, ongeacht of ze reeds definitief verworven zijn of niet, in een aantal bijzondere gevallen van versnelde verwerving zoals uiteengezet in de uitgifte- en uitoefeningsvoorwaarden.

De onderstaande tabel geeft een overzicht van de (op datum van dit Prospectus) uitstaande Warrants die hierboven werden beschreven. De tabel moet worden gelezen in combinatie met de onderstaande toelichtingen.

Uitgiftedatum	Termijn	Uitgegeven Warrants <sup>(i)</sup> in aantal aandelen <sup>(ii)</sup>	Toegekende Warrants in aantal aandelen <sup>(ii)</sup>	Uitoefenprijs per aandeel(€)	Warrants die niet langer uitoefenbaar zijn, in aantal aandelen <sup>(ii)</sup>	Uitstaande Warrants in aantal aandelen <sup>(ii)</sup>	Uitoefenperiodes verworven Warrants <sup>(iii)</sup>
12 juni 2002 . . . . .	Van 12 juni 2002 tot 11 juni 2009	272.155	272.155	€1,00	272.155	0	juni 2006 tot juni 2009
12 juni 2002 . . . . .	Van 12 juni 2002 tot 11 juni 2009	76.000	76.000	€1,00	76.000	0	juni 2006 tot juni 2009
2 juli 2003 . . . . .	Van 2 juli 2003 tot 1 juli 2015	215.500	215.500	€1,40	198.000	17.500	januari 2007 tot juli 2015
28 december 2004 . . . .	Van 28 december 2004 tot 27 december 2016	240.000	240.000	€1,80	112.843	127.157	januari 2008 tot december 2016
15 december 2005 . . . .	Van 15 december 2005 tot 14 december 2017	254.750	254.750	€1,80	207.500	47.250	januari 2009 tot december 2017
13 juli 2006 . . . . .	Van 13 juli 2006 tot 12 juli 2018	880.000	880.000	€2,00	47.500	832.500	januari 2010 tot juli 2018
29 december 2006 . . . .	Van 29 december 2006 tot 28 december 2018	82.500	82.500	€2,80	39.969	42.531	januari 2010 tot december 2018
14 juni 2007 . . . . .	Van 14 juni 2007 tot 13 juni 2019	265.000	212.500	€2,80	10.027	202.473	januari 2011 tot juni 2019
12 oktober 2007 . . . . .	Van 12 oktober 2007 tot 11 oktober 2017	10.713	10.713	€7,00	0	10.713	oktober 2008 tot oktober 2017
22 augustus 2008 . . . . .	Van 22 augustus 2008 tot 21 augustus 2020	378.333	378.333	€4,88	14.999	363.334	januari 2012 tot augustus 2020
23 januari 2009 . . . . .	Van 23 januari 2009 tot 22 januari 2014	135.000	135.000	€4,52	0	135.000	januari 2012 tot december 2013
9 juli 2009 . . . . .	Van 9 juli 2009 tot 8 juli 2016	190.000	190.000	€5,79	7.500	182.500	januari 2013 tot juli 2016
29 september 2009 . . . .	Van 29 september 2009 tot 28 september 2016	205.850	205.850	€6,99	450	205.400	januari 2013 tot september 2016
30 oktober 2009 . . . . .	Van 30 oktober 2009 tot 29 oktober 2014	170.000	170.000	€8,19	0	170.000	januari 2013 tot oktober 2014
<b>TOTAAL . . . . .</b>		<b>3.375.801</b>	<b>3.323.301</b>		<b>986.943<sup>(iv)(v)</sup></b>	<b>2.336.358<sup>(vi)</sup></b>	

(i) Elke warrantuitgifte vond plaats onder de opschortende voorwaarde van de toekenning en aanvaarding van de Warrant.

(ii) De cijfers weerspiegelen het aantal aandelen waarop Warranthouders kunnen inschrijven bij de uitoefening van alle betrokken Warrants, rekening houdend met de samenvoeging van twee tegen één van de gewone aandelen van de Vennootschap, die plaatsvond bij de voltooiing van de IPO van de aandelen van de Vennootschap, en de corresponderende vermindering van de uitoefenverhouding van de op dat moment bestaande Warrants.

(iii) De Warrants (i) kunnen enkel worden uitgeoefend door de Warranthouder indien ze definitief verworven zijn en (ii) (voor alle Warrants behalve de Warrants die werden uitgegeven op 12 oktober 2007) kunnen pas worden uitgeoefend vanaf het vierde kalenderjaar volgend op de toekenning van de Warrants.

(iv) In totaal vervielen Warrants die recht geven op 160.082 aandelen doordat hun begunstigde de Vennootschap verliet.

(v) Begunstigden oefenden Warrants uit in ruil voor in totaal 796.578 aandelen van de Vennootschap.

(vi) Op datum van dit Prospectus zijn Warrants uitoefenbaar die recht geven op 1.101.030 aandelen, terwijl de overblijvende Warrants (die recht geven op 1.235.328 aandelen) nog niet uitoefenbaar zijn.

Op datum van dit Prospectus vertegenwoordigt het totale aantal uitstaande Warrants die zijn toegekend en die nog uitstaan ongeveer 5,95% van het totale aantal uitstaande aandelen (op volledig verwaterde basis en rekening houdend met de uitoefenverhouding van de Warrants).

Er bestaan geen andere uitstaande financiële instrumenten.



## **15.6 Beschrijving van de rechten en voordelen verbonden aan aandelen**

### ***Stemrechten***

Elke aandeelhouder van de Vennootschap heeft recht op één stem per aandeel.

Stemrechten kunnen in de volgende gevallen, zonder beperkingen en zonder dat de lijst limitatief is, worden opgeschort voor aandelen:

- die niet volledig volgestort zijn ondanks het verzoek tot volstorting door de Raad van Bestuur van de Vennootschap;
- waarop meer dan één persoon recht heeft, tenzij één enkele vertegenwoordiger wordt benoemd voor de uitoefening van het stemrecht;
- die de houder het recht geven op stemrechten boven de drempel van 3%, 5%, of een veelvoud van 5% van het totale aantal stemrechten die verbonden zijn aan de uitstaande financiële instrumenten van de Vennootschap op de datum van de betreffende vergadering van aandeelhouders, tenzij de betrokken aandeelhouder de Vennootschap en de CBFA uiterlijk 20 dagen vóór de datum van de vergadering van aandeelhouders heeft verwittigd (zie ook onder “15.11 Beschrijving van het maatschappelijk kapitaal en de bedrijfsstructuur — Kennisgeving van belangrijke deelnemingen”) van het feit dat zijn aandelenbezit de drempels hierboven vermeld heeft bereikt of overschreden; en
- waarvan de stemrechten werden opgeschort door een bevoegde rechtbank of de CBFA.

Over het algemeen is de Algemene Vergadering van Aandeelhouders exclusief bevoegd voor:

- de goedkeuring van de enkelvoudige jaarrekening van de Vennootschap (enkelvoudige jaarrekening onder Belgian GAAP);
- de benoeming en het ontslag van de bestuurders en de Commissaris van de Vennootschap;
- de toekenning van kwijting aan de bestuurders en de Commissaris;
- de bepaling van de vergoeding van de bestuurders en de Commissaris voor de uitoefening van hun mandaat;
- de verdeling van de winst;
- het instellen van een aansprakelijkheidsvordering tegen bestuurders;
- beslissingen met betrekking tot de ontbinding, fusie of bepaalde andere reorganisaties van de Vennootschap; en
- de goedkeuring van statutenwijzigingen.

## **15.7 Het recht tot het bijwonen van en stemmen op de Algemene Vergadering**

### ***Jaarlijkse Algemene Vergadering van Aandeelhouders***

De Jaarlijkse Algemene Vergadering van Aandeelhouders wordt gehouden op de maatschappelijke zetel van de Vennootschap of op de plaats die wordt vermeld in de oproeping tot de Aandeelhoudersvergadering. De vergadering wordt elk jaar gehouden op de laatste donderdag van april, om 11.00 u. Als deze dag een wettelijke feestdag is, wordt de vergadering gehouden op de volgende Werkdag. Op de Jaarlijkse Algemene Vergadering van Aandeelhouders legt de Raad van Bestuur de geauditeerde enkelvoudige jaarrekening volgens Belgian GAAP, evenals de daarmee verband houdende verslagen van de Raad van Bestuur en van de Commissaris, voor aan de aandeelhouders. De Algemene Vergadering van Aandeelhouders beslist dan over de goedkeuring van de enkelvoudige jaarrekening volgens Belgian GAAP, de voorgestelde toewijzing van de winst of het verlies van de Vennootschap, de kwijting van de bestuurders en de Commissaris, en, indien van toepassing, de (her-)benoeming of het ontslag van de Commissaris en/of alle of sommige bestuurders.

### ***Bijzondere en Buitengewone Algemene Vergadering van Aandeelhouders***

De Raad van Bestuur of de Commissaris kan, op elk moment waarop dat in het belang van de Vennootschap is, een Bijzondere of Buitengewone Algemene Vergadering van Aandeelhouders bijeenroepen. Een dergelijke Algemene Vergadering van Aandeelhouders moet ook worden bijeengeroepen telkens wanneer een of meer aandeelhouders die ten minste 20% van het maatschappelijk

kapitaal van de Vennootschap vertegenwoordigen hierom verzoeken. Aandeelhouders die (samen) niet minstens 20% van het maatschappelijk kapitaal van de Vennootschap vertegenwoordigen, hebben niet het recht een Algemene Vergadering van Aandeelhouders te doen samenroepen.

#### ***Oproeping tot de Algemene Vergadering van Aandeelhouders***

De oproeping tot de Algemene Vergadering van Aandeelhouders moet de plaats, de datum en het uur van de vergadering vermelden, en moet een dagorde bevatten met de punten die zullen worden besproken, evenals de voorstellen tot besluit.

De oproeping moet worden gepubliceerd in het Belgisch Staatsblad ten minste 24 dagen vóór de datum van de Algemene Vergadering van Aandeelhouders of de registratiedatum (indien die gespecificeerd is in de oproeping - zie ook “3.5 Algemene informatie en informatie betreffende de verantwoordelijkheid voor het Prospectus en controle van de rekeningen — Beschikbare informatie”). De oproeping moet ook ten minste 24 dagen vóór de vergadering of de registratiedatum (indien gespecificeerd in de oproeping) worden gepubliceerd in een nationaal verspreid dagblad, tenzij de betreffende vergadering een Gewone Algemene Vergadering van Aandeelhouders is die wordt gehouden in de gemeente, op de plaats, de datum en het uur die worden vermeld in de statuten van de Vennootschap en de agenda beperkt is tot de behandeling van de enkelvoudige jaarrekening, het jaarverslag van de Raad van Bestuur over de enkelvoudige jaarrekening, het jaarverslag van de Commissaris en de stemming over de kwijting van de bestuurders en de Commissaris. De enkelvoudige jaarrekening, het jaarverslag van de Raad van Bestuur en het jaarverslag van de Commissaris over de enkelvoudige jaarrekening moeten ten minste 15 dagen vóór de datum van de Gewone Algemene Vergadering van Aandeelhouders beschikbaar worden gesteld aan het publiek.

De oproeping moet 15 dagen voor de Algemene Vergadering van Aandeelhouders verzonden worden naar de houders van aandelen op naam, van obligaties op naam, van Warrants op naam, van (eventuele) certificaten op naam uitgegeven met medewerking van de Vennootschap, en naar de bestuurders en de Commissaris van de Vennootschap. Deze mededeling gebeurt via gewone briefwisseling tenzij de geadresseerden er individueel, uitdrukkelijk en schriftelijk mee hebben ingestemd om de oproeping via een ander communicatiemiddel te ontvangen, zonder dat de Vennootschap een bewijs moet kunnen voorleggen van de vervulling van een dergelijke formaliteit.

Indien alle aandelen, (eventuele) obligaties, Warrants en certificaten uitgegeven met medewerking van de Vennootschap (zo die er zijn), op naam zijn, kan de mededeling beperkt zijn tot het versturen van de oproeping per aangetekende brief, tenzij de geadresseerden er individueel, uitdrukkelijk en schriftelijk mee hebben ingestemd om de oproeping via een ander communicatiemiddel te ontvangen.

#### ***Formaliteiten om de Algemene Vergadering van Aandeelhouders bij te wonen***

Indien de Raad van Bestuur daarom verzoekt in de oproeping tot de Algemene Vergadering van Aandeelhouders moeten de houders van aandelen op naam de Vennootschap ervan op de hoogte brengen (i) of ze de intentie hebben deel te nemen aan de Vergadering van Aandeelhouders, en (ii) met hoeveel aandelen ze wensen te stemmen op die Vergadering van Aandeelhouders, via een gewone brief, of op een andere wijze zoals aangegeven in de oproeping, die moet worden verstuurd naar de maatschappelijke zetel van de Vennootschap of naar een eventuele andere locatie zoals aangegeven in de oproeping, en moet aankomen op de maatschappelijke zetel van de Vennootschap (of eventueel naar een andere locatie die is aangegeven) uiterlijk op de vierde Werkdag vóór de datum van de betreffende Vergadering van Aandeelhouders.

De houders van gedematerialiseerde aandelen worden enkel toegelaten tot de Vergadering van Aandeelhouders als ze hun aandelen hebben neergelegd (desgevallend, op de registratiedatum).

De Raad van Bestuur zal in de oproeping bepalen of er al dan niet met een registratiedatum zal worden gewerkt:

- Als de oproeping geen gewag maakt van een registratiedatum, zijn de houders van gedematerialiseerde aandelen enkel toegelaten tot de Algemene Vergadering van Aandeelhouders als ze een attest van neerlegging kunnen voorleggen dat het bewijs levert dat de neerlegging plaatsvond uiterlijk op de vierde (4<sup>de</sup>) Werkdag vóór de datum van de betreffende Algemene Vergadering van Aandeelhouders, dat is uitgegeven door een erkende rekeninghouder, in overeenstemming met artikel 468 van het Wetboek van vennootschappen, of door de vereffeningsinstelling zelf, aangeduid krachtens dezelfde bepaling, en dat de onbeschikbaarheid van de gedematerialiseerde aandelen tot na

de Algemene Vergadering van Aandeelhouders bevestigt. De neerlegging van dit attest moet gebeuren op de maatschappelijke zetel van de Vennootschap of op die andere locatie zoals vermeld in de oproeping.

- Indien de oproeping wel een registratie vereist, worden enkel de houders van gedematerialiseerde aandelen die het bewijs kunnen leveren dat ze op de registratiedatum, zijnde ten vroegste 15 dagen en uiterlijk vijf (5) Werkdagen vóór de Algemene Vergadering van Aandeelhouders, om middernacht (24.00 u Centraal-Europese Tijd, GMT+1), de houder zijn van de aandelen waarmee ze wensen te stemmen, ongeacht het aantal aandelen dat ze houden op de dag van de Algemene Vergadering van Aandeelhouders, toegelaten tot de Vergadering van Aandeelhouders.

Wat de houders van aandelen op naam betreft, houdt de Vennootschap rekening met het aantal aandelen dat op de registratiedatum geregistreerd is in het register van aandelen op naam dat wordt bijgehouden door de Vennootschap (ongeacht het aantal aandelen dat zij aanhouden op de dag van de Algemene Vergadering van Aandeelhouders).

In een register dat wordt bijgehouden door de Raad van Bestuur, moet worden geregistreerd hoeveel aandelen elke aandeelhouder houdt op de registratiedatum om middernacht. In de oproeping tot de Algemene Vergadering van Aandeelhouders wordt de registratiedatum vermeld, evenals de manier waarop de aandeelhouders zich kunnen registreren.

Vooraleer ze kunnen deelnemen aan de vergadering, moeten de effectenhouders of hun volmachthouders de aanwezigheidslijst tekenen, waarbij ze vermelden: (i) de identiteit van de effectenhouder, (ii) indien van toepassing, de identiteit van de volmachthouder, en (iii) het aantal effecten dat ze vertegenwoordigen. Indien er een neerlegging is vereist, moeten de houders van gedematerialiseerde aandelen, of hun volmachthouders, het bewijs van de neerlegging voorleggen dat geleverd werd door de depositaire inrichting aangewezen in de oproeping. De vertegenwoordigers van aandeelhouders-rechtspersonen moeten de documenten voorleggen die het bewijs leveren dat ze een orgaan zijn of de speciale volmachthouder van een dergelijke rechtspersoon. Daarnaast moeten de volmachthouders van aandeelhouders-rechtspersonen of aandeelhouders-natuurlijke personen het bewijs van hun volmacht kunnen voorleggen, tenzij de oproeping de voorafgaande neerlegging van dergelijke volmachten vereiste. De natuurlijke personen die deelnemen aan de Algemene Vergadering van Aandeelhouders moeten hun identiteit kunnen bewijzen.

De houders van (eventuele) winstbewijzen, (eventuele) aandelen zonder stemrechten, (eventuele) obligaties, Warrants of (eventuele) andere effecten die uitgegeven zijn door de Vennootschap, evenals de houders van (eventuele) certificaten die uitgegeven zijn met de medewerking van de Vennootschap en die effecten vertegenwoordigen die uitgegeven zijn door de Vennootschap, mogen de Algemene Vergadering van Aandeelhouders bijwonen, voor zover de wet hun dit recht geeft, met een adviserende stem, of in voorkomend geval, met het recht om deel te nemen aan de stemming. Indien zij aanwezig willen zijn, moeten zij zich houden aan dezelfde formaliteiten, vereisten om te worden toegelaten, formuleren en neerlegging van volmachten, als die die worden opgelegd aan de aandeelhouders.

### ***Volmacht***

Elke houder van effecten kan op een Algemene Vergadering van Aandeelhouders worden vertegenwoordigd door een speciale volmachthouder, die geen aandeelhouder hoeft te zijn.

De Raad van Bestuur kan de tekst van deze volmachten bepalen in die mate dat de vrijheid van de aandeelhouder om te stemmen wordt gerespecteerd en dat de voorwaarden van dergelijke volmachten de aandeelhouder niet beroven van enige rechten, en kan verzoeken dat deze worden neergelegd op de maatschappelijke zetel van de Vennootschap uiterlijk vier Werkdagen vóór de betreffende Algemene Vergadering van Aandeelhouders.

### ***Quorum en meerderheden***

In het algemeen zijn er geen quorumvereisten voor een Algemene Vergadering van Aandeelhouders en beslissingen worden over het algemeen genomen met een gewone meerderheid van de stemmen van de aandelen die aanwezig en vertegenwoordigd zijn. Kapitaalverhogingen (tenzij beslist door de Raad van Bestuur in het kader van het toegestaan kapitaal), beslissingen met betrekking tot de ontbinding van de Vennootschap, fusies, splitsingen en bepaalde andere reorganisaties van de Vennootschap, wijzigingen aan de statuten (andere dan een wijziging aan het maatschappelijk doel) en bepaalde andere zaken waarnaar wordt verwezen in het Wetboek van vennootschappen vereisen niet alleen de aanwezigheid of

vertegenwoordiging van ten minste 50% van het maatschappelijk kapitaal van de Vennootschap, maar ook de goedkeuring van ten minste 75% van de uitgebrachte stemmen. Een wijziging van het maatschappelijk doel van de Vennootschap vereist de goedkeuring van ten minste 80% van de uitgebrachte stemmen op een Algemene Vergadering van Aandeelhouders, die in principe slechts geldig kunnen stemmen over een dergelijk besluit indien ten minste 50% van het maatschappelijk kapitaal van de Vennootschap en ten minste 50% van de (eventuele) winstbewijzen aanwezig of vertegenwoordigd zijn. Ingeval het vereiste quorum niet aanwezig of vertegenwoordigd is op de eerste vergadering, moet een tweede vergadering worden samengeroepen via een nieuwe oproeping. De tweede Algemene Vergadering van Aandeelhouders kan geldig beraadslagen en beslissen, ongeacht het aantal aandelen dat aanwezig of vertegenwoordigd is.

## **15.8 Dividenden**

Alle aandelen delen op dezelfde wijze in de (eventuele) winst van de Vennootschap. De Aangeboden Aandelen geven het recht op dividenduitkeringen (indien die er zijn) vanaf en voor het hele boekjaar dat begint op 1 januari 2010 en ieder daaropvolgend boekjaar. Conform het Wetboek van vennootschappen kunnen de aandeelhouders in principe beslissen over de verdeling van de winst met een gewone meerderheid van de stemmen ter gelegenheid van de Gewone Algemene Vergadering van Aandeelhouders, op basis van de meest recente geauditeerde enkelvoudige jaarrekening, opgesteld in overeenstemming met Belgian GAAP en op basis van een (niet-bindend) voorstel van de Raad van Bestuur. De statuten van de Vennootschap geven de Raad van Bestuur ook het recht om interim dividenden toe te kennen in overeenstemming met de voorwaarden van het Wetboek van vennootschappen.

Dividenden mogen enkel worden uitgekeerd indien na de toekenning en uitkering van de dividenden het bedrag van het netto-actief van de Vennootschap op de afsluitingsdatum van het laatste boekjaar, zoals dat blijkt uit de enkelvoudige jaarrekening opgesteld in overeenstemming met Belgian GAAP (*d.w.z.* het bedrag van de activa zoals vermeld op de balans, verminderd met voorzieningen en schulden), verminderd met het nog niet afgeschreven bedrag van de kosten van oprichting en uitbreiding en het nog niet afgeschreven bedrag van de kosten van onderzoek en ontwikkeling, niet daalt tot onder het bedrag van het gestorte kapitaal (of, indien dit hoger is, van het opgevraagde kapitaal), vermeerderd met het bedrag van de niet-uitkeerbare reserves. Bovendien moet voorafgaand aan de uitkering van dividenden 5% van de nettowinst toegewezen worden aan een wettelijke reserve, tot deze wettelijke reserve 10% van het maatschappelijk kapitaal bedraagt.

Het recht op uitkering van dividenden vervalt vijf jaar nadat de Raad van Bestuur het dividend betaalbaar heeft gesteld.

## **15.9 Rechten inzake vereffening**

De Vennootschap kan enkel (vrijwillig) worden ontbonden door een besluit van de Algemene Vergadering van Aandeelhouders, goedgekeurd door ten minste 75% van de stemmen die worden uitgebracht op een Buitengewone Algemene Vergadering waarop ten minste 50% van het maatschappelijk kapitaal aanwezig of vertegenwoordigd is.

Indien, als gevolg van opgelopen verliezen, de verhouding van het netto-actief van de Vennootschap (bepaald in overeenstemming met Belgian GAAP) tot het maatschappelijk kapitaal minder bedraagt dan 50%, moet de Raad van Bestuur binnen de twee maanden na de datum waarop de Raad van Bestuur deze onderkapitalisatie vaststelde of had moeten vaststellen, een Bijzondere Algemene Vergadering bijeenroepen. Tijdens deze Algemene Vergadering moet de Raad van Bestuur ofwel de ontbinding ofwel de voortzetting van de Vennootschap voorstellen. In dit laatste geval dient de Raad van Bestuur maatregelen voor te stellen tot herstel van de financiële toestand van de Vennootschap. Aandeelhouders die ten minste 75% van de tijdens deze vergadering geldig uitgebrachte stemmen vertegenwoordigen, op voorwaarde dat ten minste 50% van het maatschappelijk kapitaal van de Vennootschap aanwezig of vertegenwoordigd is, kunnen beslissen tot de ontbinding van de Vennootschap. Indien, ten gevolge van geleden verliezen, de verhouding van het netto-actief van de Vennootschap tot het maatschappelijk kapitaal minder dan 25% bedraagt, dient dezelfde procedure te worden gevolgd, met dien verstande dat tot de ontbinding van de Vennootschap kan worden besloten indien dit besluit wordt goedgekeurd door 25% van de op de vergadering geldig uitgebrachte stemmen. Wanneer het netto-actief van de Vennootschap is gedaald tot onder €61.500 (het minimumbedrag van het maatschappelijk kapitaal van een Belgische naamloze vennootschap), kan iedere belanghebbende partij de bevoegde rechtbank verzoeken

om de Vennootschap te ontbinden. De rechtbank kan de ontbinding van de Vennootschap bevelen, dan wel aan de Vennootschap een termijn toestaan om haar toestand te regulariseren.

Indien de Vennootschap wordt ontbonden, moeten de activa of de opbrengsten uit de verkoop van de resterende activa, na aflossing van alle schulden, kosten van vereffening en belastingen, op een gelijke basis worden uitgekeerd aan de aandeelhouders, met inachtneming van eventuele preferentiële rechten bij de vereffening van eventuele aandelen die dergelijke rechten bezitten. Op datum van dit prospectus, alsook na de voltooiing van het Aanbod, zullen geen van de aandelen dergelijke preferentiële vereffeningrechten hebben.

## **15.10 Wijzigingen van het maatschappelijk kapitaal**

### ***Wijzigingen van het maatschappelijk kapitaal bij besluit van de aandeelhouders***

De Algemene Vergadering kan op elk ogenblik beslissen het maatschappelijk kapitaal van de Vennootschap te verhogen of te verminderen. Voor een dergelijk besluit moeten dezelfde quorum- en meerderheidsvereisten worden nageleefd als van toepassing zijn op een wijziging van de statuten, zoals hierboven beschreven onder “15.7 Beschrijving van het maatschappelijk kapitaal en de bedrijfsstructuur — Het recht tot het bijwonen en stemmen op de Algemene Vergadering — Quorum en meerderheden”.

### ***Kapitaalverhoging door de Raad van Bestuur***

Met dezelfde quorum- en meerderheidsvereisten kan de Algemene Vergadering de Raad van Bestuur machtigen om binnen bepaalde grenzen het maatschappelijk kapitaal van de Vennootschap te verhogen zonder dat daarvoor de verdere goedkeuring van de aandeelhouders is vereist. Deze machtiging moet beperkt zijn in de tijd (*d.w.z.*, de machtiging kan slechts worden toegekend voor een hernieuwbare periode van maximaal vijf jaar), en in reikwijdte (*d.w.z.* het toegestaan kapitaal mag niet meer bedragen dan het maatschappelijk kapitaal van de Vennootschap op het ogenblik van de toelating).

Op 12 oktober 2007 machtigde de Algemene Vergadering de Raad van Bestuur om het maatschappelijk kapitaal van de Vennootschap te verhogen in één of meerdere verrichtingen met een maximum bedrag dat niet hoger mag zijn dan het kapitaal van de Vennootschap na voltooiing van het IPO en de notering van de aandelen van de Vennootschap in 2007 (exclusief uitgiftepremies, mochten die er zijn), *d.w.z.* een maximum bedrag van €65.294.079,40.

Indien het kapitaal wordt verhoogd binnen de grenzen van het toegestaan kapitaal, is het de Raad van Bestuur toegestaan om betaling van een uitgiftepremie te vragen. De uitgiftepremie zal worden geboekt als onbeschikbare reserve, die alleen mag worden verminderd of waar alleen mag over worden beschikt na beslissing van de Algemene Vergadering genomen in overeenstemming met de bepalingen betreffende statutenwijzigingen.

De machtiging van de Raad van Bestuur zal gelden voor kapitaalverhogingen in geld of in natura, of uitgevoerd door een incorporatie van reserves en uitgiftepremies in het kapitaal, met of zonder uitgifte van nieuwe aandelen. De Raad van Bestuur is gemachtigd om converteerbare obligaties, Warrants of een combinatie ervan uit te geven binnen de grenzen van het toegestaan kapitaal.

De Raad van Bestuur is gemachtigd om, binnen de grenzen van het toegestaan kapitaal, het voorkeurrecht dat door de wet aan aandeelhouders wordt toegekend, te beperken of op te heffen, wanneer dat in het belang van de Vennootschap is en met toepassing van de artikelen 596 en volgende van het Wetboek van vennootschappen. De Raad van Bestuur is gemachtigd om het voorkeurrecht te beperken of op te heffen ten gunste van één of meer welbepaalde personen, zelfs wanneer die personen geen personeelslid van de Vennootschap zijn.

De bevoegdheden van de Raad van Bestuur binnen het kader van het toegestaan kapitaal kregen uitwerking vanaf de voltooiing van de IPO en de notering van de aandelen van de Vennootschap in 2007 en gelden voor een periode van vijf jaar vanaf de publicatie ervan in de Bijlagen bij het Belgisch Staatsblad (*d.w.z.* van 29 november 2007 tot 29 november 2012).

De Raad van Bestuur heeft van die bevoegdheid gebruik gemaakt om, binnen het kader van het toegestaan kapitaal, Warrants uit te geven die kunnen resulteren in een maximale kapitaalverhoging van €4.267.315,92 (zoals hierboven uiteengezet en in de veronderstelling dat de gehele uitoefenprijs van dergelijke Warrants geboekt wordt als maatschappelijk kapitaal (zonder enige uitgiftepremie, wat alleen zo zal zijn ingeval de kapitaal vertegenwoordigende waarde van de aandelen bij het uitoefenen van dergelijke Warrants gelijk of hoger is dan de uitoefenprijs ervan (wat momenteel niet het geval is))). Bovendien wordt verwacht dat de



Raad van Bestuur, op 25 februari 2010, zal beslissen om, in de context van het Aanbod, het maatschappelijk kapitaal van de Vennootschap te verhogen met een maximum van €[●] (maatschappelijk kapitaal en uitgiftepremie).

### ***Voorkeurrecht***

In het geval van een kapitaalverhoging in geld door uitgifte van nieuwe aandelen, of in geval van de uitgifte van converteerbare obligaties of Warrants uitoefenbaar in geld, hebben de aandeelhouders een voorkeurrecht op deze nieuwe aandelen, converteerbare obligaties of Warrants, pro rata het deel van het maatschappelijk kapitaal dat wordt vertegenwoordigd door de aandelen die ze reeds in bezit hebben. De Algemene Vergadering kan besluiten dit voorkeurrecht te beperken of op te heffen, op voorwaarde dat bepaalde inhoudelijke- en rapporteringsvereisten worden nageleefd. Voor een dergelijk besluit gelden dezelfde quorum- en meerderheidsvereisten als voor een besluit tot kapitaalverhoging.

De aandeelhouders kunnen ook besluiten de Raad van Bestuur te machtigen het voorkeurrecht te beperken of op te heffen in het kader van het toegestaan kapitaal, mits naleving van de voorwaarden opgenomen in het Wetboek van vennootschappen. Normaal gezien wordt de machtiging van de Raad van Bestuur om het maatschappelijk kapitaal van de Vennootschap te verhogen in geld met opheffing of beperking van het voorkeurrecht van de bestaande aandeelhouders opgeschort vanaf de mededeling door de CBFA aan de Vennootschap van een openbaar overnamebod op de beleggingsinstrumenten van de Vennootschap. De Algemene Vergadering kan de Raad van Bestuur echter machtigen het maatschappelijk kapitaal te verhogen door verder aandelen uit te geven, voor zover die niet meer dan 10% vertegenwoordigen van de aandelen van de Vennootschap ten tijde van een dergelijk openbaar overnamebod. Op 12 oktober 2007 besliste de Buitengewone Algemene Vergadering van Aandeelhouders om de Raad van Bestuur te machtigen om het maatschappelijk kapitaal van de Vennootschap te verhogen, met inbegrip van een beperking of opheffing van het voorkeurrecht van de aandeelhouders, in één of meerdere malen en met inbegrip van de machtiging om gebruik te maken van dit toegestaan kapitaal in het kader van een openbaar overnamebod.

### ***Vorm en overdraagbaarheid van de aandelen***

Onverminderd wat verderop in dit deel is uiteengezet, kunnen de aandelen van de Vennootschap de vorm aannemen van aandelen op naam of gedematerialiseerde aandelen. De Aangeboden Aandelen zullen gedematerialiseerde aandelen zijn.

Zoals beschreven in deel “4.3 Informatie over het Aanbod — Aanvraagprocedure — Vorm van de Aangeboden Aandelen en VVPR-Strips”, worden alle aandelen en VVPR-Strips geleverd in gedematerialiseerde (girale) vorm.

Op grond van het Belgische vennootschapsrecht en de statuten van de Vennootschap zijn aandeelhouders gerechtigd om, schriftelijk en op eigen kosten, te verzoeken dat hun gedematerialiseerde aandelen worden omgezet in aandelen op naam en omgekeerd. Alle kosten die gepaard gaan met de omzetting van aandelen in een andere vorm zullen worden gedragen door de aandeelhouder.

Aandeelhouders die opteren voor aandelen op naam zullen hun aandelen geregistreerd zien in het aandeelhoudersregister van de Vennootschap.

Alle aandelen van de Vennootschap, met inbegrip van de Aangeboden Aandelen bij de levering, zijn volledig volgestort en vrij overdraagbaar, onder voorbehoud evenwel van de lock-upregelingen zoals beschreven in deel “4 Informatie over het Aanbod — Lock-up- en standstill-regelingen”.

### ***Inkoop en verkoop van eigen aandelen***

Overeenkomstig de statuten van de Vennootschap en het Wetboek van vennootschappen, kan de Vennootschap haar eigen aandelen alleen inkopen en verkopen krachtens een bijzonder besluit van de Bijzondere Algemene Vergadering, goedgekeurd door ten minste 80% van de geldig uitgebrachte stemmen op een Algemene Vergadering waar ten minste 50% van het maatschappelijk kapitaal en ten minste 50% van de winstbewijzen, zo deze er zouden zijn, aanwezig of vertegenwoordigd zijn. De voorafgaande goedkeuring door de aandeelhouders is niet vereist wanneer de Vennootschap de aandelen inkoopt om ze aan te bieden aan haar werknemers.

In overeenstemming met het Wetboek van vennootschappen moet een aanbod tot inkoop van aandelen worden gedaan aan alle aandeelhouders, onder dezelfde voorwaarden. Dit geldt niet voor:

- (i) de verwerving van aandelen van vennootschappen die genoteerd zijn op een gereguleerde markt en vennootschappen waarvan de aandelen zijn toegelaten om te worden verhandeld op een *multilateral trading facility* (een “MTF”), op voorwaarde dat de Vennootschap zorgt voor een gelijke behandeling van aandeelhouders die zich in dezelfde omstandigheden bevinden door een gelijkwaardige prijs aan te bieden (wat geacht wordt het geval te zijn):
  - (a) ingeval de transactie wordt uitgevoerd in het centrale orderboek van een gereguleerde markt of MTF; of
  - (b) indien het niet wordt uitgeoefend in het centrale orderboek van een gereguleerde markt of MTF, ingeval de aangeboden prijs lager is dan of gelijk is aan de hoogste werkelijk onafhankelijke biedprijs in het centrale orderboek van een gereguleerde markt of (indien niet genoteerd op een gereguleerde markt) van de MTF die de grootste liquiditeit in het aandeel biedt);

of

- (ii) voor de verwerving van aandelen waarover unaniem is beslist door de aandeelhouders tijdens een vergadering waarop alle aandeelhouders aanwezig of vertegenwoordigd zijn.

Aandelen kunnen enkel worden ingekocht met middelen die beschikbaar zouden zijn voor de uitkering van een dividend aan de aandeelhouders krachtens artikel 617 van de Wetboek van vennootschappen (zie “15.8 Beschrijving van het maatschappelijk kapitaal en de bedrijfsstructuur — Dividenden). Het totale aantal aandelen dat gehouden wordt door de Vennootschap mag op geen enkel moment meer bedragen dan 20% van haar maatschappelijk kapitaal.

Op de datum van dit Prospectus is de Raad van Bestuur niet gemachtigd door de Algemene Vergadering om aandelen in te kopen, en evenmin geven de statuten de Raad van Bestuur het recht eigen aandelen in te kopen in het geval van een dreigend ernstig nadeel voor de Vennootschap in overeenstemming met artikel 620, §1, derde lid van het Wetboek van vennootschappen. Als dat recht in de toekomst toch zou worden toegekend, zal het slechts geldig zijn voor een periode van drie jaar vanaf de datum van publicatie in de Bijlagen bij het Belgisch Staatsblad van de wijziging van de statuten die deze machtiging toekent.

#### **15.11 Kennisgeving van belangrijke deelnemingen**

Richtlijn 2004/109/EG van het Europees Parlement en de Raad van 15 december 2004 betreffende de transparantievereisten die gelden voor informatie over uitgevende instellingen waarvan effecten tot de handel op een gereguleerde markt zijn toegelaten en tot wijziging van Richtlijn 2001/34/EG, werd omgezet in het Belgisch recht door, *inter alia*, de Wet van 2 mei 2007 op de openbaarmaking van belangrijke deelnemingen in emittenten waarvan aandelen zijn toegelaten tot de verhandeling op een gereguleerde markt en houdende diverse bepalingen en het Koninklijk Besluit van 14 februari 2008 op de openbaarmaking van belangrijke deelnemingen. Deze transparantiewetgeving trad in werking op 1 september 2008.

In navolging van deze wetgeving, legt het Belgische recht, in samenhang met artikel 15 van de statuten van de Vennootschap, bekendmakingsverplichtingen op aan elke natuurlijke persoon of rechtspersoon die rechtstreeks of onrechtstreeks stemrechtverlenende effecten, of effecten die recht geven op het verwerven van bestaande stemrechtverlenende effecten, verwerft of overdraagt, van zodra, na dergelijke verwerving of overdracht, het totaal aantal stemrechten rechtstreeks of onrechtstreeks gehouden door dergelijke natuurlijke persoon of rechtspersoon, alleen of in overleg met anderen, uitstijgt boven of daalt onder de (wettelijke) drempel van 5% of elk veelvoud van 5% van het totaal aantal stemrechten verbonden aan de effecten van de Vennootschap. De Vennootschap heeft gebruik gemaakt van haar recht om op grond van artikel 18 van de Wet van 2 mei 2007 de bekendmakingsdrempels te verlagen tot 3%, maar heeft geen bijkomende optionele bekendmakingsdrempels opgelegd. Enige toekomstige wijziging aan deze statutaire bekendmakingsdrempels zal publiek worden gemaakt en tegelijkertijd aan de CBFA worden gemeld. Alle wettelijke bepalingen van toepassing op de wettelijke drempel van 5% of elk veelvoud van 5% hebben eveneens betrekking op de statutaire drempel van 3%.

Overeenkomstig artikel 6 van de Wet van 2 mei 2007 worden de bovenstaande bekendmakingsverplichtingen geactiveerd telkens de bovenstaande drempels worden overschreden (zowel neerwaarts als opwaarts) ten gevolge van, *inter alia*: (i) de verwerving of de overdracht van stemrechtverlenende effecten, ongeacht de wijze waarop deze verwerving of overdracht plaatsvindt, bv.

door koop, verkoop, ruil, inbreng, fusie, splitsing, of opvolging; (ii) het passief overschrijden van deze drempels (als gevolg van gebeurtenissen die de uitsplitsing van de stemrechten veranderd hebben, zelfs indien geen verwerving of overdracht plaatsvond); of (iii) de uitvoering, aanpassing of beëindiging van een akkoord van onderling overleg.

Het moet worden benadrukt dat, overeenkomstig artikel 6 van de Wet van 2 mei 2007, de bekendmakingsbepalingen van toepassing zijn op elke natuurlijke persoon of rechtspersoon die “rechtstreeks” of “onrechtstreeks” stemrechtverlenende effecten of stemrechten verwerft, overdraagt of aanhoudt (op het moment van de toelating tot de verhandeling, op het moment van passieve overschrijding van de drempel of op het moment van de uitvoering, aanpassing of beëindiging van een akkoord van onderling overleg). In dat verband wordt een natuurlijke persoon of een rechtspersoon geacht stemrechtverlenende effecten van de Vennootschap “onrechtstreeks” te verwerven, over te dragen of aan te houden:

- (i) wanneer stemrechtverlenende effecten worden vervreemd, overgedragen of aangehouden door een derde die, ongeacht in wiens naam hij optreedt, optreedt voor rekening van dergelijke natuurlijke persoon of rechtspersoon (bijv. ingeval van een agentuurovereenkomst, commissieovereenkomst, portage-overeenkomst, naamlening, trust, of enige overeenkomst met vergelijkbare uitwerking die de hoofdelementen van de eigendomsrechten van de effecten bij de andere contractspartij laat);
- (ii) wanneer stemrechtverlenende effecten worden verworven, vervreemd of aangehouden door een onderneming gecontroleerd (in de betekenis van de artikelen 5 en 7 van het Wetboek van vennootschappen) door een dergelijke natuurlijke persoon of rechtspersoon (de notie “controle” impliceert de mogelijkheid dat verschillende personen geacht zullen worden een controlerende persoon te zijn (bijv. de moeder vennootschap, de moeder vennootschap van dergelijke moeder vennootschap, alsook de natuurlijke persoon die deze laatste controleert) en daarom onderworpen zullen zijn aan de kennisgevingsverplichting); of
- (iii) wanneer een dergelijke natuurlijke persoon of rechtspersoon de controle verwerft of overdraagt over een entiteit die stemrechtverlenende effecten in de Vennootschap heeft, in welk geval er geen verwerving of overdracht is van een participatie in de Vennootschap zelf, maar wel een verwerving of overdracht van controle over een entiteit die stemrechtverlenende effecten aanhoudt in de Vennootschap (bijv. als de entiteit over wie controle is verworven of overgedragen zelf een participatie in de Vennootschap aanhoudt die moet worden bekendgemaakt, of als de effecten gehouden door de entiteit over wie controle is verworven of overgedragen samen met de effecten gehouden door de persoon die de controle verwerft of overdraagt op een andere wijze één van de drempels bereikt, overschrijdt of eronder daalt).

Daarenboven moeten de personen die onderworpen zijn aan een kennisgevingsverplichting in hun kennisgeving het totale aantal potentiële stemrechten (op voorwaarde dat deze voldoen aan de vereisten van artikel 6, §1 van het Koninklijk Besluit van 14 februari 2008) (al dan niet geïncorporeerd in effecten) dat zij bezitten, opnemen.

Als een transparantieverklaring wettelijk vereist is, moet dergelijke verklaring zo snel als mogelijk en ten laatste binnen een periode van vier handelsdagen (zoals gepubliceerd door de CBFA) aan de CBFA en de Vennootschap worden gemeld. Deze termijn start op de handelsdag volgend op de dag waarop de gebeurtenis die aanleiding geeft tot de bekendmakingsverplichting, plaatsvond.

De kennisgeving kan elektronisch aan de Vennootschap en de CBFA worden verzonden. De formulieren vereist voor dergelijke kennisgevingen, alsook verdere verduidelijkingen, kunnen worden gevonden op de website van de CBFA ([www.cbfa.be](http://www.cbfa.be)).

Overtredingen van de bekendmakingsverplichtingen kunnen resulteren in de schorsing van stemrechten, een bevel van de rechtbank tot verkoop van de effecten aan een derde en/of strafrechtelijke aansprakelijkheid. De CBFA kan eveneens administratieve sancties opleggen.

De Vennootschap moet alle informatie opgenomen in dergelijke kennisgevingen bekendmaken binnen drie handelsdagen na ontvangst van dergelijke kennisgeving. Bovendien moet de Vennootschap in de toelichting bij de jaarrekening haar aandeelhoudersstructuur (zoals blijkt uit de ontvangen kennisgevingen) vermelden. Daarenboven moet de Vennootschap het totale maatschappelijk kapitaal, het totaal aantal stemrechtverlenende effecten en stemrechten, alsook het totaal aantal stemrechtverlenende effecten en stemrechten voor elke soort (indien er soorten aandelen zijn) bekendmaken op het einde van elke kalendermaand gedurende dewelke één van deze aantallen is gewijzigd. Voorts moet de

Vennootschap, in voorkomend geval, het totaal aantal obligaties converteerbaar in stemrechtverlenende effecten (indien deze er zijn) en rechten, al dan niet geïncorporeerd in effecten, om in te schrijven op stemrechtverlenende effecten die nog niet zijn uitgegeven (indien deze er zijn), het totaal aantal stemrechten dat kan worden verworven bij uitoefening van deze conversie- of inschrijvingsrechten en het totaal aantal aandelen zonder stemrecht (indien deze er zijn), bekendmaken.

## **15.12 Openbare overnamebiedingen**

Elk openbaar overnamebod op de aandelen van de Vennootschap en andere effecten met stemrecht (zoals Warrants of eventuele converteerbare obligaties) is onderworpen aan het toezicht van de CBFA. Een openbaar overnamebod moet worden gedaan op alle stemrechtverlenende effecten van de Vennootschap, en op alle andere effecten uitgegeven door de Vennootschap die hun houders recht geven op de inschrijving op of de omzetting in stemrechtverlenende effecten. Voorafgaand aan een bod, moet een bieder een door de CBFA goedgekeurd aanbiedingsdocument uitgeven en verspreiden. De bieder dient ook de goedkeuring van de relevante mededingingsautoriteiten te verkrijgen, wanneer dergelijke goedkeuring wettelijk verplicht is met betrekking tot de overname van de Vennootschap.

Elk overnamebod op een Belgische onderneming die genoteerd is op een Belgische gereglementeerde markt, valt onder de bepalingen van de Wet van 1 april 2007 op de openbare overnamebiedingen, zoals uitgevoerd door het Koninklijk Besluit van 27 april 2007 op de openbare overnamebiedingen en het Koninklijk Besluit van 27 april 2007 op de openbare uitkoopbiedingen (voor het laatste, zie “15.13 Beschrijving van het maatschappelijk kapitaal en de bedrijfsstructuur — Uitkoopbod”).

Krachtens deze regeling moeten alle aandeelhouders en Warranthouders (en houders van andere effecten met stemrecht of effecten die recht geven op stemrechtverlenende effecten uitgegeven door de Vennootschap) gelijke rechten hebben om hun effecten aan te bieden onder een openbaar overnamebod. Bovendien, wanneer een persoon (als gevolg van zijn eigen verwerving of de verwerving door personen waarmee hij in onderling overleg handelt of die handelen voor eigen rekening, rechtstreeks of onrechtstreeks) meer dan 30% van de stemrechtverlenende effecten van een vennootschap verwerft die (ten minste gedeeltelijk) zijn toegelaten tot de verhandeling op een gereglementeerde markt, moet deze persoon, ongeacht de prijs die hij hiervoor heeft betaald, een verplicht overnamebod uitbrengen op de aandelen, warrants en converteerbare effecten die zijn uitgegeven door de Vennootschap. In het algemeen en behalve bepaalde uitzonderingen, zal het louter overschrijden van de relevante drempel ten gevolge van een verwerving aanleiding geven tot een verplicht bod, ongeacht of de prijs die werd betaald in de relevante transactie al dan niet hoger was dan de op dat moment geldende marktprijs.

In een dergelijk geval moet het overnamebod worden uitgebracht tegen een prijs die gelijk is aan het hoogste van de twee volgende bedragen: (i) de hoogste prijs die de bieder of de personen die in onderling overleg met hem handelen, hebben betaald voor de verwerving van aandelen tijdens de laatste 12 kalendermaanden; en (ii) de gemiddelde koers tijdens de laatste 30 dagen vóór het ontstaan van de verplichting tot het uitbrengen van een overnamebod. Er is geen verplicht overnamebod vereist wanneer, onder andere, de verwerving het gevolg is van een inschrijving op een kapitaalverhoging met toepassing van de voorkeurrechten van de aandeelhouders. De prijs kan in contanten of in effecten zijn. In geval van een verplicht of vrijwillig overnamebod door een bieder die de Vennootschap controleert en die een prijs biedt die bestaat uit effecten, moet er een alternatief in contanten worden geboden in het geval dat: (i) de prijs niet bestaat uit liquide effecten die zijn toegelaten tot de verhandeling op een gereglementeerde markt; of (ii) de bieder, of een persoon die in onderling overleg handelt met de bieder, aandelen heeft verworven in ruil voor contanten in de periode van 12 kalendermaanden vóór de publicatie van het overnamebod of tijdens het overnamebod (waarbij deze aandelen, in het geval van een vrijwillig overnamebod door een aandeelhouder die de controle uitoefent over de Vennootschap, meer dan 1% van de uitstaande stemrechtverlenende effecten vertegenwoordigt). Indien het vrijwillig overnamebod is uitgebracht door een aandeelhouder die de controle uitoefent over de Vennootschap, moet de prijs worden ondersteund door een fairness opinion van een onafhankelijke expert. De Raad van Bestuur van de doelonderneming wordt vereist zijn oordeel over het bod te publiceren evenals zijn commentaar op het aanbiedingsdocument. De aanvaardingsperiode voor het overnamebod duurt minstens twee weken en hoogstens tien weken.

Bovendien bestaan er diverse bepalingen in het Belgische vennootschapsrecht en bepaalde andere bepalingen in het Belgische recht, zoals de verplichting betreffende de openbaarmaking van belangrijke deelnemingen (zie hoger onder deel “15.11 Beschrijving van het maatschappelijk kapitaal en de bedrijfsstructuur — Kennisgeving van belangrijke deelnemingen”) en concentratiecontrole, die van

toepassing kunnen zijn op de Vennootschap, en/of machtigingen die zijn toegekend aan de Vennootschap en die een vijandig overnamebod, fusie, wijziging in het bestuur of andere wijziging in de controle over de Vennootschap bemoeilijken. Deze bepalingen of beslissingen kunnen potentiële overnamepogingen ontmoedigen die andere aandeelhouders kunnen beschouwen als zijnde in hun belang en kunnen de marktprijs van de aandelen van de Vennootschap ongunstig beïnvloeden. Deze bepalingen kunnen de aandeelhouders ook de mogelijkheid ontnemen om hun aandelen te verkopen met een premie.

Normaal gezien wordt de machtiging aan de Raad van Bestuur om het maatschappelijk kapitaal van de Vennootschap te verhogen in geld met opheffing of beperking van het voorkeurrecht van de bestaande aandeelhouders opgeschort vanaf de mededeling door de CBFA aan de Vennootschap van een openbaar overnamebod op de effecten van de Vennootschap. De Algemene Vergadering kan echter de Raad van Bestuur machtigen het maatschappelijk kapitaal te verhogen door aandelen uit te geven die niet meer dan 10% vertegenwoordigen van de bestaande aandelen van de Vennootschap ten tijde van een dergelijk openbaar overnamebod. Een dergelijke machtiging werd toegekend aan de Raad van Bestuur van de Vennootschap op 12 oktober 2007.

De Vennootschap kan haar eigen aandelen, winstbewijzen of andere certificaten die hierop betrekking hebben verwerven, vervreemden of verpanden voor zover de relevante wettelijke bepalingen worden nageleefd. In het bijzonder kan de Algemene Vergadering de Raad van Bestuur de bevoegdheid geven om, zonder verder besluit van de Algemene Vergadering van Aandeelhouders, de eigen aandelen van de Vennootschap te verwerven en aan te houden indien dat nodig is om een dreigend ernstig nadeel voor de Vennootschap te voorkomen. Een dergelijke bevoegdheid is geldig voor een periode van drie jaar na de publicatie ervan in de Bijlagen bij het Belgisch Staatsblad. Een dergelijke machtiging werd niet toegekend aan de Raad van Bestuur van de Vennootschap en zal niet toegekend worden na voltooiing van het Aanbod.

De statuten van de Vennootschap bevatten geen andere specifieke beschermingsmechanismen tegen openbare overnamebiedingen. Voor een beschrijving van de bepalingen inzake controlewijzigingen in de belangrijke overeenkomsten die de Vennootschap heeft gesloten, zie “11.7 Activiteiten — Samenwerkingsakkoorden en partnerships”.

### **15.13 Uitkoopbod**

Overeenkomstig artikel 513 van het Wetboek van vennootschappen kan een persoon of rechtspersoon die, alleen of in onderling overleg handelend, 95% van de stemrechtverlenende effecten van een vennootschap die een publiek beroep op het spaarwezen doet of heeft gedaan, bezit alle uitstaande stemrechtverlenende effecten of effecten die recht geven op stemrechtverlenende effecten in die vennootschap verwerven door middel van een uitkoopbod (“squeeze-out offer”).

De aandelen die niet vrijwillig worden aangeboden in antwoord op het bod, worden na afloop van de biedprocedure van rechtswege geacht te zijn overgegaan naar de bieder. Na afloop van het bod wordt de Vennootschap niet langer beschouwd als een vennootschap die een publiek beroep op het spaarwezen doet of heeft gedaan, tenzij door de Vennootschap eventueel uitgegeven obligaties nog steeds onder het publiek worden gehouden. De betaling van de effecten moet contant gebeuren en moet de reële marktwaarde van de effecten vertegenwoordigen, gelet op het vrijwaren van de belangen van de overdragende aandeelhouders.

Vanaf de inwerkingtreding op 1 september 2007 van de Wet op de openbare overnamebiedingen van 1 april 2007 en het uitvoerend Koninklijk Besluit daarbij, gelden er nieuwe regels op de uitkoop door meerderheidsaandeelhouders van de minderheidsaandeelhouders en op het recht tot verkoop van de minderheidsaandeelhouders. Indien een bieder (of enige persoon die handelt in onderling overleg met de bieder), ingevolge een (heropend) overnamebod, 95% of meer van de aandelen van de target vennootschap houdt, en op voorwaarde dat de bieder minstens 90% van de aandelen heeft verworven in het kader van het overnamebod, kan de bieder overgaan tot een vereenvoudigd bod tot uitkoop overeenkomstig artikel 42 van het hierboven aangehaalde Koninklijk Besluit, op voorwaarde dat alle voorwaarden voor een dergelijk uitkoopbod zijn vervuld, om aandelen te verwerven die nog niet waren verworven door de bieder (of enige andere persoon die dan wordt geacht in onderling overleg te handelen met de bieder). Bovendien is het zo dat, indien de bieder (of enige persoon die handelt in onderling overleg met de bieder) ingevolge een dergelijk (heropend) overnamebod, 95% of meer van de aandelen van de target vennootschap houdt en indien de bieder minstens 90% van de aandelen heeft verworven in het kader van het overnamebod, elke effectenhouder het recht heeft om zijn effecten tegen de biedprijs te doen overnemen door de bieder overeenkomstig artikel 44 van het hierboven aangehaalde Koninklijk Besluit (de zogenaamde “sell-out”).



## 16 MARKTINFORMATIE

De gewone aandelen en VVPR-Strips van de Vennootschap zijn genoteerd op Euronext Brussels, respectievelijk onder de symbolen “ABLX” en “ABLXS”. De Vennootschap heeft een aanvraag ingediend voor de notering van de Nieuwe Aandelen en VVPR-Strips op de geregementeerde markt van Euronext Brussels. De Vennootschap verwacht dat de handel van de Nieuwe Aandelen en VVPR-Strips zal aanvangen op de Afsluitingsdatum.

De volgende tabel geeft de hoogste en laagste prijzen en het handelsvolume van de Ablynx aandelen op Euronext Brussels weer.

	Ablynx		
	Hoog	Laag (€ per Aandeel)	Volume
<b>Informatie per jaar:</b>			
2007 .....	7,3	6,2	677.697
2008 .....	7,1	4,0	1.171.451
2009 .....	8,5	3,8	5.579.519
<b>Informatie per kwartaal:</b>			
<b>2007</b>			
Vierde kwartaal .....	7,3	6,2	677.697
<b>2008</b>			
Eerste kwartaal .....	7,1	4,0	275.557
Tweede kwartaal .....	6,0	4,3	251.091
Derde kwartaal .....	5,9	4,0	342.953
Vierde kwartaal .....	5,4	4,0	301.850
<b>2009</b>			
Eerste kwartaal .....	4,8	3,8	836.054
Tweede kwartaal .....	6,2	4,4	1.505.172
Derde kwartaal .....	8,2	5,5	1.559.576
Vierde kwartaal .....	8,5	7,0	1.678.717

Bron: Bloomberg

Hierna volgt een overzicht van de voornaamste belastinggevolgen naar Belgisch recht voor beleggers met betrekking tot de verwerving, het bezit en de overdracht van aandelen van de Vennootschap. Dit overzicht is gebaseerd op ons begrip van de toepasselijke wetten, verdragen en regels zoals van kracht in België op datum van dit Prospectus, die alle kunnen worden gewijzigd en waarbij deze wijzigingen terugwerkende kracht kunnen hebben.

Dit overzicht tracht niet alle belastinggevolgen van de eigendom van de aandelen weer te geven en houdt geen rekening met de specifieke omstandigheden van specifieke beleggers of met de belastingwetgeving van een ander land dan België. In het bijzonder behandelt dit overzicht niet de fiscale behandeling van beleggers waarvoor bijzondere regels gelden, zoals financiële instellingen, verzekeringsondernemingen, instellingen voor collectieve belegging, handelaars in effecten of deviezen of personen die aandelen houden in een dubbele optietransactie (“*straddle*”), wederinkooptransactie, wisseltransactie, synthetisch instrument (“*synthetic security*”) of een andere geïntegreerde financiële verrichting. Dit overzicht behandelt niet de lokale belastingen die verschuldigd zouden kunnen zijn naar aanleiding van een belegging in aandelen.

Beleggers dienen hun eigen adviseurs te raadplegen over de belastinggevolgen van een belegging in de aandelen in het licht van hun specifieke situatie, met inbegrip van het effect van de regionale, lokale of andere nationale wet- en regelgeving, verdragen en de officiële interpretatie daarvan.

Voor de doeleinden van dit overzicht is een rijksinwoner-belegger:

- (i) een natuurlijke persoon die onderworpen is aan de Belgische personenbelasting;
- (ii) een vennootschap (zoals gedefinieerd in het Belgische fiscaal recht) die onderworpen is aan de Belgische vennootschapsbelasting; of
- (iii) een rechtspersoon die onderworpen is aan de Belgische rechtspersonenbelasting.

Een niet-rijksinwoner-belegger is elke persoon die geen rijksinwoner-belegger is.

### 17.1 Dividenden

Als algemene regel wordt een roerende voorheffing van 25% ingehouden op het brutobedrag van op aandelen uitgekeerde dividenden bij de toekenning of betaalbaarstelling ervan. Dividenden omvatten alle voordelen die door de Vennootschap aan de aandelen worden betaald of toegekend in om het even welke vorm en ongeacht de manier waarop ze worden uitgekeerd, evenals de terugbetalingen van het maatschappelijke kapitaal, met uitzondering van terugbetalingen van het fiscaal kapitaal in overeenstemming met het Wetboek van vennootschappen. Over het algemeen omvat het fiscaal kapitaal het gestorte maatschappelijk kapitaal en, onder bepaalde voorwaarden, de gestorte uitgiftepremies en de bedragen die werden onderschreven bij de uitgifte van winstbewijzen.

Onder bepaalde voorwaarden voorziet de Belgische wet in een verlaging van het tarief van de roerende voorheffing tot 15% met betrekking tot dividenden op aandelen die openbaar zijn aangeboden na 1 januari 1994. De Nieuwe Aandelen zullen genieten van dit verlaagd tarief van de roerende voorheffing. Daarom worden ze uitgegeven samen met VVPR-Strips, de instrumenten die het recht van de houder ervan vertegenwoordigen om dividenden te ontvangen tegen het verlaagde tarief van de roerende voorheffing van 15%. Deze VVPR-Strips worden hieronder in meer detail beschreven onder “VVPR-Strips”.

Een Belgische roerende voorheffing van 10% wordt in principe geheven op inkoop- en liquidatiebonussen die worden uitgekeerd door de Vennootschap bij de inkoop van haar eigen aandelen of bij haar vereffening. De grondslag voor de roerende voorheffing is gelijk aan het bedrag dat wordt uitgekeerd op en boven het (pro rata-gedeelte van het) fiscaal kapitaal. Er is geen roerende voorheffing verschuldigd voor de inkoop van eigen aandelen via Euronext Brussels of via een andere gelijkaardige gereguleerde effectenbeurs.

Het Belgisch fiscaal recht voorziet in enkele vrijstellingen van de Belgische roerende voorheffing op dividenden van Belgische oorsprong. Indien er geen vrijstelling beschikbaar is onder de Belgische wetgeving, kan de Belgische roerende voorheffing mogelijk worden verlaagd voor niet-rijksinwoner-beleggers overeenkomstig het bilaterale belastingverdrag dat is gesloten tussen België en de woonplaatsstaat van de belegger.

### ***Rijksinwoners-natuurlijke personen***

Voor rijksinwoners-natuurlijke personen die de aandelen houden als privé-belegging is de roerende voorheffing op dividenden bevrijdend. Het dividendinkomen moet niet worden aangegeven in de aangifte voor de personenbelasting van de belegger.

Indien dergelijke belegger ervoor kiest om een dergelijk dividendinkomen aan te geven in zijn aangifte voor de personenbelasting, zal dit dividendinkomen in principe niet worden onderworpen aan de gewone progressieve tarieven van de personenbelasting, maar wordt het afzonderlijk belast aan tarieven gelijk aan de roerende voorheffing vermeerderd met lokale belastingen (die in regel variëren van 0% tot 10% van de inkomstenbelasting verschuldigd door de belegger). Indien deze belastingschuld echter meer bedraagt dan de belasting die zou zijn verschuldigd als de dividenden en de andere aangegeven inkomsten onderworpen zouden zijn aan de gewone progressieve tarieven voor de inkomstenbelasting (plus lokale belastingen), zal in de plaats daarvan het progressieve tarief worden toegepast. In beide gevallen zal de aan de bron geheven inkomstenbelasting verrekenbaar zijn met de definitief verschuldigde inkomstenbelasting van de belegger en terugbetaalbaar zijn (voor bedragen van meer dan €2,50) in de mate dat dat bedrag de definitief verschuldigde inkomstenbelasting van de belegger overschrijdt. Om in aanmerking te komen voor deze verrekening en terugbetaling mag de dividenduitkering geen aanleiding geven tot een waardevermindering van of minderwaarde op de aandelen. Deze voorwaarde is niet van toepassing als de belegger aantoont dat hij of zij de volle wettelijke eigendom van de aandelen bezat gedurende een ononderbroken periode van 12 maanden voorafgaand aan de toekenning van de dividenden.

Voor rijksinwoners-natuurlijke personen die de aandelen houden voor professionele doeleinden, moeten de dividenden worden aangegeven in de aangifte voor de personenbelasting van de belegger en zijn ze belastbaar aan de progressieve tarieven van de personenbelasting vermeerderd met lokale belastingen. De roerende voorheffing zal verrekenbaar zijn met de definitief verschuldigde inkomstenbelasting van de belegger en is terugbetaalbaar in de mate dat de ingehouden roerende voorheffing de door de belegger definitief verschuldigde inkomstenbelasting overschrijdt en hoger is dan €2,50, en onder twee voorwaarden (die zowel gelden voor de verrekening als de terugbetaling): (i) de belegger moet de volle eigendom hebben van de aandelen op het moment van de betaling of de toekenning van de dividenden; en (ii) de dividenduitkering mag geen aanleiding geven tot een waardevermindering van of een minderwaarde op de aandelen. De tweede voorwaarde is niet van toepassing als de belegger kan aantonen dat hij of zij de volle wettelijke eigendom van de aandelen bezat gedurende een ononderbroken periode van 12 maanden voorafgaand aan de toekenning van de dividenden.

### ***Rijksinwoners-vennootschappen***

Voor rijksinwoners-vennootschappen zal het brutodividendinkomen (met inbegrip van de geheven roerende voorheffing) over het algemeen worden belast aan het tarief van de Belgische vennootschapsbelasting voor rijksinwoners van 33,99%, tenzij de vennootschap recht heeft op toepassing van de verlaagde tarieven voor de vennootschapsbelasting.

De roerende voorheffing kan, in principe, worden verrekend met de definitief verschuldigde vennootschapsbelasting van de belegger en is terugbetaalbaar in de mate dat de roerende voorheffing de definitief verschuldigde vennootschapsbelasting van de belegger overschrijdt en meer bedraagt dan €2,50, onder de volgende twee voorwaarden (die zowel voor de verrekening als voor de terugbetaling gelden):

- (i) de belegger moet de volle eigendom hebben van de aandelen op het moment van de betaling of de toekenning van de dividenden; en
- (ii) de dividenduitkering mag geen aanleiding geven tot een waardevermindering van of een minderwaarde op de aandelen.

De tweede voorwaarde is niet van toepassing als de belegger kan aantonen dat hij of zij de volle wettelijke eigendom van de aandelen bezat gedurende een ononderbroken periode van 12 maanden voorafgaand aan de toekenning van de dividenden of als de aandelen gedurende die periode nooit hebben toebehoord aan een belastingbetaler die geen rijksinwoner-vennootschap was of die geen niet-rijksinwoner-vennootschap was die de aandelen ononderbroken aanhield via een vaste inrichting in België.

Er zal geen roerende voorheffing verschuldigd zijn over dividenden betaald aan een rijksinwoner-vennootschap op voorwaarde dat die rijksinwoner-vennootschap op het moment van de uitkering van het dividend ten minste 10% bezat van het maatschappelijk kapitaal van de Vennootschap gedurende een ononderbroken periode van ten minste één jaar en op voorwaarde dat de rijksinwoner-vennootschap de

Vennootschap of de uitbetalende instantie een attest bezorgt van haar status als rijksinwoner-vennootschap en van het feit dat zij voor een ononderbroken periode van ten minste een jaar 10% van de aandelen in haar bezit had. Voor de beleggers die gedurende minder dan één jaar een aandelenparticipatie bezitten van ten minste 10% van het maatschappelijk kapitaal van de Vennootschap, zal de Vennootschap de roerende voorheffing innen, maar die niet overdragen aan de Belgische Schatkist, op voorwaarde dat de belegger een attest bezorgt van:

- (i) zijn status als rijksinwoner;
- (ii) de datum waarop hij zijn aandelenparticipatie verwierf;
- (iii) zijn verbintenis om de aandelen ten minste één jaar aan te houden en de Vennootschap onmiddellijk te verwittigen wanneer de vereiste periode van één jaar is vervuld; en
- (iv) zijn verbintenis om de Vennootschap onmiddellijk te verwittigen indien zijn aandelenparticipatie vóór het einde van die periode van één jaar tot onder die drempel daalt.

Zodra de belegger de aandelenparticipatie van ten minste 10% van het kapitaal van de Vennootschap gedurende één jaar in zijn bezit heeft, krijgt hij het bedrag van de voorlopig geïnde roerende voorheffing terug.

Een rijksinwoner-vennootschap mag 95% van de ontvangen brutodividenden aftrekken van zijn belastbaar inkomen onder het regime van de Definitief Belaste Inkomsten (DBI). De toepassing van het DBI-regime is onderworpen aan de volgende voorwaarden, die moeten zijn vervuld op de datum van de toekenning of betaling van de dividenden:

- (i) de aandelenparticipatie heeft een acquisitiewaarde van ten minste €2.500.000 of vertegenwoordigt ten minste 10% van het kapitaal van de Vennootschap;
- (ii) de aandelen werden of zullen in volle wettelijke eigendom worden gehouden gedurende een ononderbroken periode van ten minste één jaar;
- (iii) de aandelen komen in aanmerking als financiële vaste activa onder Belgian GAAP; en
- (iv) de Vennootschap is onderworpen aan het gewone regime van de Belgische vennootschapsbelasting en valt niet onder het toepassingsgebied van één van de uitzonderingen van artikel 203 van het Wetboek van Inkomstenbelasting (de “Belastbaarheidsvoorwaarde”) (samen de “DBI-Voorwaarden”).

Vanaf aanslagjaar 2010 is de eerste voorwaarde ook van toepassing op dividenden die worden ontvangen door kredietinstellingen, verzekeringsondernemingen en beursvennootschappen.

### ***Rijksinwoners-rechtspersonen***

Voor rijksinwoners-rechtspersonen vormt de geïnde Belgische roerende voorheffing gewoonlijk een bevestigende belasting.

### ***Niet-rijksinwoners***

Voor natuurlijke personen, vennootschappen of andere rechtspersonen die geen ingezetenen zijn van België en geen aandelen houden via een vaste inrichting of vaste basis in België, wordt gewoonlijk een roerende voorheffing geïnd aan het tarief van 25%, of 15% als ze ook VVPR-Strips in hun bezit hebben (zie hierna onder “17.4 Belastingstelsel in België — VVPR-Strips”), behoudens in het geval van mogelijke vrijstellingen die beschikbaar zouden zijn onder de toepasselijke bepalingen van een belastingverdrag. Deze voorheffing is dan de enige belasting die in België op de dividenden moet worden betaald.

België heeft belastingverdragen afgesloten met meer dan 80 landen, waarbij het tarief van de roerende voorheffing op dividenden wordt verlaagd tot 15%, 10%, 5% of 0% voor de ingezetenen van die landen, afhankelijk van voorwaarden met betrekking tot de grootte van de aandelenparticipatie en de identiteit van de aandeelhouder, alsook van bepaalde identificatieformaliteiten. Dergelijke vermindering kan worden verkregen hetzij onmiddellijk bij de bron, hetzij via terugbetaling van de belastingen die teveel werden ingehouden in vergelijking met het tarief opgenomen in het toepasselijke belastingverdrag.

Potentiële beleggers die niet-rijksinwoner zijn, dienen hun eigen belastingadviseurs te raadplegen om te bepalen of ze in aanmerking komen voor een verlaging of vrijstelling van de Belgische roerende voorheffing bij betaling of toekenning van dividenden, en over de procedurevereisten om een dergelijke verlaging of vrijstelling te verkrijgen.

Indien de door een niet-rijksinwoner-belegger aangehouden aandelen verband houden met een vaste basis of vaste inrichting in België, moeten de dividenden worden aangegeven in de belastingaangifte van de belegger voor (in voorkomend geval) personenbelasting of vennootschapsbelasting voor niet-rijksinwoners en zullen zij worden onderworpen aan de personenbelasting of vennootschapsbelasting voor niet-rijksinwoners. De Belgische roerende voorheffing kan, in principe, worden verrekend met de definitief verschuldigde personenbelasting of vennootschapsbelasting voor niet-rijksinwoners van dergelijke belegger en is terugbetaalbaar in de mate dat de roerende voorheffing de definitief verschuldigde inkomstenbelasting van de belegger overschrijdt en ten minste €2,50 bedraagt, onder de volgende voorwaarden (die zowel voor verrekening als voor terugbetaling gelden):

- (i) de belegger heeft de volle eigendom van de aandelen op het moment van de betaalbaarstelling of de toekenning van de dividenden; en
- (ii) de dividenduitkering geeft geen aanleiding tot een waardevermindering van of een minderwaarde op de aandelen. De tweede voorwaarde is niet van toepassing als de belegger kan aantonen dat hij of zij de volle wettelijke eigendom van de aandelen bezat gedurende een ononderbroken periode van 12 kalendermaanden voorafgaand aan de toekenning van de dividenden of als de aandelen gedurende die periode nooit hebben toebehoord aan een belastingbetaler die geen rijksinwoner-vennootschap was of die geen niet-rijksinwoner-vennootschap was die de aandelen ononderbroken aanhield via een vaste inrichting in België.

Een niet-rijksinwoner-vennootschap mag tot 95% van het brutodividend aftrekken van haar belastbare winst als er, op datum van de betaalbaarstelling of toekenning van de dividenden, aan de DBI-Voorwaarden is voldaan zoals hierboven uiteengezet.

Bovendien hebben niet-rijksinwoner-ondernemingen die onderworpen zijn aan vennootschapsbelasting of een vergelijkbare belasting zonder te kunnen genieten van een belastingregime dat afwijkt van het toepasselijke gewone belastingregime, die ingezetenen zijn van een Lidstaat van de Europese Unie of een rechtsgebied waarmee België een belastingverdrag heeft gesloten dat in de uitwisseling van informatie tussen de twee staten voorziet op basis van dat belastingverdrag of enig ander verdrag, en die een rechtsvorm hebben zoals beschreven in de bijlage bij de Europese Moeder-Dochterrichtlijn van 23 juli 1990 (90/435/EEG) zoals gewijzigd door Richtlijn 2003/123/EG van 22 december 2003, of een vergelijkbare rechtsvorm in een rechtsgebied waarmee België een belastingverdrag heeft afgesloten, recht op een vrijstelling van de roerende voorheffing indien ze ten minste 10% bezitten van het maatschappelijk kapitaal van de Vennootschap gedurende een ononderbroken periode van ten minste één jaar. Om te kunnen genieten van deze vrijstelling moet de aandeelhouder een attest ondertekenen waarin zijn kwalificerende status van moedervernootschap wordt bevestigd en waarin wordt vermeld dat hij op het moment van de toekenning van de dividenden de kwalificerende aandelenparticipatie in de Vennootschap bezat voor een ononderbroken periode van ten minste één jaar. Dit attest moet te zijner tijd aan de Vennootschap of de uitbetalende instantie worden bezorgd. Voor beleggers die gedurende minder dan één jaar een aandelenparticipatie van ten minste 10% van het maatschappelijk kapitaal van de Vennootschap bezitten op het moment van de toekenning van de dividenden, zal de Vennootschap of de uitbetalende instantie de roerende voorheffing innen, maar niet overdragen aan de Belgische Schatkist, op voorwaarde dat de belegger een attest kan bezorgen van:

- (i) zijn status als kwalificerende moedervernootschap;
- (ii) de datum waarop hij de 10% aandelenparticipatie verwierf;
- (iii) zijn verbintenis om de minimale aandelenparticipatie ten minste één jaar aan te houden en om de Vennootschap onmiddellijk van deze gebeurtenis op de hoogte te brengen; en
- (iv) zijn verbintenis om de Vennootschap onmiddellijk te verwittigen indien zijn aandelenparticipatie vóór het einde van die periode van één jaar tot onder die drempel daalt.

Zodra de belegger de aandelenparticipatie van ten minste 10% van het kapitaal van de Vennootschap gedurende één jaar in zijn bezit heeft, krijgt hij het bedrag van de voorlopig geïnde roerende voorheffing terug.

Onder de Belgische belastingwetgeving is er geen roerende voorheffing verschuldigd op dividenden die worden betaald aan een entiteit die niet-rijksinwoner is en die zich niet inlaat met zakelijke of andere winstbeogende activiteiten en die is vrijgesteld van de inkomstenbelasting in zijn land van woonplaats, op voorwaarde dat deze entiteit niet contractueel verplicht is de dividenden verder uit te keren aan de economische begunstigde van dergelijke dividenden voor wie ze de aandelen aanhoudt (behalve in het



geval van bepaalde kwalificerende economische begunstigten die zelf in aanmerking komen voor een vrijstelling van de roerende voorheffing). De vrijstelling zal enkel worden toegepast als de entiteit die niet-rijksinwoner is een attest ondertekent waarin ze bevestigt dat:

- (i) ze de volle eigenaar is van de aandelen of de aandelen in vruchtgebruik heeft;
- (ii) een niet-rijksinwoner is die zich niet inlaat met zakelijke of andere winstbeogende activiteiten en vrijgesteld is van inkomstenbelasting in haar land van woonplaats; en
- (iii) ze niet verplicht is de dividenden voort uit te keren aan niet-kwalificerende economische begunstigten.

Dit attest moet vervolgens te zijner tijd aan de Vennootschap of de uitbetalende instantie worden bezorgd.

## **17.2 Meerwaarden en minderwaarden**

### ***Rijksinwoners-natuurlijke personen***

Rijksinwoner-natuurlijke personen die aandelen houden als privé-belegging zijn niet onderworpen aan de Belgische inkomstenbelasting op meerwaarden gerealiseerd op de aandelen, op voorwaarde dat de meerwaarden voortvloeien uit een verrichting die kan worden aanzien als een verrichting van normaal beheer van de aandelen. Anderzijds zijn minderwaarden opgelopen op aandelen niet fiscaal aftrekbaar. Dergelijke beleggers kunnen echter onderworpen worden aan een belasting van 33% (vermeerderd met lokale belastingen) indien de meerwaarde voortvloeit uit verrichtingen die de reikwijdte van het normale beheer van iemands privé-vermogen overschrijden. Minderwaarden die voortvloeien uit dergelijke verrichtingen zijn aftrekbaar van het belastbaar inkomen dat wordt ontvangen uit vergelijkbare verrichtingen die worden gerealiseerd tijdens dezelfde belastingperiode of tijdens de vijf daaropvolgende belastingperioden.

Indien op enig tijdstip in de loop van vijf jaar voorafgaand aan de overdracht van de aandelen, de rijksinwoner-natuurlijke persoon rechtstreeks of onrechtstreeks, alleen of met zijn/haar echtgeno(o)t(e) of bepaalde bloedverwanten, een aanzienlijke aandelenparticipatie bezat in de Vennootschap (d.w.z. een aandelenparticipatie van meer dan 25%) en de aandelen worden onmiddellijk of binnen een tijdspanne van 12 maanden overgedragen aan een rechtspersoon waarvan de maatschappelijke zetel, voornaamste inrichting of zetel van werkelijke leiding gelegen is buiten de Europese Economische Ruimte, worden de op de overdracht gerealiseerde meerwaarden onderworpen aan een personenbelasting van 16,5% (vermeerderd met lokale belastingen).

Rijksinwoners-natuurlijke personen die de aandelen houden voor beroepsdoeleinden worden belast aan de gewone progressieve tarieven van de inkomstenbelasting (die gewoonlijk variëren van 25% tot 50%, vermeerderd met lokale belastingen) op meerwaarden gerealiseerd bij vervreemding van de aandelen. Indien de aandelen werden aangehouden gedurende ten minste vijf jaar vóór deze vervreemding, zullen de meerwaarde onderworpen worden aan het verlaagde tarief van 16,5% (vermeerderd met lokale belastingen). Minderwaarden die door een dergelijke belegger op aandelen worden gerealiseerd zijn in principe fiscaal aftrekbaar.

Meerwaarden gerealiseerd door een rijksinwoner-natuurlijke persoon naar aanleiding van de inkoop van eigen aandelen door de Vennootschap of naar aanleiding van de vereffening van de Vennootschap worden belast als dividend (zie hierboven).

### ***Rijksinwoners-vennootschappen en Belgische bijkantoren van niet-rijksinwoners-vennootschappen***

Rijksinwoners-vennootschappen en niet-rijksinwoners-vennootschappen die de aandelen houden via een vaste inrichting of vaste basis in België, worden niet belast in België op de meerwaarden die ze hebben gerealiseerd op de vervreemding van de aandelen, op voorwaarde dat aan de “belastbaarheidsvoorwaarde” met betrekking tot de toepassing van het DBI-regime (zie hoger onder deel “17.1 Belastingstelsel in België — Dividenden — Rijksinwoners-vennootschappen”) is voldaan.

Eventuele minderwaarden die dergelijke beleggers lijden bij de vervreemding van de aandelen zijn niet fiscaal aftrekbaar, behalve minderwaarden opgelopen tengevolge van de volledige vereffening van de Vennootschap tot maximaal het bedrag van het fiscaal kapitaal van de Vennootschap dat werd vertegenwoordigd door deze aandelen.

Meerwaarden gerealiseerd naar aanleiding van de inkoop van eigen aandelen door de Vennootschap of naar aanleiding van de vereffening van de Vennootschap worden in principe belast als dividendinkomen.

### ***Rijksinwoners-rechtspersonen***

Rijksinwoners-rechtspersonen zijn normaal niet onderworpen aan de Belgische belasting op meerwaarden bij vervreemding van de aandelen, maar kunnen onderworpen worden aan de belasting van 16,5% zoals hierboven beschreven, indien ze een aanzienlijke aandelenparticipatie (meer dan 25%) aanhouden in het kapitaal van de Vennootschap (Zie deel “17.2 Belastingstelsel in België — Meerwaarden en minderwaarden — Rijksinwoners-natuurlijke personen”).

Minderwaarden die worden geleden door rijksinwoners-rechtspersonen bij vervreemding van de aandelen zijn over het algemeen niet fiscaal aftrekbaar.

### ***Niet-rijksinwoners***

Meerwaarden die worden gerealiseerd door een niet-rijksinwoner-natuurlijke persoon die de aandelen niet houdt via een vaste basis in België zijn over het algemeen niet onderworpen aan belasting in België. Indien de meerwaarde echter wordt geacht te zijn gerealiseerd buiten het kader van het normale beheer van het privé-vermogen van een natuurlijke persoon, zal de meerwaarde in België worden onderworpen aan een bevrijdende bedrijfsvoorheffing van 30,28%, tenzij de niet-rijksinwoner-natuurlijke persoon recht heeft op een vrijstelling van een dergelijke meerwaardebelasting op basis van een belastingverdrag.

Daarnaast zullen meerwaarden gerealiseerd door een niet-rijksinwoner-natuurlijke persoon naar aanleiding van de rechtstreekse of onrechtstreekse overdracht van de aandelen, buiten de uitoefening van een beroepsactiviteit, aan een rechtspersoon die geen ingezetene is van de Europese Economische Ruimte, in principe belast worden aan een tarief van 16,5%, indien op enig tijdstip in de loop van vijf jaar voorafgaand aan de overdracht, de natuurlijke persoon rechtstreeks of onrechtstreeks, alleen of samen met zijn/haar echtgeno(o)t(e) of bepaalde bloedverwanten, een aanzienlijke aandelenparticipatie (d.w.z. een participatie van meer dan 25%) in de Vennootschap heeft aangehouden, tenzij de niet-rijksinwoner-natuurlijke persoon recht heeft op een vrijstelling van een dergelijke meerwaardebelasting op basis van een belastingverdrag.

Meerwaarden zullen belastbaar zijn aan de gewone progressieve tarieven van de inkomstenbelasting en minderwaarden zullen fiscaal aftrekbaar zijn, indien dergelijke meerwaarden of minderwaarden werden gerealiseerd op de aandelen gehouden door een niet-rijksinwoner-natuurlijke persoon in het kader van een bedrijfsvoering in België via een vaste basis in België.

Meerwaarden gerealiseerd door een niet-rijksinwoner-vennootschap die de aandelen niet heeft verworven in het kader van een bedrijfsvoering in België via een vaste inrichting zijn over het algemeen niet onderworpen aan belasting in België. Meerwaarden gerealiseerd door een niet-rijksinwoner-vennootschap die de aandelen aanhoudt in het kader van een bedrijfsvoering in België via een vaste inrichting zijn in beginsel in België niet onderworpen aan meerwaardebelasting op de vervreemding van aandelen, op voorwaarde dat aan de hoger omschreven “belastbaarheidsvoorwaarde” is voldaan.

Meerwaarden gerealiseerd door aandeelhouders die niet-rijksinwoners zijn, naar aanleiding van de inkoop van eigen aandelen door de Vennootschap of naar aanleiding van de vereffening van de Vennootschap zijn in beginsel belastbaar als dividend.

### **17.3 Taks op beursverrichtingen**

De aankoop en verkoop of enige andere verwerving of overdracht in België, via een “professionele tussenpersoon” (wat steeds het geval zal zijn voor gedematerialiseerde aandelen), van bestaande aandelen van de Vennootschap (secundaire markt) zijn onderhevig aan een taks op beursverrichtingen aan een tarief van 0,17%, met een maximum van €500 per transactie en per partij, die wordt geïnd door de professionele tussenpersoon in naam van beide betrokken partijen.

Deze taks is niet verschuldigd door de volgende vrijgestelde personen die handelen voor eigen rekening:

- (i) professionele tussenpersonen zoals beschreven in artikels 2, 9° en 10° van de Wet van 2 augustus 2002 betreffende het toezicht op de financiële sector en de financiële diensten;
- (ii) verzekeringsondernemingen zoals beschreven in artikel 2, §1 van de Wet van 9 juli 1975 betreffende de controle der verzekeringsondernemingen;
- (iii) pensioenfondsen zoals beschreven in artikel 2, 1° van de Wet van 27 oktober 2006 betreffende het toezicht op de instellingen voor bedrijfspensioenvoorzieningen;

- (iv) instellingen voor collectieve belegging; en
- (v) niet-rijksinwoners (bij voorlegging van een attest dat bewijst dat hij of zij geen rijksinwoner van België is).

De inschrijving op Nieuwe Aandelen geeft geen aanleiding tot een taks op beursverrichtingen. De Overtoegewezen Aandelen zullen met voorrang worden toegewezen aan beleggers die zijn vrijgesteld van de taks op beursverrichtingen.

#### **17.4 VVPR-Strips**

De Nieuwe Aandelen voldoen aan de voorwaarden krachtens dewelke aandelen recht hebben op het verlaagd tarief van de roerende voorheffing van 15% (in plaats van 25%). Het recht op deze verlaagde voorheffing zal worden vertegenwoordigd door VVPR-Strips die worden uitgegeven samen met de Nieuwe Aandelen. De Overtoegewezen Aandelen die vallen onder de Overtoewijzingsoptie zullen echter geen afzonderlijke VVPR Strip hebben. De Vennootschap en de Joint Global Coordinators zullen redelijke inspanningen leveren om te verzekeren dat de aandelen met VVPR Strip worden afgeleverd aan Particuliere Beleggers en aan beleggers die onderworpen zijn aan de Belgische rechtspersonenbelasting, in deze volgorde van voorrang. Hier kan echter geen zekerheid over worden gegeven. Indien het totale aantal aandelen dat aan Particuliere Beleggers wordt toegewezen, het totale aantal beschikbare VVPR-Strips overschrijdt, dan worden de VVPR-Strips pro rata over de Particuliere Beleggers verdeeld.

De coupons die het recht van de houder ervan vertegenwoordigen om dividenden te ontvangen aan het gewone tarief van de roerende voorheffing, zijn aan elk aandeel gehecht. Daarnaast worden sommige aandelen vergezeld van een tweede blad coupons (in gedematerialiseerde vorm) die de houder ervan het recht geven te genieten van het verlaagd tarief van de roerende voorheffing van 15%. De coupons op het tweede blad moeten dezelfde opeenvolgende nummers dragen als die op de gewone coupon en moeten de woorden “Strip-PR” in het Frans, of “Strip-VV” in het Nederlands dragen (samen “VVPR-Strips”). De VVPR-Strips zullen worden genoteerd op Euronext Brussels en kunnen afzonderlijk worden verhandeld. Ze worden aangeboden als deel van het Aanbod. Het verlaagde tarief van roerende voorheffing van 15% kan worden verkregen bij voorlegging van beide coupons met hetzelfde nummer aan de Vennootschap of de uitbetalende instantie, binnen drie jaar vanaf 1 januari van het jaar waarin de dividenden werden toegekend.

Belgische rijksinwoners-natuurlijke personen en Belgische niet-rijksinwoners-natuurlijke personen die de VVPR-Strips aanhouden als privé-belegging zijn niet onderworpen aan de Belgische belasting op meerwaarden bij de vervreemding van de VVPR-Strips, en minderwaarden als gevolg van deze vervreemding zijn evenmin fiscaal aftrekbaar. Belgische rijksinwoners-natuurlijke personen en Belgische niet-rijksinwoners-natuurlijke personen kunnen echter aan Belgische inkomstenbelasting worden onderworpen, indien de meerwaarde werd gerealiseerd buiten de reikwijdte van het normale beheer van iemands privé-vermogen. Voor Belgische rijksinwoners bedraagt de belasting 33% (vermeerderd met lokale belastingen). Niet-rijksinwoners worden onderworpen aan een bevrijdende bedrijfsvoorheffing aan een tarief van 30,28%, behoudens enige vrijstelling die beschikbaar zou zijn onder toepasselijke bepalingen van een belastingverdrag. Minderwaarden gerealiseerd naar aanleiding van verrichtingen die het normale beheer van het privé-vermogen te buiten gaan, zijn, in beginsel, aftrekbaar van inkomsten ontvangen naar aanleiding van vergelijkbare verrichtingen gedurende vijf opeenvolgende belastingperiodes.

Meerwaarden gerealiseerd op VVPR-Strips door Belgische rijksinwoners-natuurlijke personen die de aandelen houden voor beroepsdoeleinden, of door Belgische rijksinwoners-vennootschappen of door niet-rijksinwoners-beleggers die de VVPR-Strips aanhouden in het kader van een bedrijfsvoering in België via een Belgische vaste basis of vaste inrichting, zijn belastbaar als gewoon inkomen, en minderwaarden op VVPR-Strips zijn in principe fiscaal aftrekbaar.

Rechtspersonen die onderworpen zijn aan de Belgische rechtspersonenbelasting zijn niet onderworpen aan de Belgische belasting op meerwaarden bij de vervreemding van de VVPR-Strips, en minderwaarden als gevolg van deze vervreemding zijn evenmin fiscaal aftrekbaar.

De regels met betrekking tot de taks op beursverrichtingen zijn van gelijke toepassing op de VVPR-Strips.

*Kennisgeving aan beleggers die niet in België verblijven*

Hierna volgt een beschrijving van bepaalde belangrijke gevolgen van de federale inkomstenbelasting in de Verenigde Staten die relevant kunnen zijn met betrekking tot de verwerving, de eigendom en de vervreemding van de aandelen en VVPR-Strips. Deze beschrijving behandelt uitsluitend de overwegingen inzake de federale inkomstenbelasting in de VS voor houders die oorspronkelijke kopers zijn van de aandelen in het internationale aanbod en die dergelijke aandelen houden als vermogensbestanddelen. Deze beschrijving tracht niet alle wezenlijke belastinggevolgen van de eigendom van de aandelen en VVPR-Strips weer te geven en behandelt geen aspecten van de Amerikaanse federale inkomstenbelasting die van toepassing kunnen zijn op beleggers die onderworpen zijn aan bijzondere belastingregels, zoals:

- een handelaar in effecten;
- een *trader* in effecten die ervoor kiest een *mark-to-market*-boekhoudmethode (herwaarderingsprocedure) toe te passen;
- een *partnership* of een andere entiteit die als *partnership* wordt behandeld voor doeleinden van de Amerikaanse inkomstenbelasting;
- een van belastingen vrijgestelde organisatie;
- een individuele pensioenrekening of andere rekening met uitgestelde belastingen;
- een bank, financiële instelling of verzekeringsonderneming;
- een *real estate investment trust* (beleggingstrust voor vastgoed), een gereguleerde beleggingsonderneming of een effectiseringsonderneming (*grantor trust*);
- een persoon die in aanmerking komt voor een alternatieve minimumbelasting;
- een persoon die feitelijk (*actually*) of verondersteld (*constructively*) 10% of meer van de stemrechtverlende aandelen van de Vennootschap bezit;
- een persoon die de aandelen ontvangt als vergoeding voor geleverde diensten;
- bepaalde Amerikaanse *expatriates*;
- een persoon die aandelen houdt als onderdeel van een dubbele optie transactie (*straddle*) of een indekking (*hedging*), conversie of andere geïntegreerde transactie;
- een persoon wiens functionele valuta niet de Amerikaanse dollar is; of
- een onderneming met dubbele vestiging.

Daarnaast behandelt deze beschrijving niet de Amerikaanse federale belastingen op vermogensnalatenschap en schenkingen, noch de gevolgen van lokale belastingen of de belastingen in afzonderlijke staten op de verwerving, de eigendom of de vervreemding van de aandelen en VVPR-Strips.

Deze beschrijving is gebaseerd op de *Internal Revenue Code* (belastingwet) van 1986, zoals gewijzigd (de “Code”), de wetsgeschiedenis, de op de Code gebaseerde bestaande en voorgestelde regels, gepubliceerde rulings en gerechtelijke uitspraken, en op het bestaande inkomstenbelastingverdrag tussen de Verenigde Staten en België (het “Belgisch-Amerikaanse Verdrag”), telkens zoals van kracht op de datum van dit Prospectus, en die allen onderhevig kunnen zijn aan wijzigingen (of veranderingen in de interpretatie), mogelijk met terugwerkende kracht.

De Vennootschap is van mening dat de Vennootschap geen passieve buitenlandse beleggingsonderneming (*passive foreign investment company* — “PFIC”) is voor doeleinden van de Amerikaanse federale inkomstenbelasting. De status van de Vennootschap als een PFIC moet jaarlijks worden bepaald en kan dan ook wijzigen als gevolg van, onder andere, wijzigingen in de inkomsten, de activiteiten of de activa van de Vennootschap en de marktwaarde van de aandelen. Indien de Vennootschap in een bepaald belastingjaar een PFIC zou worden, is het mogelijk dat hieruit ernstige nadelige gevolgen voortvloeien voor Amerikaanse beleggers (ongeacht of de Vennootschap daarna een PFIC blijft).

Zoals hier gebruikt, betekent een “Amerikaanse belegger” een uiteindelijk gerechtigde van de aandelen of VVPR-Strips, die voor de Amerikaanse inkomstenbelasting (i) een staatsburger of inwoner is van de Verenigde Staten, (ii) een vennootschap is die opgericht of georganiseerd is onder het recht van de Verenigde Staten of een van zijn politieke onderverdelingen, (iii) een vermogen is waarvan het inkomen

onderworpen is aan de Amerikaanse federale inkomstenbelasting ongeacht de bron, of (iv) een *trust* is die onder het eerstelijns toezicht staat van een Amerikaanse rechtbank en wordt gecontroleerd door één of meer personen uit de VS of die ervoor heeft gekozen voor de Amerikaanse inkomstenbelasting te worden behandeld als een binnenlandse Amerikaanse *trust*.

De behandeling waaraan een vennoot in een *partnership* die aandelen of VVPR-Strips houdt wordt onderworpen door de Amerikaanse inkomstenbelasting hangt af van de status van de vennoot en de activiteiten van het *partnership*. *Partnerships* dienen hun belastingadviseur te raadplegen met betrekking tot de gevolgen van de Amerikaanse inkomstenbelasting voor hun vennoten, bij de verwerving, de eigendom en de vervreemding van de aandelen of VVPR-Strips.

**OM TE VOLDOEN AAN *TREASURY DEPARTMENT CIRCULAR 230* (CIRCULAIRE 230 VAN HET MINISTERIE VAN FINANCIËN), WORDEN BELEGGERS HIERBIJ IN KENNIS GESTELD DAT: (A) DE BESPREKING VAN DE AMERIKAANSE FEDERALE BELASTINGASPECTEN IN DIT PROSPECTUS NIET BEDOELD OF GESCHREVEN IS OM EROP TE VERTROUWEN, EN DUS OOK NIET KAN WORDEN GEBRUIKT DOOR EEN BELEGGER OM EEN BOETE VAN DE AMERIKAANSE FEDERALE BELASTINGEN TE ONTLOPEN; (B) DEZE BESPREKING HIERIN IS OPGENOMEN IN VERBAND MET DE PROMOTIE OF DE MARKETING VAN DE AANDELEN; EN (C) ELKE BELEGGER ADVIES DIEN T IN TE WINNEN BIJ EEN ONAFHANKELIJKE BELASTINGADVISEUR INZAKE DE BELASTINGGEVOLGEN MET BETREKKING TOT ZIJN EIGEN SPECIFIEKE SITUATIE DIE VOORTVLOEIEN UIT EEN BELEGGING IN DE AANDELEN EN DE VVPR-STRIPS ONDER DE WETTEN VAN BELGIË, DE VERENIGDE STATEN EN DIENS JURISDICTIES, EN ENIGE ANDERE JURISDICTIES WAAR DE BELEGGER AAN BELASTINGEN ONDERWORPEN KAN ZIJN.**

### *Dividenden*

Onder voorbehoud van de bespreking hieronder van “Passieve buitenlandse beleggingsonderneming” zullen Amerikaanse beleggers het brutobedrag van eventuele contanten of de reële marktwaarde van eventuele vermogensbestanddelen die uitgekeerd worden door de Vennootschap (vóór aftrek van de eventuele Belgische roerende voorheffing) met betrekking tot de aandelen, met inbegrip van een pro rata inkoop van haar aandelen voor zover een dergelijke uitkering wordt betaald uit de huidige of gereserveerde inkomsten en winsten van de Vennootschap (zoals bepaald voor doeleinden van de Amerikaanse federale inkomstenbelasting), in hun bruto-inkomen moeten aangeven als buitenlandse dividendinkomsten, wanneer die ontvangen zijn of geacht worden te zijn ontvangen door Amerikaanse beleggers. De Vennootschap heeft echter niet de intentie de inkomsten en winsten te berekenen (of de Amerikaanse beleggers de nodige informatie te verstrekken om de inkomsten en winsten te berekenen) overeenkomstig de Amerikaanse federale inkomstenbelastinggrondslagen. De Amerikaanse beleggers dienen hun belastingadviseur te raadplegen met betrekking tot de kwalificatie van enige uitkering.

De dividenden komen niet in aanmerking voor de deelnemingsvrijstelling (*dividends received deduction*) die wordt verleend aan Amerikaanse vennootschappen-beleggers met betrekking tot dividenden ontvangen van andere Amerikaanse vennootschappen. Afhankelijk of de voorwaarden met betrekking tot het aanhouden van de aandelen gedurende een bepaalde periode en andere beperkingen worden vervuld, zal het in belastingjaren dollar-bedrag aan ontvangen dividenden op aandelen, ontvangen in inkomstenjaren die aanvangen vóór 1 januari 2011, door Amerikaanse beleggers die geen vennootschappen zijn worden onderworpen aan een belasting tegen een maximum van 15% in zover de dividenden zijn te beschouwen als “gekwalificeerde dividenden” (“*qualified dividends*”). Dividenden die worden uitbetaald op de aandelen zullen als gekwalificeerde dividenden worden behandeld op voorwaarde dat de Vennootschap in het jaar vóór het jaar waarin de dividenden werden betaald en in het jaar waarin de dividenden worden betaald geen PFIC was of is.

Indien de Vennootschap een dividend uitbetaalt in een andere valuta dan Amerikaanse dollar, moet dat dividend worden aangegeven in het bruto-inkomen van de Amerikaanse belegger voor een bedrag dat de waarde in Amerikaanse dollar weerspiegelt op de dag van ontvangst, bepaald tegen de contante wisselkoers tussen de buitenlandse valuta en de Amerikaanse dollar op de dag waarop deze dividenduitkering moet worden opgenomen in het inkomen van de Amerikaanse belegger, ongeacht of de betaling in werkelijkheid op dat moment al dan niet wordt omgezet in Amerikaanse dollar. Amerikaanse beleggers zullen een belastinggrondslag hebben in de ontvangen valuta gelijk aan het bedrag in Amerikaanse dollar opgenomen in de ontvangen inkomsten. De eventuele winst of het eventuele verlies als gevolg van de wisselkoersschommelingen in de periode tussen de datum waarop de dividendbetaling



moet worden opgenomen en de datum waarop deze betaling wordt omgezet in Amerikaanse dollar, wordt gewoonlijk behandeld als gewone winst of verlies uit Amerikaanse bron.

De dividenden zullen voor de verrekening in de Verenigde Staten van de buitenlandse bronbelasting worden behandeld als buitenlands inkomen. De limiet voor de verrekening van in aanmerking komende buitenlandse belastingen wordt afzonderlijk berekend naargelang de specifieke inkomensklasse. Voor dit doel zullen dividenden over het algemeen beschouwd worden als “passieve categorie inkomsten” of “algemene categorie inkomsten” afhankelijk van het statuut van de Amerikaanse belegger.

Amerikaanse beleggers die niet zijn vrijgesteld van de Belgische roerende voorheffing maar die in aanmerking komen voor de voordelen onder het Belgisch-Amerikaanse Verdrag, kunnen een verlaagd tarief van de Belgische roerende voorheffing van 15% aanvragen en zouden, zoals hierboven wordt besproken (zie “17 Belastingstelsel in België”), een terugbetaling moeten kunnen vragen van de Belgische roerende voorheffing die boven dat tarief werd ingehouden. Onder voorbehoud van de algemeen toepasselijke limieten voor de verrekening van de buitenlandse bronbelasting, kan een Amerikaanse belegger een aftrek of een belastingkrediet aanvragen voor de Belgische belasting die wordt ingehouden tegen een tarief dat niet hoger is dan het tarief dat vastgelegd is in het Belgisch-Amerikaanse Verdrag. Elke Amerikaanse belegger dient zijn eigen belastingadviseur te raadplegen om te achterhalen of hij in aanmerking komt voor de voordelen onder het Belgisch-Amerikaanse Verdrag en of hij volgens zijn eigen specifieke situatie in aanmerking komt voor een belastingkrediet. Indien de dividenden van de Vennootschap in aanmerking komen als dividendinkomen, kunnen niet-vennootschappen Amerikaanse beleggers bij het berekenen van de limieten voor het buitenlandse belastingkrediet rekening houden met het brutobedrag van het dividend, vermenigvuldigd met een breuk waarvan de teller bestaat uit het speciale verlaagde tarief dat hierboven wordt beschreven, en de noemer uit het hoogste normale inkomenstarief. Of deze gedeeltelijke uitsluiting een invloed zal hebben op de mogelijkheid van de Amerikaanse belegger om een beroep te doen op het belastingkrediet voor het volledige bedrag van de Belgische bronbelasting, zal afhangen van de specifieke omstandigheden van die Amerikaanse belegger. Elke niet-vennootschap Amerikaanse belegger dient zijn eigen belastingadviseur te raadplegen om te achterhalen welke gevolgen de ontvangst van een in aanmerking komend dividend zal hebben op de limieten voor de verrekening van het belastingkrediet. Belastingen die worden geheven op beursverrichtingen en op de materiële levering van aandelen aan toonder zijn niet verrekenbaar. De belastbare grondslag met betrekking tot de aandelen van een Amerikaanse belegger zal echter wel het bedrag bevatten van eventueel betaalde Belgische belastingen inzake beursverrichtingen die zijn betaald door deze Amerikaanse belegger.

### ***Meerwaarden***

Onder voorbehoud van de onderstaande bespreking in “Passieve buitenlandse beleggingsonderneming” zal een Amerikaanse belegger bij de verkoop of andere vervreemding van aandelen winst of verlies realiseren voor doeleinden van de Amerikaanse inkomstenbelasting voor een bedrag dat gelijk is aan het verschil tussen de waarde van het gerealiseerde bedrag in Amerikaanse dollar en de gewijzigde belastbare basis van deze aandelen of VVPR-Strips (uitgedrukt in Amerikaanse dollar). Over het algemeen zal een dergelijke winst of verlies worden beschouwd als meerwaarde of minderwaarde, als langetermijnmeerwaarde of — minderwaarde indien de Amerikaanse belegger de aandelen of VVPR-Strips langer dan één jaar in zijn bezit heeft, en als winst of verlies uit bronnen binnen de Verenigde Staten voor doeleinden van de limieten voor de verrekening van de buitenlandse bronbelasting. Voor niet-vennootschappen Amerikaanse beleggers zal het tarief van de Amerikaanse inkomstenbelasting dat wordt toegepast op netto langetermijnmeerwaarden thans niet hoger zijn dan 15%. De aftrekbaarheid van minderwaarden is onderworpen aan aanzienlijke beperkingen. Amerikaanse beleggers zullen normaal een belastbare grondslag hebben met betrekking tot de aandelen die overeenstemt met hun aankoopprijs (met inbegrip van eventueel door de Amerikaanse belegger betaalde Belgische belastingen inzake beursverrichtingen). Amerikaanse beleggers die in het Aanbod VVPR-Strips krijgen toegewezen moeten de aankoopprijs (bepaald in Amerikaanse dollars) opsplitsen tussen de aandelen en de VVPR-Strips, gelet op hun respectievelijke marktwaarde op de datum van aankoop, om de belastbare grondslag met betrekking tot de aandelen en VVPR-Strips te bepalen voor de Amerikaanse federale inkomstenbelasting.

Met betrekking tot de verkoop of ruil van aandelen of VVPR-Strips in ruil voor valuta andere dan Amerikaanse dollar zal het gerealiseerde bedrag over het algemeen de waarde in Amerikaanse dollar van de ontvangen betaling zijn, tegen de wisselkoers bepaald op: (i) de datum van afwikkeling in het geval van een Amerikaanse “op kasbasis” (“*cash basis*”) belegger of in het geval van een Amerikaanse belegger die opteert voor een “periode toerekening” (“*accrual basis*”) en (ii) de datum de Amerikaanse belegger er

over kan beschikken in het geval van een Amerikaanse belegger die niet opteert voor een “*accrual basis*”. Een “*accrual basis*” Amerikaanse belegger die er niet voor opteert om het gerealiseerde bedrag te bepalen door gebruik te maken van de wisselkoers op de datum van afwikkeling, zal een winst of verlies realiseren (gewoonlijk behandeld als gewone inkomsten of verlies van Amerikaanse bron) gelijk aan het eventuele verschil tussen de waarde van het ontvangen bedrag in Amerikaanse dollars op basis van de wisselkoers van kracht op de datum van verkoop of andere vervreemding en de datum van afwikkeling. Een Amerikaanse belegger zal een belastinggrondslag in de ontvangen buitenlandse valuta hebben die gelijk is aan de waarde van de ontvangen valuta uitgedrukt in Amerikaanse dollar, berekend op de afwikkelingsdatum. Een eventuele winst of verlies uit de latere omwisseling van de buitenlandse valuta in Amerikaanse dollars voor een verschillend bedrag zal gewoonlijk worden behandeld als gewone winst of verlies uit bronnen binnen de Verenigde Staten. Indien deze buitenlandse valuta echter worden omgewisseld tegen Amerikaanse dollars op de datum van ontvangst door de Amerikaanse belegger, moet een “*cash basis*” Amerikaanse belegger of een “*accrual basis*” Amerikaanse belegger die hiervoor opteert geen winst of verlies erkennen op de winst of verlies gemaakt op dergelijke omzetting.

### ***Passieve buitenlandse beleggingsonderneming (PFIC)***

De Vennootschap meent dat ze momenteel niet kwalificeert als een PFIC voor de doeleinden van de Amerikaanse federale inkomstenbelastingen, hoewel de Vennootschap waarschijnlijk kwalificeerde als een PFIC tijdens 2008. Evenwel, aangezien de vaststelling of de Vennootschap al dan niet kwalificeert als een PFIC jaarlijks moet worden bepaald en afhankelijk is van de aard van de inkomsten van de Vennootschap, de samenstelling en de gemiddelde kwartaalwaarde van de activa van de Vennootschap en de beurskoers, is er geen zekerheid dat de Vennootschap niet als een PFIC zal kwalificeren in het lopende of in volgende aanslagjaren. Indien de Vennootschap zou kwalificeren als een PFIC, zouden Amerikaanse beleggers die geen vennootschappen zijn ontvangen dividenden niet kunnen behandelen als inkomsten uit gekwalificeerde dividenden die belastbaar zijn tegen een verlaagd tarief en zouden Amerikaanse beleggers onderworpen kunnen worden aan bepaalde negatieve Amerikaanse belastinggevolgen die hieronder worden samengevat. Een niet-Amerikaanse vennootschap is een PFIC in een aanslagjaar waarin, rekening houdend met de inkomsten en activa van bepaalde dochterondernemingen, ofwel (i) ten minste 75% van haar bruto inkomen passief inkomen is of (ii) ten minste 50% van de gemiddelde kwartaalwaarde van haar bruto-activa toe te wijzen is aan activa die passief inkomen produceren of die worden gehouden om passief inkomen te produceren.

Als een vennootschap wordt beschouwd als een PFIC in een jaar waarin een Amerikaanse belegger aandelen van deze vennootschap in bezit heeft, wordt die Amerikaanse belegger onderworpen aan bijkomende belastingen op alle buitengewone uitkeringen die hij ontvangt van de vennootschap en op alle winsten die worden gerealiseerd uit de verkoop of andere vervreemding van de aandelen (ongeacht of de vennootschap al dan niet een PFIC blijft). Een uitkering aan een Amerikaanse belegger wordt als buitengewoon beschouwd wanneer de uitkeringen op de aandelen tijdens een aanslagjaar hoger zijn dan 125% van het gemiddelde ontvangen bedrag in de loop van de drie voorafgaande jaren (of, indien dat korter is, de periode waarin de Amerikaanse belegger de aandelen in zijn bezit had). Om de belasting op buitengewone uitkeringen of winsten te berekenen, (i) wordt de buitengewone uitkering of winst proportioneel toegewezen over de periode waarin een Amerikaanse belegger de aandelen in bezit had, (ii) wordt het bedrag dat toegewezen wordt aan het huidige aanslagjaar en elk jaar voordat de vennootschap een PFIC werd, belast als gewoon inkomen in het huidige jaar en (iii) wordt het bedrag dat wordt toegewezen aan andere aanslagjaren belast aan het hoogste toepasselijke marginaal tarief dat van kracht was voor elk jaar en wordt er een interestvergoeding opgelegd om het vermeende voordeel terug te winnen van de uitgestelde betaling van de belasting die van toepassing is op elk jaar.

Als de Vennootschap een PFIC zou zijn, zou een Amerikaanse belegger sommige van de hierboven beschreven belastinggevolgen mogelijk kunnen vermijden door ervoor te kiezen de aandelen jaarlijks te herwaarderen. Een Amerikaanse belegger kan er enkel voor kiezen de aandelen te herwaarderen als de aandelen herwaardeerbare effecten zijn. De aandelen zullen herwaardeerbare effecten zijn als ze gedurende ten minste 15 dagen per kalenderkwartaal verhandeld worden (behalve in “*de minimis*”-hoeveelheden) op een erkende effectenbeurs. Omdat de aandelen zullen worden verhandeld op Euronext, meent de Vennootschap dat de aandelen herwaardeerbare effecten zijn, maar iedere Amerikaanse belegger moet zijn eigen belastingadviseur raadplegen of een “*markt-to-market*” (herwaardering) keuze beschikbaar of gewenst is. Een geldige “*markt-to-market*” (herwaardering) keuze kan niet worden ingetrokken zonder de goedkeuring van de Amerikaanse belastingautoriteiten (IRS) tenzij de aandelen niet langer herwaardeerbaar zouden zijn. Eventuele winsten uit het herwaarderen van de aandelen of het

vervreemden van de aandelen worden behandeld als gewone inkomsten. Een Amerikaanse belegger kan verliezen uit de herwaardering van de aandelen aangeven, maar slechts ten belope van zijn winsten exclusief verliezen (*unreversed gains*). Verlies uit de herwaardering van aandelen is gewoon verlies, maar verlies uit de vervreemding van de aandelen is een minderwaarde tenzij ten belope van wat overeenstemt met de winsten exclusief verliezen (*unreversed gains*). Elke Amerikaanse belegger zou bij zijn belastingadviseur moeten nagaan of een *mark-to-market* procedure (herwaardering) beschikbaar of wenselijk is.

Als de Vennootschap een PFIC zou zijn, zou de Amerikaanse belegger de hierboven beschreven belastinggevolgen niet kunnen vermijden door de Vennootschap te behandelen als een “*qualified electing fund*” (“QEF”), aangezien de Vennootschap niet de informatie zal opstellen die de Amerikaanse belegger nodig heeft om te kiezen voor een QEF.

#### *Achterstallige roerende voorheffing en informatieverstrekking*

Dividenden op aandelen en opbrengsten uit de verkoop of andere vervreemding van aandelen gerealiseerd binnen de Verenigde Staten, of door een Amerikaanse betaler of een Amerikaanse tussenpersoon, aan een houder van aandelen, zullen gewoonlijk worden gemeld aan de Amerikaanse IRS tenzij de Amerikaanse belegger een vennootschap is of op een andere wijze hiervan is vrijgesteld. Achterstallige roerende voorheffing kan worden toegepast op bedragen die onderworpen zijn aan rapportering indien de Amerikaanse belegger er niet in slaagt een accuraat identificatienummer van de belastingbetaler voor te leggen of op andere wijze aantoont dat hij vrijgesteld is van rapportering. Het tarief van de achterstallige roerende voorheffing bedraagt momenteel 28%. Op voorwaarde dat de vereiste informatie wordt geleverd aan de IRS kan een Amerikaanse belegger een krediet vorderen tegen zijn Amerikaanse federale inkomstenbelastingsschuld voor het bedrag dat werd ingehouden onder de regels van de achterstallige roerende voorheffing, en kan hij een terugbetaling vragen van alle bedragen die hoger waren dan zijn werkelijke schuld.

**DE BOVENSTAANDE BESPREKING IS EEN ALGEMEEN OVERZICHT EN DEKT NIET ALLE BELASTINGASPECTEN DIE BELANGRIJK KUNNEN ZIJN VOOR EEN SPECIFIEKE BELEGGER. ELKE POTENTIËLE BELEGGER DIENT ZIJN BELASTINGADVISEUR TE RAADPLEGEN IN VERBAND MET DE BELASTINGGEVOLGEN VAN EEN BELEGGING IN DE AANDELEN EN VVPR-STRIPS IN HET KADER VAN ZIJN EIGEN SPECIFIEKE SITUATIE.**

## 19 UNDERWRITINGOVEREENKOMST

### 19.1 Underwritingovereenkomst

De Vennootschap en de Underwriters verwachten (maar zijn niet verplicht) een Underwritingovereenkomst aan te gaan bij de vaststelling van de Aanbodprijs, wat naar verwachting zal plaatsvinden vóór de publicatie van de resultaten van het Aanbod. Of er een Underwritingovereenkomst wordt afgesloten, kan afhankelijk zijn van verschillende factoren, waaronder, maar niet beperkt tot, de marktomstandigheden. Als de Vennootschap en de Underwriters de Underwritingovereenkomst niet tekenen, dan wordt het Aanbod niet voltooid.

In de Underwritingovereenkomst wordt de Vennootschap verondersteld bepaalde verklaringen af te leggen en waarborgen te geven, en ermee in te stemmen de Underwriters te vrijwaren voor bepaalde aansprakelijkheden.

Onder voorbehoud van de voorwaarden en modaliteiten bepaald in de Underwritingovereenkomst zullen de Underwriters zich er hoofdelijk toe verbinden, om in hun eigen naam en voor rekening van de investeerders, op de volgende percentages van de Nieuwe Aandelen en VVPR-Strips in het Aanbod in te schrijven, met het ook op de onmiddellijke verdeling van deze Nieuwe Aandelen en VVPR-Strips aan de betrokken beleggers.

De volgende tabel toont de percentages van de Nieuwe Aandelen en VVPR-Strips waartoe de Underwriters zich hebben verbonden in te schrijven in hun eigen naam en voor rekening van de investeerders.

<u>Underwriter</u>	<u>Aantal</u>
KBC Securities NV .....	42.5%
UBS .....	42.5%
Piper Jaffray, Ltd .....	15%

De Underwriters zijn op geen enkele wijze verplicht op enige Nieuwe Aandelen in te schrijven voor de ondertekening van de Underwritingovereenkomst (en dan alleen onder de voorwaarden en modaliteiten die daarin zijn vastgelegd).

Met betrekking tot de Overtoewijzingsoptie wordt bovendien verondersteld dat, samen met de Underwritingovereenkomst en als een essentiële voorwaarde hierbij, de Uitlenende Aandeelhouders aan de Underwriters een verbruiklening van effecten van de Overtoeegewezen Aandelen en een calloptie op een gelijk aantal bestaande aandelen van de Vennootschap (zonder VVPR-Strips) tegen een uitoefenprijs die gelijk is aan de Aanbodprijs, zullen toekennen. De rechten en plichten van de Underwriters om de Overtoeegewezen Aandelen te lenen en terug te betalen en om de calloptie uit te oefenen en te betalen voor de bestaande aandelen van de Vennootschap die zij hebben verworven door uitoefening van de calloptie zullen individueel maar niet hoofdelijk zijn, elk voor een percentage van aandelen zoals in bovenstaande tabel uiteengezet.

De Underwriters zullen de Aangeboden Aandelen (en met betrekking tot Nieuwe Aandelen, de overeenstemmende VVPR-Strips) overdragen aan beleggers, onder voorbehoud van de voorafgaande uitgifte en/of levering, wanneer, zoals en indien uitgegeven of geleverd aan hen en aanvaard door hen, op voorwaarde van de vervulling van of de verzaking aan de voorwaarden opgenomen in de Underwritingovereenkomst, de verbruiklening van effecten en de calloptieregeling.

Naar verwachting zal de Underwritingovereenkomst eveneens bepalen dat, als bepaalde gebeurtenissen zich voltrekken, ondermeer:

- (i) een opschorting of een materiële beperking van de verhandeling van de aandelen van de Vennootschap of van effecten in het algemeen op Euronext, respectievelijk de London Stock Exchange of de New York Stock Exchange;
- (ii) een algemeen moratorium verbod op commercieel bancaire activiteiten opgelegd door de relevante autoriteiten in Brussel, Londen of New York, of een materiële ontwrichting in commerciële bancaire- of effectenvereffening- of afwikkelingsdiensten in België, de Verenigde Staten of het Verenigd Koninkrijk;
- (iii) het uitbreken of de escalatie van vijandige daden, terroristische aanvallen of een ander noodgeval of crisis waarin België, het Verenigd Koninkrijk of de Verenigde Staten is verwikkeld;

- (iv) gelijk welke significante nadelige wijziging in gelijk welke politieke, financiële, economische, monetaire of sociale omstandigheden of in de belastingsvoet of wisselkoers of controles in België, het Verenigd Koninkrijk of de Verenigde Staten; of
- (v) een wezenlijke en nadelige verandering in de positie (zij het financieel of anderszins) van de bezittingen, activa, rechten, activiteiten, bestuur, vooruitzichten van de inkomsten, verkopen, de nettowaarde of het operationeel resultaat van de Vennootschap,

de Underwriters het recht zullen hebben om zich terug te trekken uit de Underwritingovereenkomst en het Aanbod alvorens de levering van de Aangeboden Aandelen en VVPR-Strips heeft plaatsgevonden. In dat geval zal aan de beleggers worden gemeld door publicatie in de Belgische financiële pers en op de website van de Vennootschap dat de Aangeboden Aandelen en VVPR-Strips niet kunnen worden geleverd en dat hun orders zijn geannuleerd.

## **19.2 Aard van het Aanbod**

Het Aanbod bestaat uit een openbaar aanbod in België en een private plaatsing aan Institutionele Beleggers (uitgezonderd QIBs) in België en internationaal op grond van Regulation S, en in de Verenigde Staten aan QIBs op grond van Rule 144A.

Elk van de Underwriters heeft hoofdelijk ingestemd met beperkingen op waar en aan wie zij, en enige *dealers* die bij hen koopt, de Aangeboden Aandelen kunnen aanbieden en verkopen als onderdeel van de distributie van de Aangeboden Aandelen. Elk van de Underwriters mag de Aangeboden Aandelen aanbieden en verkopen aan Institutionele Beleggers (uitgezonderd QIBs) in België en in geselecteerde andere jurisdicties buiten de Verenigde Staten als onderdeel van het institutionele aanbod en aan het publiek in België als onderdeel van het openbaar aanbod in België. Bepaalde Underwriters, via hun respectieve verkoopagenten, stellen voor om de Aangeboden Aandelen in de Verenigde Staten alleen door te verkopen aan personen die worden verondersteld van QIBs te zijn op grond van Rule 144A en alleen door *broker-dealers* die als zodanig onder de Amerikaanse Securities Exchange Act zijn geregistreerd. Transacties tussen investeerders van de Verenigde Staten en elke Underwriter die geen *broker/dealer* is in de Verenigde Staten, zullen worden uitgevoerd door hun respectieve verkoopagenten vermeld in de voorgaande zin in overeenstemming met Regel 15a-6 van de Exchange Act en de interpretaties van de Amerikaanse Securities and Exchange Commission in dit verband. Alle aanbiedingen en verkopen buiten de Verenigde Staten zullen op grond van Regulation S plaatsvinden.



***Kennisgeving aan beleggers die niet verblijven in België***

Als gevolg van de volgende beperkingen wordt u geadviseerd een juridisch adviseur te raadplegen alvorens de aandelen verder te verkopen, te verpanden of over te dragen. Enkel de aandelen die aangeboden worden in het Aanbod zijn onderworpen aan de volgende beperkingen.

Het Aanbod wordt gedaan in overeenstemming met Rule 144A en Regulation S. De aandelen zijn niet en zullen niet worden geregistreerd onder de Securities Act of bij enige toezichthoudende instantie voor effecten van een staat van de Verenigde Staten en mogen dan ook niet worden aangeboden of verkocht in de Verenigde Staten behalve aan gekwalificeerde institutionele kopers (QIB's) krachtens de vrijstelling van de registratievereisten van de Securities Act onder Rule 144A en aan personen buiten de Verenigde Staten in overeenstemming met Regulation S. Begrippen die in dit deel worden gebruikt en die worden gedefinieerd in Rule 144A of in Regulation S, worden hier gebruikt in dezelfde betekenis.

**20.1 Rule 144A**

Iedere koper van aandelen binnen de Verenigde Staten krachtens Rule 144A die de levering heeft aanvaard van dit Prospectus en de aandelen, wordt geacht te hebben verklaard, aanvaard en ermee ingestemd dat:

- (1) de aandelen niet zijn en niet zullen worden geregistreerd onder de Securities Act of bij enige toezichthoudende instantie voor effecten van een staat van de Verenigde Staten en zij onderworpen zijn aan belangrijke overdrachtsbeperkingen;
- (2) (i) hij een gekwalificeerde institutionele koper (QIB) is, (ii) hij ervan op de hoogte is, en dat elke uiteindelijk gerechtigde op deze aandelen ervan op de hoogte is gebracht, dat de verkoop van deze aandelen aan hem wordt gedaan in overeenstemming met Rule 144A en (iii) hij de aandelen verwerft voor eigen rekening of voor rekening van een gekwalificeerde institutionele koper (QIB);
- (3) hij (of, indien hij handelt voor rekening van een andere persoon, die andere persoon hem heeft bevestigd ermee instemt) ermee instemt dat hij (of die andere persoon) deze aandelen niet zal aanbieden, doorverkopen, verpanden of anderszins overdragen tenzij: (a) in overeenstemming met Rule 144A aan een persoon waarvan hij en elke persoon die handelt in zijn naam redelijkerwijze aanneemt dat die persoon een gekwalificeerde institutionele koper (QIB) is die de aandelen aankoopt voor eigen rekening of voor rekening van een gekwalificeerde institutionele koper (QIB), (b) in een *offshore* transactie (zoals gedefinieerd in Regulation S onder de Amerikaanse Securities Act) in overeenstemming met Rule 903 of 904 van Regulation S, (c) in overeenstemming met Rule 144 onder de Securities Act (indien beschikbaar), of (d) krachtens een effectieve registratieverklaring onder de Securities Act, in elk van deze gevallen in overeenstemming met alle toepasselijke effectenwetgevingen van de betreffende staat van de Verenigde Staten. De aankoper, evenals elke daaropvolgende houder, is vereist elke volgende aankoper van deze aandelen op de hoogte te brengen van de doorverkoopbeperkingen waarnaar hierboven wordt verwezen;
- (4) de Aangeboden Aandelen “aandelen met overdrachtsbeperkingen” (“restricted securities”) zijn zoals bepaald in Rule 144(a)(3) onder de Securities Act en er geen verklaringen worden afgelegd aangaande de beschikbaarheid van de vrijstelling voorzien in Rule 144 voor de doorverkoop van de Aangeboden Aandelen;
- (5) hij de Aangeboden Aandelen niet zal neerleggen of laten neerleggen in enige *depository receipt facility* opgericht of uitgebaat door een andere deposito bank dan een door Rule 144A bepaalde *depository facility*, zo lang dat deze Aangeboden Aandelen, “aandelen met overdrachtsbeperkingen” zijn zoals bepaald in Rule 144(a)(3) and de Security Act;
- (6) de Vennootschap en de Joint Global Coordinators en de daarmee verbonden personen zullen vertrouwen op de waarheid en juistheid van de verklaringen, bevestigingen en aanvaardingen in de voorgaande paragrafen. Indien een persoon de aandelen van de Vennootschap verwerft voor rekening van een of meerdere gekwalificeerde institutionele kopers (QIB's”), verklaart hij dat hij de uitsluitende discretionaire beleggingsbevoegdheid heeft met betrekking tot elk van deze rekeningen en dat hij de volledige bevoegdheid heeft om de voorgaande verklaringen, bevestigingen en aanvaardingen te doen in naam van elk van deze rekeningen;

- (7) hij begrijpt dat de aandelen die verkocht worden in de Verenigde Staten moeten worden begeleid door een tekst, substantieel in overeenstemming met het volgende:

“DE HIERIN VERTEGENWOORDIGDE AANDELEN ZIJN NIET EN ZULLEN NIET WORDEN GEREgistREERD ONDER DE AMERIKAANSE SECURITIES ACT VAN 1933, ZOALS GEWIJZIGD (DE “AMERIKAANSE SECURITIES ACT”), OF BIJ ENIGE TOEZICHTHOUDENDE INSTANTIE VOOR EFFECTEN VAN EEN STAAT OF ANDER RECHTSGEBIED VAN DE VERENIGDE STATEN. HET AANBOD, DE VERKOOP, DE VERPANDING OF ANDERE OVERDRACHT VAN DE HIERIN VERTEGENWOORDIGDE AANDELEN IS ONDERWORPEN AAN BEPAALDE VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN. DE HOUDERS EN UITEINDELIJK GERECHTIGDEN HIERVAN BEVESTIGEN, DOOR DE KOOP OF DE VERWERFING OP ANDERE WIJZE VAN DE HIERIN VERTEGENWOORDIGDE AANDELEN, DAT DERGELIJKE AANDELEN NIET WERDEN GEREgistREERD ONDER DE AMERIKAANSE SECURITIES ACT EN STEMMEN ER TEN VOORDELE VAN DE VENNOOTSCHAP MEE IN DAT DERGELIJKE AANDELEN UITSLUITEND MOGEN WORDEN HERAANGEBODEN, DOORVERKOCHT, VERPAND OF ANDERSZINS OVERGEDRAGEN IN OVEREENSTEMMING MET DE AMERIKAANSE SECURITIES ACT EN DE TOEPASSELIJKE WETGEVING VAN DE STATEN, GEBIEDEN EN EIGENDOMMEN VAN DE VERENIGDE STATEN MET BETREKKING TOT HET AANBOD EN DE VERKOOP VAN EFFECTEN EN UITSLUITEND (1) IN EEN *OFFSHORE* TRANSACTIE AAN EEN PERSOON DIE GEEN *US PERSON* IS (ZOALS GEDEFINIEERD IN REGULATION S ONDER DE AMERIKAANSE SECURITIES ACT) IN OVEREENSTEMMING MET RULE 903 OF 904 VAN REGULATION S ONDER DE AMERIKAANSE SECURITIES ACT, (2) AAN EEN PERSOON WAARVAN DE HOUDER EN DE UITEINDELIJK GERECHTIGDE REDELIJKERWIJZE AANNEMEN DAT HIJ EEN GEKWALIFICEERDE INSTITUTIONELE KOPER (QIB) IS VOLGENS DE BETEKENIS VAN RULE 144A ONDER DE AMERIKAANSE SECURITIES ACT (“RULE 144A”), DIE AANKOOPT VOOR EIGEN REKENING OF VOOR REKENING VAN EEN ANDERE GEKWALIFICEERDE INSTITUTIONELE KOPER (QIB) IN EEN TRANSACTIE DIE VOLDOET AAN DE VEREISTEN VAN RULE 144A, (3) KRACHTENS EEN VRIJSTELLING VAN DE REGISTRATIEVEREISTEN VAN DE AMERIKAANSE SECURITIES ACT BEPAALD DOOR RULE 144 ONDER DE AMERIKAANSE SECURITIES ACT (INDIEN BESCHIKBAAR), OF (4) KRACHTENS EEN EFFECTIEVE REGISTRATIEVERKLARING ONDER DE AMERIKAANSE SECURITIES ACT.

ELKE HOUDER EN UITEINDELIJK GERECHTIGDE VERKLAART, DOOR ZIJN AANVAARDING VAN DIT CERTIFICAAT OF VAN ZIJN GERECHTIGHEID OP DE AANDELEN DIE HIERIN WORDEN VERTEGENWOORDIGD, AL NAARGELANG HET GEVAL, DAT HIJ DE VOORGAANDE BEPERKINGEN BEGRIJPT EN DAT HIJ ERMEE INSTEMT.”

**Bovendien kan, tot 40 dagen na het begin van het Aanbod, een aanbod, verkoop of overdracht van de Aangeboden Aandelen binnen de Verenigde Staten door een effectenhandelaar (al dan niet deelnemend in het Aanbod) een schending uitmaken van de registratievereisten van de Securities Act. Potentiële kopers worden er hierbij voor gewaarschuwd dat de verkopers van de aandelen mogelijk geniet van de vrijstelling van de bepalingen van Sectie 5 van de Securities Act bepaald door Rule 144A.**

## **20.2 Regulation S**

Iedere koper van aandelen buiten de Verenigde Staten krachtens Regulation S, die de levering heeft aanvaard van dit Prospectus en de aandelen, wordt geacht te hebben verklaard, aanvaard en ingestemd dat:

- (1) hij ervan op de hoogte is dat (a) de verkoop van de aandelen aan hem wordt gedaan krachtens en in overeenstemming met Rule 903 of 904 van Regulation S, (b) hij de economische begunstigde van deze aandelen is, of op het moment dat de aandelen worden gekocht, zal zijn, en (c) hij dergelijke aandelen aankoopt in een *offshore* transactie volgens de vereisten van Regulation S;
- (2) hij begrijpt dat de aandelen niet zijn en niet zullen worden geregistreerd onder de Securities Act of bij enige toezichthoudende instantie voor effecten van een staat van de Verenigde Staten;

- (3) hij bevestigt dat de Vennootschap, de Joint Global Coordinators en de daarmee verbonden personen zullen vertrouwen op de waarheid en juistheid van de verklaringen, bevestigingen en aanvaarding in de voorgaande paragrafen; en
- (4) hij begrijpt dat de aandelen worden begeleid door een tekst, substantieel in overeenstemming met het volgende:

“DE HIERIN VERTEGENWOORDIGDE AANDELEN ZIJN NIET EN ZULLEN NIET WORDEN GEREgistREERD ONDER DE AMERIKAANSE SECURITIES ACT VAN 1933, ZOALS GEWIJZIGD (DE “AMERIKAANSE SECURITIES ACT”), OF BIJ ENIGE TOEZICHTHOUDENDE INSTANTIE VOOR EFFECTEN VAN EEN STAAT OF ANDER RECHTSGEBIED VAN DE VERENIGDE STATEN. HET AANBOD, DE VERKOOP, DE VERPANDING OF ANDERE OVERDRACHT VAN DEZE AANDELEN IS ONDERWORPEN AAN BEPAALDE VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN. DE HOUDERS EN ECONOMISCHE GERECHTIGDEN HIERVAN AANVAARDEN, BIJ DE AANKOOP OF DE VERWERFING OP ANDERE WIJZE VAN DEZE AANDELEN, DAT DEZE AANDELEN NIET GEREgistREERD WERDEN ONDER DE AMERIKAANSE SECURITIES ACT EN STEMMEN ER TEN VOORDELE VAN DE VENNOOTSCHAP MEE IN DAT DE HIERIN VERTEGENWOORDIGDE AANDELEN UITSLUITEND KUNNEN WORDEN HERAANGEBODEN, DOORVERKOCHT, VERPAND OF ANDERSZINS WORDEN OVERGEDRAGEN IN OVEREENSTEMMING MET DE AMERIKAANSE SECURITIES ACT EN DE TOEPASSELIJKE WETGEVING VAN DE STATEN, GEBIEDEN EN EIGENDOMMEN VAN DE VERENIGDE STATEN MET BETREKKING TOT HET AANBOD EN DE VERKOOP VAN EFFECTEN.

ELKE HOUDER EN ECONOMISCHE GERECHTIGDE VERKLAART, DOOR ZIJN AANVAARDING VAN DIT CERTIFICAAT OF VAN ZIJN GERECHTIGDHEID OP DE AANDELEN DIE HIERIN WORDEN VERTEGENWOORDIGD, AL NAARGELANG HET GEVAL, DAT HIJ DE VOORGAANDE BEPERKINGEN BEGRIJPT EN DAT HIJ ERMEE INSTEMT.”

## **21 GELDIGHEID VAN DE EFFECTEN**

De geldigheid van de Aangeboden Aandelen zal worden beoordeeld door Eubelius BCVBA, de Belgische juridische raadgever van de Vennootschap, en door Freshfields Bruckhaus Deringer LLP, de juridische raadgever van de Joint Global Coordinators. De Vennootschap wordt ook vertegenwoordigd door Baker & McKenzie LLP, haar Amerikaanse juridische raadgever.

	<u>Pagina</u>
<b>Geconsolideerde jaarrekeningen per 31 december 2009, 2008 en 2007 volgens IFRS . . . . .</b>	<b>F-2</b>
Verslag van de commissaris over de geconsolideerde jaarrekeningen per 31 december 2009, 2008 en 2007 volgens IFRS . . . . .	F-2
Geconsolideerde balans . . . . .	F-3
Geconsolideerd overzicht van het totaalresultaat . . . . .	F-4
Geconsolideerd mutatieoverzicht van het eigen vermogen . . . . .	F-5
Geconsolideerd kasstroomoverzicht . . . . .	F-6
Toelichtingen bij de geconsolideerde jaarrekeningen . . . . .	F-7

**Voor de statutaire jaarrekeningen van de Vennootschap voor de jaren afgesloten op 31 december 2007, 2008 en 2009, wordt verwezen naar de website van de Vennootschap [www.ablynx.com](http://www.ablynx.com).**



## **JAARREKENINGEN VOLGENS IFRS**

### **1               VERSLAG VAN DE COMMISSARIS OVER DE JAARREKENINGEN PER 31 DECEMBER 2009, 2008 EN 2007 VOLGENS IFRS**

Aan de raad van bestuur en  
de aandeelhouders van Ablynx NV

#### **VERSLAG VAN DE COMMISSARIS**

Wij hebben de controle uitgevoerd van de geconsolideerde jaarrekeningen van Ablynx NV en haar dochteronderneming (de Groep) die de geconsolideerde balans en omzet omvatten op 31 december 2009, 31 december 2008 en 31 december 2007, en het geconsolideerde overzicht van het totaal resultaat, het geconsolideerde mutatieoverzicht van het eigen vermogen en het geconsolideerde kasstroomoverzicht voor elk van de drie jaren binnen de periode eindigend op 31 december 2009, evenals een samenvatting van de voornaamste waarderingsregels en andere toelichtingen. De geconsolideerde jaarrekeningen zijn weergegeven op bladzijden F-3 tot F-35.

De raad van bestuur van de vennootschap is verantwoordelijk voor de opstelling en de getrouwe weergave van de geconsolideerde jaarrekeningen in overeenstemming met International Financial Reporting Standards (IFRS), zoals aanvaard binnen de Europese Unie. Deze verantwoordelijkheid omvat: het opzetten, het implementeren en het in stand houden van een interne controle met betrekking tot de opstelling en de getrouwe weergave van de geconsolideerde jaarrekeningen die geen afwijkingen bevatten die van materieel belang zijn als gevolg van fraude of van fouten, alsook het kiezen en het toepassen van geschikte waarderingsregels en het maken van boekhoudkundige ramingen die onder de gegeven omstandigheden redelijk zijn.

Het is onze verantwoordelijkheid een oordeel te geven over deze geconsolideerde jaarrekeningen op basis van onze controle. Wij hebben onze controle uitgevoerd overeenkomstig de “International Standards on Auditing”. Deze standaarden vereisen dat wij voldoen aan deontologische vereisten en dat onze controle zo wordt georganiseerd en uitgevoerd dat een redelijke mate van zekerheid wordt verkregen dat de geconsolideerde jaarrekeningen geen afwijkingen bevatten van materieel belang.

Een controle omvat de uitvoering van controlewerkzaamheden ter staving van de in de geconsolideerde jaarrekeningen opgenomen bedragen en toelichtingen. De keuze van de uitgevoerde werkzaamheden is afhankelijk van onze beoordeling en van de inschatting van het risico op materiële afwijkingen in de geconsolideerde jaarrekeningen als gevolg van fraude of van fouten. Bij het maken van die risico-inschatting, hebben wij rekening gehouden met de interne controle van de Groep met betrekking tot de opstelling en de getrouwe weergave van de geconsolideerde jaarrekeningen om controleprocedures vast te leggen die geschikt zijn in de gegeven omstandigheden, maar niet om een oordeel te geven over de doeltreffendheid van die interne controle van de Groep. Wij hebben tevens een beoordeling gemaakt van het passend karakter van het gehanteerde stelsel inzake financiële verslaggeving, de redelijkheid van de door de Vennootschap gemaakte boekhoudkundige ramingen en de voorstelling van de geconsolideerde jaarrekeningen in hun geheel. Tenslotte hebben wij van de raad van bestuur en de verantwoordelijken van de Groep de voor onze controle noodzakelijke verduidelijkingen en inlichtingen bekomen. Wij zijn van mening dat de door ons verkregen informatie een redelijke basis vormt voor het uitbrengen van ons oordeel.

Naar ons oordeel geven de geconsolideerde jaarrekeningen afgesloten op 31 december 2009, 31 december 2008 en 31 december 2007 en weergegeven op bladzijden F-3 tot F-35, een getrouw beeld van het vermogen en de financiële toestand van de Groep evenals van haar resultaten en kasstromen voor elk van de drie jaren binnen de periode eindigend op 31 december 2009, in overeenstemming met International Financial Reporting Standards (IFRS), zoals aanvaard binnen de Europese Unie.

Brussel, 16 februari 2010

De commissaris  
PricewaterhouseCoopers Bedrijfsrevisoren bcvba  
Vertegenwoordigd door

Raf Vander Stichele  
Bedrijfsrevisor

**2 GECONSOLIDEERDE JAARREKENINGEN PER 31 DECEMBER 2009, 2008 EN 2007  
ONDER IFRS**

**2.1 Geconsolideerde Balans**

		<b>2009</b>	<b>2008</b>	<b>2007</b>
			(€'000)	
<b>Vaste activa</b> . . . . .		<b>4.277</b>	<b>5.001</b>	<b>3.505</b>
Immateriële activa . . . . .	(Toelichting 3.6)	799	801	751
Materiële vaste activa . . . . .	(Toelichting 3.7)	3.478	4.200	2.754
<b>Vlottende activa</b> . . . . .		<b>97.645</b>	<b>121.522</b>	<b>130.831</b>
Handelsvorderingen . . . . .	(Toelichting 3.8)	1.697	4.167	2.082
Overige vlottende activa . . . . .	(Toelichting 3.8)	1.500	1.901	1.037
Verkrege opbrengsten en over te dragen kosten . . . . .	(Toelichting 3.8)	2.127	1.920	1.223
Voor verkoop beschikbare financiële activa . . . . .	(Toelichting 3.9)	20.012	35.901	—
Andere kortetermijninvesteringen . . . . .	(Toelichting 3.10)	28.000	29.500	—
Geldmiddelen en kasequivalenten . . . . .	(Toelichting 3.11)	44.309	48.133	126.489
<b>Totaal activa</b> . . . . .		<b>101.922</b>	<b>126.523</b>	<b>134.336</b>
<b>Eigen vermogen toerekenbaar aan aandeelhouders</b> . . . . .		<b>76.126</b>	<b>93.870</b>	<b>108.175</b>
Aandelenkapitaal . . . . .		63.189	62.485	61.970
Uitgiftepremies . . . . .		88.851	88.851	88.851
Op aandelen gebaseerde betalingen . . . . .		3.489	2.053	1.551
Winst/verlies in reële waarde . . . . .	(Toelichting 3.9)	12	(99)	—
Overgedragen verlies . . . . .		(79.415)	(59.420)	(44.197)
<b>Langetermijnschulden</b> . . . . .		<b>—</b>	<b>3</b>	<b>61</b>
Leningen . . . . .	(Toelichting 3.14)	—	3	61
<b>Kortetermijnschulden</b> . . . . .		<b>25.796</b>	<b>32.650</b>	<b>26.100</b>
Leningen . . . . .	(Toelichting 3.14)	3	57	112
Handelsschulden . . . . .	(Toelichting 3.15)	7.200	6.626	5.223
Overige kortetermijnschulden . . . . .	(Toelichting 3.15)	2.647	2.068	1.689
Over te dragen opbrengsten . . . . .	(Toelichting 3.15)	15.946	23.899	19.076
<b>Totaal schulden</b> . . . . .		<b>25.796</b>	<b>32.653</b>	<b>26.161</b>
<b>Totaal eigen vermogen en schulden</b> . . . . .		<b>101.922</b>	<b>126.523</b>	<b>134.336</b>

De toelichtingen op pagina's F-7 tot F-35 maken integraal deel uit van deze geconsolideerde jaarrekeningen.

## 2.2 Geconsolideerd overzicht van het totaal resultaat

		Jaar afgesloten op 31 december		
		2009	2008	2007
			(€ '000)	
Opbrengsten				
Onderzoek en ontwikkeling . . . . .		28.068	15.557	8.785
Subsidies . . . . .		1.615	1.198	1.135
<b>Totaal opbrengsten . . . . .</b>		<b>29.683</b>	<b>16.755</b>	<b>9.920</b>
Kosten voor onderzoek en ontwikkeling . .	(Toelichting 3.18)	(42.800)	(29.889)	(18.750)
Algemene en administratieve kosten . . . .	(Toelichting 3.19)	(9.044)	(7.447)	(5.482)
<b>Totaal bedrijfskosten . . . . .</b>		<b>(51.844)</b>	<b>(37.336)</b>	<b>(24.232)</b>
Andere bedrijfsopbrengsten/(kosten) . . . .	(Toelichting 3.20)	1	6	5
Bedrijfsresultaat . . . . .		(22.160)	(20.575)	(14.307)
Financiële opbrengsten (netto) . . . . .	(Toelichting 3.23)	2.165	5.352	1.785
Financiële opbrengsten . . . . .		2.487	5.769	1.824
Financiële kosten . . . . .		(322)	(417)	(39)
<b>Verlies vóór belastingen . . . . .</b>		<b>(19.995)</b>	<b>(15.223)</b>	<b>(12.522)</b>
Inkomstenbelasting . . . . .	(Toelichting 3.24)	—	—	—
<b>Verlies van het jaar . . . . .</b>		<b>(19.995)</b>	<b>(15.223)</b>	<b>(12.522)</b>
<b>Andere elementen van het totaal resultaat</b>				
Winst op herwaarderingen van voor				
verkoop beschikbare financiële activa,				
na belastingen . . . . .		111	(99)	—
<b>Totaal resultaat van de periode . . . . .</b>		<b>(19.884)</b>	<b>(15.322)</b>	<b>(12.522)</b>
Verlies toerekenbaar aan aandeelhouders .		(19.995)	(15.223)	(12.522)
<b>Totaal resultaat toerekenbaar aan</b>				
<b>aandeelhouders . . . . .</b>		<b>(19.884)</b>	<b>(15.322)</b>	<b>(12.522)</b>
Gewoon en verwaterd verlies per aandeel .	(Toelichting 3.25)	(0,54)	(0,42)	(0,49)

De toelichtingen op pagina's F-7 tot F-35 maken integraal deel uit van deze geconsolideerde jaarrekeningen.

## 2.3 Geconsolideerd mutatieoverzicht van het eigen vermogen

	Aandeel- kapitaal	Uitgifte- premies	Op aandelen gebaseerde betalingen	Overgedragen verlies	Winst/ verlies in reële waarde	Totaal vermogen
			(€'000)			
<b>Saldo op 31 december 2006</b> . . . . .	<b>24.416</b>	<b>26.530</b>	<b>780</b>	<b>(31.675)</b>	<b>—</b>	<b>20.051</b>
<b>Verlies van het jaar</b> . . . . .				<b>(12.522)</b>		
<b>Andere elementen van het totaal resultaat</b>						
Voor verkoop beschikbare financiële activa						
<b>Totaal resultaat</b> . . . . .				<b>(12.522)</b>		
<b>Warrantenplannen</b>						
Op aandelen gebaseerde betalingen			793			
<b>Transacties met eigenaars</b>						
Kapitaalverhoging . . . . .	22.880	62.316				
Opgevraagd niet-volstort kapitaal . .	20.004					
Uitgiftekosten van aandelen . . . . .	(5.463)					
Uitoefening van warranten . . . . .	133		(22)			
Uitgiftepremie . . . . .		5				
<b>Saldo op 31 december 2007</b> . . . . .	<b>61.970</b>	<b>88.851</b>	<b>1.551</b>	<b>(44.197)</b>	<b>—</b>	<b>108.175</b>
<b>Verlies van het jaar</b> . . . . .				<b>(15.223)</b>		
<b>Andere elementen van het totaal resultaat</b>						
Voor verkoop beschikbare financiële activa . . . . .					(99)	
<b>Totaal resultaat</b> . . . . .				<b>(15.223)</b>	<b>(99)</b>	
<b>Warrantenplannen</b>						
Op aandelen gebaseerde betalingen			644			
<b>Transacties met eigenaars</b>						
Uitoefening van warranten . . . . .	515		(141)			
<b>Saldo op 31 december 2008</b> . . . . .	<b>62.485</b>	<b>88.851</b>	<b>2.053</b>	<b>(59.420)</b>	<b>(99)</b>	<b>93.870</b>
<b>Verlies van het jaar</b> . . . . .				<b>(19.995)</b>		
<b>Andere elementen van het totaal resultaat</b>						
Voor verkoop beschikbare financiële activa . . . . .					111	
<b>Totaal resultaat</b> . . . . .				<b>(19.995)</b>	<b>111</b>	
<b>Warrantenplannen</b>						
Op aandelen gebaseerde betalingen			1.614			
<b>Transacties met eigenaars</b>						
Uitoefening van warranten . . . . .	704		(178)			
<b>Saldo op 31 december 2009</b> . . . . .	<b>63.189</b>	<b>88.851</b>	<b>3.489</b>	<b>(79.415)</b>	<b>12</b>	<b>76.126</b>

De toelichtingen op pagina's F-7 tot F-35 maken integraal deel uit van deze geconsolideerde jaarrekeningen.

## 2.4 Geconsolideerd kasstroomoverzicht

		Jaar afgesloten op 31 december		
		2009	2008	2007
			(€'000)	
<b>Kasstroomen uit bedrijfsactiviteiten</b>				
Verlies voor belastingen . . . . .		(19.995)	(15.223)	(12.522)
Aanpassingen voor:				
Afschrijvingen van immateriële vaste activa . . . . .	(Toelichting 3.6)	198	179	159
Afschrijvingen van materiële vaste activa (Winst)/verlies uit de verkoop van materiële vaste activa . . . . .	(Toelichting 3.7)	2.406	1.859	866
Kosten van op aandelen gebaseerde betalingen . . . . .		—	(6)	—
Financiële opbrengsten-netto . . . . .	(Toelichting 3.23)	1.614	644	793
Netto bewegingen in handelsvorderingen en overige vorderingen . . . . .		(2.332)	(5.503)	(1.809)
Netto bewegingen in handelsschulden en overige schulden . . . . .		2.665	(3.646)	(1.996)
		(6.799)	6.604	15.700
<b>Kasstroomen uit bedrijfsactiviteiten . . . . .</b>		<b>(22.243)</b>	<b>(15.086)</b>	<b>1.191</b>
Betaalde intresten . . . . .	(Toelichting 3.23)	(2)	(6)	(7)
Ontvangen intresten . . . . .	(Toelichting 3.23)	2.334	5.509	1.816
Betaalde belastingen . . . . .	(Toelichting 3.24)	—	—	—
<b>Netto kasstromen uit bedrijfsactiviteiten . .</b>		<b>(19.911)</b>	<b>(9.583)</b>	<b>3.000</b>
<b>Kasstroomen uit investeringsactiviteiten</b>				
Aankopen van materiële vaste activa . . . . .	(Toelichting 3.7)	(1.684)	(3.308)	(1.994)
Opbrengsten uit de verkoop van materiële vaste activa . . . . .		—	6	—
Aankopen van immateriële vaste activa . . . . .	(Toelichting 3.6)	(199)	(229)	(11)
Aankopen van voor verkoop beschikbare financiële activa . . . . .	(Toelichting 3.9)	—	(36.000)	—
Aankopen van kortetermijn investeringen . . . . .	(Toelichting 3.10)	—	(29.500)	—
Verkoop van voor verkoop beschikbare financiële activa . . . . .	(Toelichting 3.9)	16.000	—	—
Verkoop van kortetermijn investeringen . . . . .	(Toelichting 3.10)	1.500	—	—
<b>Netto kasstromen uit investeringsactiviteiten . . . . .</b>		<b>15.617</b>	<b>(69.031)</b>	<b>(2.005)</b>
<b>Kasstroomen uit financieringsactiviteiten</b>				
Opbrengsten uit de uitgifte van gewone aandelen . . . . .		527	371	99.855
Terugbetalingen van leningen . . . . .		(57)	(113)	(160)
<b>Netto kasstromen uit financieringsactiviteiten . . . . .</b>		<b>470</b>	<b>258</b>	<b>99.695</b>
<b>Nettostijging (daling) in geldmiddelen en kasequivalenten . . . . .</b>		<b>(3.824)</b>	<b>(78.356)</b>	<b>100.690</b>
Geldmiddelen en kasequivalenten — begin van het jaar . . . . .		48.133	126.489	25.799
<b>Geldmiddelen en kasequivalenten — einde van het jaar . . . . .</b>		<b>44.309</b>	<b>48.133</b>	<b>126.489</b>

De toelichtingen op pagina's F-7 tot F-35 maken integraal deel uit van deze geconsolideerde jaarrekeningen.



### 3 TOELICHTING BIJ DE GECONSOLIDEERDE JAARREKENINGEN

#### 3.1 Algemene Informatie

De Vennootschap werd op 4 juli 2001 opgericht onder de naam “MatchX”. Ze veranderde haar naam in “Ablynx” op 12 juni 2002. Ablynx is een Naamloze Vennootschap (NV) naar Belgisch recht met maatschappelijke zetel te Technologiepark 4, B-9052 Zwijnaarde, België (ondernemingsnummer 0475.295.446 (RPR Gent)).

Ablynx is een biofarmaceutische onderneming die zich toelegt op de ontdekking en ontwikkeling van Nanobodies® (“Nanobodies”), een nieuwe klasse van innovatieve therapeutische proteïnen die afgeleid zijn van natuurlijk voorkomende antilichamen. Nanobodies zijn de kleinste functionele fragmenten van een zware keten antilichaam, dat van nature voorkomt in de familie van de *Camelidae*, die onder meer kamelen en lama’s omvat. Deze stabiele antilichamen met uitsluitend zware ketens zijn bij geen andere zoogdieren ontdekt.

Ablynx heeft lopende onderzoeksovereenkomsten en belangrijke samenwerkingsakkoorden met verscheidene grote farmaceutische bedrijven, waaronder Boehringer Ingelheim, Merck Serono, Novartis en Pfizer (voorheen Wyeth Pharmaceuticals). Ablynx bouwt een uiteenlopende en brede portfolio van therapeutische Nanobodies uit, zowel via deze samenwerkingsovereenkomsten als via haar eigen interne onderzoeksprogramma’s. Haar belangrijkste programma, ALX-0081, een nieuw anti-tromboticum dat intraveneus wordt toegediend, startte in september 2009 een Fase II studie in patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) ondergaan. In december 2009 toonde Ablynx *proof-of-concept* aan met behulp van biomarker voor ALX-0081. ALX-0681, een subcutane toedieningsvorm van de nieuwe anti-trombotische Nanobody, en ook gericht is tegen von Willebrand factor (vWF), heeft Fase I afgerond. In december 2009 startte Ablynx met een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-vergelijkende Fase I studie in gezonde postmenopauzale vrouwen met ALX-0141, een Nanobody gericht tegen het Ligand voor de Receptor Activator van de Nucleaire Factor kappa B (RANKL). ALX-0061, een anti-IL6R Nanobody, is in preklinische ontwikkeling voor de behandeling van auto-immuun- en ontstekingsziektes. Bovendien is Ablynx’ partner Pfizer in september 2009 een Fase II studie gestart met een anti-TNF-alfa Nanobody voor RA patiënten.

Tot op heden heeft de Vennootschap €71,2 miljoen *private equity* opgehaald met inbegrip van uitoefening van warranten en een extra €85,2 miljoen naar aanleiding van haar beursintroduktie op Euronext in november 2007. Ze heeft onderzoeksvestigingen in Gent (België) en Porto (Portugal). Per 31 december 2009 stelt de groep 233 personen te werk.

#### 3.2 Samenvatting van de belangrijkste grondslagen voor financiële verslaggeving

De belangrijkste grondslagen voor financiële verslaggeving die werden toegepast bij de opstelling van de geconsolideerde jaarrekeningen, worden hieronder uiteengezet. Deze grondslagen werden consistent voor alle voorgestelde jaren toegepast, tenzij anders vermeld.

##### 3.2.1 Grondslag voor de opstelling

De geconsolideerde jaarrekeningen zijn opgesteld overeenkomstig de International Financial Reporting Standards zoals toegepast binnen de Europese Unie (IFRS zoals toegepast binnen de EU), IFRIC interpretaties en de Belgische wettelijke vereisten indien van toepassing op de Groep. De geconsolideerde jaarrekeningen worden voorgesteld in duizend Euro (tenzij anders vermeld). De geconsolideerde jaarrekening voor het boekjaar afgesloten op 31 december 2009 werd op 15 februari 2010 door de Raad van Bestuur goedgekeurd.

De geconsolideerde jaarrekeningen werden opgemaakt in de veronderstelling dat de bedrijfsvoering van de Groep zal voortgezet worden en op basis van de historische kostprijsmethode evenwel aangepast door de herwaardering van de financiële activa beschikbaar voor verkoop en financiële activa en passiva (inclusief afgeleide producten) tegen marktwaarde via de winst- en verliesrekening.

De opstelling van de geconsolideerde jaarrekeningen in overeenstemming met IFRS zoals toegepast binnen de EU, vereist het gebruik van bepaalde materiële boekhoudkundige ramingen. Het vereist ook dat het management de boekhoudprincipes van de Groep toepast naar zijn beste oordeel en vermogen. De gebieden die een hogere mate van inzicht of complexiteit meebrengen, of gebieden waar de veronderstellingen en ramingen wezenlijk zijn voor de jaarrekeningen, worden besproken in toelichting 3.4.

## *Veranderingen in waarderingsregels en toelichtingen*

### *(a) Nieuwe en aangepaste standaarden, onderschreven door de EU en van kracht voor de periode eindigend op 31 december 2009 en toegepast door de Groep*

Per 1 januari 2009 heeft de Groep de volgende nieuwe en aangepaste IFRS-regels toegepast:

- *IFRS 7 (wijziging) “Financiële instrumenten - Toelichtingen” - van kracht vanaf 1 januari 2009.* De wijziging vereist uitgebreide toelichtingen met betrekking tot de bepaling van de reële waarde en het liquiditeitsrisico. Deze wijziging vereist in het bijzonder toelichtingen inzake reële waardebepaling voor elk niveau van de waardehiërarchie voor de reële waarde. Aangezien deze wijziging in de boekhoudregel enkel leidt tot bijkomende toelichtingen, is er geen invloed op de opbrengsten per aandeel.
- *IAS 1 (herzien). “Presentatie van jaarrekening” - van kracht vanaf 1 januari 2009.* De herziene standaard verbiedt het tonen van kosten of opbrengsten (“niet-eigenaar gebonden wijzigingen in het eigen vermogen”) in de mutatietafel van het eigen vermogen doch vereist een aparte presentatie in een overzicht van het totaal resultaat. Bij gevolg presenteert de groep in de geconsolideerde mutatietafel van het eigen vermogen alle eigenaar gebonden veranderingen in eigen vermogen; de niet-eigenaar gebonden veranderingen worden getoond in het geconsolideerde overzicht van het totaal resultaat. De vergelijkende cijfers en informatie werden aangepast conform de herziene standaard. Aangezien de wijziging in de boekhoudregel enkel invloed heeft op het aspect presentatie, is er geen invloed op de opbrengsten per aandeel.
- *IFRS 2 (wijziging), “Op aandelen gebaseerde betalingen” (van kracht vanaf 1 januari 2009)* behandelt de verwervingsvoorwaarden en annuleringen, en verduidelijkt dat de verwervingsvoorwaarden enkel prestatie- en dienstgerelateerd kunnen zijn. Overige kenmerken van een op aandelen gebaseerde betaling betreffen geen verwervingsvoorwaarden. Voor de transacties met werknemers en anderen die gelijkaardige diensten leveren zouden deze kenmerken moeten inbegrepen zijn in de reële waarde op datum van de toekenning; zij zouden geen invloed mogen hebben op het aantal toewijzigingen dat verwacht wordt verworven te worden of de waardering hiervan na de toekenningsdatum. Alle annuleringen, door de onderneming of andere partijen, moeten dezelfde boekhoudkundige verwerking krijgen. De Groep heeft IFRS 2 (wijziging) toegepast vanaf 1 januari 2009. Deze wijziging heeft geen belangrijke verwerking op de geconsolideerde jaarrekening van de Groep.
- *IFRS 8, “Operationele segmenten” (bindend voor de boekhoudperiodes beginnend op of na 1 januari 2009).*

Deze standaard vervangt IAS 14 en aligneert de segment rapportering met de vereisten van VS standaard SFAS 131, “Toelichtingen over segmenten van een onderneming en gerelateerde informatie”. De nieuwe standaard gebruikt een management benadering, onder welke segment informatie gepresenteerd wordt op dezelfde basis als die welke gebruikt wordt voor interne rapporteringsdoeleinden. IFRS 8 heeft geen invloed op de jaarrekening van de Groep.

- *Jaarlijks verbeteringsproject (2008)*

Deze standaard verbetert bestaande standaarden en wijzigt 20 standaarden, basissen voor conclusies en richtlijnen. De verbeteringen hebben betrekking op wijzigingen in presentatie, erkenning en waardering als tevens op terminologie en op redactionele veranderingen, behalve voor wat betreft de wijziging van de definitie van activa aangehouden voor verkoop en stopgezette operaties.

### *(b) Standaarden en interpretaties onderschreven door de EU per 31 december 2009 maar nog niet van kracht voor de periodes eindigend op 31 december 2009 en nog niet toegepast door de Groep:*

- IFRS 3 (herzien) “Bedrijfscombinaties”
- IAS 27 (herzien) “Geconsolideerde en enkelvoudige jaarrekening”
- Wijziging aan IAS 39 “In aanmerking komende ingedekte elementen” IFRIC 12 “Dienstverlenende consessie overeenkomsten”
- IFRIC 12 “Dienstverlenende consessieovereenkomsten”
- IFRIC 17 “Verdeling van niet- kas activa aan eigenaars”
- IFRIC 18 “Overdracht van activa van klanten”

- Jaarlijks verbeteringsproject 2008 “Wijziging aan de definitie van activa aangehouden voor verkoop en stopgezette operaties (classificeren als activa aangehouden voor verkoop wanneer een gedeeltelijke verkoop het verlies van controle met zich meebrengt)”
- (c) *Nieuwe standaarden en interpretaties van kracht voor de periodes eindigend op 31 december 2009 maar niet relevant voor de Groep:*
- IAS 23 (herzien) “Financieringskosten”
  - Wijziging aan IAS 32 “Financiële instrumenten: Presentatie” en IAS 1 “Presentatie van de jaarrekening” met betrekking tot *puttable* financiële instrumenten en verplichtingen bij vereffening
  - Wijziging aan IFRS 1 “Eerste toepassing van IFRS” en IAS 27 “Geconsolideerde en enkelvoudige jaarrekening”
  - IFRIC 14 “IAS 19 — De limiet van een actief uit hoofde van een toegezegde pensioenregeling, vereisten inzake minimale financiering en de wisselwerking hiertussen.”
  - IFRIC 15 “Overeenkomsten inzake bouwovereenkomsten”
  - IFRIC 16 “Afdekking van een netto-investering in een buitenlandse entiteit.”
  - IFRIC 13 “Loyaliteitprogramma’s voor klanten”
  - Wijzigingen aan IFRIC 9 en IAS 39 voor wat betreft in contracten besloten derivaten

### 3.2.2 Consolidatiekring

Ablynx NV heeft een 100% dochteronderneming (Ablynx SA met maatschappelijke zetel in Rua do Campo Alegre 1021, 4150-180 Porto (Portugal)). In 2007 werden de onderzoeksactiviteiten in Portugal boekhoudkundig verwerkt als bijkantoor van de Vennootschap. Alle activiteiten werden in 2008 verzelfstandigd in een aparte dochtervennootschap Ablynx SA, wat geen significante invloed had op de geconsolideerde jaarrekeningen. De geconsolideerde jaarrekeningen worden weergegeven in Euro en afgerond naar het dichtstbijzijnde duizendtal.

### 3.2.3 Gesegmenteerde informatie

De Groep functioneert als één enkel segment en bijgevolg wordt geen segmentinformatie verstrekt.

### 3.2.4 Omrekening van vreemde valuta's

#### *Functionele valuta en rapporteringsvaluta*

De posten in de jaarrekening worden gewaardeerd in de valuta van de voornaamste economische omgeving waarin deze entiteit actief is (“functionele valuta”). De geconsolideerde jaarrekening wordt gepresenteerd in Euro, zijnde de functionele valuta en de presentatievaluta van de Groep.

#### *Transacties en balansen*

Transacties in vreemde valuta worden omgerekend naar de functionele valuta volgens de geldende wisselkoersen op de datum van de transacties. Valutawinsten en -verliezen die voortvloeien uit de afrekening van dergelijke transacties en uit de omrekening van monetaire activa en schulden uitgedrukt in vreemde valuta tegen de wisselkoers op het einde van het jaar, worden erkend in de resultatenrekening.

Inzake wijzigingen in de reële waarde van, voor verkoop beschikbare monetaire activa uitgedrukt in vreemde valuta, wordt een onderscheid gemaakt tussen omrekeningsverschillen uit veranderingen van de afgeschreven aanschaffingswaarde en andere veranderingen van de boekwaarde. Omrekeningsverschillen met betrekking tot veranderingen van de afgeschreven aanschaffingswaarde worden erkend in de resultatenrekening; andere veranderingen van de boekwaarde worden erkend in het overzicht van het totaal resultaat, zie 3.2.11.

Omrekeningsverschillen op niet-monetaire financiële activa en passiva zoals aandelen aangehouden aan reële waarde worden erkend in winst of verlies als onderdeel van de reële waardevermeerdering of-vermindering.

### *Vennootschappen van de Groep*

De enige dochtervennootschap heeft dezelfde functionele valuta als het moederbedrijf en er zijn geen omrekeningsverschillen bij de consolidatie.

De volgende wisselkoersen werden gebruikt bij de opstelling van de jaarrekening:

1 Euro = × vreemde valuta	Slotkoers			Gemiddelde koers		
	2009	2008	2007	2009	2008	2007
US Dollar . . . . .	1,4406	1,3917	1,4721	1,3948	1,4708	1,3705
GB Pond . . . . .	0,8881	0,9525	0,7334	0,8909	0,7963	0,6843

### **3.2.5      Erkenning van opbrengsten**

De Groep genereert opbrengsten uit samenwerkingsovereenkomsten voor onderzoek en uit overheidssubsidies.

De Groep erkent opbrengsten wanneer het omzetbedrag betrouwbaar kan worden bepaald, het waarschijnlijk is dat er toekomstige economische voordelen zullen vloeien naar de onderneming en wanneer er specifieke criteria gehaald zijn voor elk van de activiteiten van de Groep zoals hieronder beschreven. De Groep baseert zijn schattingen op historische gegevens, rekening houdende met het type klant, het type transactie en de specifieke kenmerken van elke overeenkomst.

#### *Samenwerkingsovereenkomsten voor onderzoek*

Deze samenwerkingsovereenkomsten omvatten gewoonlijk licentievergoedingen, vooruitbetaalde, niet-terugbetaalbare bedragen, honoraria voor diensten van onderzoek en ontwikkeling, en mijlpaalbetalingen. De erkenning van opbrengsten uit onderzoeksprojecten kan als volgt worden samengevat:

- Licentievergoedingen worden erkend wanneer de Groep aan alle voorwaarden en verplichtingen heeft voldaan. De licentievergoeding wordt niet erkend als het bedrag ervan niet redelijk kan worden geraamd en als de betaling ervan twijfelachtig is. Aangezien de Groep een voortdurende betrokkenheid houdt tijdens de licentieperiode, worden de licentievergoedingen gespreid opgenomen over de termijn van de overeenkomst.
- Vooruitbetaalde, niet-terugbetaalbare bedragen voor toegang tot eerdere onderzoeksresultaten en databanken worden erkend wanneer ze worden verworven, indien de Groep geen blijvende prestatieverplichtingen heeft, en indien alle verplichtingen en voorwaarden vervuld zijn (nl. na levering van alle vereiste informatie). Indien de Groep continue prestatieverplichtingen heeft met betrekking tot de onderzoeksvergoedingen van de klant, zal de vergoeding erkend worden op lineaire basis over de contractueel bepaalde prestatieperiode (met aanpassing aan de werkelijke prestatieperiode aan het einde van het contract of op de werkelijke beëindigingsdatum).
- Honoraria voor diensten van onderzoek en ontwikkeling worden erkend als opbrengsten over de duur van de onderzoeksovereenkomst wanneer de vereiste diensten worden geleverd en de kosten worden gedragen. Deze diensten bestaan doorgaans uit een bepaald aantal voltijds equivalenten (VTE) tegen een specifiek tarief per VTE.
- Commerciële samenwerkingen waarbij de kosten voor onderzoek en ontwikkeling worden terugbetaald, worden erkend als opbrengsten wanneer de kosten gemaakt worden. De overeenkomstige onderzoeks- en ontwikkelingskosten worden opgenomen in de onderzoeks- en ontwikkelingskosten (O&O) in de geconsolideerde jaarrekening.
- Mijlpaalbetalingen worden erkend als opbrengsten bij het bereiken van de mijlpaal, wanneer alle verbonden voorwaarden vervuld zijn.

Over te dragen opbrengsten zijn bedragen die worden ontvangen voordat de opbrengsten werkelijk zijn verworven.

#### *Overheidssubsidies*

Subsidies met betrekking tot onderzoeksprojecten ontvangen van overheidsinstellingen worden erkend aan hun reële waarde over de periode waarin de betreffende onderzoeks- en ontwikkelingskosten opgelopen worden en wanneer er met redelijke zekerheid aangenomen kan worden dat de Groep zal voldoen aan de

voorwaarden die verbonden zijn met de subsidies, maar niet vóór de formele goedkeuring van de subsidie. Deze subsidies worden afzonderlijk in de resultatenrekening opgenomen als opbrengsten.

### **3.2.6 Immatriële vaste activa**

#### ***Intern gegenereerde immateriële vaste activa***

Onderzoekskosten worden geboekt onder de resultatenrekening wanneer ze worden gemaakt.

Ontwikkelingskosten worden enkel geactiveerd wanneer voldaan wordt aan de volgende voorwaarden:

- het intern ontwikkelde immateriële actief bestanddeel is identificeerbaar en valt onder de controle van de entiteit
- het actief bestanddeel zal in de toekomst economische voordelen genereren
- de ontwikkelingskosten kunnen betrouwbaar bepaald worden

De huidige fase van de ontwikkelingsactiviteiten staat momenteel geen activering van immateriële vaste activa toe. De bestaande reglementaire en klinische risico's vormen een te grote onzekerheid met betrekking tot de activering van ontwikkelingskosten.

Aangezien er geen intern gegenereerde activa erkend worden, worden alle kosten met betrekking tot de bescherming van de intellectuele eigendomsrechten geboekt als O&O-kosten.

#### ***Aangekochte immateriële vaste activa***

Aangekochte softwarelicenties worden geactiveerd op basis van de kosten die gemaakt worden om de specifieke software te verwerven en in gebruik te stellen. Deze kosten worden afgeschreven volgens de lineaire afschrijvingsmethode over hun geschatte gebruiksduur van maximaal drie jaar.

Verworven kennis in de vorm van licenties en octrooien wordt geboekt tegen kostprijs verminderd met de gecumuleerde afschrijvingen en waardeverminderingen. Deze worden afgeschreven volgens de lineaire afschrijvingsmethode over de termijn van de licentieovereenkomst of zijn geschatte gebruiksduur, afhankelijk van wat het kortste is.

De Groep heeft geen immateriële vaste activa met een onbepaalde gebruiksduur.

### **3.2.7 Materiële vaste activa**

Materiële vaste activa worden geboekt tegen historische kostprijs, verminderd met de gecumuleerde afschrijvingen en waardeverminderingen. Kosten met betrekking tot het dagelijkse gebruik van het actiefbestanddeel worden geboekt in de resultatenrekening wanneer ze worden gemaakt. Winsten en verliezen op de vervreemding van materiële vaste activa worden geboekt onder overige opbrengsten of kosten.

Er wordt een pro rata lineaire afschrijvingsmethode gebruikt om het patroon te weerspiegelen waarin de toekomstige economische voordelen van de activa naar verwachting zullen worden aangewend door de entiteit. De restwaarde en de gebruiksduur van deze activa worden aan het eind van elk boekjaar herzien op mogelijke waardeverminderingen. De afschrijving wordt in de resultatenrekening verwerkt op de volgende basis:

Uitrusting:	3 jaar
Hardware:	3 jaar
Meubilair:	5 jaar
Inrichting gehuurd gebouw:	de kortste van de gebruiksduur of de minimale huurtermijn

Materiële vaste activa in aanbouw worden niet afgeschreven.

### **3.2.8 Waardevermindering van niet financiële activa**

Activa die een onbepaalde gebruiksduur hebben, worden niet afgeschreven en worden jaarlijks getest op waardeverminderingen. Activa die onderhevig zijn aan afschrijvingen of waardeverminderingen, worden herzien op waardeverminderingen wanneer gebeurtenissen of wijzigingen in de omstandigheden erop wijzen dat de boekwaarde mogelijk niet recupereerbaar is. Een waardevermindering wordt geboekt voor het bedrag waarmee de boekwaarde van het actief zijn realisatiewaarde overschrijdt. De realisatiewaarde is



de hoogste waarde van de reële waarde van het actief minus de verkoopkosten, en de bedrijfswaarde. Om de waardevermindering te kunnen evalueren worden de activa gegroepeerd op het laagste niveau waarvoor er afzonderlijk identificeerbare kasstromen bestaan (kasstroomgenererende eenheden). Inzake niet-financiële activa, met uitzondering van goodwill, die een waardevermindering ondergaan hebben, wordt er op elke verslagdatum beoordeeld of er een aanwijzing bestaat dat een waardevermindering geheel of gedeeltelijk dient te worden tegengeboekt.

### **3.2.9 Afgeleide financiële instrumenten en indekkingsactiviteiten**

De Groep heeft geen afgeleide financiële instrumenten, in elk wezenlijk opzicht, om het renterisico en het wisselkoersrisico in te dekken.

### **3.2.10 Handelsvorderingen**

Handelsvorderingen worden initieel erkend aan reële waarde en later gewaardeerd aan geamortiseerde kostprijs, gebruik makend van de effectieve interestmethode, verminderd met de voorziening voor waardeverminderingen. Er wordt een voorziening gemaakt voor waardevermindering van handelsvorderingen wanneer er objectieve aanwijzingen bestaan dat de Groep niet in staat zal zijn alle verschuldigde bedragen te innen volgens de oorspronkelijke voorwaarden van de vorderingen.

### **3.2.11 Voor verkoop beschikbare financiële activa**

Niet genoteerde aandelen en genoteerde terugvorderbare investeringen aangehouden door de Groep die op een actieve markt worden verhandeld, worden geclassificeerd als “voor verkoop beschikbare financiële activa” en worden gewaardeerd aan reële waarde. Winsten en verliezen resulterend uit wijzigingen van de reële waarde worden rechtstreeks in het eigen vermogen erkend via de reserve voor wijzigingen in reële waarde; dit met uitzondering van bijzondere waardeverminderingen, interest berekend gebruik makende van de “effectieve interest methode” en wisselkoersverliezen en -winsten op monetaire activa, die direct in de resultatenrekening worden erkend. Wanneer de investering van de hand wordt gedaan of wanneer ze volledig afgewaardeerd is, wordt het cumulatieve resultaat (verlies of winst) dat voorheen werd geboekt op de reserve voor wijzigingen in reële waarde in de resultatenrekening van de periode genomen.

### **3.2.12 Andere kortetermijninvesteringen**

Termijnbeleggingen met een initiële looptijd van meer dan drie maanden worden aangehouden tot vervaldag en gewaardeerd aan geamortiseerde kostprijs.

### **3.2.13 Geldmiddelen en kasequivalenten**

Geldmiddelen en kasequivalenten omvatten contanten, zichtrekeningen en kortetermijnbeleggingen.

### **3.2.14 Eigen vermogensinstrumenten**

Eigen vermogensinstrumenten uitgegeven door de Groep worden geboekt tegen de ontvangen opbrengsten, na aftrek van de directe uitgiftekosten.

### **3.2.15 Handelsschulden**

Handelsschulden op meer of minder dan een jaar dragen geen interesten en worden gewaardeerd tegen hun geamortiseerde kostprijs, d.i. aan de netto contante waarde van de schuld. Behalve wanneer de impact van verdiscontering belangrijk is, wordt de nominale waarde genomen.

### **3.2.16 Leningen**

Rentedragende bankleningen worden initieel geboekt tegen de ontvangen opbrengsten, na aftrek van de transactiekosten en later aan geamortiseerde kostprijs: de financiële kosten worden opgenomen op basis van periodotorekening, gebruik makend van de effectieve interestmethode en bijgeteld bij de boekwaarde van de leningen voor zover deze niet vereffend zijn in de periode waarin ze ontstaan.

### **3.2.17 Belastingen**

De belastingen wordt geboekt in dezelfde periode als de betreffende opbrengsten en kosten. Het belastbaar resultaat kan verschillen van de nettowinst of het nettoverlies als gevolg van opbrengsten of kosten die belastbaar zijn in een ander boekjaar of die nooit belastbaar of aftrekbaar zullen zijn.

Uitgestelde belastingen worden op basis van de “liability-methode” berekend op tijdelijke verschillen tussen de boekwaarde van activa en schulden, en de waarde die toegepast wordt voor fiscale doeleinden. De uitgestelde belastingen worden echter niet opgenomen indien ze ontstaan uit de oorspronkelijke erkenning van een actiefbestanddeel of verplichting in een transactie die geen bedrijfscombinatie is, en die op het moment van de transactie geen invloed heeft op de boekhoudkundige noch op de belastbare winst of verlies. Uitgestelde belasting wordt bepaald op basis van belastingtarieven (en -wetten) die werden ingevoerd of in wezen ingevoerd op de balansdatum en die naar verwachting worden toegepast wanneer de gerelateerde uitgestelde belastingvordering of de uitgestelde belastingverplichting wordt afgewikkeld.

Uitgestelde belastingactiva worden geboekt voor zover het waarschijnlijk is dat er toekomstige belastbare winsten beschikbaar zullen zijn waartegen de tijdelijke verschillen gebruikt kunnen worden.

Als zodanig zal er een uitgesteld belastingactief worden erkend op fiscaal overdraagbare verliezen, voor zover het waarschijnlijk is dat er voldoende toekomstige fiscale winsten gerealiseerd zullen worden.

### **3.2.18 Personeelsvoordelen**

De Groep biedt een pensioenplan aan in de vorm van een groepsverzekering. In wezen hebben alle werknemers toegang tot dit programma. Deze plannen zijn toegezegde-bijdragenregelingen. Een toegezegde-bijdragenregeling is een pensioenplan waarbij de Groep een vaste bijdrage betaalt aan een afzonderlijke entiteit. Voor de meerderheid van de werknemers heeft de Groep geen wettelijke of feitelijke verplichting tot het voldoen van aanvullende bijdragen indien het fonds niet over voldoende activa beschikt om alle werknemers de voordelen uit te betalen waarop ze recht hebben onder de bestaande regelingen. De pensioenbijdragen die de Groep betaalt aan de groepsverzekering, worden opgenomen wanneer ze verschuldigd zijn.

Ontslagvergoedingen worden opgenomen als een verplichting als en alleen als de Groep zich aantoonbaar heeft verbonden tot de beëindiging van het dienstverband voor de normale pensioendatum. De Groep heeft zich aantoonbaar verbonden tot beëindiging van het dienstverband als en alleen als zij beschikt over een gedetailleerd formeel plan voor de beëindiging en er geen realistische mogelijkheid bestaat voor de intrekking van het plan. Ontslagvergoedingen op lange termijn moeten worden gediscoteerd op basis van dezelfde disconteringsvoet als deze voor toegezegde-pensioenregelingen. De “normale” ontslagvergoedingen worden opgenomen aangezien de verplichting voortvloeit uit de verstreken diensttijd.

### **3.2.19 Voorzieningen**

Een voorziening dient enkel te worden opgenomen indien de Groep een huidige verplichting heeft die leidt tot de uitstroom van middelen op basis van een gebeurtenis in het verleden ; het meer waarschijnlijk is dan niet dat een dergelijke uitstroom van middelen vereist is teneinde de verplichting af te wikkelen en het bedrag van de verplichting op betrouwbare wijze kan worden geschat.

Indien het effect van de tijdswaarde van geld belangrijk is (voor lange termijn voorzieningen), dient het bedrag van de voorziening te worden geschat op basis van de contante waarde (disconteringsvoet). De toename van de voorziening tengevolge van het tijdsverloop wordt opgenomen als een interestkost.

De bestaande verplichting vloeit voort uit een tot verplichting leidende gebeurtenis die leidt tot een in rechte afdwingbare of feitelijke verplichting (een feitelijke verplichting is een verplichting die ontstaat indien de Groep door een patroon van bestendig gevolgde gedragslijnen in het verleden aan andere partijen te kennen heeft gegeven dat zij bepaalde verantwoordelijkheden aanvaardt als gevolg waarvan bij die andere partijen een geldige verwachting ontstaat dat zij die verantwoordelijkheden zal opnemen). Een tot verplichting leidende gebeurtenis leidt ertoe dat de Groep geen realistisch alternatief heeft dan die verplichting af te wikkelen.

Voorzieningen voor ontmantelingskosten en herstel terreinen worden opgenomen in toepassing van het bovenstaande.

Voorzieningen voor toekomstige operationele verliezen zijn strikt verboden.

Indien de Groep verlieslatende contracten heeft (contracten waarbij de onvermijdelijke kosten noodzakelijk geacht tot uitvoering van het contract de economische voordelen die worden verwacht bij uitvoering overtreffen), dient de huidige verplichting uit hoofde van het contract te worden opgenomen als een voorziening.

Een voorziening voor reorganisatie wordt enkel opgenomen indien de Groep zich op balansdatum aantoonbaar heeft verbonden tot een verplichting tot reorganisatie. Deze feitelijke verplichting is aantoonbaar indien: (a) er een gedetailleerd formeel plan bestaat die de belangrijkste elementen van de reorganisatie weergeeft en (b) bij de betrokkenen een geldige verwachting werd gewekt dat zij de reorganisatie zal doorvoeren door het plan te beginnen uitvoeren of door de belangrijke kenmerken ervan mee te delen aan de betrokkenen.

### **3.2.20 Lease-overeenkomsten**

Een financiële leasing is een leasing waarbij in belangrijke mate alle risico's en vergoedingen verbonden aan de eigendom van een actiefbestanddeel, worden overgedragen aan de leasingnemer.

De kost van activa verworven via een financiële leasing wordt gewaardeerd tegen het laagste bedrag van de reële waarde van de geleasde activa en de actuele waarde van de minimale leasebetalingen, gebruik makend van de rentevoet die opgenomen is in de lease als discontovoet, beide bepaald bij aanvang van de lease. De initiële kosten die direct toe te wijzen zijn aan de totstandkoming van de financiële leasing, worden toegevoegd aan het bedrag erkend als actief.

Activa die verworven zijn onder financiële leasingregelingen worden afgeschreven over de kortste termijn van enerzijds de leasetermijn en anderzijds zijn geschatte gebruiksduur, als het niet redelijk zeker is dat de entiteit de eigendom van de activa zal verwerven aan het einde van de leasetermijn.

Betalingen die uitgevoerd worden onder operationele leasings, worden in de resultatenrekening op lineaire basis geboekt over de periode van de leasing.

### **3.2.21 Op aandelen gebaseerde betalingen**

De Groep heeft aan haar werknemers, bepaalde consultants en het directiecomité compensatieplannen toegekend gebaseerd op het toekomstig verwerven van aandelen. De kosten met betrekking tot de werknemersdiensten ontvangen ter compensatie van de toekenning van deze warrants wordt geboekt als een kost.

Het totaalbedrag van de kosten wordt gespreid over de verwervingsperiode en bepaald op basis van de reële waarde van de warrants op de toekenningsdatum. De reële waarde van elke warrant wordt geschat op de toekenningsdatum, gebruik makend van het Black & Scholesmodel. De totale kost wordt initieel geschat op basis van het aantal warrants dat uitoefenbaar zal worden. Op elke balansdatum herziet de entiteit haar schatting van het aantal warrants dat uitoefenbaar zal worden. De impact van deze herziening wordt in de resultatenrekening erkend over de resterende verwervingsperiode, met een overeenkomstige aanpassing aan het eigen vermogen.

### **3.2.22 Opbrengsten per aandeel**

De gewone winst/(verlies) per aandeel wordt berekend op basis van het gewogen gemiddelde aantal gewone aandelen dat uitstaat tijdens de periode, exclusief eigen aandelen.

De verwaterde winst/(verlies) per aandeel wordt berekend op basis van het gewogen gemiddelde aantal gewone aandelen dat uitstaat, met inbegrip van het verwaterende effect van de warrants. Warrants moeten worden behandeld als zijnde verwaterend, wanneer en enkel wanneer hun conversie naar gewone aandelen de nettowinst per aandeel uit de lopende activiteiten zou verminderen.

## **3.3 Risicobeheer**

### **3.3.1 Financiële risicofactoren**

#### ***Liquiditeitsrisico***

De Groep maakt gebruik van termijnrekeningen en beleggingen. Elk instrument in de gebalanceerde portfolio heeft hoge kredietratings, kapitaalgaranties en een beperkte duur van maximaal 13 maanden.

De Groep heeft geen financiële schulden met uitzondering van beperkte financiële lease-verplichtingen.

### ***Renterisico***

Aangezien de Groep geen belangrijke interest dragende activa of passiva heeft, zijn haar inkomsten en operationele kasstromen onafhankelijk van veranderingen in marktinterrestarieven.

### ***Kredietrisico***

Het kredietrisico is verbonden aan het bedrag van de handelsvorderingen. Het is de politiek van de Groep om enkel met kredietwaardige partners te werken teneinde belangrijke blootstelling aan kredietrisico's te vermijden.

De voor verkoop beschikbare financiële activa zijn een belegging met variabele rente die bestaat uit een obligatieportefeuille met hoge kredietscores.

De beschikbare liquide middelen worden aangehouden bij verschillende banken.

### ***Wisselkoersrisico***

De Groep realiseert verkopen gerealiseerd uit onderzoeks- en samenwerkingsovereenkomsten afgesloten in Amerikaanse dollar (USD) en aankopen gedaan in Britse pond (GBP). De Groep heeft geen regelingen getroffen om deze wisselkoersrisico's in te dekken aangezien de blootstelling aan het risico beperkt is.

In geval de Euro op 31 december 2009 10% zwakker was geweest tegenover het Britse pond en 10% sterker tegenover de Amerikaanse dollar met alle andere variabelen constant, dan zou het verlies van de periode €590.000 hoger geweest zijn (2008: €646.000). In het tegenovergestelde geval, was de Euro 10% sterker geweest dan de Britse pond en 10% zwakker dan de Amerikaanse dollar met alle andere variabelen constant, dan zou het verlies van de periode €579.000 lager geweest zijn (2008: €640.000).

De volgende tabel geeft een indicatie van de openstaande positie van de Groep in de verschillende vreemde valuta's per jaareinde.

	2009	2008	2007
		(€'000)	
Schulden in USD . . . . .	135	53	3
Schulden in GBP . . . . .	200	490	40
Schulden in SEK . . . . .	243	215	81
Vorderingen in USD . . . . .	—	3.385	—

### **3.3.2 Risicobeheer van het kapitaal**

Voor wat betreft haar kapitaalbeheer streeft de Groep bovenal naar de vrijwaring van haar vermogen om te blijven functioneren op continuïteitsbasis, teneinde rendement aan haar aandeelhouders en voordelen aan haar stakeholders te kunnen bieden, en een optimale structuur aan te houden om de kapitaalkosten te beperken.

### **3.3.3 Schatting van de reële waarde**

De boekwaarde van de leningen benadert hun reële waarde op de verslagdatum.

### **3.4 Belangrijke waarderingsregels en inschattingen**

Op elke verslagdatum maakt de Groep veronderstellingen en schattingen met betrekking tot de impact van gebeurtenissen uit het verleden op de toekomst, leidende tot een aantal boekhoudkundige inschattingen die momenteel een bijzonder beperkte impact hebben.

De Groep heeft op de verslagdatum geen bronnen van onzekerheden geïdentificeerd voor wat betreft inschattingen die een aanzienlijk risico in zich kunnen dragen van belangrijke aanpassingen in de jaarrekening van het volgende jaar.

### **3.5 Gesegmenteerde informatie**

De Groep onderscheidt geen verschillende operationele segmenten.

### 3.6 Immateriële vaste activa

	Octrooien	Software (€'000)	Totaal
<b>Jaar afgesloten op 31 december 2007</b>			
Nettoboekwaarde aan het begin van de periode . . . . .	847	52	899
Aanschaffingen . . . . .	—	11	11
Afschrijvingen van het jaar . . . . .	(127)	(32)	(159)
Nettoboekwaarde aan het einde van de periode . . . . .	720	31	751
<b>Per 31 december 2007</b>			
Aanschaffingen . . . . .	2,000	109	2,109
Gecumuleerde afschrijvingen en waardeverminderingen . . . . .	(1.280)	(78)	(1.358)
Nettoboekwaarde . . . . .	720	31	751
<b>Jaar afgesloten op 31 december 2008</b>			
Nettoboekwaarde aan het begin van de periode . . . . .	720	31	751
Aanschaffingen . . . . .	90	139	229
Afschrijvingen van het jaar . . . . .	(132)	(47)	(179)
Nettoboekwaarde aan het einde van de periode . . . . .	678	123	801
<b>Per 31 december 2008</b>			
Aanschaffingen . . . . .	2.090	248	2.338
Gecumuleerde afschrijvingen en waardeverminderingen . . . . .	(1.412)	(125)	(1.537)
Nettoboekwaarde . . . . .	678	123	801
<b>Jaar afgesloten op 31 december 2009</b>			
Nettoboekwaarde aan het begin van de periode . . . . .	678	123	801
Aanschaffingen . . . . .	34	164	198
Afschrijvingen van het jaar . . . . .	(140)	(60)	(200)
Nettoboekwaarde aan het einde van de periode . . . . .	572	227	799
<b>Per 31 december 2009</b>			
Aanschaffingen . . . . .	2.124	412	2,536
Gecumuleerde afschrijvingen en waardeverminderingen . . . . .	(1.552)	(185)	(1.737)
Nettoboekwaarde . . . . .	572	227	799

De immateriële vaste activa bestaan hoofdzakelijk uit een portefeuille van aangekochte octrooien waarvan de resterende afschrijvingsperiode 3,5 jaar bedraagt. De boekwaarde bedraagt €464.000 per 31 december 2009.



### 3.7 Materiële vaste activa

	Uitrusting	Meubilair	Uitrusting onder leasing	Overige materiële vaste activa	Activa in aanbouw	Totaal
	(€'000)					
<b>Jaar afgesloten op 31 december 2007</b>						
Nettoboekwaarde aan het begin van de periode . . . . .	1.140	68	257	59	102	1.626
Aanschaffingen . . . . .	1.937	3	42	9	3	1.994
Overdrachten . . . . .	102	—	—	—	(102)	—
Afschrijvingen van het jaar . . . . .	(756)	(17)	(68)	(25)	—	(866)
Nettoboekwaarde aan het einde van de periode . . . . .	2.423	54	231	43	3	2.754
<b>Per 31 december 2007</b>						
Aanschaffingswaarde . . . . .	4.554	97	350	74	3	5.078
Gecumuleerde afschrijvingen en waardeverminderingen . . . . .	(2.131)	(43)	(119)	(31)	—	(2.324)
Nettoboekwaarde . . . . .	2.423	54	231	43	3	2.754
<b>Jaar afgesloten op 31 december 2008</b>						
Nettoboekwaarde aan het begin van de periode . . . . .	2.423	54	231	43	3	2.754
Aanschaffingen . . . . .	2.938	72	—	295	—	3.305
Buitengebruikstellingen — aanschaffingswaarde . . . . .	(59)	—	—	—	—	(59)
Buitengebruikstellingen — gecumuleerde afschrijvingen en waardeverminderingen . . . . .	59	—	—	—	—	59
Afschrijvingen van het jaar . . . . .	(1.660)	(27)	(116)	(56)	—	(1.859)
Netto boekwaarde aan het einde van de periode . . . . .	3.701	99	115	282	3	4.200
<b>Per 31 december 2008</b>						
Aanschaffingswaarde . . . . .	7.492	169	350	369	3	8.383
Gecumuleerde afschrijvingen en waardeverminderingen . . . . .	(3.791)	(70)	(235)	(87)	—	(4.183)
Nettoboekwaarde . . . . .	3.701	99	115	282	3	4.200
<b>Jaar afgesloten op 31 december 2009</b>						
Nettoboekwaarde aan het begin van de periode . . . . .	3.701	99	115	282	3	4.200
Aanschaffingen . . . . .	968	43	—	85	588	1.684
Buitengebruikstellingen — aanschaffingswaarde . . . . .	—	—	—	—	—	—
Buitengebruikstellingen — gecumuleerde afschrijvingen en waardeverminderingen . . . . .	—	—	—	—	—	—
Afschrijvingen van het jaar . . . . .	(2.080)	(32)	(108)	(186)	—	(2.406)
Netto boekwaarde aan het einde van de periode . . . . .	2.589	110	7	181	591	3.478
<b>Per 31 december 2009</b>						
Aanschaffingswaarde . . . . .	8.460	212	350	454	591	10.067
Gecumuleerde afschrijvingen en waardeverminderingen . . . . .	(5.871)	(102)	(343)	(273)	—	(6.589)
Nettoboekwaarde . . . . .	2.589	110	7	181	591	3.478

### 3.8 Handelsvorderingen en overige vlottende activa

	Per 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000)	
<b>Handelsvorderingen</b>			
Handelsvorderingen . . . . .	1.656	4.126	1.985
Tè ontvangen creditnota's . . . . .	—	36	8
Uit te geven facturen . . . . .	41	5	88
<b>Totaal . . . . .</b>	<b>1.697</b>	<b>4.167</b>	<b>2.082</b>
<b>Overige vlottende activa</b>			
Tè ontvangen BTW . . . . .	784	1.041	685
Tè ontvangen belastingen . . . . .	401	849	336
Overige te ontvangen bedragen . . . . .	315	11	17
<b>Totaal . . . . .</b>	<b>1.500</b>	<b>1.901</b>	<b>1.037</b>
<b>Verkrege opbrengsten en over te dragen kosten</b>			
Verkrege opbrengsten . . . . .	1.500	959	936
Over te dragen kosten . . . . .	627	961	287
<b>Totaal . . . . .</b>	<b>2.127</b>	<b>1.920</b>	<b>1.223</b>

De handelsvorderingen bestaan uit bedragen die onderzoekssamenwerkingspartners ons verschuldigd zijn. De nominale waarde van zowel de handelsvorderingen als de andere vorderingen benadert de reële waarde.

Op achterstallige handelsvorderingen werden geen waardeverminderingen geboekt. De handelsvorderingen hebben betrekking op een aantal hoogaangeschreven internationale klanten die niet bekend staan als wanbetalers. De ouderdomsanalyse van de handelsvorderingen die achterstallig zijn, is als volgt:

	Per 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000)	
Tot 1 maand . . . . .	343	350	238
Tussen 1 en 3 maanden . . . . .	—	—	—
Meer dan 3 maanden . . . . .	—	—	—

De boekwaarden van de handels- en andere vorderingen van de Groep luiden in de volgende valuta's:

	Per 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000)	
€ . . . . .	2.011	1.725	1.926
US \$ . . . . .	—	3.385	150

De post “te ontvangen inkomstenbelasting” heeft betrekking op de terug te vorderen roerende voorheffing die betaald werd op de opbrengsten uit interesten.

De post “overige te ontvangen bedragen” betreft voornamelijk een belastingskrediet dat betrekking heeft op onderzoekskosten die geactiveerd werden volgens de Belgische boekhoudwetgeving.

De verkregen opbrengsten bestaan voornamelijk uit de opbrengsten uit subsidies, waarvoor nog geen betalingen werden ontvangen.

### 3.9 Voor verkoop beschikbare financiële activa

	Voor verkoop beschikbare financiële activa
	(€'000)
<b>Per 31 december 2007</b>	
Nettoboekwaarde aan het begin van de periode	—
Aanschaffingen	—
Verkoop	—
Wijzigingen in reële waarde erkend in het eigen vermogen	—
Nettoboekwaarde aan het einde van de periode	—
<b>Per 31 december 2008</b>	
Nettoboekwaarde aan het begin van de periode	—
Aanschaffingen	36.000
Verkoop	—
Wijzigingen in reële waarde erkend in het eigen vermogen	(99)
Nettoboekwaarde aan het einde van de periode	35.901
<b>Per 31 december 2009</b>	
Nettoboekwaarde aan het begin van de periode	35.901
Aanschaffingen	—
Verkoop	(16.000)
Wijzigingen in reële waarde erkend in het eigen vermogen	111
Nettoboekwaarde aan het einde van de periode	20.012

De voor verkoop beschikbare financiële activa worden gewaardeerd aan reële waarde via het eigen vermogen en hebben op 31 december 2008 betrekking op: (1) een belegging met variabele rente (*level 3* in de IFRS hiërarchie) van Arcade Finance Plc, beheerd door KBC (€20 miljoen), waarbij de rentevoet gelijk is aan Euribor 6M + 2 bpt. De initiële looptijd bedraagt 7 jaar, met de mogelijkheid tot liquidatie op zesmaandelijks basis aan pari alsook op tweewekelijkse basis aan de marktwaarde verminderd met uitstapkosten ten belope van 12,5 bpt. De onderliggende waarden van deze belegging bestaan uit een internationaal samengestelde obligatieportefeuille met een AAA-classificatie. De interest-, wissel- en kredietrisico's worden ingedekt door een zogenaamde "total return swap" die afgesloten is met de Bank of America. De onderliggende schommelingen in marktwaarde in de onderliggende portefeuille worden afgedekt door de garantie van Bank of America. In de loop van 2009 heeft de belegging interestopbrengsten gegenereerd ten belope van €524.000. De reële waarde die substantieel bepaald wordt door de liquidatiemogelijkheden zoals hierboven beschreven en door het verschil tussen de contractuele interestvoet en de marktinterest per 31 december 2009 resulteert in een wijziging in reële waarde van €12.000; (2) een KBC belegging (€10 miljoen) met variabele rente die gelijk is aan Euribor 3M + 15bpt. De vervaldag is 13 november 2009; (3) een KBC belegging (€6 miljoen) met vaste rentevoet met een vervaldag op 15 juli 2009.

In de loop van 2009 werden de KBC belegging van €10 miljoen met variabele rente en de KBC belegging van €6 miljoen met vaste rentevoet verkocht.

### 3.10 Andere kortetermijninvesteringen

	Per 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000)	
Termijndeposito's > 3 maanden	28.000	29.500	—

Dit zijn geldmiddelen op termijndepositos bij banken met een initiële termijn tussen 3 en 13 maanden.

### 3.11 Geldmiddelen en kasequivalenten

	Per 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000)	
≤ 3 maanden .....	35.309	45.000	121.500
Banksaldi en contanten .....	9.000	3.133	4.989
<b>Totaal</b> .....	<b>44.309</b>	<b>48.133</b>	<b>126.489</b>

Geldmiddelen en kasequivalenten omvatten contanten, zichtrekeningen en kortetermijndeposito's.

### 3.12 Aandelenkapitaal

#### 3.12.1 Transacties tijdens het jaar

De Vennootschap verhoogde haar kapitaal op 2 april 2007 door de uitoefening van 150.000 warrants voor een bedrag van €105.000 en is volledig geboekt als aandelenkapitaal.

De Vennootschap verhoogde haar kapitaal op 12 oktober 2007 door de uitoefening van 12.500 warrants voor een bedrag van €8.750 en is volledig geboekt als aandelenkapitaal.

De Vennootschap verhoogde haar kapitaal op 9 november 2007 als gevolg van de beursgang. Het totale opgehaalde bedrag was €74.999.995 waarvan €20.142.855 werd geboekt als aandelenkapitaal en €54.857.139,20 als uitgiftepremie.

De Vennootschap verhoogde haar kapitaal op 12 december 2007 als gevolg van de toepassing van de overtoewijzingsoptie. Het totale opgehaalde bedrag was €10.195.780 waarvan €2.736.660,60 werd geboekt als aandelenkapitaal en €7.459.119,40 als uitgiftepremie.

Als gevolg van de beursgang zijn er geen preferente rechten/aandelen meer en het aandelenkapitaal bestaat uit gewone aandelen, die volledig volstort zijn, met een nominale waarde van €1,87 per aandeel.

Rekening houdend met de uitstaande warrants eind 2007, heeft de Vennootschap in totaal 38.309.389 volledig verwaterde aandelen.

De Vennootschap verhoogde haar kapitaal op 17 januari 2008 door de uitoefening van 410.500 warrants voor een bedrag van €285.150 en is volledig geboekt als aandelenkapitaal.

De Vennootschap verhoogde haar kapitaal op 24 april 2008 door de uitoefening van 49.062 warrants voor een bedrag van €44.155,80 en is volledig geboekt als aandelenkapitaal.

De Vennootschap verhoogde haar kapitaal op 30 juli 2008 door de uitoefening van 2.000 warrants voor een bedrag van €1.000 en is volledig geboekt als aandelenkapitaal.

De Vennootschap verhoogde haar kapitaal op 23 oktober 2008 door de uitoefening van 103.124 warrants voor een bedrag van €54.811,60 en is volledig geboekt als aandelenkapitaal.

Rekening houdend met de uitstaande warrants eind 2008, heeft de Vennootschap in totaal 38.585.464 volledig verwaterde aandelen.

De Groep verhoogde haar kapitaal op 23 januari 2009 door de uitoefening van 765.350 warrants voor een bedrag van €497.890,10 en is volledig geboekt als aandelenkapitaal.

De Groep verhoogde haar kapitaal op 24 juli 2009 door de uitoefening van 24.374 warrants voor een bedrag van €21.936,60 en is volledig geboekt als aandelenkapitaal.

De Groep verhoogde haar kapitaal op 28 oktober 2009 door de uitoefening van 8.814 warrants voor een bedrag van €6.732,60 en is volledig geboekt als aandelenkapitaal. Rekening houdend met uitstaande warrants per eind 2009, heeft de Groep in total 39.090.240 volledig verwaterde aandelen.

Het aandelenkapitaal bestaat uit gewone aandelen die volledig volstort zijn met een nominale waarden van €1,87 per aandeel.

Aantal aandelen op 1 januari 2007 . . . . .	47.912.206
Aantal nieuwe aandelen (uitoefening van warranten) . . . . .	162.500
Subtotaal . . . . .	48.074.706
Omgekeerde aandelensplitsing (2:1) . . . . .	24.037.353
Aantal aandelen IPO . . . . .	10.714.285
Aantal aandelen overtoewijzing . . . . .	1.456.540
Aantal aandelen op 31 december 2007 . . . . .	36.208.178
Aantal nieuwe aandelen (uitoefening van warranten) . . . . .	282.343
Aantal aandelen op 31 december 2008 . . . . .	36.490.521
Aantal nieuwe aandelen (uitoefening van warranten) . . . . .	399.268
Aantal aandelen op 31 december 2009 . . . . .	36.889.789

Per 31 december 2009 is de aandeelhoudersstructuur als volgt:

Aandeehouder	Adres	Aantal stemrechten	% stemrechten
Gimv NV, Adviesbeheer Gimv Life Sciences NV and Biotech Fonds Vlaanderen	Karel Oomsstraat 37, 2018 Antwerpen	6.924.764	18,77%
Sofinnova Partners SAS	17, rue de Surène, 75008 Paris	5.927.830	16,07%
Abingworth Management Limited and Abingworth LLP	38 Jermyn Street, SW1Y 6DN London	4.102.952	11,12%
Alta California Partners IV, LP	One Embarcadero Center, 37th Floor, 94111 San Francisco	3.135.583	8,50%
Gilde Europe Food & Agribusiness Fund B.V.	Newtonlaan 91, 3584 BP Utrecht	2.941.772	7,97%
C.H. Boehringer Sohn AG & Co. KG	Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein	2.142.857	5,81%
Multifund B.V., Nederlandia Investments B.V. and Stichting Avivia	Admiraliteitskade 77 -K, 3063 EE Rotterdam	1.900.000	5,15%
KBC Groep NV and KBC Private Equity NV	Havenlaan 2, 1080 Brussel	1.589.286	4,31%
VIB VZW	Rijvisschestraat 120, 9052 Zwijnaarde	1.375.000	3,73%
Others		1.252.988	3,40%
Free Float (vrij verhandelbare aandelen)		5.596.757	15,17%

### 3.12.2 Toegestaan kapitaal

De Vergadering van Aandeelhouders van 12 oktober 2007 gaf de Raad van Bestuur de toestemming om kapitaaltransacties te doen in een periode van 5 jaar voor een totaal bedrag van €65.294.079,44.

In augustus 2008 heeft de Raad van Bestuur een nieuw warrantplan uitgegeven met een totaal aantal van 378.333 nieuwe warranten en een uitoefenprijs van €4,88 per warrant.

In juli 2009 heeft de Raad van Bestuur een nieuw warrantplan uitgegeven met een total aantal van 190.000 warranten en een uitoefenprijs van €5,79 per warrant.



In september 2009 heeft de Raad van Bestuur een nieuw warrantplan uitgegeven met een totaal aantal van 205.850 warrants een oefenprijs van €6,99 per warrant.

Op 31 december 2009 bedroeg het openstaand toegestaan kapitaal €60.908.822,46.

### **3.12.3 Stemrechten**

Elk aandeel geeft recht op 1 stem. Indien het aandeel in vruchtgebruik werd gegeven, zullen de aan het aandeel verbonden stemrechten uitgeoefend worden door de vruchtgebruiker. De stemrechten die verbonden zijn aan verpande aandelen zullen worden uitgeoefend door de eigenaar-pandgever.

### **3.12.4 Dividenden en minimum aandelenkapitaal**

De Vennootschap heeft nooit enige dividenden aan zijn aandeelhouders uitgekeerd. Volgens het Wetboek van vennootschappen is de Vennootschap verplicht ten minste 5% van haar nettowinst af te trekken om een wettelijke reserve op te bouwen, tot deze reserve één tiende van het statutaire aandelenkapitaal van de Vennootschap bedraagt. Per 31 december 2009 waren er geen winsten beschikbaar voor distributie. Volgens het Wetboek van vennootschappen bedraagt het minimum aandelenkapitaal van een Naamloze Vennootschap €61.500.

## **3.13 Op aandelen gebaseerde betalingen**

### **3.13.1 Warranten uitgegeven in juni 2007 voor werknemers en externe consultants**

Tijdens de Buitengewone Vergadering van Aandeelhouders van 14 juni 2007 werd het bovenvermelde warrantenplan goedgekeurd. De Raad van Bestuur kreeg de goedkeuring een totaal 530.000 warrants aan te bieden aan bepaalde werknemers en externe consultants waarvan er 425.000 effectief werden aangeboden.

Ingevolge de beslissing van de Buitengewone Vergadering van Aandeelhouders van 12 oktober 2007 geven twee warrants recht om in te schrijven op één aandeel. De warrants worden gratis toegekend en hebben een oefenprijs die gelijk is aan de reële marktwaarde van de onderliggende aandelen op de datum van toekenning (€1,40 per warrant). De warrants worden gespreid over 4 jaar verworven: 25% van de warrants wordt verworven na 1 jaar; na die datum worden de overige 75% verworven op maandelijkse basis (2,083% per maand).

De warrants kunnen enkel worden uitgeoefend wanneer ze verworven zijn en vanaf het begin van het vierde kalenderjaar volgend op het jaar waarin de warrants werden toegekend (en gaat dus van start vanaf 1 januari 2011 tot juni 2014).

De Algemene Vergadering van Aandeelhouders van 30 april 2009 heeft de verlenging met 5 jaar van bepaalde warrantplannen goedgekeurd, overeenkomstig artikel 583 van het Wetboek van vennootschappen, overeenkomstig artikel 21 van de “Economische herstelwet”. Ingeval van een normale beëindiging van het werknemerscontract of het consultingcontract dienen alle verworven warrants te worden uitgeoefend tijdens de huidige of de volgende oefenperiode. Verworven warrants die niet werden uitgeoefend in de voorziene periode kunnen niet worden overgedragen naar toekomstige oefenperiodes en vervallen. Alle niet-verworven warrants vervallen op het moment van de beëindiging van de overeenkomst. De initiële looptijd van de warrants is verlengd van 7 naar 12 jaar. Warrants die niet zijn uitgeoefend binnen 12 jaar na uitgifte, worden ongeldig.

De verlenging van de oefenperiode resulteerde in een totale bijkomende reële waarde van €120.000 waarvan €42.000 in 2009 in resultaat werd geboekt.

### **3.13.2 Warranten uitgegeven in oktober 2007 voor Onafhankelijke Bestuurders**

Tijdens de Buitengewone Vergadering van Aandeelhouders van 12 oktober 2007 werd het bovenvermelde warrantenplan goedgekeurd. Het maximum aantal aan te bieden warrants was €75.000 gedeeld door de uitgifteprijs. Met de uitgifteprijs van €7 konden er in totaal 10.713 warrants worden aangeboden aan de Onafhankelijke Bestuurders.

Elke warrant geeft de begunstigten het recht in te schrijven op één aandeel van de Vennootschap (equity-settled). De warrants worden gratis toegekend en hebben een oefenprijs die gelijk is aan de gemiddelde slotkoers van de onderliggende aandelen gedurende 30 dagen voor de datum van de

toekenning (€7 per warrant, de uitgifteprijs van de beursgang). De warranten worden verworven na een jaar.

De warranten kunnen enkel worden uitgeoefend wanneer ze verworven zijn en vanaf 1 jaar na de uitgiftedatum (en gaat dus van start vanaf 12 oktober 2008 tot oktober 2012). De Algemene Vergadering van 30 april 2009 heeft de verlenging met 5 jaar van bepaalde warrantplannen goedgekeurd, overeenkomstig artikel 583 van het Wetboek van vennootschappen, overeenkomstig artikel 21 van de “Economische herstelwet”. In geval van een normale beëindiging van het bestuurdersmandaat dienen alle verworven warranten te worden uitgeoefend tijdens de huidige of de volgende uitoefenperiode. Verworven warranten die niet werden uitgeoefend in de voorziene periode kunnen niet worden overgedragen naar toekomstige uitoefenperiodes en vervallen. Alle niet-verworven warranten vervallen op het moment van de beëindiging van de overeenkomst. De initiële looptijd van de warranten is verlengd van 5 naar 10 jaar vanaf de uitgiftedatum van de warranten. Warranten die niet zijn uitgeoefend binnen 10 jaar na uitgifte, worden ongeldig. De verlenging van de uitoefenperiode resulteerde in een totale bijkomende reële waarde van €12.000 die volledig in resultaat werd geboekt in 2009.

### **3.13.3 Warranten uitgegeven in augustus 2008 voor werknemers en leden van het Directiecomité**

Tijdens de Raad van Bestuur van 22 augustus 2008 werd het bovenvermelde warrantenplan goedgekeurd. De Raad van Bestuur mocht een totaal aantal van 378.333 warranten aanbieden aan bepaalde werknemers en leden van het Directiecomité.

Elke warrant geeft de begunstigten het recht in te schrijven op 1 aandeel van de Vennootschap (equity-settled). De warranten worden gratis toegekend en hebben een uitoefenprijs die gelijk is aan de gemiddelde slotkoers van de onderliggende aandelen gedurende 30 dagen voor de datum van de toekenning (€4,88 per warrant). De warranten worden gespreid over 4 jaar verworven: 25% van de warranten wordt verworven na 1 jaar; na die datum worden de overige 75% verworven op maandelijkse basis (2,083% per maand).

Initieel konden de warranten enkel worden uitgeoefend wanneer ze verworven zijn en vanaf het begin van het vierde kalenderjaar volgend op het jaar waarin de warranten werden toegekend (en gaat dus van start vanaf 1 januari 2012 tot augustus 2015). De vergadering van de Raad van Bestuur van 22 juni 2008 heeft de verlenging met vijf jaar van het warrantplan goedgekeurd. Ingeval van een normale beëindiging van het werknemerscontract of het consultingcontract dienen alle verworven warranten te worden uitgeoefend tijdens de huidige of de volgende uitoefenperiode. Verworven warranten die niet werden uitgeoefend in de voorziene periode kunnen niet worden overgedragen naar toekomstige uitoefenperiodes en vervallen. Alle niet-verworven warranten vervallen op het moment van de beëindiging van de overeenkomst. De initiële looptijd van de warranten werd verlengd van 7 naar 12 jaar. Warranten die niet zijn uitgeoefend binnen twaalf jaar na uitgifte, worden ongeldig. De verlenging van de uitoefenperiode resulteerde in een totale bijkomende reële waarde van €304,000 waarvan €49,000 in 2009 in resultaat werd geboekt.

### **3.13.4 Warranten uitgegeven in januari 2009 voor leden van het Directiecomité en externe consultants**

Tijdens de Buitengewone Vergadering van Aandeelhouders van 23 januari 2009 werd het bovenvermelde warrantenplan goedgekeurd.

De Raad van Bestuur kreeg de toestemming een totaal aantal van 135.000 warranten aan te bieden aan leden van het Directiecomité en externe consultants.

Elke warrant geeft de begunstigten het recht in te schrijven op één aandeel van de Vennootschap (equity-settled). De warranten worden gratis toegekend en hebben een uitoefenprijs die gelijk is aan de gemiddelde slotkoers van de onderliggende aandelen gedurende 30 dagen voor de datum van de toekenning (€4,52 per warrant). De warranten worden gespreid over 4 jaar verworven: 25% van de warranten wordt verworven na 1 jaar; na die datum worden de overige 75% verworven op maandelijkse basis (2,083% per maand).

De warranten kunnen enkel worden uitgeoefend wanneer ze verworven zijn en vanaf het begin van het vierde kalenderjaar volgend op het jaar waarin de warranten werden toegekend (en gaat dus van start vanaf 1 januari 2012 tot december 2013). Ingeval van een normale beëindiging van het werknemerscontract of het consultingcontract dienen alle verworven warranten te worden uitgeoefend tijdens de huidige of de volgende uitoefenperiode. Verworven warranten die niet werden uitgeoefend in de voorziene periode kunnen niet worden overgedragen naar toekomstige uitoefenperiodes en vervallen. Alle niet-verworven

warranten vervallen op het moment van de beëindiging van de overeenkomst. De looptijd van de warranten is 5 jaar vanaf de uitgiftedatum van de warranten. Warranten die niet zijn uitgeoefend binnen 5 jaar na uitgifte, worden ongeldig.

### **3.13.5 Warranten uitgegeven in juli 2009 voor werknemers en externe consultants**

Tijdens de Raad van Bestuur van 9 juli 2009 werd het bovenvermelde warrantenplan goedgekeurd. De Raad van Bestuur mocht een totaal aantal van 190.000 warranten aanbieden aan bepaalde werknemers en externe consultants.

Elke warrant geeft de begunstigden het recht in te schrijven op 1 aandeel van de Vennootschap (equity-settled). De warranten worden gratis toegekend en hebben een uitoefenprijs die gelijk is aan de gemiddelde slotkoers van de onderliggende aandelen gedurende 30 dagen voor de datum van de toekenning (€5,79 per warrant). De warranten worden gespreid over 4 jaar verworven: 25% van de warranten wordt verworven na 1 jaar; na die datum worden de overige 75% verworven op maandelijks basis (2,083% per maand).

De warranten kunnen enkel worden uitgeoefend wanneer ze verworven zijn en vanaf het begin van het vierde kalenderjaar volgend op het jaar waarin de warranten werden toegekend (en gaat dus van start vanaf 1 januari 2013 tot juli 2016). Ingeval van een normale beëindiging van het werknemerscontract of het consultingcontract dienen alle verworven warranten te worden uitgeoefend tijdens de huidige of de volgende uitoefenperiode. Verworven warranten die niet werden uitgeoefend in de voorziene periode kunnen niet worden overgedragen naar toekomstige uitoefenperiodes en vervallen. Alle niet-verworven warranten vervallen op het moment van de beëindiging van de overeenkomst. De looptijd van de warranten is 7 jaar vanaf de uitgiftedatum van de warranten. Warranten die niet zijn uitgeoefend binnen 7 jaar na uitgifte, worden ongeldig.

### **3.13.6 Warranten uitgegeven in september 2009 voor werknemers en externe consultants**

Tijdens de Raad van Bestuur van 29 september 2009 werd het bovenvermelde warrantenplan goedgekeurd. De Raad van Bestuur mocht een totaal aantal van 205.850 warranten aanbieden aan bepaalde werknemers en externe consultants.

Elke warrant geeft de begunstigden het recht in te schrijven op één aandeel van de Vennootschap (equity-settled). De warranten worden gratis toegekend en hebben een uitoefenprijs die gelijk is aan de gemiddelde slotkoers van de onderliggende aandelen gedurende 30 dagen voor de datum van de toekenning (€6,99 per warrant). De warranten worden gespreid over 4 jaar verworven: 25% van de warranten wordt verworven na 1 jaar; na die datum worden de overige 75% verworven op maandelijks basis (2,083% per maand).

De warranten kunnen enkel worden uitgeoefend wanneer ze verworven zijn en vanaf het begin van het vierde kalenderjaar volgend op het jaar waarin de warranten werden toegekend (en gaat dus van start vanaf 1 januari 2013 tot september 2016). Ingeval van een normale beëindiging van het werknemerscontract of het consultingcontract dienen alle verworven warranten te worden uitgeoefend tijdens de huidige of de volgende uitoefenperiode. Verworven warranten die niet werden uitgeoefend in de voorziene periode kunnen niet worden overgedragen naar toekomstige uitoefenperiodes en vervallen. Alle niet-verworven warranten vervallen op het moment van de beëindiging van de overeenkomst. De looptijd van de warranten is 7 jaar vanaf de uitgiftedatum van de warranten. Warranten die niet zijn uitgeoefend binnen 7 jaar na uitgifte, worden ongeldig.

### **3.13.7 Warranten uitgegeven in oktober 2009 voor leden van het Directiecomité en externe consultants**

Tijdens de Buitengewone Vergadering van Aandeelhouders van 30 oktober 2009 werd het bovenvermelde warrantenplan goedgekeurd.

De Raad van Bestuur kreeg de goedkeuring een totaal aantal van 170.000 warranten aan te bieden aan leden van het Directiecomité en externe consultants.

Elke warrant geeft de begunstigden het recht in te schrijven op één aandeel van de Vennootschap (equity-settled). De warranten worden gratis toegekend en hebben een uitoefenprijs die gelijk is aan de gemiddelde slotkoers van de onderliggende aandelen gedurende 30 dagen voor de datum van de toekenning (€8,19 per warrant). De warranten worden gespreid over 4 jaar verworven: 25% van de

warranten wordt verworven na 1 jaar; na die datum worden de overige 75% verworven op maandelijks basis (2,083% per maand).

De warranten kunnen enkel worden uitgeoefend wanneer ze verworven zijn en vanaf het begin van het vierde kalenderjaar volgend op het jaar waarin de warranten werden toegekend (en gaat dus van start vanaf 1 januari 2013 tot oktober 2014). Ingeval van een normale beëindiging van het werknemerscontract of het consultingcontract dienen alle verworven warranten te worden uitgeoefend tijdens de huidige of de volgende uitoefenperiode. Verworven warranten die niet werden uitgeoefend in de voorziene periode kunnen niet worden overgedragen naar toekomstige uitoefenperiodes en vervallen. Alle niet-verworven warranten vervallen op het moment van de beëindiging van de overeenkomst. De looptijd van de warranten is 5 jaar vanaf de uitgiftedatum van de warranten. Warranten die niet zijn uitgeoefend binnen 5 jaar na uitgifte, worden ongeldig. In 2009 werden voor dit optieplan geen kosten in rekening gebracht aangezien de aanvaarding door de deelnemers pas in 2010 werd genotuleerd.

### 3.13.8 Verlenging van bepaalde warrantplannen

De Algemene Vergadering van Aandeelhouders van 30 april 2009 en de vergadering van de Raad van Bestuur van 22 juni 2009 hebben de verlenging met 5 jaar van bepaalde warrantplannen goedgekeurd, overeenkomstig Artikel 583 van het Wetboek van vennootschappen, overeenkomstig Artikel 21 van de “Economische herstelwet”.

Door deze verlenging is de reële waarde van de warranten veranderd. De bijkomende reële waarde werd berekend als het verschil tussen de reële waarde van de warranten op de datum van de verlenging met en zonder de verlenging. De bijkomende toegekende reële waarde verhoogde de kostprijs van de op aandelen gebaseerde betalingen in 2009 met €483.000.

<u>Uitgiftedatum</u>	<u>Looptijd</u> (jaren)	<u>Verlenging</u> (jaren)	<u>Totale bijkomende reële waarde</u> (€'000)	<u>Impact W&amp;V 31 december 2009</u>
2/07/2003 .....	7	5	10	10
28/12/2004 .....	7	5	78	78
15/12/2005 .....	7	5	27	27
13/07/2006 .....	7	5	445	250
29/12/2006 .....	7	5	34	15
14/06/2007 .....	7	5	120	42
12/10/2007 .....	4,78	5	12	12
22/08/2008 .....	7	5	304	49
<b>Totaal</b> .....			<b>1.030</b>	<b>483</b>

<b>Warranten</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2009</b>	<b>2009</b>
Aantal toegekende warranten . . . . .	696.311	426.000	477.000	509.500	1.750.000	135.000	425.000	10.713	375.000	135.000	187.500	205.400
Aantal warranten niet verworven op 31/12/2009 . . .	—	—	—	34.875	659.063	58.500	240.156	—	375.000	135.000	187.500	205.400
Uitoefenprijs (in Euro) . . . . .	0,50	0,70	0,90	0,90	1,00	1,40	1,40	7,00	4,88	4,52	5,79	6,99
Verwachte dividenden . . . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Verwachte volatiliteit . . . . .	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%
Risicovrije rentevoet . . . . .	4,95%	3,50%	3,33%	3,20%	3,95%	3,95%	4,63%	4,22%	4,42%	3,79%	3,20%	3,14%
Verwachte looptijd . . . . .	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	4,78	7,00	5,00	7,00	7,00
Reële waarde (in Euro) bij toekenning . . . . .	0,32	0,44	0,56	0,56	0,63	0,88	0,90	3,78	3,11	2,06	3,51	5,25
Bijkomende reële waarde (in Euro) bij verlenging .		0,24	0,28	0,26	0,26	0,31	0,30	1,13	0,84			
Verwachte dividenden . . . . .		—	—	—	—	—	—	—	—			
Verwachte volatiliteit . . . . .		60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%			
Risicovrije rentevoet . . . . .		3,03%	3,24%	3,35%	3,41%	3,46%	3,50%	3,33%	4,08%			
Verwachte looptijd bij verlenging . . . . .		6,26	7,75	8,71	9,29	9,75	10,21	8,54	11,17			

\* de uitoefenprijs is gelijk aan de reële marktprijs van het onderliggend aandeel op de datum van toekenning.



Warranten	2002	2003	2004	2005	2006	2006	2007	2007	2008	2009	2009	2009	Totaal aantal	Gem. uitoefenprijs (in €)
<b>Per 31 december 2007</b>														
Uitstaand . . . . .	696.311	218.500	462.000	499.187	1.750.000	130.000	425.000	10.713					4.191.711	<b>0,95</b>
Niet-verworven . . . . .			115.500	254.750	1.130.208	97.500	425.000	10.713					2.033.671	<b>1,12</b>
Uitoefenbaar . . . . .	696.311	218.500											914.811	<b>0,55</b>
Toegekend . . . . .									375.000				375.000	<b>4,88</b>
Verbeurd . . . . .				126.147	44.063	7.584	20.053						197.847	—
Uitgeoefend . . . . .	219.000	177.500	168.186										564.686	<b>0,68</b>
Vervallen . . . . .													—	—
<b>Per 31 december 2008</b>														
Uitstaand . . . . .	477.311	41.000	293.814	373.040	1.705.937	122.416	404.947	10.713	375.000				3.804.178	<b>1,37</b>
Niet-verworven . . . . .				34.875	659.063	58.500	240.162	0	375.000				1.367.600	<b>2,15</b>
Uitoefenbaar . . . . .	477.311	41.000	293.814	338.165	1.046.874	63.916	164.785	10.713	0				2.436.578	<b>0,93</b>
Toegekend . . . . .										135.000	182.500	205.400	522.900	<b>5,93</b>
Verbeurd . . . . .				2		12.918			11.666				24.586	—
Uitgeoefend . . . . .	477.311	6.000	39.500	275.726									798.537	<b>0,66</b>
Vervallen . . . . .													—	—
<b>Per 31 december 2009</b>														
Uitstaand . . . . .	—	35.000	254.314	97.312	1.705.937	109.498	404.947	10.713	363.334	135.000	182.500	205.400	3.503.955	<b>2,20</b>
Niet-verworven . . . . .	—	—	—	—	242.813	22.375	140.781	—	242.223	135.000	182.500	205.400	1.171.092	<b>4,06</b>
Uitoefenbaar . . . . .	—	35.000	254.314	97.312	1.463.124	87.123	264.166	10.713	121.111	—	—	—	2.332.863	<b>1,27</b>

De gewogen gemiddelde beurskoers van het aandeel op datum van de uitoefening van de warranten in 2008 bedroeg €6,40 per aandeel en voor warranten uitgeoefend in 2009 €4,08 per aandeel.

### 3.14 Leningen

	Per 31 december		
	2009	2008 (€'000)	2007
<b>Lange termijn</b>			
Zekergesteld .....	—	3	19
Niet-zekergesteld .....	—	—	42
<b>Totaal</b> .....		<b>3</b>	<b>61</b>
<b>Korte termijn</b>			
Zekergesteld .....	3	15	68
Niet-zekergesteld .....	—	42	44
<b>Totaal</b> .....	<b>3</b>	<b>57</b>	<b>112</b>

De leasing wordt gewaarborgd door het onderliggend actief. Dit actief is een aantal computers

#### 3.14.1 Vervaldagtabel

De vervalttermijn van langetermijn leningen (inclusief financiële leasing) is als volgt:

	Per 31 december		
	2009	2008 (€'000)	2007
<b>Leningen</b>			
Tussen 1 en 2 jaar .....	—	3	57
Tussen 2 en 5 jaar .....	—	—	4
Meer dan 5 jaar .....	—	—	—
<b>Totaal</b> .....	<b>—</b>	<b>3</b>	<b>61</b>

De details van de leningen zijn hieronder samengevat in (in €) :

Jaar	Nominaal bedrag	Valuta	Zekergesteld (z)/Niet- zekergesteld (nz)	Rentevoet	Eerste afbetaling	Aantal afbetalingen	Periodiciteit van de afbetalingen
2006 ....	130.000	€	nz	4,77%	18/12/2006	36	Maandelijks
2007 ....	22.189	€	Financiële leasing (z)	4,70%	1/05/2007	12	Trimesterieel
2007 ....	19.547	€	Financiële leasing (z)	4,70%	1/01/2007	12	Trimesterieel

De boekwaarde van de leningen benadert hun reële waarde.

	Per 31 december		
	2009	2008 (€'000)	2007
<b>Verplichtingen van financiële leasingovereenkomsten</b>			
<b>Toekomstige leasingbetalingen</b>			
Binnen het eerste jaar .....	3	15	68
Tussen het tweede en het vijfde jaar .....	—	3	19
Na vijf jaar .....	—	—	—
<b>Totaal</b> .....	<b>3</b>	<b>18</b>	<b>87</b>
Verminderd met toekomstige financiële lasten .....	—	—	2
<b>Actuele waarde van leaseverplichtingen</b> .....	<b>3</b>	<b>18</b>	<b>85</b>

### 3.15 Handelsschulden en andere kortetermijnschulden

#### Handelsschulden

	Per 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000)	
Handelsschulden . . . . .	3.564	4.906	3.064
Tè ontvangen facturen . . . . .	3.636	1.719	2.159
<b>Totaal . . . . .</b>	<b>7.200</b>	<b>6.625</b>	<b>5.223</b>

#### Andere kortetermijnschulden

	Per 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000)	
Andere belastingen dan verschuldigde inkomstenbelasting . . . .	—	—	5
Voorzieningen voor sociale lasten . . . . .	431	531	381
Voorzieningen voor personeelskosten . . . . .	2.103	1.503	1.262
Andere schulden . . . . .	113	34	41
<b>Totaal . . . . .</b>	<b>2.647</b>	<b>2.068</b>	<b>1.689</b>

#### Over te dragen opbrengsten

	Per 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000)	
Over te dragen opbrengsten . . . . .	15.931	23.899	19.076
Toe te rekenen kosten . . . . .	15	—	—
<b>Totaal . . . . .</b>	<b>15.946</b>	<b>23.899</b>	<b>19.076</b>

Over te dragen opbrengsten zijn hoofdzakelijk geldmiddelen die ontvangen zijn uit samenwerkingsovereenkomsten voor onderzoek voordat de opbrengsten werkelijk verworven zijn.

### 3.16 Uitgestelde belastingen

	Per 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000)	
Overgedragen fiscale verliezen . . . . .	(73.388)	(69.416)	(51.001)
Andere tijdelijke verschillen . . . . .	2.876	—	—
Afschrijving van immateriële activa . . . . .	(35.924)	600	719
Afschrijving van materiële activa . . . . .	(614)	(348)	—
<b>Totaal tijdelijke verschillen . . . . .</b>	<b>(107.050)</b>	<b>(69.164)</b>	<b>(50.282)</b>
<b>Niet erkende uitgestelde belastingactiva (33,99%) . . . . .</b>	<b>(36.386)</b>	<b>(23.509)</b>	<b>(17.091)</b>

De Groep heeft ongebruikte overdraagbare fiscale verliezen. Dit leidt, in combinatie met de andere tijdelijke verschillen, tot een netto uitgestelde belastingvordering.

Als gevolg van de onzekerheid dat de Groep er in de nabije toekomst zal in slagen belastbare winsten te realiseren, heeft de Groep geen uitgestelde belastingvordering erkend.

### 3.17 Verplichtingen inzake pensioenplannen

De Groep heeft verscheidene pensioenplannen afgesloten die dekking geven aan alle werknemers. Het belangrijkste plan is een cafetariaplan waarbij de werknemers ervoor kunnen kiezen bovenop hun pensioenvoordelen een bijkomende overlijdens- en invaliditeitsdekking te ontvangen (vrijstelling van premiebetaling en invaliditeitslijfrente). De premies die vereist zijn om deze bijkomende dekking te

financieren, zijn beperkt tot het totale premiebudget (4% van het jaarsalaris van de werknemer en 2% van de werknemersbijdragen). Dit plan moet beschouwd worden als een toegezegde-bijdrageregeling (defined contribution plan). De Groep heeft respectievelijk een kost van €576.465,69, €395.184,23 en €286.591,58 in 2009, 2008 en 2007 erkend.

### 3.18 Kosten voor onderzoek en ontwikkeling

	Jaar afgesloten op 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000)	
Verbruiksgoederen . . . . .	4.850	4.704	3.072
Uitbesteding . . . . .	18.876	9.589	5.034
Intellectuele eigendoms- en licentiekosten . . . . .	2.072	1.228	1.641
Personeelskosten . . . . .	11.781	9.470	5.809
Op aandelen gebaseerde betalingen . . . . .	449	173	131
Andere operationele kosten . . . . .	2.406	2.845	2.112
<b>Subtotaal . . . . .</b>	<b>40.434</b>	<b>28.009</b>	<b>17.799</b>
Afschrijvingen en waardeverminderingen . . . . .	2.366	1.880	951
<b>Totale kosten voor onderzoek en ontwikkeling . . . . .</b>	<b>42.800</b>	<b>29.889</b>	<b>18.750</b>

De stijging in uitbesteding is vooral te wijten aan toegenomen kosten voor klinische testen.

### 3.19 Algemene en administratieve kosten

	Jaar afgesloten op 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000)	
Personeelskosten . . . . .	2.322	1.902	1.556
Op aandelen gebaseerde betalingen . . . . .	1.164	471	661
Vergoeding voor het Directiecomité* . . . . .	1.961	1.643	1.537
Consultancy . . . . .	2.138	1.931	650
Andere operationele kosten . . . . .	1.215	1.343	1.003
<b>Subtotaal . . . . .</b>	<b>8.800</b>	<b>7.290</b>	<b>5.407</b>
Afschrijvingen en waardeverminderingen . . . . .	244	157	75
<b>Totaal algemene en administratieve kosten . . . . .</b>	<b>9.044</b>	<b>7.447</b>	<b>5.482</b>

\* Het Directiecomité bestaat uit de leden van het hoger management en van de entiteiten die door hen gecontroleerd worden.

### 3.20 Andere opbrengsten en kosten

	Jaar afgesloten op 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000)	
Andere bedrijfsopbrengsten . . . . .	1	6	5
Andere bedrijfskosten . . . . .	—	—	—
<b>Totaal . . . . .</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>5</b>

### 3.21 Personeelskosten

	Jaar afgesloten op 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000)	
Wedden, lonen en bonussen .....	9.327	7.407	4.928
Sociale lasten .....	2.926	2.305	1.387
Kosten voor groeps- en hospitalisatieverzekering .....	526	387	234
Op aandelen gebaseerde betalingen .....	1.614	644	793
Andere personeelskosten .....	1.323	1.273	815
Vergoeding voor het Directiecomité* .....	1.961	1.714	1.537
<b>Totaal</b> .....	<b>17.677</b>	<b>13.730</b>	<b>9.694</b>
<b>Personeelsleden</b>			
Directiecomité* .....	5	4	5
R&D personeel .....	195	176	116
Algemeen en administratief personeel .....	33	25	21
<b>Gemiddeld aantal</b> .....	<b>217,8</b>	<b>176,1</b>	<b>100,6</b>

\* Het Directiecomité bestaat uit de leden van het hoger management en van de entiteiten die door hen gecontroleerd worden.

### 3.22 Operationele leasing

	Per 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000)	
<b>Verplichtingen van operationele leasingovereenkomsten</b>			
<b>Lopende leasingbetalingen</b> .....	<b>1.590</b>	<b>1.214</b>	<b>1.092</b>
<b>Toekomstige leasingbetalingen</b>			
Binnen het eerste jaar .....	1.606	1.290	1.086
Tussen het tweede en het vijfde jaar .....	762	1.677	2.075
Na vijf jaar .....	—	—	—

De meerderheid van de leasingovereenkomsten bestaat uit de leasing van bedrijfswagens en kantoorvoorzieningen. De Vennootschap heeft getekende contracten met NV Bioversneller, die de Vennootschap zal voorzien van 7.000m<sup>2</sup> laboratoriumfaciliteiten in het Technologiepark vanaf juni 2010, met een initiële termijn van 8 jaar die verlengd kan worden. De prijsonderhandelingen zijn nog niet volledig gefinaliseerd.

### 3.23 Financiële opbrengsten en kosten

	Jaar afgesloten op 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000)	
Interesten op financiële activa .....	2.334	5.509	1.816
Overige financiële opbrengsten .....	153	260	8
<b>Totaal</b> .....	<b>2.487</b>	<b>5.769</b>	<b>1.824</b>
<b>Financiële kosten</b>			
Interesten op financiële verplichtingen .....	4	6	8
Overige financiële kosten .....	318	411	31
<b>Totaal</b> .....	<b>322</b>	<b>417</b>	<b>39</b>

In 2009 bevat de lijn 'Overige financiële kosten' de wisselkoersverliezen ten belope van €298.113 (2008: €387.400).



### 3.24 Belastingen

Een afstemming tussen de verwachte en de werkelijke belasting is als volgt :

	Jaar afgesloten op 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000)	
Inkomstenbelastingen	—	—	—
<b>Totaal</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>—</b>
Verlies van het jaar	(19.995)	(15.223)	(12.522)
Uitgiftekosten van aandelen	—	—	(5.463)
Op aandelen gebaseerde betalingen	1.614	644	793
Andere permanente verschillen	(19.503)	(4.301)	(1.072)
<b>Verwacht belastingkrediet</b>	<b>(12.877)</b>	<b>(6.418)</b>	<b>(6.208)</b>
Niet-erkende uitgestelde belastingvorderingen	12.877	6.418	6.208
<b>Effectieve belasting</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>—</b>

### 3.25 Opbrengsten per aandeel

	Jaar afgesloten op 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000)	
Verlies van het jaar	(19.995)	(15.223)	(12.522)
Gewogen gemiddeld aantal uitstaande aandelen	36.856.245	36.432.187	25.682.222
<b>Gewoon en verwaterd verlies per aandeel (in €)</b>	<b>(0,54)</b>	<b>(0,42)</b>	<b>(0,49)</b>

Het verlies per aandeel wordt berekend door het verlies, dat aan de aandeelhouders kan toegerekend worden, te delen door het gewogen gemiddelde aantal aandelen dat uitstaat in de loop van het jaar.

Aangezien de Groep verliezen heeft, hebben de warranten een anti-verwaterend effect. Zodoende is er geen verschil tussen het gewoon en het verwaterd verlies per aandeel.

### 3.26 Voorwaardelijke verplichtingen en arbitrages

12 oktober 2009 - Als onderdeel van een regeling met de Glaxo Group Limited en Domantis Ltd. (allebei lid van de GlaxoSmithKline groep), heeft de Groep ook een licentie verkregen op het Europese Winter II patent, dat voordat het geschorst werd in november 2009, het gebruik beschrijft van expressiebibliotheken voor immunoglobine in de meeste Europese landen (maar niet in Portugal). Deze licentie werd verkregen als deel van de regeling die werd getroffen na Verzoek om Arbitrage dat in 2008 werd ingediend door Domantis Ltd., die stelde dat er een geschil bestond met betrekking tot een dadingsovereenkomst die Ablynx en Domantis eerder hadden afgesloten in 2005. Onder de nieuwe regeling zal Ablynx aan Domantis *low single-digit* royalty's betalen voor de eerste 5 Nanobody producten die gecommercialiseerd worden.

### 3.27 Verbintenissen

#### 3.27.1 Samenwerkingsovereenkomsten voor onderzoek en klinische onderzoeksovereenkomsten

##### (a) Boehringer Ingelheim - Strategische alliantie

Boehringer Ingelheim en Ablynx kondigden een wereldwijde strategische alliantie aan om 10 verschillende Nanobodies-programma's te ontdekken, te ontwikkelen en te commercialiseren. In ruil ontving Ablynx een betaling bij het afsluiten van contracten en zal het licentiebetalingen, mijlpaalbetalingen en royalty's ontvangen. Bovendien heeft Boehringer Ingelheim voor €15 miljoen ingetekend bij de IPO van november 2007. Ablynx zal een aantal co-promotie rechten hebben in Europa.

##### (b) Boehringer Ingelheim - Ziekte van Alzheimer

Boehringer Ingelheim en Ablynx kwamen overeen om samen te werken aan de identificatie van Nanobodies voor een specifiek biologisch doelwit waarvan men meent dat het relevant is voor de ziekte van Alzheimer en Boehringer Ingelheim kreeg een exclusieve wereldwijde licentie om die Nanobodies te

ontwikkelen en te commercialiseren. In ruil kreeg Ablynx een betaling bij het afsluiten van contracten en zal het mijlpaalbetalingen, VTE betalingen en royalty's ontvangen naarmate de Nanobody-kandidaat geneesmiddelen worden ontwikkeld en mogelijks op de markt komen. Ablynx zal ook deelnemen aan de relevante stuurcomités.

Op 21 augustus 2008 werd de onderzoeksovereenkomst verlengd met 1 jaar.

**(c) *Overeenkomst met Pzifer (vroeger Wyeth Pharmaceuticals)***

Pzifer (vroeger Wyeth Pharmaceuticals) verkreeg de exclusieve wereldwijde licentie om alle anti-TNF $\alpha$  Nanobodies voor alle indicaties te ontwikkelen en op de markt te brengen. Wyeth draagt alle kosten van de ontwikkeling van deze Nanobodies en Ablynx zal deelnemen aan de relevante stuurcomités en zal VTE-betalingen, betalingen bij het afsluiten van contracten, mijlpaalbetalingen en royalty's ontvangen. Op 20 december 2007 werd de onderzoeksovereenkomst met Wyeth verlengd met 1 jaar en op 18 februari 2009 werd ze opnieuw verlengd tot augustus 2010.

**(d) *Overeenkomst met Novartis***

De overeenkomst met Novartis werd ondertekend in december 2005. Volgens deze overeenkomst zal Ablynx binnen een samenwerkend onderzoeksprogramma trachten om Nanobodies te ontdekken tegen een aantal door Novartis bepaalde doelwitten. De overeenkomst omvat O&O betalingen bij het afsluiten van contracten, VTE-betalingen, licentievergoedingen, mijlpaalbetalingen en royalty's. Op 10 december 2007 werd de overeenkomst verlengd met 1 jaar en op 5 februari 2009 werd ze opnieuw verlengd met 1 jaar.

**(e) *Overeenkomsten met Procter & Gamble Pharmaceuticals***

Ablynx heeft twee overeenkomsten met P&GP gesloten. In juli 2004 en in maart 2006 ondertekenden de twee bedrijven een overeenkomst voor de ontdekking en ontwikkeling van op Nanobodies gebaseerde kandidaat-geneesmiddelen tegen door P&GP gespecificeerde doelwitten. Volgens de voorwaarden van de samenwerking verstrekt P&G Ablynx financiering voor onderzoek en ontwikkeling, vooraf bepaalde mijlpaalbetalingen en royalty's in geval van commercialisering. Ablynx heeft in december 2006 en juni 2007 aangekondigd dat het 2 mijlpalen had behaald.

Op 20 januari 2009 heeft Ablynx aangekondigd dat het haar onderzoeksportfolio tegen botaandoeningen uitgebreid heeft door een onderzoeks- en ontwikkelingsprogramma volledig over te nemen dat werd gestart onder de samenwerking met Procter & Gamble Pharmaceuticals.

**(f) *Overeenkomst met Merck Serono***

Ablynx en Merck Serono hebben op 4 september 2008 een samenwerking aangekondigd voor het gezamenlijk onderzoeken en ontwikkelen van Nanobodies. Ze zullen samenwerken om geneesmiddelen te onderzoeken en te ontwikkelen tegen twee ziektedoelwitten, gebruik makend van de belangrijke voordelen van Nanobodies tegenover conventionele antilichamen en andere fragmenten.

In het kader van de overeenkomst zullen beide bedrijven alle kosten voor onderzoek en ontwikkeling in gelijke mate dragen. Als Ablynx aan elk programma in dezelfde mate bijdraagt, zal ze in aanmerking komen voor een winstdeelname van vijftig procent. Bovendien zal Ablynx de optie hebben om tijdens de onderzoeks- en ontwikkelingsprogramma's geheel of gedeeltelijk uit een van de programma's te stappen. In dit geval zou de Groep in aanmerking komen om ofwel een beperkte winstdeelname, in geval van gedeeltelijk uitstappen, ofwel mijlpaalbetalingen en royalty's op potentiële verkoop te ontvangen, in geval van geheel uitstappen.

De overeenkomst omvat een betaling bij het afsluiten van contracten waarbij Ablynx €10 miljoen ontvangt.

**(g) *Andere samenwerkingsovereenkomsten voor onderzoek***

Ablynx is verschillende overeenkomsten aangegaan met universiteiten, medische centra en externe onderzoekers voor onderzoek en ontwikkeling en voor de validatie van de technologie en de producten van de Groep. Deze overeenkomsten hebben gewoonlijk een looptijd van 1 tot 3 jaar. De Groep moet vaste en variabele vergoedingen betalen aan de partners en ontvangt in ruil toegang tot en rechten op de resultaten van hun werk.

### 3.27.2 Belangrijkste overheidssubsidies

Ablynx heeft één bijkomende subsidie toegewezen gekregen in 2009. De Groep ontvangt een vast percentage van de kosten opgelopen tijdens de volgende O&O-projecten.

- (1) De ontwikkeling van een nieuwe ontdekkingsmethode voor Nanobodies op basis van een selectie van B-lymfocyten van geïmmuniseerde lama's

Subsidieverlener: IWT

Startdatum:	1 september 2005
Einddatum:	31 december 2007
Goedgekeurd bedrag:	€1.175.367
Erkend bedrag:	€1.154.130
Ontvangen bedrag:	€1.154.130

- (2) Het verkennen en verruimen van de therapeutische toepassingen en de inzetbaarheid van therapeutische, van zware ketens afgeleide domeinen: het Nanobody Novel Uses Programme.

Subsidieverlener: IWT

Startdatum:	1 januari 2007
Einddatum:	31 december 2009
Goedgekeurd bedrag:	€1.855.686
Erkend bedrag:	€1.817.199
Ontvangen bedrag:	€1.484.000

- (3) Ontwikkeling van “novel protein half-life extension technologies that result in long half-lives and favourable pharmacokinetic properties for small protein drugs.”

Subsidieverlener : IWT

Startdatum:	1 september 2008
Einddatum:	31 augustus 2011
Goedgekeurd bedrag:	€1.808.138
Erkend bedrag:	€740.017
Ontvangen bedrag:	€482.000

- (4) Improving Nanobody® drugability

Subsidieverlener: IWT

Startdatum:	1 juli 2008
Einddatum:	30 juni 2010
Goedgekeurd bedrag:	€454.114
Erkend bedrag:	€350.841
Ontvangen bedrag:	€273.000

- (5) Accelerating the development of pulmonary and oral delivery technologies for Nanobodies

Subsidieverlener: IWT

Startdatum:	1 juli 2009
Einddatum:	30 juni 2011
Goedgekeurd bedrag:	€1.133.636
Erkend bedrag:	€313.100
Ontvangen bedrag:	€0

### 3.27.3 Belangrijkste leasing- en leningovereenkomsten

De Vennootschap heeft contracten gesloten met NV Bioversneller, die de Vennootschap vanaf juni 2010 zal voorzien van 7.000m<sup>2</sup> labo- en kantoorruimte op het Technologiepark. De begintermijn is 8 jaar en kan verlengd worden. De Vennootschap verwacht om in de loop van juni en juli 2010 al haar activiteiten te verhuizen naar het nieuwe gebouw en om de leasecontracten met het VIB en Alho NV vanaf dan op te zeggen.

De Vennootschap huurt 25.322m<sup>2</sup> van BVBA Rootoom in Stekene (België). De Vennootschap bouwt hierop accommodatie voor een aantal lama's en de site zou begin 2010 operationeel moeten zijn.

### 3.28 Transacties met verbonden partijen

#### 3.28.1 Vergoeding van het hoger management

Het hoger management bestaat uit leden van het Directiecomité en de entiteiten die door hen gecontroleerd worden.

	Per 31 december		
	2009	2008	2007
Aantal leden van het management . . . . .	5	4	5
	Per 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000)	
Personeelsvoordelen op korte termijn (wedden, sociale lasten, bonussen, maaltijdcheques) . . . . .	1.162	998	775
Pensioenvoordelen (groepsverzekering) . . . . .	123	59	79
Op aandelen gebaseerde vergoedingen . . . . .	972	411	595
Andere personeelskosten . . . . .	263	122	232
Managementvergoedingen . . . . .	347	464	589
<b>Totaal . . . . .</b>	<b>2.867</b>	<b>2.054</b>	<b>2.270</b>
Aantal toegekende warranten (in eenheden) . . . . .	260.000	187.500	300.000
Cumulatieve uitstaande warranten (in eenheden) . . . . .	2.522.500	2.488.540	2.425.000
Uitgeoefende warranten (in eenheden) . . . . .	—	—	—
Uitstaande schulden . . . . .	28	—	47
Uitstaande aandelen (in eenheden) . . . . .	11.805	2.605	65.659

#### 3.28.2 Transacties met niet-uitvoerende bestuurders

	Per 31 december		
	2009	2008	2007
		(€'000)	
Op aandelen gebaseerde vergoedingen . . . . .	—	32	14
Managementvergoedingen . . . . .	65	71	10
<b>Totaal voordelen . . . . .</b>	<b>65</b>	<b>103</b>	<b>24</b>
Aantal aangeboden warranten (in eenheden) . . . . .	—	—	10.713
Cumulatieve uitstaande warranten (in eenheden) . . . . .	10.713	10.713	70.713
Niet-verworven warranten . . . . .	—	—	10.713

### 3.29 Gebeurtenissen na balansdatum

22 januari 2010 — Ablynx heeft aangekondigd dat het 33.717 nieuwe aandelen heeft uitgegeven in ruil voor €76.627,20 als resultaat van het uitoefenen van warranten door sommige werknemers en consultants van het bedrijf.

11 februari 2010 — Ablynx kondigde aan dat het succesvol was in de oppositie die ze in 2007 ingediend had tegen het Europees Octrooi 1 517 921, dat in 2006 verleend was aan Domantis (nu lid van de GlaxoSmithKline groep van bedrijven). Als gevolg hiervan heeft de Oppositieafdeling van het Europees Octrooibureau besloten om het Domantis octrooi volledig te herroepen. Als deze beslissing definitief is, worden alle oorspronkelijk verleende octrooiconclusies geacht nooit te hebben bestaan.

(This page has been left blank intentionally.)



## BIJLAGE A — ABLYNX'S OCTROOIPOORTEFEUILLE

De onderstaande tabel geeft verdere informatie over de octrooien van de Vennootschap:

Gebied	Titel	Prioriteitsnummers/ data	Status	Expiratiedatum*	Octrooihouder	Opmerkingen
Technologieplatform	Immunoglobulins devoid of light chains	EP19920402326 21-08-1992 EP19930401310 21-05-1993	7 verleende Amerikaanse octrooien, 6 Amerikaanse octrooiaanvragen, 5 verleende Europese octrooien, 1 Europese octrooiaanvraag, 2 verleende Japanse octrooien, verdere verleende octrooien of octrooiaanvragen in AU, CA, FI, HK, PT, ZA	EP: 2013 U.S.: 2013-2017	VUB	Gelicenseerd door VUB aan VIB Ingelicenseerd door Ablynx van VIB
Technologieplatform	Production of antibodies or (functionalised) fragments thereof derived from heavy chain immunoglobulins of camelidae	EP19930201239 29-04-1993 EP19930201454 19-05-1993 EP19930202079 15-07-1993	Verleend in EP, U.S.	EP: 2014 U.S.: 2014-2022	Unilever NV VUB	Gelicenseerd door VUB aan VIB Ingelicenseerd door Ablynx van VIB en Unilever NV
Technologieplatform	Recognition molecules interacting specifically with the active site or cleft of a target molecule	EP19960201788 27-06-1996	Verleend in AU, EP Aanvraag(n) in U.S., JP, CA	2017	VIB	Ingelicenseerd van VIB
Technologieplatform	Single-domain brain-targeting antibody fragments derived from llama antibodies	U.S. 60/207,234 26-05-2000 U.S. 60/263,108 22-01-2001	Aanvraag(n) in EP, U.S., CA	2021	NRC	Ingelicenseerd van NRC
Technologieplatform	Single domain antigen-binding antibody fragments derived from llama antibodies	U.S. 60/207,234 26-05-2000	Aanvraag(n) in U.S., CA	2021	NRC	Ingelicenseerd van NRC
Technologieplatform	Phage display libraries of human VH fragments	U.S. 60/258,031 22-12-2000	Aanvraag(n) in EP, U.S., CA	2021	NRC	Ingelicenseerd van NRC

\* Zonder eventuele aanvullende bescherming die verleend kan worden.

<u>Gebied</u>	<u>Titel</u>	<u>Prioriteitsnummers/ data</u>	<u>Status</u>	<u>Expiratiedatum*</u>	<u>Octrooihouder</u>	<u>Opmerkingen</u>
Technologieplatform	Functional heavy chain antibodies, fragments thereof, library thereof and methods of production thereof	EP20010204037 24-10-2001 U.S. 60/335,054 24-10-2001 JP20020004184 11-01-2002	Verleend in AU Aanvraag(n) in EP, U.S., JP, CA, HK	2022	VIB	Ingelicenseerd van VIB
Technologieplatform	Method for displaying loops from immunoglobulin domains in different contexts	EP20010870274 11-12-2001	Aanvraag(n) in EP, U.S.	2022	AlgoNomics NV Ablynx	
Technologieplatform	Method for generating variable domain sequences of heavy chain antibodies.	U.S. 60/625,631 11-05-2004 U.S. 60/648,922 31-01-2005 U.S. 60/663,622 18-03-2005	Aanvraag(n) in EP, U.S., JP, CA, AU	2025	Ablynx	
Technologieplatform	DP78-like Nanobodies™	U.S. 60/792,279 14-04-2006	Aanvraag(n) in EP, U.S., CA, AU	2027	Ablynx	
Technologieplatform	Methods for providing improved immunoglobulin sequences	U.S. 60/958,164 03-07-2007	Aanvraag(n) in EP, U.S., CA, AU, CN, IN, JP	2028	Ablynx	
Technologieplatform	Immunoabsorbents	GB19890028501 18-12-1989	Verleend in EP, U.S.	EP: 2010 U.S.: 2016	Crosfield Limited	Ingelicenseerd van Unilever NV
Technologieplatform	Method for producing antibody fragments	EP19980300525 26-01-1998	Aanvraag(n) in EP, U.S.	2019	Unilever PLC Unilever NV	Ingelicenseerd van Unilever NV
Technologieplatform	Binding of antibody fragments to solid supports	EP19990300058 05-01-1999		2020	Unilever PLC Unilever NV	Ingelicenseerd van Unilever NV
Technologieplatform	Method for producing antibody fragments	EP19990300351 19-01-1999	Verleend in EP, U.S.	2020	Unilever PLC Unilever NV	Ingelicenseerd van Unilever NV
Technologieplatform	Inhibition of viral infection using monovalent antigen-binding proteins	EP19990303117 22-04-1999	Verleend in U.S. Aanvraag(n) in EP, en verschillende andere landen	2020	Unilever PLC Unilever NV	Ingelicenseerd van Unilever NV

\* Zonder eventuele aanvullende bescherming die verleend kan worden.

<b>Gebied</b>	<b>Titel</b>	<b>Prioriteitsnummers/ data</b>	<b>Status</b>	<b>Expiratiedatum*</b>	<b>Octrooihouder</b>	<b>Opmerkingen</b>
Technologieplatform	Immobilisation of proteins using a polypeptide segment	EP19990309515 29-11-1999	Verleend in EP, U.S.	2020	Unilever PLC Unilever NV	Ingelicenseerd van Unilever NV
Technologieplatform	Immobilised single domain antigen-binding molecules	EP19990309516 29-11-1999	Verleend in EP	2020	Unilever PLC Unilever NV	Ingelicenseerd van Unilever NV
Technologieplatform	Antibody heavy chain variable domains against human dietary enzymes, and their uses	EP20000200930 14-03-2000	Verleend in EP	2021	Unilever PLC Unilever NV	Ingelicenseerd van Unilever NV
Technologieplatform	Protein Arrays	EP20000311142 13-12-2000	Aanvraag(n) in EP, U.S.	2021	Unilever PLC Unilever NV	Ingelicenseerd van Unilever NV
Technologieplatform	Binding molecules with multiple binding sites, compositions comprising the same and uses thereof	U.S. 60/875,313 15-12-2006	PCT aanvraag aanhangig	2027	Ablynx	
Technologieplatform	Constructs comprising single variable domains and an Fc portion derived from IgE	U.S. 61/004,332 27-11-2007 U.S. 61/005,265 04-12-2007 U.S. 61/005,324 04-12-2007 U.S. 61/005,331 04-12-2007	PCT aanvraag aanhangig	2028	Ablynx	
Technologieplatform	Immunoglobulin Constructs	U.S. 61/004,332 27-11-2007 U.S. 61/005,265 04-12-2007 U.S. 61/005,324 04-12-2007 U.S. 61/005,331 04-12-2007	PCT aanvraag aanhangig	2028	Ablynx	

\* Zonder eventuele aanvullende bescherming die verleend kan worden.

<u>Gebied</u>	<u>Titel</u>	<u>Prioriteitsnummers/ data</u>	<u>Status</u>	<u>Expiratiedatum*</u>	<u>Octrooihouder</u>	<u>Opmerkingen</u>
Technologieplatform	Method for obtaining polypeptide constructs comprising two or more single variable domains	U.S. 61/004,332 27-11-2007 U.S. 61/005,265 04-12-2007 U.S. 61/005,324 04-12-2007 U.S. 61/005,331 04-12-2007	PCT aanvraag aanhangig	2028	Ablynx	
Technologieplatform	Monovalent phage display of single variable domains	U.S. 61/033,123 03-03-2008	PCT aanvraag aanhangig	2029	Ablynx	
Technologieplatform	Methods to stabilise proteins and polypeptides	U.S. 61/062,877 29-01-2008 U.S. 61/062,703 29-01-2008 U.S. 61/063,206 01-02-2008 U.S. 61/063,183 01-02-2008	PCT aanvraag aanhangig	2029	Ablynx	
Technologieplatform	Novel antigen binding dimer-complexes methods of making and uses thereof	U.S. 61/033,902 05-03-2008	PCT aanvraag aanhangig	2029	Ablynx	
Technologieplatform	Methods for identifying and/or sorting cells by secreted molecule and kits for performing such methods	U.S. 61/030,042 20-02-2008	PCT aanvraag aanhangig	2029	Ablynx	
Technologieplatform	<i>Methods for the production of Nanobodies®</i>	U.S. 61/203,188 19-12-2008	Nog niet gepubliceerd PCT aanvraag ingediend	2029	Ablynx	
Technologieplatform	<i>Methods for the production of Nanobodies®</i>	30-04-2009	Nog niet gepubliceerd In prioriteitsjaar	2030	Ablynx	
Technologieplatform	<i>Methods for the production of Nanobodies®</i>	19-05-2009 09-10-2009	Nog niet gepubliceerd In prioriteitsjaar	2030	Ablynx	

\* Zonder eventuele aanvullende bescherming die verleend kan worden.

Gebied	Titel	Prioriteitsnummers/ data	Status	Expiratiedatum*	Octrooihouder	Opmerkingen
Technologieplatform	<i>Methods for the production of Nanobodies®</i>	10-07-2009	Nog niet gepubliceerd In prioriteitsjaar	2030	Ablynx	
Technologieplatform	<i>Methods for the production of Nanobodies®</i>	05-05-2009 08-01-2010	Nog niet gepubliceerd In prioriteitsjaar	2030	Ablynx	
Toedienen/formuleren van Nanobodies	Method of administering therapeutic polypeptides, and polypeptides therefore	U.S. 60/425,073 08-11-2002 U.S. 60/425,063 08-11-2002 EP20030447005 10-01-2003 PCT/EP2003/06581 23-06-2003 PCT/EP2003/07313 08-07-2003	Verleend in NZ Aanvraag(n) in EP, U.S., JP, AU, CA	2023	Ablynx	
Toedienen/formuleren van Nanobodies	Medical delivery device for therapeutic proteins based on single domain antibodies	U.S. 60/786,126 27-03-2006	Aanvraag(n) in EP, U.S.	2027	Ablynx	
Toedienen/formuleren van Nanobodies	Intranasal delivery of polypeptides and proteins	U.S. 60/855,001 27-10-2006 U.S. 60/855,544 31-10-2006	Aanvraag(n) in EP, U.S., AU, CA, CN, IN, JP	2027	Ablynx	
Toedienen/formuleren van Nanobodies	Oral delivery of polypeptides	U.S. 60/875,990 20-12-2006 PCT/EP2007/060850 11/10/2007	Aanvraag(n) in EP, U.S., AU, CA	2027	Ablynx	
Toedienen/formuleren van Nanobodies	Needle-free delivery device for therapeutic proteins based on single antigen-binding domains such as Nanobodies®	U.S. 60/966,379 27-08-2007	PCT aanvraag aanhangig	2028	Ablynx	

\* Zonder eventuele aanvullende bescherming die verleend kan worden.



<u>Gebied</u>	<u>Titel</u>	<u>Prioriteitsnummers/ data</u>	<u>Status</u>	<u>Expiratiedatum*</u>	<u>Octrooihouder</u>	<u>Opmerkingen</u>
Toedienen/formuleren van Nanobodies	Oral or nasal administration of compounds comprising amino acid sequences	U.S. 61/015,320 20-12-2007 U.S. 61/053,892 16-05-2008	PCT aanvraag aanhangig	2028	Ablynx	
Toedienen/formuleren van Nanobodies	<i>Pulmonary administration of Nanobodies</i>	U.S. 61/144,586 14-01-2009 U.S. 61/251,879 15-10-2009	Nog niet gepubliceerd PCT aanvraag ingediend	2030	Ablynx	
Toedienen/formuleren van Nanobodies	<i>Nanobody® formulations</i>	05-03-2009	Nog niet gepubliceerd In prioriteitsjaar	2030	Ablynx	
Toedienen/formuleren van Nanobodies	<i>Nanobody® formulations</i>	18-12-2009	Nog niet gepubliceerd In prioriteitsjaar	2030	Ablynx	
RANKL	<i>Nanobody® formulations</i>	03-09-2009	Nog niet gepubliceerd In prioriteitsjaar	2030	Ablynx	
Halfwaardetijdverlenging	Stabilised single domain antibodies	U.S. 60/425,073 08-11-2002 U.S. 60/ 425,063 08-11-2002 EP20030447005 10-01-2003 PCT/EP2003/06581 23-06-2003 PCT/EP2003/07313 08-07-2003	Verleend in NZ Aanvraag(n) in EP, U.S., JP, AU, CA	2023	Ablynx	
Halfwaardetijdverlenging	Serum albumin binding proteins.	U.S. 60/682,332 18-05-2005	Aanvraag(n) in EP, U.S.	2026	Ablynx	
Halfwaardetijdverlenging	Serum albumin binding proteins with long half lives	U.S. 60/843,349 08-09-2006	Aanvraag(n) in EP, U.S., AU, CA, CN, IN, JP	2027	Ablynx	

\* Zonder eventuele aanvullende bescherming die verleend kan worden.

<u>Gebied</u>	<u>Titel</u>	<u>Prioriteitsnummers/ data</u>	<u>Status</u>	<u>Expiratiedatum*</u>	<u>Octrooihouder</u>	<u>Opmerkingen</u>
Halfwaardetijdverlenging	Amino acid sequences that bind to serum proteins in a manner that is essentially independent of the pH, compounds comprising the same, and uses thereof	U.S. 60/850,774 11-10-2006	Aanvraag(n) in EP, U.S., AU, CA, CN, IN, JP	2027	Ablynx	
Halfwaardetijdverlenging	Amino acid sequences that bind to a desired molecule in a conditional manner	U.S. 60/850,775 11-10-2006	Aanvraag(n) in EP, U.S., AU, CA, CN, IN, JP	2027	Ablynx	
Halfwaardetijdverlenging	Peptides capable of binding to serum proteins	U.S. 60/872,923 05-12-2006	Aanvraag(n) in EP, U.S., AU, CA, CN, IN, JP	2027	Ablynx	
Halfwaardetijdverlenging	Peptides capable of binding to serum proteins and compounds, constructs and polypeptides comprising the same	U.S. 61/045,690 17-04-2008 U.S. 61/050,385 05-05-2008 U.S. 61/119,803 04-12-2008	PCT aanvraag aanhangig	2029	Ablynx	
Halfwaardetijdverlenging	<i>Nanobody constructs with extended half-life</i>	16-04-2009	Nog niet gepubliceerd In prioriteitsjaar	2030	Ablynx	
vWF	Modulation of platelet adhesion based on the surface exposed beta-switch loop of platelet glycoprotein 1B-alpha	EP2002000078277 2002-08-07	Aanvraag(n) in EP, U.S.	2023	Ablynx	Aangekocht van UMC Utrecht Holding BV

\* Zonder eventuele aanvullende bescherming die verleend kan worden.

Gebied	Titel	Prioriteitsnummers/ data	Status	Expiratiedatum*	Octrooihouder	Opmerkingen
vWF	Therapeutic polypeptides, homologues thereof, fragments thereof and for use in modulating platelet-mediated aggregation	EP20030447005 10-01-2003 PCT/EP2003/06581 23-06-2003 PCT/EP2003/07313 08-07-2003 PCT/BE2003/00193 07-11-2003 PCT/BE2003/00189 07-11-2003 PCT/BE2003/00190 07-11-2003 PCT/BE2003/00192 07-11-2003 PCT/BE2003/00194 07-11-2003 PCT/BE2003/00206 01-12-2003 PCT/BE2003/00191 02-12-2003	Verleend in CN, IN, RU, ZA Aanvraag(n) in U.S., EP, JP, CA, CN, NO, IN, BR, RU, NZ, MX, AU, KR, IL, HK, ID	2024	Ablynx	
vWF	Methods and assays for distinguishing between forms of diseases and disorders characterised by thrombocytopenia and/or by spontaneous interaction between von Willebrand Factor (vWF)	U.S. 60/644,414 14-01-2005	Aanvraag(n) in EP, U.S., JP, CA, AU	2026	Ablynx UMC Holding NV	
vWF	Improved Nanobodies™ for the treatment of aggregation-mediated disorders	U.S. 60/683,474 20-05-2005	Aanvraag(n) in AU, BR, CA, CN, EP, HK, ID, IL, IN, JP, KR, MX, NO, NZ, PH, RU, SG, U.S., ZA	2026	Ablynx	
vWF	Von Willebrand factor specific binders and methods of use therefor	U.S. 61/038,507 21-03-2008 U.S. 61/044,227 11-04-2008 U.S. 61/111,964 06-11-2008	PCT aanvraag aanhangig	2029	Ablynx	

\* Zonder eventuele aanvullende bescherming die verleend kan worden.

Gebied	Titel	Prioriteitsnummers/ data	Status	Expiratiedatum*	Octrooihouder	Opmerkingen
vWF	<i>New uses of vWF specific Nanobodies®</i>	1-12-2009	Nog niet gepubliceerd In prioriteitsjaar	2030	Ablynx	
TNF	Single domain antibodies directed against tumour necrosis factor-alpha and uses therefor	U.S. 60/425,073 08-11-2002 U.S. 60/425,063 08-11-2002 EP20030447005 10-01-2003 PCT/EP2003/06581 23-06-2003 PCT/EP2003/07313 08-07-2003	Verleend in NZ Aanvraag(n) in EP, U.S., JP, AU, CA, IL, ID, KR, MX, BR, IN, RU, CN, ZA, NO, HK	2023	Ablynx	Partnerprogramma met Pfizer
TNF	Improved Nanobodies™ against Tumour Necrosis Factor-alpha	U.S. 60/682,332 18-05-2005	Aanvraag(n) in AE, AU, BR, CA, CN, CO, CR, EC, EG, EP, ID, IL, IN, JP, KR, MX, NI, NO, NZ, PH, RU, SG, TW, UA, U.S., VN, ZA	2026	Ablynx	Partnerprogramma met Pfizer
TNF	Novel treatment of chronic enterocolitis.	EP2005000107909 30-08-2005 EP2005000111654 02-12-2006	Aanvraag(n) in AU, CA, EP, U.S., JP	2026	Actogenix NV Ablynx	Partnerprogramma met Pfizer
Ziekte van Alzheimer	Polypeptides interacting with amyloid-beta	U.S. 60/618,148 13-10-2004 U.S. 60/718,617 20-09-2005	Aanvraag(n) in EP, U.S., JP, AU, CA, BR, CN, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PH, RU, ZA, U.S.	2025	Ablynx	Partnerprogramma met Boehringer-Ingelheim
RANKL	Amino acid sequences directed against RANK-L and polypeptides comprising the same for the treatment of bone diseases and disorders	U.S. 60/939,929 24-05-2007 U.S. 61/024,256 29-01-2007	Aanvraag(n) in EP, U.S., AU, BR, CA, CN, ID, IL, IN, JP, KP, MX, NZ, PH, RU, SG, U.S., ZA	2028	Ablynx	
RANKL	Amino acid sequences directed against RANK-L and polypeptides comprising the same for the treatment of bone diseases and disorders	U.S. 60/939,929 24-05-2007 U.S. 61/024,256 29-01-2007 PCT/EP2008/56383 23-05-2008	Aanvraag(n) in U.S.	2028	Ablynx	

\* Zonder eventuele aanvullende bescherming die verleend kan worden.

Gebied	Titel	Prioriteitsnummers/ data	Status	Expiratiedatum*	Octrooihouder	Opmerkingen
IL-6R	Nanobodies™ against the IL-6 receptor and polypeptides comprising the same	U.S. 60/838,904 18-08-2006	Aanvraag(n) in EP, U.S., AU, CA, CN, IN, JP	2027	Ablynx	
IL-6R	Improved amino acid sequences directed against IL-6R and polypeptides comprising the same for the treatment of diseases and disorders associated with IL-6 mediated signalling	U.S. 61/063,174 01-02-2008 U.S. 61/063,356 01-02-2008 U.S. 61/063,208 01-02-2008	PCT aanvraag aanhangig	2029	Ablynx	
IL-6R	<i>Improved Nanobodies against IL-6R</i>	10-04-2009	Nog niet gepubliceerd In prioriteitsjaar	2030	Ablynx	
IL-6R	<i>Improved Nanobodies against IL-6R</i>	10-04-2009	Nog niet gepubliceerd In prioriteitsjaar	2030	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	Single domain antibodies directed against epidermal growth factor	PCT/BE2003/00189 07-11-2003	Aanvraag(n) in EP, U.S.	2024	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	Single domain antibodies directed against epidermal growth factor	PCT/BE2003/00189 07-11-2003 U.S. 60/425,073 08-11-2002 U.S. 60/425,063 08-11-2002 EP20030447005 10-01-2003 PCT/EP2003/06581 23-06-2003 PCT/EP2003/07313 08-07-2003 PCT/BE2003/00190 07-11-2003 PCT/BE2003/00189 07-11-2003	Aanvraag(n) in U.S.	2024	Ablynx	

\* Zonder eventuele aanvullende bescherming die verleend kan worden.

Gebied	Titel	Prioriteitsnummers/ data	Status	Expiratiedatum*	Octrooihouder	Opmerkingen
Nanobodies specifiek voor een doelwit	V <sub>HH</sub> for the diagnosis, prevention and treatment of diseases associated with protein aggregates	EP05077180 23-09-2005	Aanvraag(n) in EP, U.S., AU, CA, JP	2026	Academisch Ziekenhuis, Leiden UMC Utrecht Holding	Ingelicenseerd van Utrecht Holding en Leids Universitair Medisch Centrum
Nanobodies specifiek voor een doelwit	Amino acid sequences directed against IL-6 and polypeptides comprising the same for the treatment of diseases and disorders associated with IL-6-mediated signalling	U.S. 60/782,243 13-03-2006 U.S. 60/872,541 01-12-2006	Aanvraag(n) in EP, U.S., AU, CA, JP	2027	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	Polypeptides specific for complexes involved in receptor-mediated signalling, such as the IL-6/IL-6 receptor complex	U.S. 60/874,761 13-12-2006	Aanvraag(n) in EP, U.S., AU, CA, CN, IN, JP	2027	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	Amino acid sequences directed against vascular endothelial growth factor and polypeptides comprising the same for the treatment of conditions and diseases characterised by excessive and/or pathological angiogenesis or neovascularisation	U.S. 60/902,532 21-02-2007	Aanvraag(n) in EP, U.S., AU, CA, CN, IN, JP	2028	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	Amino acid sequences that modulate the interaction between cells of the immune system	U.S. 60/875,246 15-12-2006	Aanvraag(n) in EP, U.S., AU, CA, IN	2027	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	Amino acid sequences directed against a metalloproteinase from the ADAM family and polypeptides comprising the same for the treatment of ADAM-related diseases and disorders	U.S. 60/875,834 19-12-2006	Aanvraag(n) in EP, U.S., AU, CA	2027	Ablynx	

\* Zonder eventuele aanvullende bescherming die verleend kan worden.



<u>Gebied</u>	<u>Titel</u>	<u>Prioriteitsnummers/ data</u>	<u>Status</u>	<u>Expiratiedatum*</u>	<u>Octrooihouder</u>	<u>Opmerkingen</u>
Nanobodies specifiek voor een doelwit	Amino acid sequences directed against GPCRs and polypeptides comprising the same for the treatment of GPCR-related diseases and disorders	U.S. 60/875,860 19-12-2006	Aanvraag(n) in EP, U.S., AU, CA, IN	2027	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	Amino acid sequences directed against FC receptors and polypeptides comprising the same for the treatment of FCR-related diseases and disorders	U.S. 60/875,990 20-12-2006	Aanvraag(n) in EP, U.S., AU, CA, IN	2027	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	Amino acid sequences directed against chemokines and polypeptides comprising the same for the treatment of chemokine-related diseases and disorders	U.S. 60/877,050 22-12-2006	Aanvraag(n) in EP, U.S., AU, CA, IN	2027	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	Amino acid sequence directed against HER2 and polypeptides comprising the same for the treatment of cancers/ and or tumours	U.S. 61/004,332 27-11-2007	PCT aanvraag aanhangig	2028	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	Amino acid sequences directed against Growth Factor receptors and polypeptides comprising the same for treatment of diseases and disorders associated with growth factors and their receptors	U.S. 60/931,639 24-05-2007	Aanvraag(n) in EP, U.S., AU, CA	2028	Ablynx	

\* Zonder eventuele aanvullende bescherming die verleend kan worden.

Gebied	Titel	Prioriteitsnummers/ data	Status	Expiratiedatum*	Octrooihouder	Opmerkingen
Nanobodies specifiek voor een doelwit	Amino acid sequences directed against heterodimeric cytokines and/or their receptors and polypeptides comprising the same	U.S. 61/004,332 27-11-2007 U.S. 61/005,265 04-12-2007 U.S. 61/005,324 04-12-2007 U.S. 61/005,331 04-12-2007	PCT aanvraag aanhangig	2028	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	Amino acid sequences directed against Toll-like receptors and polypeptides comprising the same for the treatment of diseases related to Toll-like receptors	U.S. 61/053,517 15-05-2008 U.S. 61/078,486 07-07-2008	PCT aanvraag aanhangig	2029	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	Amino acid sequences directed against integrins and uses thereof	U.S. 61/051,763 09-05-2008 U.S. 61/051,793 09-05-2008	PCT aanvraag aanhangig	2029	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	Amino acid sequences directed against envelope proteins of a virus and polypeptides comprising the same for the treatment of viral diseases	U.S. 61/059,055 05-06-2008 U.S. 61/092,991 29-08-2008 U.S. 61/139,130 19-12-2008 U.S. 61/144,653 14-01-2008 U.S. 61/172,914 27-04-2009 U.S. 61/174,108 30-04-2009	PCT aanvraag aanhangig	2029	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	Polypeptides directed against the Notch pathways and uses thereof	U.S. 61/042,854 07-04-2008	PCT aanvraag aanhangig	2029	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	Amino acid sequences directed against CXCR4 and other GPCRs and compounds comprising the same	U.S. 61/053,847 16-05-2008 U.S. 61/102,142 02-10-2008	PCT aanvraag aanhangig	2029	Ablynx	

\* Zonder eventuele aanvullende bescherming die verleend kan worden.

Gebied	Titel	Prioriteitsnummers/ data	Status	Expiratiedatum*	Octrooihouder	Opmerkingen
Nanobodies specifiek voor een doelwit	<i>Nanobodies against specific target</i>	U.S. 61/082,614 22-07-2008	Nog niet gepubliceerd PCT aanvraag ingediend	2029	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	<i>Nanobodies against specific target</i>	U.S. 61/102,105 02-10-2008	Nog niet gepubliceerd PCT aanvraag ingediend	2029	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	<i>Nanobodies against specific target</i>	U.S. 61/103,350 07-10-2008	Nog niet gepubliceerd PCT aanvraag ingediend	2029	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	<i>Nanobodies against specific target</i>	U.S. 61/105,259 14-10-2008	Nog niet gepubliceerd PCT aanvraag ingediend	2029	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	<i>Nanobodies against specific target</i>	U.S. 61/121,221 10-12-2008	Nog niet gepubliceerd PCT aanvraag ingediend	2029	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	<i>Nanobodies against specific target</i>	U.S. 61/121,228 10-12-2008	Nog niet gepubliceerd PCT aanvraag ingediend	2029	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	<i>Nanobodies against specific target</i>	05-05-2009 30-11-2009	Nog niet gepubliceerd In prioriteitsjaar	2030	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	<i>Nanobodies against specific target</i>	15-05-2009	Nog niet gepubliceerd In prioriteitsjaar	2030	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	<i>Nanobodies against specific target</i>	15-05-2009	Nog niet gepubliceerd In prioriteitsjaar	2030	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	<i>Nanobodies against specific target</i>	20-05-2009	Nog niet gepubliceerd In prioriteitsjaar	2030	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	<i>Nanobodies against specific target</i>	27-05-2009	Nog niet gepubliceerd In prioriteitsjaar	2030	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	<i>Nanobodies against specific target</i>	12-06-2009	Nog niet gepubliceerd In prioriteitsjaar	2030	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	<i>Nanobodies against specific target</i>	12-06-2009	Nog niet gepubliceerd In prioriteitsjaar	2030	Ablynx	

\* Zonder eventuele aanvullende bescherming die verleend kan worden.

<b>Gebied</b>	<b>Titel</b>	<b>Prioriteitsnummers/ data</b>	<b>Status</b>	<b>Expiratiedatum*</b>	<b>Octrooihouder</b>	<b>Opmerkingen</b>
Nanobodies specifiek voor een doelwit	<i>Nanobodies against specific target</i>	30-11-2009	Nog niet gepubliceerd In prioriteitsjaar	2030	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	<i>Nanobodies against specific target</i>	14-12-2009	Nog niet gepubliceerd In prioriteitsjaar	2030	Ablynx	
Nanobodies specifiek voor een doelwit	<i>Nanobodies against specific target</i>	16-01-2010	Nog niet gepubliceerd In prioriteitsjaar	2030	Ablynx Merck-Serono	

\* Zonder eventuele aanvullende bescherming die verleend kan worden.

(This page has been left blank intentionally.)

## BIJLAGE B — EXTERNE SAMENWERKINGEN VAN ABLYNX

De Vennootschap is verschillende externe samenwerkingen aangegaan, inclusief samenwerkingen met de volgende onderzoekers:

- Prof. Dr Aarden, Stichting Sanquin Bloedvoorziening, Amsterdam, Nederland
- Prof. Abott, Neurologie Departement, King's College Londen, Londen, V.K.
- Prof. Augustijns, Laboratorium voor Farmacotechnologie en Biofarmacie, KU Leuven, België
- Prof. Bartunek, Cardiovasculair Onderzoek CVBA, Aalst, België
- Prof. Dr Beyaert, Prof. Dr Brouckaert, Prof. Dr Callewaert, Prof. Dr Grooten, Dr Rottiers, Prof. Dr Saelens, VIB Departement voor Moleculair Biomedisch Onderzoek, UGent, België
- Prof. Dr Boonen, UZ Leuven, Leuven, België
- Prof. Bussolino, Prof. Comoglio, Universiteit van Turijn, Turijn, Italië
- Dr Cambillau, Département Architecture et fonction des Macromolécules Biologiques, Université de Marseilles, Frankrijk
- Dr Debaetselier, Prof. Dr Steyaert, VIB Departement voor Moleculaire en Cellulaire Interacties, UGent, België
- Prof. Dekeyser, Reumatologie Departement, UGent, Gent, België
- Dr Delmee, Laboratorium voor Microbiologie, K.U. Leuven, Leuven, België
- Dr Fisher, Universiteit van Regensburg, Regensburg, Duitsland
- Prof. Fox, British Heart Foundation, Edinburgh, V.K.
- Prof. Dr. Gasthuys en Prof. Dr. Christiaens, Faculteit Diergeneeskunde, UGent, België
- Prof. Gewillig, Departement Kindergeneeskunde, UZ Leuven, Leuven, België
- Prof. Dr. de Groot, Departement voor Klinische Chemie en Hematologie, UMCU Utrecht, Nederland
- Prof. Dr. Gresele, Departement Interne Geneeskunde, Universiteit van Perugia, Perugia, Italië
- Dr Heuzé-Vourc'h, Université François-Rabelais, Tours, Frankrijk
- Prof. Hoekstra, UMC Groningen, Groningen, Nederland
- Prof. Dr Hudson, CSIRO, Melbourne, Australië
- Prof. Rose John, Departement Biochemie, Medische Faculteit, Christian-Albrecht Universiteit Kiel, Duitsland
- Dr Kalk, Dr Nagelkerken, Dr Ostendorf, TNO, Leiden, Nederland
- Prof. Kamphuisen, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, Nederland
- Dr Kelly, Divisie Gastroenterologie, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, V.S.
- Prof Knol, Departement Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, Nederland
- Dr Koch-Nolte, UMC, Hamburg, Duitsland
- Prof. Dr Kollias, Institute of Immunology, Vari, Griekenland
- Prof. Dr Lambrecht, Vakgroep inwendige ziektes, UGent, Gent, België
- Prof. Lämmle, University Clinic of Haematology, Universiteit van Bern, Bern, Zwitserland
- Dr Larrick, PRI, Mountain View, Californië, V.S.
- Prof. Dr Leurs, Leiden/Amsterdam Center for Drug Research (LACDR) van de Vrije Universiteit Amsterdam, Nederland



- Dr Lorusso, Karmanos Cancer Center, Detroit, V.S.
- Prof. Dr Mack, Universiteit van Regensburg, Regensburg, Duitsland
- Dr MacKenzie en Dr. Tanha, Institute for Biological Sciences, National Research Council of Canada, Ottawa, Canada
- Dr Melacini, Mario Negri Instituut, Milaan, Italië
- Prof. Dr Melero, Centro Nacional de Microbiologia, Madrid, Spanje
- Prof. Dr Muyldermans en Prof. Dr. Steyaert, VIB Departement voor Moleculaire en Cellulaire Interacties, VUB, België
- Prof. Dr Noel, Université de Liège, Luik, België
- Prof. Dr Pasterkamp, hoofd van het Laboratorium Experimentele Cardiologie, UMC, Utrecht, Nederland
- Prof. Patrono, Catholic University School of Medicine, Rome, Italië
- Prof. Peyvandi, Department of Medicine and Medical specialties, UMIL, Milaan, Italië
- Dr Piccart, Dr Awada en Dr Durbecq, Instituut Jules Bordet, Brussel, België
- Prof. Dr Piedra, Department of Molecular Virology and Microbiology, Baylor College of Medicine, Texas, V.S.
- Dr Plum, Departement van Klinische Biologie, Microbiologie en Immunologie, UGent, Gent, België
- Prof. Roodt, University of the Free State, Bloemfontein, Zuid-Afrika
- Prof. Dr Sandlie, University of Oslo, Oslo, Noorwegen
- Prof. Schols, Rega Instituut, Leuven, België
- Dr Simoons, Dr. de Jaegere en Dr. Leebeek, Departement voor Interventionele Cardiologie en Hematologie, Erasmus UMC, Rotterdam, Nederland
- Prof. Dr Smit, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam, Nederland
- Dr Stanimirovic, Institute for Biological Sciences, National Research Council of Canada, Ottawa, Canada
- Prof. Dr Steyaert, Vlaams Instituut voor Biotechnologie, Gent, België
- Prof. Dr Sunkel, IBMC, Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto, Porto, Portugal
- Prof. Dr Tavernier, VIB Departement van Medical Protein Research, UGent, België
- Prof. Dr Thielemans, Vrije Universiteit Brussel, Brussel, België
- Dr Tybulewicz, National Institute for Medical Research, Londen, V.K.
- Dr van Bergen en Henegouwen, Universiteit van Utrecht, Utrecht, Nederland
- Dr van der Heijden, Imaging Rheumatology, Meerssen, Nederland
- Prof. Dr van Dongen, Sectie Tumorbiologie, Departement of KNO/Hoofd-halschirurgie, VUMC, Amsterdam, Nederland.
- Prof. Dr Van Hul, Universiteit Antwerpen, Antwerpen, België
- Prof. Dr Vanderhaeghen, Vrije Universiteit Brussel, Brussel, België
- Prof. Dr Verrips, Department of Cellulaire Architectuur & Dynamica, Universiteit van Utrecht, Nederland
- Prof. Westhovens, UZ Leuven, Leuven, België
- Prof. Dr Weyenbergh, Universiteit Antwerpen, Antwerpen, België
- Dr Zlotnik, Institute of Immunology, University of California, Irvine, V.S.

## GLOSSARIUM

<b>Acuut Coronair Syndroom (ACS)</b>	Term die verwijst naar een reeks van klinische condities, die het gevolg zijn van een onvoldoende bloedtoevoer naar de hartspier, zoals onstabiele angina pectoris en hartinfarct.
<b>A1 domein</b>	Deel van von Willebrand factor dat bindt aan de glycoproteïne (GP)Ib receptor op de oppervlakte van bloedplaatjes.
<b>Abciximab</b>	In de handel verkrijgbaar monoklonaal antilichaam dat gericht is tegen de glycoproteïne (GP) IIb/IIIa op de oppervlakte van bloedplaatjes. Het wordt gebruikt als inhibitor van plaatjesaggregatie en de handelsnaam is ReoPro.
<b>ACR</b>	<i>American College of Rheumatology</i> . Verwijst ook naar de responscriteria voor het bereiken van een klinische respons na behandeling met anti-reumatoïde geneesmiddelen (d.w.z. ACR20).
<b>Adalimumab</b>	Volledig humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen TNF $\alpha$ .
<b>ADAMTS13</b>	Enzym dat von Willebrand factor knipt.
<b>ADP receptor antagonist</b>	Klasse van inhibitoren van plaatjesactivatie, gebruikt voor de behandeling van ongewenste stolselvorming.
<b>Affiniteit</b>	Maat voor de sterkte van de binding tussen een antilichaam en zijn antigeen.
<b>Alternatieve scaffold therapieën</b>	Proteïne, verschillend van een antilichaam, dat gebruikt wordt als ruggegraat voor het presenteren van doelwitspecifieke bindingsplaatsen. Bedoeld voor gebruik als geneesmiddel.
<b>Ankylosing spondylitis</b>	Ziekte gekenmerkt door een chronische ontsteking van de gewrichten van de ruggegraat.
<b>Anticoagulant</b>	Substantie die de bloedstolling voorkomt.
<b>Antigeen</b>	Elke substantie die de vorming van antilichamen kan veroorzaken.
<b>Anti-IL6 programma</b>	Intern Ablynx programma voor de ontwikkeling van Nanobodies gericht tegen de interleukine-6 receptor.
<b>Antilichaam</b>	Y-vormig eiwit dat geproduceerd wordt als resultaat van de introductie van een antigeen in het lichaam en dat in staat is om dit antigeen specifiek te binden, waardoor een immuunrespons op gang komt.
<b>Antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit</b>	Mechanisme van cel-gemedieerde immuniteit waarbij een effectorcel van het immuunsysteem actief een doelwitcel lyseert waarop specifieke antilichamen gebonden zijn.
<b>Anti-plaatjes geneesmiddel</b>	Substantie die de adhesie, activatie en aggregatie van bloedplaatjes tegengaat en daarbij de vorming van bloedklonters voorkomt.
<b>Anti-RANKL</b>	Nanobodies of antilichamen gericht tegen RANKL.
<b>Antiresorptieve geneesmiddelen</b>	Geneesmiddelen die botresorptie beperken.
<b>Antitrombotica</b>	Geneesmiddel dat de vorming van bloedklonters of <i>trombi</i> voorkomt of beperkt.
<b>ARC-1779</b>	Een peptide molecule (Aptamer) gericht tegen von Willebrand factor, ontwikkeld door en eigendom van Archemix Corporation.
<b>Arteriële trombose</b>	Vorming van bloedklonters ( <i>trombi</i> ) in één of meerdere slagaders.

<b>Assay</b>	Een procedure uit de moleculaire biologie voor het bepalen of het meten van de activiteit van een geneesmiddel of biochemische stof in een organisme of een weefselmonster.
<b>Atherosclerose</b>	Aandoening waarbij een slagaderwand dikker wordt als gevolg van een chronische ontstekingsreactie bevorderd door de accumulatie van vetachtige materialen zoals cholesterol.
<b>Auranofin</b>	Organische goudverbinding, anti-reumatisch middel.
<b>Aviditeit</b>	Totale bindingssterkte tussen een antilichaam en zijn antigeen, bepaald door het aantal bindingsplaatsen tussen beide.
<b>BAP</b>	Bot alkalisch fosfatase. Een enzym geproduceerd door osteoblasten. Het speelt een rol bij botmineralisatie.
<b>B-cel</b>	Bepaald type witte bloedcel dat antilichamen produceert.
<b>Biomarker</b>	Kenmerk dat objectief gemeten en geëvalueerd wordt als een indicator van normale biologische processen, pathogene processen of farmacologische reacties op een therapeutische interventie.
<b>Biparatopische Nanobodies</b>	Nanobody constructen die aan twee verschillende epitopen van hetzelfde doelwit binden.
<b>Bisfosfonaten</b>	Klasse van geneesmiddelen die het verlies van botmassa voorkomen en behandelen.
<b>Bi-specifieke constructen</b>	Nanobody constructen die aan twee verschillende doelwitten binden.
<b>BLA</b>	<i>Biologic License Application</i> . Aanvraag die de Amerikaanse <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) moet goedkeuren voordat een biologisch geneesmiddel op de Amerikaanse markt kan worden gebracht.
<b>Black box waarschuwing</b>	Soort waarschuwing die in de VS gebruikt wordt op de bijsluiter van geneesmiddelen op voorschrift die ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken.
<b>Blauwtongziekte</b>	Niet-besmettelijke, door insecten overgedragen virusziekte van herkauwers, veroorzaakt door het blauwtongvirus.
<b>Bloed-hersenbarrière</b>	Scheiding van circulerend bloed en cerebrospinaal vocht in het centrale zenuwstelsel.
<b>Bloedplaatjes aanhechting</b>	De binding van bloedplaatjes aan collageen, dat blootgesteld wordt na endotheliale schade. Aanhechting van bloedplaatjes is een vroeg stadium in het stollingsproces.
<b>Bloedstremmingsproces of bloedstollingscascade</b>	Complex proces dat bestaat uit een serie van opeenvolgende reacties die resulteren in de vorming van een bloedklonter.
<b>Bolus injectie</b>	Snelle injectie van een geneesmiddel, medicatie of andere stof, rechtstreeks in een bloedvat.
<b>Boss octrooien</b>	Octrooien die tot dezelfde octrooifamilie behoren als het Amerikaanse octrooi 4.816.397.
<b>Botmetastase</b>	Tumoren in de botten, die ontstaan door de uitzaaiing (metastase) van een primaire tumor van een ander orgaan.
<b>Botresorptie</b>	Proces waarbij osteoclasten bot afbreken.

<b>Botvernieuwing</b>	Levenslang proces waarbij oud bot verwijderd wordt (botresorptie) en nieuw bot aangemaakt wordt (botvorming).
<b>BSE</b>	Boviene spongiforme encefalopathie, een neurologische ziekte die algemeen gekend is als “de gekkekoeienziekte”.
<b>Cabilly octrooien</b>	Octrooien die tot dezelfde octrooifamilie behoren als het Amerikaanse octrooi 4.816.597.
<b>Carotide endarterectomie</b>	Chirurgische ingreep die toegepast wordt om beroertes te voorkomen, waarbij stenose in de halsslagaders wordt gecorrigeerd.
<b>CD-20</b>	Niet-geglycosyleerd fosfoproteïne dat tot expressie komt op het oppervlak van alle mature B-cellen.
<b>CDR</b>	Complementariteitsbepalende regio. Relatief korte aminozuursequentie in de variabele domeinen van antigeen receptoren (bv. immunoglobulinen) die bepalend zijn voor hun specificiteit en die contact maken met een specifiek ligand.
<b>Certolizumab pegol</b>	Commercieel beschikbare TNF $\alpha$ -inhibitor.
<b>Clopidogrel</b>	Oraal anti-plaatjes middel dat zich richt tegen de ADP receptor P2Y <sub>12</sub> dat stolselvorming verhindert.
<b>Cohorte</b>	Groep personen die een behandeling krijgen tijdens een klinische studie.
<b>Collageen</b>	Een groep natuurlijk voorkomende eiwitten die een natuurlijk bestanddeel vormen van verbindingsweefsel.
<b>Complementactivatie</b>	Activering van bloed-eiwitten die leiden tot cellyse of overgevoeligheidsreactie.
<b>Contractproducent</b>	Contract productie organisatie.
<b>C-reactieve proteïnen</b>	Eiwit aanwezig in het bloed, waarvan het niveau stijgt als reactie op een ontsteking.
<b>CRO</b>	Contract onderzoeksorganisatie.
<b>CTX-1</b>	Cross linked C-terminale telopeptiden van type I collageen. Afbraakproduct van type I collageen, gebruikt als merker voor botresorptie.
<b>CVA</b>	Cerebrovasculair accident (CVA) of beroerte.
<b>Cytokine</b>	Proteïnen die worden afgescheiden door bepaalde cellen van het immuunsysteem en die plaatselijk signalen overdragen tussen cellen en zo een effect hebben op andere cellen.
<b>Dalton of D</b>	Maat van het moleculair gewicht of massa. Een waterstofatoom heeft een massa van 1 Dalton. Eiwitten en andere macromoleculen worden typisch uitgedrukt in kilodalton (1000 Dalton).
<b>DAS 28</b>	<i>Disease Activity Score</i> —Score waarbij de telling van 28 gewrichten de ziekteactiviteit bij reumatoïde artritis bepaalt.
<b>Denosumab</b>	Anti-RANKL monoklonaal antilichaam, wordt ontwikkeld door Amgen.
<b>Dimeer fusie-proteïne</b>	Een molecule bestaande uit twee bindingsarmen verbonden met een eiwit ruggegraat.

<b>DMARDS</b>	<i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i> . Een categorie van niet aan elkaar verwante geneesmiddelen, gedefinieerd door hun gebruik bij reumatoïde artritis om de vooruitgang van de ziekte te vertragen.
<b>Eiwit</b>	Molecule die bestaat uit een keten aminozuren. Elk eiwit heeft unieke biologische functies.
<b>EMA</b>	<i>European Agency for Evaluation of Medicinal Products</i> .—Europees Geneesmiddelenbureau.
<b>Endarterectomie</b>	Chirurgische ingreep voor het verwijderen van een atheromateuze plaque of obstructie t.h.v. de wand van een slagader die vernauwd is door de accumulatie van zachte/verharde afzettingen.
<b>Epitoot</b>	Onderdeel van een antigeen dat herkend wordt door een antilichaam.
<b>Etanercept</b>	Commercieel beschikbare TNF $\alpha$ - inhibitor.
<b>EULAR</b>	<i>European League Against Rheumatism</i> —Europese Vereniging tegen Reuma.
<b>Europees winter-II octrooi</b>	Het Europees octrooi 0 368 684.
<b>Expressie bibliotheek</b>	Een bibliotheek van DNA of RNA sequenties in een formaat (bv. aanwezig in expressievector) dat toelaat deze sequenties tot expressie te brengen.
<b>Expressiesystemen</b>	Systeem dat specifiek ontworpen is voor de productie van een genproduct naar keuze.
<b>Extracellulaire ligand</b>	Eiwit dat gesecreteerd wordt of zich buiten een cel bevindt en dat een receptor bindt en activeert.
<b>Faagdisplay</b>	Techniek die gebruik maakt van recombinant DNA technologie om bacteriofagen te creëren die een welbepaald peptide dragen in hun eiwitmantel. Agonisten en antagonist gericht tegen dit doelwitpeptide kunnen dan experimenteel geïdentificeerd worden. Deze techniek laat toe om antilichamen aan te maken en nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen.
<b>Fab</b>	Antigeen bindend gedeelte van een antilichaam.
<b>Factor VIII</b>	Een noodzakelijke bloedstollingsfactor.
<b>Farmacodynamiek</b>	Actie of effect van geneesmiddelen in levende organismen.
<b>Farmacokinetiek</b>	De studie van de absorptie, de verdeling, het metabolisme en de uitscheiding van geneesmiddelen door het lichaam.
<b>Fase I klinische studie</b>	Klinische studie om een nieuwe biomedische interventie in een kleine groep van mensen voor de eerste keer te testen op gebied van veiligheid (bv om een veilige dosering te bepalen en bijwerkingen te identificeren).
<b>Fase II klinische studie</b>	Klinische studie om een nieuwe biomedische interventie te bestuderen in een grotere groep van mensen, om de werkzaamheid te bepalen en om de veiligheid verder te evalueren.
<b>Fc</b>	Fragment crystallisatie regio, het staartstuk van een antilichaam dat interactie ondergaat met celoppervlaktereceptoren en bepaalde eiwitten van het complementsysteem. Deze eigenschap maakt het mogelijk voor antilichamen om het immuunsysteem te activeren.

<b>FC Functie</b>	Functie die specifiek gemedieerd wordt door de Fc regio van een antilichaam molecule.
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i> . Een agenschap gebaseerd in Rockville, Maryland, Verenigde Staten, verantwoordelijk voor het goedkeuringsproces voor geneesmiddelen in de Verenigde Staten.
<b>Flowcytometrie</b>	Analyse van biologisch materiaal via detectie van de lichtabsorberende of fluorescerende eigenschappen van cellen of celfracties die in een smalle stroom doorheen een laserstraal worden geleid.
<b>GMP</b>	<i>Good Manufacturing Practice</i> .
<b>Goede fabricage methoden (GMP)</b>	cGMP ( <i>Current Good Manufacturing Practice</i> ) standaarden maken onderdeel uit van de garantie aangaande de farmaceutische kwaliteit van het geneesmiddel. Ze garanderen dat geneesmiddelen gemaakt en gecontroleerd zijn op consistente wijze, volgens een kwaliteitsstandaard aangepast aan het overwogen gebruik, en in overeenstemming met de regelgevingen voor geneesmiddelen.
<b>Golimumab</b>	Volledig humaan monokonaal antilichaam gericht tegen TNF $\alpha$ .
<b>GPIIb-GPIX-GPV receptor complex</b>	Glycoproteïne complex op het oppervlak van bloedplaatjes dat bindt aan von Willebrand Factor (ook GPIb receptor genaamd).
<b>GPIIb/IIIa inhibitoren</b>	Een klasse van antiplaatjesgeneesmiddelen die GPIIb/IIIa op het celoppervlak van bloedplaatjes inhibeert.
<b>G-proteïne gekoppelde receptor (GPCR)</b>	Celmembraaneiwwitten van groot medisch en farmacologisch belang.
<b>Haematopoïetisch</b>	De vorming van de cellulaire component van bloed (bloedcellen).
<b>Halfwaardetijd</b>	De tijdspanne nodig om de helft van het aantal moleculen van een geneesmiddel te verwijderen uit de systemische circulatie.
<b>Hamers-I octrooifamilie</b>	Octrooien die de basisstructuur, samenstelling, bereiding en gebruik van Nanobodies omvatten.
<b>Hepatotoxiciteit</b>	Leverschade veroorzaakt door een behandeling of ingreep.
<b>Hersenbloeding</b>	Een hersenbloeding doet zich voor wanneer een slagader die bloed naar de hersenen voert, ofwel geblokkeerd wordt door een bloedklonter, ofwel openbreekt.
<b>Heterodimeer cytokine</b>	Cytokine bestaande uit twee verschillende subeenheden.
<b>Homoloog</b>	Gelijkaardig in lineaire sequentie en structuur.
<b>Humaan enkel domein antilichaam (dAbs)</b>	Kleinere fragmenten van monoklonale antilichamen waarvan het therapeutisch potentieel geëvalueerd wordt (ontwikkeld door Domantis Ltd, nu eigendom van GlaxoSmithKline).
<b>Humaat P</b>	Gevriesdroogd complex van humane stollingsfactor VIII en von Willebrand factor.
<b>Humanisatie</b>	Proces waarbij een therapeutisch eiwit van niet-menselijke origine wordt aangepast om beter te gelijken op een menselijk eiwit, met de bedoeling om het immunogene potentieel van het geneesmiddel te reduceren.
<b>Hydroxychloroquine</b>	Anti-malaria geneesmiddel dat eveneens gebruikt wordt om ontsteking af te remmen bij de behandeling van reumatoïde artritis.



<b>Idiopatische Trombocytopenische Purpura (ITP)</b>	Auto-immuunziekte waarbij het lichaam antilichamen aanmaakt tegen de eigen bloedplaatjes, wat leidt tot lage aantallen bloedplaatjes (trombocytopenie).
<b>IL-1 (Interleukin-1)</b>	Cytokine dat een rol speelt bij ontstekingsziektes.
<b>IL-6 (Interleukin-6)</b>	Cytokine dat een rol speelt bij ontstekingsziektes
<b>Immunisatie</b>	Proces waarbij een antigeen geïntroduceerd wordt in het lichaam met de bedoeling een antilichaamrespons op te wekken.
<b>Immunogeen</b>	In staat een antilichaamrespons op te wekken.
<b>Immunoglobuline</b>	Zie antilichaam.
<b>IMPD</b>	<i>Investigational Medicinal Product Dossier</i> . Een aanvraag die een sponsor van een geneesmiddel moet indienen bij de competente regelgevende Europese agentschappen vooraleer een nieuw geneesmiddel uit te testen op mensen. Het IMPD omvat het studieplan en wordt verondersteld om een volledig beeld te geven van het geneesmiddel, inclusief de structuurformule, resultaten van dierproeven en productie informatie. Het equivalent in de Verenigde Staten wordt <i>Investigational New Drug Application</i> (IND) genoemd.
<b><i>In vitro</i></b>	In glazen of plasticen recipiënten, eerder dan in levende systemen.
<b><i>In vivo</i></b>	In levende systemen.
<b>IND</b>	<i>Investigational New Drug Application</i> . Aanvraag die een opdrachtgever moet indienen bij de FDA vooraleer een nieuw geneesmiddel uit te testen op mensen. De IND bevat het studieplan en wordt verondersteld een compleet beeld te geven van het geneesmiddel, inclusief de structuurformule, resultaten van dierproeven en productie informatie. Het Europese equivalent heet <i>Investigational Medicinal Product Dossier</i> (IMPD).
<b>Infliximab</b>	Commercieel beschikbare TNF $\alpha$ -inhibitor.
<b>Intraveneuze injectie</b>	De toediening van een relatief hoge dosis van medicatie in een ader over een korte periode, meestal tussen 1 tot 30 minuten.
<b>Ionenkanalen</b>	Eiwitten die poriën vormen en helpen bij het tot stand brengen en controleren van de kleine spanningsgradiënt over het plasmamembraan van alle levende cellen.
<b>Ischemische beroerte</b>	Slecht functioneren van hersenweefsel te wijten aan een verminderde bloedtoevoer naar een deel van de hersenen.
<b>Kameelachtigen</b>	Familie, behorend tot de klasse van zoogdieren, die kamelen, dromedarissen, lama's, alpaca's, vicunja's en guanaco's omvat.
<b>kD</b>	Kilodalton (1000 Dalton).
<b>Kiemlijn</b>	De cellen van het lichaam die instaan voor de voortplanting (eicellen en zaadcellen). Kiemlijn DNA wordt geïncorporeerd in het DNA van elke cel in het lichaam van het nageslacht.
<b>Kleine molecule</b>	Therapeutische molecule die geen eiwit is.
<b>Klinische studie</b>	Strikt gecontroleerde test op mensen van een kandidaat-geneesmiddel of een nieuw invasief medisch hulpmiddel.

<b>Leflunomide (een kleine molecule DMARDs)</b>	Geneesmiddel van het DMARD type dat gebruikt wordt bij actieve matige tot ernstige reumatoïde artritis en psoriatische artritis.
<b>M.W.</b>	Moleculair gewicht.
<b>MACE</b>	<i>Major Adverse Cardiac Event</i> . Criteria voor de evaluatie van hartingrepen zoals PCI.
<b>McCafferty octrooifamilie</b>	De Europese octrooien die eigendom zijn van de <i>Medical Research Council</i> uit het Verenigd Koninkrijk, die verband houden met bepaalde aspecten van het gebruik van <i>faagdisplay</i> technieken.
<b>Methotrexaat</b>	Geneesmiddel van het DMARD type dat gebruikt wordt voor de behandeling van kanker en auto-immuunziektes.
<b>Monoklonaal antilichaam (mAb)</b>	Antilichaam gemaakt in een laboratorium uit een enkele kloon, dat slechts één enkel antigeen herkent.
<b>Multipel myeloom</b>	Kanker van plasmacellen, een type witte bloedcellen.
<b>Multivalent</b>	Met meer dan één bindingsplaats.
<b>Myocardiaal infarct (MI)</b>	Een hartaanval, veroorzaakt door een ernstige verminderde of gestopte bloedtoevoer naar een gedeelte van de hartspier (myocardium).
<b>Myocardiale ischemie</b>	Een ziekte die gekenmerkt wordt door een verminderde bloedtoevoer naar de hartspier, meestal te wijten aan verkalking van de kransslagaders.
<b>Nanobody</b>	Eiwit dat bestaat uit één of meerdere bindingsdomeinen met de structurele en functionele eigenschappen van de variabele domeinen van natuurlijk voorkomende zware keten antilichamen ( $V_{HH}$ 's) van <i>Camelidae</i> .
<b>Nanobody technologieplatform</b>	Ablynx' know-how, expertise, octrooien en competenties in verband met het ontdekken en ontwikkelen van Nanobodies voor gezondheidstoepassingen.
<b>Nanoclone</b>	Ablynx' gedeponeerd Nanobody generatieproces, gebaseerd op het sorteren van B-cellen uit geïmmuniseerde lama's.
<b>NExpedite</b>	Nieuwe gedeponeerde technologie voor de verlenging van de halfwaardetijd.
<b>NRC</b>	<i>National Research Council</i> . Canadese overheidsonderzoeksinstituut.
<b>NSAIDS</b>	Niet-steroidale ontstekingsremmende geneesmiddelen.
<b>NSTEMI</b>	Niet-ST-elevatie myocardiaal infarct.
<b>NTX-1</b>	Cross linked N-terminale telopeptiden van type I collageen. Specifiek afbraakproduct van type I collageen, aanwezig in kraakbeen en gebruikt als merker voor bot turnover.
<b>Oclusie</b>	De toestand waarin iets dat normaal open is afgesloten is.
<b>Oculaire toediening</b>	Toediening van een geneesmiddel via het oog.
<b>Oligonucleotiden</b>	Kort polymeer van nucleïnezuur.
<b>Orale systemische toediening</b>	Systemische aflevering van geneesmiddelen na orale toediening.
<b>Oraal-naar-topicaal</b>	Plaatselijke werking van een geneesmiddel in het spijsverteringskanaal na orale toediening.

<b>Osteoblast</b>	Cel verantwoordelijk voor de vorming van bot.
<b>Osteoclasten</b>	Cellen die verantwoordelijk zijn voor het verwijderen van botweefsel (botresorptie).
<b>Osteonecrose van de kaak</b>	Ernstige botziekte die de kaken aantast.
<b>Osteopenie</b>	Een aandoening waarbij de botmineraaldichtheid lager is dan normaal.
<b>Osteoprotegerine (OPG)</b>	Cytokine dat de productie van osteoclasten kan remmen.
<b>Osteosarcoma</b>	Een type botkanker.
<b>P1NP</b>	Amino-terminale procollageen propeptiden van type I collageen, gebruikt als merker voor botvorming.
<b>P2Y12 ADP receptor</b>	Eiwit op het oppervlak van bloedplaatjes en een belangrijke regulator in de bloedstolling.
<b>Parathyroïd hormoon</b>	Hormoon aangemaakt door de bijnieren.
<b>PCI</b>	Percutane coronaire interventie. Chirurgische techniek die gebruikt wordt om vernauwde slagaders te verbreden. Het gebeurt meestal door middel van een ballon die in leeggelopen toestand naar het aangetaste gebied geleid wordt en dan opgeblazen wordt, waardoor de plaque wordt samengedrukt en de vernauwde kransslagader verwijd wordt (verbreding) zodat het bloed beter kan stromen. Dit gaat vaak gepaard met het inbrengen van een uitzetbare metalen stent.
<b>Pegylatie</b>	Het toevoegen van polymere polyethyleenglycolketens aan een ander molecuul.
<b>Perifere arteriële occlusieve ziekte (PAOD)</b>	Aandoening die zich ontwikkelt wanneer de slagaders die instaan voor de bloedtoevoer naar de interne organen, armen en benen, volledig of gedeeltelijk afgesloten worden door een bloedklonter.
<b>PK profiel</b>	Farmacokinetisch profiel.
<b>Plaatjes</b>	Ook bekend als trombocyten, zijn de kleinste cellen in het bloed. Zij zijn betrokken bij hemostase en leidt tot de vorming van bloedstolsels.
<b>Plaatjesaggregatie</b>	Het klonteren van bloedplaatjes, één van de stappen in het stollingsproces.
<b>Placebo</b>	Medisch inerte substantie die toegediend wordt bij een gecontroleerde dubbelblinde klinische studie.
<b>Prasugrel</b>	Nieuw anti-plaatjesgeneesmiddel dat gericht is tegen de ADP plaatjesreceptor P2Y12.
<b>Preklinische studie</b>	Laboratoriumtest van een nieuw kandidaat-geneesmiddel of een nieuw invasief medisch hulpmiddel, uitgevoerd op dieren of celculturen om gegevens te verzamelen die een klinische studie rechtvaardigen.
<b>Prikkelbare darm syndroom</b>	Groep van chronische inwendige aandoeningen, gekenmerkt door ontsteking van de darm. De meest voorkomende types van het prikkelbare darm syndroom zijn ulceratieve colitis en de ziekte van Crohn.

<b>Psoriasis</b>	Vaak voorkomende huidaandoening, gekenmerkt door verdikte vlekken van ontstoken, rode huid, bedekt met dikke, zilverachtige schilfers.
<b>RANK</b>	Receptor Activator van de Nucleaire kappa B Factor. Een membraaneiwit dat tot expressie komt op de oppervlakte van osteoclasten en betrokken is bij hun activering.
<b>RANKL</b>	Ligand voor de Receptor Activator van de Nucleaire kappa B Factor. Een membraanmolecule op de oppervlakte van de osteoblasten en stromale cellen, die osteoclasten activeert.
<b>Reumatoïde artritis (RA)</b>	Auto-immuunziekte die chronische ontsteking van de gewrichten veroorzaakt, alsook het weefsel er rond en andere organen in het lichaam.
<b>RICO</b>	Ristocetine cofactor activiteit. Een laboratoriumtest om plaatjesaggregatie onder invloed van von Willebrand Factor te evalueren.
<b>RIPA</b>	Ristocetine geïnduceerde plaatjesaggregatie. Een laboratoriumtest om plaatjesaggregatie onder invloed van von Willebrand Factor te evalueren.
<b>Rituxan</b>	Een chimeer monoklonaal antilichaam gericht tegen het eiwit CD20, gebruikt voor de behandeling van vele lymfomen, leukemie, en sommige auto-immuunziekten.
<b>Rituximab</b>	(zie Rituxan).
<b>RNA</b>	Ribonucleïnezuur.
<b>Scaffold/fragment gebaseerde technologieën</b>	Een alternatief voor volledige antilichamen. Deze omvatten het gebruik van fragmenten van klassieke antilichamen zoals Fab's (zoals ontwikkeld door Genentech/Roche en UCB Farma), enkel-domein antilichamen van menselijke oorsprong (dAbs zoals ontwikkeld door Domantis Ltd. (overgenomen door GlaxoSmithKline)), enkel-domein antilichamen afkomstig van de haai (zoals ontwikkeld door Haptogen (overgenomen door Wyeth Pharmaceuticals)) en aangepaste antilichaam scaffolds (bv SMIP's zoals ontwikkeld door Trubion).
<b>Serum CTX-1I</b>	(zie CTX-I).
<b>SMIPs</b>	<i>Small Modular Immuno-Pharmaceuticals</i> —Klein Modulair Immuno geneesmiddel.
<b>Spiegelmers</b>	Nieuwe, in spiegelbeeld voorkomende RNA-achtige bouwstenen.
<b>Splenectomie</b>	Chirurgische procedure waarbij de milt gedeeltelijk of volledig verwijderd wordt.
<b>Stenotische atherosclerotische slagaders</b>	Vernauwde slagaders met atherosclerotische laesies.
<b>Subcutane toediening</b>	Toediening van geneesmiddelen via injectie net onder de huid.
<b>Subendotheliaal collageen</b>	Collageen onder het endotheel, dat de vaatwanden aflijnt.
<b>Sulfasalazine</b>	Medicatie van het DMARD-type die gebruikt wordt voor de behandeling van het prikkelbare darm syndroom en reumatoïde artritis.
<b>Systemische lupus erythematosus</b>	Chronische auto-immuunziekte van het bindweefsel die elk deel van het lichaam kan aantasten.

<b>Systemische toediening</b>	Toediening van een geneesmiddel met een farmacologisch effect op het volledige lichaam, bv via een infuus of via de mond.
<b>T-cellen</b>	Soort van witte bloedcellen die een centrale rol spelen in cel-gemedieerde immuniteit.
<b>Therapeutisch antilichaam</b>	Monoklonaal antilichaam, gewoonlijk gehumaniseerd of volledig humaan, gebruikt als geneesmiddel.
<b>Therapeutische peptide</b>	Kort eiwit bestaande uit ten minste twee aminozuren dat een therapeutische werking heeft.
<b>Thrombocytopenie</b>	Lage concentratie van bloedplaatjes in het bloed.
<b>Thrombolytisch geneesmiddel</b>	Geneesmiddel dat in staat is een bloedklonter ( <i>trombus</i> ) op te lossen.
<b>Thrombotische trombocytopenische purpura (TTP)</b>	Trombotische trombocytopenische purpura (TTP of syndroom van Moschcowitz) is een zeldzame aandoening van het bloedstollingssysteem, waardoor uitgebreide microscopische tromboses gevormd worden in de kleine bloedvaten over het ganse lichaam (trombotische microangiopathie).
<b>Ticlopidine</b>	Anti-plaatjes geneesmiddel dat behoort tot de thienopyridine familie.
<b>Tijdelijke ischemische aanval</b>	Verandering in de bloedtoevoer naar een bepaald gebied van de hersenen, wat resulteert in een kortstondige neurologische dysfunctie.
<b>TIMI</b>	<i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i> —Een scoresysteem dat verwijst naar het niveau van de bloedstroom in kransslagaders, gemeten tijdens percutane coronaire angioplastie.
<b>TNF-alfa (TNF<math>\alpha</math>)</b>	Eiwit genaamd <i>Tumor Necrose Factor-alfa</i> dat geproduceerd wordt door verscheidene celtypes in het lichaam, onder meer betrokken in systemische ontstekingen.
<b>Transdermale toediening</b>	Toediening van een geneesmiddel via de huid.
<b>Transgeen</b>	Waar gekloond genetisch materiaal van de ene soort of stam getransfereerd is naar een andere.
<b>Trombose</b>	De vorming van een bloedklonter lokaal in een bloedvat.
<b>Trombotische microangiopathie</b>	Categorie van ziektebeelden die leiden tot trombose in haarvaten en arteriolen.
<b>Trombus</b>	Bloedklonter.
<b>UL-vWF</b>	Ultra grote von Willebrand Factor multimeren.
<b>Urine NTX-1</b>	(zie NTX-1).
<b>Verbouwde antilichaam scaffolds</b>	Antilichaam moleculen die zijn aangepast om gewenste eigenschappen te bekomen.
<b>VH3-JH5 kiembaan immunoglobuline sequentie</b>	Sequentie van specifieke V en J regio's van menselijke immunoglobulines.
<b>V<sub>HH</sub></b>	Variabel domein of bindingsdomein van een natuurlijk voorkomend zware keten antilichaam.
<b>VIB</b>	Vlaams Instituut voor Biotechnologie.

<b>Von Willebrand factor (vWF)</b>	Substantie in het bloed die bloedplaatjes helpt om zich aan beschadigde vaatwanden te hechten onder condities van hoge afschuifsnelheid, bv. in slagaders.
<b>Vrijheid van exploitatie</b>	Betekent dat een bepaalde actie, zoals het testen of het commercialiseren van een product, kan gebeuren zonder inbreuk te plegen op geldige intellectuele eigendomsrechten van anderen.
<b>VUB</b>	Vrije Universiteit Brussel.
<b>Weesgeneesmiddel</b>	Geneesmiddel voor de behandeling van een zeldzame ziekte. De toekenning van de status van weesgeneesmiddel door de autoriteiten verleent bepaalde voorrechten die bedoeld zijn om het onderzoek, de ontwikkeling en de commercialisering van weesgeneesmiddelen te bevorderen, zoals tien jaar marktexclusiviteit in Europa en zeven jaar in de Verenigde Staten.
<b>Weesgeneesmiddel toewijzing</b>	Erkenning van de ontwikkeling en de commercialisering van een geneesmiddel voor een zeldzame ziekte of aandoening door de bevoegde gezondheidsautoriteiten. Dit gaat gepaard met verschillende voordelen voor het farmaceutisch bedrijf tijdens de ontwikkeling en na registratie, met inbegrip van markt exclusiviteit van tien jaar in Europa en zeven jaar in de Verenigde Staten.
<b>Weesziekte</b>	Zeldzame medische aandoening.
<b>Ziekte van Castleman</b>	Zeer zeldzame aandoening, gekenmerkt door niet-kanker gezwellen (tumoren) die zich kunnen ontwikkelen in het lymfeklierweefsel, op één enkele locatie of doorheen het volledige lichaam en die gelinkt zijn aan overproductie van IL-6.
<b>Ziekte van Crohn</b>	Ontstekingsziekte van de darmen die elk deel van het spijsverteringsstelsel, van mond tot anus, kan aantasten en die een grote verscheidenheid aan symptomen kan veroorzaken.
<b>Zware keten antilichaam</b>	Antilichaam dat enkel bestaat uit twee zware ketens.



(This page has been left blank intentionally.)

## DEFINITIONS

<b>Aanbod</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• een openbare aanbieding in België aan Particuliere Beleggers;</li><li>• een private plaatsing voor Gekwalificeerde Institutionele Kopers (“QIBs”) in de Verenigde Staten in overeenstemming met Rule 144A; en</li><li>• een private plaatsing voor Institutionele Beleggers (uitgezonderd QIBs) in België en elders buiten de Verenigde Staten in overeenstemming met Regulation S.</li></ul> <p>Het Aanbod zal van start gaan op de eerste dag van de Aanbodperiode, die zal starten op of rond 8 maart 2010.</p>
<b>Aanbodperiode</b>	De periode waarin het Aanbod open zal zijn voor inschrijvingen, zoals beschreven in “4.2 Informatie over het Aanbod — Voorwaarden van het Aanbod”.
<b>Aanbodprijs</b>	De enkele prijs in euro waaraan wordt ingeschreven op de Nieuwe Aandelen, die bepaald wordt zoals beschreven in “4.1 Informatie over het Aanbod — Informatie over de kapitaalverhoging”.
<b>Aangeboden Aandelen</b>	De Nieuwe Aandelen samen met de Overtogewezen Aandelen.
<b>ABLX</b>	Het Euronext symbool voor de aandelen.
<b>ABLXS</b>	Het Euronext symbool voor de VVPR-Strips.
<b>Ablynx of Vennootschap</b>	Ablynx NV, een naamloze vennootschap naar Belgisch recht, met maatschappelijke zetel te Technologiepark 4, B-9052 Zwijnaarde en ingeschreven in het rechtspersonenregister onder het ondernemingsnummer 0475.295.446 (RPR Gent).
<b>Afsluitingsdatum</b>	De Afsluitingsdatum is de datum waarop de kapitaalverhoging met betrekking tot het Aanbod wordt vastgesteld door twee bestuurders van de Vennootschap die gezamenlijk optreden in aanwezigheid van een notaris in België. De Afsluitingsdatum zal naar verwachting vallen op of rond 18 maart 2010.
<b>Belangrijkste Geografische Markten</b>	De Verenigde Staten, Japan, Duitsland, Frankrijk, Verenigd Koninkrijk, Italië en Spanje.
<b>Belgian GAAP</b>	De algemeen aanvaarde boekhoudprincipes in België.
<b>BI</b>	Boehringer Ingelheim.
<b>CBFA</b>	Commissie voor het bank-, financie- en assurantiewezen.
<b>CEO</b>	Chief Executive Officer.
<b>CFO</b>	Chief Financial Officer.
<b>CGC</b>	Belgische Corporate Governance Code.
<b>Code</b>	Belastingwet van 1986.
<b>Co-manager</b>	Piper Jaffray, Ltd.
<b>Commissaris</b>	PricewaterhouseCoopers Bedrijfsrevisoren BCBVA vertegenwoordigd door Raf Vander Stichele BVBA, op haar beurt vertegenwoordigd door de heer Raf Vander Stichele.
<b>DBI</b>	Regime van Definitief Belaste Inkomsten.

<b>DBI Voorwaarden</b>	Zoals toegelicht in deel “17.1 Belastingstelsel in België — Dividenden”.
<b>Directiecomité</b>	Het Directiecomité van de Vennootschap, zoals van tijd tot tijd samengesteld, opgericht door de Raad van Bestuur, zoals bedoeld in artikel 524bis van het Wetboek van vennootschappen en artikel 24 van de statuten van de Vennootschap.
<b>EER</b>	Europese Economische Ruimte.
<b>EU</b>	Europese Unie.
<b>Euro</b>	De officiële munt van de Europese Unie die gebruikt wordt in België.
<b>Euronext Brussels</b>	De “Euronext Brussels” markt van Euronext Brussel.
<b>Exchange Act</b>	De Amerikaanse <i>Securities Exchange Act</i> van 1934, zoals van tijd tot tijd gewijzigd.
<b>Gimv</b>	Gimv NV.
<b>Het Belgische-Amerikaanse Verdrag</b>	Het bestaande verdrag inzake inkomstenbelasting tussen de Verenigde Staten en België.
<b>IFRS</b>	<i>International Financial Reporting Standards</i> .
<b>Institutionele Investeerder</b>	Een gekwalificeerde en/of institutionele belegger onder de wetten die van toepassing zijn in het betrokken rechtsgebied (inclusief QIBs) en, met betrekking tot België, investeerders, andere dan Particuliere Beleggers, die beantwoorden aan de definitie van “gekwalificeerde beleggers” zoals gedefinieerd in artikel 10 van de Wet van 16 juni 2006 betreffende de openbare aanbidding van beleggingsinstrumenten en de toelating van beleggingsinstrumenten tot de handel op een gereguleerde markt, en zoals bij uitbreiding gedefinieerd door het Koninklijk Besluit van 26 september 2006 betreffende de uitbreiding van het begrip gekwalificeerde belegger en het begrip institutionele of professionele belegger.
<b>IPO</b>	Het initiële openbare aanbod van de aandelen van de Vennootschap, dat plaatsvond in november 2007.
<b>IRS</b>	<i>Internal Revenue Service</i> .
<b>Jaarlijkse Algemene Vergadering:</b>	De jaarlijkse algemene vergadering van de Vennootschap.
<b>Joint Bookrunners</b>	KBC Securities NV en UBS.
<b>Joint Global Coordinators</b>	KBC Securities NV en UBS.
<b>Lidstaat</b>	Een Lidstaat van de Europese Unie.
<b>Loketinstelling</b>	KBC Bank NV.
<b>Materiële vaste activa</b>	Terreinen, gebouwen en uitrusting.
<b>Nieuwe Aandelen</b>	Nieuwe gewone aandelen van Ablynx met VVPR-Strips aangeboden in het Aanbod.
<b>O&amp;O</b>	Onderzoek en ontwikkeling.
<b>Order</b>	<i>Financial Services and Markets Act 2000 (Financial Promotion) Order 2005</i> , zoals van tijd tot tijd gewijzigd.

<b>Overtogewezen aandelen</b>	De aandelen van de Vennootschap die het voorwerp uitmaken van de Overtewijzingsoptie.
<b>Overtewijzingsoptie</b>	De optie toegekend aan de Joint Global Coordinators zoals beschreven in “4.5 Informatie over het Aanbod — Informatie over de kapitaalverhoging — Overtewijzing en stabilisatie”.
<b>Particuliere Belegger</b>	Een particuliere belegger betekent (i) een natuurlijke persoon die verblijft in België, of (ii) de rechtspersonen in België die inschrijven op aandelen voor een bedrag van €250.000 of minder.
<b>PFIC</b>	Passieve buitenlandse beleggingsonderneming ( <i>passive foreign investment company</i> ) voor de doeleinden van artikelen 1291 tot en met 1297 van het Amerikaanse belastingwetboek.
<b>Prijsbepalings- en Toewijzingsdatum</b>	15 maart 2010, de datum waarop de Aanbodprijs verwacht bepaald te worden, behoudens vervroegde afsluiting.
<b>Prospectus</b>	Dit document.
<b>Prospectusrichtlijn</b>	Richtlijn 2003/71/EG, samen met alle relevante wetgeving tot implementatie hiervan in elke Relevante Lidstaat.
<b>QEF</b>	Een <i>qualified electing fund</i> .
<b>QIBs</b>	Gekwalificeerde Institutionele Kopers (“ <i>Qualified Institutional Buyers</i> ”).
<b>Raad van Bestuur</b>	De raad van bestuur van de Vennootschap zoals van tijd tot tijd samengesteld.
<b>Regulation S</b>	<i>Regulation S</i> onder de Securities Act.
<b>Relevante Lidstaat</b>	Elke Lidstaat van de EER die de Prospectusrichtlijn geïmplementeerd heeft.
<b>Richtlijn 2003/123/EG</b>	Richtlijn 2003/123/EG van de Raad van 22 december 2003 tot wijziging van Richtlijn 90/435/EG betreffende de gemeenschappelijke fiscale regeling voor moedermaatschappijen en dochterondernemingen uit verschillende lidstaten.
<b>Richtlijn 2004/109/EG</b>	Richtlijn 2004/109/EG van het Europees Parlement en de Raad van 15 december 2004 betreffende de transparantievereisten die gelden voor informatie over uitgevende instellingen waarvan effecten tot de handel op een gereguleerde markt zijn toegelaten en tot wijziging van Richtlijn 2001/34/EG.
<b>RSA 421-B</b>	Hoofdstuk 421-B van de gewijzigde wetgeving van New Hampshire.
<b>Rule 144A</b>	Zoals gedefinieerd in Rule 144A van de Securities Act.
<b>Securities Act</b>	De <i>Securities Act</i> van 1933 van de Verenigde Staten, zoals van tijd tot tijd gewijzigd.
<b>Stabilisatieperiode</b>	De periode die start op de Afsluitingsdatum en die afloop 30 dagen nadien.
<b>Subsidies (IWT)</b>	Vlaamse overheidssubsidies, gefinancierd door het IWT Agentschap voor Innovatie door Wetenschap en Technologie
<b>UBS or UBS Investment Bank</b>	UBS Limited.
<b>Uitbreidingsoptie</b>	De optie om het aantal aandelen in het Aanbod te verhogen, zoals gedetailleerd beschreven in “4.2 Informatie over het Aanbod — Voorwaarden van het Aanbod”.

<b>Uitlenende Aandeelhouders</b>	ACP IV, LP (met betrekking tot een maximum van 300.000 aandelen van de Vennootschap), KBC Private Equity NV (met betrekking tot een maximum van 1.589.286 aandelen van de Vennootschap) en VIB VZW (met betrekking tot een maximum van 70.000 aandelen van de Vennootschap).
<b>Uitvoerend management</b>	De leden van het Directiecomité.
<b>Underwriters</b>	De Joint Global Coordinators en Piper Jaffray, Ltd.
<b>Underwritingovereenkomst</b>	De underwritingovereenkomst die zal worden afgesloten tussen de Vennootschap, KBC Securities NV, UBS en Piper Jaffray, Ltd. op of rond 15 maart 2010 in het kader van het Aanbod.
<b>US GAAP</b>	De <i>Generally Accepted Accounting Principles</i> van de Verenigde Staten.
<b>Verhandelingscode</b>	Het verhandelingsreglement opgesteld door de Vennootschap.
<b>VVPR-Strips</b>	VVPR-strips geven bepaalde houders ervan recht op een verlaagd tarief voor de Belgische roerende voorheffing op dividenden.
<b>Warranthouder</b>	Een houder van Warrants.
<b>Warrants</b>	Warranten uitgegeven door de Vennootschap zoals beschreven in “15.5 Beschrijving van het maatschappelijk kapitaal en de bedrijfsstructuur — Warrants”.
<b>Werkdag</b>	Elke dag, behalve een zaterdag of zondag, waarop de banken in Brussel open zijn voor gewone handel.
<b>Wetboek van vennootschappen</b>	De Wet van 7 mei 1999 die het Wetboek van vennootschappen bevat.

## BRONNEN

Nummer	Bron
(1)	Thomson Pharma <a href="http://www.thomson-pharma.com">www.thomson-pharma.com</a>
(2)	Amgen Persbericht, de dato 18 december 2009 “Amgen Receives CHMP Positive Opinion for Prolia(TM) (Denosumab) in the European Union”
(3)	Deutsche Bank, Global Markets Research. “Amgen: D-mab DEEP DIVE part 2 — Markets and Valuation” de dato 15 mei 2009, p. 1. <a href="https://gm.db.com/welcome.html">https://gm.db.com/welcome.html</a>
(4)	Thomson Pharma <a href="http://www.thomson-pharma.com">www.thomson-pharma.com</a> Abbott Laboratories 2008 Jaarverslag, p. 61 Amgen 2008 Jaarverslag, p. 73 Johnson and Johnson 2008 Jaarverslag, p. 36 Mitsubishi Tanabe 2008 Jaarverslag, p. 31 Schering Plough 2008 Jaarverslag, p. 7 UCB 2008 Jaarverslag, p. 8 Wyeth 2008 Jaarverslag, p. 43
(5)	Amgen 2008 Jaarverslag, p. 73 Wyeth 2008 Jaarverslag, p. 43 Thomson Pharma <a href="http://www.thomson-pharma.com">www.thomson-pharma.com</a>
(6)	Datamonitor’s Monoclonal Antibodies: Update 2008, DMHC2427 Publicatiedatum: juni 2008, p. 5
(7)	Datamonitor’s Monoclonal Antibodies: Update 2008, DMHC2427 Publicatiedatum: juni 2008, p. 20
(8)	Clemetson and Clemetson Thromb Haemost 2008; 99:473-479. Platelet GPIb complex as a target for anti-thrombotic drug development
(9)	SDG Life Sciences (Unit of IMS) ALX-0081 and ALX0681 Asset Valuation de dato april 2009, p. 4
(10)	SDG Life Sciences (Unit of IMS) ALX-0081 and ALX0681 Asset Valuation de dato april 2009, p. 4
(11)	SDG Life Sciences (Unit of IMS) ALX-0081 and ALX0681 Asset Valuation de dato april 2009, p. 4 Tang, WHW and Lincoff, AM (2004) <i>Circulation</i> . 110. 3618–3620 Wild, S et al. (2004) <i>Diabetes Care</i> . 27, nummer 5. 1047–1053
(12)	SDG Life Sciences (Unit of IMS) ALX-0081 and ALX0681 Asset Valuation de dato april 2009, p. 3
(13)	European Equity Research (JP Morgan), “AstraZeneca, 2Q Results Update, Looking Ahead to ESC”, de dato 21 augustus 2009, p. 7
(14)	Thomson Pharma <a href="http://www.thomson-pharma.com">www.thomson-pharma.com</a> Schering-Plough Jaarverslag, 2008, p. 7
(15)	Datamonitor’s Stakeholder Opinions: Percutaneous Coronary Intervention, DMHC2391 Publicatiedatum: april 2008. p. 76 en p. 79 SDG Life Sciences (Unit of IMS) ALX-0081 and ALX0681 Asset Valuation de dato april 2009, p. 4 Interne analyse (Ablynx)
(16)	Infusion Pharma Consulting. ALX-0681 Pricing Strategy — Finaal rapport de dato februari 2010, p. 8
(17)	Infusion Pharma Consulting. ALX-0681 Pricing Strategy — Finaal rapport de dato februari 2010, p. 8. UN Population Prospects (website at: <a href="http://esa.un.org/unpp">esa.un.org/unpp</a> )
(18)	Sadler, JE. <i>Blood</i> . de dato 1 juli 2008. Vol 112, nummer 1



Nummer	Bron
(19)	Infusion Pharma Consulting. ALX-0681 Pricing Strategy — Voorlopig rapport de dato december 2009, p. 24
(20)	Thomson Pharma <a href="http://www.thomson-pharma.com">www.thomson-pharma.com</a> European Medicines Agency ( <a href="http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/comp/opinion/54739608en.pdf">http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/comp/opinion/54739608en.pdf</a> )
(21)	Infusion Pharma Consulting. ALX-0681 Pricing Strategy — Finaal rapport de dato februari 2010, p. 37
(22)	Vesely, SK et al. Blood. 2003. Volume 102, nummer 1, 60–67
(23)	Orphan Medicinal Product Designation — vWF (EMA) ( <a href="http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/comp/opinion/14635809en.pdf">http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/comp/opinion/14635809en.pdf</a> ) George JN. J Intensive Care Med 2007 22(2): 82–91 Kremer Hovinga JA & Meyer SC. Current opinion in Hematology 2008 15: 445–450 Shumak KH et al, Late. Annals of Internal Medicine 1995 122: 569–572
(24)	Infusion Pharma Consulting — email correspondentie tussen Infusion Pharma Consulting en de Vennootschap de dato 4 januari 2010 19:12
(25)	Datamonitor's Commercial Insight: Disease modification in Rheumatoid Arthritis, DMHC2448 Publicatiedatum: januari 2009, p. 3
(26)	Datamonitor's Commercial Insight: Disease modification in Rheumatoid Arthritis, DMHC2448 Publicatiedatum: januari 2009, p. 27
(27)	Rubbert-Roth en Finckh. 2009, "Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review", de dato 6 april 2009 <a href="http://arthritis-research.com/supplements/11/S1">http://arthritis-research.com/supplements/11/S1</a>
(28)	Rubbert-Roth en Finckh. 2009, "Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review", de dato 6 april 2009 <a href="http://arthritis-research.com/supplements/11/S1">http://arthritis-research.com/supplements/11/S1</a>
(29)	Datamonitor's Commercial Insight: Disease modification in Rheumatoid Arthritis, DMHC2448 Publicatiedatum: januari 2009, p. 130
(30)	Datamonitor's Pipeline Insight: Osteoporosis, DMHC2308 Publicatiedatum: juni 2007, p. 3 & 106
(31)	Datamonitor's Stakeholder Insight: Osteopenia and Osteoporosis, DMHC2396 Publicatiedatum: oktober 2008, p. 4
(32)	International Osteoporosis Foundation: Key Facts and Statistics for Europe ( <a href="http://www.iofbonehealth.org/policy-advocacy/europe/statistics.html">http://www.iofbonehealth.org/policy-advocacy/europe/statistics.html</a> )
(33)	International Osteoporosis Foundation: Facts and Statistics about Osteoporosis and its Impact ( <a href="http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html">http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html</a> )
(34)	Datamonitor's Stakeholder Insight: Osteopenia and Osteoporosis, DMHC2396 Publicatiedatum: oktober 2008, p. 151 Thomson Pharma <a href="http://www.thomson-pharma.com">www.thomson-pharma.com</a> Merck 2008 Jaarverslag, p. 5
(35)	<a href="http://www.forteo.com/secure/user/how.jsp">http://www.forteo.com/secure/user/how.jsp</a> <a href="http://www.forteo.com/secure/user/usage.jsp">http://www.forteo.com/secure/user/usage.jsp</a>
(36)	Thomson Pharma <a href="http://www.thomson-pharma.com">www.thomson-pharma.com</a> Eli Lilly en de Vennootschap 2008 Jaarverslag, p. 15
(37)	Datamonitor's Commercial Insight: Disease modification in Rheumatoid Arthritis, DMHC2448 Publicatiedatum: januari 2009, p. 30 & 38

(This page has been left blank intentionally.)

(This page has been left blank intentionally.)

## **VENNOOTSCHAP**

**Ablynx NV**  
Technologiepark 4  
B-9052 Zwijnaarde  
België

## **JOINT GLOBAL COORDINATORS EN JOINT BOOKRUNNERS**

**UBS Limited**  
1 Finsbury Avenue  
Londen EC2M 2PP  
Verenigd Koninkrijk

**KBC Securities NV**  
Havenlaan 12  
B-1080 Brussel  
België

## **CO-MANAGER**

**Piper Jaffray Ltd.**  
One South Place  
Londen EC2M 2RB  
Verenigd Koninkrijk

## **JURIDISCHE ADVISEURS**

### **Voor de Vennootschap**

*Voor wat Amerikaans recht betreft*

**Backer & McKenzie LLP**  
100 New Bridge Street  
Londen EC4V 6JA  
Verenigd Koninkrijk

*Voor wat Belgisch recht betreft*

**Eubelius BCVBA**  
Louizalaan 99  
B-1050 Brussel  
België

### **Voor de Underwriters**

*Voor wat Amerikaans en Belgisch recht betreft*

### **Freshfields Bruckhaus Deringer LLP**

65 Fleet Street  
Londen EC4Y 1HS  
Verenigd Koninkrijk

Bastion Tower  
Marsveldplein 5  
B-1050 Brussel  
België

## **COMMISSARIS**

**PricewaterhouseCoopers Bedrijfsrevisoren BCVBA**  
Woluwedael 18  
B-1932 Sint-Stevens-Woluwe  
België

