

Die HuCAL[®] Technologie – Basis für den Erfolg

Herzstück der MorphoSys AG ist die Antikörpertechnologie HuCAL[®], die die fortschrittlichste Methode darstellt, um neue Antikörper-Medikamente zu entwickeln. Zentrale Strategie ist es, die Vorteile von HuCAL[®] zu nutzen, um der forschenden Arzneimittelindustrie, wissenschaftlichen Instituten sowie Universitäten die Entwicklung innovativer Antikörpertherapien sowie diagnostischer Verfahren zu ermöglichen. Universitäre und andere Wissenschaftler können HuCAL[®] nutzen, um ihre Forschung zu beschleunigen und bessere Ergebnisse zu erzielen. Die Vermarktung der HuCAL[®] Technologie weiter voranzutreiben, dabei neue Krankheitsfelder, Märkte und Anwendungen zu erschließen, bestimmt die Zielsetzung von MorphoSys jetzt und in Zukunft.

1. Fortschritte innerhalb der Partnerschaften

1.1 Neue Partner und die Weiterentwicklung bestehender Kooperationen

Pharmaunternehmen suchen kontinuierlich nach innovativen Wirkstoffen insbesondere gegen Krankheiten, bei denen die bestehenden Therapieangebote unzureichend sind. Gleichzeitig verfügen sie über die finanziellen Ressourcen, Medikamente bis zur Markteinführung zu entwickeln und weltweit zu vertreiben. Dies macht sie zu bevorzugten Partnern für MorphoSys. Der Jahreswechsel 2003/2004 stand im Zeichen der Ende Dezember unterzeichneten Vereinbarung mit Pfizer, dem größten Pharmakonzern weltweit. Erste aktive Arbeiten innerhalb dieser Allianz wurden in 2004 begonnen. Im Mai 2004 gelang es MorphoSys erneut, eine umfangreiche strategische Kooperation mit einem weiteren Pharmakonzern abzuschließen, der Schweizer Novartis AG. Es ist die bislang größte und umfangreichste Partnerschaft von MorphoSys. Mittlerweile zählt MorphoSys damit fünf der zehn größten Pharmakonzerne zu seinen Partnern. Unter den Top 20 arbeiten insgesamt acht Firmen mit den Technologien von MorphoSys. Diese Marktdurchdringung zeigt sowohl den Erfolg der Gesellschaft in der Vergangenheit als auch die weiterhin bestehenden Möglichkeiten für neue lukrative Partnerschaften mit Vertretern der pharmazeutischen Industrie.

19. Mai 2004:
Strategische Antikörper-
Partnerschaft mit
Novartis AG

Novartis verfolgt die Entwicklung therapeutischer Antikörper als Medikament mit großer Entschlossenheit, und die Zusammenarbeit zeigt die wichtige Rolle, die MorphoSys bei dieser Strategie einnimmt. Wissenschaftler von MorphoSys arbeiten direkt mit Wissenschaftlern des Schweizer Konzerns in den Niederlassungen in Europa und den USA zusammen. Novartis erhielt an zwei Standorten den direkten Zugang zur HuCAL GOLD® Technologie. Zusätzlich sieht die Vereinbarung eine nicht-exklusive Option vor, die gesamte Technologie-Plattform von MorphoSys bei Novartis zu integrieren. Novartis ist der erste Partner von MorphoSys, mit dem eine solche Option vereinbart wurde, deren Ausübung eine weitere Zahlung von Novartis an MorphoSys in Form eines zweistelligen Millionen US-Dollar-Betrags auslöst.

14. Juli 2004:
MorphoSys und Novoplant vereinbaren Zusammenarbeit im Bereich der Veterinärmedizin

Ebenso wie neue Partner bieten neue, bislang unerschlossene Einsatzfelder für die HuCAL® Technologie zusätzliche Wachstumsmöglichkeiten für MorphoSys. Ein Beispiel hierfür liefert die im Juli 2004 unterzeichnete Kooperation mit der Novoplant GmbH. Im Rahmen der dreijährigen Zusammenarbeit kommt die HuCAL GOLD® Technologie künftig in einem für MorphoSys bislang unentdeckten Sektor zum Einsatz: der Tiermedizin. Novoplant nutzt HuCAL®, um Antikörper gegen Krankheitserreger zu identifizieren, die Mastgeflügel, Schweine oder Rinder über den Verdauungstrakt befallen und schwächen. Ziel ist es, diese Antikörper in Nutzpflanzen wie Erbsen oder Kartoffeln zu produzieren und direkt dem Futtermittel beizumischen. Dies soll die Tiere vor Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts schützen, um so die Nahrungsaufnahme und somit die Viehzucht effizienter zu gestalten. Bisher wurden zu diesem Zweck enorme Mengen an Antibiotika verabreicht. Da die Europäische Union beabsichtigt, bis zum Jahr 2006 den Einsatz aller Antibiotika zu diesem Zweck in der landwirtschaftlichen Viehzucht zu verbieten, sucht der Veterinärmarkt nach möglichen Alternativen. HuCAL® Antikörper, die in Zusammenarbeit mit Novoplant identifiziert werden, könnten eine solche darstellen.

Ein ebenfalls wichtiger Eckpfeiler der Unternehmensstrategie ist es, die Anzahl aktiver Projekte mit unseren Partnern zu maximieren. Hierdurch steigt die Zahl möglicher Produkte, die auf der HuCAL® Technologie basieren, und gleichzeitig der finanzielle Nutzen für MorphoSys in Form von Meilensteinzahlungen und Tantiemen. Im Laufe des vergangenen Jahres stieg die Anzahl aktiver therapeutischer Partner-Programme erheblich, von 17 zu Beginn des Jahres auf 24 zum Jahresende 2004. Neben Pfizer und Novartis als neue Partner trug auch der Beginn neuer Programme innerhalb der bestehenden Allianzen zu diesem Anstieg bei. Im Detail initiierte MorphoSys mit seinem Partner Boehringer Ingelheim im August dieses Jahres ein neues Programm zur Entwicklung eines therapeutischen Antikörpers gegen Herz-Kreislauf-erkrankungen. Der Start eines weiteren neuen Antikörperprojekts innerhalb der Partnerschaft mit der US-amerikanischen Centocor Inc. wurde im März 2004 bekannt gegeben.

9. Dezember 2004:
MorphoSys-Antikörper erhält Zulassung für den Beginn der klinischen Entwicklung

Einen wichtigen Meilenstein für die Entwicklung des Unternehmens, den Erhalt der Genehmigung zum Beginn klinischer Studien in menschlichen Patienten mit einem Antikörper aus der HuCAL® Bibliothek, konnte MorphoSys gegen Jahresende verzeichnen. Im Dezember 2004 erhielt die GPC Biotech AG vom Schweizer Heilmittelinstitut die Genehmigung, eine klinische Phase-1-Studie mit dem Krebs-Antikörper ID09C3 zu beginnen. Der Antikörper, der innerhalb eines Partnerprogramms mit GPC Biotech generiert wurde, ist damit die erste auf HuCAL®

basierende Substanz, die im menschlichen Patienten zum Einsatz kommt. Das Phase-1-Studienprogramm soll Kliniken in drei europäischen Ländern umfassen. In der Schweiz wird die Studie am Onkologischen Institut der italienischen Schweiz (IOSI) durchgeführt, einem weltweit anerkannten Krebszentrum, das bereits an zahlreichen früheren Phase-1-Studien beteiligt war. Der Beginn klinischer Untersuchungen löste eine Meilensteinzahlung von GPC Biotech an MorphoSys aus. Der voll-humane monoklonale Antikörper soll die moderne Therapie unterschiedlicher Blutkrebsarten verbessern und hat in Tiermodellen bereits vielversprechende Ergebnisse erzielt. Eine exklusive Lizenz für bestimmte HuCAL[®] Antikörper, darunter 1D09C3, hat GPC Biotech bereits im Januar 2004 verlängert und entrichtete eine Lizenzzahlung an MorphoSys.

1.2 Operative Erfolge und Vertragsverlängerungen

Neben dem Abschluss neuer Verträge und dem Ausbau der bestehenden Medikamenten-Pipeline verzeichnete MorphoSys auch eine sehr gute Performance innerhalb laufender Projekte. Die Zusammenarbeit zwischen MorphoSys und Centocor, die im Dezember 2000 begonnen wurde, liefert ein gutes Beispiel, wie kontinuierlich es MorphoSys im zurückliegenden Jahr gelang, wichtige Fortschritte innerhalb seiner Partnerschaften zu erzielen. Beide Unternehmen verfolgen das Ziel, vollständig humane therapeutische Antikörper in einem weiten Spektrum von Indikationen zu entwickeln. Centocor, ein Tochterunternehmen des Pharmakonzerns Johnson & Johnson, ist im Bereich der Antikörpermedikamente ein Branchenführer. Mit dem gegen entzündliche Erkrankungen eingesetzten Remicade[®] und dem bei Herz-Kreislaufkrankungen verabreichten ReoPro[®] entwickelte Centocor bereits zwei therapeutische Antikörper, die gemeinsam im vergangenen Jahr mehr als 2 Milliarden US\$ an Umsätzen generierten.

Große Fortschritte in der Partnerschaft mit Centocor

Bereits im März 2004 starteten MorphoSys und Centocor ein neues Antikörperprogramm zur Entwicklung eines therapeutischen Antikörpers gegen ein Zielmolekül von Centocor aus dem Bereich der Autoimmun-Erkrankungen. Das Erreichen eines vierten entwicklungsabhängigen Meilensteins innerhalb eines weiteren Programms markierte im darauf folgenden April ein weiteres wichtiges Ereignis. MorphoSys hatte mit Hilfe der HuCAL GOLD[®] Technologie mehrere systematisch optimierte, vollständig humane Antikörper gegen ein krankheitsassoziiertes Zielmolekül von Centocor entwickelt, die neun vorab definierte Erfolgskriterien erfüllten, und hierfür eine Meilensteinzahlung erhalten.

Zusätzlich verlängerte Centocor im August 2004 eine kommerzielle Lizenz für ein anderes Antikörperprogramm. In diesem Programm entwickelte MorphoSys bestimmte HuCAL[®] Antikörper, die künftig in der Therapie von entzündlichen Erkrankungen eingesetzt werden sollen.

Die Serie positiver Ereignisse mündete zum Jahresschluss in einer frühzeitigen Verlängerung des laufenden Kooperationsvertrags zwischen Centocor und MorphoSys um weitere drei Jahre. MorphoSys wird nun die US-Firma mindestens bis Ende 2007 zu seinen Partnern zählen können. Zum Start mindestens zweier neuer Programme in 2005 haben sich beide Partner bei Vertragsunterzeichnung verpflichtet. Außerdem sieht der Vertrag eine höhere Investition von Centocor in die bei MorphoSys durchgeführten Forschungsarbeiten vor.

Eine andere bestehende Partnerschaft konnte ebenfalls zum Jahresende verlängert werden – die Zusammenarbeit mit der Schering AG. Der ursprünglich im Dezember 2001 unterzeichnete Vertrag hatte eine Laufzeit bis Jahresende 2004 und konnte nun um drei weitere Jahre verlängert werden. Im Rahmen der Zusammenarbeit entwickeln die Unternehmen therapeutische Antikörper und *in-vivo*-Diagnostika, hauptsächlich im Bereich der Krebserkrankungen – einer der Kernbereiche der Schering AG. Im Zuge der Vertragsverlängerung hat Schering für mehrere der therapeutischen Antikörperprogramme, an deren Generierung beide Partner in den vergangenen drei Jahren gearbeitet haben, und einen Antikörper, der im Bereich der *in-vivo*-Diagnostik eingesetzt wird, exklusive kommerzielle Lizenzen erworben. Darüber hinaus sieht der erneuerte Vertrag eine höhere Anzahl an MorphoSys-Mitarbeitern vor, die von Schering finanzierte Forschungsaufgaben bearbeiten.



Dr. Marlies Sproll
Senior Vice President
Forschung und Entwicklung

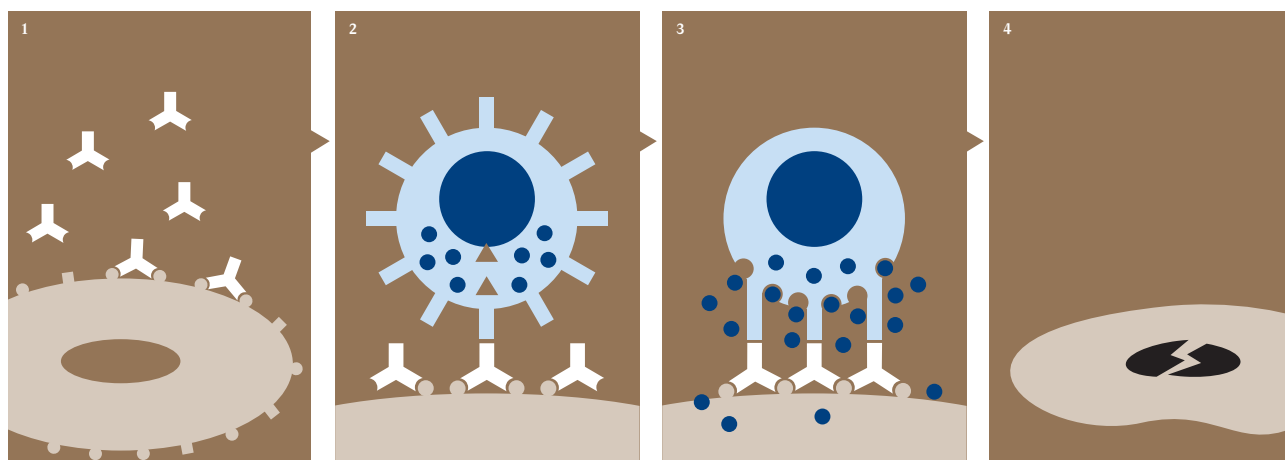
2. Erfolg versprechende Daten für Krebs-Antikörper

Nicht nur innerhalb der Partnerschaften, sondern auch bei der Entwicklung von HuCAL® Antikörpern innerhalb der firmeneigenen Programme konnte MorphoSys wichtige Fortschritte verzeichnen. Im Rahmen einer Fachtagung präsentierte MorphoSys im Oktober 2004 erste viel versprechende Daten für das firmeneigene Krebs-Antikörperprogramm MOR202 vor einem internationalen Publikum. Die vollständig humanen Antikörper aus der HuCAL GOLD® Bibliothek richten sich gegen das Zielmolekül CD38, das auf der Oberfläche bestimmter Krebszellen stark überrepräsentiert ist. Das Programm MOR202 befindet sich aktuell in der präklinischen Entwicklung für die Behandlung des Multiplen Myeloms und bestimmter anderer Blutkrebsformen. Bei dem Multiplen Myelom handelt es sich um eine Form von Blutkrebs, bei der es vor allem im Knochenmark zu einer krankhaft gesteigerten Überproduktion entarteter Plasmazellen kommt. Plasmazellen gehören zur Gruppe der weißen Blutkörperchen und sind somit wesentliche Bestandteile der Abwehrmechanismen des menschlichen Körpers. Die Ursachen der Erkrankung sind bislang nicht vollständig geklärt, während die Anzahl der Erkrankungen steigt. Trotz der derzeit verfügbaren Behandlungsformen ist die Therapie des Multiplen Myeloms noch stark verbesserungsfähig. Derzeit überleben lediglich etwa 30% der mit der herkömmlichen Therapie behandelten Patienten länger als 5 Jahre.

Zur Untersuchung der Wirksamkeit des HuCAL® Antikörpers wurden Tumorzellen, die das Zielmolekül CD38 tragen, in Mäuse eingebracht. Der MorphoSys-Antikörper wurde daraufhin in zwei unterschiedlichen Situationen getestet. Im Rahmen der ersten Studie begann die Behandlung der Mäuse 14 Tage nach der Injektion der Krebszellen, noch bevor ein ausgeprägter Tumor nachweisbar war. Der MorphoSys-Antikörper wurde in den folgenden drei Wochen alle zwei Tage verabreicht. In einer zweiten Studie begann die Behandlung erst zu einem Zeitpunkt, als bereits ein klar nachweisbarer Tumor vorhanden war. Hierbei wurde der HuCAL® Antikörper in zwei unterschiedlichen Konzentrationen über einen Zeitraum von drei bis fünf Wochen verabreicht und die weitere Entwicklung des Tumors im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe betrachtet. In beiden Versuchsansätzen bremste eine Behandlung mit dem MOR202-Antikörper das Tumorstadium deutlich, bei einer Gruppe der behandelten Tiere konnte sogar kein Tumor am Ende des Beobachtungszeitraums mehr nachgewiesen werden.

Auf der Basis dieser sehr viel versprechenden Ergebnisse soll das Antikörperprogramm MOR202 nun, im Einklang mit der Unternehmensstrategie von MorphoSys, vor dem Beginn klinischer Untersuchungen in eine Partnerschaft eingebracht werden.

Im Rahmen des firmeneigenen Entwicklungsprogramms MOR102 zur Therapie von Schuppenflechte wurde eine Vergleichsstudie gestartet, in der die Wirksamkeit des HuCAL[®] Antikörpers gegenüber den am Markt erhältlichen und führenden Medikamenten Amevive[®] und Raptiva[®] geprüft wird. MorphoSys erwartet, die Ergebnisse dieses direkten Vergleichstests zum Ende des ersten Quartals 2005 vorlegen zu können. Der Ausgang dieser Studie wird richtungweisend für den weiteren Verlauf dieses Projekts sein, da die Suche nach einem Partner zur Weiterentwicklung von MOR102 als Schuppenflechtemedikament maßgeblich von ihr beeinflusst wird.



Das Zielmolekül CD38 findet sich auf der Oberfläche von Krebszellen in hoher Dichte. HuCAL[®] Antikörper, die gegen das Zielmolekül CD38 gerichtet sind, binden an die Oberfläche und markieren die Krebszelle damit als „krank“(1). Abwehrzellen des Immunsystems können nun den Krankheitsherd erkennen und binden ihrerseits mit ihren Oberflächenstrukturen an die Antikörper (2). Die enge Vernetzung mit der Krebszelle durch den HuCAL[®] Antikörper signalisiert der Abwehrzelle, die Krebszelle zu töten. Botenstoffe, die von der Abwehrzelle produziert und abgegeben werden, spielen hierbei eine entscheidende Rolle (3/4).

3. Den technologischen Vorsprung verteidigen

8. September 2004:
MorphoSys erwirbt Lizenz für
humane Zelllinie von Crucell

Ein zentraler Bestandteil der Firmenstrategie ist es, zu jedem Zeitpunkt eine Führungsposition in Hinblick auf das technologisch Machbare im Bereich der Antikörperentwicklung einzunehmen. Als Teil dieser Strategie prüft MorphoSys regelmäßig die neuesten Innovationen und Trends im Bereich der Generierung und Entwicklung vollständig humaner Antikörper und integriert diese gegebenenfalls in die bestehende Technologiepalette. Ein Sektor, auf dem MorphoSys hierbei im vergangenen Jahr aktiv war, betrifft die Produktion von Antikörpern. Durch den Erwerb einer Lizenz von dem niederländischen Biotechnologieunternehmen Crucell N.V. und dessen Partner, dem Auftragsproduzenten DSM Biologics, sichert sich MorphoSys

den Zugang zu Crucells vollständig menschlicher Zelllinien-Technologie PER.C6®. Eine zweite vollständig menschliche Zelllinie zur Produktion von Antikörpern, genannt HKB 11, erhielt das Unternehmen als Teil des wechselseitigen Lizenzabkommens mit der Bayer AG im Januar 2004. Ziel ist es, beide Zelllinien zur Produktion von Antikörpern innerhalb der firmeneigenen Projekte sowie innerhalb der bei MorphoSys durchgeführten Partnerprogramme einzusetzen. Die Vorteile einer menschlichen Zelllinie liegen in einer hohen Ausbeute bei der Produktion des Antikörpers sowie hohen Produktionszyklen. Zusätzlich verleiht eine menschliche Zelllinie im Gegensatz zu traditionellen tierbasierten Produktionssystemen den Antikörpern ein menschliches Glykolisierungsmuster – die natürliche Modifizierung eines Proteins mit Zuckermolekülen. Die in Hinblick auf ihre Aminosäuresequenz bereits voll-menschlichen Antikörper der HuCAL® Bibliothek würden so nach Abschluss des Produktionsprozesses ihren natürlichen Vorbildern noch ähnlicher werden.



Stephen Scott Yoder
Counsel

4. Stärkung der HuCAL®-Patentposition

Im Bereich der Patente konnte MorphoSys den rechtlichen Schutz der HuCAL® Technologie in 2004 weiter signifikant verbessern. Als Schlüsselpatent in einer Reihe neu erteilter Patente in den Vereinigten Staaten von Amerika erteilte das US-Patent- und Markenamt im Juni 2004 ein Patent, das die firmeneigene CysDisplay™ Technologie vom MorphoSys schützt. CysDisplay™ ist ein zentraler und einzigartiger Bestandteil der im November 2001 eingeführten HuCAL GOLD® Antikörperbibliothek von MorphoSys. Im Kern stellt CysDisplay™ einen innovativen und sehr effizienten Ansatz dar, um hochspezifische Antikörper aus einer Antikörpersammlung zu isolieren. CysDisplay™ beschleunigt und vereinfacht diesen Prozess, wodurch sich HuCAL GOLD® besonders gut für die automatisierte Antikörperidentifizierung im Hochdurchsatz mit dem firmeneigenen AutoCAL™ System eignet.

Im Fall der Patentauseinandersetzung zwischen MorphoSys und der mittlerweile von dem Pharmakonzern Eli Lilly übernommenen Applied Molecular Evolution (AME) wurden im Laufe des Jahres ebenfalls Neuigkeiten bekannt. Im Oktober 2004 erklärte der zuständige Bezirksrichter, dass er sich der positiven Empfehlung („Report and Recommendation“) der Magistratesrichterin zu diesem Zeitpunkt aufgrund fehlender rechtlicher Informationen nicht anschließen könne. Im Januar 2003 hatte die Magistratesrichterin empfohlen, dem Antrag von MorphoSys auf Nicht-Verletzung der Patente stattzugeben. Vorerst beantragte der Bezirksrichter ein so genanntes „Markman Hearing“ – eine Anhörung der Positionen beider Parteien –, um die jeweiligen Ansprüche noch genauer zu definieren und zu verstehen, bevor er seine Entscheidung fällt. Der Patentstreit, der sich um ein einzelnes US-Patent dreht, wurde im Jahr 2001 durch eine Klage von AME begonnen.