



german  
science day

02. Februar 2012  
Berlin

## **Fight Cancer! Eine Initiative der Deutschen Biotechnologie**

**Optimierte Antikörper zur Bekämpfung von Krebs:  
MOR208 als neuer Ansatz bei Blutkrebs**

**Dr. Arndt Schottelius**  
Entwicklungsvorstand

**morphosys**  
Engineering the Medicines of Tomorrow



## Breite Entwicklungspipeline

78 Entwicklungsprogramme – 20 in klinischen Studien  
~35% der Programme gegen Krebserkrankungen



## Etablierte Technologie zur Medikamentenentwicklung

HuCAL gilt als erfolgreichste Antikörperbibliothek



## Wachsender Marktanteil in der diagnostischen Industrie

Neue diagnostische Produkte u.a. in der Onkologie



## Finanzielle Stärke

Profitabel, hoher Barmittelbestand



## Erfahrenes Management

Mehr als 80 Jahre Pharma- und Biotech-Erfahrung



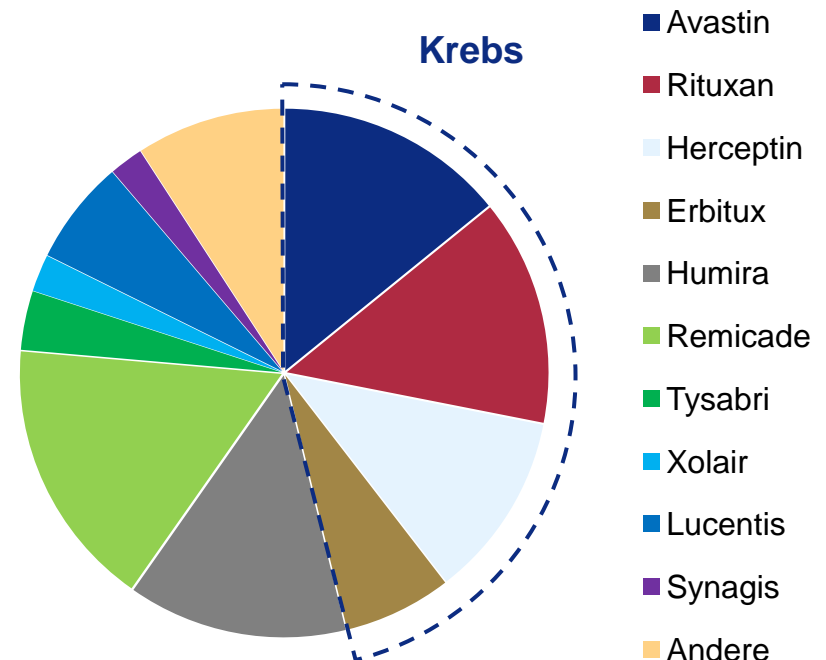
- Erfolgreichste Medikamentenklasse bei den biologischen Wirkstoffen
- Lange Halbwertszeit, vorteilhafte Dosierung
- Antikörper selbst sind nicht toxisch
- Verschiedene Formate verfügbar, Kombinationsmöglichkeiten, z. B. mit Toxinen, etc.
- In verschiedenen Indikationen einsetzbar
- Komplexität schützt vor Wettbewerb durch Generika

## MorphoSys' Vorteil

- Optimierte Antikörper-Medikamente
- Vollständig human

→ Antikörper sind die am schnellsten wachsende Medikamentenklasse in der pharmazeutischen Industrie

## Antikörper – Produktumsätze im Jahr 2010

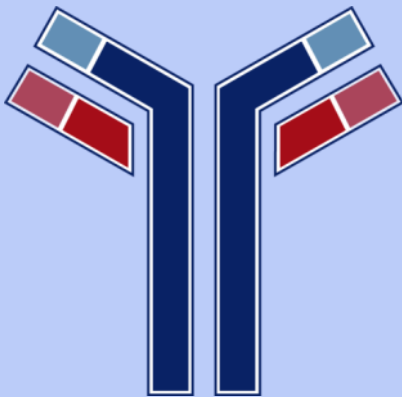


Umsatz im Jahr 2010: 48 Mrd. US\$

# Verschiedene Ansätze bei der Antikörper-Therapie

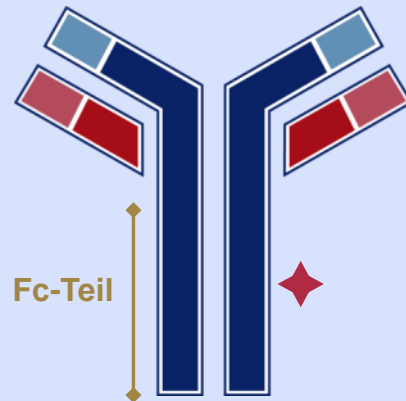
## “Nackte” Antikörper

Am nächsten zum natürlichen Vorbild  
Einfache Herstellung



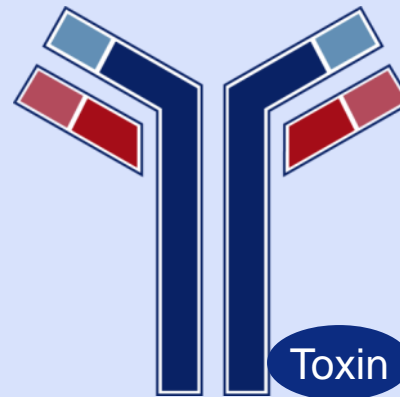
## Antikörper mit optimiertem “Fc”-Teil

Potentes Abtöten von Krebszellen  
Einfache Herstellung



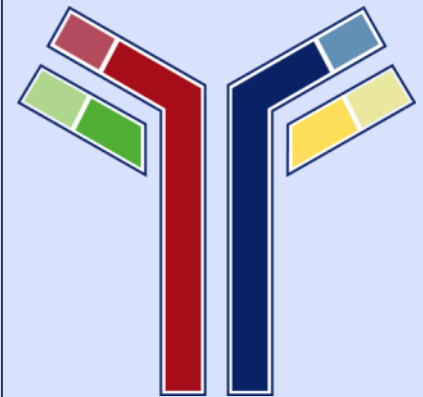
## “Bewaffnete” Antikörper

Direkte Lieferung eines Zellgifts  
Kompliziertere Herstellung



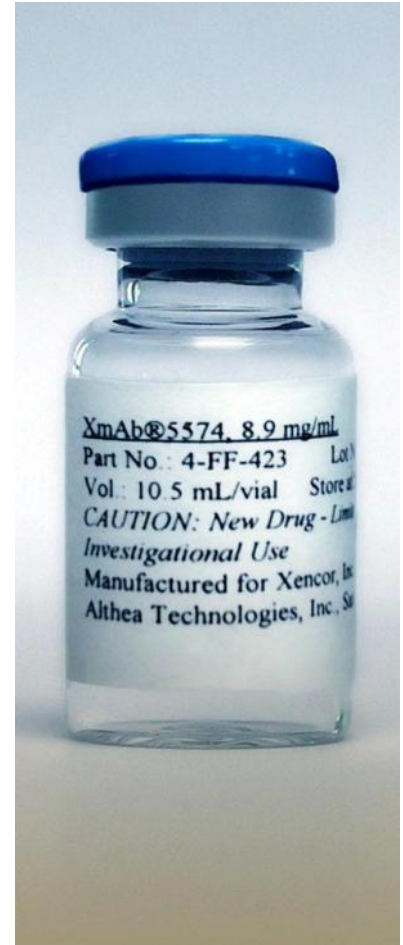
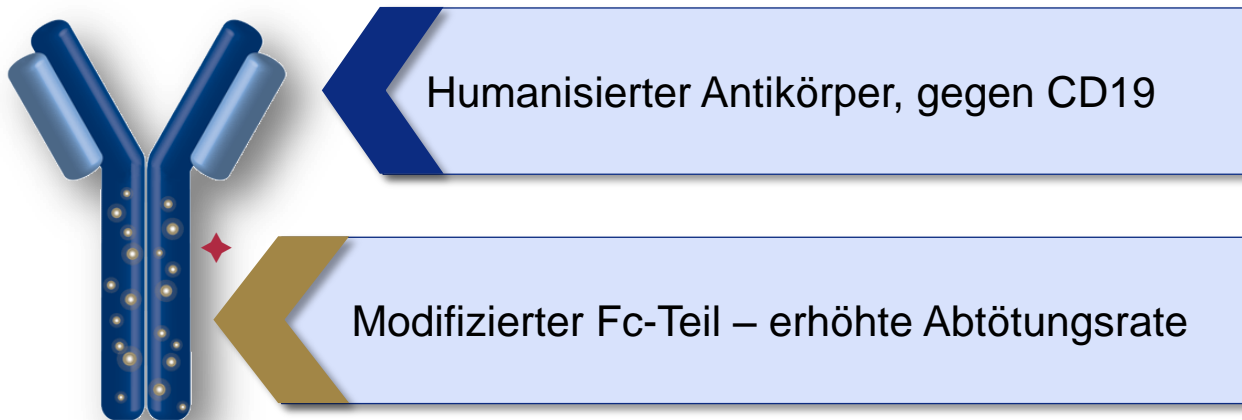
## Bi-/Tri-funktionale Antikörper

Innovatives Konzept  
Kompliziertere Herstellung

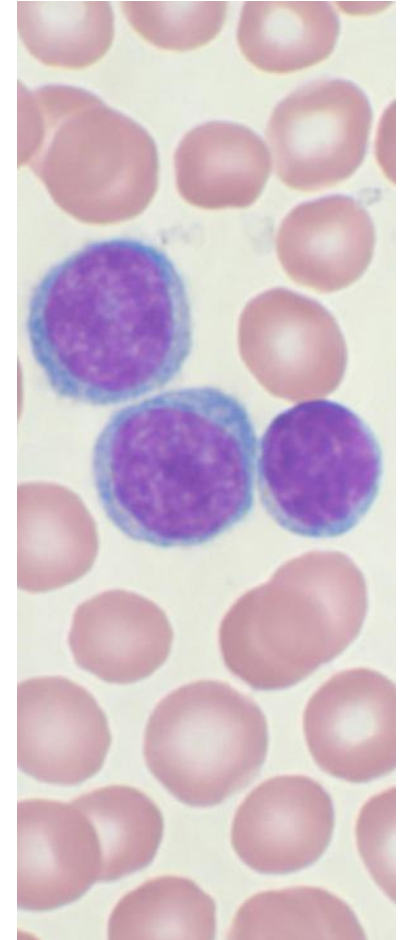


# MOR208 (XmAb<sup>®</sup>5574) – Neuer Ansatz bei Lymphomen/Leukämien

- Humanisierter Antikörper gegen CD19
- Programm wurde 2010 von Xencor Inc. (USA) einlizensiert
- Antikörper verfügt über einen veränderten Fc-Teil; diese Modifikation erhöht die Abtötungsrate von Krebszellen
- Klinische Phase 1-Studie in chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) läuft gegenwärtig in den USA



- Bösartige Erkrankungen der B-Zellen sind auch bekannt als Leukämien & Lymphome, e.g. chronisch lymphatische Leukämie (CLL), akute lymphoblastische Leukämie (ALL) und Non-Hodgkin Lymphom (NHL)
- Pro Jahr werden in den USA ungefähr 77.000 neue Fälle von NHL, CLL (8.000) und B-Vorläufer ALL (3.000) diagnostiziert
- Hoher medizinischer Bedarf, da viele Patienten Rückfälle erleiden
- Trend zu Kombinationstherapien und neuen Behandlungsansätzen (neue Wirkmechanismen)
  
- Aktuelle Behandlung: Rituxan® (rituximab) und verschiedene Kombinationstherapien
  - CD20 Antikörper
  - Blockbustermedikament mit jährlichen Umsätzen von mehr als 6,6 Mio. US\$ (2010)



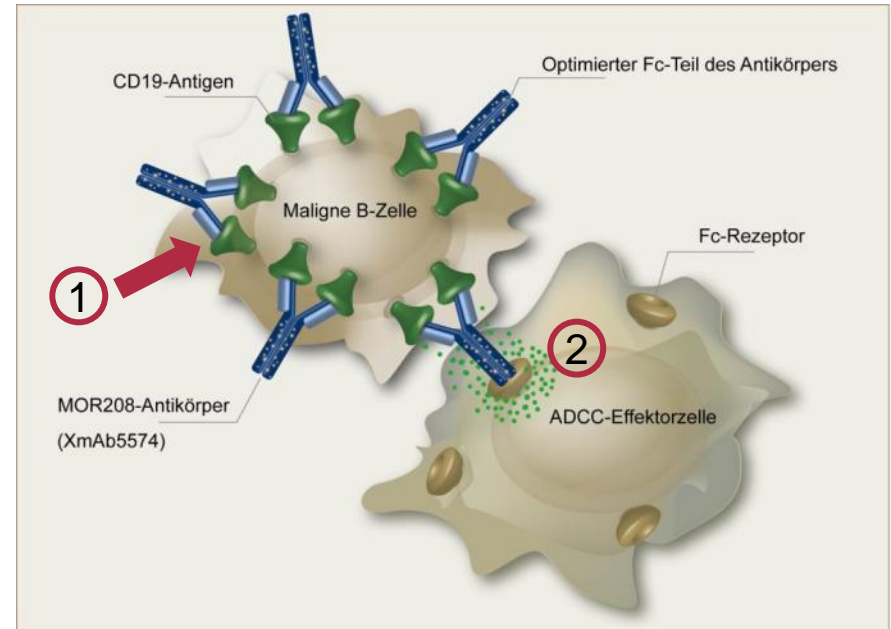
# Anti-Tumor Mechanismus durch verbesserte IgG – Fc-Rezeptor Interaktion

Zwei Interaktionen sind wichtig für die Aktivität des Antikörpers:

- ① Bindung des Antikörpers an das Antigen auf der Tumorzelle (hier: CD19)
- ② Bindung des Fc-Rezeptors auf der Effektorzelle (z.B. NK-Zelle) an den Fc-Teil des Antikörpers und Rekrutierung der Effektorzellen, um die Tumorzellen abzutöten

## Hintergrund für die Veränderung des Fc-Teils:

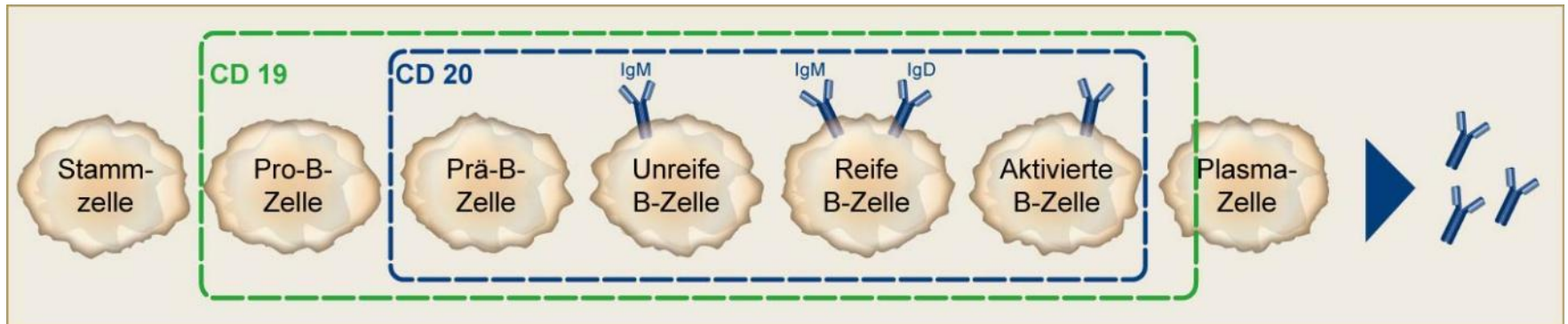
- Erhöhte ADCC-Aktivität (Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität)
- Verbesserte Phagozytose durch Makrophagen



MOR208: Fc-Optimierung für bessere Tumorzell-Abtötung

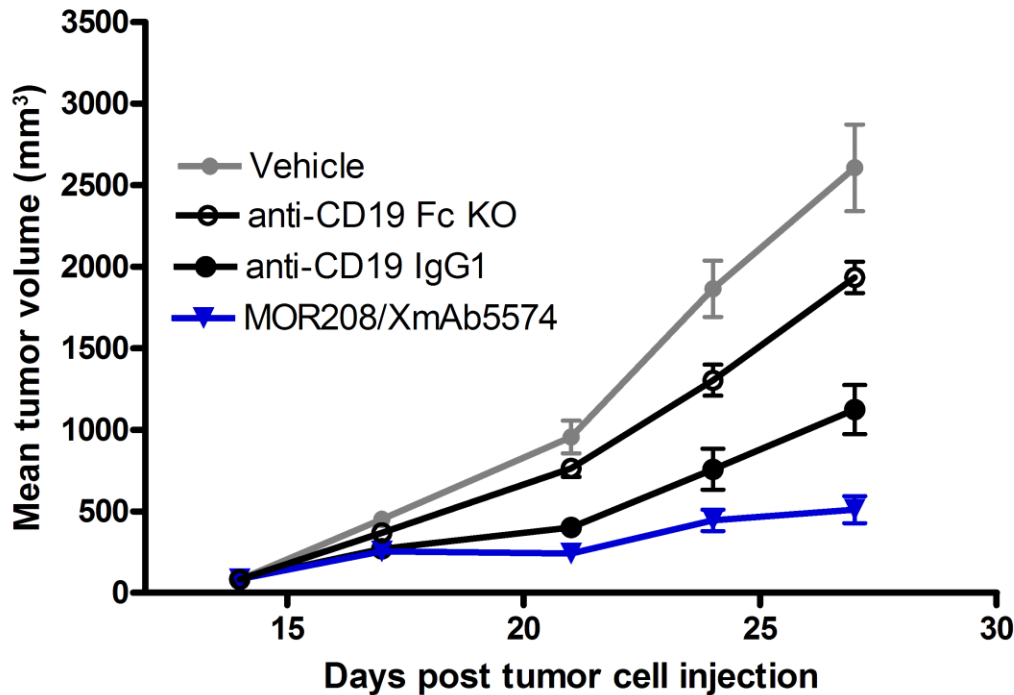
# Anti-CD19 Antikörper könnten neue Behandlungsoptionen aufzeigen

- Breitere Expression von CD19 auf B-Zell-Tumoren verglichen mit CD20
- Möglicher Einsatz bei Patienten, bei denen Rituxan® (rituximab) nicht mehr wirkt
- Ermutigende klinische Ergebnisse mit einem CD19 bi-spezifischen Antikörper in NHL und ALL zeigen die klinische Relevanz von CD19



Erfolg der B-Zell-Depletion bei Lymphomen eröffnet neue Behandlungsmöglichkeiten

# Wirksamkeit ist abhängig von Fc $\gamma$ -Rezeptor und wird durch Fc-Modifikation verstärkt

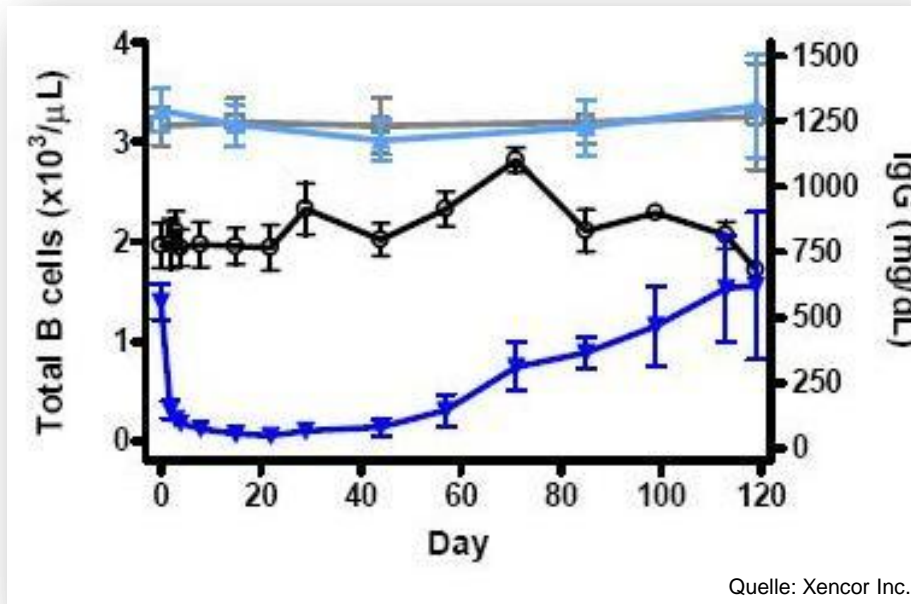


- Menschliches Tumor-Xenograft-Modell in SCID-Mäusen
- Tumor (Ramos) in Größe von 40-120 mm<sup>3</sup> bei Beginn der Antikörperbehandlung
- 10 mg/kg Antikörper, 2x/Woche über 3 Wochen, 10 Mäuse/Gruppe

Horton HM et al. Cancer Res 2008;68:8049-57

anti-CD19 Fc KO: vollständiger anti-CD19 mit zwei Mutationen, die die Bindung an Fc $\gamma$ R verhindern  
anti-CD19 IgG1: unmodifizierter IgG1

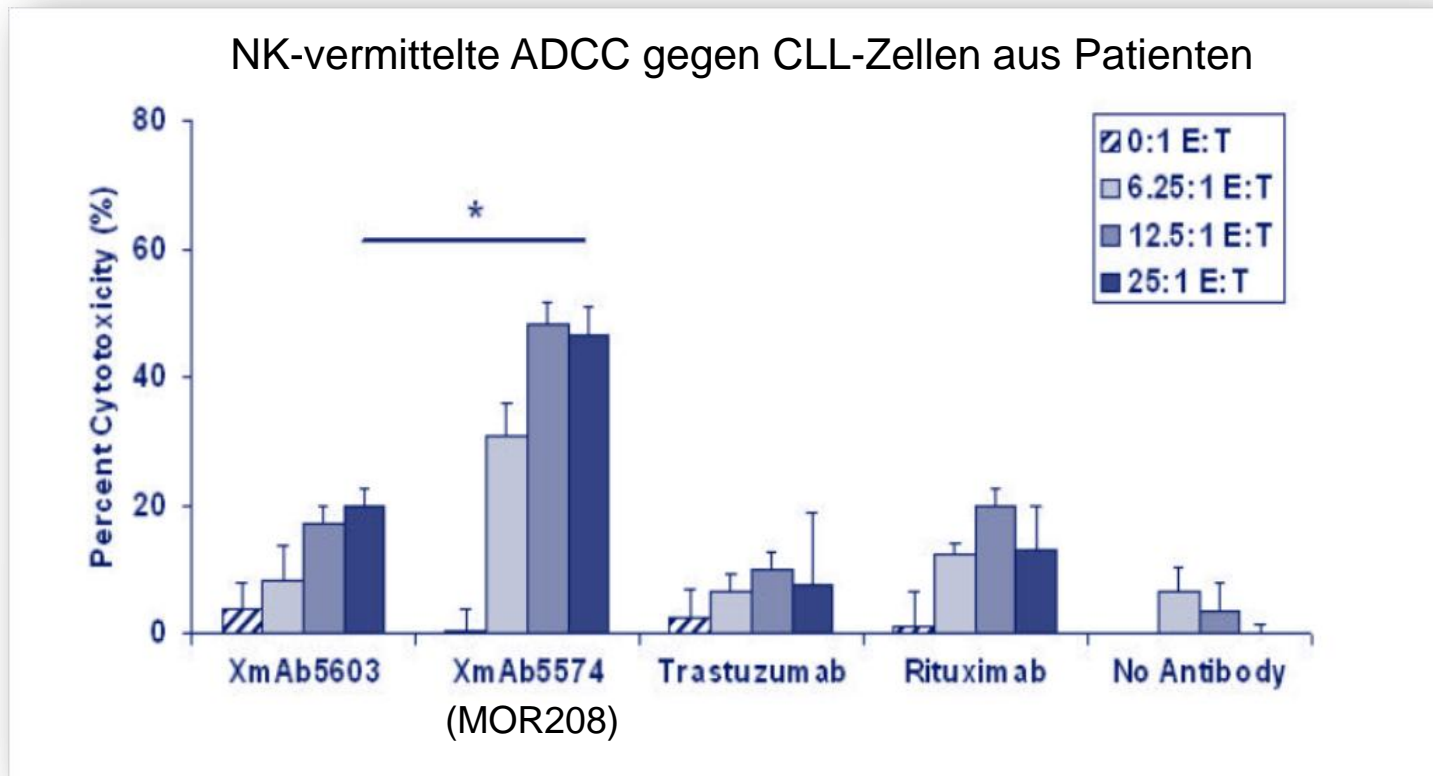
# MOR208 zeigt schnelle und anhaltende Depletion von B-Zellen in Primaten



- Einzeldosis, intravenös, 10 mg/kg (1 h)
- N = 6 Primaten pro Versuchsreihe
- 2 Versuchsreihen, Kontrolle, MOR208/XmAb5574

- ▼ MOR208/XmAb5574 – B-Zellen
- ▲ MOR208/XmAb5574 – Serum IgG-Level
- Kontrolle – B-Zellen
- Kontrolle – Serum IgG-Level

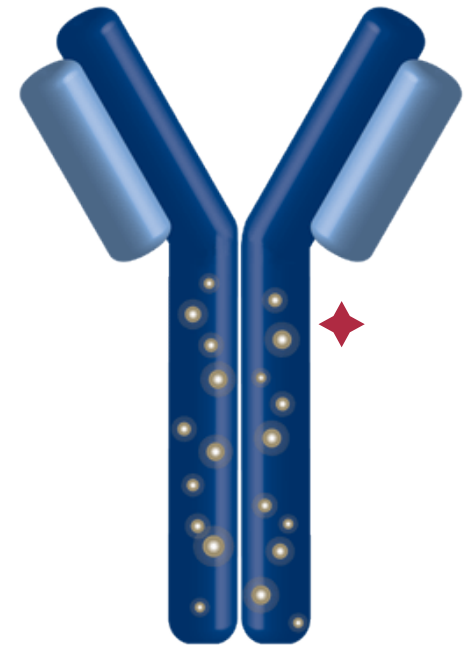
# MOR208 löst klare ADCC-Immunantwort gegen Tumorzellen von CLL-Patienten



*Awan et al., Blood 2010*

# MOR208 mit guter Wettbewerbsposition im Feld der CD19-Antikörper

- Erwartete Halbwertszeit bietet die Möglichkeit eines komfortablen Dosierungsschemas
- Intravenöse Verabreichung
- Konventionelle Herstellungsverfahren
- Potenzial für gutes Sicherheitsprofil
- Umfasst mehrere mögliche Wirkmechanismen
  - Deutlich höhere ADCC-Antwort im Vergleich zu Rituxan *in vitro*
  - Verstärkte Bindung an den Fc $\gamma$ R11a sollte die Aktivität der Makrophagen steigern, und damit die Abtötung von B-Zellen im Gewebe verbessern



Modifizierung des Fc-Teil von MOR208 ermöglicht ein breiteres Spektrum von Wirkmechanismen

## Design

- Multizentrische, nicht-verblindete, einarmige Phase-1-Studie, bei Mehrfachgabe einer ansteigenden Dosis von MOR208 (USA)

## Patientengruppe

- Patienten mit CLL/SLL, die auf vorherige Therapien nicht oder nicht mehr ansprechen

## Studienziele

- Überprüfung der maximal tolerierten Dosis, Sicherheit und Verträglichkeit
- Pharmakokinetik und Immunogenizität
- Untersuchung vorläufiger Anti-Tumor-Aktivität

## Klinische Daten

- Ergebnisse werden in 2012 erwartet

## Nächste Schritte

- MorphoSys plant weitere klinische Studien in anderen Leukämien und/oder Lymphomen



# MorphoSys' Antikörper-Pipeline – Eine der breitesten Pipelines in der Industrie



Program	Partner	Indication	Forschung	Prälinik	Phase 1	Phase 2
MOR103 (2 Programme)	-	Rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose				
k.A.	Novartis	k.A.				
CNTO888 (2 Programme)	Centocor/J&J	<b>Krebs</b> Idiopathische Lungenfibrose				
Gantenerumab	Roche	Morbus Alzheimer				
BHQ880	Novartis	<b>Krebs</b>				
BYM338	Novartis	Muskel-Skelett-Erkrankungen				
CNTO 1959	Centocor/J&J	Psoriasis				
MOR208	-	<b>Krebs</b>				
MOR202	-	<b>Krebs</b>				
CNTO 3157	Centocor/J&J	Asthma				
k.A.	Centocor/J&J	Entzündung				
k.A.	Novartis	Augenerkrankungen				
k.A.	Novartis	Entzündung				
k.A.	Boehringer Ingelheim	k.A.				
k.A.	Pfizer	<b>Krebs</b>				
OMP-59R5	Oncomed	<b>Krebs</b>				
OMP-18R5	Oncomed	<b>Krebs</b>				
BAY94-9343 (ADC)	Bayer HealthCare	<b>Krebs</b>				
25 Partner-Programme	Verschiedene Partner	Verschiedene Indikationen				
33 Programme, inkl. 2 co-dev mit Novartis	Verschiedene Partner	Verschiedene Indikationen				

**68 Partner-Programme**  
**10 Eigene Programme**

Vielen Dank!



[www.morphosys.de](http://www.morphosys.de)

**Dr. Arndt Schottelius**  
Entwicklungsvorstand

Tel. +49 (0)89 / 899 27-204  
Fax +49 (0)89 / 899 27-5204

**Dr. Claudia Gutjahr-Löser**  
Leiterin Unternehmenskommunikation

Tel. +49 (0)89 / 899 27-122  
Fax +49 (0)89 / 899 27-5122  
Email [investors@morphosys.com](mailto:investors@morphosys.com)