



SIEHE GLOSSAR S. 132

traglich festgelegte Zahl von Zielmolekülen entwickeln und qualifizieren, die Sigma-Aldrich identifiziert und zur Verfügung stellt. Sigma-Aldrich wird die rekombinanten HuCAL-Forschungsantikörper über seine leistungsstarken und einzigartigen Online-Vertriebsplattformen Antibody Explorer™ und Your Favorite Gene Search™ für den Einsatz in Forschungsanwendungen anbieten. Der Vertrag unterstützt das Ziel von MorphoSys, eine steigende Anzahl HuCAL-basierter Forschungsantikörper auf den Markt zu bringen, und wird der Forschungsgemeinschaft durch das leistungsfähige Vertriebsnetz sowie die starke Marktpräsenz von Sigma-Aldrich den Zugang zu HuCAL-basierten Antikörpern erleichtern.

FORSCHUNG UND ENTWICKLUNG

Im Geschäftsjahr 2008 hat MorphoSys weiter in die Technologieentwicklung und die firmeneigene Medikamentenentwicklung investiert.

TECHNOLOGIEENTWICKLUNG

Für MorphoSys ist die ständige Verbesserung seiner Technologieplattform von besonderer Bedeutung, um HuCAL-basierter Antikörper in bestmöglicher Qualität für den Einsatz in der Therapie, der Diagnostik und Forschung zu entwickeln.

Im Dezember 2008 gab MorphoSys die erfolgreiche Fertigstellung seiner neuen firmeneigenen Antikörperbibliothek HuCAL PLATINUM bekannt. Im Vergleich zur bisherigen Version der HuCAL-Bibliothek weist HuCAL PLATINUM eine Reihe von wesentlichen Verbesserungen auf. Die neue Bibliothek stützt sich auf die genetischen Baupläne von rund 45 Milliarden verschiedenen, vollständig menschlichen Antikörpern. Der größere Umfang der Bibliothek und weitere Leistungsmerkmale haben bislang eine bis zu 25-mal höhere Vielfalt der anfänglichen Antikörperkandidaten im Vergleich zur Vorgängerversion erbracht. Diese Verbesserung bietet

ein noch größeres Spektrum an Erfolg versprechenden antikörperbasierten Medikamentenkandidaten. Darüber hinaus wurden bestimmte Sequenzmotive auf der DNA- und Proteinebene, die für eine mögliche Limitierung der Expressionsraten verantwortlich gemacht werden, entfernt oder deutlich reduziert. Insgesamt hat die Aktualisierung der Sequenzinformationen bislang zu einer Verdoppelung der durchschnittlichen Expressionsrate mithilfe von HuCAL PLATINUM selektierter Antikörper im IgG-Format geführt und verspricht, die Fertigstellungsdauer von ganzen Antikörper-Produktionsprogrammen zu verkürzen. Wie bisher behalten alle resultierenden HuCAL-Antikörper ihre vollständig menschliche Zusammensetzung bei. Die neue Bibliothek ist mit den bereits von MorphoSys entwickelten etablierten Screening- und Selektionsmethoden vollständig kompatibel.

Weitere sich gegenwärtig in der Entwicklung befindende Module der Antikörpertechnologien von MorphoSys werden auf den Stärken der neuen HuCAL-Bibliothek aufbauen und für einen noch schnelleren und direkteren Zugang zu hochaffinen antikörperbasierten Medikamentenkandidaten im vollständigen IgG-Format sorgen.

FIRMENEIGENE PIPELINE

ERSTE DATEN ZU MOR103

Im Verlauf des Geschäftsjahres 2008 hat MorphoSys erste biophysikalische und präklinische Daten zu seinem am weitesten fortgeschrittenen firmeneigenen Medikamentenentwicklungsprogramm MOR103 veröffentlicht. Bei MOR103 handelt es sich um einen vollständig menschlichen HuCAL-Antikörper gegen das Zielmolekül GM-CSF zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen. MOR103 wird gegenwärtig in der ersten Phase der klinischen Erprobung auf Sicherheit und Verträglichkeit sowie auf seine **pharmakokinetischen Eigenschaften*** untersucht.

„Die präklinischen und biophysikalischen Daten sind ein überzeugender Hinweis für die Wirksamkeit von MOR103 bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis.“

Die im September 2008 in der Fachzeitschrift „Molecular Immunology“ veröffentlichten Daten zeigen, dass MOR103 in der Lage ist, krankheitsrelevante Prozesse wie z. B. die durch GM-CSF induzierte rapide Zellvermehrung (Proliferation) und die Signalübertragung *in-vitro* zu blockieren. Daneben wird in der Publikation beschrieben, dass MorphoSys im Vergleich zu dem parentalen Antikörper auf Basis der etablierten Optimierungstechnologie eine 5.000-fache Steigerung der Bindungsstärke (Affinität) und eine 2.000-fache Verbesserung der Wirksamkeit erreichen konnte. Mit einer Affinität von 400 femtomolar ist MOR103 der erste bekannte Anti-GM-CSF-Wirkstoff mit einer subpikolomaren Affinität zu seinem Zielmolekül. Zum Ansteuern von Antigenen wie z.B. GM-CSF, die im Patienten nur in niedrigen Konzentrationen vorkommen, werden Antikörper mit niedrigen pikolomaren bis subpikolomaren Affinitäten benötigt, um auch bei niedriger Dosierung *in-vivo* Wirksamkeit zu erzielen. Eine hohe Affinität könnte auch zu günstigen Therapieschemata und zu Kostenvorteilen bei der Herstellung führen.

Ferner zeigte der Antikörper eine sehr hohe Spezifität für sein Zielmolekül und es wurden weder nachteilige Kreuzreaktionen mit anderen Botenstoffen der Entzündungskaskade wie etwa IL-3, IL-4, IL-5 oder M-CSF noch andere unspezifische Bindungen an eine Auswahl von menschlichen Gewebemustern festgestellt. MOR103 erkennt auch die in Ratten und Rhesusaffen vorkommende Form des GM-CSF, beides nützliche Eigenschaften im Hinblick auf den Entwicklungsprozess.

Zur Vervollständigung des Datenpakets hat MorphoSys im November 2008 präklinische Daten veröffentlicht, die zeigen, dass MOR103 in Abhängigkeit der Dosis die Anzeichen und Symptome der rheumatoiden Arthritis *in-vivo* unterbinden kann. In der Studie wurde ein etabliertes Streptokokken-Zellwand-induziertes Tiermodell mit Ratten zur Untersuchung der Arthritis verwendet. Der Antikörper wurde in einer Reihe verschiedener Konzentrationen verabreicht und

konnte in Abhängigkeit von der Dosis die Schwellung der betroffenen Kniegelenke deutlich reduzieren sowie das krankheitsspezifische Gewebebild der Gelenke verbessern. Daneben wurden in dem die Gelenke umschließenden synovialen Gewebe erheblich niedrigere Zytokinwerte und ein verminderter Zustrom an weißen Blutkörperchen festgestellt. In einem mehrfach mit konstanter Dosis durchgeführten Standardtest an Rhesusaffen wurden keine toxischen Effekte beobachtet.

Die präklinischen und biophysikalischen Daten sind ein überzeugender Hinweis für die Wirksamkeit von MOR103 bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis und stellen die Basis für die klinische Erprobung der Phase 1 dar.

PARTNER-PIPELINE

ERSTER WIRKSTOFF IN DER KLINISCHEN PHASE-2-ERPROBUNG

Im Dezember 2008 hat MorphoSys' Lizenzpartner Centocor R&D Inc. erste Patienten in die klinische Phase-2-Erprobung mit einem auf der Basis von HuCAL entwickelten vollständig menschlichen Antikörper aufgenommen. Die neue Erprobung testet den Antikörper im Bereich einer immunologischen Erkrankung. Eine separate klinische Erprobung der Phase 1 des gleichen Antikörpers bei Krebspatienten wurde 2007 begonnen und läuft derzeit. Damit wird der erste mithilfe der Kerntechnologie von MorphoSys entwickelte Antikörper in der zweiten Phase der klinischen Erprobung und gleichzeitig der erste HuCAL-Antikörper in zwei Krankheitsbereichen getestet. Die Ausweitung in zusätzliche Krankheitsbereiche hat zum kommerziellen Erfolg zahlreicher Antikörpertherapien beigetragen, die zurzeit auf dem Markt sind. Für MorphoSys bedeutet der Einsatz in weiteren Krankheitsbereichen einen Wertzuwachs für seine mit Partnern betriebene Medikamentenpipeline, weil dies in der Summe zu höheren klinischen Meilensteinzahlungen und Tantiemen-bezogenen Einkünften führen kann. Der Beginn der Phase-2-Erprobung und der Klinikgang in einem neuen Krankheitsbereich lösten zwei klinische Meilensteinzahlungen an MorphoSys aus.



* SIEHE GLOSSAR S. 132

PRODUKTION

Ergänzend zur Entwicklung optimierter HuCAL-Versionen hat MorphoSys im Verlauf der letzten 15 Jahre parallel verschiedene interne Herstellungsplattformen etabliert, die alle Anforderungen der Projektteams sowohl im Bereich der Forschung als auch in der präklinischen Entwicklung erfüllen. Diese Plattformen erleichtern die Herstellung einer Vielzahl von Antikörpern, die mittels Hochdurchsatzverfahren aus der HuCAL-Bibliothek isoliert werden, im Mikrogramm- bis Milligrammbereich und liefern auch präklinisches Material (z.B. für erste Tierstudien) im Grammbereich. Um einen nahtlosen Übergang von den Forschungsanwendungen hin zur Herstellung von Material für klinische Studien zu gewährleisten, wurden die hausinternen Expressionssysteme so ausgewählt, dass sie auch von externen Herstellern (CMO – Contract Manufacturing Organizations) nach den Richtlinien des **Good Manufacturing Practice (GMP)*** angewendet werden können. Darüber hinaus liefern die hausinternen Aktivitäten zur Charakterisierung und Prozessentwicklung den CMOs wertvolle Informationen für die großangelegte Herstellung der Antikörper, indem sie die formale Entwicklungszeit verkürzen.

In den letzten Jahren hat MorphoSys verschiedene innovative Expressionssysteme einlizenzieren oder gemeinsam mit Partnern entwickelt und hat so effiziente Herstellungsprozesse maßgeschneidert für die oben genannten Anforderungen etabliert. Für die Herstellung von Antikörperfragmenten nutzt MorphoSys hauptsächlich bakterielle Expressionssysteme. Für die Produktion von Antikörpermolekülen im vollständigen IgG-Format benutzte MorphoSys überwiegend die Zelllinien HKB11 und PER.C6®.

Im Verlauf des Geschäftsjahres 2008 haben MorphoSys und die Wacker Chemie AG, München, ihre Zusammenarbeit auf der Basis der Sekretionstechnologie von Wacker intensiviert. Die beiden Unternehmen unterzeichneten ein neues Abkommen mit präzise festgelegten Anwendungsbereichen und Produktionslimits, innerhalb derer MorphoSys das Sekretionssystem im Forschungsmaßstab weiter anwenden wird. Demzufolge wird MorphoSys nun in der Lage sein, die Wacker-Technologie sowohl für die Frühentwicklungsphase von therapeutischen Projekten als auch für die Herstellung von Antikörpern für Forschung und Diagnostik einzusetzen. Sollten die vereinbarten Mengen von MorphoSys überschritten werden, ist Wacker in der Lage, den nahtlosen Übergang auf Produktionsleistungen im Großmaßstab sicherzustellen.

ANALYSE DER VERMÖGENS-, FINANZ- UND ERTRAGSLAGE**UMSATZERLÖSE**

Im Vergleich zum Vorjahr haben sich die Konzernumsatzerlöse um 16 % auf 71,6 Mio. € erhöht (2007: 62,0 Mio. €). Gründe hierfür waren ein Anstieg der finanzierten Forschungsleistungen sowie höhere Lizenzentnahmen. Das Segment Therapeutische Antikörper steuerte 75 % bzw. 53,4 Mio. € (2007: 42,4 Mio. €) zu den Konzernumsatzerlösen bei, das Segment AbD 25 % bzw. 18,2 Mio. € (2007: 19,6 Mio. €).

Geographisch gesehen erzielte MorphoSys 23 % bzw. 16,4 Mio. € seiner kommerziellen Umsatzerlöse mit Biotechnologie- und Pharmaunternehmen bzw. gemeinnützigen Gesellschaften mit Sitz in Nordamerika und 77 % bzw. 55,2 Mio. € mit Kunden mit Hauptsitz in Europa und Asien. Im Vergleichszeitraum des Vorjahres hatten diese Anteile 36 % und 64 % betragen.