



Doing now what patients need next - Forschung & Entwicklung bei Roche Pharma

28. November 2024

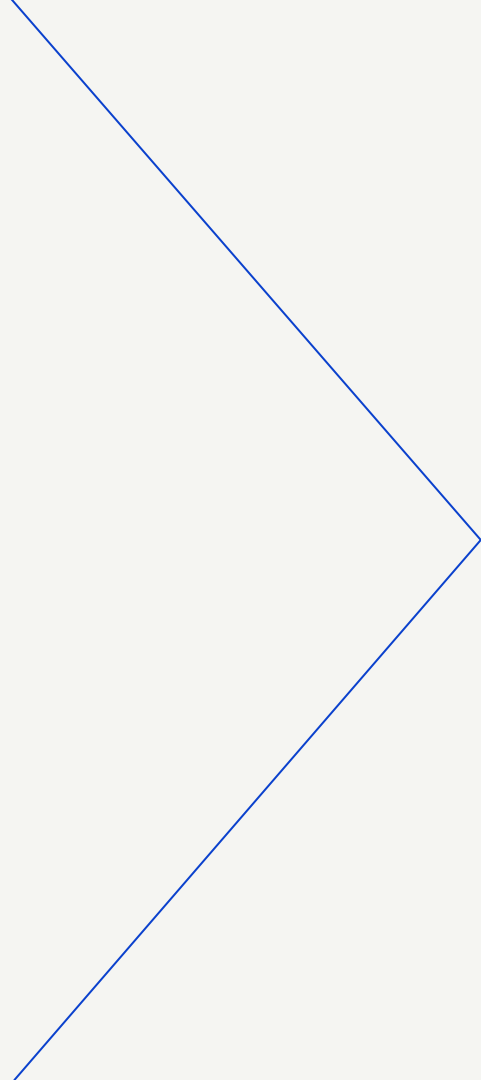
Christoph Gfeller, Pipeline Lead Roche Austria



Disclaimers

- Die hier vorgestellten Moleküle sind neue pharmazeutische Wirkstoffe (New Molecular Entities, kurz NMEs), die sich derzeit in der klinischen Entwicklung von Roche befinden und haben keine Marktzulassung. Weiter enthält diese Präsentation Information zu bisher behördlich nicht zugelassenen Anwendungen von Roche Arzneimitteln. Solche Informationen können sich auf nicht zugelassene Indikation, Dosierung, Verabreichung, Patient:innengruppen, Anwendung in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder andere mögliche nicht zugelassene Anwendung beziehen. Für behördlich nicht zugelassene Anwendung kann keine Aussage über Sicherheit und Wirksamkeit getroffen werden.
- Diese Präsentation soll relevante und genaue Informationen bieten als Antwort auf spezielle externe Informationsanfragen.
- Diese reaktive Präsentation soll kein Agens oder dessen Klasse, genehmigt durch die FDA, EMA oder andere Gesundheitsbehörden oder das sich derzeit in der klinischen Entwicklung befindet, bewerben oder eine Gelegenheit zur Teilnahme an der klinischen Forschung darstellen.
- Diese Übersicht enthält prognostische Informationen. Eine solche Information ist mit beträchtlichen Unsicherheiten verbunden, was wissenschaftliche, geschäftliche, wirtschaftliche und finanzielle Faktoren anbelangt, sodass die tatsächlichen Resultate wesentlich von der Vorhersage abweichen können.
- Der Inhalt der Folien ist ausschließlich Eigentum von Roche. Diese Folien dürfen nicht elektronisch oder in gedruckter Form an Extern (d.h. nicht-Roche-Mitarbeitende) verteilt werden.
- Eine vollständige Liste der NMEs und Studien finden Sie u.a. auf der Roche-Pipeline Website (www.roche.com/solutions/pipeline/) und auf www.clinicaltrials.gov.
- Aktuelle Fach-/Gebrauchsinformationen der am österreichischen Markt befindlichen Roche Produkte sind auf www.roche.at/loesungen/unsere-medikamente/ einsehbar.
- ▼Columvi (Glofitamab), ▼Evrysdi (Risdiplam), ▼Enspryng (Satralizumab), ▼Lunsumio (Mosunetuzumab), ▼Phesgo (Pertuzumab und Trastuzumab), ▼Polivy (Polatuzumab Vedotin), ▼Ronapreve (Casirivimab und Imdevimab), ▼Rozlytrek (Entrectinib), ▼Vabysmo (Faricimab) und ▼Xofluza (Baloxavir Marboxil) unterliegen einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Meldung von Nebenwirkungen an: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> und an Roche Austria GmbH, austria.drug_safety@roche.at.

Agenda

A large blue chevron graphic pointing to the right, spanning the width of the slide and separating the "Agenda" header from the content sections.

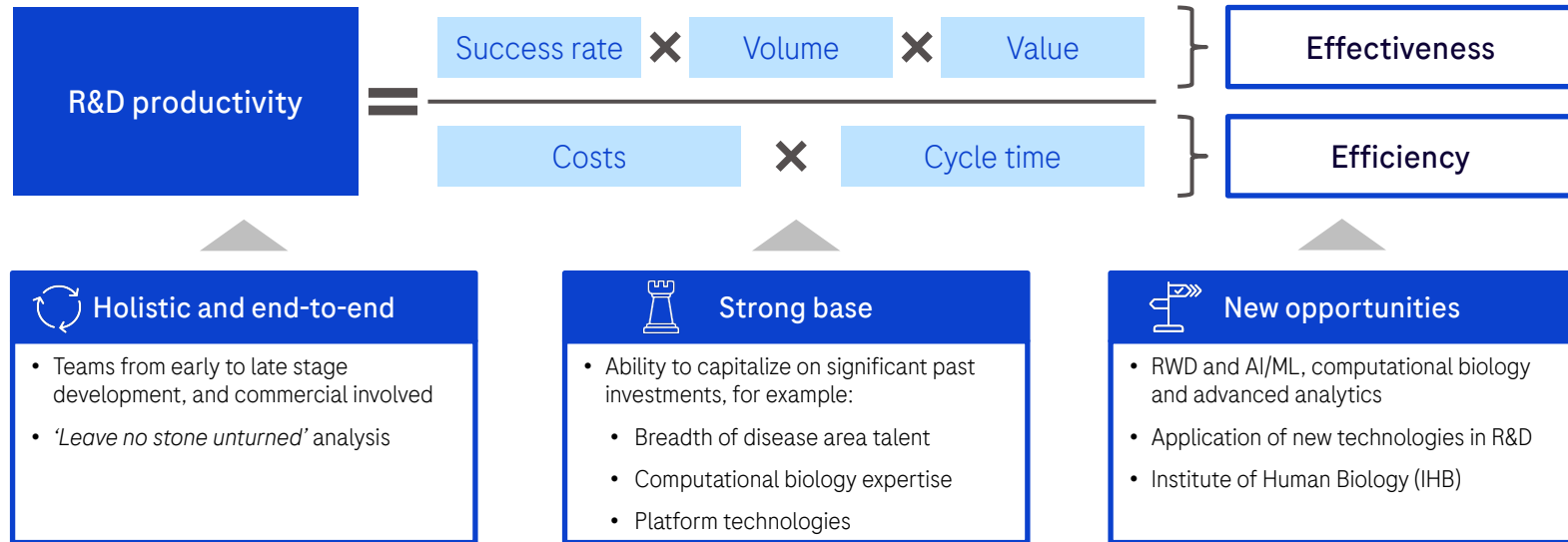
Neue Roche Pharma Strategie
inklusive R&D Excellence

Highlights aus der
Roche Pharma Pipeline

Neue Roche Pharma Strategie inklusive R&D Excellence

Ganzheitliche, End-to-End Analyse unserer R&D Produktivität

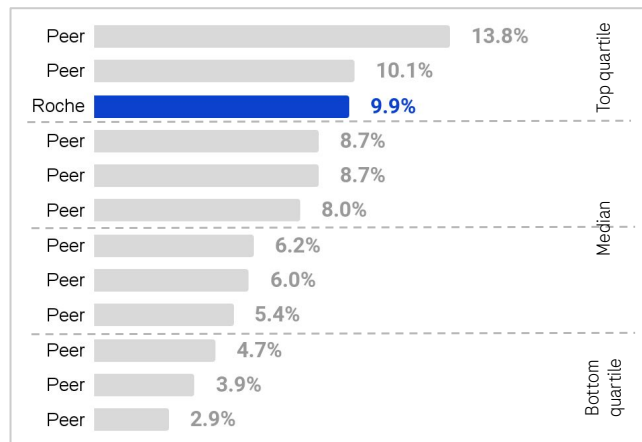
Engagement für die Entwicklung innovativer Medikamente



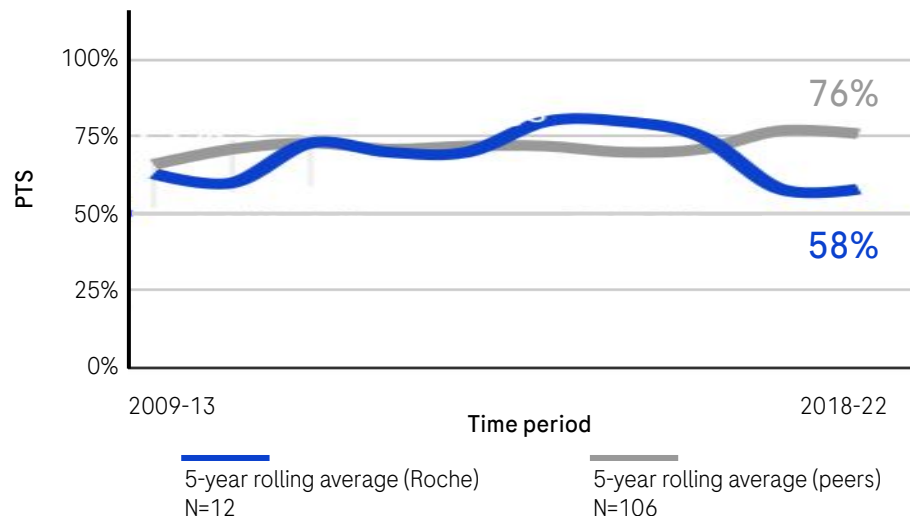
Roche mit führender Erfolgsrate pro Molekül...

...aber einer höheren Ausfallrate in Phase III in letzter Zeit

Molecule success (PoL Preclinical - Approval)
2018-22 Industry Distribution

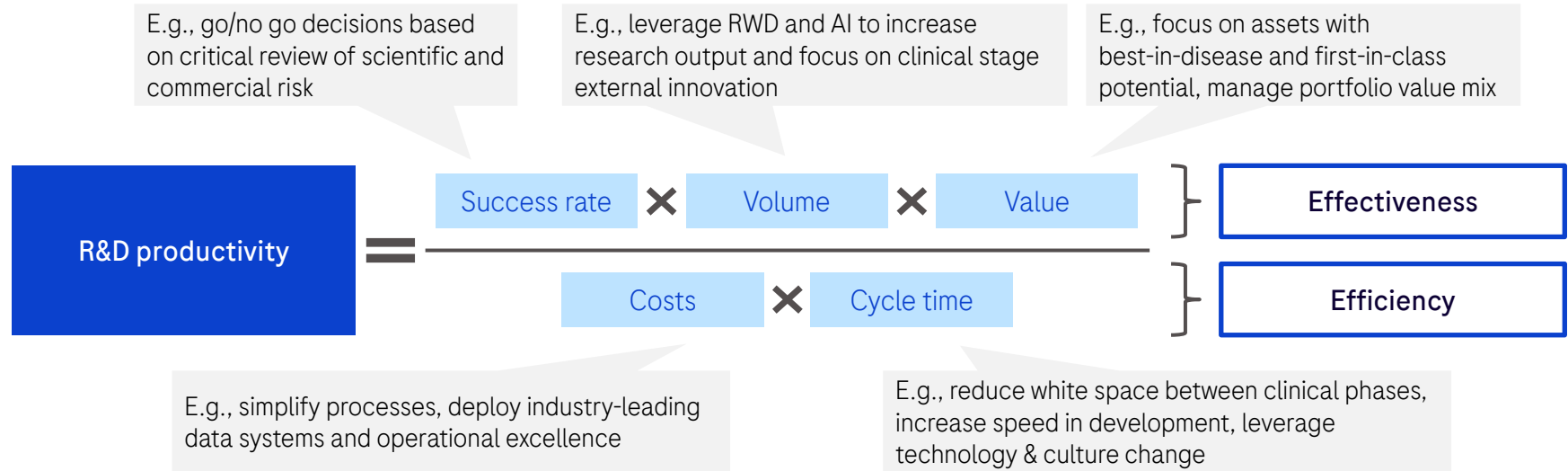


Molecule Success Rate in Phase III*
2009-13 to 2018-22



*Values on the Molecule Success Rate trend in phase III graph represent outcomes in the 2018-22 horizon. Graphs start with 2009-13 data and then show 5-year average trend through 2018-22 horizon;
PTS=probability of technical success; Source: KMR Benchmarking analysis

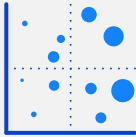
Hebel zur Förderung der R&D Excellence wurden identifiziert



R&D Excellence: Unsere Lösungsansätze

Wir haben 6 Lösungen identifiziert, um Topquartilleistung zu erreichen

Einheitliches Portfolio-Rahmenwerk übernehmen



Introduce the 'Bar' to recognize assets with transformative potential

Portfolio-Management & Governance transformieren



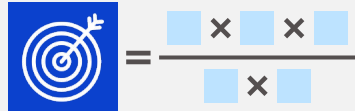
Reconfigure end-to-end governance to meet the 'Bar'

Zugang zur besten externen Innovation



Identify and bring in exciting external assets which clear the 'Bar'

Ehrgeizige R&D Ziele setzen



Set bold R&D objectives linked to Pharma ambition

Unsere R&D weiterentwickeln und in deren Excellence investieren



Invest in technologies and platforms that enable top-tier R&D productivity

Unsere Incentives mit der neuen R&D Strategie ausrichten



Link our R&D productivity objectives to individual and team performance

Unsere aktualisierte 10-Jahres-Pharma-Ambition

Fokus auf Bereitstellung transformativer Medikamente, ermöglicht durch R&D- und Geschäftszielvorgaben

Pharma Ambition 2020-2029

Deliver 20 transformative medicines¹ addressing diseases with the highest societal burden²



Value

+40%

in avg. pipeline peak sales



Innovation

80%

of pipeline has
best-in-disease potential



Access

3x

more patients treated³

1 Transformative medicines: Medicines that deliver significant or transformative clinical benefit in at least one indication or bring a significant benefit to the healthcare system; 2 Addressing the highest societal burden: high burden in terms of patient unmet need and the population affected; 3 Excludes LOE products and pandemic stockpiling

Definition unseres Portfoliofokus

Gezielte Balance zwischen Exploration und Fokussierung



Follow the science

with emphasis on breakthrough innovation and patient value



Intentional focus

in end-to-end disease areas where we develop depth of experience and operational scale to deliver transformative medicines



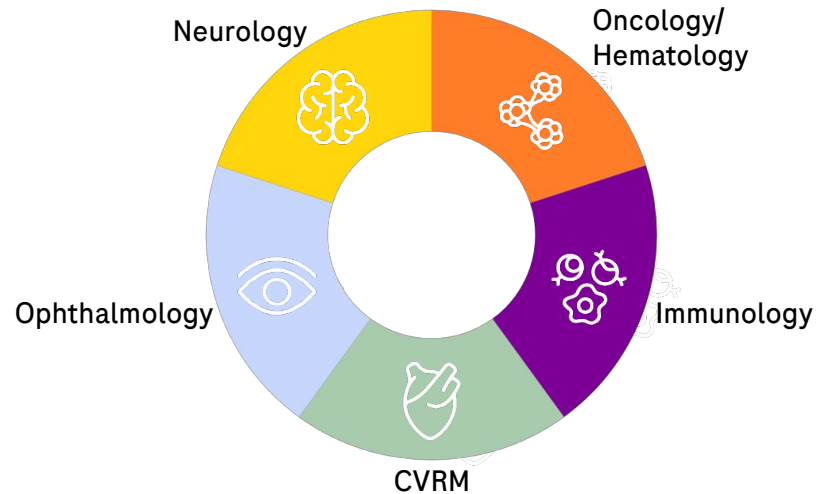
The Bar

defines transformative medicines and is applied rigorously to each asset entering and progressing in the portfolio, across all stages of R&D (including Partnering and M&A)

Unsere neue Pharma Strategie

Klarheit und gezielte Fokussierung, um unsere wissenschaftliche Stärke zu nutzen und Patienten weltweit zu helfen

Where we act: Priority Therapeutic Areas



How we succeed: Core capabilities



Pharma Ambition: Deliver 20 transformative medicines addressing diseases with the highest societal burden

Aktuell gibt es 11 Krankheitsgebiete, in die wir end-to-end investieren

 Oncology/ Hematology	 Neurology	 Immunology	 Ophthalmology	 CVRM
Breast cancer Lung cancer Malignant heme Hemophilia	Multiple sclerosis Alzheimer's disease	IBD COPD	Retinal vascular disorders¹ GA / intermediate AMD	Obesity
<i>Broad portfolio and pipeline in Breast cancer, with potential to develop unique combinations</i>	<i>Ocrevus a leading asset in MS market, with SC launch ongoing & fenebrutinib in Ph III</i>	<i>Ph III anti-TL 1A and Ph II vixarelimab development in IBD</i>	<i>Establishing Vabysmo as new SoC in nAMD and DME and broad NME pipeline</i>	<i>CT-388/-868/-996 development in Obesity and exploring combinations</i>

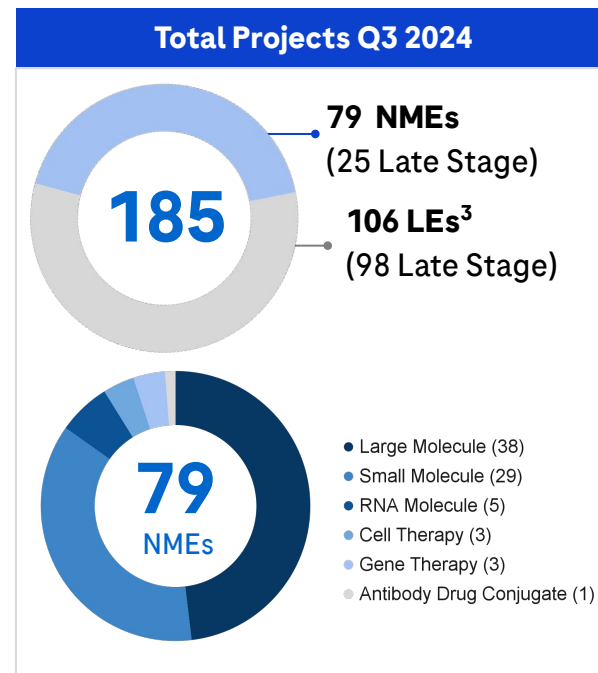
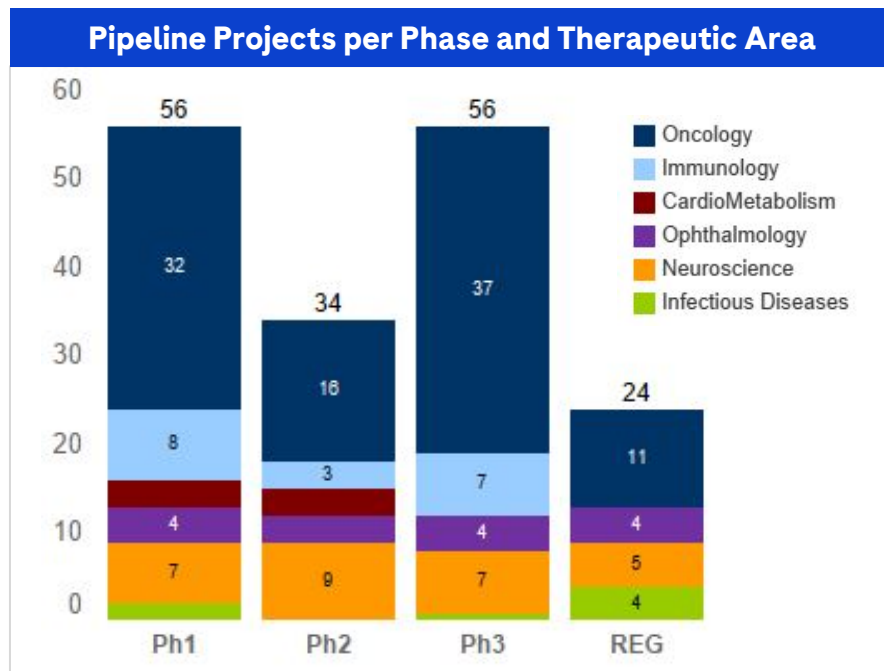
End-to-End examples

Categorization is dynamic and disease areas will be reprioritized, using consistent and objective criteria, when scientific and/or commercial inflection points are reached

1 Includes Diabetic Macular Edema, Age-related Macular Degeneration, Retinal Vein Occlusion, Diabetic Retinopathy; GA = geographic atrophy; (n)AMD = neovascular age-related macular degeneration; IBD=inflammatory bowel disease; COPD=chronic obstructive pulmonary disease; MS=multiple sclerosis; SC=subcutaneous; SoC=standard of care; DME=diabetic macular edema; TL 1A=TNF-like protein 1A

Highlights aus der Roche Pharma Pipeline

Roches Pharma Pipeline



Forschung & Entwicklung in der Onkologie (inklusive Hämatologie)

Strategische Säulen der Onkologie und Hämatologie



Precision medicine

Right medicines for the right patient



Novel modalities

Investing in key technologies to engage unique set of targets



Rational combinations

Leverage breadth of oncology portfolio to explore new combinations



Early disease

Early diagnosis and treatment increases the chance for cure

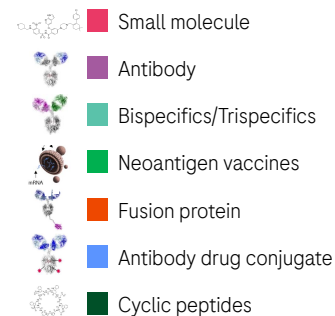
Onkologie Pipeline solide Tumore

Ph I	
RG6194	runimotamab (HER2 x CD3)
RG6279	eciskafusp alfa (PD1-IL2v)
RG6323	efbalropendekin alfa (IL15/IL15Ra-Fc)
RG6344	BRAF inhibitor (3)
RG6411	undisclosed
RG6440	anti-latent TGF- β 1 (SOF10)
RG6457	WRN covalent inhibitor
RG6468	undisclosed
RG6524	DLL3 trispecific
RG6537	AR Degradar
RG6596 ¹	ZN-1041 (HER2 TKI)
RG6614 ²	KSQ-4279 (USP1 inh)
RG6648	cMET ADC
RG7827	FAP-4-1BBL
RGT-491B	CDK4/2i
CHU	glypican-3 x CD3
CHU	codrituzumab
CHU	CD137 switch antibody
CHU	RAS inhibitor
CHU	SPYK04
CHU	anti-CLDN6 trispecific
CHU	ROSE12

Ph II	
 RG6180	autogene cevumeran multiple indications

Ph III	
 RG6058	tiragolumab multiple indications
 RG6171	giredestrant HR+ BC
 RG6330	divarasib 2L NSCLC
 RG3502	trastuzumab emtansine HER2+ eBC high risk
 RG7446	atezolizumab multiple indications

Registration	
 RG6114	inavolisib HR+ mBC



¹ managed by Zion Pharma; ²managed by KSQ Therapeutics; NME=new molecular entities



Neoantigen-Impfung Autogene Cevumeran

Anhaltende Neoantigen-spezifische CD8+ T-Zellen und RFS in Phase 1 Studie

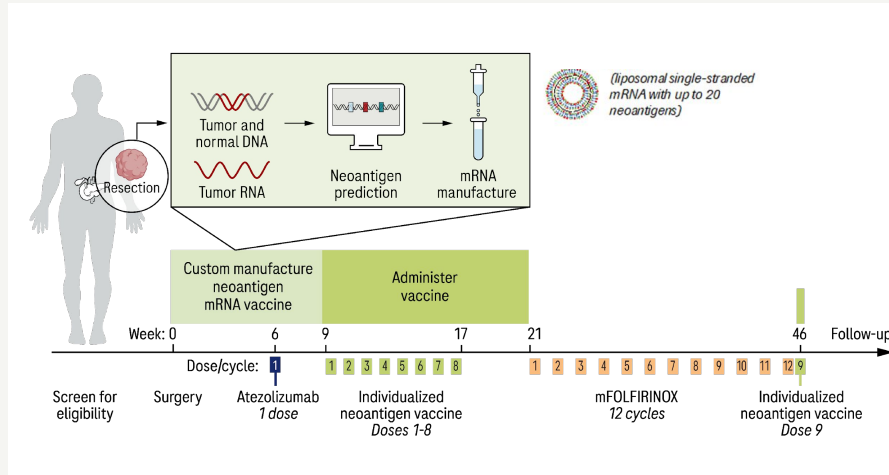


Memorial Sloan Kettering
Cancer Center

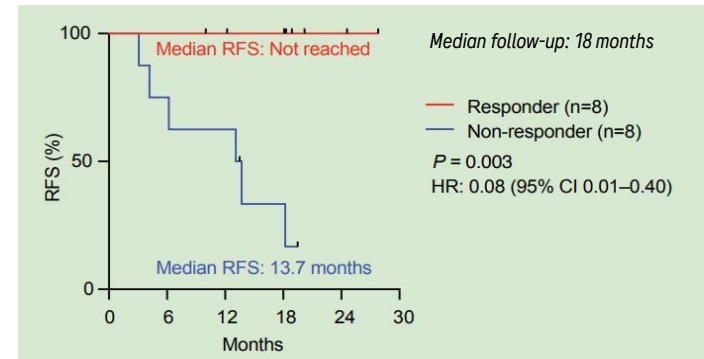
BIONTECH



Individualized neoantigen-specific immunotherapy in Ph I results in surgically resectable PDAC



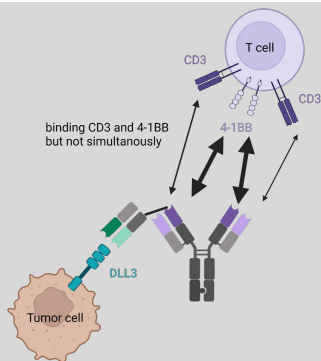
Vaccine induced T-cell response associated with longer RFS



- PhI 19-039 Autogene Cevumeran erhöhte polyklonale IFN γ -produzierende neoantigenspezifische CD8 + T-Zellen bei 50% (n = 8/16) der Patienten von nicht nachweisbaren Werten auf eine große Fraktion (Median 2.9%) aller Blut-T-Zellen
- PhII MCODE003 in reseziertem PDAC adjuvant mit Autogene Cevumeran, Atezolizumab und mFOLFIRINOX initiiert, FPI Q4 2023
- Weitere klinische Studien im Gange: PhII IMCODE001 in 1L mMelanom, PhII IMCODE004 in adjuvant high-risk MIUC

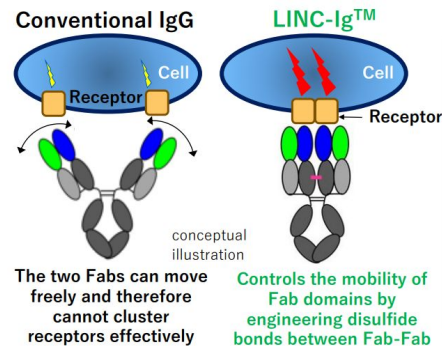
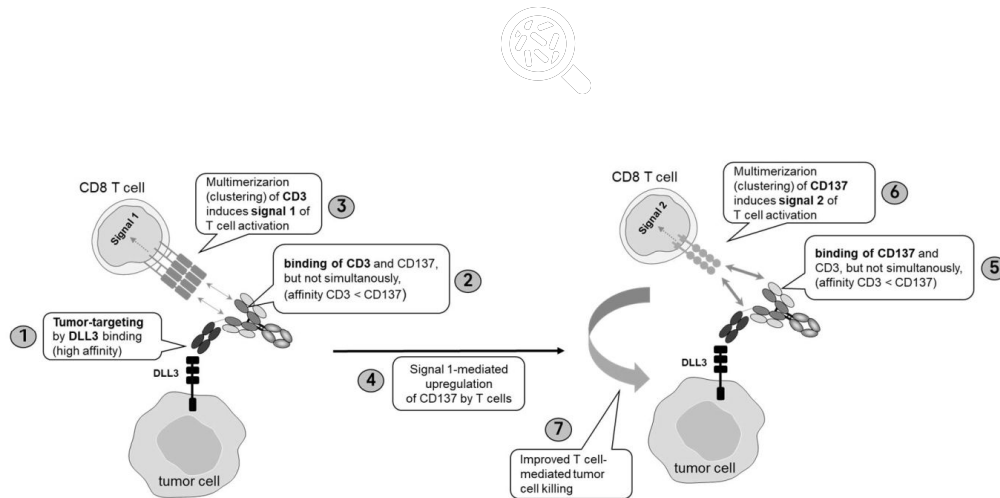
DLL3 Trispecific

Molekül Zusammenfassung



Molekül Übersicht

RG-Nr.	RG6524
Molekülart	T-Zell-bindender trispezifischer Antikörper
Vorgeschlagener Wirkmechanismus	DLL3 Trispecific kombiniert Signal 1 und Signal 2 in einem einzigen Molekül, mit bivalenter CD3/4-1 BB (CD137)-Bindung. Präklinische Daten zeigte DLL3 Trispecific höhere Antitumorwirkung und weniger T-Zell-Erschöpfung im Vergleich zu DLL3 bispezifischen Antikörpern
Weitere Infos	- Enthält zwei CD3/CD137 dual-spezifische Fabs und eine anti-DLL3-Region als zusätzliches Fab - Keine gleichzeitige Bindung an sowohl CD3 & CD137 - LINC-Ig verbindet beide Fabs, um effektivere Rezeptorclusterbildung zu fördern





Hämatologie Pipeline

Ph I			Ph II			Ph III			Registration		
	RG6076	englumafusp alfa (CD19-4-1BBL FP) Heme tumors		RG6107	crovalimab SCD		RG6026	glofitamab 1L DLBCL, r/r MCL		RG6026	glofitamab 2L+ DLBCL
	RG6160	cevostamab (FcRH5xCD3) r/r MM		RG6512	NXT007 Hemophilia A		RG7828	mosunetuzumab 1L & 2L+ FL & 2L+ DLBCL			
	RG6323	efbalropendekin alfa (IL15/IL15Ra-Fc) Heme tumors		RG6357 ²	dirloctocogene samoparvovec Hemophilia A		RG6107	crovalimab aHUS			
	RG6538 ₁	P-BCMA-ALLO1 MM		RG7828	mosunetuzumab SC 3L+ FL						
	RG6540 ₁	P-CD19xCD20-ALLO1 Heme tumors									
	RG7828	mosunetuzumab SC 3L+ CLL									

 Antibody
 Bispecifics
 Gene therapy
 Fusion protein
 Allogeneic CAR-T cells

¹ managed by Poseida Therapeutics; ²Ph III trial paused and HemA gene therapy approach being re-evaluated; BCMA=B-cell maturation antigen; CLL=chronic lymphocytic leukemia; SCD=sickle cell disease; FL=follicular lymphoma; DLBCL=diffuse large B-cell lymphoma; MCL=mantle cell lymphoma; aHUS=atypical hemolytic uremic syndrome; MDS=myelodysplastic syndrome



Allogene CAR-T-Zelltherapien für hämatologische Tumore

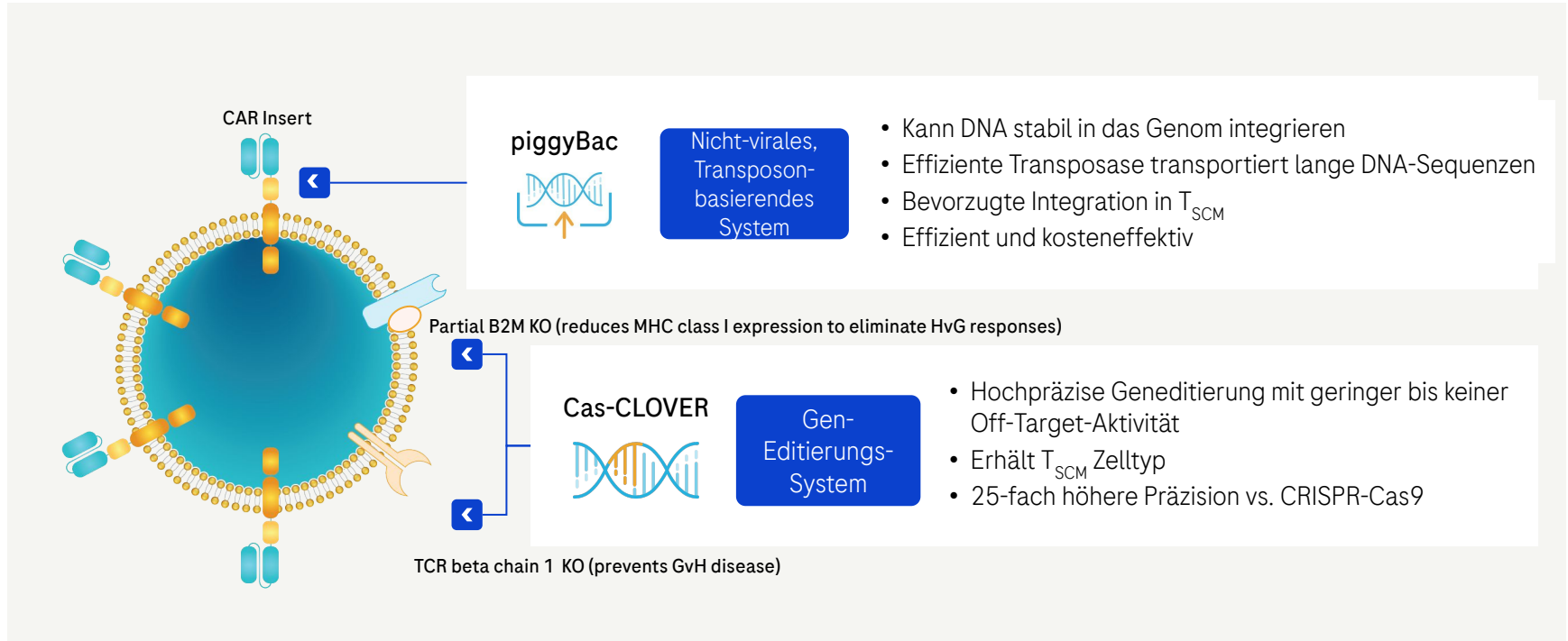


Figure adapted from Dholaria et al. Presented at IMS 2024

COG=cost of goods; Tscm=stem memory T cells; CAR-Ts=chimeric antigen receptor T-cells; MHC=Major histocompatibility complex; TCR=T-cell receptor B2M=beta-2-microglobulin

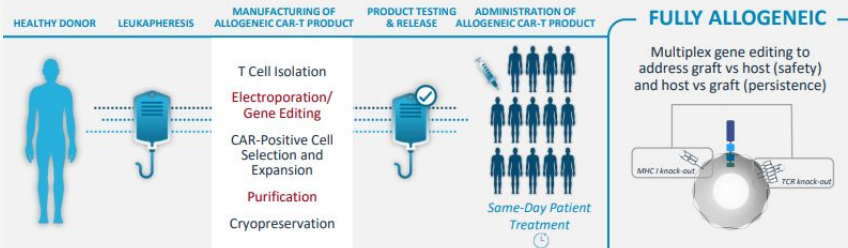


Allogene CAR-T-Zell-Therapie im MM

Frühe Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten von P-BCMA-ALLO1 im r/r MM am ASH 2023 präsentiert



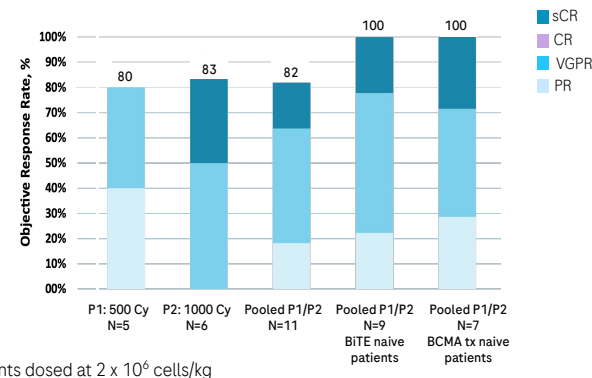
Allogenic CAR-Ts have the potential to address limitations of first generation cell therapies



- Bessere Skalierbarkeit, Off-the-Shelf Verabreichung, signifikant tiefere COGs, ambulante Verabreichung
 - Keine Verzögerung der ersten Verabreichung
- Zelltherapien könnten das Potential haben, Transplantationen zu ersetzen
- Zelltherapien ergänzen Roches Bispecifics Pipeline

P-BCMA-ALLO1 is a promising “off-the-shelf” T_{SCM}-rich allogeneic CAR-T therapy candidate

Deep responses and high response rates



All patients dosed at 2×10^6 cells/kg

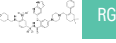
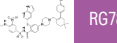
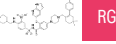
- Niedrige Inzidenz CRS (21%), schwere Infektionen selbst bei Pat. mit hoher LD selten
- Vorläufige Daten deuten auf lang anhaltende Persistenz der CAR-T-Zellen im Blut und Knochenmark sowie klinische Aktivität vergleichbar mit autologen BCMA-CAR-T-Zellen in stark vorbehandelten r/r MM-Patienten
- Weitere klinische Entwicklung von P-BCMA-ALLO1 läuft, weitere allogene CAR-T-Zellen für MM, NHL und AML in Entwicklung

Collaboration with Poseida Therapeutics. AML=Acute myeloid leukemia; BCMA=B-cell maturation antigen; COG=cost of goods; CR=Complete response; CRS=cytokine release syndrome, Cy=Cyclophosphamide; LD=lymphodepletion; MM=Multiple myeloma; NHL=Non-hodgkin lymphoma; ORR=Overall response rate; PR=Partial response; r/r=Relapsed or refractory; sCR=Stringent complete response; CAR-T=Chimeric antigen receptor T- cell; TSCM=T stem cell memory; VGPR=Very good partial response;
Referenzen: Bhagirathbhai Dholaria et al., ASH 2023; P1=patient cohort Cy 500 mg/m² dose, N=5; P2= patient cohort Cy 1000 mg/m² dose, N=6;

Forschung & Entwicklung in der Neurologie



Neurologie Pipeline

Ph I		Ph II		Ph III		Registration	
	RG6035 Brainshuttle™ CD20 Multiple Sclerosis		RG7935 prasinezumab Parkinson's		RG6168 satralizumab MOG-AD RD		RG7916 risdiplam 5mg tablets SMA RD
	RG6182 MAGLI Multiple Sclerosis		RG6102 trontinemab Alzheimer's		RG6168 satralizumab AIE RD		RG6356 delandistrogene moxeparvovec¹ DMD (3-7 y.o.) RD
	RG6418 selnoflast Parkinson's		RG6289 gamma-secretase modulator Alzheimer's		RG7845 fenebrutinib RMS / PPMS		
	RG6434 undisclosed NME Neurodegenerative disorders		RG6042 tominersen Huntington's		RG1594 ocrelizumab high dose Multiple Sclerosis		
			RG7816 alogabat Angelman Syndrome RD		RG6356 delandistrogene moxeparvovec¹ DMD (>8 y.o.*) RD		
			RG6356 delandistrogene moxeparvovec¹ DMD (0-<4 y.o.) RD				
			RG6237 + RG7916 GYM 329 + risdiplam SMA RD				
			RG6237 GYM 329 FSHD RD				

 Small molecule
 Antibody
 Gene therapy
 Brainshuttle™
 Locked nucleic acid/antisense

 Neuroimmunologic disorders
 Neurodegenerative diseases
 Neurodevelopmental disorders
 Neuromuscular disorders
 RD = Rare disease

¹delandistrogene moxeparvovec in partnership with Sarepta Therapeutics; *ambulatory, 8-<18 yrs; non-ambulatory, all ages)

DMD=Duchenne muscular dystrophy; SMA=spinal muscular atrophy; FSHD=facioscapulohumeral muscular dystrophy; MOG-AD=myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease; AIE=autoimmune encephalitis; y.o.=year old; NME=new molecular entity



Next-Generation Alzheimer-Krankheit Therapien



Verbesserte Amyloid-Clearance

- Therapeutika mit schnellerer und tieferer Amyloid-Reduktion¹



Verhinderung der Amyloid-Akkumulation

- Möglichst einfach zu verabreichende und effektive Erhaltungstherapie
- Alternative Behandlungsoptionen zur Verhinderung A β -Produktion und Aggregation²



Verbessertes Sicherheitsprofil

- Verständnis der ARIA-Mechanismen und verringerte ARIA-E/H-Raten³

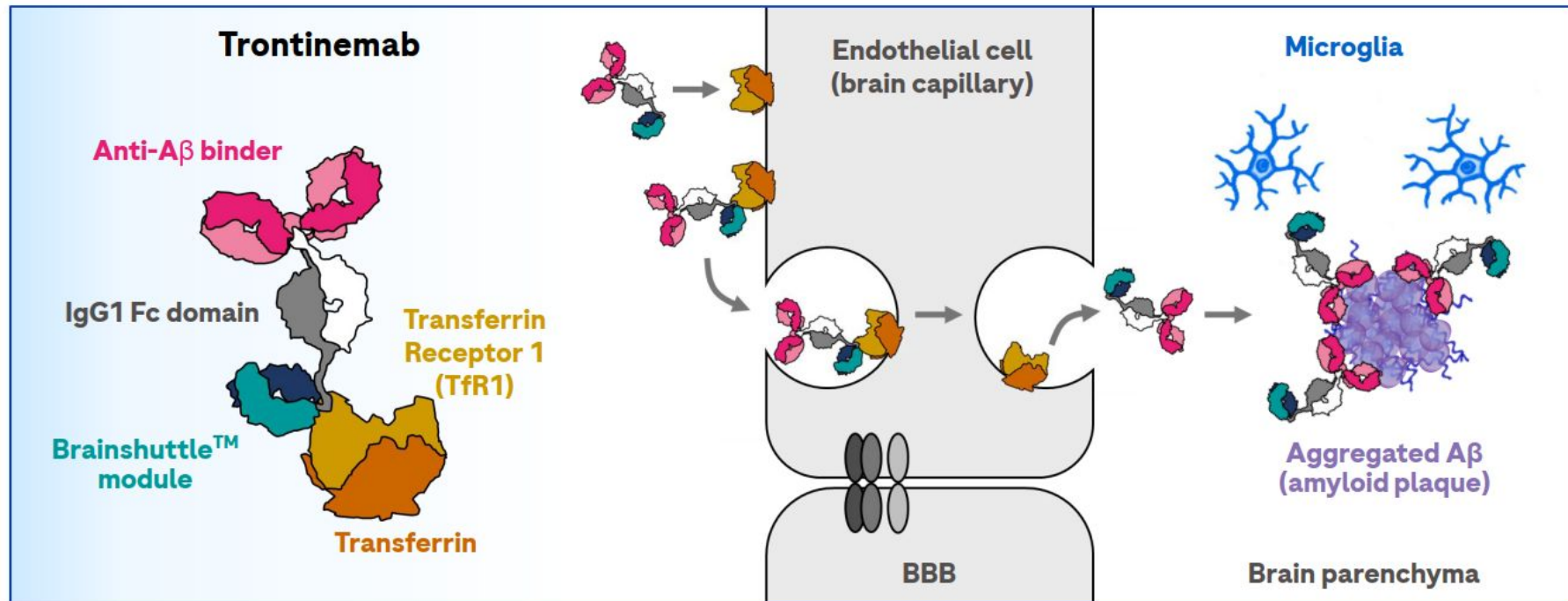


Convenience

- Weniger häufiges Monitoring
- Einfache Verabreichung (Methode und Häufigkeit)⁴

¹Mahboob et al. Cells. 2024;12;13(18):1527; ²Suzuki et al. Chem. Pharm. Bull. 2024; 72, 602-609; ³Hempel et al. Brain. 2023 Nov 2;146(11):4414-4424 ⁴Zhang et al. Sig Transduct Target Ther. 2024; 9, 211 AD=Alzheimer's Disease, A β =Amyloid Beta, ARIA-E/H=Amyloid-related imaging abnormalities-Edema/Haemosiderin

Aktiver Transport von Trontinemab durch die BBB



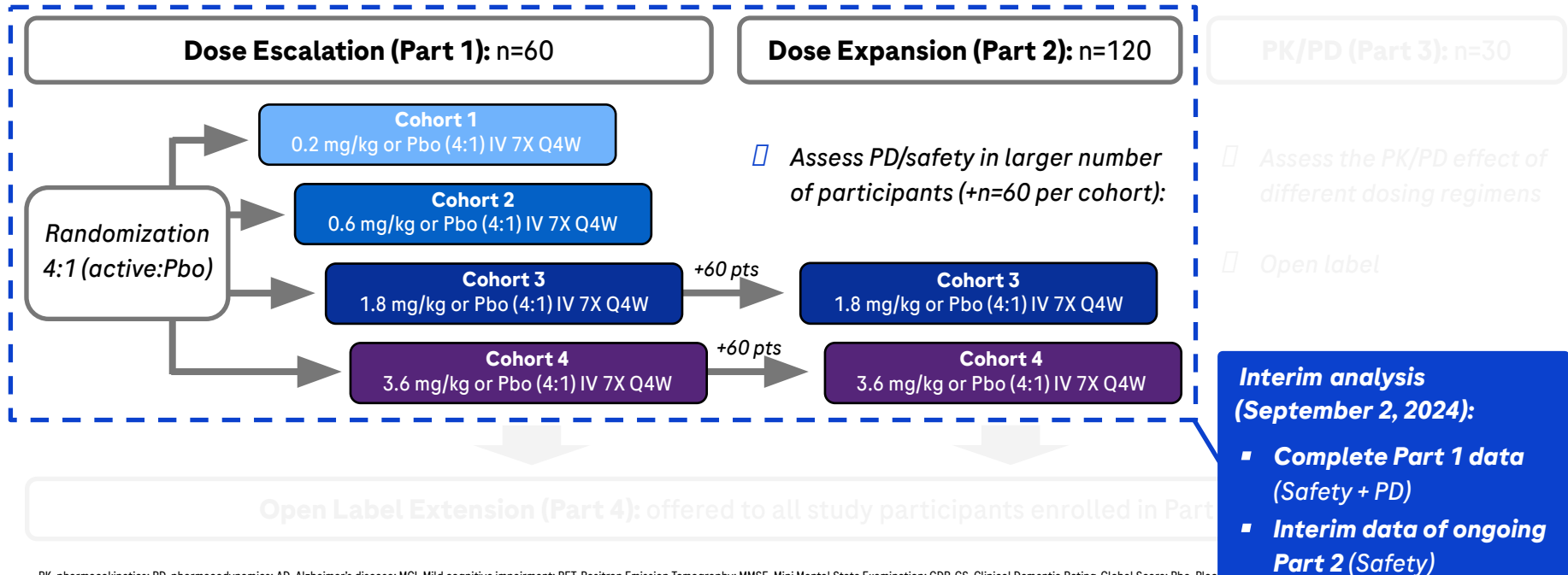
Trontinemab crosses the BBB via TfR1-mediated transcytosis at the capillary level



Brainshuttle™ AD Studiendesign

Phase Ib/Ila Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, PK und PD von Trontinemab

□ **Study Population:** MCI due to AD or mild-to-moderate AD¹; amyloid PET: >50 CL; MMSE: 18–28; CDR-GS: 0.5–2





Neuste Interim Daten zeigen weiterhin niedrige ARIA-Inzidenz mit Trontinemab

	Completed ¹				Not yet completed (interim data) ¹	
	PART 1 (n=60)				PART 2 (n=95)	
Total number of participants with event (%)	Cohort 1 0.2 mg/kg or Pbo (n = 14)	Cohort 2 0.6 mg/kg or Pbo (n = 14)	Cohort 3 1.8 mg/kg or Pbo (n = 16)	Cohort 4 3.6 mg/kg or Pbo (n = 16)	Cohort 3 1.8 mg/kg or Pbo (n = 60)	Cohort 4 3.6 mg/kg or Pbo (n = 35)
ARIA-E ²	0	0	1 (6.3%)	0	2 (3.3%)	0
ARIA-H	0	0	1 (6.3%)	0	4 (6.7%)	2 (5.7%)
Microhemorrhage	0	0	0	0	2 (3.3%)	2 (5.7%)
Superficial siderosis	0	0	1 (6.3%)	0	2 (3.3%)	0
Concurrent ARIA-E + ARIA-H	0	0	0	0	0	0

ARIA-E, Amyloid-Related Imaging Abnormalities-Edema/Effusion. ARIA-H, Amyloid-Related Imaging Abnormalities-Microhemorrhages and Hemosiderin deposition. Radiologic ARIA-E severity according to 5-point grading scale (Bracoud et al., *Alzheimers Dementia* (2017)).

¹ Blinded safety data by dosing cohorts (data snapshot: September 2, 2024). The study remains ongoing and blinded to individual treatment assignments (randomization active to placebo 4:1 in both Part 1 and 2). Participants receiving trontinemab and placebo in a respective dose cohort are presented together by dosing cohort to avoid unblinding. Please note the shorter mean follow-up time in participants enrolled in ongoing Part 2 compared to participants enrolled in completed Part 1: at snapshot date, participants in cohort 3 Part 2 had received a mean (SD) number of 5.4 (1.6) doses, whereas participants in cohort 4 Part 2 had received a mean number of 2.9 (1.6) doses.

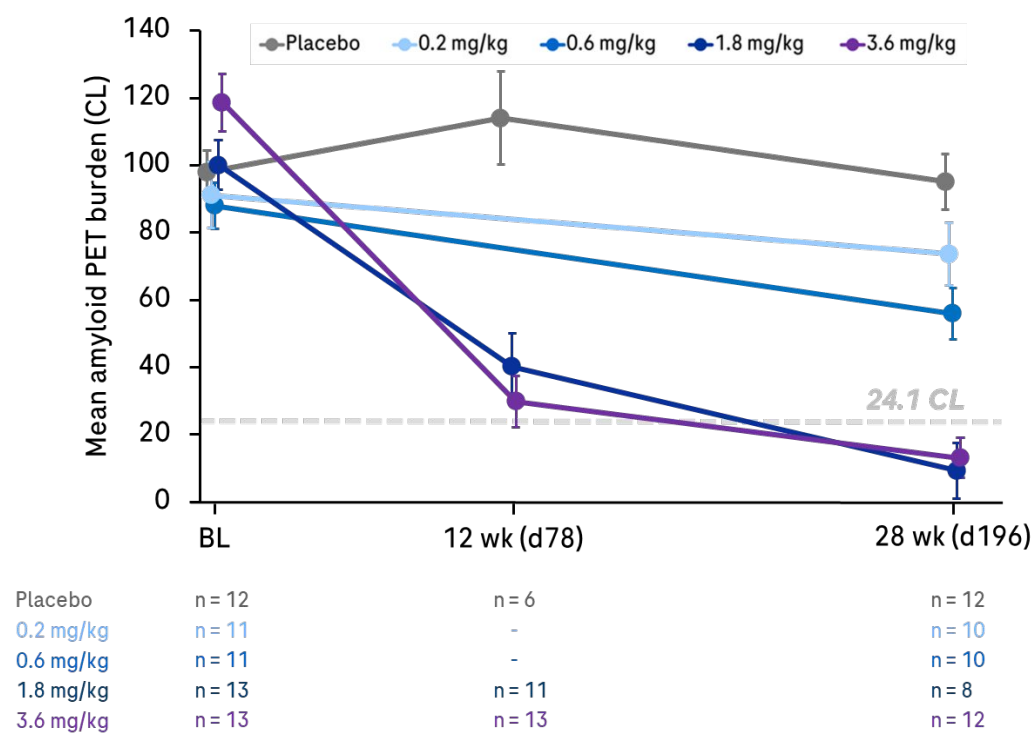
² One participant in cohort 3 Part 1 developed two episodes of ARIA-E: first, on routine Day 22 MRI scan, radiographically mild, temporally associated with mildly impaired attention over approximately one week, complete radiographic resolution within 4 weeks; second, on routine on Day 281 MRI, radiographically mild+, asymptomatic, complete radiographic resolution within 8 weeks. In cohort 3 Part 2, one participant developed a mild+ asymptomatic ARIA-E on routine Day 22 MRI, another participant developed a mild ARIA-E on routine Day 78 MRI. Both ARIA-E events in Part 2 resolved within 4 weeks.

Referenzen: Kulic L et al., CTAD 2024



Amyloid PET in Part 1

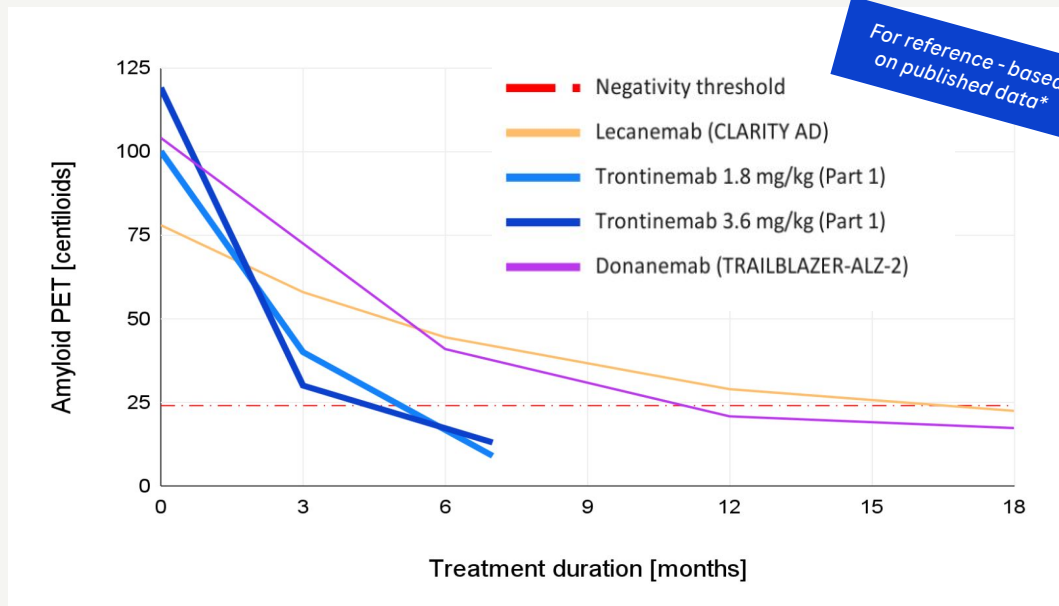
Die Mehrheit der Studienteilnehmer mit 3.6 mg/kg Trontinemab sind nach 28 Wochen Amyloid-negativ



Visit	Mean amyloid value in CL at visit (% amyloid negative (<24.1 CL))				
	Pbo	0.2 mg/kg	0.6 mg/kg	1.8 mg/kg	3.6 mg/kg
BL	98 CL (0%)	91 CL (0%)	88 CL (0%)	100 CL (0%)	119 CL (0%)
Week 12	114 CL (0%)	-	-	40 CL (36%)	30 CL (46%)
Week 28	95 CL (0%)	74 CL (0%)	56 CL (10%)	9 CL (75%)	13 CL (67%)



Trontinemab in der Alzheimer-Krankheit mit Best-in-Class Potential



- Trontinemab überquert die Blut-Hirn-Schranke und entfernt A β schnell
- Amyloid-Clearance geht einher mit einer Reduktion wichtiger weiterer Biomarker
- Anhaltend niedrige ARIA-Inzidenz und günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil
- Weitere Daten aus Phase II (verfügbar H1 2025) werden potentiell Phase III Programm informieren

Lecanemab CLARITY AD: van Dyck et al. N Engl J Med 2023; 388:9-21; Donanemab TRAILBLAZER-ALZ-2: Sims et al. JAMA. 2023;330(6):512-527; Trontinemab: Kulic et al, CTAD 2024

AD=Alzheimer's disease; PET=Positron Emission Tomography; mAb=Monoclonal antibody; A β =Amyloid Beta

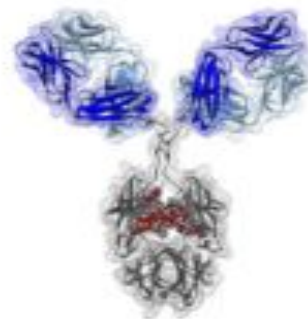
*For illustrative purposes - not based on head-to-head data, values from different trials



Prasinezumab in der Parkinson-Krankheit (PD)

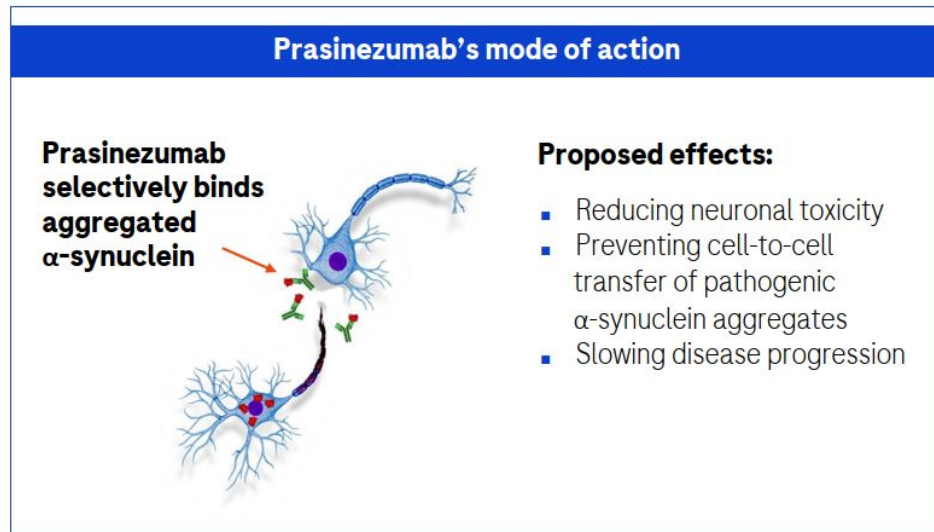
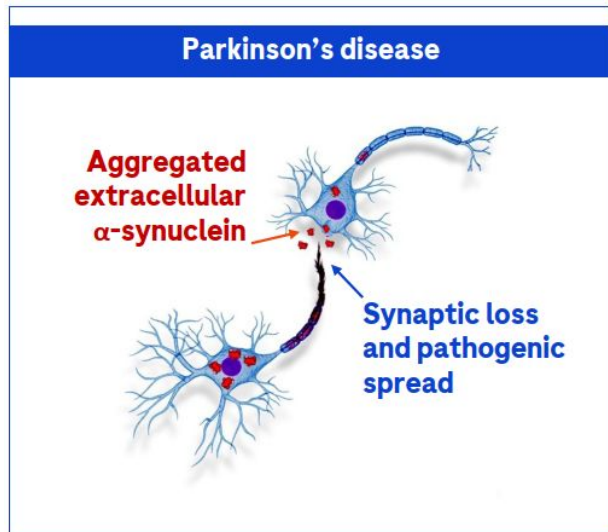
Molekül Zusammenfassung

Molekül Übersicht	
RG-Nr.	RG7935
Molekülart & Verabreichung	Humanisierter monoklonaler Antikörper der selektiv an aggregierte Formen von α -Synuclein, IgG1, intravenös verabreicht
Vorgeschlagener Wirkmechanismus	Prasinezumab bindet neurotoxisches aggregiertes α -Synuclein und hemmt so die Neuron-zu-Neuron Ausbreitung pathogener Formen von α -Synuclein und fördert die Beseitigung durch Mikroglia, um möglicherweise Neuronen zu schützen und den Krankheitsverlauf zu verlangsamen.
Entwicklungs- phase	Phase II
Kollaboration	Prothena Biosciences Inc.
Weitere Infos	Aktuelle Behandlungsmöglichkeiten für die Parkinson-Krankheit können die zugrunde liegende Neurodegeneration nicht verlangsamen oder aufhalten.



α -Synuclein genetisch und neuropathologisch als kritisches Ziel bei der Parkinson-Krankheit identifiziert

- Genomweite Assoziationsstudien haben gezeigt, dass PD mit autosomal-dominanten Punktmutationen im SNCA-Gen assoziiert ist, das für α -Synuclein kodiert.
- Umfangreiche experimentelle Laborarbeiten an Zell- und Tiermodellen haben gezeigt, dass α -Synuclein-Aggregate sowohl direkt neurotoxisch sein als auch Neuroinflammation auslösen können.



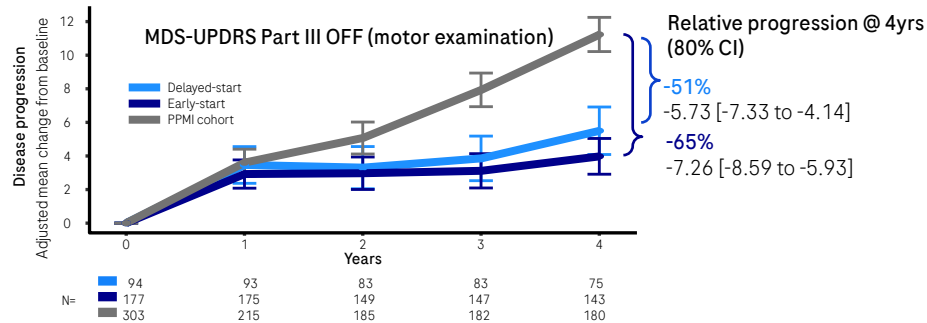
α -syn, α -synuclein; mAb, monoclonal antibody; PD, Parkinson's disease.

Referenzen: Stefanis L. Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2:a009399; Breydo L, et al. Biochim Biophys Acta 2012;1822:261-85; Tran HT, et al. Cell Rep 2014;7:2054-65.



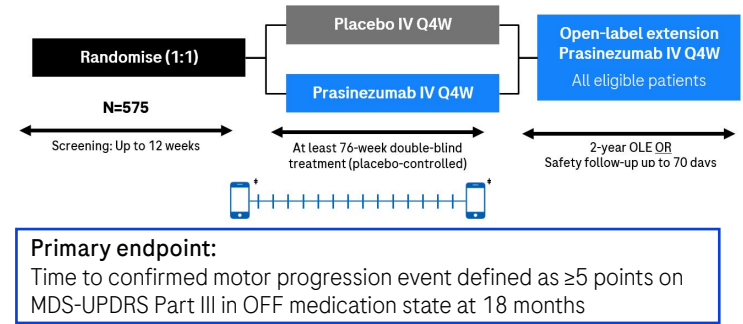
Prasinezumab-Entwicklungsprogramm

Ph II (PASADENA): Prasinezumab-behandelte Personen zeigen ein langsames Voranschreiten vs PPMI-angepassten Vergleichsgruppe³



- Phase II PASADENA Studie bei frühem PD erreichte 2021 den primären Endpunkt MDS UPDRS total score nach 52 Wochen nicht, zeigte jedoch einen verringerten klinischen Rückgang der motorischen Kernsymptome (MDS UPDRS Teil III)
- PASADENA OLE 4-Jahres-Daten im Vergleich zu einem konstruierten RWD PPMI Kohorten-Arm zeigte eine vergleichsweise nur leichte Progression der Motorsymptome (MDS UPDRS Teil III OFF state, ON state and MDS UPDRS Teil II (Fortschreiten der Patienten-berichteten motorischen Erfahrungen im täglichen Leben))

Ph IIb (PADOVA) Resultate in Q4 2024 erwartet²



- Ein Time-to-Event-Design verwendet, um Einfluss von Prasinezumab auf ein relevantes motorisches Fortschreiten zu messen und Einfluss der symptomatischen Medikation zu mindern
- PADOVA schloss 586 Pat. mit frühem PD ein, mit 74.4% davon auf stabiler L-DOPA- und 25.6% auf MAO-Bi-Basistherapie

Forschung & Entwicklung in der Immunologie



Immunologie Pipeline

	Phase I	
	RG6341	undisclosed Asthma
	RG6287	undisclosed immunology
	RG6382	CD19 x CD3 SLE
	RG7828	mosunetuzumab SLE
	RG6418	selnoflast Asthma
	RG6421	TMEM16A potentiator Muco-obstructive respiratory disease
	RG6315	undisclosed Systemic sclerosis
	RG6377	undisclosed IBD
	CHU	Anti-HLA-DQ2.5 x gluten peptides Celiac disease
	CHU	RAY121 (anti-C1s recycling Ab) Immunology

	Phase II	
	RG6341	undisclosed Chronic cough
	RG6536	vixarelimab IPF/SSc-ILD
	RG6536	vixarelimab IBD

-  Immunological kidney diseases
-  Respiratory & allergy
-  Gastroenterology
-  Others/undisclosed

 Small molecule
 Antibody

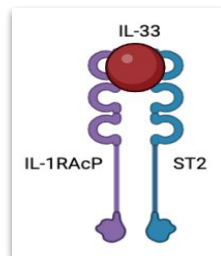
 Locked nucleic acid / antisense
 Bispecifics

	Phase III	
	RG7159	obinutuzumab Lupus nephritis
	RG7159	obinutuzumab Membranous nephropathy
	RG7159	obinutuzumab SLE
	RG7159	obinutuzumab Childhood onset INS
	RG6149	astegolimab COPD
	RG6299	ASO Factor B IgAN
	RG6631	Anti-TL1A Ulcerative colitis
	RG6631	Anti-TL1A Crohn's disease

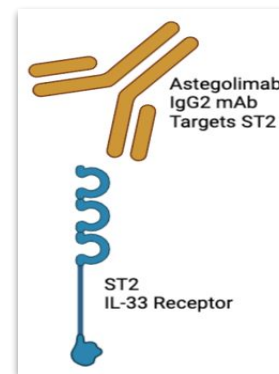
Astegolimab in der COPD

Molekül Zusammenfassung

Molekül Übersicht	
RG-Nr.	RG6149
Molekülart & Verabreichung	Vollständig humaner monoklonaler Antikörper gegen ST2 Rezeptor, IgG2, subkutan verabreicht
Vorgeschlagener Wirkmechanismus	ST2 ist der Rezeptor für das Alarmin IL-33, welcher auf mehreren Zelltypen exprimiert wird. Astegolimab bindet sowohl den löslichen ST2 (sST2) als auch den membrangebundenen ST2-Rezeptor mit gleicher Affinität. Blockierung des IL-33 Signalwegs könnte sich auf die Remodellierung der Atemwege bei Patienten mit häufigen COPD-Exazerbationen auswirken
Entwicklungsphase	Phasen II - III
Kollaboration	Amgen



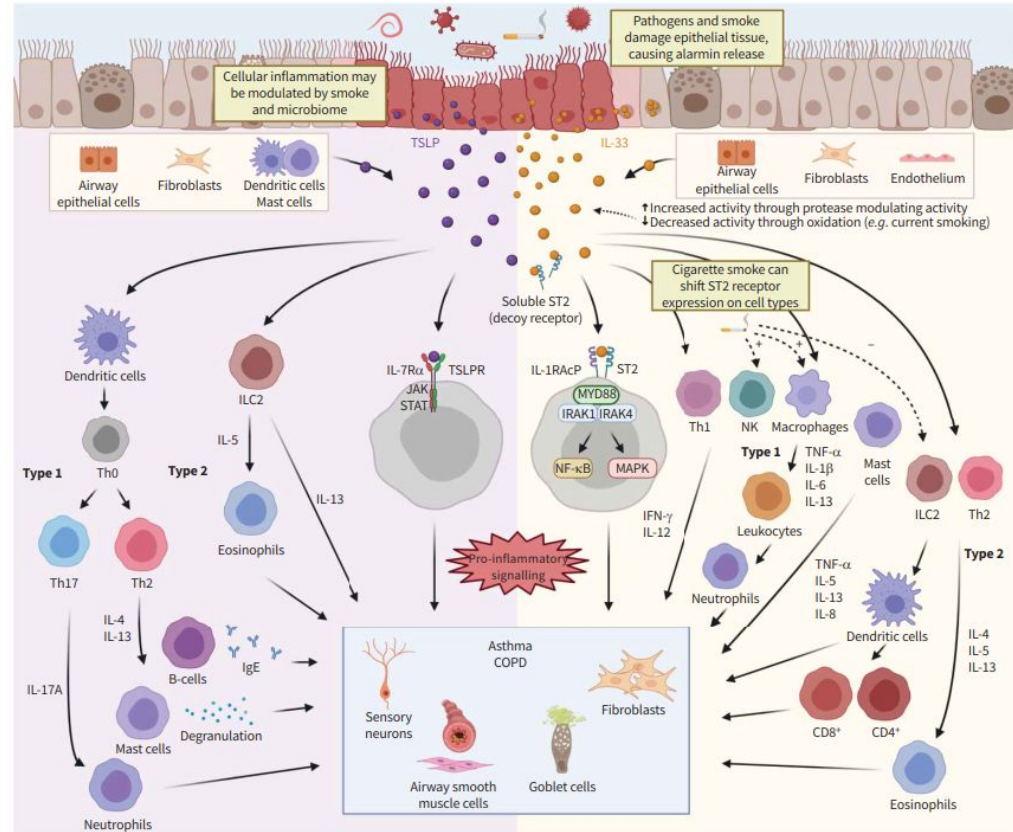
IL-33 binding the ST2 and IL-1RAcP heterodimer



Astegolimab targeting ST2

Rationale für Astegolimab in COPD

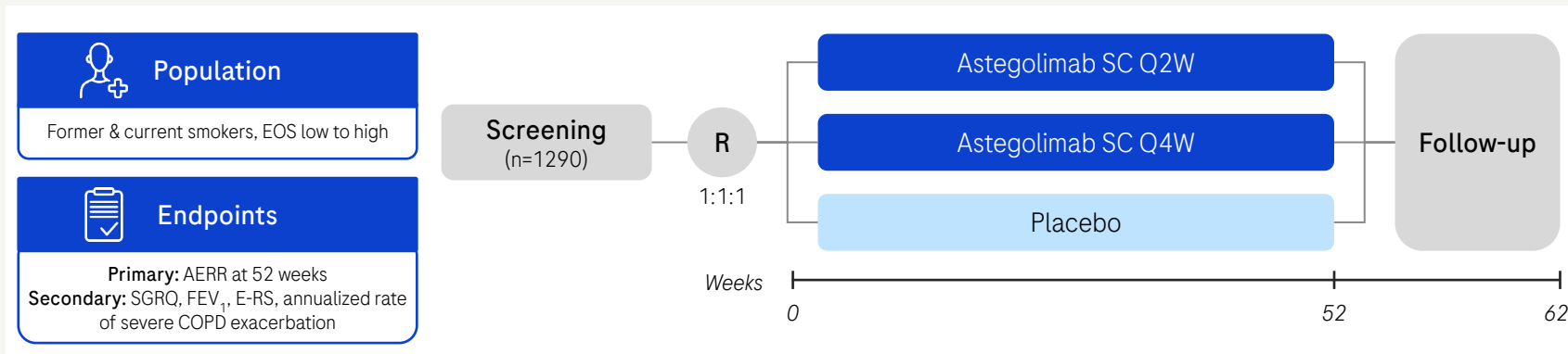
- Als Reaktion auf einen Insult des Atemwegsepithel werden die Alarmine IL-33 und TSLP von geschädigten Epithelzellen freigesetzt
- IL-33 fördert Entzündungen durch Bindung an seinen Rezeptor ST2, der unter anderem auf Neutrophilen, Eosinophilen, Makrophagen, Basophilen und Mastzellen vorhanden ist, wodurch Zytokine produziert und freigesetzt werden
- Die entzündlichen Signalwege von IL-33 und TSLP führen letztendlich zu Veränderungen der nicht-immunen Bestandteile der Lungen-Mikroumgebung, wie z.B. der Kontraktion/Hyperreaktivität der glatten Muskulatur (beide), der Schleimproduktion der Becherzellen (beide), der Aktivierung der Fibroblasten (IL-33) und der sensorischen Neuronen (TSLP). Dies trägt zu den klinischen Symptomen und Merkmalen von COPD bei





Astegolimab pivotales Studienprogramm

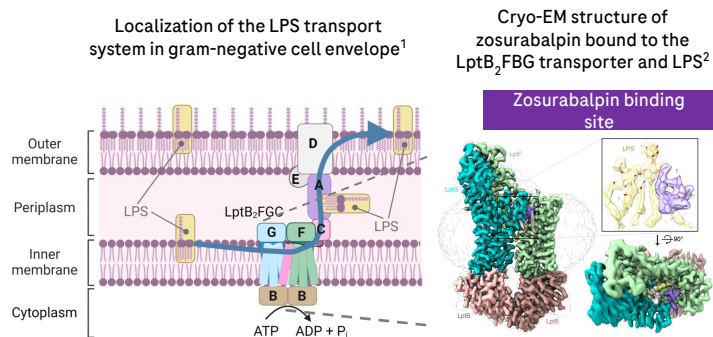
PIIb (ALIENTO) & Ph III (ARNASA) trial design



- Pivotal study program includes a high-powered Ph IIb (ALIENTO) and a Ph III (ARNASA); results are expected for 2025
- Primary endpoint: Change in AER at Week 52; Secondary endpoints focus on disease state (e.g., change in FEV₁ / SGRQ)
- Broad patient population includes former and current smokers as well as EOS low and EOS high patients
- OLE for ALIENTO and ARNASA have already been initiated

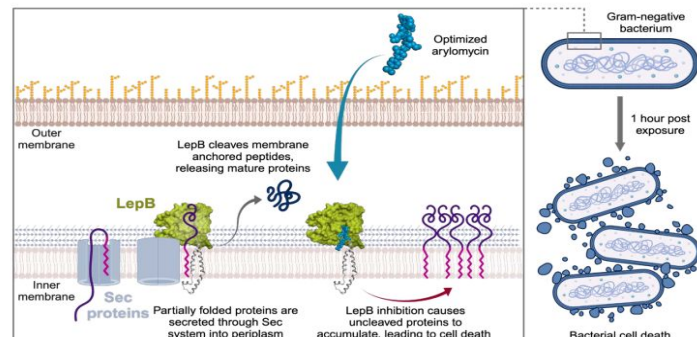
Zosurabalpin und RG6436 (LepBi) als erste neue Klassen von Antibiotika gegen gramnegative Bakterien seit 50 Jahren

Zosurabalpin (Makrozyklisches Peptid)



- Zosurabalpin blockiert den Transport von Lipopolysaccharid (LPS) durch Hemmung des LptB2FG-Komplexes
- Dieser neuartige Wirkmechanismus verhindert, dass *Carbapenem-resistente Acinetobacter baumannii* (CRAB) ihre schützende Membran korrekt aufbauen
- Derzeit in Ph I Entwicklung

LepB Inhibitor (Makrozyklisches Lipopeptid)

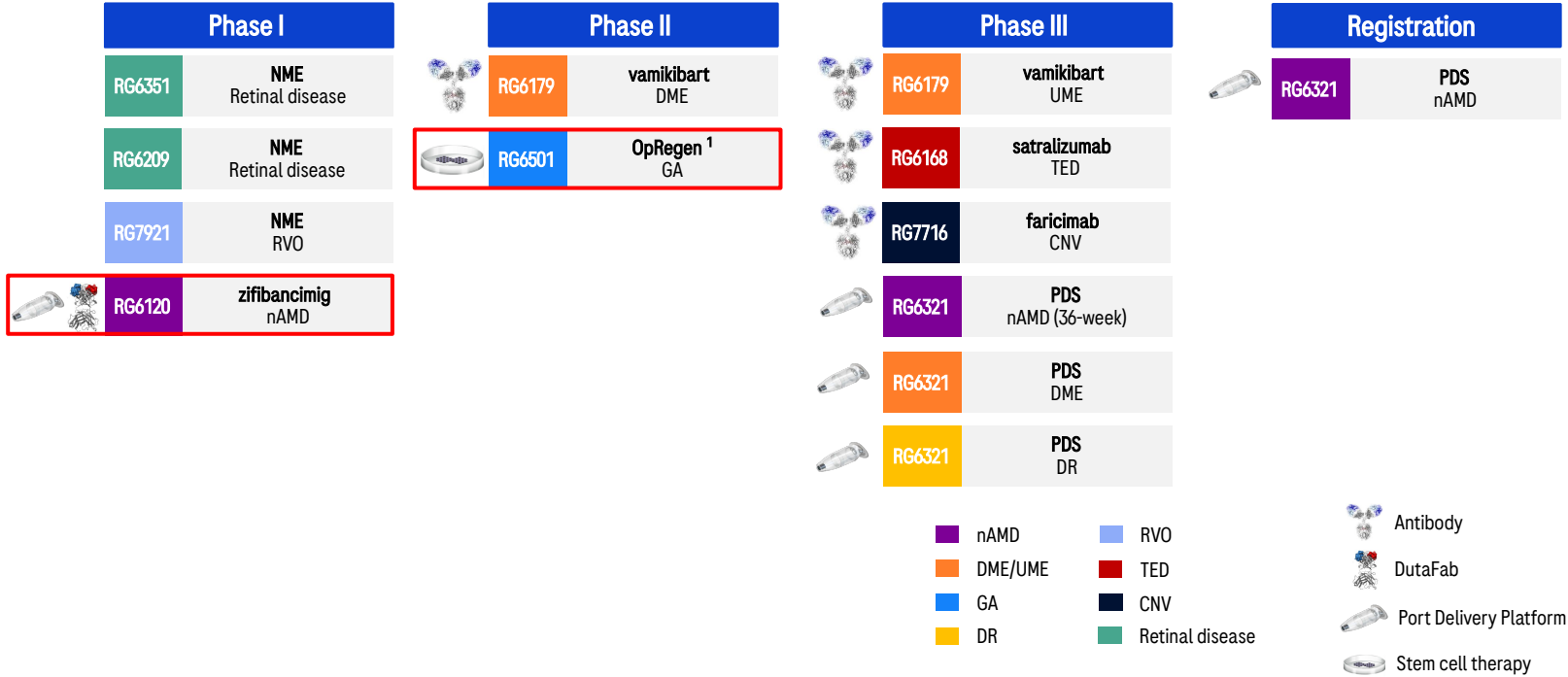


- RG6436 hemmt die bakterielle Typ-1-Signalpeptidase LepB, eine essentielle membrangebundene Protease, die Prä-Proteine nach ihrer Translokation über die Zytoplasmamembran spaltet
- *In vitro* Wirksamkeit gegen *Carbapenem*-resistente Enterobacterales (CRE) und *Pseudomonas aeruginosa*
- Derzeit in Ph I Entwicklung

Forschung & Entwicklung in der Ophthalmologie



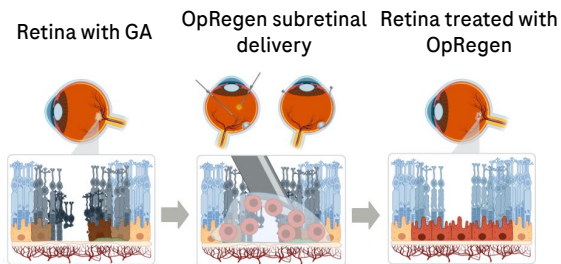
Ophthalmologie Pipeline



1. In collaboration with Lineage Cell Therapeutics (LCTX); NME=new molecular entity; RVO=retinal vein occlusion; nAMD=neovascular age-related macular degeneration; DME=diabetic macular edema; GA=geographic atrophy; UME=uveitic macular edema; TED=thyroid eye disease; CNV=myopic choroidal neovascularization; DR=diabetic retinopathy; DutaFab=dual targeting fragment antigen-binding; PDS=Port delivery system with ranibizumab

OpRegen in GA mit dem Ziel der Wiederherstellung des retinalen Pigmentepithels (RPE)

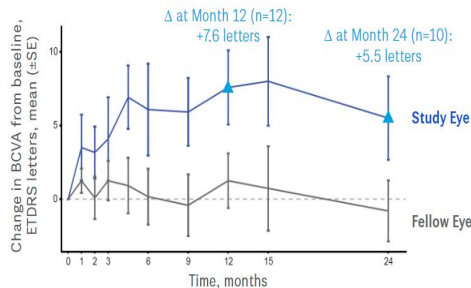
Potenzial, den Verlust des RPE bei GA auszugleichen



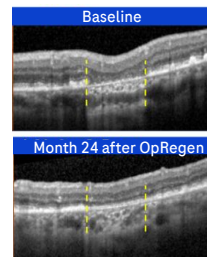
- OpRegen ist eine Suspension aus menschlichen allogenen RPE-Zellen, die als Einzelinjektionen in den subretinalen Bereich der GA-Läsion verabreicht wird
- Ph IIa derzeit im Gange

Ph I/IIa Daten: Verbesserung der visuellen Funktion und der retinalen Struktur bis 24 Monate nach Verabreichung¹⁻²

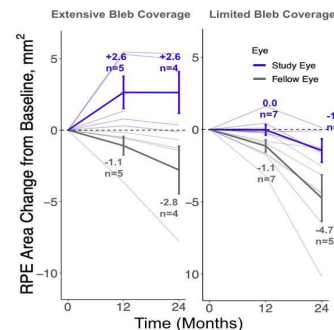
Cohort 4 (n=12) Patients with impaired vision (BCVA $\geq$ 20/250 and $\leq$ 20/64)¹



Case 14²



RPE layer quantification¹

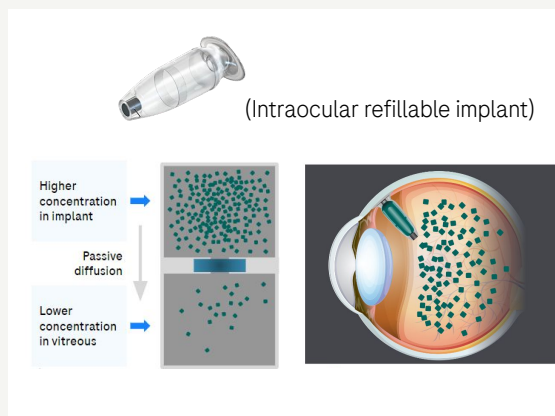


- BCVA-Verbesserungen in Patienten der Kohorte 4 (mit eingeschränktem Sehvermögen) gemessen im Monat 12 sind im Monat 24 weiterhin vorhanden
- Vorläufige Hinweise auf Erhaltung der strukturellen Verbesserung, die 24 Monate nach der OpRegen-Verabreichung anhält
- Bei verlängerter Nachverfolgung zeigt OpRegen weiterhin ein akzeptables Sicherheitsprofil

Innovation auf der Port Delivery Platform über Ranibizumab hinaus

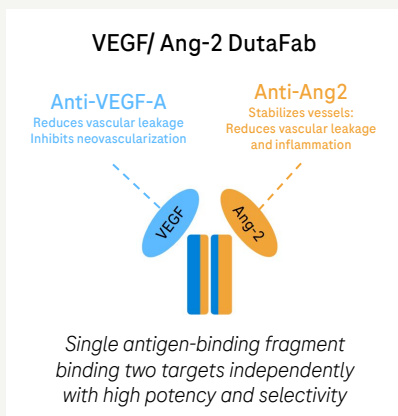
Zifibancimig in nAMD: Kombinierte Vorteile der dualen VEGF/Ang-2-Inhibition und kontinuierliche Wirkstoffabgabe

Port Delivery Platform (PDP)



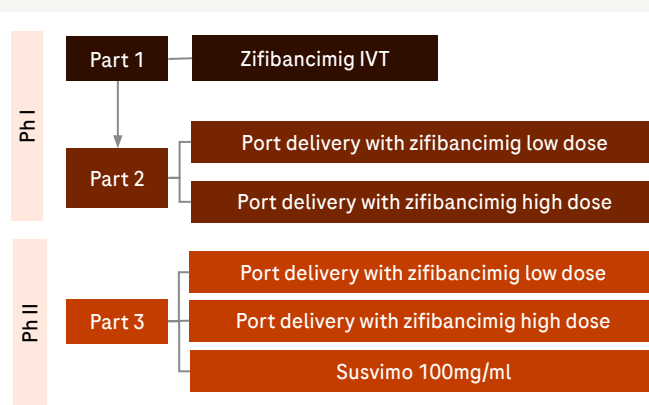
- PDP ist für kontinuierliche Abgabe maßgeschneiderte Wirkstoffe durch passive Diffusion konzipiert
- Assets in Entwicklung mit PDP: 3 DutaFab Moleküle (einschließlich Zifibancimig) und 2 weitere in der Präklinik

Zifibancimig



- Zifibancimig wurde spezifisch für die PDP entwickelt
- Potential für nachhaltige vaskuläre Stabilität und verbesserte visuelle Ergebnisse bei weniger Nachfüllungen
- PhI/II (BURGUNDY, Part 2 and Part 3) Studie in nAMD läuft, Daten werden 2026 erwartet

PhI/II (BURGUNDY) Studiendesign

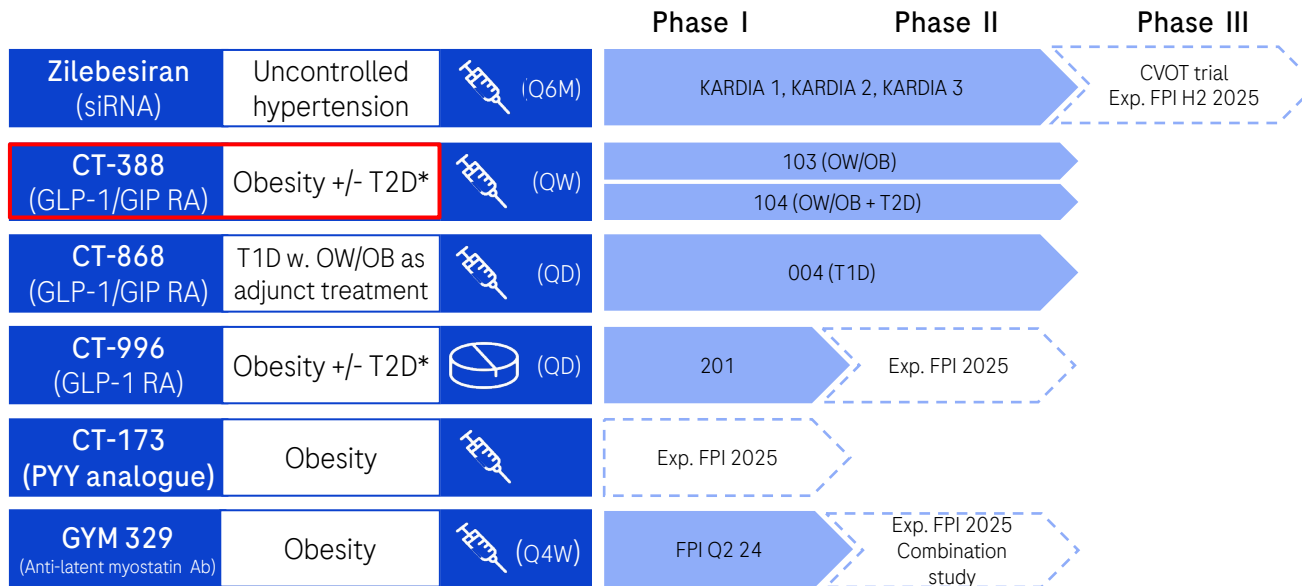


Forschung & Entwicklung in der CVRM (Kardiovaskuläre, renale und metabolische Erkrankungen)



CVRM Pipeline

Development program

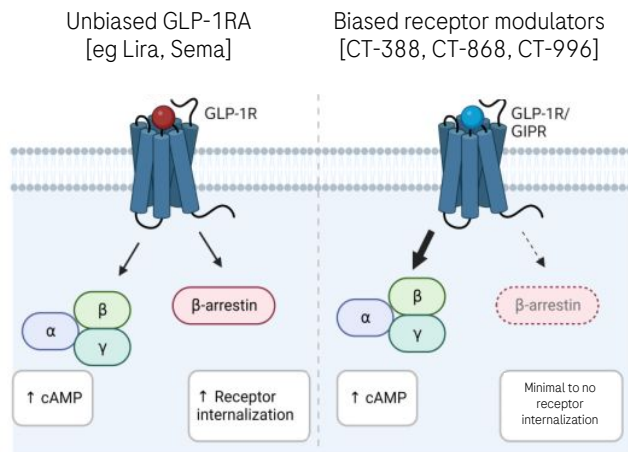


GLP-1=glucagon-like peptide-1; GIP=glucose-dependent insulintropic polypeptide; RA=receptor agonist; T2D=type-2 diabetes; T1D=type-1 diabetes; QW=once weekly; QD=once daily; OW=overweight; OB=obese; CVOT=CV outcomes trial; *Patients with obesity or overweight with at least one weight-related comorbidity including type 2 diabetes

CT-388 in Entwicklung bei Übergewicht/Adipositas +/- T2D

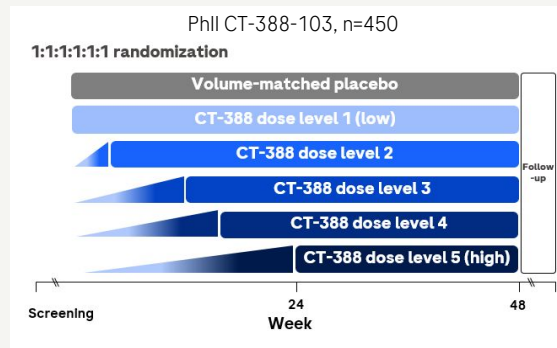
Ergebnisse der Ph I zur Gewichtsreduktion zeigen Potential für Best-in-Class auf

CT-388, CT-996 und CT-868 sind biased Agonisten



- G-Protein-biased mit starker cAMP-Potenz und minimaler bis keiner β -Arrestin-Rekrutierung führte in Tiermodellen zu einer stärkeren und nachhaltigeren Senkung des Blutzuckerspiegels und Gewichtsverlust¹⁻⁵

PhII CT-388-103 Studie läuft



- PhI Kohorte, die innerhalb 8 Woche auf 22 mg CT-388 auftitriert wurde, erreichte nach 12 Wochen 12.4% und nach 24 Wochen 18,9% Gewichtsverlust⁶
- Verträglichkeitsprofil konsistent mit anderen Inkretinen im frühen Entwicklungsstadium⁶
- PhII Dosisfindungsstudie im Gange, FPI Q3 2024

Doing now what patients need next