

Kampf dem Krebs

Die Onkologie ist der größte und der am schnellsten wachsende Forschungsbereich im Gesundheitssektor. Wer als Investor auf diesen Trend setzen will, sollte Aktien wie Roche, Bristol-Myers Squibb, Merck & Co, Celgene, Novartis sowie eine Reihe aufstrebender Small und Mid Caps genauer unter die Lupe nehmen.

► Mehr als 330.000 Menschen in Österreich leben mit einer Krebsdiagnose und jährlich kommen knapp 40.000 Neuerkrankungen dazu, rund 5.000 mehr als vor 20 Jahren. Der Grund für die Zunahme liegt zum einen in der demografischen Alterung und zum anderen in der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung. Denn die Wahrscheinlichkeit, an Krebs zu erkranken, nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Die Diagnose Krebs galt vor Jahren für viele Menschen als kaum reversierbares Todesurteil. In den 1980er-Jahren überlebte bloß einer von vier Patienten zehn Jahre die Krankheit, heute sind es zwei von vier und innerhalb der nächsten zwanzig Jahre besteht die Hoffnung, die Relation auf drei von vier Patienten zu verbessern. Denn die neuen Forschungsansätze der Medizin zielen darauf ab, diese komplexe heimtückische Krankheit eines Tages von einer tödlichen zumindest in eine chronische zu transformieren. Aufbauend auf den Fortschritten in der molekularbiologischen Forschung stehen heute zielgerichtete Therapien im Fokus, die direkt an den zellulären Signalwegen ansetzen, sowie Immuntherapien, die das menschliche Immunsystem zur Krebsbekämpfung nutzen. Die Onkologie ist der größte und der am schnellsten wachsende Forschungsbereich im Gesundheitssektor. Mit Aktien von Roche, Celgene, Bristol-Myers Squibb, Merck & Co oder Novartis ist man ebenso dabei wie mit Incyte, Tesaro, Kite Pharma oder Juno Therapeutics.

Klassische Verfahren wie Strahlen- oder Chemotherapie verlieren mit zunehmender Behandlungsdauer wegen der Bildung von Tumorresistenzen teilweise ihre Wirksamkeit. Zudem ziehen sie auch gesundes Gewebe in Mitleidenschaft und verursachen meist erhebliche Nebenwirkungen. Die medizinische Forschung fokussiert deshalb

forciert auf Therapien, die auf molekulare Eigenschaften der Krebszellen abzielen, die nur diesen, nicht aber den gesunden Zellen eigen sind – in der Hoffnung, die Krebszellen wirkungsvoll aufhalten zu können und die Nebenwirkungen zu reduzieren.

Personalisiert

Zielgerichtete Krebstherapien setzen direkt an den molekularen Schaltstellen von Krebszellen an, um unter anderem deren Wachstum zu hemmen oder deren Nährstoffversorgung zu unterbinden. Zum Beispiel inhibieren sogenannte Tyrosinkinase- oder Signalreduktionshemmer gezielt das unkontrollierte Zellwachstum von Tumorzellen. Monoklonale Antikörper können wiederum Wachstumsrezeptoren auf der Zelloberfläche blockieren und Krebszellen gleichzeitig für das körpereigene Immunsystem markieren. Angiogenese-Inhibitoren zielen auf eine Hemmung der Gefäßneubildung im Tumor ab, der dadurch mangels Nährstoffen ausgehungert wird und stirbt. Proteasom-Hemmer bewirken, dass die Krebszellen am eigenen Abfall

zugrunde gehen. Auch Reparaturmechanismen für DNA-Schäden sind das Ziel neuer Therapien – wie etwa die sogenannten PARP-Hemmer (Poly-ADP-Ripose-Polymerase), die ebenfalls einen programmierten Zelltod herbeiführen.

Als Quantensprung in der Krebstherapie gilt die Immuntherapie, die das menschliche Immunsystem nutzt, um Krebs zu bekämpfen. Dabei kommen sogenannte Checkpoint-Inhibitoren zum Einsatz. Tumorzellen nutzen Proteine wie CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) oder PD-1 (programmed cell death), um das Immunsystem in seiner Funktion zu unterdrücken und ihr eigenes Überleben zu sichern. Mithilfe von Checkpoint-Inhibitoren kann die Verteidigungslinie von Tumorzellen außer Kraft gesetzt und T-Zellen aktiviert werden, die die direkte Zerstörung von Krebszellen bewirken. „Aktuelle Therapie-Eckpfeiler der Krebsimmuntherapie sind Checkpoint-Inhibitoren gegen PD-1 beziehungsweise PD-L1“, erklärt Mario Liniemeier, Molekularbiologe und Geschäftsführer des Healthcare-Investmentberaters

Ausgewählte Healthcare-Aktien in der Krebstherapie

Titel	ISIN	Kurs in €	Markt- kapita- lisierung in Mio. €	Gewinn	KGV	Divi- dende	Divi- denden- rendite
				je Aktie in €	2017e	2017e	je Aktie in €
Roche	CH0012032048	239,48	207.175	14,42	16,66	8,02	3,33
Novartis	CH0012005267	69,07	164.425	4,31	16,0	2,65	3,83
Bristol-Myers Squibb	US1101221083	49,77	83.290	2,63	18,9	1,53	3,08
Merck & Co	US58933Y1055	58,98	162.205	3,59	16,4	1,76	2,98
AstraZeneca	GB0009895292	56,45	70.758	3,49	16,0	2,59	4,63
Celgene	US1510201049	117,20	91.327	6,79	17,2	0,00	0,00
Amgen	US0311621009	152,19	112.041	11,62	13,1	4,29	2,81
Tesaro	US8815691071	137,96	7.429	0,00	0,0	0,00	0,00
Juno Therapeutics	US48205A1097	22,61	2.399	-2,71	0,0	0,00	0,00
Incyte	US45337C1027	132,60	24.772	0,23	555,4	0,00	0,00
BB Biotech	CH0038389992	53,13	2.952	8,79	6,1	3,68	6,91

QUELLE: ONVISTA/DE PER 13. APRIL 2017

Medical Strategy. Zu diesen zählen die bereits zugelassenen Therapeutika Opdivo (Nivolumab), Keytruda (Pemprolizumab) und Tecentriq (Atezolizumab). Geforscht wird nun an weiteren Checkpoint-Inhibitoren wie OX40, TIM-3 oder LAG-3.

Ein weiterer neuer Ansatz ist der adoptive Zelltransfer: Bei der CAR-T-Technologie (CAR = Chimäre Antigen-Rezeptoren) werden aus dem Blut des Krebspatienten T-Zellen gewonnen, genetisch modifiziert und wieder reinfundiert. Bei der TCR-Technologie werden die gewonnenen T-Zellen mit einem modifizierten T-Zell-Rezeptor (TCR) anstelle eines chimären Antigen-Rezeptors ausgestattet.

Immuntherapien haben den Vorteil, dass sie besser verträglich sind als konventionelle Behandlungsoptionen wie Chemotherapie. „Zudem wird im Idealfall ein langfristiger Überlebensvorteil erreicht“, betont Linimeier. „Grund dafür ist das immunologische Gedächtnis, ähnlich wie bei einer Impfung.“ Deshalb geht der aktuelle Trend in der Krebsforschung in Richtung Kombination von Immuntherapien und anderen Mechanismen wie Chemotherapie oder gezielt wirkenden Substanzen. „Ziel ist, die Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren“, präzisiert Linimeier.

Die Onkologie ist das größte und am schnellsten wachsende Therapiegebiet in der Medizin. In den vergangenen fünf Jahren wurden laut QuintilesIMS, einem auf Healthcare spezialisierten Marktforschungsunternehmen, mehr als 70 neue onkologische Behandlungen für mehr als 20 Tumorarten lanciert. Dank der rezenten Erfolge in der Krebstherapie und beschleunigter Zulassungsverfahren entfällt bereits mehr als ein Viertel aller weltweit in spät-klinischer Phase entwickelten Wirkstoffe auf die Onkologie. Dabei geht es um knapp 600 Therapieansätze von mehr als 500 Unternehmen. Der Schwerpunkt liegt bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs, Brust-, Prostata-, Eierstock- und Darmkrebs. Das Analysehaus EvaluatePharma rechnet bis 2022 mit einer jährlichen Umsatzsteigerung von 12,5 Prozent auf rund 190 Milliarden US-Dollar, also einem doppelt so hohen Wachstum wie im Gesundheitssektor im Schnitt. Samuel Stursberg von Bellevue Asset Management erklärt warum: „Für klar differenzierte Medikamente wird es mit-

telfristig keinen Preisdruck von staatlicher oder privater Seite geben.“

Marktplayer

Vorreiter in der Entwicklung von Krebsmedikamenten ist Roche, die in den vergangenen 20 Jahren 14 neue Medikamente auf den Markt gebracht hat, darunter die Blockbuster MabThera/Rituxan (Rituximab) gegen maligne Lymphome, Avastin (Bevacizumab), einen VEGF-Angiogenesehemmer gegen Darmkrebs und nicht-kleinzelligen Lungenkrebs, oder Herceptin (Trastuzumab) zur Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs, die jeweils rund sieben Milliarden US-Dollar Jahresumsatz einspielen. Jüngstes Highlight war die Zulassung des Immuntherapeutikums Tecentriq (Atezolizumab) gegen Blasen- und Lungenkrebs. Mit zehn Wirkstoffkandidaten in der klinischen Entwicklung ist Roche ganz vorne dabei.

Ebenfalls eine führende Rolle in der Onkologie nimmt die Bristol-Myers Squibb (BMS) ein. Sie brachte mit Yervoy (Ipilimumab) das erste Immuntherapeutikum auf Basis des CTLA-4-Proteins gegen Hautkrebs 2011 auf den Markt. 2014 folgte mit Opdivo (Nivolumab) der erste Checkpoint-Inhibitor der Klasse PD-1 gegen fortgeschrittenes Melanom und kurz darauf gegen nicht-kleinzelligen Lungenkrebs (NSCLC). Opdivo ist inzwischen für eine Reihe weiterer solider Krebsarten zugelassen und wird für weitere Indikationen und Kombinationen geprüft. Nach Einschätzungen von EvaluatePharma dürfte dieses Immuntherapeutikum 2022 mit 14,6 Milliarden US-Dollar das umsatzstärkste Medikament sein. Ob die Prognose hält, ist fraglich, weil im Rahmen einer Phase-III-Studie Opdivo als Erstlinien-Monotherapie gegen nicht-kleinzelligen Lungenkrebs Mitte letzten Jahres den Endpunkt nicht erreicht hat.

Nahezu zeitgleich mit BMS brachte Merck & Co mit Keytruda (Pemprolizumab) ihren ersten PD-1-Wirkstoff auf den Markt, der zunächst für Hautkrebs, bald darauf für Lungenkrebs und inzwischen ebenfalls für mehrere solide Krebsarten zugelassen ist und für gut ein Dutzend weiterer Krebsarten erforscht wird.

Novartis hat mit dem Tausch ihrer Impfstoffsparte gegen die Onkologieaktivitäten von GlaxoSmithKline vor drei Jahren ihre

**Jetzt buchen,
am 22. Mai ist
es zu spät!**



Die Macht der Psyche

In der kommenden Ausgabe von **ÄRZTE EXKLUSIV** im Juni 2016 wird sich der Schwerpunkt auf die Themen Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie konzentrieren. Alle österreichischen Ärzte werden über neueste Erkenntnisse und wichtige Aspekte psychiatrischer, psychologischer und psychotherapeutischer Leistungen informiert. Im Rahmen der umfassenden Berichterstattung wird ein Serviceteil publiziert, der eine Liste mit Namen und Adressen empfehlenswerter Psychiater, Psychologen und Psychotherapeuten umfasst.

Machen auch Sie mit und nutzen Sie das redaktionelle Umfeld für die Bekanntmachung Ihrer Ordination bzw. Praxis.

Alle Unterlagen inklusive Bestellformular und Musterseite finden Sie auf www.aerzte-exklusiv.at zum Download. Für Ihre Rückfragen kontaktieren Sie bitte Mag. Manfred Kommar, Tel.: 01/961 1000-120, kommar@aezterverlag.at

Position deutlich gestärkt. Novartis reichte vor Kurzem den Zulassungsantrag für CTL019, ihre am weitesten entwickelte potenzielle CAR-T-Therapie zur Behandlung akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) vom B-Zelltyp bei Kindern und jungen Erwachsenen, ein. Zwölf weitere immuntherapeutische Kandidaten befinden sich in klinischer Entwicklung, darunter drei Immunmodulatoren, die auf die Checkpoint-Proteine PD-1, TIM-3 (T-Zell-Immunglobulin und Mucindomäne) sowie LAG-3 (Lymphozytenaktivierungen-3) abzielen. Diese Moleküle werden als Einzelpräparate und/oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen geprüft.

Celgene hat mit Revlimid (Lenalidomide), einem Immunmodulator zur Behandlung des multiplen Myeloms, einen Blockbuster, der nach Schätzungen von EvaluatePharma bis 2022 mit rund 13 Milliarden US-Dollar Umsatz zum dritt wichtigsten Medikament, nur knapp hinter Humira von AbbVie, aufrücken wird. Um rasch in der Immunonkologie Fuß fassen zu können, ist der Blutkrebspezialist eine Kooperation mit AstraZeneca für deren PD-L1-Checkpoint-Inhibitor Durvalumab eingegangen. Amgen



„Aktuelle Therapie-Eckpfeiler der Krebsimmuntherapie sind Checkpoint-Inhibitoren gegen PD-1 beziehungsweise der Ligand PD-L1.“

Mario Linimeier, Medical Strategy

arbeitet zudem an Biosimilars, also biologischen Nachahmerprodukten, für monoklonale Antikörper wie Rituximab oder Erbitux.

Tesaro hat mit Niraparib einen vielversprechenden PARP-Inhibitor in der Entwicklung für Patienten mit Brust- und Eierstockkrebs. Kite Pharma und Juno Therapeutics spielen eine führende Rolle in der CAR-T-Zelltherapie. „Die überwiegende Mehrheit der CAR-T-Wettbewerber verfolgt einen Therapieeinsatz, der auf patienteneigenen T-Zellen basiert“, berichtet Linimeier. Die Produktions- und Logistikkosten sind folglich sehr hoch. Cellectis entwickelt einen nicht-personalisierten Ansatz. „Dadurch könnten die Herstellungskosten signifikant gesenkt werden.“ Wichtige Player auf dem Gebiet der TCR-Therapie sind etwa Adapti-

mmune oder Medigene.

„Incyte ist bei IDO-Hemmern führend“, weiß Samuel Stursberg. Das Biotechunternehmen hat mit dem IDO1-Hemmer Epa-cadostat ein gefragtes Molekül zu bieten, das sowohl Merck & Co als auch BMS für eine Kombination mit ihren PD-1-Inhibitoren in diversen soliden Tumoren testen.

Fazit: Die Onkologie bietet Medizinern nicht nur fachlich, sondern auch als Geldanlage ein breites, spannendes Feld. Wer entsprechenden Risikoappetit hat, greift zu den vielversprechenden Mid und Small Caps. Wer keine allzu großen Risiken eingehen möchte, setzt auf die etablierten Blue Chips, die zudem verlässliche Dividenden ausschütten, oder wählt eine breite Streuung über Biotech- oder Healthcare-Fonds. **emb**