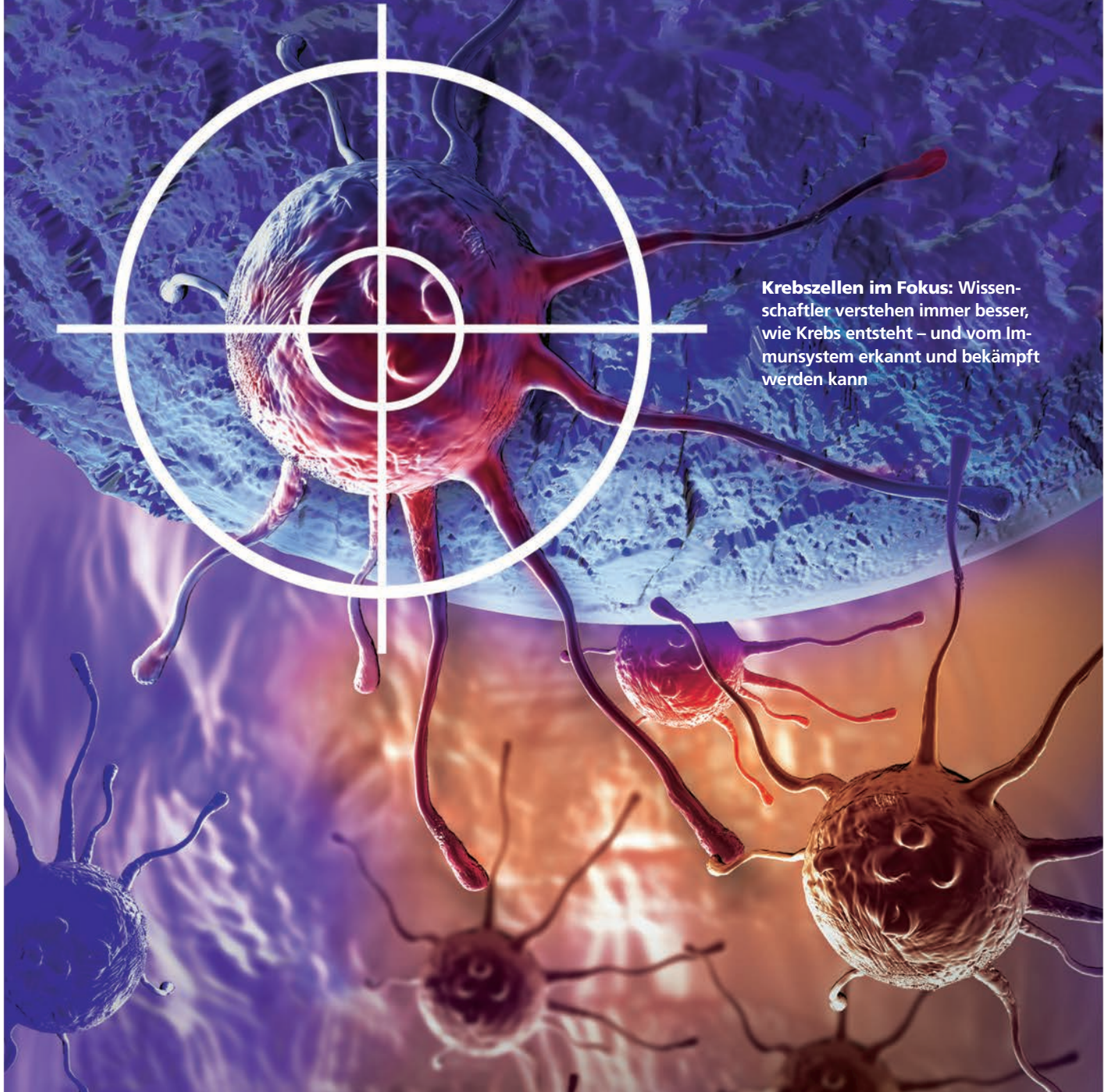


Biotechnologie

# Immun gegen Krebs

Neue Methoden revolutionieren die Krebsbehandlung. Besonders aussichtsreich und erfolgreich sind Immuntherapien, die Biotechs entwickeln – und Big Pharma braucht

**Krebszellen im Fokus:** Wissenschaftler verstehen immer besser, wie Krebs entsteht – und vom Immunsystem erkannt und bekämpft werden kann



**D**ie Idee, zur Krebsbekämpfung das körpereigene Immunsystem zu aktivieren, ist alt, uralt sogar. Sie geht zurück auf den ägyptischen Pharaonenberater Imhotep. Er war der erste Universalgelehrte der Welt und berühmt für Pyramidenbauten und seine Heilkunde. Imhotep soll schon vor knapp 4600 Jahren empfohlen haben, die Heilkräfte des Körpers durch eine künstlich hervorgerufene Entzündung zu aktivieren, damit diese dann besonders stark gegen einen Tumor arbeiten könnten. Im 19. und 20. Jahrhundert ließ dann vor allem die Beobachtung von spontanen Rückbildungen oder sogar von völligem Verschwinden von Tumoren den Gedanken wieder aufleben, das Immunsystem zu provozieren, um es so stärker gegen eine Krebserkrankung zu motivieren.

Was lange exotische Theorie war, gilt heute als die stärkste und vielversprechendste Waffe im Kampf gegen die Menschheitsgeißel Krebs: die Immuntherapie. Die Medikamente für die Immunonkologie, wie das Fachgebiet im Medizinjargon heißt, werden meist von Biotechnologieunternehmen entwickelt. Ihre Studien, die sie auf den Fachkongressen – zuletzt auf dem Krebskongress ESMO in Madrid – präsentieren, versetzen die gesamte Pharma-Branche schon seit einiger Zeit in helle Aufregung. Im Juni erklärten 30 000 Ärzte die „Immuntherapie 2.0“ beim ASCO-Kongress in Chicago zum Fortschritt des Jahres.

**Übernahmekarussell.** Die Erfolge der Biotechs führten zu spektakulären Übernahmen – etwa den 11,9 Milliarden Dollar teuren Kauf von Kite Pharma durch den US-Biotech-Riesen Gilead im August. Soeben übernimmt die US-Firma Merck & Co., ein wichtiger Player in der Immunonkologie, die Münchner Rigontec. Wie viel sich Merck verspricht, zeigt der Kaufpreis für die erst drei Jahre alte Universitätsausgründung: 115 Millionen Euro sofort, weitere 349 Millionen Euro bei Erreichen bestimmter Meilensteine. 42 Firmenkäufe mit einem Schwerpunkt im Bereich Onkologie gab es nach Berechnungen von Clarivate Analytics im vergangenen Jahr weltweit. Das entspricht einem Fünftel aller Pharma-Übernahmen überhaupt.

**Neue Medikamentenklasse.** Begonnen hat die Begeisterung für Immuntherapien 2010, als Bristol-Myers Squibb (BMS) sensationelle Ergebnisse einer Studie über die Wirkung des Antikörpers Yervoy (Ipilimumab) beim aggressiven schwarzen Hautkrebs (malignes Melanom) veröffentlichte. Yervoy blockiert sogenannte CTLA-4-Rezeptoren, das sind Proteine, mit denen Tumorzellen die Immunabwehr unterdrücken (siehe Grafiken S. 22). Mit Hilfe von Yervoy konnten die sogenannten T-Zellen (weiße Blutkörperchen, die als Teil des Immunsystems im Körper nach gefährlichen Eindringlingen suchen) ihrer Aufgabe wieder nachgehen und die Zerstörung der Tumorzellen in die Wege leiten. Damit war eine neue Medikamentenklasse geboren: „Checkpoint-Blocker“. Das sind Wirkstoffe, die jene Checkpunkte (Signalstoffe wie CTLA-4 oder PD-1) blockieren, die die Tumorzelle dafür missbraucht, dass das Immunsystem nicht anspringt.

2014 kamen mit Keytruda (Pembrolizumab) von Merck und Opdivo (Nivolumab) von BMS/Ono Pharmaceuticals die nächsten Präparate dieser – oft nur noch „PD-1-Blocker“ genannten – Medikamentengruppe auf den Markt. Mit teilweise spektakulären Erfolgen. So verbreitete ►

## Etablierte dominieren, Immunos kommen

Noch dominieren etablierte Krebsmedikamente wie Revlimid den Milliardenmarkt. Mit Opdivo hat sich aber bereits ein Immunabwehr-Präparat unter die Top Fünf geschoben. Der Umsatz von Opdivo hat sich 2016 vervierfacht, auch Keytruda wächst stark.

### Umsatz mit Krebsmedikamenten

2016 in Milliarden US-Dollar

Medikament (Hersteller)	Veränderung gegenüber 2015	Umsatz 2016
Revlimid (Celgene)	+20,2%	7,0
Avastin (Roche)	-0,9%	6,9
Herceptin (Roche)	+1,3%	6,9
Rituxan (Roche)	+1,0%	5,9
Opdivo (BMS)	+300,6%	3,8
Gilvec (Novartis)	-28,7%	3,3
Velcade (J&J/Takeda)	-8,1%	2,5

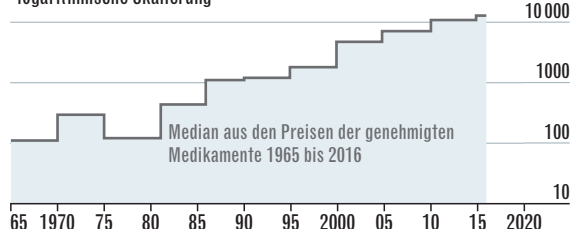
Quellen: Evaluate Pharma, Unternehmensangaben

## Medizin hilft, wird aber immer teurer

Forschung und Entwicklung neuer Medikamente wurden über die Jahrzehnte immer aufwendiger. Mittlerweile liegen die mittleren monatlichen Kosten für Krebspräparate in den USA bei über 10000 Dollar. 1965 betrugen sie ein Hundertstel davon.

### Monatliche Kosten für Krebsmedikamente in den USA

zur Zeit der Genehmigung, Basis US-Dollar-Kurs 2014, logarithmische Skalierung

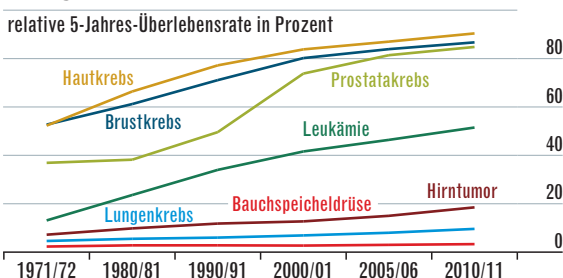


Quelle: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

## Krebs: nicht immer ein Todesurteil

Die Überlebensraten sind teilweise dramatisch angestiegen. Bei Prostata-, Brust- oder Hautkrebs leben rund 90 Prozent der Patienten fünf Jahre nach der Diagnose noch. Sind Lunge oder Bauchspeicheldrüse befallen, stehen die Chancen sehr schlecht.

### Überlebensraten von Krebspatienten in England und Wales

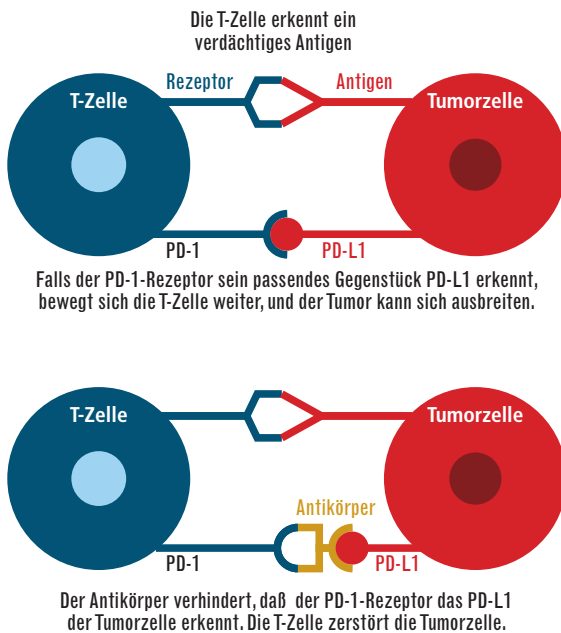


Quelle: Cancer Research UK



## Wie „Checkpoint-Hemmer“ arbeiten

T-Zellen sind weiße Blutkörperchen, die als Teil der Immunabwehr im Körper unterwegs sind, um fremde Stoffe zu erkennen und zu bekämpfen. Das Immunsystem verfügt über eine Reihe von Mechanismen, um die T-Zellen davor zu bewahren, zu früh oder falsch zu reagieren. Tumoren missbrauchen diese Immun-„Checkpoints“ oder Kontrollpunkte, um die gegen sie gerichtete Immunabwehr außer Kraft zu setzen. Hier greifen Checkpoint-Inhibitoren ein: Sie hemmen die Signalwege, lösen also die „Bremsen“ der T-Zellen – und geben der Körperabwehr damit wieder die Möglichkeit, den Tumor zu attackieren.



Quelle: The Pharmaceutical Journal

sich Ende 2015 die Meldung, dass Keytruda in Kombination mit einer Strahlentherapie den früheren US-Präsidenten Jimmy Carter, 92, in kurzer Zeit komplett von metastasierenden Melanomen befreit habe, die bereits seine Leber und sein Gehirn befallen hatten. Im März vergangenen Jahres erklärten die Ärzte dann, Carter sei symptomfrei und brauche daher keine Behandlung mehr. Dass immer mehr Patienten die neuen Medikamente wollen und bekommen, kurbelt den Verkauf an: 2016 stieg der Umsatz von Yervoy, Keytruda und Opdivo von 2,8 Milliarden im Vorjahr auf 6,2 Milliarden Dollar um mehr als das Doppelte.

**Revolution um Revolution.** In diesem Jahr ging die Revolution weiter: Keytruda wurde von den US-Behörden als erstes Medikament nicht mehr allein für bestimmte Krebsarten zugelassen, sondern zur Behandlung inoperabler und bereits gestreuter solider Tumoren mit einem bestimmten Gendefekt des Patienten – unabhängig vom Entstehungsort im Körper. Noch sind die Immunwirkstoffe nur ein Teil der Krebsmedizin, aber ein schnell wachsender. So dürften sie in diesem Jahr die 10-Milliarden-Dollar-Grenze beim Umsatz durchbrechen. Nach Schätzung von GBI Research könnte der Markt für Immunonkologie bis 2022 auf weit über 70 Milliarden Dollar wachsen. Auch deshalb haben sich die Wirkstoffstudien zu Immuntherapien weltweit auf über 2000 vervierfacht.

Allerdings gibt es auch immer wieder herbe Rückschläge. So scheiterte etwa die Zulassung von Opdivo gegen Lungenkrebs. Und so stark die Wirkung von Immuntherapien auch ist: Sie setzt bisher nur bei rund 30 Prozent der Patienten ein. Daher arbeiten die Biotechs mit Hochdruck daran, weitere Immunsystem-Blocker lahmzulegen, die Immunaktivität zu verstärken oder mittels Gentechnologie das Immunsystem gezielt umzuprogrammieren. Auch neue Krebsimpfungen soll es geben. Wer Erfolg hat, muss jedenfalls keine Kosteneinsparungen im Gesundheitssystem fürchten. Denn echter Fortschritt setzt sich immer durch und wird gut bezahlt – auch an der Börse. ■

HANS SEDLMAIER

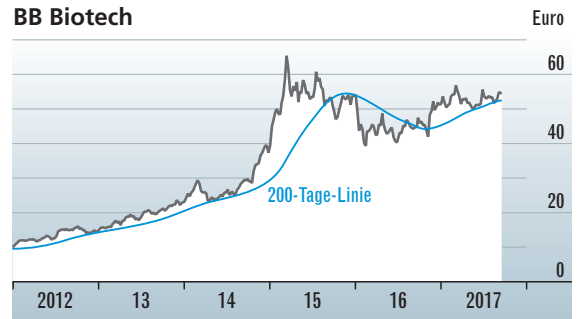
## BB Biotech

### Top-Chancen nicht nur aus der Krebsmedizin

Wer nicht auf riskantere Einzeltitel setzen will, der ist mit der Schweizer BB Biotech gut beraten. Die Beteiligungsgesellschaft investiert seit 1993 mit Hilfe einer wissenschaftlich hochrangig besetzten Expertengruppe in aussichtsreiche Biotech-Unternehmen. Die Kompetenz zeigte sich bei der Actelion-Übernahme durch Johnson & Johnson genauso wie jüngst beim fast zwölf Milliarden Dollar teuren Kauf von Kite Pharma durch Gilead. Der Kursschub bei Kite und der Anstieg der Gilead-Aktie nutzte auch BB Biotech, denn die Firmen sind Teil des BB-Biotech-Portfolios. Mit Vertex Pharmaceuticals findet sich noch ein weiterer, häufig genannter Übernahmekandidat auf der Liste der Investments.

Neben Onkologie investiert BB Biotech vor allem in neue Therapien für Herz-Kreislauf-, Infektions- und Autoimmunerkrankungen. Befürchtungen, die Trump-Regierung werde der Branche den Geldhahn abdrehen, teilt Portfolio-Manager Christian Koch nicht: „Firmen mit wirklichen Neuheiten und echtem Patientennutzen werden ihren Preis erzielen.“

### BB Biotech



WKN/ISIN:	<b>AONFN3/CH0038389992</b>
Börsenwert:	3,03 Mrd. Euro
Ergebnis je Aktie 2017/18/19e:	5,23/3,64/2,93 Euro
KGV 2017/18/19:	12,04/17,30/21,56
Kursziel/Stopkurs:	60,00/46,00 Euro

e = erwartet

Quelle: Thomson Reuters Datastream



## Hoffnung auf neues Krebsmedikament

Incyte gilt als Star unter den Biotechs, die an immunonkologischen Präparaten arbeiten. Der Konzern hat schon für Patienten mit den schweren Blutbildungs- und Knochenmarkserkrankungen Myelofibrose und Polyzythämie das 2011 zugelassene Medikament Jakafi (Ruxolitinib) entwickelt, das 2017 den Umsatz von einer Milliarde Dollar überschreiten soll. Darüber hinaus arbeitet das Unternehmen, das vom Magazin „Forbes“ als eines der innovativsten der Welt ausgezeichnet wurde, an einem wachsenden Portfolio von Produktkandidaten. Auch das Mittel Olumiant (Baricitinib) gegen eine milde Form von Rheumatoider Arthritis ist in Japan schon zugelassen, die US-Genehmigung dauert aber länger als erwartet. Für besonderes Aufsehen sorgt derzeit Epacadostat. Der IDO-1-Inhibitor von Incyte „könnte in Kombination mit einem PD-1-Blocker zum Schlüsselspieler in der Immunonkologie werden“, hofft BB-Biotech-Portfolio-Manager Christian Koch: „Die vorläufigen Ergebnisse bei schwarzem Hautkrebs und Lungenkrebs zeigen enormes Potenzial.“

### Incyte



WKN/ISIN:	<b>896133/US45337C1027</b>
Börsenwert:	20,47 Mrd. Euro
Ergebnis je Aktie 2017/18/19e:	-0,84/0,35/1,36 Euro
KGV 2017/18/19:	-/326,4/84,7
Kursziel/Stoppkurs:	135,00/85,00 Euro

e = erwartet

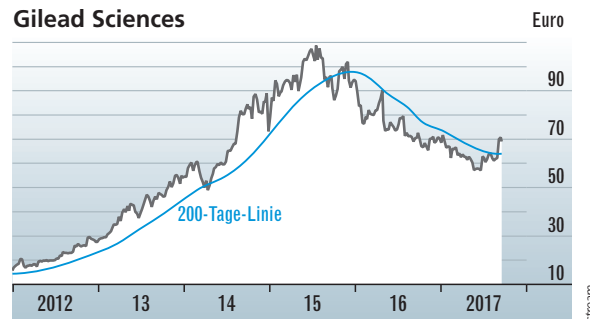
Quelle: Thomson Reuters Datastream



## Künftige Großmacht bei Krebspräparaten?

Der Biotech-Riese gehört mit einem Umsatz von 25 Milliarden Dollar zu den größten der Branche. Gilead gilt einerseits als die Nummer eins in der HIV-Bekämpfung und hat sich zum anderen einen spektakulären Namen durch seine 2013/14 zugelassene „1000-Dollar-Pille“ Sovaldi gemacht, die in zwölf Wochen Hepatitis C ausheilt und mit einem Umsatz von zehn Milliarden Dollar im ersten Jahr die erfolgreichste Medikamenteneinführung der Geschichte war. Gilead schaffte das Hepatitis-Kunststück durch den Kauf von Pharmasset 2010. Nun, da die Hepatitis-Umsätze auf Grund der vielen Geheilten zurückgehen, wartet die Pharma-Welt auf Gileads nächsten Geniestreich. Der Anfang dürfte der Kauf von Kite Pharma für 11,9 Milliarden Dollar gewesen sein. Beobachter setzen darauf, dass Gilead Kites Zelltherapie (CAR-T) als Kern einer neu entwickelten Krebsmedikation sieht. Spannend wird, wie der Konzern die noch für Zukäufe verfügbaren 30 Milliarden Dollar einsetzen wird, um ein – im Idealfall ähnlich revolutionäres – Präparat wie Solvaldi zu entwickeln.

### Gilead Sciences



WKN/ISIN:	<b>885823/US3755581036</b>
Börsenwert:	89,65 Mrd. Euro
Ergebnis je Aktie 2017/18/19e:	8,73/7,46/7,28 Euro
KGV 2017/18/19:	9,63/11,26/11,54
Kursziel/Stoppkurs:	81,00/57,00 Euro

e = erwartet

Quelle: Thomson Reuters Datastream



## Immunonko-Pionier gibt Gas

Die US-amerikanische Merck & Co. (nicht zu verwechseln mit der Darmstädter Merck KGaA) brachte 2014 mit Keytruda den zweiten PD-1-Hemmer auf den Markt. Die Umsätze mit dem revolutionären Krebs-Immunmedikament explodierten im zweiten Quartal um mehr als das Doppelte auf 881 Millionen Dollar. Gemeinsam mit AstraZeneca bringt Merck mit Lynparza gegen Eierstockkrebs gerade ein weiteres neues Präparat der neuen Medikamentenklasse auf den Markt. Weil auch Roche (Immuntheapeutikum Tecentriq gegen Lungen- und Blasenkrebs), Novartis (Gentherapie Kymriah gegen Leukämie für 475 000 Dollar) und andere innovative, wirksame Krebsmittel in der Pipeline oder schon im Markt haben, macht Merck-Chef Ken Frazier Tempo. Das zeigt sich an der Übernahme der deutschen Rigontec für bis zu 464 Millionen Euro. Das 2014 von zwei Wissenschaftlern der Uni Bonn gegründete Start-up entwickelt eine ganz neue Immuntherapie für solide Tumoren. Das erste Rigontec-Produkt wird seit vier Monaten in der klinischen Phase I/II getestet.

### Merck & Co.



WKN/ISIN:	<b>882807/US92532F1003</b>
Börsenwert:	32,11 Mrd. Euro
Ergebnis je Aktie 2017/18/19e:	1,67/3,14/4,67 Euro
KGV 2017/18/19:	91,01/48,47/32,64
Kursziel/Stoppkurs:	160/19,00/110,00 Euro

e = erwartet

Quelle: Thomson Reuters Datastream