

OPPORTUNITIES

Aktuelle Hotspots der Innovation – Ein themenfokussierter Newsletter der BioTalk GmbH

04.02.2014/de

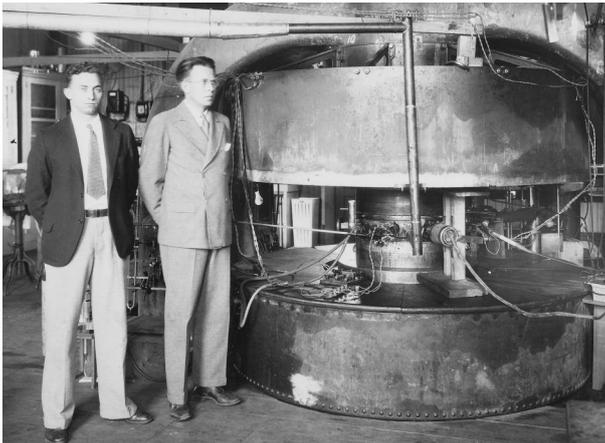
Fokus: Radio- und Nuklear-Medizin

1-2014

Der nächste Schritt in der Onkologie?

Medizinische Isotope mit strahlender Zukunft

Serge Perriard



Der Pionier auf dem Gebiet der Beschleunigerphysik M. Stanley Livingston (L) und Atomphysiker und Nobelpreisträger Ernest O. Lawrence im Jahre 1934 vor einem 27-inch Zyklotron am damaligen Radiation Laboratory, University of California, Berkeley.

Jede dritte Person erkrankt heute in Europa im Laufe ihres Lebens an einem malignen Tumor. Heilung wird bei ca. 22 Prozent der Patientinnen und Patienten durch einen chirurgischen Eingriff erzielt. Rund 12 Prozent verdanken ihre Heilung der Strahlentherapie und weitere 6 Prozent einer Kombination von Chirurgie und Strahlentherapie. Bei

lediglich 5 Prozent der Tumorpatienten wird Heilung nur durch Chemotherapie erzielt.

Leider stirbt jedoch auch heute noch jeder sechste Patient dadurch, dass der Primärtumor nicht kontrolliert werden kann und sich danach Metastasen bilden. Im Laufe der letzten Jahrzehnte haben die Heilungserfolge gerade in der Strahlentherapie stark zugenommen. Dies wurde primär durch den verbesserten Einsatz höherer Strahlendosen auf kleinere Behandlungsvolumina erreicht. Wesentliche Fortschritte wurden auch durch die Photonen-Strahlentherapie und deren gezielte Kombination mit chemotherapeutischen Massnahmen erzielt.

Seit über 60 Jahren ist auch die gute Wirkung von Protonenstrahlen zur Tumorkontrolle bekannt. Bei dieser aufwendigeren Methode hat das **Paul-Scherrer Institut in Villigen (CH)** eine Pionierrolle übernommen. Das etwas teurere aber auch ef-

In dieser Ausgabe

Strahlen besiegen Tumore

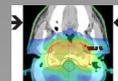


Die bereits 1901 durch Pierre Curie vorgeschlagene Behandlung von Tumoren durch Radiopharmaka gewinnt zusehends an Bedeutung. Wird sie die Erfolge der milliardenschweren, auf monoklonalen Antikörpern fokussierende Pharma-Onkologie bald parieren oder gar in den Schatten stellen?



Advanced Medical Isotopes Corp.

Mit einem neuen Brachytherapeutikum kurz vor der FDA Zulassung und mit Isotopen für Diagnostik und Therapie will AMIC ein weltweit führendes Unternehmen in der Nuklearmedizin werden.



Brachytherapie und Protonenstrahlung

Ein Überblick über weitere innovative Ansätze und interessante Anlagemöglichkeiten im Bereich Radioonkologie.

In diesem Newsletter stellen wir Ihnen in loser Folge unsere Vorschläge für Investitionen in wachsende Marktsegmente vor, in welchen aus unserer Sicht ein hohes Innovationspotenzial besteht.

effektivere Spot-Scanning Verfahren erlaubt die zielgenaue Platzierung von Protonenstrahlen in den zu behandelnden Tumor

Fortsetzung auf Seite 2

Mit Yttrium-90 gegen Krebs

amic

Neues Brachytherapeutikum als medizintechnisches Produkt kurz vor der FDA Zulassung

Die Technologien und damit einhergehend die Wertschöpfungskette zur Herstellung medizinischer Isotope sind im Wandel begriffen. Gleichzeitig manifestiert sich deren Potential zur Heilung von Tumoren zusehends im klinischen Alltag. Die Advanced Medical Isotope Corporation (AMIC) nutzt die Gunst der Stunde und reicht ihr radiopharmazeutisches Produkt Yttrium-90 RadioGel™ bei der FDA als medizintechnisches Gerät zur Behandlung verschiedener Krebsarten – in erster Linie von Prostata-Tumoren – ein.

Serge Perriard / Michael Lindenmaier

Die Advanced Medical Isotope Corporation (AMIC) ist traditionsgemäss im Ballungsgebiet der US-amerikanischen Nuklearindustrie entlang dem Columbia River in Washington State im Nord-Westen der USA angesiedelt. Die Firma peilt jedoch mit ihren

diagnostischen und therapeutischen Isotopen einen humanitär ausgerichteten und gleichzeitig stark wachsenden Markt an. Laut einer neueren Studie von *Transparency Market Research* umfasste der Markt für Radiopharmazeutika im Jahre 2011 ein Volumen

von USD 3.8 Milliarden und wird bis 2018 auf USD 12.2 Milliarden ansteigen. Dies entspricht einem CAGR von 18.3%! 2011 hat die an der OTCBB der New Yorker

Fortsetzung auf Seite 3

mit Hilfe von Magneten. Bisher wurde die Technik am PSI vor allem zur Behandlung von Augentumoren eingesetzt. Seit November 2013 ist das System Gantry 2 am PSI auch für die Therapie von Patienten mit sich während der Bestrahlung bewegend Tumoren (z.B. Lungen-, Prostata, Brustkarzinome) im Einsatz. Bei der laufenden Weiterentwicklung dieser Technologie kooperiert das PSI mit der **Varian Medical Systems Inc.**, einem Marktführer neben der Belgischen **IBA Group**, sowie der Schwedischen **Elekta Brachytherapy (Nucletron)** für Geräte, Software und Zubehör im Bereich Radio-Onkologie.

Bestrahlung von innen

Im Bestreben die Strahlung möglichst nur auf den Tumor zu richten und so die Nebenwirkung auf das gesunde Gewebe des Patienten zu reduzieren erhält eine andere Art der Radiotherapie, die sogenannte Brachytherapie (*brachy*, aus dem Griechischen, kurz oder nah) zusehends Aufwind. Im Gegensatz zu einer externen



Eine permanente Implantation von Seeds ist meistens weniger invasiv im Vergleich zur chirurgischen Entfernung, etwa der Prostata.

Strahlentherapie, also einer Bestrahlung von aussen, bei der hochenergetische Strahlen von ausserhalb des Körpers auf den Tumor gerichtet werden, werden bei der Brachytherapie die Strahlenquellen direkt am Ort der Krebsgeschwulst platziert. Dabei kommen meist medizinische Isotope zum Einsatz, die in sogenannte Seeds eingekapselt sind und in erster Linie Gamma- aber auch Beta- oder gar Alpha-Strahlung in unterschiedlicher Intensität und mit unterschiedlicher Eindringtiefe abgeben. Diese strahlenden Seeds kommen vor allem bei komplizierten Tumoren zum Einsatz bei denen eine Remission erwartet wird oder eine primär chirurgi-

sche Entfernung des Tumors nicht möglich ist. Weltmarktführer für medizinische Isotope sind in den USA die **Nordion Inc.** und **Lantehus Medical Imaging** sowie in Europa die Berliner **Eckert & Ziegler Gruppe**.

In den meisten Fällen ist die Brachytherapie wirksamer und Kosten effizienter.

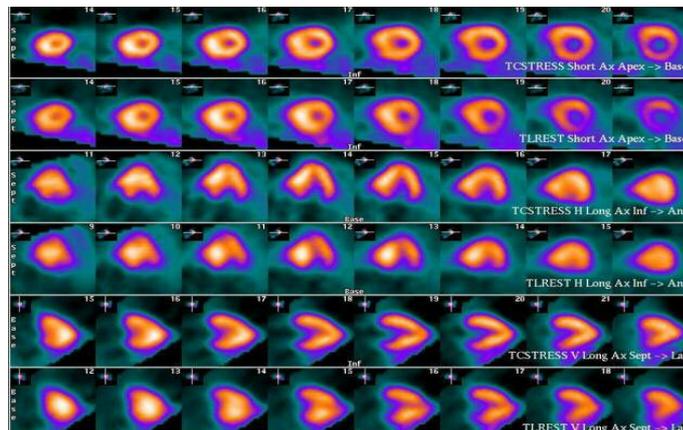
Diese erzielt darum vor allem bei schwer operierbaren Tumoren gegenüber einem chirurgischen Eingriff oder der externen Strahlentherapie vergleichbare oder bessere Resultate.

Medizinische Isotope in der Diagnostik

Mengenmässig viel bedeutender als für therapeutische Anwendungen sind die medizinischen Isotope heute noch in der Diagnostik. Bildgebende Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der Single photon emission computed tomography (SPECT) machen mittels schwach strahlender Isotope auch Stoffwechselprozesse sichtbar, die eine diagnostische Differenzierung der Tumorarten erlauben. Das dabei am weitest häufigsten verwendete Isotop ist Technetium-99m, ein Zerfallsprodukt von Molybdän-99, welches heute grösstenteils durch Neutronenbeschuss von hochangereichertem Uran-235 in Atomreaktoren hergestellt wird.

Globaler Engpass

Die sicherheitstechnische und politische Brisanz von Atomreaktoren ist allgemein bekannt und noch vor 2 Jahren wurde über 90% des Weltbedarfs an Mo-99 von nur vier Reaktoren produziert. Der wichtigste Lieferant für den US-Markt und somit auch rund ein Drittel des Weltmarktes, die **Chalk River Laboratories** in der kanadischen Provinz Ontario, musste den Betrieb wegen einem Ausbau von Erdbebenschutzmassnahmen 2006 teils einstellen. Zudem wird erwartet, dass diese An-



Tc-99m wird unter anderem in der myokardialen Perfusionsanalyse und zur Untersuchung der koronaren Anatomie durch Kombinationsgeräte aus PET und CT bzw. SPECT und CT in einem Untersuchungsgang verwendet.

Quelle: TRIUMF

lage 2016 endgültig stillgelegt wird, was durchaus zu einer Verknappung des Schlüsselisotops Te-99m führen könnte.

Aber es gibt auch andere Methoden zur Herstellung von Isotopen und insbesondere des für medizinische Anwendungen wichtigen Te-99m. Dabei kommt vor allem der Zyklotron zum Einsatz (ein führender Hersteller: **Advanced Cyclotron Systems Inc.**, Richmond, Canada) aber auch zusehends lineare Beschleuniger (technisch führender Hersteller: **AccSys Technology, Inc.** of Pleasanton, CA, Tochter von Hitachi Company), welche durch Neutronenbeschuss die Herstellung von leichteren medizinischen Isotopen erlauben, und sogar eine direkte Gewinnung von Mo-99 aus einfachen Uransalzen. Diese zusehends aufkommende Miniatürisierung der Produktion, reduziert nun die Abhängigkeit der Radiomedizin von der «Atomindustrie» und befreit diese somit auch von politischen und sicherheitstechnischen Hindernissen und Auflagen.

Entlang der Wertschöpfungskette der dadurch weltweit aufkeimenden, hoch-dynamischen Industrie finden sich nicht nur die erwähnten Hersteller von Teilchenbeschleunigern sondern auch bereits verschiedene kleinere innovative Firmen welche zukunftsweisende pharmazeutische Formulierungen von therapeutischen Isotopen anbieten und auch selber herstellen. Beispiele sind die in diesem Newsletter vorgestellte **Advanced Medical Isotope Corp.**, in Washington State, die **SHINE Medical Technologies**, in Madison, Wisconsin oder die **ROTOP Pharmaka AG** in Dresden und andere. ◇

Börse kotierte AMIC (QB: ADMD) eine Reihe von Patenten für die induzierbare **RadioGel™ Technologie** zur Verwendung in der hoch-dosierten Radiotherapie von Batten – der weltweit grössten unabhängigen



RadioGel™ verbindet drei Vorteile gegenüber herkömmlichen Behandlungsmethoden von Tumoren: mehr Effizienz, höhere Sicherheit und geringere Kosten.

Forschungsorganisation – auf exklusiver Basis einlizenziert. Im Rahmen dieser Vereinbarung hat AMIC das Recht zur Herstellung und Vermarktung der vielversprechenden wasserbasierten, biologisch abbaubaren Yttrium-90 Mikrosphären im RadioGel™. Dieses wegweisende Brachytherapeutikum wird direkt in den Tumor injiziert wo es durch die Erwärmung auf Körpertemperatur in ein molekulares Gitter auspolymerisiert, welches die radioaktiven Mikrosphären an Ort hält. So wird die Verteilung der radioaktiven Verbindung durch Wanderung der Mikrosphären in umliegendes Gewebe verhindert. Der auf diese Weise am Therapieort gehaltene Beta-Strahler Yttrium-90 zeichnet sich zudem durch intensivere Strahlung gegenüber den heute noch meist eingesetzten Gamma-Strahlern sowie durch eine geringere Eindringtiefe der Strahlung aus. RadioGel™ schädigt deshalb in hoch-effektiver Weise die Tumorzellen – insbesondere deren DNA. Es werden dabei nicht nur die gesunden umliegenden Zellen geschont, sondern eine schädigende Wirkung auf das behandelnde medizinische Personal wird auch weitgehend ausgeschlossen.

Yttrium-90 ist für sich bereits ein klinisch recht gut erprobtes Isotop. In Kombination mit dem Polymergel bietet das Paradeprodukt der AMIC insbesondere dort eine gute therapeutische Alternative, wo die Tumore für eine chirurgische Entfernung schlecht zugänglich sind. Dies ist oft bei Prostata-, Leber-, Brust-, sowie bei Hirn- und Rachen-

tumoren der Fall. RadioGel™ kann zudem in bestimmten Fällen auch zur Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs eingesetzt werden. Gegenüber den herkömmlichen Behandlungsmethoden der chirurgischen Entfernung, Bestrahlung von aussen und der Chemotherapie ist die Methode auch um bis zu 75% kostengünstiger.

Erst die Therapie dann die Diagnostik

AMIC erzielt heute bereits einen geringen Umsatz durch den Vertrieb von mit einem hauseigenen linearen Protonen-Beschleuniger hergestellten diagnostischen Isotopen (siehe Abbildung). Mit dem sehr vielseitigen Gerät werden unterschiedlichste Isotope, vorwiegend zur Verwendung in der Positronen Emissions Tomographie (PET), durch Protonen-Beschuss des Sauerstoff-Isotops O-18 hergestellt. Damit will AMIC mittelfristig den stark wachsenden Markt für medizinische



Das kompakte PULSAR® System von AccSys Technology, Inc. ersetzt als linearer Protonen-Beschleuniger die herkömmlich zur Herstellung von gamma-strahlenden Isotopen, verwendeten grösseren und aufwendigeren Zyklotrone.

Isotope in der Diagnostik bedienen. Die grosse Chance besteht hier in der weltweiten Verknappung, welche sich ab 2016 und 2018 mit der Schliessung der wichtigsten Lieferanten-Reaktoren von Te-99m, dem in der Diagnostik bei weitem am meisten verwendeten Isotop zuspitzen wird. Der Erfolg führt für AMIC über den Aufbau auch logistisch komplexer, GMP-konformer Produktionseinheiten und Versorgungswege im Zusammenspiel mit dem Marktausbau. So wurde im März 2013 eine Allianz mit der GSG International GmbH in Pfäffikon, Schweiz eingegangen. Dieser neue strategische Partner ist Teil der weltweit agierenden Gamma-Service Gruppe und hat neben der Erfahrung mit der Entwicklung und Installation von Einrichtungen zur Herstellung von Tc-99m Produkten auch ein etabliertes Vertriebsnetz in der Schweiz, in

Deutschland und Russland. Mit der Zusammenarbeit peilen die Partner die gegenseitige Nutzung ihrer Vertriebskanäle und auch Produktionsverfahren für ihre jeweiligen radiodiagnostischen Produkte an. Diese Vernetzung zu etablieren erfordert jedoch einiges an Zeit und Ressourcen. Zudem ist nicht gesichert, ob die Atomindustrie die ab 2016 aufkommende Knappheit an Uran-235 als Ausgangsmaterial für Te-99m nicht langfristig durch die Beseitigung globaler politischer und sicherheitstechnischer Hindernisse wird wettmachen können.

Baldige Zulassung

Deshalb stellt der Absatz von diagnostischen Isotopen die mittelfristige strategische Zielsetzung der AMIC dar. Zunächst will man sich auf die Zulassung und Markteinführung der therapeutischen Yttrium-90 Produkte konzentrieren um damit schnell die notwendige kritische Grösse zu erreichen und als

führender Anbieter von medizinischen Isotopen eine globale Präsenz aufbauen zu können. Auch wittert man bei diesen proprietären Brachytherapie-Produkten einen stärkeren kompetitiven Marktvorteil.

Da ein Zulassungsverfahren für das RadioGel™ als medizintechnisches Gerät (und nicht als Pharmazeutikum) durch die FDA akzeptiert wurde, wird nun bereits im ersten Quartal 2014 ein Entscheid über die Marktzulassung erwartet. Auch die zwei anderen Produkte in der AMIC Therapie-Pipeline – insbesondere eine Y-90 basierte Paste zur Applikation nach der chirurgischen Entfernung von Tumoren – sollen bereits im kommenden Jahr zugelassen werden. Die Voraussetzungen für eine signifikante Zunahme der Bewertung der Firma im Laufe von 2014 sind deshalb durchaus gegeben. ◇

Andere Opportunitäten im Markt für Radiomedizin

Fokus auf Brachytherapie

Die im Prime Standard der Deutschen Börse in Frankfurt a.M. gelistete Eckert & Ziegler Gruppe gehört zu den weltweit grössten Herstellern für radioaktive Komponenten für medizinische, wissenschaftliche und messtechnische Zwecke. Das älteste Tochterunternehmen der Holdinggesellschaft, die ihrerseits an der NYSE Euro-next kotierte Eckert & Ziegler BEBIG GmbH (EZBG), ging 1992 aus dem Zentralinstitut für Isotopentechnik, einem Forschungsinstitut der ehemaligen Akademie der Wissenschaften der DDR hervor. EZBG ist der Marktführer für Brachytherapie-Produkte in Europe. Das Belgische Unternehmen hat ihre Produktionsstätten in

Deutschland mit Ablegern in verschiedenen Europäischen Ländern und in Indien.

Mit der Übernahme von Biocompatibles Inc., dem viertgrössten US-Anbieter von Produkten für die Prostata-Brachytherapie im September 2013 hat die EZBG ihre führende Stellung im Bereich Prostata ausgebaut. Zudem ist die Firma mit einer auf Ruthenium-106 basierenden Produktreihe führend in der radiopharmazeutischen Behandlung von Augentumoren. Eingebettet in die Holding, ihrerseits mit einem Umsatz von EUR 120 Mio. (2012) und einer Spezialisierung auf die Brachytherapie ist die Eckert & Ziegler BEBIG GmbH hervorragend aufgestellt um in dem wachsenden Markt eine weltweite Führungsstellung einzunehmen. *sp*



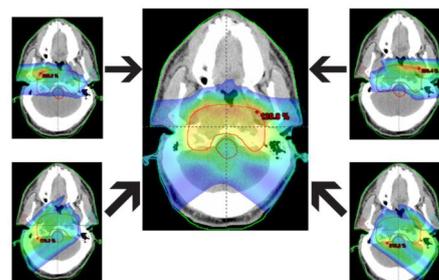
Weltmarktführer

Varian Medical Systems, Inc. mit Sitz in Palo Alto, California, ist der Weltmarktführer für medizintechnische Geräte und Software für die Radiotherapie, Radiochirurgie, Protonenstrahlentherapie und die Brachytherapie. Varian (NYSE: VAR) beschäftigt rund 6'400 Mitarbeiter in ihren Produktionsstätten in Nord-Amerika, Europa und China sowie in rund 72 Vertriebsfilialen weltweit.

1940 im Umfeld der Stanford University gegründet geht die Erfolgsgeschichte von Varian auf die Erfindung eines Hochfrequenz-Verstärkers zur Herstellung von Mikrowellen als zentrale Technologie für

lineare Teilchenbeschleuniger zurück. So führte diese Entwicklung in den späten 60er Jahren bei Varian zur Lancierung der ersten medizinischen Linearbeschleuniger für die Strahlentherapie.

Als eine der wichtigsten strategischen Wachstumsfelder fokussiert Varian auf die Entwicklung und Vermarktung ihres sich zur Zeit in FDA-Zulassung befindlichen Protonenbeschleunigers ProBeam (siehe auch Lead-Artikel). Mit einem Umsatz von knapp USD 3 Mia., einer stabilen Kapitalstruktur und einem beachtliche cashflow ist die Ausgangslage gut für eine Fortführung des Wachstums im hohen einstelligen Prozentbereich und für weitere Aktienrückkäufe. *sp*



Ausgewählte Firmen mit Aktivitäten im Radiotherapie-Markt

Firma	Markt / Produkte	Umsatz [EUR]	Kommentar	Titel	Plattform	P/E	Trend
Varian Medical Systems Inc.	Radiotherapie, Radiochirurgie, Protonenstrahlentherapie, Brachytherapie (siehe oben)	2.15 Mia.	Expansion durch Software und Protonenbeschleuniger zu erwarten	VAR	NYSE	19.1	↗
Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	Onkologie / Brachytherapie (siehe oben)	31.8 Mio. [2012]	Signifikanter Ausbau in der Ophthalmologie möglich	EZBG	OMX Nordic	9.8	→
Nordion Inc.	Radio-Chemikalien und -Pharmazeutika für steriltechnische und medizinische Anwendungen	178 Mio.	Starke Marktstellung kann möglicherweise weiter genutzt werden	NDZ	NYSE	2.59	→
Elekta AB	Onkologie, Brachytherapie, Radiochirurgie	1.4 Mia. [2012/13]	No. 2 in Radiotherapy; No.1 in emerging Markets	EKTAB	OMX Nordic	24.2	→
Advanced Medical Isotope Corp.	Onkologie, Diagnostik / Radio-Gel™, medizinische Isotope	0.25 Mio. [2012]	Zulassung von RadioGel™ 2014 erwartet	ADMD	NYSE:BB	na	↗

Disclaimer

Dieses Dokument dient ausschliesslich zu Informationszwecken. Alle Daten und Informationen aus dem Newsletter "Opportunities" stammen aus Quellen, welche die BioTalk GmbH für zuverlässig hält. Darüber hinaus haben die Verfasser die grösstmögliche Sorgfalt verwendet, um sicherzustellen, dass die verwendeten Fakten und dargestellten Meinungen angemessen und zutreffend sind. Trotz allem kann keine Gewähr oder Haftung für deren Richtigkeit übernommen werden – und zwar weder ausdrücklich noch stillschweigend. Darüber hinaus können alle Informationen unvollständig oder zusammengefasst sein. Weder die BioTalk GmbH noch die einzelnen Verfasser übernehmen eine Haftung für Schäden, welche aufgrund der Nutzung dieses Dokuments oder seines Inhalts oder auf andere Weise in diesem Zusammenhang entstehen.

Weiter weisen wir darauf hin, dass dieses Dokument weder eine Einladung zur Zeichnung noch zum Kauf irgendeines Wertpapiers darstellt und nicht in diesem Sinne auszulegen ist. Auch darf es oder ein Teil davon nicht als Grundlage für einen verbindlichen Vertrag, welcher Art auch immer, dienen oder in diesem Zusammenhang als verlässliche Quelle herangezogen werden. Eine Entscheidung im Zusammenhang mit einem voraussichtlichen Verkaufsangebot für Wertpapiere, des oder der in dieser Publikation besprochenen Unternehmen sollte ausschliesslich auf der Grundlage von Informationen in Prospekten oder Angebotsschreiben getroffen werden, die in Zusammenhang mit einem solchen Angebot herausgegeben werden.

Impressum



Verantwortlich für den Inhalt

BioTalk GmbH
Serge N. Perriard
Toblerstrasse 35, CH-8044 Zürich
contact@biotalk.ch
Tel: +41 (0)44 912 03 05

© copyright BioTalk GmbH