

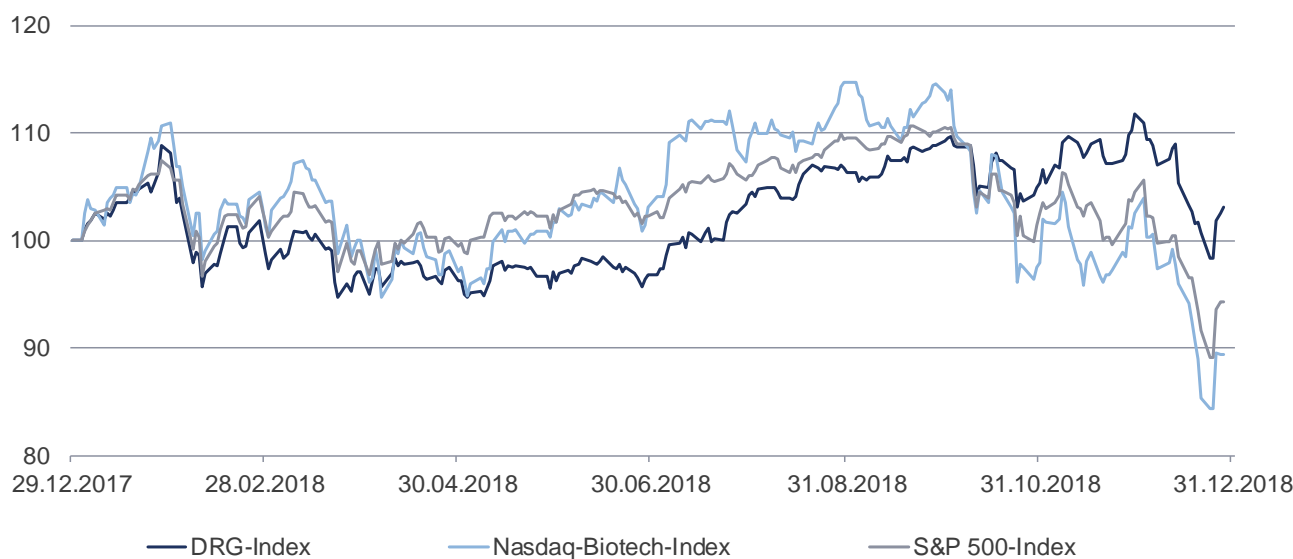
## Ausblick Pharma- und Biotechnologie im Jahr 2019

### Anschnallen – Turbulenzen voraus

Das globale makroökonomische Umfeld lässt derzeit kein ruhiges Fahrwasser für das Jahr 2019 erwarten: Der bisher ungeklärte Handelskrieg zwischen China und den USA, der offene Ausgang der Brexit-Verhandlungen, die sinkenden Wachstumsraten der chinesischen Wirtschaft, die Auswirkungen des Shutdowns in den USA und die dadurch vorübergehend lahmgelegte Zulassungsbehörde FDA. Diese Unsicherheiten mögen Investoren gar nicht und entsprechend sind die Börsen sehr volatil in das neue Jahr 2019 gestartet.

Ein Rückblick auf das Jahr 2018 verdeutlicht die „Investorenängste“: Der gesunkene Risikoappetit der Anleger sorgte für eine Rotation raus aus den zyklischen Aktienpositionen und hinein in defensive Sektoren. Bezeichnend ist hierfür die Rallye bei den großen Pharmaherstellern im zweiten Halbjahr, die Big Caps (DRG-Index) konnten in 2018 um 4,4 % zulegen, während der S&P-Index einen Verlust von 4,9 % erlitt. Allerdings zeigte sich im Verlauf des letzten Jahres der Biotechnologiesektor (Nasdaq Biotech Index) eher schwach und schloss zum Jahresende mit einem Minus von 8,9 %.

Wertentwicklung im Kalenderjahr 2018 (indexiert per 01/2018 auf 100)



Quelle: Datastream, apoBank

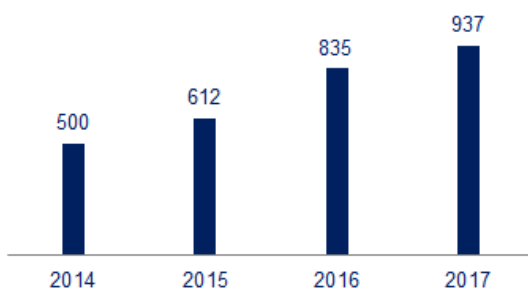
Ein weiterer Belastungsfaktor war der potenziell zunehmende Preisdruck in den USA. Im Segment Standardmedikationen, beispielsweise bei oralen Diabetika oder kurzwirksamen Insulinen, Multiple Sklerose (im speziellen Copaxone) oder Anti-Tumor-Nekrosefaktoren (Anti-TNF) sind die Rabatte in den letzten Jahren stark gestiegen. Bei den Diabetes Medikamenten belaufen sich die Preisnachlässe auf 60 % bis zu 80 %, bei Copaxone sind es 50 %. Im Segment Anti-TNF liegen die Erstattungsrückgänge zwischen 20 % und 40 %, je nach Produkt. Zukünftig sehen wir weiteren Preisdruck in diesem Marktsegment, auch getrieben durch die Politik. Aus unserer Sicht sind Spezialmedikamente relativ ausgenommen von diesem Kostendruck, beispielsweise im Bereich seltene Erkrankungen, Gen-Therapien oder auch innovative Wirkstoffe, die zu einer Heilung der Erkrankung führen (z. B. Harvoni bei Hepatitis C).

Die pharmazeutischen Hersteller versuchen indes Gegenstrategien anzuwenden:

- Der Listenpreis wird für eine höhere Marktakzeptanz reduziert (geringere Selbstbeteiligung des Patienten), um höhere Volumina zu erzielen
- Vor Patentablauf werden Wettbewerbern autorisierte Lizenzen für Generika vergeben, um über Lizenzeinnahmen den Verlust von Marktanteilen zu kompensieren

Allerdings hat die FDA in den vergangenen Jahren ein enormes Tempo bei den Zulassungen für Generika aufgenommen. Seit dem Jahr 2013 sind die Genehmigungen der Zulassungsbehörde stetig angestiegen. Lagen die Zulassungen in 2013 noch bei ca. 250, so stiegen diese im Jahr 2014 bereits auf 500. Im Jahr 2017 wurden 937 Zulassungen ausgesprochen, ein Rekord und ein Beweis für die Schnelligkeit der Behörde. Aufgrund dessen verlieren die Originalhersteller der Medikamente rasant an Marktanteilen und die Kostendämpfung bewirkt bei den Standardarzneimitteln eine zunehmende Preiserosion.

Anstieg der Generika Zulassungen in den USA



Quelle: FDA generic drug approvals (Jan – Sept. 2018)

Neben der Rotation und den Preisdiskussionen gab es auch gute Nachrichten der Pharmakonzerne, angefangen von positiven Daten aus den klinischen Prüfungen, die nach oben revidierten Prognosen und die erfolgten Zulassungen durch die FDA. Des Weiteren überraschte im Jahr 2018 Takeda die Investoren mit der Übernahme von Shire Pharmaceuticals, zum einen ob des Kaufpreises und zum anderen der Tatsache geschuldet, dass hier David Goliath übernimmt.

Die Überraschung zum Jahresstart war die Übernahmeofferte von Bristol Meyers Squibb für den Biotechspezialisten Celgene. Der Kaufpreis beträgt 89 Mrd. USD (inkl. Schulden). Das Management von Celgene hat der Übernahme bereits zugestimmt, nun haben die Aktionäre das letzte Wort. Ein paar Tage später verkündete Eli Lilly die Akquisition von Loxo Oncology für 8 Mrd. USD. Damit ist der Auftakt auf der M&A Seite in 2019 gut gestartet und es dürften aus unserer Sicht weitere Offerten folgen.

Auch andere Konzerne müssen ihre Forschung und Entwicklungspipeline auffüllen bzw. ihr zukünftiges Wachstum sichern. Aufgrund der ermäßigten Aktienkurse im Biotechnologiesegment und der hohen Cash-Positionen der großen Pharmakonzerne sind weitere Akquisitionen in 2019 für uns nur eine Frage der Zeit.

## Trends in 2019

Die grundlegenden Ereignisse der Vergangenheit werden sich im neuen Jahr wiederholen:

- Weitere Zulassungen von Wirkstoffen durch die FDA und der EMA
- Merger and Akquisitions
- Weitere Börsengänge im Segment Biotechnologie sind zu erwarten
- Studienergebnisse aus klinischen Prüfungen
- Demografische Entwicklung
- Etablierung von Gesundheitssystemen in den Emerging Markets
- Dividenden

Allerdings gibt es im Jahr 2019 zusätzliche Highlights mit Zukunftspotenzial:

- Zunehmende Digitalisierung in der Pharmaindustrie
- Neue Therapieoptionen
- Immun-Onkologie
- Migräne
- Gen-Therapien
- Neue diagnostische Möglichkeiten

## Zunehmende Digitalisierung in der Pharmaindustrie

Die Aufholjagd in die digitale Welt hat nicht nur die staatlichen Gesundheitssysteme erfasst, sondern schreitet auch in der Pharma- und Biotechnologieindustrie weiter voran. Aufgrund des Kostendrucks im Gesundheitswesen sind auch die Medikamentenpreise in den Fokus geraten. Im wirtschaftlich attraktivsten Markt, den USA, müssen sich seit geraumer Zeit die Hersteller von Standardarzneimitteln mit Preisabschlägen beschäftigen, von früheren Preiserhöhungen in diesem Subsegment sind die Hersteller weit entfernt.

Um zukünftig weiterhin Umsatz- und Gewinnwachstum zu erzielen, müssen nicht nur die Kosten gesenkt, sondern auch die internen und externen Abläufe weiterhin verändert werden. Neu ist das nicht, aber die Umsetzung in die digitale Welt braucht seine Zeit. Im Vordergrund stehen einerseits Einsparungen in Marketing und Vertrieb und andererseits in der Forschung und Entwicklung bzw. bei klinischen Studien. Die Abläufe in den F&E Abteilungen werden ebenfalls auf den Prüfstand gestellt, da das Screening und Auswerten von neuen Wirkstoffen für innovative Therapien oder toxikologische Tests sehr aufwändig und arbeitsintensiv sind und viel Zeit erfordern. Gerade Zeit ist bekanntlich teuer, da die Patentlaufzeit von Wirkstoffen begrenzt ist.

Des Weiteren können Algorithmen bei der Patientenauswahl für klinische Studien helfen, um durch ein schnelleres Screening die Einschlusskriterien zu erfüllen und die klinische Prüfung früher beenden zu können. Letztlich besteht die Möglichkeit aufgrund der bereits digitalisierten Daten die Zulassungsunterlagen rascher zu erstellen und einzureichen.

## Immun-Onkologie

In wichtigen onkologischen Indikationsgebieten werden in 2019 Studienergebnisse erwartet, beispielsweise beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, Nierenzellkarzinom oder kolorektalem Karzinom, um nur einige zu nennen. Bei positiven Daten bzw. Zulassungen in 2019 könnten neue Therapieansätze zu einer Lebensverlängerung führen bzw. das aktuelle Therapieschema ablösen. Gleichzeitig wird der Wettbewerb erhöht, da einige potenzielle Zulassungen das gleiche Indikationsgebiet betreffen. Aufgrund dessen dürften die Pharmaunternehmen bei immunonkologischen Wirkstoffen auch zu Preiszugeständnissen bei den Krankenversicherungen bereit sein.

## Migräne

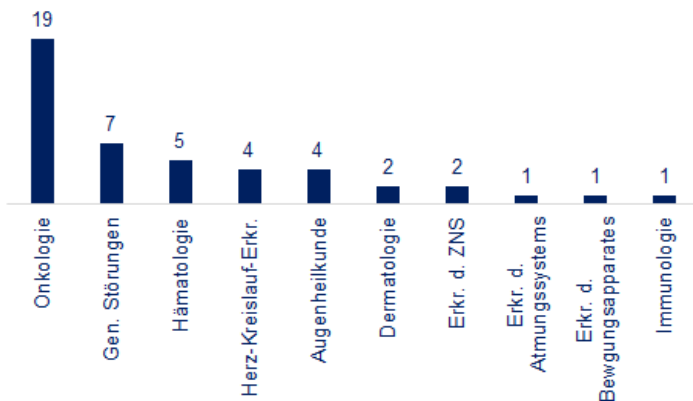
Die Zulassungen der neuen CGRP-Rezeptor Medikamente stellen einen neuen Therapieansatz für die Migräne-Prophylaxe dar. Erenumab und Galcanezumab sind sowohl in den USA als auch in Europa zugelassen, Fremanzumab bisher nur in den USA. Weitere monoklonale Antikörper (mAB) für die Prophylaxe sind noch in den klinischen Prüfungen Phase III. Des Weiteren werden mAB's auch für die akute Migräne getestet und die möglichen Zulassungen werden für 2019/2020 erwartet. Galcanezumab befindet sich in der Indikation Cluster-Kopfschmerz ebenfalls im Zulassungsverfahren. Diese neuen Therapeutika versprechen für die betroffenen Patienten eine stark verbesserte Lebensqualität und könnten die aktuell verordneten Triptane, je nach Erfolg bei den betroffenen Patienten, ablösen.

## Gen-Therapien

In der Europäischen Union wurden bis September 2018 fünf Gentherapeutika zugelassen. Neben Glybera (die Zulassung wurde aber 10/2017 nicht erneuert) sind dies Imlygic, Strimvelis sowie die beiden Zelltherapien Kymriah und Yescarta. Es

befinden sich aktuell (Stand 9/2018) nach GTMP-Standard (gene therapy medicinal products) der EU 45 langwirksame Gentherapien in der klinischen Prüfung Phase III. Die Aufschlüsselung für welche Indikationen die Genterapien untersucht werden, finden sie in der nachfolgenden Grafik:

Anzahl langwirksamer Gen-Therapien nach Indikationen:



Quelle: IGES Institut (Registerrecherche; eine Mehrfachnennung)

Die klinische Wirksamkeit bei den verschiedenen Erkrankungen wird mit Spannung erwartet. Ob es nun eine Überlegenheit gegenüber der Standardtherapie ist bzw. geringere Nebenwirkungen auftreten, bleibt abzuwarten. Die obigen bereits zugelassenen Genterapien zeigen jedoch die potenziellen neuen Wege von Behandlungsmöglichkeiten verschiedenster Krankheiten auf.

Des Weiteren eröffnet die Einführung der Zelltherapien (Kymriah, Yescarta) vollkommen neue Möglichkeiten der Therapie spezieller Erkrankungen. Mit der ex-vivo Manipulation von Zellen wurde ein individueller Behandlungsansatz etabliert (personalisierte Gen-Therapien). Wir gehen derzeit davon aus, dass es weitere Zulassungen auch für Individualbehandlungen geben wird.

## Neue diagnostische Möglichkeiten

Die Entwicklung neuartiger diagnostischer Tests schreitet weiter voran. Beispielsweise wird derzeit ein Schnelltest gegen antibiotikaresistente Keime im Klinikalltag getestet. Die schnelle Identifikation der Pathogene ist lebenswichtig für die Betroffenen, um für den Einsatz des richtigen Antibiotikums keine Zeit zu verlieren. Gleichzeitig wird ein unangemessener Einsatz von Antibiotika vermieden.

Auch in der Alzheimer-Diagnostik versprechen neue Verfahren eine bessere Identifikation von betroffenen Patienten. Die ausschließliche Diagnose über die Symptomatik ist zu unspezifisch. Die Suche nach einem Biomarker hatte anscheinend Erfolg. In einer Langzeitstudie konnten bei Alzheimerpatienten aufgrund des Nachweises von Bestandteilen zerfallener Nervenzellen im Blut, bereits sechs Jahre vor dem Auftreten erster Symptome der Alzheimer Demenz, Hirnschäden aufgezeigt werden.

Die neue Generation der Sequenzierung des Genoms (next generation sequencing) erlaubt zukünftig noch tiefere Einblicke in das menschliche Genom. Aufgrund von der Entwicklung neuer Algorithmen können statistische Wahrscheinlichkeiten für Erkrankungsrisiken aufgezeigt und präventive Maßnahmen etabliert werden. Inwieweit die Krankheit damit verzögert werden kann oder überhaupt nicht auftritt, wird die Zukunft zeigen.

## Fazit

Aufgrund vieler Faktoren, beispielsweise die demografische Entwicklung oder die Etablierung von Gesundheitssystemen in den Emerging Markets, ist der Gesundheitsmarkt ein Wachstumsmarkt. Die globale Nachfrage nach Arzneimitteln oder Medizintechnik steigt stetig an und die innovativsten Unternehmen haben die besten Perspektiven in den kommenden Jahren.

Die zunehmende Etablierung der Digitalisierung dürfte in den Unternehmen zu einer Produktivitätssteigerung führen, gerade auch in den Forschungs- und Entwicklungsabteilungen. Da in den letzten Jahren die Zulassungsbehörden auf Anträge schneller reagierten, eröffnet sich weiteres Gewinnpotenzial, da die begrenzte Patentlaufzeit effizienter genutzt werden kann.

Grundsätzlich werden die Innovationen im Medikamentenbereich die Nase vorn haben, sei es durch eine gesteigerte Wirksamkeit/bessere Verträglichkeit des Wirkstoffes oder sogar durch die Etablierung eines neuen Therapieschemas. Die Forschungspipelines bzw. klinischen Ergebnisse aus den Studien werden weiterhin im Fokus stehen, da sie einer der Kurstreiber von Aktien darstellen.

Aufgrund des starken Cash-Flows der pharmazeutischen Industrie sind die konstanten/wachsenden Dividenden bzw. Aktienrückkaufprogramme ein weiterer Trigger des Aktienkurses. Die hohe Cash-Generierung belebt die Merger & Akquisitions Aktivitäten bzw. die Fantasie bei den Investoren, zusätzliche Übernahmeprämien zu erhalten.

Letztlich werden die innovativen Pharma- und Biotechnologieunternehmen, d. h. die neue Therapien entwickeln und etablieren, die Gewinner von morgen sein. Im Jahr 2019 ist vor allem Selektion das wichtigste Auswahlkriterium für Investments in den Wachstumsmarkt Gesundheit. Für ein Investment sollte einige Zeit aufgewendet werden, um die Gewinner von morgen zu identifizieren, oder ein etablierter Branchenfonds mit nachhaltigem Wachstum ausgewählt werden.