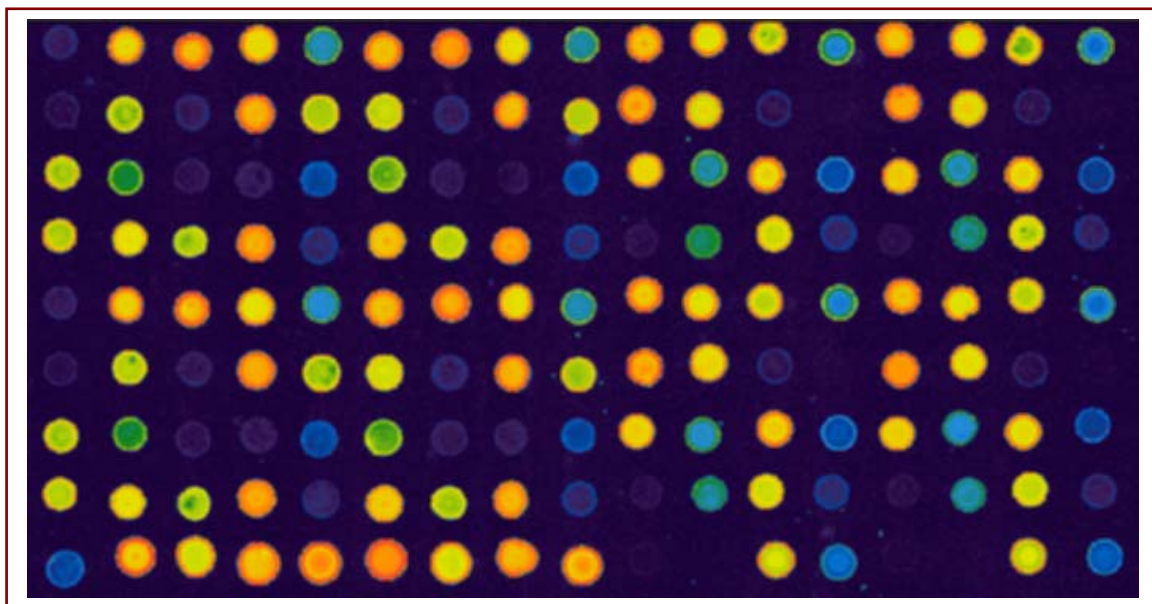


Epigenomics AG

Epigenomics – im Aufbruch



Sektor: Biotechnologie / Deutschland

WKN: A0BVT9

Datum: 13. Dezember 2006

Analyst: Thomas Schießle
- Finanzanalyst DVFA -

Company Report

Inhaltsübersicht

1	Zusammenfassung	5
1.1	<i>S W O T</i>	5
1.2	<i>Investmentcase – erweitertes Geschäftsmodell für Milliardenmarkt</i>	5
1.3	<i>Newsflow</i>	7
1.4	<i>Viele der Aktionäre von Anfang an dabei</i>	7
2	Geschäftsmodell	8
2.1	<i>Vision – Mission</i>	8
2.2	<i>Geschäftsmodell – Standardsetzer – Eigenentwicklung – Partnergeschäft</i>	9
2.3	<i>Management – Top-Thema ist Kommerzialisierung</i>	12
3	Pipeline – Schlüsselprodukte Darmkrebsfrüherkennung und Prostataprognose	15
4	Märkte	19
4.1	<i>Diagnostik Markt – MDx bringt Paradigmenwechsel – auch bei Krebs</i>	19
4.2	<i>Wettbewerb um die Kunden</i>	22
5	Geschäftsverlauf	23
5.1	<i>2006 das Jahr des Umbruchs – vom F&E-Partner zur Eigenentwicklung und zur Kommerzialisierung</i>	23
5.1.1	<i>Glücksfall ermöglicht fliegenden Start eigener Programme</i>	23
5.1.2	<i>dringende Entscheidung: Projekt-Beschleunigung – Kosten-Dämpfung</i>	26
5.1.3	<i>1–9 2006: keine Zeit mehr zu verlieren</i>	28
5.2	<i>2007e: Lohn der Arbeit</i>	28
6	Bewertung	29
6.1	<i>DCF-Bewertung – geringe Eigenkapitalausstattung drückt noch</i>	29
6.2	<i>Pipeline: risiko- und zeitadjustierte Bewertung zeigt Potenzial</i>	30
6.3	<i>Peer Group – most comparable</i>	32
7	Appendix	34
7.1	<i>Methylierung von DNA – wissenschaftlicher Hintergrund</i>	34
7.2	<i>Kernkompetenzen: Methylierung – Forschung, Entwicklung, Zulassung</i>	35
7.3	<i>Diagnostik – schon heute entscheiden 2 % über bis zu 70 % der Ausgaben</i>	36
7.4	<i>Indikationsgebiete</i>	39
7.5	<i>Regularien</i>	43
7.6	<i>Patente, freedom of operate</i>	44
7.7	<i>Glossar</i>	45

Hinweise gemäß § 34 b WpHG

Diese Publikation ist im Auftrag der Close Brothers Seydler AG, Frankfurt am Main, entstanden, die Designated Sponsor der Epigenomics AG ist. Die Epigenomics AG hat vor Veröffentlichung Einsicht in diese Publikation genommen.

Company Report

Datum der Veröffentlichung: 13.12.2006

Epigenomics AG Biotechnologie

[> Click here for Disclaimer](#)

Epigenomics im Aufbruch

Rating (12M):

Kaufen

seit 13.12.2006

Letzte Ratingänderung: Ersteinschätzung

Kursziel: €8,75

seit: 13.12.2006

Kurs (12.12.2006 17:36 Uhr ETR): €3,92

Hoch/Tief 250 Tage: € 7,00 / 3,38

Nächstes Research: Update



Quelle: www.cortalconsors.de

Analyst: Thomas Schießle

– Finanzanalyst DVFA -

Telefon: (+49) (0) 621 / 43061-30

E-Mail: thomas.schiessle@midas-research.de

Zahlen je Aktie in €

	2005	2006e	2007e
EPS	-0,52	-0,90	-0,67
KGV	n.s.	n.s.	n.s.
CashFlow	-0,46	-1,06	-0,54
KCV	n.s.	n.s.	n.s.
Dividende	0,00	0,00	0,00
Rendite	n.s.	n.s.	n.s.
Buchwert	2,40	1,56	0,89
Cash	1,93	1,03	0,37

Geschäftsjahr per 31.12.

Basis-Informationen

Anzahl Aktien in Mio.:	16,915
Börsenwert in Mio. €	66,3
Streubesitz:	56,40%
Reuters Symbol:	ECXG.DE
XETRA Symbol:	ECX.ETR
WKN:	A0BVT9
ISIN:	DE000A0BVT96
Hauptindex:	PrimeAllShare
Tagesumsatz Ø 30 Tage:	€52.626
Tagesumsatz Ø 250 Tage:	€151.214
Info:	www.epigenomics.com

Wir nehmen die Research Coverage von *Epigenomics* auf und stellen die Aktie mit einem Kursziel von € 8,75 (entspricht 25 % Abschlag auf den „fairen Wert“ wegen u. E. möglicher Kapitalerhöhung in diesem Umfang) zum Kauf.

Den theoretisch „fairen Wert“ taxieren wir aktuell auf fast EUR 200 Mio. bzw. EUR 11,70 pro Aktie – entsprechend präsentiert sich die Aktie als massiv unterbewertet!

Alleine den abdiskontierten Gegenwartswert (NPV) des marktnächsten und bedeutendsten Projektes aus der Zusammenarbeit mit *Roche Diagnostics* (nachfolgend auch: *Roche Dx* genannt) (den „CCS“-Früherkennungs-Test) schätzen wir auf EUR 141 Mio.; d. h. 8,31 EUR/Aktie – und jeder erfolgreiche Entwicklungsschritt erhöht den Wert. Gegenwärtig ist die Börsenbewertung (im Vergleich zur Historie und erst recht zum Verlust schreibenden Wettbewerb) wohl deswegen recht niedrig, weil die Liquiditätsausstattung schwächelt und planmäßig erst in 2010e die Gewinnschwelle übersprungen wird.

Company Report

Für die Sicherung der notwendigen Finanzmittel scheint grundsätzlich keine Option ausgeschlossen zu sein, was entsprechende Kursvolatilität erwarten lässt. Eine kräftige Kapitalauffrischung oder Sondererträge aus Projekt- oder Lizenzverkäufen müssen nämlich die Zeit bis zur Generierung nennenswerter Produkteinnahmen aus den großen Projekten (2009e) überbrücken.

Derzeit überwiegen Skepsis über den neuen Weg, schlichte Unkenntnis über die Chancen und Marktnähe der fortgeschrittensten Testentwicklungen respektive Bedenken, was die strategische Marschrichtung und die finanzielle Belastbarkeit angeht, nachdem der Gründungs-CEO Alexander Olek überraschend das Unternehmen verlassen hat. Das ohne Zweifel vorhandene Risiko sehen wir dabei insbesondere in der kurzen Zeit, die verbleibt, um erste Produkte zu lancieren und somit den Industriestandard zu setzen. Für erfahrene Biotech-Investoren stellt die Aktie u.E. aber ein Kerninvestment dar, um von dem Entstehen des milliardenschweren Marktes für Molekulardiagnostik in besonderem Maße zu profitieren. Wir raten zum Kauf der noch marktengen Aktie der Epigenomics AG.

Die nächsten 9 Monate werden für das Unternehmen von vitaler Bedeutung sein. Das sieht auch das Management so und hat die Konsequenzen daraus gezogen, indem es nunmehr alle Kräfte auf die Entwicklung und Markteinführung der aussichtsreichsten Projekte bündelt. Die Zeit drängt, wichtige Startpositionen eines entstehenden Milliardenmarktes werden in den nächsten Quartalen verteilt – ein sehr lohnenswertes Betätigungsfeld. Als „First Mover“ hat Epigenomics einen gewissen Vorsprung, doch der Wettbewerb schläft nicht und die Eigenkapitaldecke wird immer dünner.

Noch im Dezember 2006 sind entscheidende Nachrichten zu erwarten, die Rückschlüsse auf den Wert der Entwicklungsarbeit der letzten acht Jahre und die künftigen Produktpotenziale zulassen werden.

Die Rückfall- und Klassifizierungstest der Eigenentwicklungen könnten 2008e an den Markt kommen. Vorher (2007e) erscheint die Vermarktung mindestens eines Tests durch einen Kooperations- und Lizenzvertrag mit einem Referenzlabor möglich. Die Blutbasierten Screeningtests für die Massenmärkte könnten 2009e durch Roche Dx am Markt eingeführt werden. Der Break-even erscheint aus heutiger Sicht nachhaltig ab 2010e realistisch.

Die Branche steht am Vorabend der Einführung einer neuen Generation von Diagnostika. Die neuen molekularbiologischen Methoden werden für einen Umbruch im Labor, in der Arztpraxis und in den Managementtagen sorgen. In der von Epigenomics entwickelten DNA-Methylierungs-Analyse-Methode sehen viele nicht nur einen neuen Industriestandard, sondern darüber hinaus eine grundlegende Antwort auf wichtige onkologische Fragestellungen, mit durchaus beeindruckenden Auswirkungen auf die Profitabilität der Gesellschaft.

Die Rückgabe der Entwicklungs- und Vermarktungsrechte an den gemeinsam entwickelten Gewebetests zu Beginn dieses Jahres durch Roche Diagnostics (Roche Dx) wertet das Geschäftsmodell des Biotech-Unternehmens entscheidend auf: Der reine Forschungspartner ergänzt seinen Auftritt um Eigenentwicklung und möglicherweise auch um Vermarktung. Aus Sicht des Managements also ein Glücksfall, die Börse interpretierte es hingegen fälschlicherweise als Misstrauensvotum von Roche Dx.

Company Report

1 Zusammenfassung

1.1 S W O T

SWOT

<p>Stärken</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neu – Eigenentwicklung mit hohem Ertragspotenzial • starker Newsflow ab 4. Q. 2006 erwartet • Roche Dx validiert Test-Konzept • Kurze Entwicklungszeiten, schnelles Time-to-Market, überschaubare Investitionskosten • Hohe Technologie-, niedrige Zulassungshürden, keine Plattformfestlegung • sehr hoher Ertragshebel, niedrige Bewertung • Substanzielle mDx-Erfahrung auf SVP-Level 	<p>Schwächen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschäft bis 2009e verlustträchtig • knappe Liquiditätsausstattung • CCS-Test als dominierender Werttreiber erst 2009e am Markt • Junges Top-Management – CEO gesucht • Verbesserungswürdiges Image am Kapitalmarkt
<p>Chancen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paradigmenwechsel durch mDx-Diagnostik führt zu Marktumbruch • Chance auf Industriestandard • Übernahmephantasie • Einfache Teststruktur erleichtert Zulassung und Kundenhandhabung • Vielfältiger Einsatz, personalisierte Medizin 	<p>Risiken</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vermarktungspartner beendet Zusammenarbeit • Scheitern / Verzögerung bei Produkten / Zulassungen von Tests • Wettbewerb eventuell schneller – Industriestandard dann besetzt • Refinanzierung nicht / nur zu ungünstigen Bedingungen möglich

Quelle: eigene Recherchen, MIDAS Research, 2006

1.2 Investmentcase – erweitertes Geschäftsmodell für Milliardenmarkt

Eine **neue, revolutionäre Generation** von diagnostischen Methoden steht vor der **Markteinführung**. Ein **Milliardenmarkt** entsteht und Epigenomics hat die Chance und das Potenzial, einen prominenten Marktanteil zu erobern. Die **Humandiagnostik** ist im Umbruch; zunehmend verdrängen revolutionäre Produkte die etablierten, aber wenig effizienten und/oder patientenunfreundlichen Methoden. Sie **erobern neue Anwendungsfelder** und eröffnen neue Behandlungsoptionen. **Frühzeitiges Erkennen** und gezielteres Therapieren **erhöht die Überlebenschancen** der Patienten oftmals dramatisch, senkt die Kosten für die Gesundheitssysteme und steigert nicht zuletzt die Lebensqualität der Versicherten. Ein **Megatrend beginnt**, der erst durch die Wissensexplosion der letzten Jahre entstehen konnte.

Den modernen Diagnostika wächst mehr und mehr eine strategische Bedeutung im Gesundheitsmarkt zu, denn ihr Einsatzfeld erweitert sich stark, was ihren Wert spürbar erhöhen wird. Und sie werden dringend benötigt, denn der demographische wie auch der ökonomische Druck auf das Gesundheitssystem wächst stetig.

Keine Frage, alle **etablierten Diagnostika-Hersteller müssen die neuen Techniken anbieten**, doch den meisten fehlt der Zugang zu diesen Technologien. Einige Technologien konkurrieren

Company Report

miteinander, doch nur wenige haben das technische Potenzial für den Masseneinsatz und einer noch geringeren Zahl an Methoden wird es gelingen, als eigenständiges Produkt bzw. als Diagnostik-Methode zugelassen zu werden. **Das Rennen geht in die Zielgerade.**

Epigenomics nutzt eine der aussichtsreichsten Methoden und will so den Trend maßgeblich beeinflussen. Die eingesetzte *DNA-Methylierungs-Technologie* ist bis über das Jahr 2018 und teilweise bis über 2020 hinaus [vgl. Kapitel 7.6] patentgeschützt, hat ihre prinzipielle diagnostische Tauglichkeit bewiesen, wird von einer steigenden Zahl von Experten anerkannt und soll in den nächsten Quartalen – **nach erfolgten Optimierungen** – für die ersten ausgewählten Krankheits- und Diagnose-Bilder **in den Routine-Betrieb eingeführt** werden; ein neues Kapitel in der Wissenschafts- und Firmengeschichte wird aufgeschlagen.

Ein sehr attraktives Chancen-Risiko-Profil

- Langfristige strategische Allianzen mit Roche Dx, Qiagen und Affymetrix
- Bedeutende Marktchancen in der Onkologie und darüber hinaus
- Kompetitive Produktpipeline für Früherkennung und Molekularpathologie
- Führungsrolle durch einzigartiges Patentportfolio
- Potenzial, einen Standard in der Molekulardiagnostik zu setzen
- Verminderte Entwicklungsrisiken und -kosten
- Sehr hohes Ertragspotenzial durch niedrige operative
- Kosten und stark skalierbaren Technologieeinsatz
- Kurzfristig anstehende Neuigkeiten zu Werttreiber

Quelle: MIDAS Research

War das Geschäftsmodell in den ersten Jahren ausschließlich partnerschaftsorientiert, gehört **seit Anfang dieses Jahres auch die Eigenentwicklung** von molekulardiagnostischen (mDx) Tests zu den Unternehmenszielen: Anfang 2006 hat Epigenomics begonnen, ein Portfolio **von gewebe-basierten Krebsklassifikationstests auf eigene Rechnung** zur Marktreife zu entwickeln. Für die Nr. 1 in der Molekulardiagnostik, **Roche Dx**, hat man unterdessen die **Entwicklungsarbeiten schon recht weit vorangetrieben**. Die Projekte zielen als blut- oder urinbasierte Früherkennungstests auf milliardenschwere Marktsegmente.

Derzeit sind entscheidende **klinische Studien für zwei dieser blutbasierten Tests** in der Durchführung und die Ergebnisse werden **in Kürze** wissenschaftlich und wirtschaftlich gewürdigt. Im Erfolgsfalle öffnet sich damit nicht nur **das Tor zur Kommerzialisierung** dieser konkreten Tests, sondern es wird auch der Weg für einen breiten Einsatz der DNA-Methylierungs-Technologie **freigemacht**. Ein neuer Standard könnte gesetzt werden. Mit und ohne Partner steht Epigenomics jetzt vor der möglichst umfanglichen Ausschöpfung des wirtschaftlichen Potenzials, den der anstehende Technologiesprung durch eigene Produkte, Auftragsentwicklungen, Lizenzvergaben und Vertriebskooperationen mit sich bringt.

Company Report

1.3 Newsflow

Entscheidende Nachrichten werden **schon jetzt** im Dezember 2006 erwartet, wenn neue Daten über die Weiterentwicklung der Darmkrebs-Früherkennungstests (CCS) und des Prostatakrebs-Früherkennungstests (PCS) zur Veröffentlichung anstehen und es gelingen wird, den **neuen Industriestandard in der Krebs-Diagnostik durchzusetzen**. In den **folgenden Monaten** wird sich ferner entscheiden, ob es gelingt, mit dem Darmkrebs-Monitoring-Test ein **erstes Produkt in einem Referenzlabor („Ref Lab“)** in den USA (unter CLIA-Regulation) zu platzieren, im Rennen gegen die Konkurrenz die Marktreife zu dokumentieren und nicht zuletzt Einnahmen zu generieren. Die folgende Übersicht zeigt den zu erwartenden Nachrichtenfluss der nächsten Monate.

Erwarteter Newsflow im 4. Quartal 2006 und in 2007

- Epigenomics CEO bis Jahresende 2006 an Bord
- Verbesserte Sensitivitätsdaten für den Roche-Darmkrebs-Screeningtest („CCS“)
- Referenzlabor Partnerschaft für Spezialanwendungen von Blut-Screeningmarkern in den USA
- Weitere Ergebnisse zu Prostata- und Brustkrebs-Screening-Tests aus Roche-Dx-Kooperation
- Daten zur Prostata-Klassifikationstest-Studie, Einreichung einer IDE und Beginn der klinischen Zulassungsstudie
- Marketing, Vertrieb und Kommerzialisierungskooperation für Gewebeprodukte
- Weitere F&E-Partnerschaften mit Pharma zur Biomarker-Entwicklung
- Neue und erweiterte Lizenzen an Epigenomics-Technologie
- Einführung von Spezialanwendungen von Blut-Screeningmarkern in Referenzlabor in den USA

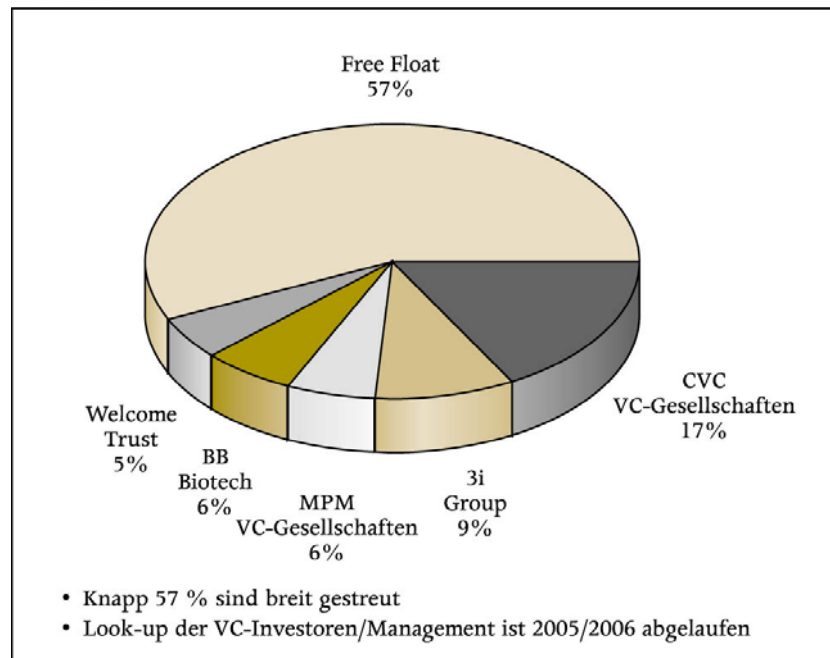
Quelle: MIDAS Research

1.4 Viele der Aktionäre von Anfang an dabei

Die Aktionärsstruktur ist von einigen Großinvestoren, die die Gesellschaft schon vor dem IPO begleiteten, geprägt. *DVC, MPM, 3i, Abingworth* und der *Wellcome Trust* waren und sind bedeutende Investoren bei Epigenomics. Die **Gruppe der VC-Investoren hält rund 38 %** des Grundkapitals, die **drei größten Anteilseigner besitzen rund 32 %** der knapp 17 Mio. Aktien, die im Rahmen des IPO **im Juni 2004** in einer Zeichnungsspanne von **EUR 9,00 bis EUR 11,00** angeboten wurden und **EUR 41,6 Mio.** in die Kassen spülten. Die vereinbarte **Lock-up** der VCs ist im Januar 2005 **ausgelaufen**, die des Managements im Juli 2006. Die Finanzinvestoren arbeiten opportunistisch nach dem Value-Prinzip; ob und wann sie ihre Aktien verkaufen werden, ist heute nicht bekannt, doch scheinen die Veränderungen bis heute gering. Das aktuelle Kursniveau spricht u.E. nicht für akute Abgabebereitschaft im Aktionariat, zumal die wertentscheidenden Nachrichten erst noch kommen.

Company Report

Epigenomics Aktionärsstruktur



Quelle: Epigenomics AG

2 Geschäftsmodell

2.1 Vision – Mission

Die **Diagnose von Krebs früher, treffsicherer und nicht zuletzt angenehmer** für Probanden und Patienten zu gestalten, das will Epigenomics AG mit ihrer neuartigen und **patentgeschützten** molekularen Diagnostikmethode („mDx“), der **DNA-Methylierung**, erreichen. Sie soll die wenig treffsicheren oder sehr aufwendigen verfügbaren Untersuchungsmethoden entscheidend ergänzen und langfristig teilweise ablösen. Damit können mehr Menschen früher adäquat behandelt werden. Die Gesellschaft nutzt dazu die Analyse von DNA-Methylierung, ein natürlicher und fundamentaler Mechanismus, der die Aktivitäten von Genen steuert.

Die diagnostischen Methoden der neuen Generation verändern **nicht nur die Möglichkeiten der Identifizierung, Überwachung und Klassifizierung von Krankheiten, nein, auch viele sich anschließende Therapien werden sich maßgeblich verändern**. Aus diesem Grund sieht z. B. *Ortho-Clinical Diagnostics*, eine Tochtergesellschaft von Johnson & Johnson, USA, in den **kommenden 10 Jahren ein Marktpotenzial** der IVD-Diagnostika für Krebsfragestellungen von **USD 6 Mrd.** (aktuell: unter USD 200 Mio.).

Zielsichere Früherkennung ist der beste Weg für eine erfolgreiche Heilung – mehr und mehr Gesundheitspolitiker sind auch dieser Auffassung und werben in letzter Zeit für „mehr Eigenverantwortung“; ein sicheres Zeichen für das Entstehen eines neuen, zusätzlichen Marktsegmentes, des der Selbstzahler. Eine einfache und nichtinvasive Testprozedur wird also sehr wichtig.

Company Report

Diagnostische Massenmärkte für Früherkennung (es werden z. B. – bei Befolgrungsraten von 25–55 % – alleine 45 Mio. PSA-Prostata-Untersuchungen pro Jahr durchgeführt) werden **mit Partnern erobert**, die Produktion und Vertrieb übernehmen. **Spezialmärkte** mit einer überschaubaren Zahl von Anwendern will man **in Eigenregie adressieren**. Ohne selbst die Geräteplattformen und notwendigen Reagenzien zu produzieren, also mit begrenztem Investitions- und Logistikbedarf, nutzt man die breite Anwendungsfähigkeit der patentgesicherten DNA-Methylierung und konzentriert sich auf die Forschung und Anwendungsspezifizierung, die Qualitätssicherung und Zulassung sowie den ausgewählten Vertrieb der diagnostischen Tests zur Krebsklassifikation.

2.2 Geschäftsmodell – Standardsetzer – Eigenentwicklung – Partnergeschäft

Epigenomics ist ein **Technologie-Pionier mit dem Potenzial**, in der DNA-Methylierung, einem der wesentlichen Mechanismen, die die Genaktivitäten kontrollieren, **einen Goldstandard in der Molekulardiagnostik der Zukunft zu setzen**.

Nur wenige **neuartige Methoden** der Humandiagnostik sind ähnlich **robust, hoch informativ** und aufgrund ihres biologischen Prinzips so **universell einsetzbar** wie die DNA-Methylierung. Durch die Analyse von DNA-Methylierungsmustern, einer Art Fingerabdruck, der für jeden Zelltyp im Körper spezifisch ist, können die entwickelten Tests prinzipiell eine Diagnose verschiedenster Krankheiten bereits in sehr frühem Stadium liefern und Ärzte bei der Auswahl einer passenden Behandlungsmethode unterstützen. **Man konzentriert sich nun auf Krebsfragestellungen**; ein nicht nur medizinisch, sondern auch betriebswirtschaftlich interessantes Betätigungsfeld, bedenkt man, dass **rund 22 Mio. Menschen** auf der Welt **Krebsleiden** haben.

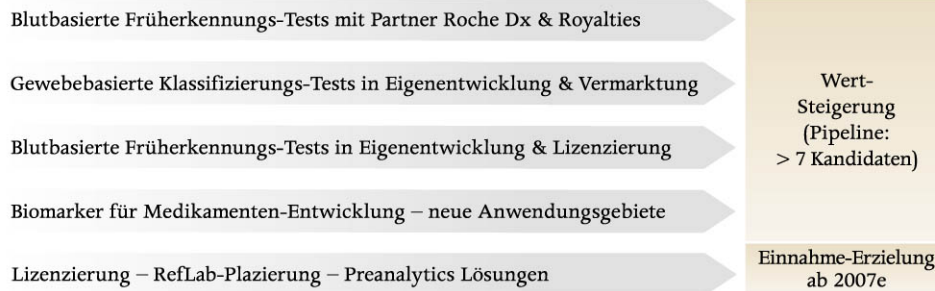
Der **Proof-of-Concept** konnte schon mehrfach **erbracht** werden; wesentliche Entwicklungsarbeiten wurden zwischenzeitlich vorgenommen, was zusätzliche Finanzmittel absorbierte. Die im Oktober 2006 angekündigte abschließende Anpassung der Organisation zielt darauf ab, die knapper gewordenen Finanz- und Personalressourcen auf die am weitesten fortgeschrittenen Programme zu bündeln und so der **bevorstehenden Kommerzialisierung** dieser Projekte die nötige Aufmerksamkeit und **Schubkraft zu verleihen**. Ein eher **sequenzielles** Vorgehen bei der **Projektportfolio-Abarbeitung** ist eine weitere Konsequenz. Einige Forschungsprogramme wurden eingestellt, aber kein Projekt der Produkt-Pipeline, die ungekürzt vier Eigen- und drei Auftrags-Entwicklungen beinhaltet.

Patentiert und in der Entwicklung fortgeschritten, stehen die **ersten Tests**, die auf diesen Biomarkern aufbauen, **nun vor dem Markteintritt**, bzw. andere in wichtigen **späten, klinischen Prüfungsphasen**. Die Biomarker ermöglichen einerseits die Früherkennung von Erkrankungen im Blut oder in anderen Körperflüssigkeiten, andererseits die Einschätzung der Aggressivität eines Tumors (Klassifikation) anhand von routinemäßig in Paraffin konservierten Gewebeproben, die die Auswahl einer geeigneten „personalisierten“ Therapie unterstützen.

Lassen sich die **Kommerzialisierungspläne von Epigenomics** – je nach Anwendung mit Partner oder in Eigenregie – **realisieren**, könnten zwölf Jahre nach der Gründung der Gesellschaft, also **ab 2010**, **erstmalig nennenswerte Gewinne** erzielt werden, und dem Unternehmen könnte es gelingen, sich **zügig an die Spitze** einer neuen Generation von **global bedeutenden Diagnostika-Entwicklern** zu setzen.

Company Report

Epigenomics' nächste Schritte: 2007 ff. Werttreiber in verschiedenen Dimensionen



Quelle: MIDAS Research

Wichtige Wegmarken auf dem Weg dorthin sollten sein:

- **2007e:** Platzierung eines Darmkrebs-Überwachungstests aus der Eigenentwicklung in einem Rerenzlabor
- **2008e:** erste Umsätze aus dem Verkauf von IVD-Diagnose-Kits zur Prostata-Klassifikation
- **2009e:** Start der Vermarktung des „CCS“-Früherkennungstest durch Roche Dx

Bis 2005 im Wesentlichen forschungs- und partnerschaftsorientiert, entwickelt Epigenomics in Berlin seit diesem Jahr auch auf eigenes Risiko. Seit Anfang 2006 arbeitet man erstmals auf eigene Rechnung an einem Portfolio von gewebebasierten Krebs-Klassifikations-Tests, die zuvor exklusiv für Roche Dx entwickelt wurden.

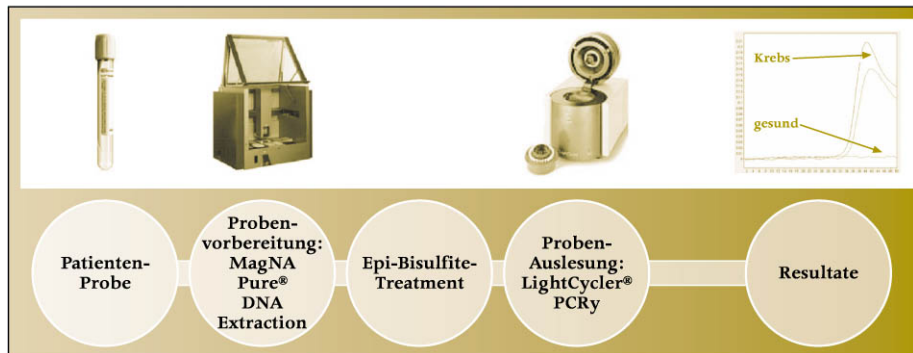
Für den Marktführer der Molekulardiagnostik, Roche Dx (Umsatz 2006e > Sfr 8,6 Mrd.), arbeitet man unterdessen bei der 100%igen Tochtergesellschaft in Seattle, USA, an innovativen blutbasierten Früherkennungstests in fortgeschrittenem Stadium.

Organisiert sind die Aktivitäten bisher in zwei Geschäftsbereichen, den SBUs (Strategic Business Units). In der SBU „Diagnostics“ konzentriert man sich unverändert auf die Entwicklung von hochsensitiven und -spezifischen Tests zum Nachweis von DNA-Methylierung für mDx-Anwendungen. Sie sind grundsätzlich auf zwei Zielgruppen gerichtet, was unterschiedliche Vermarktungsstrategien erfordert.

Epigenomics verfolgt eine Doppelstrategie und ein Geschäftsmodell, das die blutbasierten Screening-Tests in Zusammenarbeit mit Partnern (bis jetzt nur Roche Diagnostics) entwickelt und vermarktet. Roche Dx nutzt für die Probenverarbeitung und Auswertung der Früherkennungstests, die definitionsgemäß Massentests an symptomfreien Menschen sind, eigene Geräteplattformen (z. B. *MagnaPure™*, *Cobas TaqMan™* oder *Light Cycler™*, *realtime-PCR*) und die eigene globale Verkaufs- und Serviceorganisation. Ein solches auf Partner-Kooperationen angelegtes Geschäftsmodell bedingt, dass Epigenomics auf lange Sicht Umsätze und letztendlich auch Gewinne erzielt, die sich aus F&E-Zahlungen, Kostenerstattungen und Meilensteinzahlungen während der Produktentwicklung sowie aus Tantiemen aus den Umsatzerlösen des Partners speisen, sobald die Produkte auf dem Markt erhältlich sind.

Company Report

IVD-Plattform für Massentests zusammen mit Roche Dx



Epigenomics verwendete Roche-IVD-Plattformkomponenten bereits in der klinischen Marker-Validierung

- Standard 4,5 ml Blutserumprobe
- Automatisierte DNA-Extraktion mit Roche MagNA Pure® System
- Bisulfit-Behandlung mit Epigenomics' optimierten Protokollen (Basis für Qiagen EpiTect®-Kit)
- DNA-Vervielfältigung und Methylierungs-Nachweis mit Roche LightCycler®

Geringes Technologie-Transfer-Risiko

Quelle: Epigenomics AG

Die Kommerzialisierung der **Epigenomics-eigenen gewebebasierten** Molekular diagnostik-Produkte, die Aussagen über konkrete Krankheitsstadien bzw. den Krankheitsverlauf von Patienten machen (**Klassifikationstests**), kann **durch ein eigenes strategisches Marketingteam**, Distributoren und/oder Partner erfolgen – eine **Entscheidung steht noch aus**. Der Eigenvertrieb ist eine realistische Variante, denn der benötigte Aufwand ist begrenzt, da die Ansprechpartner in Hospitälern und einer überschaubaren Zahl von Laboren sitzen. Die Markteinführungsstrategie – mit Start in den USA, gefolgt von Europa – und die klinische Entwicklung wie auch die Zulassungsarbeiten behält sich Epigenomics vor. Der uneingeschränkten Kostenübernahme während der Entwicklungsphase stehen hohe Margen sowie die vollständige Kontrolle in der Vermarktungsphase gegenüber. Diese Klassifikationstests werden **in strategischen Partnerschaften** mit *Qiagen* (Prä-Analytik) und *Affymetrix* (Diagnostikplattform) entwickelt, **womit die Systemplattform vervollständigt** und die Handhabung für den Kunden **entscheidend vereinfacht** wird. Die vereinbarte Nutzung der Bio-Chips zum Biomarkernachweis von *Affymetrix* komplettiert das Angebot genauso wie die beginnende Markteinführung des von Epigenomics und dem strategischen Partner *Qiagen* entwickelten Bisulfit-Behandlungskits *EpiTect* für Forschungsanwendungen bzw. für die Probenvorbereitung (molekulare Diagnostika und Pharmakogenetika) der Eigenentwicklungen.

Company Report

Eigenentwickelte Diagnoseplattform für Gewebetests – dreiteilig



Quelle: Epigenomics AG

Um den Bedarf von Pharma- und Biotechnologieunternehmen an innovativen Biomarkern für die Medikamentenentwicklung zu decken, bietet Epigenomics Dienstleistungen und Entwicklungspartnerschaften rund um die DNA-Methylierung an, die den Schwerpunkt der SBU „Clinical Solutions“ (CS) ausmachen. Dabei werden für Pharma- und Biotechnologieunternehmen **prädiktive Biomarker** entwickelt, die in der **Medikamentenentwicklung** und ihrem **Lebenszyklus-Management** eingesetzt werden sollen. Dies ermöglicht die Ausrichtung der Medikamentenentwicklung auf die richtige Patientengruppe und verbessert die Chancen der einzelnen Patienten, auf die ihnen verabreichten Arzneimittel anzusprechen. Dieses Geschäft soll sich kurz- bis **mittelfristig selbst tragen**. Es hat durchaus strategische Bedeutung, da es mittel- bis langfristig die Pipeline **mit neuen innovativen Produkten füllen** kann. Die **diagnostischen Rechte verbleiben in der Regel bei Epigenomics**. Aus dem Jahre 2004 stammen die Vereinbarungen mit *AstraZeneca* und *Biogen Idec* (jeweils Indikation Krebs). Im Juni 2006 wurde ein Vertrag mit *Johnson & Johnson Pharmaceuticals Research & Development L.L.C.* (J&JPRD) unterschrieben. *Weyth* und *Pfizer* sowie ein weiterer Pharmakonzern komplettieren die Kundenliste.

2.3 Management – Top-Thema ist Kommerzialisierung

Mit der inhaltlichen Schwerpunktsetzung auf marktnahe Krebstests gingen in den letzten Monaten **personelle Veränderungen** einher, die auf allen Hierarchie-Ebenen ihre Spuren hinterließen. Mit der konkreten Kommerzialisierung der Test-Methoden endet die mehrjährige konzeptionelle und exploratorische Phase in der Unternehmensentwicklung; **für die nächste Zeit** stehen nun **produkt- und marktorientierte Herausforderungen** ganz oben auf der Agenda.

Company Report

Vor diesem Hintergrund ist der **Rücktritt** des Gründungsvorstands und langjährigen Vorstandsvorsitzenden **Dr. Alexander Olek** zum 17. August 2006 nicht nur nachvollziehbar, sondern beeindruckend konsequent, wenn auch vom Zeitpunkt her für viele Beteiligte überraschend. Für die anstehenden Herausforderungen wird der noch zu bestellende neue Vorstandsvorsitzende vor allen Dingen ausgezeichnete Kenntnisse in der Organisation und dem Verkauf von Diagnostika mitbringen müssen. Ganz gleich, ob interne oder externe Lösung, jetzt sind u. E. „Dealmaking“, Kapitalmarkt-Auftritt und operative Führung die drei Top-Themen der ersten Führungsebene. Es gilt alle Kräfte auf schnelle Kommerzialisierungserfolge auszurichten, denn **die Zeit drängt**.

Management Team – über 125 Jahre einschlägige Erfahrung



 Oliver Schacht, PhD CFO CEO Epigenomics, Inc.	 Christian Piepenbrock COO Leiter der SBU Diagnostics Sprecher des Vorstands	 Dr. Kurt Berlin CSO
Seattle, 40 Mitarbeiter	Berlin (HQ), 78 Mitarbeiter	
Diagnosics  Andrzej Sledziewski, PhD Senior VP R&D und Diagnostics	Klinik & Marketing  Mike Wandell, PhD Senior VP Clinical, Regulatory & Quality	 James Douglas Senior VP Marketing
		Clinical Solutions  Christina Dahlstroem, PhD Senior VP Clinical Solutions

Quelle: Epigenomics AG

Als **Sprecher des Vorstandes** fungiert seit dem Ausscheiden von Dr. Alexander Olek **Christian Piepenbrock**, der als COO bereits intensiv mit der operativen Steuerung des Unternehmens vertraut ist. Mit einem Diplom in Bioinformatik und Ausbildungsstationen an den Universitäten in Bielefeld, Berlin und Harvard (MIT) gehörte er 1998 zum Gründerteam der Epigenomics AG.

Die wissenschaftliche Seite wird weiterhin von **Dr. Kurt Berlin (CSO)** verantwortet, der in Bonn und in den USA, an der Tufts University in Boston, Organische Chemie studiert hat. Am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik in Berlin beschäftigte er sich über Jahre mit analytischen Verfahren. Ebenfalls Mitgründer des Unternehmens, leitet er seit November 1998 die Forschungs- und Entwicklungsarbeiten bei Epigenomics.

Für die Finanzen steht unverändert **Oliver Schacht (CFO)** auf dem Geschäftsverteilungsplan. Vor seinem Wechsel zur Epigenomics AG als Mitgründer im Juni 1999 war Herr Schacht bei Mercer

Company Report

Management Consulting für nicht ganz fünf Jahre u. a. mit der M&A-Beratung in verschiedenen Branchen sowie Projekten in der Pharma- und Biotech-Industrie betraut.

Die zweite Führungsebene ist mit fünf langjährigen Führungskräften besetzt und durch Kompetenz und Kontinuität geprägt. Um die eigene Produktentwicklung und Vermarktung professionell und effizient vorantreiben zu können, haben die Berliner Anfang 2006 mit Dr. M. Wandell und James Douglas zwei erfahrene Manager hinzugewinnen können. **Michael Wandell** ist für die **Entwicklung und Zulassung** der gewebebasierten Tests verantwortlich und bringt über **25-jährige Führungserfahrung** in Biotechnologieunternehmen ein. Er war zuvor unter anderem in Positionen als Director Development & Regulatory Affairs bei *Genetic Systems Corporation* und als Vice President Clinical & Regulatory Affairs bei *LipoSonix, Inc.* tätig. Er war auch verantwortlich für die Entwicklung und FDA-Zulassung mehrerer biologischer und medizinischer Geräte der Klasse III einschließlich eines Virus-Assays für Hepatitis C und verschiedener HIV-Screening-, Diagnose- und Referenzprodukte.

James Douglas kümmert sich um das **Produktmarketing** und die Vorbereitung der Markteinführung des ersten gewebebasierten Tests 2008. Schon als Senior Marketing Executive bei *Gen-Probe* und *Biosite* entwickelte er zahlreiche strategische und taktische Marketingprogramme, die zu erfolgreichen Markteinführungen neuartiger Biotechnologie-Produkte führten. Er blickt auf **18 Jahre Erfahrung** bei verschiedenen Biotech-Unternehmen, wie etwa *Gen-Probe, Inc.*, *Sanofi Diagnostics Pasteur*, *Centocor Inc.*, *Abbott Diagnostics* und *Biosite, Inc.*, für die er für die Bereiche strategisches Marketing und Verkauf zuständig war.

Andrew Sledziewski erwarb seinen Dokortitel in Molekulargenetik an der Polnischen Akademie der Wissenschaften, bevor er in Seattle Dozent an der Universität Washington wurde. Nach 13 Jahren bei *Zymogenetics Inc.* in Seattle wurde er CSO bei *Stem Cell Pharmaceuticals, Inc.* Ab 1998 war er Entwicklungsleiter bei *ORCA Biosciences*, der Vorläufergesellschaft von *Epigenomics Inc.*, USA. Ab Dezember 2000 übertrug man ihm die Verantwortung für die **Forschung & Entwicklung der SBU Diagnostics**.

Christina Dahlstroem kann die reichen Erfahrungen aus Entwicklungsabteilungen von *Roche* (1986–2001) und bei *deCODE* in Boston, wo sie Senior-Direktorin Business Development für Pharmakogenomics war, in ihrem aktuellen Aufgabenbereich hervorragend nutzen. Als Senior VP in der SBU Clinical Solutions bei *Epigenomics* steuert die studierte Humanbiologin mit Promotion das **Partnerschafts- und Entwicklungsgeschäft** mit den Pharma- und Biotech-Unternehmen.

Albert Weber hält als **Senior Vice Präsident Finance, Accounting & Controlling** seit 2000 bei *Epigenomics* ein Auge auf die Finanzen. In diesem Bereich bringt er reichhaltige Erfahrungen aus früheren Positionen bei *Sony*, *EMI* und *Pironet* mit. Seinen akademischen Abschluss machte er an der Universität Köln.

Der **Aufsichtsrat** ist in dieser besonders kritischen Zeit eng in die Entscheidungsvorbereitung eingebunden. Mit **Prof. Dr. Dr. h.c. Rolf Krebs**, dem ehemaligen Vorstandssprecher von *Boehringer Ingelheim*, u. a. einem der führenden Entwicklungs- und Herstellungsunternehmen von Krebsmedikamenten, steht dem Gremium seit 2001 eine sehr **erfahrene und umsichtige Persönlichkeit** vor. **Intime Branchenkenntnisse** aus der Molekulardiagnostik kann auch **Prof. Dr. Dr. Uwe Bicker** beisteuern, der promovierter Chemiker und Mediziner ist. Bevor er Aufsichtsratsvorsitzender der *Dade Behring GmbH* wurde, arbeitete er in der Geschäftsleitung von *Boehringer Mannheim*, heute Roche Dx, bei *Behringwerke AG*, als Mitglied des Vorstandes der

Company Report

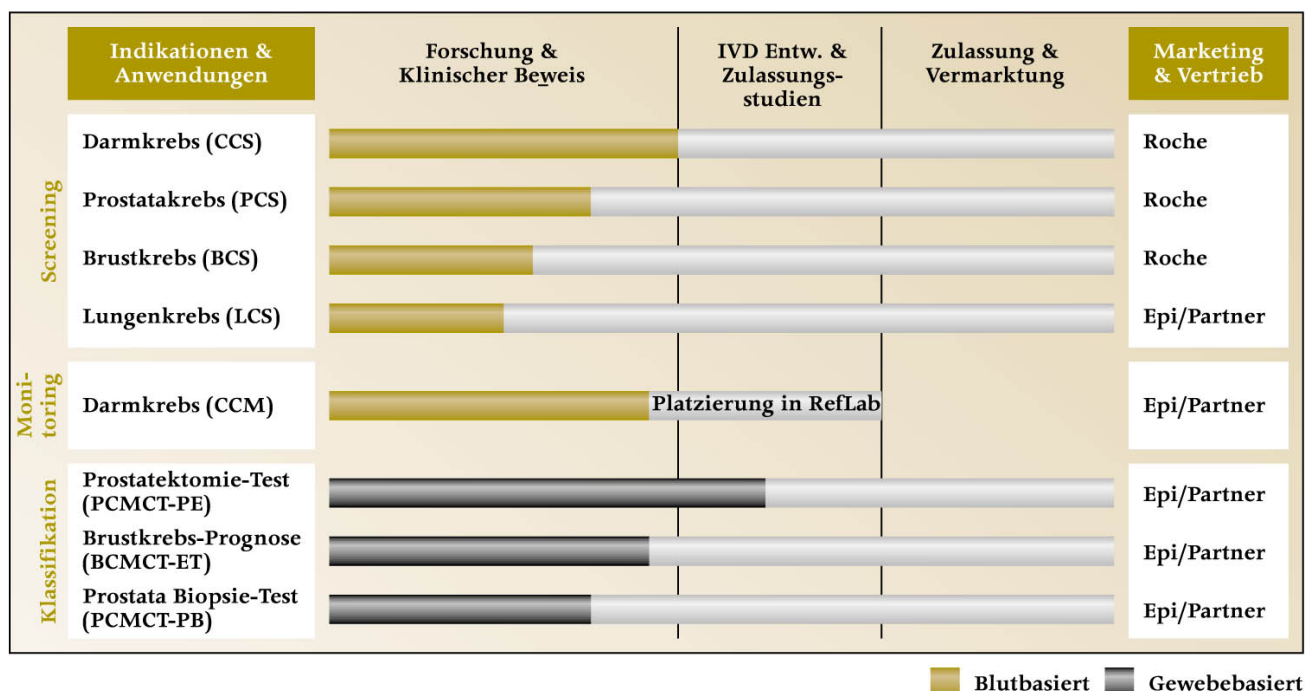
Hoechst Marion Roussel AG und als Executive Chairman der Dade Behring Inc., USA. Der wissenschaftliche Beirat hat 10 Mitglieder, die teils in sehr renommierten Einrichtungen arbeiten und zu den Meinungsbildnern gehören.

Die **deutschen Corporate Governance** als Leitlinien einer verantwortlichen Geschäftspolitik werden von der Gesellschaft mit wenigen, wie wir meinen nachvollziehbaren Ausnahmen akzeptiert und angewandt.

3 Pipeline – Schlüsselprodukte sind Darmkrebsfrüherkennung und Prostataprognose

Epigenomics' Geschäftsstrategie **konzentriert sich** mit der Fokussierungsentscheidung vom Oktober 2006 **auf die Indikation Krebs** und arbeitet in zwei sich ergänzenden Kerngeschäftsbereichen mit Hochdruck an der Kommerzialisierung der reifsten Projekte (siehe Kapitel 7.3).

Pipeline Status






Quelle: Epigenomics AG

Die drei blutbasierten Screeningtests für Roche Dx werden in den nächsten drei Monaten wichtige Meilensteine passieren.

Company Report

Marktpotenzial & Charakteristika Krebs-Früherkennungstests

	Darmkrebs Screening	Prostatakrebs Screening	Brustkrebs Screening	Lungenkrebs Screening
Probe	Blutplasma	Blutplasma oder Urin	Blutplasma	Blutplasma
Marker & Status	Septin 9 klinisch validiert	Marker identifiziert	Marker identifiziert	Marker-Kandidaten identifiziert
Marktpotenzial	> 500 Mio \$	> 250 Mio \$	> 250 Mio \$	> 300 Mio \$
Partner				Epi / N.N.
Nächste Schritte	Klinische Studie zu weiteren Markern in Blut bis Ende 2006	Erste klinische Daten in Blut bzw. Urin bis Ende 2006	Erste klinische Daten in Blut in 2007	Erste klinische Studien in Blut in 2007

Quelle: Epigenomics AG; Roche Diagnostics

Das **CCS-Programm** (Darmkrebs-Screening) ist gegenwärtig in der **entscheidenden Optimierungsphase**. Bereits 2005 wurde mit dem Gen *Septin 9* ein „Ankermarker“ in Blutplasma in großen klinischen Studien identifiziert; die Messqualität war aber noch nicht ausreichend. Seit 2006 sucht man nach einem oder zwei **zusätzlichen Biomarkern**, um mit ihnen in Kombination mit *Septin 9* die Treffsicherheit zu erhöhen. Im **Dezember 2006 wird über diese Daten berichtet werden** und wahrscheinlich im folgenden Quartal wird Roche Dx über die Aufnahme der formalen IVD-Entwicklung entscheiden. Die Patientenfreundlichkeit des Bluttests ist unbestritten, jetzt gilt es die Treffsicherheit nachzuweisen. Als wichtige Richtwert gilt der „Pre-Gen Plus Test“. Der verbreitetste Test – für ca. USD 20,-/Test – ist der *FOBT Bluttest* (mit begrenzter Treffsicherheit), gefolgt von *FIT* und *FSIG*. Seit 2003 ist auch ein sehr spezifischer Stuhl-DNA-Test („Pre-Gen Plus“) von *EXACT Science* auf dem Markt, der mit 23 Biomarkern sehr kompliziert und mit einem ungefähren Verkaufspreis (Preistaxe von ING) von USD 490,-/Test nicht billig (und auch nicht erstattungsfähig) ist, was den Markterfolg doch sehr begrenzt.

Company Report

CCS-Test: Darmkrebs-Früherkennung – ein sehr konservatives Szenario

Zielgruppe/ Marktanteile/ Preise (in EURO) der Wettbewerbsprodukte	USA	ROW (Europa, Japan)
Männer + Frauen (> 50 Jahre) in Mio.	77 Mio.	115 Mio. + 54 Mio.
bei Complainerate 40 % und Testhäufigkeit / Jahr = 1 x	30,8 Mio.	67,6 Mio.
Marktanteil (2013e) = 40 %	12,32 Mio.	27,04 Mio.
Preis/Test wie FOBT-Test (Preis/Test wie "Pre-Gen Plus")	20,- (390,-)	15,- (290,-)

Gelingt es Roche Dx, einen Marktanteil von 40 % zu besetzen, ist in den USA ein Jahresumsatz von mindestens EUR 246 (4.805) Mio. und ein ROW von EUR 405 (7.842) Mio. als Peak-Sales zu erwarten – Epigenomics könnte also alleine 2013e ca. EUR 65 Mio. Royalties vereinnahmen.

Quelle: Epigenomics AG; Roche Diagnostics

Lizenzeneinnahmen (bei unterstellter Royalty-Rate von 10 %) von etwa EUR 65 Mio. scheinen eher sehr konservativ geschätzt. Andererseits, Preise wie für den Test von *EXACT Science* (USD 490,-/Test, EUR 390,-) erscheinen im (erstatteten) Masseneinsatz nicht durchsetzbar. Wir gehen von einem **Spitzenumsatz** (Annahme: EUR 26,-/Test) für Roche Dx von EUR 1,5 Mrd. (2013e) aus, was bei Epigenomics dann zu Einnahmen von ca. 150 Mio. führen sollte (siehe Kapitel 6.2 Tabelle NPV).

Mehrere Kandidatenmarker sind auch für das **PCS-Programm** (Prostata-Krebs-Früherkennung) gefunden worden. Die ersten klinischen Studien – mit dem Ziel, das beste Analyt, Blutplasma oder Urin, zu bestimmen – laufen derzeit und Roche Dx und Epigenomics werden im Dezember 2006 die Daten auswerten und über die Fortsetzung des Programms, also auch F&E-Zahlungen im neuen Jahr, zu entscheiden haben; wenn größere Studien das optimale Markerpanel in Bluttests bestimmen sollen. Die **Lizenzierungsentscheidung** für dieses Markerpanel würde dann **Anfang 2008** ins Auge gefasst werden können. Auf einer **alternativen Technologie** basiert der einzige aktuell CLIA-zugelassene Diagnose-(mRNA-)Test der kanadischen Firma *DiagnoCure*. Der urinbasierte Test, der auf der Genproben-Plattform *APTIMA* läuft, nutzt den PCA3-Marker, wird




Company Report

seit einigen Monaten über ein Referenzlabor für ca. USD 100,-/Test vermarktet und seit kurzem auch für den Europavertrieb vorbereitet.

Auf Gewebebasis gelang es auch, erste Kandidaten-Biomarker für das **BCS-Programm** (Brustkrebs-Früherkennung) zu selektieren, die in ersten klinischen Studien **im 1. Quartal 2007 bestätigt** und dann in erweiterten Klinik-Tests (auf blutbasierten Proben) **2008 optimiert** werden sollen, worauf sich die Lizenzierungsentscheidung von Roche Dx anschließen wird.

Auch bei den **Eigenentwicklungen von Klassifikationstests** kommt es im nächsten halben Jahr zu entscheidenden Phasenwechseln.

Marktpotenzial & Charakteristika Krebs-Pathologie-Tests

	Prostatakrebs-Klassifikation (Prostatektomie)	Prostatakrebs-Klassifikation (Biopsie)	Brustkrebs-Klassifikation (Tamoxifen & Anthracyclin)
Probe	Paraffin-Schnitt (Gewebe)	Paraffin-Schnitt (Gewebe)	Paraffin-Schnitt (Gewebe)
Marker & Status	PITX2klinisch validiert; IVD Entwicklung läuft bereits	PITX2 Machbarkeitsstudie	PITX2 und weitere Marker identifiziert in 6 klinischen Studien mit ca. 2.000 Patienten-Proben
Marktpotenzial	> 500 Mio \$	> 250 Mio \$	> 250 Mio \$
Partner			
Nächste Schritte	Transfer auf Affymetrix-Plattform, IDE Antrag, klinische Zulassungsstudie	Klinische Validierung & Entwicklung	Klinische Validierung & Entwicklung

Quelle: Epigenomics AG

Die Entwicklung des **Prostatakrebs-Klassifikationstests (PCMCT-PE)** kam im 2. Quartal 2006 einen wichtigen Schritt weiter, als man auf Gewebebasis der herausoperierten Prostata (*Prostatektomie*) nachweisen konnte, dass mit der Bestimmung der Methylierung eines einzelnen Gens, PITX2, das erneute Auftreten von Prostatakrebs bei Patienten (Rückfall) vorausgesagt werden kann. Schon 2007 kann die Zulassungsstudie – mit der *Qiagen*-Probenvorbereitung und dem *Affymetrix*-Chip – für die FDA-Einreichung gestartet werden; die **Marktreife** ist schließlich **für 2008 vorgesehen**. Schon in Anfang 2007 könnte die Einreichung für ein IDE bei der FDA erfolgen. Erste Gespräche mit der FDA fanden bereits statt, mit ermutigendem Ausgang. Ob die gleichen Ergebnisse auch mit dem Material einer **Prostata-Biopsie (PCMCT-PB Test)** erzielt werden können, wird parallel erkundet. Im Erfolgsfall würde dies das Anwendungsfeld um die **große Patientengruppe der Männer erweitern**, bei denen unklar ist, ob die Prostata operativ

Company Report

entfernt werden muss. Patienten könnte so eine chirurgische oder Strahlenbehandlung erspart werden, der Arzt könnte sich mit diesen Klassifizierungsinformationen über den Aggressivitätsstatus des Tumors in den weniger aggressiven Fällen für eine aufmerksame Beobachtung des Tumors entscheiden.

Die Vorhersage des **Rückfallrisikos** bei Brustkrebs soll mit dem **Brustkrebs-Klassifikationstest (BCMCT-ET)** ermöglicht werden. **Aktuell** läuft die **Biomarker-Identifizierung**, die nicht nur den Marker PITX2 in mehreren klinischen Studien (über 2.000 Patientinnen) auch für Brustkrebs als recht aussichtsreich identifiziert hat, sondern auch die Möglichkeit einer Optimierung in einem Panel mit weiteren Biomarkern einschließt. Die Validierungstests werden wohl bis ins 1. Halbjahr 2008 andauern.

Der diagnostische molekulare **Klassifikations-Gewebetest** soll nach Operation und *Tamoxifen-therapie* Aussagen über die Prognose Hormonrezeptor-positiver Tumoren ohne Lymphknotenmetastasen erlauben. Darüber hinaus werden die Marker auch für die Prognose von Tumoren mit Lymphknotenmetastasen nach Operation und Anthrazyklin-basierter Chemotherapie (BCMCT-CT) verwendet werden können. Bei der derzeitigen Priorisierung der PCMCT-Tests erreichen beide Tests die **Zulassungsschwelle** nach den Planungen **nicht vor 2009e**.

Epigenomics startete darüber hinaus im August 2006 das **LCS** zur Lungenkrebs-Früherkennung. Kandidaten-Biomarker wurden bereits erfolgreich identifiziert. Man erwartet nun die aussichtsreichsten Kandidaten in einer größeren Anzahl von Lungenkrebs- und Kontrollproben bestätigen zu können. Der Beginn einer **klinischen Bestätigung** mit hochempfindlichen Tests, die DNA-Methylierungs-Biomarker in Blut messen können, ist **für 2007 geplant**; ein erster Kommerzialisierungsschritt wäre im 1. Halbjahr 2008e ein Einsatz in einem Ref Lab. Als *IVD-Kit* soll der blutbasierte Früherkennungstest in einer späteren Entwicklungsphase gemeinsam mit einem Partner weiter vorangetrieben oder auslizenzieren werden.

Ebenfalls auf blutbasiertes Probenmaterial greift der **Darmkrebs-Überwachungs-Test (CCM)** zurück. Die Panel-Optimierungen für ein Monitoring auf der Basis vorhandener Marker mit einem Schwerpunkt auf Sensitivität hochsensitiver Monitoring-Marker sind aktuell im Gang. Die Wahl eines Partners für diesen Massentest steht noch aus.

4 Märkte

4.1 Diagnostik Markt – MDx bringt Paradigmenwechsel – auch bei Krebs

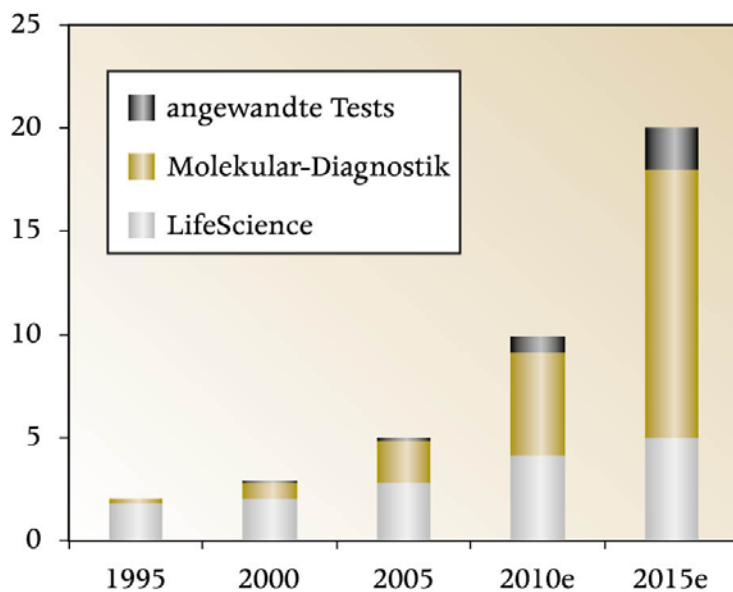
Die Verfahren der *In-vitro-Diagnostik* – kurz **IVD** genannt – gewinnen ihre Erkenntnisse aus der chemischen Analyse von entnommenen Patientenmaterial und Körperflüssigkeiten. Der Gesamtmarkt der IVD-Diagnostika wächst in den letzten Jahren leicht und hat ein globales jährliches Umsatzvolumen von etwa USD 31 Mrd. Der Teilmarkt für **Molekulardiagnostik** ist jung, wächst sehr schnell und hat bereits heute einen **Jahresumsatz von etwa USD 2 Mrd.**, mit Roche Diagnostics (Roche Dx) als klarem Marktführer (40 % Anteil). Unter Molekulardiagnostik (MDx) werden im Wesentlichen Methoden und Tests verstanden, die durch die Analyse der menschlichen Erbinformationen auf der Ebene der DNA, RNS oder von Proteinen eines Organismus die Anwesenheit oder die Veranlagung zu einer Krankheit bestimmen.

Der Siegeszug molekulardiagnostischer (mDx) Methoden hat nun in den letzten Jahren zu einem **Paradigmenwechsel im IVD-Markt** geführt. Nicht mehr die Apparatur („Plattform“), sondern

Company Report

der/die Biomarker in Verbindung mit den notwendigen Assays, die auf unterschiedlichen Laborgeräten ausgelesen werden können, werden zukünftig die wesentlichen Werttreiber sein und werden deshalb patentiert. Eine schnelle und breite Marktdurchdringung ist damit möglich und der breite Schutz dieser Technologien sorgt für eine sehr attraktive betriebswirtschaftliche Perspektive.

Marktpotenzial & Charakteristika Krebs-Pathologie-Tests



CARG:2005-2015e

Life Science: 4-6 % p. a.
davon Wissenschaft: 3-4 % p. a.
davon Pharma / Biotech-
Industrie 7-9 % p. a.

Molekular-Diagnostik
~ 20 % p. a.

angewandte Tests:
> 20 % p. a.

Quelle: Qiagen

In der Molekulardiagnostik sind aktuell **vier grundlegend unterschiedliche** Forschungs- und Entwicklungspfade erkennbar:

- Analyse der Mechanismen, die die Genaktivität steuern – **Epigenetik**
- Analyse der Anwesenheit und Menge von **Proteinen**
- Analyse der Anwesenheit und Menge der **mRNS-Moleküle**
- Analyse von **Einzelbasenaustauschen** (Single nucleotide Polymorphismen – „SNPs“) und vererbten oder erworbenen (somatischen) **Mutationen**

Nach WHO-Schätzungen erkranken weltweit jedes Jahr über 10 Mio. Menschen an Krebs und die Prävalenz (Zahl der lebenden Patienten mit einer Krebserkrankung) liegt bei mehr als 22 Mio. Fällen (80 % über 55-Jährige). Jeder zweite Mann und eine von drei Frauen wird in ihrem Leben mit Krebs diagnostiziert werden. Es ist abzusehen, dass die Zahl der Neuerkrankungen (Inzidenz) bis zum Jahr 2020 auf ca. 16 Mio. p.a. ansteigen wird – ein Szenario, das einen Sprengsatz für jedes öffentliche Gesundheitswesen darstellt. Schon heute werden die **direkten Kosten von Krebserkrankungen** in den USA mit **jährlich USD 69 Mrd.** (Zahlen für 2004, Quelle NIH) angegeben. Weltweit werden allein für Krebstherapeutika über USD 25 Mrd. jährlich erstattet.

Company Report

Screening – IVD-Testkits für Roche Dx Epigenomics beschleunigt Einführung von Spezialanwendungen

Screening (Partner – z.B. Roche Dx)

169 – 246 Millionen potenzielle Kunden pro Jahr

Durchschnittliche Erstattung der Krankenkassen von ca. US-\$ 180 je Screening-Prozedur in den USA

Akzeptanz bei bis zu 70 % heute

Krebsfrüherkennung ist schon heute ein Milliarden-Markt

Spezialanwendungen (Epigenomics & Referenz-Labor)

Beispiel: Monitoring

- 22 Millionen Menschen leben mit diagnostizierter Krebserkrankung
- Jeder Patient wird durchschnittlich 2,5 x p.a. kontrolliert
- Hoher Bedarf an besseren Tests
- Hohe Akzeptanz
- Preis könnte höher sein als bei Screeningtests

Weitere/alternative Anwendungen mit vorhandenen Markern möglich

Quelle: Epigenomics AG; Roche Diagnostics

Diese heimtückischen und sehr gefährlichen Erkrankungen (es werden über 100 wesentliche Krebsarten unterschieden) verlieren einen Teil ihres Schreckens, wenn man die Erkrankung möglichst früh erkennt bzw. den Verlauf genau beobachten kann und informationsgestützte Entscheidungen über die beste Behandlung treffen kann. **Screening, Monitoring, Klassifikation und Sensitivitätsvorhersagen** für Therapien sind **als Anwendungsgebiete** der MDx-Technologien also **besonders lohnenswert**. Im Fordergrund steht die Früherkennung, denn damit werden die Überlebenschancen des Patienten drastisch verbessert. Bei Darmtumoren z. B. lag vor Jahren die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate ab Erstdiagnose nur bei rund 30 %. Gelingt es, Tumoren im Frühstadium (ohne Lymphknotenmetastasen) zu identifizieren und zu behandeln, steigt die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate auf über 80 % (siehe Kapitel 7.3).

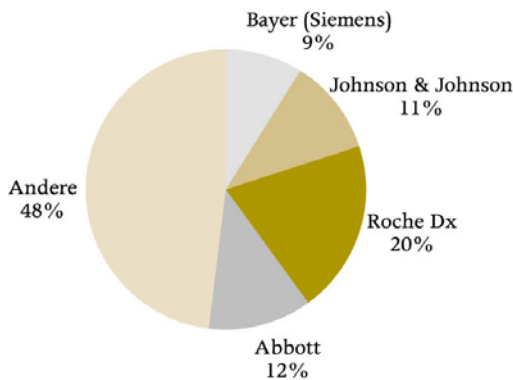
Ärzte wie auch das Gesundheitssystem bekommen dadurch neue Optionen. Behandlungsstandards, Wertschöpfungsketten und schließlich Geschäftsmodelle werden massiv verändert – kurz, **der Markt ist im Umbruch**. Dies war der ausschlaggebende Grund, weshalb Roche Dx, die Nr. 1 im globalen Diagnostik-Geschäft, schon frühzeitig eine Partnerschaft mit Epigenomics gesucht hat und diese u. E. auch künftig vorantreiben wird.

Der IVD-Markt für onkologische Indikationen ist mit ca. USD 130 Mio. (Schätzung von *bioMerieux S.A.*) noch klein, wächst aber sehr schnell. *Ortho-Clinical Diagnostics*, ein führender Test-Entwickler und -Anbieter aus den USA, sieht in den kommenden 10 Jahren ein **Marktpotenzial für IVD-Diagnostika für Krebsfragestellungen von USD 6 Mrd!**

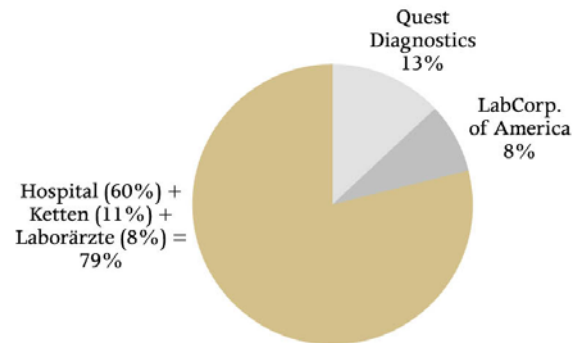
Company Report

Märkte 2005 in Mrd. USD

IVD-Diagnostika (\$ 31 Mrd.)



US-Diagnostiklabor Markt (\$ 41 Mrd.)



Trends

Molekular Diagnostik: ↑

Kundenspez. Lösungen (POC): ↑

Blutzuckermessung: ↗

Blutbank: →

Molekular Diagnostik: ↑

mikrobiologische Labore: ↗

Wissenschaft: →

Quelle: Roche Diagnostics; Quest Diagnostics; Epigenomics AG

4.2 Wettbewerb um die Kunden

Die Wettbewerbslandschaft in der Molekular Diagnostik ist geprägt von einer Gruppe von global agierenden Geräte- und Assay-Herstellern wie Roche Diagnostics, Johnson & Johnson (Ortho-Clinical Diagnostics), Abbott Laboratories, Bayer (bald Siemens), Dade Behring, Beckmann Coulter, Qiagen, Applera (Applied Bioscience), Invitrogen (als OEM), um die Bedeutendsten zu nennen, und einer Vielzahl kleinerer Unternehmen. Die Vertriebskraft der etablierten Unternehmen ist nicht zu unterschätzen und wird so schnell nicht erodieren, wenn auch innovative, plattformunabhängige IVD-Methoden auf den Markt drängen und ihre Position somit schwächen.

Die **Kundenstruktur** wird von den Laboreinrichtungen der Hospitäler dominiert (Volumen USD 41 Mrd.), die im US-Markt laut Labcorp of America 2005 53 % der Nachfrage auf sich vereinen. Den beiden unabhängigen Labordienstleistern Quest Diagnostics (13 %) und LabCorp of America mit je 8 % Anteil stehen mehrere Dutzend kleinere Ketten gegenüber (zusammen 11 %), gefolgt von der Gruppe der niedergelassenen Ärzte (8 %). Das Wachstum des breit gefassten Marktes wird auf gut 5 % p. a. veranschlagt.

Die besonders befähigten Laborketten sind in der Lage, als „Referenzlabor“ diagnostische Tests vor ihrer FDA-Zulassung als reinen Service unter der CLIA-Zertifizierung (Clinical Laboratory Improvement Amendments, siehe Kapitel 7.4) zu vermarkten.

Company Report

5 Geschäftsverlauf

5.1 2006 das Jahr des Umbruchs – vom F&E-Partner zur Eigenentwicklung und zur Kommerzialisierung

Typisch für ein junges Unternehmen, das noch keine nennenswerten nachhaltigen Einnahmen aus Produktverkäufen verbuchen kann, ist die Steuerung der Geschäftsaktivitäten anhand des Eigenkapital-Einsatzes bzw. -Verzehrs und des Liquiditätsverbrauchs, wofür sich der Begriff **Cash-burn** eingebürgert hat.

Für 2006 sah das Management zum Jahresbeginn einen **Liquiditätsverbrauch** von mindestens EUR 13 Mio. bzw. eine Restliquidität von **EUR 18 bis EUR 20 Mio.** zum Jahresende voraus, was allerdings ein gegenüber dem Vorjahr etwa unverändertes Einnahmenniveau von rund EUR 9 Mio. zur Vorbedingung gehabt hätte. Zur Jahresmitte stellte sich dann mehr und mehr heraus, dass die Hoffnungen bezüglich der Neugeschäfte zu ambitioniert waren. Die hohen F&E-Zahlungen des Vorjahres vom Partner Roche Dx waren aufgrund der Projektplanung nicht zu erwarten, und so sackten die Umsatzerlöse im 1. Quartal von EUR 1,85 Mio. auf **EUR 0,47 Mio.**

5.1.1 Glücksfall ermöglicht fliegenden Start eigener Programme

Mit der Entscheidung der Basler, das **Top-Management auszutauschen** und den strategischen Fokus ihres Diagnostik-Geschäfts neu auszurichten, folgte die **Konzentration** der Investitionen **auf Massenmärkte**. Also verlängerte Roche Dx im 1. Quartal zum einen die Zusammenarbeit bei dem blutbasierten Screeningtest für Brust- (BCS), Prostata- (PCS) und Darmkrebs (CCS) bis 30. September 2007; zum anderen gaben die Schweizer – nach Jahren der bezahlten Forschung – alle Rechte an den beiden gewebebasierten Tests (die jetzt nicht mehr zum Kerngeschäft gezählt wurden) für Rückfallvorhersage von Brustkrebs und für die Klassifikation von Prostatakrebs zurück. Ein Glücksfall für Epigenomics, war das doch der fliegende Start für den Aufbau einer **eigenen Pipeline gewebebasierter Pathologietests**, die inzwischen um zwei blutbasierte Projekte erweitert wurde!

Zur Erinnerung: Im September 2002 hatten die Berliner ihren bis heute bedeutendsten Kooperationsvertrag abgeschlossen, der 2006 um 18 Monate bis 30. September 2007 verlängert worden war. Mit Roche Diagnostics (Roche Dx) verabredete man sich vor vier Jahren auf die Entwicklung von Tests für die Krebsfrüherkennung. Die Forschung für die notwendigen Biomarker wird von Epigenomics, die Entwicklung, Produktion, Zulassung und Vermarktung der darauf aufbauenden Tests von den Schweizern übernommen. Bis heute flossen ca. **EUR 30 Mio. an Kostenerstattungen und Meilensteinzahlungen**. Roche Dx wird die Darm-, Prostata- und Brustkrebs-Früherkennungs-Tests auf ihrer Echtzeit-PCR-Analyse-Plattform umsetzen, auf der bereits viele andere Routine-DNA-Untersuchungen ablaufen. Werden die Tests verkauft, fließen an Epigenomics sogenannte Royalties, also Umsatzprovisionen, in unveröffentlichter Höhe (unsere Schätzung 10 %), die auf der Basis der Netto-Umsätze gezahlt werden sollen.

Zum Jahresende 2005 entschied sich Roche, zeitgleich mit der Veröffentlichung nicht schlüssiger klinischer Prüfungsstudienresultate des Gewebe-Tests zur Rückfallvorhersage bei Brustkrebs (BCMCT-ET), aber gleichzeitig sehr ermutigender Studienresultate des Prostata-Tests (PCMCT), zuerst den auf Gewebe basierenden Prostata-Klassifizierungstest doch nicht weiterzuverfolgen und die Rechte zurückzugeben. Kurz darauf folgte die gleiche Entscheidung für den

Company Report

Tamoxifentest, der interessanterweise drei Monate später und mit zusätzlichen Daten versehen die Prüfphase erfolgreich abschließen konnte. Andererseits bestätigen die Basler, dass der auf ein sehr großes Einsatzfeld zielende blutbasierte Früherkennungstest auf Brustkrebs (BCS; wie auch später für den PCS- und den CCS-Test) für Roche Dx weiterentwickelt werden sollte. Die Entscheidung aus der Schweiz hatte also strategische Gründe, nämlich sich auf blutbasierte Tests, die komplementär zum übrigen Roche-Angebot (*Cobas TaqManTM*, HIV-, HPV-, HCV-, HBV-Tests) sind, zu konzentrieren und gewebebasierte Tests nicht weiterzuverfolgen.

Roche-Partnerschaft

Kooperationsvereinbarungen

- 5 Jahre F&E-Zahlungen von Roche mit Optionen auf Rechte, Meilensteinzahlungen & Tantiemen auf Nettoverkäufe aller kommerzialisierten Produkte
- Rechte an Kolorektal-, Prostata- und Brustkrebscreening-IVD-Testkits
- Roche ist zuständig für diagnostische Testentwicklung, klinische Studien, Produktion, Zulassung und weltweiten Vertrieb und Marketing
- Roche rt-PCR-Plattform wird Epigenomics DNA-Methylierungstechnologien beinhalten

Status

- Erfolgreiche Identifizierung der Methylierungsmarker für alle gemeinsamen Screening-Produkte
- Ausweitung der F&E-Kooperation um weitere 18 Monate bis 30. September 2007
- 3 klinische Studien für Darmkrebs-Screeningtest in Blut abgeschlossen und weltweit exklusive Lizenz für Darmkrebscreening-Marker an Roche erteilt
- Gemeinsame Forschungsk Kooperation mit Stanford zur Entwicklung von Methylierungsmarkern für die Früherkennung von Darmkrebs in Verbindung mit molekularen Bildgebungsverfahren
- Historie von erfolgreich erreichten Meilensteinen
- Medizinisches Beratungsgremium von Roche & Epigenomics etabliert

Quelle: Epigenomics AG

Der Bestand an kurzfristigen liquiden Mitteln sank im folgenden 2. Quartal nur um EUR 3,8 Mio. auf EUR 25,5 Mio., obwohl eine sehr wichtige Investition vorgenommen wurde.

Im Gegenwert von EUR 2 Mio. vereinbarte man sehr zügig die nicht-exklusive Lizenznahme der **Mikroarray-Technologie von Affymetrix**, die Ausleseplattform und damit das „back-end“ im **Arbeitsprozess der Molekular tests**. Bezahlt wurde mit gut 0,3 Mio. Stück Epigenomics-Aktien, also nicht ganz 2 % des Grundkapitals.

Seit dem 2. Quartal nutzen die Berliner für ihre Tests die Auslesetechnologie von Affymetrix. Dazu zählt das *GeneChip® System 3000Dx (GCS3000Dx)*, das erste Mikroarray-Gerätesystem für Molekular diagnostik-Labors. Nur für den Forschungseinsatz sind **bereits über 1.400 Systeme auf der ganzen Welt installiert** und mehr als 4.000 Peer-Review-Forschungsarbeiten beruhen auf dieser Technologie, eine beeindruckende Marktdurchdringung. Das *GCS3000Dx*-System hat für genetisches Testen bereits eine Freigabe durch die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA und ist in der EU CE-gekennzeichnet, was die **Zulassung der Tests für den IVD-Einsatz wesentlich erleichtern** sollte. Die Gerätefreigabe für Methylierung soll mit dem ersten Test erfolgen. Epigenomics plant, als Erstes seinen molekularen Klassifikationstest für Prostatakrebs auf die *Affymetrix*-Plattform zu bringen und für die klinischen Versuche zu nutzen, die für die FDA-Zulassung des Tests erforderlich sind und welche im nächsten Jahr beginnen sollen.

Company Report

Jetzt fehlte noch das „front-end“, die präanalytische Probenvorbereitung für die DNA-Methylierungsanalyse. Zur Vervollständigung der Systemplattform hatte Epigenomics und **Qiagen N.V. im Mai 2005 eine strategischen Zusammenarbeit** zur gemeinsamen Entwicklung und Einführung eines Portfolios solcher Lösungen vereinbart. Das seitdem mit sehr guter Akzeptanz von Qiagen verkaufte „EpiTec-Kit“ hat die doch recht hohe Komplexität der Arbeitsabläufe bei der Probenvorbereitung entscheidend reduziert. Es ist angestrebt, die Bisulfit-Behandlungstechnologie zur Probenvorbereitung nicht nur zu Forschungszwecken einzusetzen, sondern das gemeinsam entwickelte Produktportfolio **als validierte präanalytische Lösungen mit voller Kompatibilität als Set-Komponenten**, für die Anwendung in der In-vitro-Diagnostik (IVD) einzusetzen. Und so den **De-facto-Standard** in der DNA-Methylierung zu etablieren.

Epigenomics AG (Konzern): Bilanz 2001 - 2005

Epigenomics AG (Group)							
Aktiva (Mio. Euro)	2001 ggü Vj	2002 ggü Vj	2003 ggü Vj	2004 ggü Vj	2005 ggü Vj		
Immat. Verm./Sachanl	6,51	6,14 -5,7%	5,86 -4,5%	5,53 -5,5%	5,52 -0,3%		
Sachanlagen	2,98	2,65 -11,1%	2,51 -5,2%	2,35 -6,3%	2,48 5,5%		
Firmenwert (Goodwill)	3,13	2,90 -7,1%	2,68 -7,7%	2,63 -2,1%	2,63 0,0%		
Anlagevermögen	9,48	8,78 -7,4%	8,43 -4,0%	9,68 14,8%	9,04 -6,6%		
Vorräte	0,00	0,00 -	0,17 -	0,12 -	0,14 -		
Forderungen u.a.m.	0,15	0,01 -96,7%	1,94 -	0,73 -62,6%	0,51 -30,3%		
liquide Mittel	14,95	6,85 -54,2%	19,40 183,2%	41,04 111,5%	37,18 -9,4%		
Umlaufvermögen	15,65	8,20 -47,6%	22,88 178,9%	43,61 90,6%	39,42 -9,6%		
Passiva (Mio. Euro)	2001	2002 ggü Vj	2003 ggü Vj	31.12.200 ^z ggü Vj	2005 ggü Vj		
Eigenkapital	17,45	3,58 -79,5%	17,71 395,1%	47,74 169,5%	39,38 -17,5%		
Stille Gesellschaft	0,52	0,59 13,4%	6,02 929,6%	0,00 -100,0%	0,00 -		
kurzfr. Verbindlichei	0,10	5,80 5532,0%	7,22 24,4%	5,50 -23,7%	5,62 2,1%		
langfr. Verbindlichei	0,66	0,58 -11,5%	6,38 993,7%	0,04 -99,4%	0,00 -90,2%		
Fremdkapital	7,17	12,82 78,8%	7,57 -41,0%	5,55 -26,8%	5,62 1,4%		
Bilanzsumme	25,13	16,99 -32,4%	31,31 84,3%	53,28 70,2%	48,46 -9,1%		
Aktiva (% BilanzS.)	2001	2002	2003	2004	2005		
Immat. Verm./Sachanl	25,9%	36,1%	18,7%	10,4%	11,4%		
Sachanlagen	11,8%	15,6%	8,0%	4,4%	5,1%		
Firmenwert (Goodwill)	12,4%	17,1%	8,6%	4,9%	5,4%		
Anlagevermögen	37,7%	51,7%	26,9%	18,2%	18,7%		
Vorräte	0,0%	0,0%	0,5%	0,2%	0,3%		
Forderungen u.a.m.	0,6%	0,0%	6,2%	1,4%	1,0%		
liquide Mittel	59,5%	40,3%	62,0%	77,0%	76,7%		
Umlaufvermögen	62,3%	48,3%	73,1%	81,8%	81,3%		
Passiva (% BilanzS.)	2001	2002	2003	2004	2005		
Eigenkapital	69,4%	21,1%	56,6%	89,6%	81,3%		
Stille Gesellschaft	2,1%	3,4%	19,2%	0,0%	0,0%		
kurzfr. Verbindlichei	0,4%	34,2%	23,1%	10,3%	11,6%		
langfr. Verbindlichei	2,6%	3,4%	20,4%	0,1%	0,0%		
Fremdkapital	28,5%	75,5%	24,2%	10,4%	11,6%		
Bilanzsumme	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		

Quelle: Epigenomics, MIDAS Research

Company Report

5.1.2 dringende Entscheidung: Projekt-Beschleunigung – Kosten-Dämpfung

Anlässlich der Veröffentlichung des Neunmonatsberichts **Anfang November** passte die Geschäftsleitung die **Guidance für das laufende Jahr** für den Bestand an kurzfristigen liquiden Mitteln auf „um oder leicht unter **EUR 18 Mio.**“ an, was dem unteren Ende ihrer ursprünglichen Jahresprognose entspricht. **Gelänge es** bis Ende Dezember noch Meilensteinzahlungen vom Partner Roche Dx mit dem Abschluss der Darmkrebsfrüherkennung zu vereinnahmen und damit den **Umsatz zum Vorquartal auf gut EUR 2 Mio. zu verdoppeln**, was gleichzeitig in der Ganzjahressicht einem Rückgang gegenüber dem Geschäftsjahr 2005 von gut 50 % entspräche, dann könnte der **EBIT-Verlust u.E. auf etwa EUR 16 Mio.** begrenzt und die „Cash-Guidance 2006“ erfüllt werden.

Voraussetzungen für dieses von uns erwartete Resultat wären im Vergleich zum 3. Quartal etwas höhere Verwaltungskosten (wegen Restrukturierung) im Schlussquartal 2006, bei ansonsten unveränderten Aufwandsniveaus. Ohne wesentliche Steuerabgrenzungen und a.o. Positionen würde aus unserer Sicht das Jahr 2006 mit einem Jahresfehlbetrag von etwa EUR 15,2 Mio. abschließen können und den Bestand an flüssigen Mitteln u.E. auf rund EUR 17,5 Mio. reduzieren.

Der **Fehlbetrag** hätte sich damit in der **12-Monats-Periode** gegenüber dem Vorjahr **um über 70 % ausgeweitet**, bei Quartalsverlusten von reichlich EUR 3,5 Mio., was an dem Verlauf der Einnahmeseite liegt, denn die operativen Kosten oszillieren in der Quartalsschau bis zuletzt mit rund EUR 5 Mio./Quartal auf seit längerer Zeit unverändertem Niveau. Seit über drei Jahren blieb der Personalstamm – als wichtigster Indikator für die Kostenentwicklung – mit 140 bis 150 Mitarbeitern an den beiden Standorten recht stabil; Gleiches gilt für die Bedeutung der Personalkosten, die für knapp 50 % aller operativen Aufwendungen stehen.

Die im **Oktober beschlossenen Einsparungsschritte**, die Konsequenz der Kräftebündelung auf die Spätphasen-Projekte ist, **treffen 34 Mitarbeiter am Standort Berlin**, während in den USA mit unveränderter Personalstärke an den Bluttests für Roche gearbeitet wird. Die Kosteneinsparungen werden im **Frühjahr 2007 spürbar** werden und den gesamten operativen Kostenblock von rund EUR 20 Mio. um EUR 3 Mio. (12-Monats-Basis, also für 9 Monate in 2007 ca. EUR 2,25 Mio.) senken.

Company Report

Epigenomics AG Konzern: Gewinn- und Verlustrechnung 2001 - 2007e

Epigenomics AG (Group)							
IFRS - 31.12.							
G u V (in Mio.EURO)	2001	2002	2003	2004	2005	2006e	2007e
Umsatzerlöse	0,43	1,78	10,78	7,93	9,59	4,32	7,34
Herstellungs-K.	0,17	0,94	3,74	5,76	7,69	4,84	3,87
Brutto-Marge	0,26	0,84	7,03	2,17	1,90	-0,53	3,47
Vertriebs-K. (Marketing, Geschäftsentw.)	0,83	1,34	0,99	1,32	1,52	2,40	2,45
F+E-K.	8,08	9,44	9,49	7,79	8,12	8,77	11,93
Allg. Verwalt.-K.	2,86	4,03	3,28	3,71	3,84	4,50	1,91
Sonst.betr. Ertr./Aufw.	0,62	0,04	0,45	0,78	1,35	0,83	0,28
AfA Firmenwerte	0,22	0,22	0,22	0,06	0,00	0,00	0,00
E B I T	-10,88	-13,93	-6,27	-9,87	-10,23	-15,36	-12,54
Übriges Finanz-Erg.	0,59	0,07	-0,40	-0,57	0,23	0,71	0,36
a.o. Ergebnis	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ergebnis v. Str.	-10,29	-13,87	-6,67	-10,44	-10,01	-14,65	-12,17
Steuern	-0,33	0,00	0,00	0,06	-1,22	0,54	-0,85
Anteile 3.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Jahresüberschuß	-9,96	-13,87	-6,67	-10,49	-8,79	-15,19	-11,32
Ergebnis je Aktie (EPS)	-1,18	-1,64	-0,59	-0,76	-0,54	-0,90	-0,67
<i>KGV (hoch)</i>				<i>-13,53</i>	<i>-15,50</i>	<i>-4,50</i>	<i>-6,04</i>
<i>KGV (tief)</i>				<i>-9,05</i>	<i>-7,72</i>	<i>0,00</i>	<i>0,00</i>
Veränderung ggü. Vorjahr							
Umsatzerlöse		314,7%	507,2%	-26,4%	21,0%	-55,0%	70,0%
Herstellungs-K.		460,5%	300,0%	53,8%	33,6%	-37,0%	-20,1%
Vertriebs-K. (Marketing, Geschäftsentw.)		62,0%	-26,2%	33,8%	15,2%	57,5%	2,0%
F+E-K.		16,9%	0,5%	-17,9%	4,3%	8,0%	36,0%
Allg. Verwalt.-K.		40,7%	-18,6%	13,1%	3,6%	17,0%	-57,5%
E B I T		28,0%	-55,0%	57,4%	3,7%	50,1%	-18,4%
Ergebnis v. Str.		34,8%	-51,9%	56,5%	-4,1%	46,4%	-16,9%
Jahresüberschuß		39,2%	-51,9%	57,2%	-16,3%	72,9%	-25,5%
in % der Umsatzerlöse							
Umsatzerlöse	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Herstellungs-K.	39,0	52,7	34,7	72,6	80,2	112,2	52,7
Vertriebs-K. (Marketing, Geschäftsentw.)	193,0	75,4	9,2	16,7	15,9	55,6	33,3
F+E-K.	1886,7	531,9	88,0	98,2	84,6	203,2	162,5
Allg. Verwalt.-K.	668,9	227,0	30,4	46,8	40,1	104,2	26,0
E B I T	-2542,5	-785,0	-58,2	-124,4	-106,7	-355,8	-170,8
Ergebnis v. Str.	-2403,7	-781,2	-61,9	-131,6	-104,3	-339,3	-165,9
Jahresüberschuß	-2327,8	-781,2	-61,9	-132,3	-91,6	-351,9	-154,3
<i>Rendite (EBIT/Umsatz)</i>	-	<i>-785,0%</i>	<i>-58,2%</i>	<i>-124,4%</i>	<i>-106,7%</i>	<i>-355,8%</i>	<i>-170,8%</i>
<i>Rendite (EAT/Umsatz)</i>	-	<i>-781,2%</i>	<i>-61,9%</i>	<i>-132,3%</i>	<i>-91,6%</i>	<i>-351,9%</i>	<i>-154,3%</i>
Umsatz-Struktur (in Mio.EURO)	2001	2002	2003	2004	2005	2006e	2007e
Diagnostics		1,58	9,63	6,13	6,90	10,35	0,00
Clinical Solutions (ex. Pharma Techn.)		0,20	1,15	1,81	2,68	0,67	0,00
Others I		0,00	0,00	0,00	0,02	0,02	0,00
Others II		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Quelle: Epigenomics, MIDAS Research

Company Report

5.1.3 1–9 2006: keine Zeit mehr zu verlieren

Zu den Einnahmen bis Jahresmitte von EUR 1,1 Mio. (-70 %) kamen im dritten Quartal weitere EUR 1,2 Mio. was den Rückgang auf 43 % gegenüber dem Vergleichsquarter 2005 (EUR 2,1 Mio.) zurückdrängte. Ursache für diesen Rückgang waren unerwartet schwache Neugeschäftsabschlüsse in der Auftragsforschung (SBU Clinical Solutions). Im Segment-Bericht verdoppelte sich der Verlust der Diagnostik-Sparte auf EUR -6,6 Mio. Die SBU Clinical Solutions verbuchte unterdessen ein Segment-Fehlbetrag von EUR -1,3 Mio. (1–9 05: EUR -0,07 Mio.), denn die Forschungskunden wie *J&J*, *AstraZeneca* oder *Philip Morris* riefen spürbar weniger Projektleistungen ab (-80 %). Das Konzern-Betriebsergebnis (EBIT) ging von Juli bis September 2006 auf EUR -3,8 Mio. zurück und verfehlte damit den Wert des Vorjahreszeitraumes um 25 %. Auch im dritten Vierteljahr blieben die operativen Kosten mit EUR 2,2 Mio. so hoch wie die Monate zuvor. Die Forschung kostete erneut ggü. 3. Quartal 2005 ca. 10 % mehr; die Kosten für Marketing und Geschäftsentwicklung erhöhten sich von EUR 0,5 Mio. im Vorjahreszeitraum um 35 % auf EUR 0,7 Mio. im 3. Quartal 2006.

Zusammengefasst verfehlten die kumulierten Umsätze per 30. September 2006 mit EUR 2,3 Mio. den entsprechenden Neunmonatsstatus 2005 um 60 %. Das EBIT ging unterdessen um 37 % von EUR -8,9 Mio. auf EUR -12,2 Mio. zurück. Die Forschungs- und Entwicklungsausgaben stiegen um 5,7 % auf EUR 6,5 Mio., der Anstieg der Verwaltungsaufwendung blieb mit 4,8 % (EUR 2,9 Mio. auf EUR 3,1 Mio.) etwas verhaltener. Weil die Ausgaben für Marketing und Geschäftsentwicklung um 54 % auf EUR 1,9 Mio. stiegen, weitete sich der EBIT bzw. EAT-Fehlbetrag um 37 % und 46 % auf EUR 12,2 bzw. EUR 11,9 Mio. Dies entspricht einer (unverwässerten) EPS-Kennzahl von EUR 0,72/Aktie (+44 % von EUR 0,50/Aktie). Epigenomics wies am 30. September 2006 liquide Mittel in Höhe von EUR 21,2 Mio. aus (Vorjahresende: EUR 32,7 Mio.), es flossen also in den letzten drei Monaten jeweils EUR 4,3 Mio. ab.

5.2 2007e: Lohn der Arbeit

Für das nächste Jahr gehen wir von einem Umsatz von guten EUR 7 Mio. aus, was ganz wesentlich die Auslizenzierung mindestens eines Tests in ein Ref Lab und die Weiterentwicklung der Prostata- und Brustkrebs-Screening-Tests zur Vorbedingung hat. Dann wären nämlich sowohl Lizenzzahlungen als auch Meilenstein-Zahlungen von Roche Dx in Höhe von geschätzten EUR 1–3 Mio. zu erwarten, die zu den Kostenübernahmen der Forschungskollaborationen in Höhe von EUR 1–2 Mio. hinzukämen. Weitere Einnahmequellen ergeben sich aus der Vermarktung von EpiTect-Kits mit *Qiagen* (geschätzte EUR 0,2 Mio.), der im Laufe des Jahres im Ref Lab zum Einsatz kommende Monitoring-Test (EUR 0,5 Mio.) und die Forschungsarbeiten für Dritte in der SBU Clinical Solutions (von uns erwartet ca. EUR 1 Mio.). Zusätzliche Lizenzeinnahmen aus dem Verkauf von Tests sind nicht eingerechnet.

Wir erwarten spürbar steigende Kosten für die Screening-Tests, die zwar zu einem großen Teil von Roche getragen werden sollten, doch bleibt auch bei Epigenomics ein höherer Kostenblock (insgesamt EUR 20 Mio.). In Folge dieser Überlegungen könnte sich der EBIT-Fehlbetrag auf wieder reichlich EUR -12,5 Mio. einpendeln und der Jahresfehlbetrag wäre mit getaxten EUR -11 Mio. unter dem erwarteten Niveau des Jahres 2006 (EPS 2007e: EUR -0,67/Aktie).

Company Report

Eine **Kapitalauffrischung in Höhe von ca. EUR 20 Mio.** wäre vor diesem Hintergrund der anstehenden Entwicklungsarbeiten am Test-Portfolio aus unserer Sicht unvermeidlich, was einer Verwässerung von etwa 30 % entsprechen würde. Aber auch aus verhandlungstaktischen Gesichtspunkten wäre eine Aufstockung der Eigenmittel sinnvoll, um so eine Vereinbarung möglichst mit längerfristiger Erfolgsbeteiligung durchzusetzen.

Gelänge es, einen oder mehrere Tests zu lizenzieren oder für einen kleineren Mio.-Betrag zu verkaufen, wäre eine Kapitalerhöhung aus heutiger Sicht spätestens auf 12-Monats-Sicht wünschenswert, denn die „Burn-rate“ bleibt u. E. mit ca. EUR 3 Mio./Quartal bis in das Jahr 2008 auf bekanntem Niveau. Schließlich stehen ja noch mindestens drei weitere gewebebasierte und zwei blutbasierte Pathologie-Projekte in späten Entwicklungsphasen.

6 Bewertung

6.1 DCF-Bewertung – geringe Eigenkapitalausstattung drückt noch

Den Diskontierungssatz als Maß für die Eigenkapitalkosten bestimmen wir nach dem *Capital Asset Pricing Model (CAPM)*. Für die Risikoeinschätzung orientieren wir uns an der Buchwert-Bewertung der Börse. Wir beschränken uns also nicht nur auf die Kursvolatilität als Risikomaß, sondern erweitern den Blick hin zur Substanzbetrachtung. Diese Vorgehensweise führt im Falle Epigenomics zu einem **relativ hohen Abzinsungssatz**, da die Ausstattung mit liquiden Mitteln gegenwärtig schwach ist.

Auch unter diesen unvorteilhaften, aber realistischen Rahmenbedingungen (Zinssatz 15,70 % – *OncoMethylome* IPO nur 13,0 %!) deutet die DCF-gestützte Bewertung der zukünftigen auf Konzernebene auszuweisenden Gewinnströme (EAT) auf eine **ausgeprägte Unterbewertung** des Titels. Der abgeleitete Unternehmenswert von EUR 200 Mio. liegt rund dreimal höher als die aktuelle Börsenbewertung!

Company Report

Epigenomics AG: DCF-Modell von MIDAS Research

Epigenomics AG (Group)										
Ertragswertdiskontierung	Phase I		Phase II					Phase III		
10.12.2006			Expansive Phase					unendliche Phase		
Ertragswertermittlung	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
CAGR für Phase II + III										
Ergebnis nach Steuern	-15,19	-11,32	-9,85	-3,85	12,15	18,15	24,15	49,15	68,81	
Abzinsungszeitraum in Jahren	0,06	1,06	2,06	3,06	4,06	5,06	6,06	7,06	7,07	
wachstumsadj. Umlaufrendite:	2,4%	2,4%	2,4%	2,4%	2,4%	2,4%	2,4%	2,4%	2,4%	
unternehmensspezifischer Risikoaufschlag	13,2%	13,2%	13,2%	13,2%	13,2%	13,2%	13,2%	13,2%	13,2%	
EAT-Wachstum in der stabilen Phase										
Diskontierungszins	15,7%	15,7%	15,7%	15,7%	15,7%	15,7%	15,7%	15,7%	13,7%	
Barwertfaktor	0,992	0,857	0,741	0,641	0,554	0,479	0,414	0,358	2,966	
Barwert (in Mio. EURO)	-15,07	-9,71	-7,30	-2,47	6,73	8,70	10,00	17,60	204,08	
	Phase I: -24,77		Phase II: 33,26					Total: 212,57		
aktueller Marktwert (in Mio. EURO)									68,33	
Der Unternehmenswert entspricht umgerechnet einem Wert je Aktie von									11,97	
verglichen mit dem aktuellen Kurs von									4,04	
entspricht dies einem Kurspotential von									196,3%	
Ermittlung des unternehmensspezifischen Risikoaufschlages										
		2001	2002	2003	2004	2005				
Kurs/Buchwert-hoch		0,00	0,00	8,59	2,50	3,35				
Kurs/Buchwert-tief		0,00	0,00	5,54	1,67	1,67				
Standardabweichung		0,00	0,00	2,16	0,59	1,19				
Mittelwert der Standardabweichung						1,31				
Mittelwert der Standardabweichung = Risikoaufschlag zur langfristigen Umlaufrendite										
Ermittlung des unternehmensspezifischen Wachstumsadjustierung										
Umlaufrendite:	6,5%									
wachstumsadj. Umlaufrendite:	2,4%									
langfristiges Gewinnwachstum:	40,0%									
norm. DAX-30 Gewinnwachstum:	15,0%									
Opportunitätsadjustierung	266,7%									

Quelle: Epigenomics, MIDAS Research

6.2 Pipeline: risiko- und zeitadjustierte Bewertung zeigt Potenzial

Die **Profitabilität ist der wesentliche Maßstab** auch für die Beurteilung von Pharma- und Biotech-Unternehmen. Während etablierte Gesellschaften zumeist eine Historie gewinnträchtiger Jahre vorweisen können, sind **viele Biotech-Unternehmen**, so auch Epigenomics, **schlicht zu „jung“**, als dass sie mit ihren Gewinnen bereits heute die laufenden Kosten decken, geschweige denn die Finanzierung zurückführen oder gar die **Risikokosten erwirtschaften** könnten. Auch wenn die Investitionsphase bei Diagnostik-Entwicklungen wesentlich kürzer ist als die in der Pharma- und biotechnologischen Entwicklung typischen runden 10 Jahre, sind auch bei der Entwicklung von Diagnostik-Assays Ausdauer und Durchhaltevermögen vonnöten – sowohl beim Management als auch bei den Investoren.

Company Report

Die bereits vor Vermarktung der Produkte geschaffenen Werte sind während dieses Aufbauprozesses vorderhand nicht sichtbar. Sie treten erst bei Übernahmen, Lizenz- oder Patentverkäufen ins Blickfeld der Öffentlichkeit.

Wichtige Hilfsmittel zur Bestimmung der **Werthaltigkeit der F&E-Pipeline** sind daher intime Kenntnis der Produktkandidaten sowie eine Analyse des Wettbewerbs (zum Teil öffentlich), der **Marketingstrategie** (eine kritische, aber schwer vorhersehbare Größe) und des **Absatzpotenzials** (ermittelbar). Alle Faktoren beeinflussen sich gegenseitig.

Die Annahmen über **Spitzenumsätze** (Diagnostik-Kosten und Patientenzahl) der Tests und über die Geschwindigkeit, mit der diese erreicht werden können (eine Frage der Qualität der Biomarker, der Preis- und Konkurrenzanalyse) sowie über die **Wahrscheinlichkeit der Markteinführung** – ohne Zulassung in einem Ref Lab, oder nach einer allgemeinen Zulassung des IVD-Tests – sind die wirkungsvollsten Parameter der Wertermittlung.

Als Beispiel mag die Erfolgsgeschichte der **PCR-Technologie**, eines der Arbeitspferde der Molekulardiagnostik, dienen. 1984 erfunden, dauerte es bis 1989, bis das erste Produkt am Markt war, nach weiteren 5 Jahren war die erste Umsatz-Million erreicht. Weitere 5 Jahre dauerte es, bis der globale Umsatz die Schwelle von **€1,6 Mrd.** überschritten hatte.

Beim **Abzinsungsfaktor** haben wir uns vom Risikoprofil der Berliner leiten lassen. Mit einem Wert von **15,70 %**, der konsistent zum Vorgehen bei der DCF-Unternehmenswertermittlung ist, liegt dieser Wert wegen der schwachen Cash-Position ca. 3 Prozentpunkte über demjenigen, der auch bei *OncoMethylome Sciences* zur Ermittlung der IPO-Bewertung angewandt wurde.

Den größten Wertbeitrag liefert der Früherkennungs-Test für Darmkrebs (CCS) sowie der proprietäre Prostata-Behandlungs-Prognose-Test. Beide Programme befinden sich seit 2002 bzw. 2003 in der Entwicklung.

Wir gehen davon aus, dass die Tests von Epigenomics **2013e einen Marktanteil von rund 40 %** erreichen können. Mit dem Vertriebspartner Roche Dx sollte dies gelingen, nachdem es der Marktführer in der Infektionsdiagnostik bis heute auf ein Marktgewicht von wohl knapp 60 % gebracht hat.

Dies entspricht zeit- und risikoadjustierten gut **EUR 141 Mio. (EUR 8,31/Aktie)**, wenn der CCS-Test knapp dreimal teurer als der wenig treffsichere FOBT-Test gepreist würde (peak sales EUR 1,5 Mrd.). Kann der CCS-Test seine Treffsicherheit statistisch nachweisen (Daten jetzt im Dezember 2006!), steigt seine Zulassungswahrscheinlichkeit für das Jahr 2009 auf 78 % und sein NPV damit auf EUR 158 Mio. (EUR 9,30/Aktie).

Der Wert des Vorhersage-Biomarkers für Prostata-Therapie (Gewebeentnahme), dessen Prüfdaten im Dezember 2006 veröffentlicht werden sollen, taxieren wir aktuell (als Ref-Lab-Test) auf EUR 6,7 Mio. Nach erfolgreichem Abschluss der Validierungstests würde der Wert auf EUR 17 Mio. (0,99/Aktie) hochschnellen.

Company Report

Epigenomics AG: Bewertung des Produktportfolios durch MIDAS Research

Epigenomics AG (Group): NPV (Netto Gegenwartswert) - Technologiewert									
	Indikation	Entwicklung/ Vertrieb	Projekt-Status	Erfolgswahr- scheinlichkeit	Spitzenumsatz pro Jahr in Mio. EURO	zeit- und risikoadj. Abzinsungs- faktor	Markt- einfüh- rung	Netto- Gegenwarts wert in Mio. EURO	Netto- Gegenwarts- wert pro AKTIE
Aktien (in Mio. Stück) 16,91									
CCS	Darm Krebs	Roche	IVD Develop.	57,00%	1500,0	20,06%	07.09	141,88	8,39
PCS	Prostata Krebs	Roche	Research & klin. Bestätigung	57,00%	350,0	20,44%	12.09	17,00	1,00
BCS	Brust Krebs	Roche	Research & klin. Bestätigung	34,00%	350,0	23,24%	09.09	17,39	1,03
LCS	Lungen Krebs	EPI / Partner	Research & klin. Bestätigung	34,00%	300,0	23,63%	12.09	13,41	0,79
CCM (Monitoring)	Darm Krebs	RefLab + EPI / Partner	Research & klin. Bestätigung	70,00%	25,0	17,47%	06.07	6,97	0,41
Prostatectomy Test (Ref Lab)	Prostatectomie Test	Ref Lab	IVD Develop.	76,00%	30,0	17,03%	04.07	6,73	0,40
Breast Cancer Relapse Prediction	Brust Krebs	EPI / Partner	Research & klin. Bestätigung	34,00%	100,0	22,21%	01.09	9,57	0,57
Prostate Biopsy Test	Prostata Krebs	EPI / Partner	Research & klin. Bestätigung	28,00%	100,0	22,95%	11.08	9,65	0,57
Breast Cancer Anthracyclin Test	Brust Krebs	EPI / Partner	Research & klin. Bestätigung	57,00%	50,0	19,49%	01.09	3,53	0,21
Breast Cancer Tamoxifen Test	Brust Krebs	EPI / Partner	Research & klin. Bestätigung	57,00%	100,0	0,00%	01.09	8,02	0,47
Totaler Vermögenswert in :								234,14	13,84
Jahresüberschuß (2006e)								-15,19	-0,90
Barmittelverbrauch								-18,03	-1,07
Barmittelbestand per. 31.12.								17,50	1,03
Eigenkapital per. 31.12.								26,38	1,56
Schulden per 31.12.								6,18	0,37
								238,61	14,11
Kalkulations-Parameter:									
Risikofrei Rendite				4,5%					
Kosten d. Fremdkapitals				15,0%					
Risikoprämie d. Eigenkapitals				5,5%					
= gewogene Kapitalkosten (WAAC)				10,7%					
Risikoprofil des Unternehmens				5,0%					
= Abzinsungsfaktor (nicht adjustiert):				15,7%					

Quelle: Epigenomics, MIDAS Research

6.3 Peer Group – most comparable

Die nachfolgende Zusammenstellung beinhaltet nur Gesellschaften, die die Entwicklung, Herstellung und den Vertrieb von Diagnostika in den Mittelpunkt ihrer Geschäftstätigkeit stellen.

Company Report

Die Umsatz-Marktführer in der molekularen Diagnostik, nämlich *Roche Dx*, *Abbott* etc. bleiben unberücksichtigt, da es sich um diversifizierte Konzerne mit anders gearteten Chance-Risiko-Profilen handelt.

Unternehmen	Markt-Kapitalisierung in lokaler Währung	aktueller Kurs in lokaler Währung	Gewinn je Aktie für 2006	Gewinn je Aktie für 2007	Kurs-Gewinn Verhältnis (KGV) 2007	Normiertes Wachstum der Gewinne	Umsatz 2007 in lokaler Währung	Markt-Kapitalisierung/ Umsatz 2007	Preis/Buch-Wert 2007	theoretischer Zielkurs
Epigenomics	66,00	3,95	-0,91	-0,60	-6,62	140,8%	8,62	7,66	4,54	11,97
OncoMethylome Sciences SA	93,01	8,90	-0,74	-0,67	-13,24		2,61	35,64	2,50	9,75
Affymetrix	1268,89	18,70	-0,15	0,21	87,42	41,4%	288,48	4,40	4,28	19,12
Qiagen	1624,11	10,88	0,42	0,48	22,76	30,5%	412,05	3,94	3,46	11,92
Biomerieux Inc	2000,30	50,70	2,55	2,68	18,89	8,6%	1100,40	1,82	2,98	52,91
Ciphergen Biosystems	27,87	0,77	-0,59	-0,67	-1,14	49,9%	30,74	0,91		
Curagen Corporation	179,65	3,19	-0,87	-0,98	-3,24					
Diagnocure	95,96	2,79	-0,02	0,05	60,71					
EpiCept Corp	31,07	1,22	-2,62	-2,97	-0,41	-0,5%	3,98	7,81		4,77
EXACT Sciences Corp.	42,57	1,60								
GenProbe Incorporated	1932,25	37,11	0,83	1,05	35,50	24,2%	296,05	6,53	3,94	41,62
Immunicon	71,79	2,59	-0,57	-0,46	-5,62		12,64	5,68	4,81	3,19
DURCHSCHNITT:	669,8	12,6	-0,17	-0,13	20,16	18,8%	268,4	8,3	3,7	20,5

Quelle: JCF

01.12.2006

Uns erscheint das belgische Unternehmen *OncoMethylome Sciences S.A.* dasjenige mit den ähnlichsten Strategien und Produkten. Die Aktien wurden im Juni 2006 an die EUREX in Brüssel und Amsterdam zum Handel zugelassen und entwickeln sich unterdessen recht erfreulich. Das Unternehmen aus Lüttich entwickelt auf Grundlage einer Lizenz der Johns Hopkins University, USA, für sechs Krebs-Indikationen Früherkennungs- und Klassifizierungsmarker auf DNA-Methylierungs-Grundlage. Von der proprietären Detektionsmethode MSP verspricht sich der Vorstand Kosten- und Zeitvorteile. Erste Verkäufe nimmt sich das Management für 2007 vor, wenn – ganz ähnlich wie bei Epigenomics – über Ref Labs in den USA das Marketing gestartet werden soll. Nach der für 2009/10 angestrebten FDA-Zulassung der Prostatakrebs-Biomarker soll die vollständige Marktbearbeitung beginnen. Entwicklungs- und Vertriebspartner sind *J & J* und *Schering-Plough*.

Der **Börsengang** Ende Juni erhöhte das Grundkapital (um 3,4 auf 10,0 Mio. Stück Aktien) um rund 30 % und brachte dem Unternehmen etwa EUR 25 Mio. in die Kasse, die für die Weiterentwicklung der laufenden Programme verwandt werden sollen. Die Aktien wurden zu einem Preis von EUR 7,50 EUR zugeteilt, was einer Börsenbewertung zum IPO von EUR 75,1 Mio. entsprach.

Schon deutlich weiter fortgeschritten ist der Vertrieb der kanadischen Firma *DiagnoCure*, die ihren Prostatakrebs-Test *uPM3* schon seit 2003 verkaufen darf. Auch wenn es sich um eine RNA-Testplattform („TIGRIS“) handelt, so zeigt doch auch der Ende 2005 in der verbesserten Form angebotene *PCA3 APTIMA-Biomarker* mit dem Vertriebspartner *Gen-Probe* einen gewissen Markterfolg.

Die Kennzahlenanalyse zeigt die schwache Eigenkapitalausstattung (ohne zukünftige Kapitalmaßnahme gerechnet) von Epigenomics, sie spiegelt sich in einem hohen Preis-Buchwert-Verhältnis wider, was allerdings kein Einzelfall ist, wie ein zweiter Blick auf die Tabelle deutlich macht. Die Umsatzbewertung ihrerseits bewegt sich im Rahmen der Vergleichsunternehmen. Gleichzeitig zeigen nur wenige Vergleichsunternehmen ein derart **hohes Potenzial zu ihrem Zielkurs** wie Epigenomics; was die fundamentale Attraktivität des Geschäftsmodells deutlich macht.

Company Report

7 Appendix

7.1 Methylierung von DNA – wissenschaftlicher Hintergrund

Gene tragen die wesentlichen Informationen lebender Zellen. Die Reihenfolge der vier Basen bestimmt die Struktur und die Funktion der Gene in jeder Zelle. Die DNS (**Desoxyribonukleinsäure**) im Zellkern – heute der englischen Bezeichnung „deoxyribonucleic acid“ folgend wissenschaftlich nur noch als DNA bezeichnet – setzt sich aus vier Basen (Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin) zusammen. 1954 wurde eine „fünfte“ Base entdeckt und Methylcytosin („5mC“) getauft, denn eine kleine Methylgruppe befindet sich an der Stelle, wo die Base Guanin auf die Base Cytosin folgt („CpG“). Die Zelle kann „5mC“ bilden und auch wieder rückgängig machen.

Durch die Umwandlung in mC wird die Struktur der DNA nicht verändert. Gene werden im Allgemeinen durch sogenannte Transkriptionsfaktoren reguliert. Dies sind spezifische Proteine, die an spezifischen Basensequenzen in den Regulatorbereichen der Gene binden, die für die Aktivierung und Desaktivierung eines Gens zuständig sind. **DNA-Methylierung** in diesen Regulatorbereichen kann, direkt oder indirekt, die Bindung dieser Faktoren an die DNA verhindern. Die betroffenen Gene werden stummgeschaltet. Also bestimmt das Vorhandensein eines C oder eines mC in den spezifischen Regulatorregionen von Genen, ob ein Gen aktiviert werden kann oder nicht.

In den frühen 1990er Jahren wurde eine Methode entwickelt, die eine routinemäßige **Messung von DNA-Methylierungsmustern** ermöglicht, damit konnte C und mC eindeutig nachgewiesen werden. Bisulfit wird dabei eingesetzt, um nichtmethyliertes Cytosin chemisch in Uracil umzuwandeln, wobei mC unverändert bleibt. Wodurch das Methylierungssignal sichtbar gemacht wird und sich in der Basenabfolge widerspiegelt.

DNA-Methylierung bietet einzigartige Vorteile



Quelle: Epigenomics AG

Biologisch relevant

- Stabile natürliche Modifikation von DNA
- Fundamentaler Mechanismus der Genregulation
- Tausende Publikationen

Hochinformativ

- Spezifische Veränderungen in Krebs und anderen Krankheiten
- Reiche Quelle an Biomarkern für Diagnose, Prognose und Vorhersage des Therapieerfolgs (Prediktion)

Robust

- Einfache und technisch robuste Erkennung und Quantifizierung
- Messbar in Gewebe und Körperflüssigkeiten
- Stabil in Routine-Probenverarbeitung

Company Report

7.2. Kernkompetenzen: Methylierung – Forschung, Entwicklung, Zulassung

Wie funktionieren **DNA-Methylierungs-Tests**? Sie analysieren das sogenannte DNA-Methylierungsmuster, das in jeder Zelle vorhanden ist. Die DNA-Methylierung kontrolliert die Gen-Aktivität wie ein Schalter, der die Gene ausschaltet, die in der Zelle gerade nicht gebraucht werden.

Der Ausbruch einer **Krankheit** spiegelt sich u. a. in einem **veränderten DNA-Methylierungs-Muster** wider. Hierfür reichen bereits kleine Menge (freier) DNA aus, weshalb der Test mit leicht zugänglichen Blut-, Urin- oder Gewebeproben durchgeführt werden kann, ohne an den Ort des Tumors vordringen zu müssen. Die Technologie von Epigenomics ist in der Lage, diese als TumordNA zu erkennen und die Menge zu bestimmen. Dies ist die Grundlage für Früherkennungstests. Andererseits ist die Technologie auch robust genug, um DNA-Methylierungsmuster quantitativ auf Tumorgewebe, das eigentlich für die pathologische Untersuchung unter dem Mikroskop vorbereitet wurde, zu bestimmen. Hier geben viele andere Methoden auf, denn das Gewebe wird hierzu routinemäßig konserviert und in Wachs eingebettet – eine raue Behandlung, bei der RNA und Proteine stark verändert werden. Die Analyse solcher Gewebeproben ist die Basis für Epigenomics Klassifikationstests.

Die Methylierung findet auf stabiler DNA statt, wodurch das Signal für eine verlässliche Entdeckung vervielfältigt werden kann – ein entscheidender Vorteil für die tägliche Arbeit. In verblindeten Studien wird das **diagnostische Biomarker-Panel** geprüft; das Assay und die Auswertungsprotokolle als Einheit im Wesentlichen auf Spezifität („true negatives“; Anteil der richtig erkannten Gesunden) und Sensitivität („true positives“; Anteil der richtig erkannten Tumorpatienten) sowie Robustheit des Prozesses geprüft.

Anders als viele neue Tests, die auf RNA-Analyse beruhen, braucht Epigenomics auch keine großen Biomarker-Panel für ausreichend treffsichere diagnostische Messungen; in der Regel **genügen 1–3 Biomarker**. Dies erleichtert die Entwicklungsarbeit und macht die **Zulassung** als IVD durch die FDA und die CE-Zertifizierung in der EU und schließlich die **Akzeptanz** bei den Ärzten **einfacher**. Je nach individueller Fragestellung ist die Nachweisfähigkeit, also die Sensitivität oder die Spezifität, d. h. Ausschluss oder Bestätigung des Vorliegens einer Krankheit, oder gar eine Kombination von beiden Messgrößen, von Interesse. Die alleinige Höhe der Messwerte per se ist somit kein Qualitätsmerkmal. Hinzu kommen Kostenaspekte, die Einfachheit der Anwendung und eine möglichst geringe Belastung des Patienten.

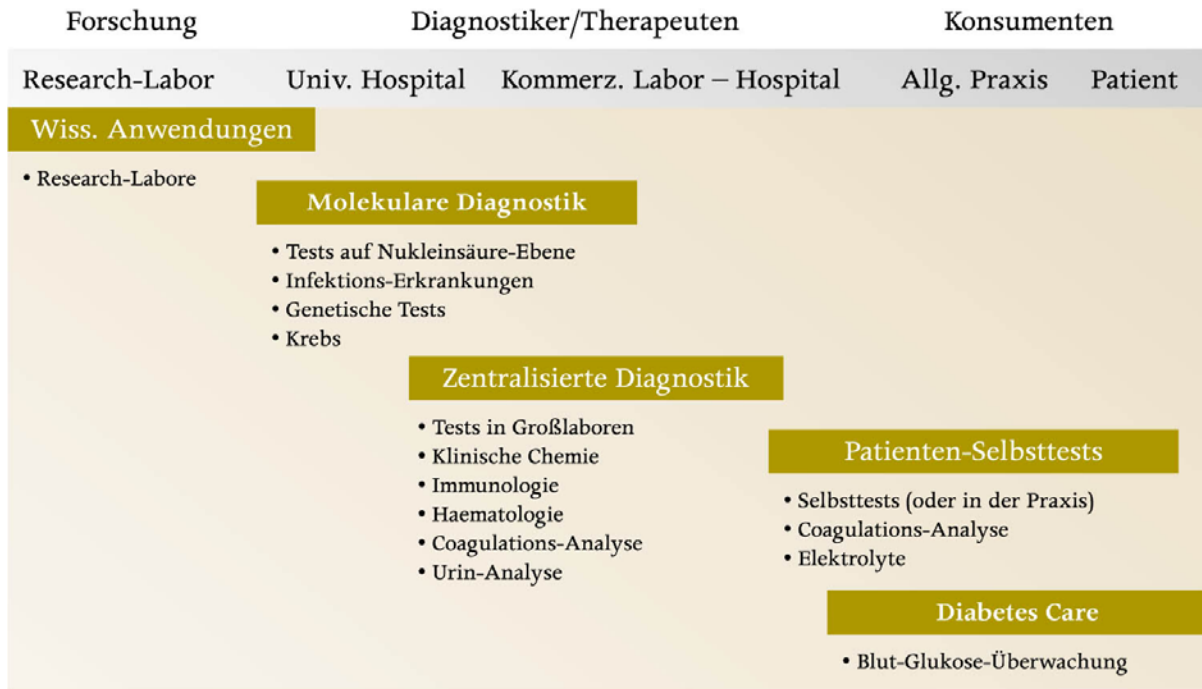
Die **Entwicklung und Zulassung von Diagnostika** ist in etwa vier bis sechs Jahren möglich und damit gegenüber Medikamentenentwicklung 40–50 % schneller, Branchenkreise rechnen mit Investitionskosten von insgesamt EUR 5–15 Mio. Die Prüfungen mit der abschließenden Zulassung sind nicht so umfassend und komplex, was sich günstig auf die Kosten auswirkt. Denn Nebenwirkungen und Giftigkeit der Diagnostika sind bei In-vitro-Methoden, die auf der Analyse von entnommenen Körperflüssigkeiten basieren, nicht zu untersuchen.

Es dauert rund **zwei bis drei Jahre** von der Identifizierung eines Marker-Kandidaten **bis zur erstmaligen Einsatzmöglichkeit**. Dies kann in den USA – ohne regulatorische Zulassung durch die FDA – in einem CLIA-zertifizierten Referenzlabor (Ref Lab) ausschließlich als Service-Test geschehen. Weitere zwei bis drei Jahre sind typischerweise zu veranschlagen, wenn es um die

Company Report

Gesundheitssysteme auf USD 900 bzw. 1.600 Mrd. Die finanzielle und gesellschaftspolitische **Sprengkraft** dieser Zahlen (grob gesprochen wachsen die Gesundheitsausgaben doppelt so schnell wie die Wirtschaftsleistung in der OECD) ist gewaltig.

Mögliche Einsatzgebiete für Biomarker



Quelle: Präsentation Roche Diagnostics

Es sind nur **rund 2–3 % aller Ausgaben**, die für die **Diagnostik** verwandt werden, sie führen gleichzeitig zu **Entscheidungen**, die **60 bis 70 % der Gesundheitsausgaben repräsentieren!**

In den letzten Jahren ist das Wissen über die molekularen Zusammenhänge des Lebens dramatisch angewachsen. Nicht mehr die Symptombekämpfung, sondern mehr und mehr die Behandlung der direkten Krankheitsursachen ist der vorherrschende Trend in der Arzneimittelforschung und bei den Therapie-Standards geworden. Nach einschlägigen Schätzungen werden heute noch **ca. 30 % der Medikamente** verschrieben, **ohne die gewünschte Wirkung** zu haben. Nicht mehr Erfahrungen und Ausprobieren sollen in Zukunft das Therapiekonzept beherrschen, sondern möglichst frühe, schnelle und eindeutige Diagnose und ursachengenaue Therapie.

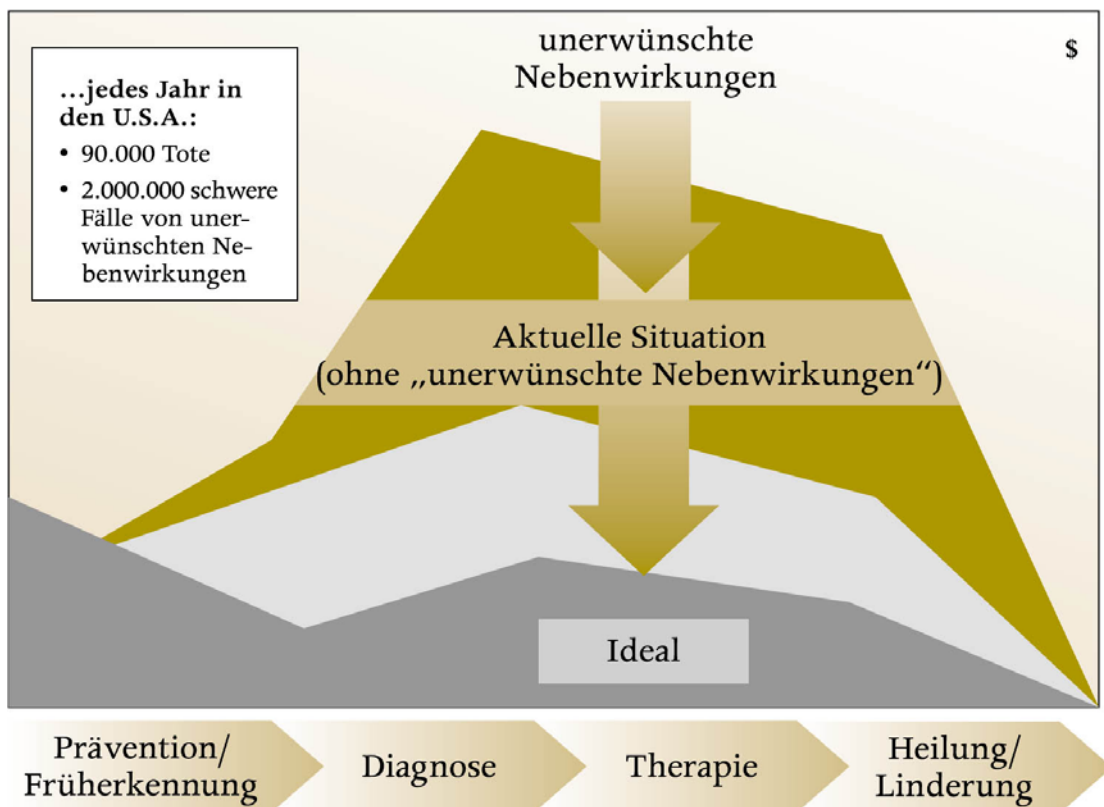
Je früher und genauer der Zustand des Patienten erfasst ist, desto besser können die Behandlungsmethoden auf die individuellen Erfordernisse ausgerichtet werden. Ist es des Weiteren möglich, die Ansprechrates und Rückfall-Wahrscheinlichkeit durch solcherart neue Tests verlässlich zu bestimmen, können viel Zeit und Geld gespart und vor allem Menschenleben gerettet werden. Gezielte Wirkung – weniger Nebenwirkungen: Ein gewaltiger Schritt hin zur individuellen Therapie.

Die Vorbedingung dafür heißt: **mehr, viel mehr Tests** – für Risikogruppen und Patienten.

Company Report

Im Zeitalter biotechnologisch orientierter Behandlungsmethoden ist also von einer steigenden Anzahl von Medikamenten auszugehen, die von einem **Voraussagetest** begleitet werden, der die Auswahl jener Patienten erleichtert, bei denen eine bestimmte Behandlung am besten anschlägt bzw. am besten verträglich ist.

Großes Potenzial zur Verbesserung der Effizienz im Gesundheitswesen



Quelle: Institut of Medicine, To Erris Human, 1999;
Hospital Statistics, Chicago 1999;
RAND Studie, Sept. 2005, Siemens

Die Gesundheitsökonomie bekommt damit eine zusätzliche Stellschraube in die Hand, **Prävention** wird zum **politischen Fokus** in der Debatte werden. Anfänglich nur zögerlich in der Kostenerstattung, werden die Krankenkassen nach Meinung von Experten, über den Zentralstaat gesteuert Früherkennungsprogramme in breiter Form erstatten. Es werden neue Behandlungsstandards etabliert, um so die nachgelagerten Kosten einzudämmen.

Unter **Molekulardiagnostik (MDx)** werden im Wesentlichen Methoden und Tests verstanden, die durch die Analyse der menschlichen Erbinformationen auf der Ebene der DNA, RNA oder von Proteinen eines Organismus die Anwesenheit oder die Veranlagung zu einer Krankheit bestimmen. Damit unterscheiden sich diese Methoden von denen der traditionellen In-vitro-Diagnostik durch die Nachweis-Methodik, die Bequemlichkeit und zuzunehmend durch die Möglichkeit, bereits in recht frühen Krankheitsstadien Aussagen machen zu können.

Company Report

Dieser **Teilmarkt ist jung, wächst schnell** und hat bereits einen Jahresumsatz von etwa USD 2 Mrd., mit *Roche Diagnostics (Roche Dx)* als klarem Marktführer (40% Anteil). Der Branchendienst *TriMark Publications* zum Beispiel zählt über 350 Anbieter, die zumeist nur lokale Bedeutung haben und zudem in der Breite nicht börsennotiert sind. Die Verfahren der **In-vitro-Diagnostik**, die mit entnommenem Material arbeitet – kurz IVD genannt –, gewinnen ihre Erkenntnisse aus der chemischen Analyse von entnommenen Körperflüssigkeiten. Die klassischen Verfahren dagegen werden als In-vivo-Diagnostik bezeichnet, da sie am lebenden Objekt stattfinden. Die bekanntesten sind z. B. alle bildgebenden Verfahren wie Röntgen-, PET-, oder CT-Verfahren oder auch chirurgische Eingriffe.

Drei wesentliche Komponenten charakterisieren den Gesamtmarkt der **IVD-Diagnostika**, der leicht wächst und einen globalen **jährlichen Umsatz von etwa USD 31 Mrd.** aufweist. Blutbank-Analytik und virologische Tests (HIV, HPV, Hepatitis) dominieren die Anwendungen mit einem Verkaufsvolumen von ca. USD 20 Mrd. **Krebsdiagnostika** dagegen machen gegenwärtig nur rund USD 130 Mio. aus.

Die erste **wesentliche Komponente eines IVD-Tests**, ob auf molekularer oder chemischer Ebene, ist der sogenannte **Biomarker**. Dies sind Substanzen, die die Anwesenheit oder die Neigung zu einer Krankheit anzeigen. Mittels der sogenannten **Assay-Technologie** wird in einer zumeist chemischen Reaktion aus dem Probenmaterial der Nachweis der Anwesenheit/Konzentration des Biomarkers geführt. Dabei ist auf entsprechende Genauigkeit, die Sensitivität und Spezifität, der Assays zu achten. Dies kann direkt am Patienten (Blutzucker-Messung), also am Point of Care (POC), in der Praxis (dem Point of Diagnosis, POD) oder in einem zentralisierten Labor geschehen. In jedem Fall braucht es dafür eine **Apparatur**, um mittels des Assays den Biomarker nachzuweisen.

7.4 Indikationsgebiete

Darmkrebs

In entwickelten Industrieländern stellen kolorektale Karzinome, d.h. Krebs von Dick- und Mastdarm, mittlerweile die **zweithäufigste Krebserkrankung** und die **zweithäufigste Krebstodesursache** dar. Jedes Jahr erkranken weltweit rund 940.000 Menschen an Darmkrebs, etwa 500.000 sterben an den Folgen der Krankheit. Allein in den USA belaufen sich die Behandlungskosten für Darmkrebs auf USD 8,4 Mrd. jährlich (National Cancer Institute).

Dank verbesserter Diagnose- und Therapieverfahren konnte die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate auf 50 % gesteigert werden. Bei Tumoren im Frühstadium, die noch keine Lymphknotenmetastasen gebildet haben, beträgt die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate sogar 80-95 %. Gelingt es, Darmtumoren frühzeitig zu erkennen und durch Operation sowie unterstützende Chemo- oder Strahlentherapie vollständig zu entfernen, bestehen somit gute Heilungschancen.

Die **Darmspiegelung** gilt derzeit als die **zuverlässigste Methode** zur Erkennung von Darmkrebsvorstufen oder frühen Tumorstadien. Personen mit durchschnittlichem Darmkrebsrisiko wird sie ab dem 50. Lebensjahr alle zehn Jahre empfohlen. Während der Darmspiegelung (Befolgungsrate in den USA 19–48 %) können Polypen der Darmschleimhaut, die als Krebsvorstufen gelten, direkt entfernt werden, sodass der Untersuchung ein gewisses

Company Report

„krebsvorbeugendes“ Potenzial zugesprochen wird. Allerdings handelt es sich um ein aufwendiges, invasives und daher **risikobehaftetes Verfahren**, dessen Angebot von der Bevölkerung längst noch nicht flächendeckend angenommen wird. Der Test auf Blut im Stuhl (FOBT; Befolgungsrate in den USA 10–22 %; USD 10-20/Test), dessen jährliche Durchführung ab dem 50. Lebensjahr empfohlen wird, gilt aufgrund seiner geringen Sensitivität als zu wenig effektiv. Weitere Untersuchungsverfahren wie immunologische Tests auf Hämoglobin oder Hämoglobin/Haptoglobin im Stuhl, molekulare Tests auf DNA-Veränderungen im Stuhl, CT-Kolonographie oder MRT-Kolonographie befinden sich noch in der Erprobung. Sie werden derzeit aufgrund der unzureichenden Datenlage für flächendeckendes Screening auf Darmkrebs im Frühstadium nicht empfohlen.

Für dieses Anwendungsgebiet **entwickelt Epigenomics einen Bluttest**, der als einfache und zuverlässige Screening-Untersuchung durchgeführt und im Verdachtsfall mit einer nachfolgenden Darmspiegelung kombiniert werden kann.

Darmkrebs neigt zu Rückfällen und zur Bildung von Metastasen in anderen Organen. Unterstützende 5-Fluorouracil-basierte Chemotherapie bzw. bei Mastdarmtumoren Strahlentherapie im Vorfeld oder im Anschluss an eine Operation senken nachweislich die Rückfallwahrscheinlichkeit und steigern die Überlebenschancen der Patienten.

Für die **frühzeitige Entdeckung von Krankheitsrückfällen oder Metastasen** entwickelt Epigenomics einen Bluttest, der eine Beobachtung des Krankheitsverlaufs nach der Erstdiagnose sowie der Erstbehandlung von Darmtumoren erlaubt. Ein zuverlässiges Verlaufsmoitoring würde einerseits bei positivem Befund die rechtzeitige Einleitung weiterer Therapieschritte ermöglichen, andererseits bei negativem Befund unnötige Behandlungen ersparen. Der Bluttest wird somit wesentlich zur Senkung von Krankheitskosten beitragen.

Prostatakrebs

Prostatakarzinome, bösartige Tumoren der Vorsteherdrüse, sind in Deutschland die **häufigste Krebsart bei Männern**. Jährlich werden knapp 49.000 Neuerkrankungen registriert (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), Robert Koch-Institut (RKI)). Seit Ende der 1980er Jahre ist die Neuerkrankungsrate an Prostatakrebs dramatisch gestiegen, ein Trend, der gleichfalls in den USA zu beobachten ist. Dort stieg die Neuerkrankungsrate allein zwischen 1986 und 1992 um mehr als 100 %. Der steile Häufigkeitsanstieg bei der Erstdiagnose wird zu wesentlichen Teilen auf verbesserte Nachweismethoden wie die Bestimmung von prostataspezifischem Antigen (PSA; Preis ca. USD 25,-/Test) im Blut zurückgeführt.

Als **Todesursache** steht Prostatakrebs unter den verschiedenen Krebsarten in Deutschland an dritter, in den USA an zweiter Stelle. Allein in Deutschland sterben jedes Jahr 12.000 bis 15.000 Betroffene an den Folgen von Prostatakrebs. Die durch die Krankheit verursachten **Kosten sind erheblich**. In den USA werden jährlich ca. USD 8 Mrd. für die Behandlung von Prostatakrebs ausgegeben (in Europa bzw. Japan 61 und 26 Mio. Männer über 50 Jahre).

Je früher die Krankheit erkannt und behandelt wird, desto größer sind die Heilungschancen. Die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate bei Tumoren, die auf die Vorsteherdrüse begrenzt sind, beträgt etwa 82 %. Sie verschlechtert sich erheblich, wenn der Tumor bereits metastasiert hat. Der Nutzen des **PSA-Tests zur Früherkennung** – es werden ca. 45 Mio. Tests pro Jahr durchgeführt

Company Report

– ist unter Experten **umstritten**. PSA, das von den Zellen der Prostata gebildet wird, tritt bei Prostatakrebs im Blut in erhöhter Konzentration auf. Nicht abgrenzbar davon sind jedoch gesteigerte PSA-Werte, die auf gutartige Prostatatumoren, Entzündungen der Prostata, Geschlechtsverkehr, körperliche Anstrengung oder eine Tastuntersuchung der Prostata zurückgehen. Ein auf Grundlage der PSA-Bestimmung geäußelter Krebsverdacht erweist sich deshalb nicht selten als unbegründet. Im Gegensatz zu PSA und Tastuntersuchung kann eine **Gewebebiopsie** die Diagnose Prostatakrebs sichern. Hierbei handelt es sich jedoch um ein invasives, risikobehaftetes und vergleichsweise kostenintensives Verfahren. Trotz der Unzulänglichkeiten: In den USA soll für die 38 Mio. Männer über 50 Jahre ein landesweites Vorsorgeprogramm gestartet werden.

Für die sichere **Früherkennung von Prostatakrebs** entwickelt Epigenomics einen Blut- oder Urintest, der zu Screening-Untersuchungen geeignet ist und im Verdachtsfall mit einer nachfolgenden Biopsie kombiniert werden kann.

Standardtherapie bei Prostatakrebs ist die **Operation bzw. Strahlentherapie**. Beide können nach neueren Erkenntnissen zur dauerhaften Heilung führen. Der Behandlungserfolg hängt sowohl vom Stadium des Tumors als auch von dessen biologischen Eigenschaften ab. Hinweise liefert die Biopsie im Vorfeld der Behandlung. Aggressive, wenig differenzierte Tumoren sowie örtlich fortgeschrittene Tumoren werden im Anschluss an die Operation mit Antiandrogenen oder GnRH-Agonisten zur Unterdrückung der Testosteronwirkung behandelt. Diese Therapie stellt **aufgrund ihrer Nebenwirkungen** für viele Patienten eine **erhebliche Belastung** dar.

Epigenomics entwickelt daher einen **Test**, mit dessen Hilfe die Krankheitsprognose auf Grundlage der **Gewebebiopsie** sicherer eingeschätzt werden kann (PCMCT-PB). Ein weiterer in der Entwicklung befindlicher Gewebetest wird die Bestimmung der Prognose im Anschluss an die operative Entfernung der Prostata erlauben (PCMCT-PE). Beide Tests sollen zur Therapieplanung herangezogen werden, um jedem Patienten die individuell optimale Behandlung anbieten zu können, unnötige Therapien zu vermeiden und die Behandlungskosten effektiv zu senken.

Brustkrebs

Die Häufigkeit von Brustkrebs nimmt weltweit zu. Jedes Jahr wird die Krankheit bei rund 1,1 Mio. Frauen diagnostiziert, sie ist für mehr als 1,6 % aller Todesfälle unter Frauen verantwortlich. In **Europa** ist Brustkrebs die **häufigste Krebserkrankung der Frau**, allein im Jahr 2004 starben hier fast 130.000 Frauen (*Annals of Oncology 2005*) an Brustkrebs. In den USA erkrankten schätzungsweise 13,2 % aller Frauen (ca. 216.000) im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (*National Cancer Institute*). Er stellt dort die zweithäufigste Todesursache der Krebssterblichkeit bei Frauen dar.

Entscheidender Parameter für den Verlauf von Brustkrebserkrankungen ist das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose. Kleine Tumoren, die noch keine Lymphknotenmetastasen gebildet haben, können heute in den meisten Fällen geheilt werden. Schon bei Befall eines Lymphknotens sinkt die mittlere 10-Jahres-Überlebensrate auf etwa 60–70 %. Jeder weitere befallene Lymphknoten verschlechtert die Überlebenschancen zusätzlich. Die **Diagnose der Krankheit in einem frühen Stadium** ist deshalb von **überragender Bedeutung**.

Company Report

Die **derzeit erfolgreichste Methode** zur Früherkennung von Brustkrebsvorstufen oder frühen Tumorstadien ist die **Mammographie** (ca. USD 100,-/Test; Befolgungsrate ca. 70 %). Sie wird für Frauen ab dem 50. Lebensjahr als Screening-Untersuchung empfohlen. Ihre **Aussagekraft ist jedoch begrenzt**. Nicht immer lassen sich bösartige Veränderungen anhand des Mammographiebefundes sicher von gutartigen unterscheiden. Das gilt besonders dann, wenn das Brustdrüsengewebe – wie etwa bei jungen Frauen – noch sehr dicht ist. Untersuchungsverfahren wie Sonographie, MRT oder Feinnadelpunktion sind nach derzeitigen Erkenntnissen als alleinige Methoden zur Früherkennung von Brustkrebs ungeeignet. Sie erfolgen erst, wenn sich bei der Mammographie Verdachtsmomente auf ein bösartiges Geschehen ergeben. Die Verfahren sind mit erheblichem apparativen und personellen Aufwand sowie im Falle der Feinnadelpunktion mit einem risikobehafteten Eingriff verbunden.

Epigenomics entwickelt deshalb einen **Bluttest**, mit dem klinisch relevante Informationen zur **verbesserten Früherkennung** von Brustkrebs gewonnen werden und der in Kombination mit der Mammographie als nichtinvasive Screening-Untersuchung eingesetzt werden kann

Ein **weiterer Parameter**, der die Behandlung und Prognose von Brustkrebserkrankungen entscheidend beeinflusst, ist der **Hormonrezeptorstatus**. Die Behandlung mit dem Hormonrezeptorblocker *Tamoxifen* oder, bei Frauen nach der Menopause, eine Behandlung mit *Aromatasehemmern* nach der operativen Entfernung von Hormonrezeptor-positiven Tumoren gilt heute als Standardtherapie. Um das Risiko für einen Krankheitsrückfall zusätzlich zu senken, wird vielfach zusätzlich eine Chemotherapie sowohl bei Patientinnen mit als auch bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall durchgeführt. Die zuverlässige Bestimmung des tatsächlichen Rückfallrisikos und somit des Nutzens medikamentöser Therapien könnte einem großen Teil der Patientinnen die Belastungen dieser Therapien ersparen sowie zur Senkung der derzeit enormen Krankheitskosten beitragen. Allein in den USA werden jedes Jahr ca. 8,1 Mrd. Dollar für die Behandlung von Brustkrebs ausgegeben.

Epigenomics entwickelt zu diesem Zweck einen **molekularen Gewebetest**, der nach Operation und Tamoxifentherapie Aussagen **über die Prognose Hormonrezeptor-positiver Tumoren ohne Lymphknotenmetastasen** erlaubt. Dieser Test soll eine Entscheidungshilfe für Patientin und Arzt bei der Risikoabschätzung und Wahl von medikamentösen Therapien bieten. Darüber hinaus wird eine Variante dieses Gewebetests entwickelt, mit dessen Hilfe die Prognose von Tumoren mit Lymphknotenmetastasen nach Operation und Anthrazyklin-basierter Chemotherapie bestimmt werden kann.

Lungenkrebs

Weltweit stellt Lungenkrebs die häufigste Todesursache der Krebssterblichkeit sowohl unter Männern als auch unter Frauen dar. **Jedes Jahr sterben ca. 1,3 Mio. Menschen** an den Folgen der Erkrankung und ähnlich viele neue Fälle werden bekannt. In Europa ging im Jahr **2004 jeder fünfte Krebstodesfall** auf das Konto von **Lungenkrebs**. Während die Neuerkrankungsrate bei Männern seit etwa zehn Jahren gleich geblieben ist, steigt sie bei Frauen stetig an. Dieser Trend wird auf veränderte Rauchgewohnheiten zurückgeführt.

Bedeutsam für die Auswahl der Therapie ist die Unterscheidung zwischen kleinzelligen und nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Zu letzteren zählen Adenokarzinome, Plattenepithel-

Company Report

karzinome und großzellige Karzinome. **Nicht kleinzellige Karzinome** werden in **erster Linie operativ behandelt**. Strahlen- und Chemotherapie kommen meist begleitend zum Einsatz. Die Therapie **kleinzelliger Bronchialkarzinome** hingegen erfolgt **vorrangig mit Chemotherapie**. Verschiedene neue Therapieansätze, etwa Immuntherapien mit Wirkstoffen, die das Wachstum von Tumoren hemmen oder deren Blutversorgung unterdrücken, befinden sich derzeit in der Erprobung bzw. sind für fortgeschrittene Stadien bereits zugelassen.

Lungenkrebs (Bronchialkarzinom) gehört zu den **prognostisch ungünstigsten Krebsformen**. In Deutschland beträgt die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate bei Männern 12 % und bei Frauen 14 %. Jedes Jahr werden allein in den USA 9,6 Mrd. Dollar für die Behandlung von Lungenkrebs ausgegeben. Dennoch führt die Erkrankung noch immer in den meisten Fällen nach kurzer Zeit zum Tod (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), Robert Koch-Institut (RKI)).

Analog zu anderen Krebsarten ist zu erwarten, dass eine **frühzeitige Diagnose** der Krankheit die Heilungsaussichten erheblich zu verbessern vermag. So steigt die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate bei Tumoren, die noch keine Lymphknotenmetastasen gebildet haben, auf etwa 50 % an. Bei fast zwei Dritteln aller Patienten wird der Krebs jedoch erst nach Auftreten von Symptomen und damit meist in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt.

Bis heute konnte sich **noch kein** Untersuchungsverfahren (Befolgsrate in den USA 10–22 %) für ein **Screening zur Früherkennung** von Lungenkrebs **etablieren**. Aktuelle Studienergebnisse zeigen jedoch, dass Spiral-CTs die Diagnose sehr früher Stadien ermöglichen und dadurch das Überleben zu verlängern scheinen. Das CT kann u.a. aufgrund seiner relativ geringen Spezifität und den damit verbundenen Kosten nur bei Personen mit hohem Risiko, z.B. bei starken Rauchern, sinnvoll eingesetzt werden.

Die zur Diagnosesicherung eingesetzten Methoden wie Bronchoskopie, Biopsie, Röntgen oder hochauflösende CT erfordern einen unvermeidbar hohen apparativen und personellen Aufwand bzw. kommen aufgrund ihrer Risiken für ein allgemeines Screening nicht in Frage. Tumormarker wie neuronspezifische Enolase (NSE), karzinoembryonales Antigen (CEA) oder CYFRA 21-1 (CYtokeratin FRAGmente) sind bei Lungenkrebs zwar häufig erhöht, für die Erkrankung aber nicht spezifisch und daher für ein Screening ebenfalls ungeeignet.

Epigenomics entwickelt einen Screeningtest zur Diagnose von **Frühstadien aller Formen** von Lungenkrebs bei Personen jenseits des 45. Lebensjahres mit normalem oder nur gering erhöhtem Risiko für Lungenkrebs-Rückfall. Im Verdachtsfall (positives Testergebnis) wird der Test mit einer nachfolgenden Spiral-Computertomographie kombiniert.

7.5 Regularien

Diagnostische Tests sind Medizinprodukte und unterliegen somit der Regulierung, was ihre Entwicklung, Prüfung und ihren Gebrauch betrifft. In den USA ist die FDA zuständig, in der EU gilt die Richtlinie 98/79/EG („IVD-Richtlinie“) und ihre nationalen Durchführungsbestimmungen, in Deutschland das Medizinproduktegesetz, kurz MPG. Grundsätzlich werden, je nach Risikoeinstufung des Tests, Vorgaben zur Produktion, dem Vertrieb, der Sicherheit und der Qualität und Leistung gemacht, anhand derer die Prüfung der Marktzulassung vorgenommen wird.

Company Report

Für den wirtschaftlichen Erfolg ist das **Zulassungs-Prozedere in den USA**, das bis zu 12 Monate dauern kann, **von überragender Bedeutung**. Ob nur durch Produktions- und Produkt-Qualitätskontrolle (Klasse I als „QSR“) oder mit zusätzlicher Leistungskontrolle und Marktüberwachung (II) begleitet oder gar in Klasse III nur mit geprüfter Zulassung zur Markteinführung versehen, alle Labortests in den USA werden vom *Center of Medicare and Medicaid Services* („CMS“) reguliert. Diese Behörde wacht über die Einhaltung der Qualitätsstandards, abgekürzt „CLIA“, nach denen sie auch alle Labore in den USA prüft und kategorisiert. Ist ein Labor zugelassen für „hohe Komplexität“, darf es seine eigenen Tests entwickeln (sogenannte „homebrews“ – „selbstgebrannte“ Tests) und anwenden. Ein Verkauf an dritte Labors aber ist untersagt. Die FDA hat bis heute auf eine Prüfung der „homebrew“-Tests verzichtet, es findet aber eine intensive FDA-interne Diskussion über das Für und Wider von Prüfungen statt.

Die **allgemeine Marktfreigabe der Sets** erfolgt gemäß der Sektion 510 (k) des einschlägigen Gesetzes (FFDCA) oder mit einer förmlichen Genehmigung des Antrags vor Markteinführung (Pre-Market Approval application – „PMA“). Nach 510 (k) wird ein neues Produkt freigegeben, wenn die Sicherheit und Wirksamkeit einem bereits zugelassenen Produkt im Wesentlichen entspricht. Alle erheblichen Änderungen lösen Nachgenehmigungen aus. Mangels Vergleichprodukten kann ein medizintechnisches Produkt der Klasse III auch als „de novo“ zugelassen werden.

Sind beide Zulassungswege nicht möglich, muss eine PMA-Anmeldung erfolgen, deren Prüfung länger dauert und teurer ist. **Es müssen klinische Studien durchgeführt werden**, die wiederum, bis auf wenige Ausnahmen, FDA-Auflagen („IDE“-Bestimmungen) erfüllen müssen. Auch wenn binnen 6 Monaten die FDA-Prüfung abgeschlossen sein soll, die FDA hat in der Regel Rückfragen, die die Prüfdauer stark verlängern können. Langjährige Erfahrungen, wie sie z. B. Roche, aber auch das Management der Epigenomics Inc. vorweisen kann, sind von nicht zu unterschätzender Bedeutung.

Noch gibt es **keine etablierten Standards für die Prüfung von hochkomplexen Multi-Marker-Tests**, was die Zulassungsarbeit bei einigen Konkurrenten von Epigenomics auch zu erschweren scheint. Die Tests von Epigenomics sind vergleichsweise einfach (Class II Devices) und können deshalb durch 510-(k)-Zulassungen – gegebenenfalls „de novo“ – für die Vermarktung vorbereitet werden. Bezüglich ihrer Gewebetests befindet sich Epigenomics bereits in einem sehr fruchtbaren Dialog mit der FDA.

7.6 Patente, freedom of operate

Zurzeit gibt es nach dem Kenntnisstand der Gesellschaft keine Rechte Dritter, durch die die Durchführung der Biomarker-Discovery-Phase entscheidend blockiert werden könnte. Die Entwicklungsmethoden oder die Validierung nutzen allgemein zugängliche Technologien oder sind einlizenziiert. Insoweit **besteht „freedom of operate“**. Gegenwärtig befindet sich Epigenomics in **keiner Patentstreitigkeit**.

Eigene Technologien werden durch Patenteinreichungen geschützt. Rund 200 Einreichungen sind bei Patentämtern hinterlegt worden, bisher wurden **etwa 60 Patentschriften erteilt**.

Company Report

Die Biomarker-Entwicklungsmethode ist genauso geschützt wie die genutzten Assay-Technologien (Bisulfit-Methode), aber auch die identifizierten Biomarker; bzw. Panels von mehreren Biomarkern an sich.

Das Management geht davon aus, dass der Schutz der frühesten Patente bis über das Jahr 2018 gewährleistet sein sollte; für viele Biomarker-Patente reicht der Schutz weit über das Jahr 2020 hinaus.

7.7 Glossar

AACR: American Association of Cancer Research

Amplifikation: Vervielfältigung

Assay: Chemische Reaktionen, die den Nachweis von Substanzen in Proben ermöglichen

Basen: Chemische DNA-Bestandteile – die Basenfolge im codogenen Strang des DNA-Moleküls bestimmt die Information der Erbsubstanz

Biomarker: Substanzen, die möglicherweise in kleinen Mengen im Blut oder in anderen Geweben vorhanden sind und zum Anzeigen bestimmter Krankheiten verwendet werden können

Diagnostik: Die Diagnostik beschäftigt sich mit der Erkennung, Überwachung und Klassifizierung einer Krankheit

DNA (Deoxyribonucleinsäure): In jeder Zelle vorhanden, speichert sie die Erbinformationen. Sie besteht aus kleinen Bausteinen (Nukleotiden), die eine Base, einen Zucker und eine Phosphorsäure enthalten

DMH-Chip: Differenzieller Methylierungs-Hybridisierung-Chip. Der DMH-Chip von Epigenomics wurde für die genomweite Untersuchung von 50.000 ausgewählten DNA-Fragmenten entwickelt, die als Ansatzpunkte für den Methylierungs-Mechanismus der Zelle in Frage kommen. Der DMH-Chip kann potenzielle Biomarker für die Diagnostik und Prognose von Krebserkrankungen sowie für die Voraussage der Reaktion eines Patienten auf ein bestimmtes Krebsmedikamente identifizieren. DMH-Chips können zur Untersuchung von Zelllinien und Gewebeproben von Patienten eingesetzt werden

DNA-Methylierung: Methylierung ist ein natürlicher Prozess, bei dem an das Cytosin, eine der vier DNA-Basen, eine Methylgruppe angehängt wird. Diese Methylierung ist ein Kontrollmechanismus, mit dem eine Zelle Gene abschalten kann, wenn sie nicht gebraucht werden. Misst man die unterschiedlichen Methylierungsmuster von gesundem und krankem Gewebe, so lassen sich Unterschiede in der Genaktivität erkennen, die Krankheiten wie z. B. Krebs auslösen können. Epigenomics hat einen industriellen Prozess entwickelt, um diese Muster erkennen und interpretieren zu können

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor. Rezeptor für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF)

Company Report

Epigenetik: Analyse der wesentlichen Mechanismen, die die Genaktivitäten kontrollieren. Beschreibt den Zustand und das Funktionieren von proteinregulierenden Faktoren, sekundären Modifizierungen dieser Faktoren, die Regulierung der Genaktivität und die chemischen Modifizierungen der DNA im Wege der Methylierung

Epigenomik: Wissenschaft und kommerzielle Nutzung der Epigenetik

Expression: Ausprägung

Genom: Das Genom ist die Gesamtheit der DNA einer Spezies. Da die gesamte DNA in Chromosomen gepackt vorliegt, ist die Anzahl der Chromosomen für eine Spezies kennzeichnend. Der Mensch z. B. hat 23 Chromosomenpaare

IDE: Investigational Device Exemption

Indikation: Anzeige; Grund für die Durchführung einer medizinischen Untersuchung oder Behandlungsmaßnahme

In vitro: Im Reagenzglas

Klassifikation: Die Einteilung in medizinisch relevante Gruppen, wie z. B. aggressive oder nichtaggressive Tumore in der Onkologie

Molekulardiagnostik: Diagnostik, basierend auf dem Wissen über das humane Genom und die Moleküle

Monitoring: Die Überwachung in Bezug auf das Wiederauftreten oder die Beurteilung des Fortschreitens einer Krankheit

mRNS (Messenger Ribonukleinsäure): Wenn ein Gen eingeschaltet oder abgelesen wird, produziert es eine Kopie der DNA in Form einer RNS-Sequenz, die Boten-RNS („mRNS“) genannt und als Vorlage benutzt wird, um die Protein-„Herstellung“ zu steuern

Methylierung: das Anhängen einer Methylgruppe; die DNA-Methylierung bildet zusammen mit Chromatinstrukturveränderungen die wichtigsten Mechanismen der Epigenetik; letztere beruhen besonders häufig auf Histonmodifikationen. Beide Mechanismen sind erst in den letzten Jahren verstärkt untersucht worden, und die zentrale Rolle ihrer regulatorischen Wirkung auf DNA findet zunehmende Anerkennung in der wissenschaftlichen Gemeinschaft

Mikroarray: Chip

Olegonukleotide: Künstlich hergestellte Sequenz von Basen

Onkologie: Die Lehre von bösartigen Tumoren im Körper

OEM: Original Equipment Manufacturer – Originalgerätehersteller

Paraffin: Wachsähnliche Substanz, die zur Konservierung von Gewebeproben eingesetzt wird

PCR: Polymerase-Kettenreaktion (englisch: Polymerase Chain Reaction) ist eine Methode, um die Erbsubstanz DNA zu vervielfältigen; rt: real time = Echtzeit

Company Report

Pharmakodiagnostik: Analyse der Aktivität bestimmter Gene in der Verbindung mit Arzneimittelwirksamkeit und -resistenz

Prädiktion: Wirksamkeitsvorhersage – prädiktive Tests machen Aussage über die Wirksamkeit einer bestimmten Therapie

Prognose: Vorhersage – prognostische Tests machen Aussage über den Status oder den Verlauf einer Krankheit

Plattform: ein oder mehrere Geräte, durch die man einen Test durchführen und das Ergebnis analysieren kann

Screening: Systematische und vorbeugende Reihenuntersuchung einer asymptomatischen Population zur Früherkennung einer Krankheit

Sensitivität: Die Messung der Fähigkeit eines Tests zum genauen Nachweis des Vorliegens einer Krankheit. Beispielsweise bedeutet eine Sensitivität von 90 %, dass von 100 Patienten, die tatsächlich eine Krankheit haben, 90 von ihnen richtig diagnostiziert wurden

Spezifizität: Die Messung der Fähigkeit eines Tests, die Möglichkeit des Vorliegens einer Krankheit auszuschließen, wenn diese tatsächlich nicht vorliegt. Beispielsweise bedeutet eine Spezifizität von 90 %, dass von 100 gesunden Personen 10 fälschlicherweise als Träger einer Krankheit bestimmt wurden

Stratifizierung: (auch **Risikostratifikation** oder **Risikostratifizierung**) das Abschätzen des Risikos, mit der eine Erkrankung fortschreitet, zu Komplikationen oder zum Tod führt. Dazu werden Risikofaktoren erfasst, von denen bekannt ist, dass sie im Zusammenhang stehen mit dem Fortschreiten einer Erkrankung oder mit dem Auftreten von Komplikationen

Tamoxifen: Medikament der endokrinen Therapie, das im Fall des Brustkrebs verabreicht wird

Tamoxifen Response Test: Pharmakodiagnostischer Test zur Ermittlung der Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens von Brustkrebs nach einer Monotherapie mit Tamoxifen

Tumor: Zellwucherung

Validierung: Bestimmte Phase der Produktentwicklung, bei der Daten in größerem Umfang bestätigt werden

Company Report

Quellen:

Epigenomics AG, MIDAS Research GmbH, EQUI.TS GmbH

bioMerriex S.A., EXACT Science Inc., Johnson & Johnson Company, LabCorp USA, Ortho-Clinical Diagnostics, OncoMethylome Science S.A., Quest Corp., Qiagen N.V., Roche AG, Siemens AG

American Cancer Society (ACS), Robert Koch-Institut (RKI), Deutsche Krebsgesellschaft, U.S. National Cancer Institute, US-Bureau of Consensus, Frost & Sullivan, TriMark Publications, WHO, Weltbank

www.maxblue.de, www.reuters.de, JCF

Haftungsausschluss / Disclaimer

This report is not suited for any individuals resident in any jurisdiction in which access to such reports is regulated by applicable laws. No investment decision must be based on any aspect of, or statement in, this report. If you are uncertain if this might apply in your case you should not access and consider this report.

Die vorliegende Publikation wurde von der MIDAS Research GmbH erstellt. Sie stellt lediglich eine unverbindliche Einschätzung der Entwicklung an den Kapitalmärkten sowie von börsennotierten Gesellschaften dar und gibt Auskunft über die Zusammensetzung bzw. Veränderung des von der MIDAS Research GmbH zusammengestellten Musterportfolios. Zweck der Publikation ist die Bereitstellung von Informationen zur persönlichen Meinungsbildung. Sie ist keine Anlageberatung oder Aufforderung zum Abschluss bestimmter Börsengeschäfte und kann auch keine Anlageberatung ersetzen. Jeder Leser bleibt aufgefordert, zwecks Erörterung eines möglichen Kaufs oder Verkaufs eines oder mehrerer der nachstehend beschriebenen Wertpapiere vor einer solchen Maßnahme seinen Anlageberater zu konsultieren. Die dieser Publikation zugrunde liegenden Daten und Fakten sind keiner eigenständigen Prüfung im Sinne eines rechtsverbindlichen Due-Diligence-Verfahrens durch die MIDAS Research GmbH unterzogen worden und die MIDAS Research GmbH übernimmt trotz sorgfältiger Analyse keinerlei Haftung für den Inhalt dieser Publikation. Sofern in der Publikation zukunftsgerichtete Aussagen insbesondere zur Kursentwicklung von Wertpapieren oder Geschäftsentwicklung von Unternehmen getroffen werden, handelt es sich um Prognosen. Die Eintrittswahrscheinlichkeit der prognostizierten Umstände unterliegt erheblichen Risiken und kann in keiner Weise zugesichert werden. Die in der Publikation geäußerten Einschätzungen sowie Angaben zum Musterportfolio der MIDAS Research GmbH haben nur Gültigkeit für den Zeitpunkt des auf der Publikation vermerkten Redaktionsschlusses und können sich jederzeit ohne vorherige Ankündigung ändern oder geändert haben.

Weder die MIDAS Research GmbH noch sonstige mit der MIDAS Research GmbH verbundenen Personen, die an der Erstellung und Verbreitung dieser Publikation mitgewirkt haben, verfügen über Beteiligungen im Sinne von §5 Abs. 3 Nr.1 FinAnV oder haben sonstige bedeutende finanzielle Interessen gemäß §5 Abs.3 Nr.2e FinAnV in Bezug auf die Epigenomics AG.

Hinweise auf mögliche Interessenkonflikte:

Diese Publikation ist im Auftrag der Close Brothers Seydler AG, Frankfurt am Main, entstanden, die Designated Sponsor der Epigenomics AG ist. Die Epigenomics AG hat vor Veröffentlichung Einsicht in diese Publikation genommen.

Jede Reproduktion, Veränderung oder Verwendung dieser Publikation ohne vorherige schriftliche Zustimmung der MIDAS Research GmbH ist unzulässig.

E-MAIL: info@midas-research.de INTERNET: www.midasresearch.de KONTAKT: Simone Drepper (verantwort.) +49(0)621/430 613 0

- Die MIDAS Research GmbH unterliegt der Beaufsichtigung durch die Bundesanstalt für Finanzdienstleistungsaufsicht BaFin -