



**Bolero**



**GEZONDHEIDSZORG**

## Nieuws van de laatste kankerconferentie

12 juni 2017

DOOR KBC ASSET MANAGEMENT



In de TOPIC gaat **Bolero** dieper in op een specifiek onderwerp zoals een beursintrodactie, de olieprijs, maar we kunnen ook een specifieke beurs of aandeel onder de loep nemen.

Het was weer koppen lopen op ASCO (American Society of Clinical Oncology), de hoogmis van de kankerbestrijding. Verschillende grote farmabedrijven en kleinere biotechbedrijven kwamen er hun data presenteren. Ook voor heel wat van onze kernaandelen viel er nieuws te rapen, niet altijd in positieve zin. KBC Asset Management analisten geven hierbij een overzicht van de belangrijkste feiten en de impact op de aandelen. De volgende bedrijven worden besproken:



## 1. Inleiding

Naast het chirurgisch verwijderen, het bestralen (radiotherapie) en het vergiftigen (chemotherapie) van kanker wordt kanker ook aangevallen door middel van antilichamen. Antilichamen blokkeren een bepaald proces van de kanker, zodat deze niet kan groeien en verder uitzaaien. Dit kan door de voedingslijn af te snijden, de groei te remmen, celdeling tegen te gaan,.... De nieuwste vorm van kankerbestrijding is immuuntherapie, dat werkt op basis van een versterkt immuunsysteem. Omdat immuuntherapie niet overal werkzaam is, zijn antilichamen nog altijd meer dan nodig. Beide therapieën zijn dus complementair.

Immuun-oncologie is dus de nieuwste manier om kanker te behandelen. Het immuunsysteem wordt versterkt zodat het kankers herkent en actiever wordt in het aanvallen van de kanker. Het wegnemen van de kankercamouflage wordt bekomen door het blokkeren van PD-1 of PD-L1 (camouflagemechanisme). Het versterken van de reactie van het immuunsysteem kan via het wegnemen van allerlei ingebouwde veiligheidsmechanismes (CTLA-4, OX-40, LAG3,...) die eigen zijn aan ons immuunsysteem. Door deze te blokkeren, schiet het immuunsysteem een versneling hoger. Maar daardoor krijgen we een moeilijk controleerbaar immuunsysteem, wat zorgt voor bijkomende toxiciteit. Een goede balans vinden tussen beide systemen is dus wat belangrijk zal zijn in de toekomst.

Er wordt ook gewerkt aan de combinatie immuuntherapie (vooral PD-1 of PD-L1) en chemotherapie. De resultaten zijn te beperkt om daar al doorgedreven conclusies in te trekken. Ook de combinatie van bestaande medicijnen in combinatie met PD-1/PD-L1 worden momenteel onderzocht. Het geloof in therapeutische vaccins (vaccin dat wordt gegeven nadat de kanker werd overwonnen om herval te voorkomen) na het gebruik van PD-1/PD-L1 is een andere piste in de strijd tegen kanker. Veel van die resultaten zijn nog te beperkt om grote conclusies te trekken, maar stemmen beleggers hoopvol. Daar tegenover staat dat ontgoochelingen vaak opduiken en dat deze onvoorspelbaar zijn, zelfs indien voorgaande data positief was.

## 2. Roche - APHINITY data ontgoochelt

Het was uitkijken naar de APHINITY data die Roche ging presenteren. APHINITY testte Herceptin+Perjeta+chemo ten opzichte van de huidige standaard therapie Herceptin + chemo in HER2+ borstkanker (15% van alle borstkankers) nadat de kanker operatief werd verwijderd. Her2+ borstkanker is één van borstkankers waarbij een grote overlevingskans bestaat na behandeling (> 90%). De nieuwe triple data combinatie was statistisch superieur, alleen was de vraag of dat ook klinisch relevant was. Met andere woorden, of de overlevingskans in die mate stijgt dat het de veel duurdere behandeling rechtvaardigt. Chemotherapie is al generiek en binnenkort geldt dit ook voor Herceptin, één van de belangrijkste medicijnen van Roche. De prijs van de huidige standaardbehandeling zal dus de komende jaren gevoelig dalen.

Perjeta is nieuw, dus indien Perjeta beter werkt, zou de behandelingsprijs licht stijgend worden ten opzichte van standaardtherapie. Een succesvolle combinatie met Perjeta was dus nodig om de omzeterosie op Herceptin tegen te gaan. Oncologen zouden de Herceptin+Perjeta+chemo combinatie gebruiken indien de data zou aantonen dat minstens 93% van de HER2+ borstkankerpatiënten nog steeds kankervrij was na 5 jaar. (Of een reductie van het aantal personen die niet kankervrij zijn verklaard van 10 naar 7, wat een 30% verbetering is).

De data die Roche presenteerde toonde aan dat hun nieuwe combinatie maar marginaal beter was dan de huidige therapie (de statistische significantie werd maar net gehaald). Na 4 jaar was 92,3% van de patiënten met Perjeta in combinatie met standaardtherapie vrij van kanker, terwijl bij standaardtherapie 90,6% kankervrij werd verklaard. Als KBC Asset Management analisten dieper in de data duiken, dan zien ze wel dat de nieuwe combinatie wel beter werkt in de meer risicovolle subpopulatie van borstkankerpatiënten waar ook kanker werd vastgesteld in de lymfeklieren (meer risico op uitzaaiingen en herval), en weinig tot geen verschil bij patiënten waar er geen kanker in de lymfeklieren werd gevonden (lager risico). Ook patiënten die niet kunnen behandeld worden met hormoontherapie reageerden beter op de nieuwe combinatie.

KBC Asset Management analisten verwachten dan ook dat Herceptin + Perjeta + chemo eerder zal beperkt worden tot een aantal subcategorieën, vooral in de meer risicovolle patiëntenpopulatie, in plaats van over de ganse lijn bij HER2+ borstkankerpatiënten. Ongeveer 30 tot 40% van de HER2+ borstkanker populatie kan als hoog risico bestempeld worden.

De APHINITY dat overschaduwde zowat alle andere data die Roche presenteerde. Want Roche gaf ook een update over Tecentriq (PD-L1 remmer, immuun-oncologie) in combinatie met NewLink's IDO remmer. Vrij beperkte data toonde positieve resultaten bij de combinatie van deze twee producten in prostaat- en pancreaskanker, twee kankers die tot op heden weinig reageerden op immuuntherapie. Toch bleek Roche niet overtuigd en besliste gisteren alle rechten op NewLink's IDO remmer terug te geven. Deze laatste ging gisteren meer dan 40% onderuit. NewLink wordt door KBC Asset Management analisten niet opgevolgd.

Na de positieve berichtgeving over hun product en de toch positieve commentaren over de te verwachten data in maart, lagen de verwachtingen bij de analisten vrij hoog. Vooral omdat het management de voorbije weken zich heel positief over de te presenteren data had uitgelaten. De ontgoochelende resultaten waren een reden om het aandeel 5% lager te duwen, wat volgens KBC Asset Management analisten een juiste correctie is. Deze KBC Asset Management analisten wijzigen hun koersdoel van 280 CHF naar 270 CHF het resultaat van lagere verkooppotentieel voor Perjeta.

### 3. Eli Lilly – De grote MONARCH

Eli Lilly gaf meer data vrij over hun MONARCH studie, in borstkankerpatiënten die positief reageren op hormoontherapie, maar die HER2- zijn (kunnen dus niet behandeld worden met de bovenvermelde Herceptin+chemo combinatie). Deze vorm van borstkanker komt bij voor in ongeveer 70% van de vastgestelde borstkankers. Deze werden tot voor kort met hormoontherapie en aromataze remmers, therapieën die bestaan uit generieke, goedkope medicijnen.

De nieuwste vorm van behandeling bestaat uit CDK4/H6 remmers, die bovenop de huidige therapieën worden gegeven. Van deze remmers zijn er al 2 op de markt, namelijk Pfizer's (opbouwen, koersdoel 37 USD) Ibrance en Novartis' (houden, koersdoel 80 CHF) Kisqali. Deze laatste werd in maart van dit jaar goedgekeurd en op de markt gebracht. KBC Asset Management analisten verwachten dat de klasse van CDK4/6 remmers wel eens tussen de 10 à 12 miljard USD aan omzet zou kunnen reageren.

Eli Lilly's heeft met ebamaciclib ook een CDK4/6 remmer in ontwikkeling, en presenteerde meer data over hun product. Tot dusver toonden alle 3 de remmers gelijkaardige resultaten op gebied van efficiëntie, maar bij Lilly's product hadden patiënten veel meer last van ernstige diarree, een best te vermijden neveneffect. Eli Lilly beweerde dat door een combinatie van een lagere dosering en medicijnen die diarree tegen gaan, dit neveneffect onder controle kon worden gehouden. De fase 2 studie die Eli Lilly rapporteerde toonde aan dat de diarree inderdaad onder controle kan worden gehouden, wat positief is voor het aandeel.

Doordat er weinig verschil is qua efficiëntie met Pfizer's Ibrance en Novartis Kisqali, geloven KBC Asset Management analisten dat marktaandeel vooral zal veroverd worden door prijszetting en slimme marketing. Bovendien heeft ieder van de 3 CDK4/6 remmers wel neveneffecten: Ibrance leidt tot neutropenie (laag aantal witte bloedlichaampjes), Kisqali tot verhoogde leverenzymen en ebamaciclib dus tot diarree.

De uitkomst van deze data lag volledig in de lijn de verwachtingen. KBC Asset Management analisten wijzigen dan ook niks aan het koersdoel van Eli Lilly dat met 88 USD een opbouwen aanbeveling krijgt.

### 4. Merck & Co - OpMerckelijk

Merck & Co en Incyte (niet opgevolgd) toonden vroege data van de combinatie van Merck's Keytruda (PD-1 remmer, immuun-oncologie) in combinatie met Incyte's IDO-remmer. KBC Asset Management analisten zagen bemoedigende resultaten in nierkanker en longkanker. Niet alleen de overall response rate was bemoedigend (die het volledig verdwijnen of krimpen van de kanker meet) met 39% in longkanker, ook het lager aantal nevenwerkingen (19% ernstige nevenwerkingen) is positief voor

de verdere ontwikkeling van deze combinatietherapie. Merck gaf bijkomende data vrij over hun combinatie Keytruda (PD-L1) + chemotherapie in longkanker. Merck kreeg vorige maand groen licht om Keytruda+chemo - op basis van een beperkte dataset - tijdelijk op de markt te brengen en dat zonder een onderscheid te maken in de expressie van PD-1 op de kanker. Om een finale goedkeuring te krijgen moet Merck doorgaan met patiënten te rekruteren. Een uitgebreide dataset zal normaal over de komende 6 à 12 maand opgeleverd worden en uitsluitel moeten geven of Keytruda+chemo beter resultaten oplevert dan chemo alleen. De verdere resultaten van de combinatie Keytruda+chemo toonde een duidelijke verbetering aan bij de behandeling van de ziekte ten opzichte van chemo alleen, en dit zelfs desondanks dat patiënten waarvan de chemo niet aansloeg (dus de placebo arm) konden overschakelen naar immuuntherapie, waardoor hun levensverwachting weer positief beïnvloed werd. Dit was dus zeer positief nieuws voor Merck. Dit is enigszins positief voor Roche, die in het derde of vierde kwartaal een zeer uitgebreide dataset zal presenteren van hun PD-1 remmer Tecentriq in combinatie met chemotherapie. Al geeft dat absoluut geen zekerheid!

Keytruda, Merck's PD-1 remmer, lijkt steeds robuustere data op te leveren ten opzichte van de PD-1/PD-L1 remmers van de concurrenten. Merck gaat de goedkeuring aanvragen van Keytruda in maagkanker en een fase 3 studie zal opgezet worden dat de impact van Keytruda zal meten bij toediening van borstkankerpatiënten voordat de tumor operatief wordt verwijderd.

Merck & Co heeft de voorbije maanden een opmerkelijk parcours gereden en in tegenstelling tot concurrenten Bristol-Myers en Roche heeft Merck's PD-L1 Keytruda in de opgeleverde data over de verschillende soorten kankers heen nog geen tegenvallende resultaten opgeleverd. Dat geeft te kennen dat Keytruda wel eens uniek zou kunnen zijn ten opzichte van andere PD-1/PD-L1 remmers. Hoewel de gepresenteerde data van Merck voor KBC Asset Management analisten geen reden heeft gegeven om een hoger potentieel toe te schrijven aan Keytruda, voelen deze analisten zich wel steeds meer comfortabel met de geleverde onderzoeken. De KBC Asset Management analisten geven een kopen aanbeveling voor Merck & Co en blijft zo ongewijzigd evenals het koersdoel van 70 USD. Het is uitkijken naar de resultaten die Roche zal publiceren in de tweede jaarhelft over hun Tecentriq+chemo combinatie.

## 5. AstraZeneca – Kankerdivisie breidt uit

Ook AstraZeneca was van de partij op ASCO. De aandacht van AstraZeneca was volledig gewijd aan hun EGFR-remmer in longkanker. EGFR is een mutatie die bij 15% van de longkanker patiënten voorkomt. Astra gaf meer details vrij over hun EGFR-remmer Tagriso die momenteel getest wordt in EGFR mutatie longkankerpatiënten die uitzaaiingen hebben naar de hersenen, en die over een specifieke genmutatie beschikken. Een dagelijkse inname van Astra's osimertinib toonde een langere periode zonder kankergroei of overlijden aan dan de huidige standaard chemotherapie

die gebruikt wordt in dit type van patiënten. (11,7 maanden ten opzichte van 5,6 maand standaardtherapie).

Hoewel deze data hoopvol stemt, is ze al bij al te beperkt om definitieve conclusies te trekken. De bekendmaking van de positieve resultaten had dus geen invloed op het aandeel van AstraZeneca. De komende weken zullen wel cruciaal zijn voor AstraZeneca. Eerst en vooral zal de focus gaan naar de MYSTIC data die er normaal gezien nog deze maand zit aan te komen. AstraZeneca zal in dat onderzoek data kenbaar maken over hun PD-L1 medicijn Imfinzi als monotherapie alsook in combinatie met een andere IO medicijn (een CTLA-4) en dit in verschillende types van longkankerpatiënten.

De combinatie van PD-L1 met CTLA-4 is omstreden, omdat eerdere data van concurrenten een verhoogde toxiciteit hebben aangetoond, met niet altijd een verbetering van de overlevingskansen van de patiënt. Bristol Myers (niet opgevolgd) toonde op ASCO haar resultaten van hun PD-1 in combinatie met hun CTLA-4 en daar bleek enkel een beperkt voordeel uit ten opzichte van hun PD-1 als monotherapie. Desondanks deze tegenvallende resultaten van hun concurrent met de PD-1/CTLA-4 combo, blijft AstraZeneca voordeel zien in hun combinatie al zal deze gepaard gaan met verhoogde toxiciteit.

AstraZeneca heeft naast immuun-oncologie (PD-L1/ CTLA-4) ook nog andere beloftevolle producten in ontwikkeling. Hun PARP-remmer (Lynparza) is momenteel al goedgekeurd voor de behandeling van eierstokkanker met een specifieke genmutatie. PARP is verantwoordelijk voor het herstel van "gewonde" cellen. PARP remmen zorgt er dus voor dat een gewonde kankercel zich niet opnieuw kan herstellen. Momenteel heeft AstraZeneca een uitgebreid onderzoek lopen met Lynparza in borstkanker, en de onderneming gelooft dat hun PARP remmer goedgekeurd zal worden in alle patiënten met eierstokkanker, en niet specifiek in degene met een specifieke mutatie.

AstraZeneca gaat bovendien ook meer data vrijgeven in bloedkanker. Zij testen momenteel, samen met Celgene (kopen, koersdoel 137 USD) , de impact van Celgene's Revlimid in combinatie met Astra's PD-L1 remmer in multiple myeloma.

KBC Asset Management analisten wijzigen niks aan onze aanbeveling voor AstraZeneca die we op kopen houden. Het koersdoel van 5600 Gbp blijft overeind. Al zal de komende nieuwsgaring voor de nodige volatiliteit in het aandeel zorgen.

## Disclaimer

Copyright © KBC Securities. Alle rechten voorbehouden. Deze informatie mag op geen enkele manier gepubliceerd, herschreven of heruitgegeven worden in eender welke vorm.

Dit is een publicatie van KBC Securities N.V. (Bolero), een beursvennootschap gereguleerd door de NBB (Nationale Bank van België) en de FSMA (Autoriteit voor Financiële Diensten en Markten).

Deze publicatie valt niet onder de noemer 'onderzoek op beleggingsgebied' zoals bedoeld in het koninklijk besluit van 3 juni 2007 tot bepaling van nadere regels tot omzetting van de richtlijn betreffende markten voor financiële instrumenten. Het zijn publicitaire mededelingen, zodat de wettelijke voorschriften ter bevordering van de onafhankelijkheid van onderzoek op beleggingsgebieden niet van toepassing zijn. KBC Securities garandeert geenszins dat enige van de behandelde financiële instrumenten voor u geschikt is. KBC Securities geeft hiermee geen specifiek en persoonlijk beleggingsadvies. U draagt bijgevolg de volledige verantwoordelijkheid voor het gebruik dat u maakt van deze publicatie.

De fondsbeheerders van KBC AM kunnen vóór de verspreiding van deze aanbevelingen handelen in het financieel instrument. De verloning van de medewerkers of aangestelden die voor KBC Securities werkzaam zijn en die bij het opstellen van de aanbevelingen betrokken waren, is niet gekoppeld aan zakenbanktransacties van KBC Securities. De rendementen van de in deze publicatie besproken financiële instrumenten, financiële indices of andere activa zijn rendementen behaald in het verleden en vormen als zodanig geen betrouwbare indicator voor toekomstige rendementen. Er wordt niet gewaarborgd dat de voorgestelde scenario's, risico's en prognoses de marktverwachtingen weerspiegelen, of dat ze in de realiteit zullen uitkomen. De prognoses zijn louter indicatief. De gegevens in deze publicatie zijn algemeen, louter informatief en aan veranderingen onderhevig.

Als de resultaten van de gesproken financiële activa uitgedrukt zijn in een andere valuta dan EUR, kan het rendement door valutaschommelingen hoger of lager uitvallen. Ze geven de analyse weer van de auteur op de daarin vermelde datum. Hoewel de informatie gebaseerd is op volgens de auteur betrouwbare bronnen, kan Bolero/KBC Securities niet garanderen dat de informatie accuraat, volledig en up to date is; de informatie kan onvolledig zijn of ingekort. In de mate de aanbevelingen inzake aandelen of andere activa gebaseerd zijn op analyserapporten van KBC Securities, dienen de aanbevelingen steeds gelezen te worden in samenhang met voormelde analyserapporten. De auteur kan zich beroepen op andere publicaties binnen KBC Groep (vb. van KBC AM of Market Research) of van derde partijen. KBC Securities kan nooit aansprakelijk gesteld worden voor de eventuele onjuistheid of onvolledigheid van bepaalde gegevens in deze publicaties. De disclaimers vervat in de publicaties van KBC AM of andere publicaties naar dewelke wordt verwezen, zijn hier eveneens van toepassing..

Niets in deze publicatie mag gereproduceerd worden zonder de voorafgaande uitdrukkelijke en schriftelijke toestemming van KBC Securities. Deze publicatie is onderworpen aan het Belgisch recht en aan de uitsluitende rechtsmacht van de Belgische rechtbanken. Voor een aantal essentiële elementen van de beleggingsaanbevelingen (waaronder de belangenconflictenregeling) kunt u de "Algemene richtlijnen m.b.t. de beleggingsaanbevelingen van KBC Asset Management" op [www.kbcam.be/aandelen](http://www.kbcam.be/aandelen) en de "Disclosures" op [www.kbcsecurities.com/disclosures](http://www.kbcsecurities.com/disclosures) raadplegen. Met betrekking tot voormelde aanbevelingen wordt verwezen naar [www.kbcsecurities.be/disclosures](http://www.kbcsecurities.be/disclosures) voor specifieke informatie inzake belangenconflicten.

Beleggen in aandelen houdt substantiële risico's en onzekerheden in. Beleggers moeten in staat zijn om het economische risico van een belegging te dragen en het belegde kapitaal geheel of gedeeltelijk te verliezen. tot de adviezen voor de aandelen binnen hun universum. Meer informatie over hun beleggingsaanbevelingen vindt u op [www.kbcam.be/aandelen](http://www.kbcam.be/aandelen).