

# Company Profile

Datum der Veröffentlichung: 31.05.2005

## Estracure Inc.

Biotechnologie

[> Click here for Disclaimer](#)

### „Estradiol to Cure Restenosis“ oder Estradiol zur Behandlung von Restenosen

Rating für DuraVest, Inc. \* (12M):

**WatchList** seit: **29.04.2005**  
 Letzte Ratingänderung: Erstanalyse  
 Kursziel: nicht bewertet  
 seit: 29.04.2005  
 Kurs (27.05.2005, 16:09): **USD 0,67**  
 Hoch/Tief 250 Tage: USD 2,12 / 0,47  
 Unternehmensstudie geplant für: Juni 2005



Quelle: <http://www.cortalconsors.de>

**Analyst: Kamini Rambauek, B.Sc.(Hons)**  
**- Finanzanalyst -**

Telefon: (+49) (0) 621 / 43061-32

Email: [kamini.rambauek@midas-research.de](mailto:kamini.rambauek@midas-research.de)

#### Basis Informationen

Anzahl Aktien in Mio.:	46,77	Hauptbörse:	OTC Bulletin Board
Börsenwert in USD Mio.:	31,34	Reuters Symbol:	DUVT.OB
Streubesitz:	46,5%	Ø Tagesumsatz 3M:	41.750 Aktien
Grossaktionäre:	Hunter Fund, 32,1%	Xetra Symbol:	DUV.FSE
	Hatchment Hld., 10,7%	ISIN:	US2665851083
	Herne Fin., 10,7%	WKN:	551 242
Info: <a href="http://www.duravestinc.com">www.duravestinc.com</a>			Geschäftsjahr zum: 31.12.

\*: DuraVest, Inc. ist eine Holdinggesellschaft und hält über ihre 100%-ige Tochter Cardio Management Systems, Inc. einen Anteil von 50,1% an Estracure, Inc. als ihrem primären Investment.

Mit dem vorliegenden "Company Profile" nimmt MIDAS Research die Analyse der Estracure, Inc. und ihrer börsennotierten Oberholding DuraVest, Inc. auf. Eine detaillierte Studie mit einer umfassenden Bewertung sowie endgültigen Börsenbeurteilung wird in Kürze erscheinen. MIDAS Research geht derzeit davon aus, dass diese Studie Estracure als eine sehr attraktive, aber spekulative Anlagemöglichkeit empfehlen wird.

Das Biotechnologieunternehmen *Estracure Inc.* ist eine Ausgründung des *Montreal* Herzinstituts und hat sich in den letzten Jahren mit der Erforschung der für das menschliche Herz günstigen Eigenschaften von *Östrogen*, einem natürlich vorkommenden Hormon, und seines Derivats *17-β-Estradiol* beschäftigt. *Dr. Jean-Francois Tanguay*, Herzchirurg am Montreal Herzinstitut und Wissenschaftsvorstand von Estracure, und sein Team konnten bereits die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von *17-β-Estradiol* zur Verhinderung von Restenosen, also die erneute Einengung von operativ erweiterten Herzkranzgefäßen, nachweisen. Tierversuche wurden erfolgreich abgeschlossen und die entscheidenden Phase-IIb-Humanstudien befinden sich aktuell in Durchführung. Ergebnisse werden im Verlauf von 2005 erwartet.

# Company Profile

Wesentliches Ziel des Unternehmens ist die Entwicklung von neuartigen Behandlungsmethoden für Patienten mit Erkrankung der Herzkranzgefäße sowie deren Vermarktung über strategische Allianzen. Gestützt auf die Expertise mit 17- $\beta$ -Estradiol als Kerntechnologie sehen die Planungen von *Estracure* die Entwicklung einer ganzen Reihe von Präparaten mit 17- $\beta$ -Estradiol oder eines Derivats als Hauptbestandteil vor.

Möglichkeiten zur Behandlung bzw. zur Verhinderung von Restenosen ist der erste Bereich, auf den sich die Entwicklungsarbeiten des Unternehmens derzeit konzentrieren. Zwei Anwendungen sind hier geplant: Zum einen eine großvolumige Injektion von 17- $\beta$ -Estradiol über einen Katheter, der vom Unternehmen entweder selbst oder in Zusammenarbeit mit einem Katheterhersteller entwickelt wird, und - weitaus wichtiger - ein 17- $\beta$ -Estradiol absonderndes Metallröhrchen zum Offenhalten der Gefäßverengung. Diese medikament-freisetzenden Metallröhrchen werden in der angelsächsischen Medizin auch als „drug-eluting stents“ oder DES bezeichnet. Der Markt für solche DES beläuft sich weltweit zurzeit auf USD 2,1 Mrd. und soll nach Branchenschätzungen auf ca. USD 6,3 Mrd. bis 2008 anwachsen.

Möglichkeiten zur Behandlung von Arteriosklerosen, also lose Gefäßablagerungen oder Plaque, sind der zweite Bereich, bei dem sich *Estracure* einen erheblichen Wettbewerbsvorteil ausrechnet, da die derzeitigen Konkurrenten des Unternehmens Produkte zur Restenose-Behandlung anbieten, die solche ungeschützten Ablagerungen unter Umständen sogar destabilisieren.

*Estracure* will seine eigenen Ressourcen auf die Entwicklungsphase der Produkte einschließlich präklinischer und klinischer Analysen bis zum Abschluss des Machbarkeitsnachweises im Rahmen von Phase-IIb-Studien konzentrieren. Danach werden Partnerschaften für die wichtige Phase-III-Studie sowie den Zulassungs- und Vermarktungsprozess angestrebt.

Obgleich noch in der Entwicklung weist *Estracures* Wirkstoff 17- $\beta$ -Estradiol bereits heute einen erheblichen Vorteil gegenüber anderen Proliferationshemmern, das sind Gewebewachstumshemmende Präparate, auf. So reduziert 17- $\beta$ -Estradiol nicht nur Ausbreitung und Wachstum von Weichmuskelzellen, ohne diese im Unterschied zu den Wettbewerbsprodukten Paclitaxel und Sirolimus jedoch abzutöten, sondern regt gleichzeitig Ausbreitung und Wachstum so genannter endothelischer Zellen an, um so eine Neubildung der Gefäßinnenhaut (Re-Endothelialisation) bei den beschädigten Gefäßen zu bewirken und dadurch zur Wundheilung beizutragen.

*Estracure* hat kürzlich eine Vereinbarung mit einem ihrer Hauptaktionäre, der Cardio Management Systems Inc., ausgeübt, wodurch sich der Anteil von Cardio, eine Beteiligung der DuraVest, Inc. (OTCBB: DUVT / Xetra: DUV), gegen die Zahlung von CAD 7,5 Mio. auf 50,1% erhöht hat. Als Ergebnis dieser Transaktion ist Cardio nun eine 100%-ige Tochtergesellschaft von DuraVest.

# Company Profile

## Die Kerntechnologie 17- $\beta$ -Estradiol

*Estradiol* ist die wirkungsvollste Form eines natürlich vorkommenden weiblichen Hormons. So ist allgemein bekannt, dass Erkrankungen der Herzkranzgefäße bei Frauen vor dem Klimakterium nur selten auftreten.

Die erneute Gefäßverengung (*Restenose*) stellt eine wesentliche Begrenzung der Erfolgsaussichten der *percutanen transluminalen Koronar-Angioplastie* (kurz: *PTCA*) dar. Darunter versteht man die nicht-operative, das heißt im geschlossenen Gefäß durchgeführte **Weitung von Verengungen der Herzkranzgefäße** z.B. durch Einführung eines Ballons. Verschiedene pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlungsmethoden zur Verhinderung von Restenosen haben bereits erfreuliche experimentelle Ergebnisse gezeigt, einige wenige davon auch bereits in klinischen Versuchen. Es gibt Hinweise, dass *17- $\beta$ -Estradiol* die Neubildung der inneren Gefäßwand nach einer Arterienverletzung unterdrückt, was sonst zu einem erneuten Gefäßverschluss führen könnte.

Die **Zuführung von Medikamenten über Metallröhrchen oder *Stents*** zielt auf die Verringerung der Restenose nach chirurgischen Eingriffen zur Behandlung von Herzkranzgefäßkrankungen. Dr. Jean-Francois Tanguay, Herzchirurg am *Montreal* Herzzinstitut, gründete Estracure mit der Maßgabe, die für das Herz günstigen Eigenschaften von 17- $\beta$ -Estradiol zu erforschen. Estracure hat **Patenschutz** für 17- $\beta$ -Estradiol erhalten auf Basis des Nachweises in Tierversuchen, dass die lokale Verabreichung von 17- $\beta$ -Estradiol während einer Angioplastie die **Neubildung der Gefäßinnenhaut** nach einer Arterienverletzung **unterstützt**, die Neubildung der inneren Gefäßwand dagegen reduziert und so vor Restenose schützt. Das Patent ist erteilt für Europa, Australien und Kanada und wartet auf Erteilung für die USA, Japan, Mexiko und Indien. Im Unterschied zu anderen Präparaten gegen Restenose wie *Paclitaxel* und *Sirolimus* ist 17- $\beta$ -Estradiol ein ungiftiges natürlich vorkommendes Hormon mit einer zweifach positiven Wirkung: Verbesserung der Gefäßheilung und Schutz vor Restenosenbildung nach einer Herzkranzgefäßweitung (Angioplastie).

## *Wirkungsmechanismus von 17- $\beta$ -Estradiol*

Zur Verhinderung von Restenosen wird derzeit eine Reihe von **Präparaten mit zellwachstumshemmender Wirkung** entwickelt und vermarktet, darunter *Paclitaxel* und *Sirolimus* als die Bekanntesten. Diese haben jedoch eine Wirkung nur auf einen an dem Restenose-Prozess beteiligten Zelltypus. Gewebswachstumshemmende Wirkstoffe reduzieren Ausbreitung und Wachstum von **Weichmuskelzellen** nach einer Arterienverletzung infolge einer *Angioplastie*. 17- $\beta$ -Estradiol hingegen verringert nicht nur Wachstum und Ausbreitung dieser Zellen, jedoch ohne sie „abzutöten“, wie es bei *Paclitaxel* und *Sirolimus* der Fall ist, sondern regt gleichzeitig Ausbreitung und Wachstum von *endothelischen* Zellen an, ein entscheidender Schritt zur Wiederherstellung der Gefäßinnenhaut und damit zur Heilung des beschädigten Gefäßes.

Dieser **doppelte Wirkungsmechanismus** – Verringerung von Ausbreitung und Wachstum von Weichmuskelzellen und Förderung der Neubildung der Gefäßinnenhaut – markieren die **therapeutischen Vorteile von 17- $\beta$ -Estradiol** und machen diesen Wirkstoff damit einzigartig. Auch ist seine Verwendung dank seiner natürlichen und endogenen Merkmale sicherer als bei gewebswachstumshemmenden Präparaten, die bei lokaler Verabreichung in hoher Konzentration nur eingeschränkt eingesetzt werden dürfen.

# Company Profile

Daneben konnte *Dr. Tanguay* nachweisen, dass 17- $\beta$ -Estradiol die *ER $\alpha$*  und *ER $\beta$*  Östrogen Rezeptoren reguliert und somit ggf. **lose Gefäßablagerungen (Plaque) stabilisieren** kann, die für Herzbeklemmungen und plötzlichen Herztod verantwortlich sind. Dies markiert einen wichtigen Unterschied zu Zellwachstumshemmern, die zu Fehlfunktionen bei der Bildung neuer Gefäßinnenhaut führen oder lose Ablagerungen destabilisieren.

Die wesentlichen **Unterscheidungsmerkmale** von 17- $\beta$ -Estradiol gegenüber Zellwachstumshemmern, mit denen der Wirkstoff im Wettbewerb steht, sind:

- 17- $\beta$ -Estradiol ist ein bekannter, natürlicher und **körpereigener Wirkstoff**
- 17- $\beta$ -Estradiol ist das einzige Molekül mit einer Wirkung sowohl auf Weichmuskelzellen als auch auf *endothelische*, d.h. die Neubildung von Gefäßinnenhaut bewirkende Zellen
- 17- $\beta$ -Estradiol kann lose **Gefäßablagerungen (Plaque) stabilisieren**
- 17- $\beta$ -Estradiol lässt sich sowohl konzentriert in großen Mengen injizieren als auch über medikament-absondernde Metallröhrchen (Stents) zuführen

## Restenose, Angioplastie und Stents

Unter **Restenose** versteht man die erneute Einengung eines Blutgefäßes (Herzkranzgefäß) aufgrund von Gewebewachstum an der Stelle einer zuvor erfolgten Gefäßdehnung (Angioplastie) oder Metallröhrchenimplantation (Stent). Dadurch können die Symptome von Herzkranzgefäßkrankungen erneut auftreten.



Anatomie der Koronararterien. Die Herzkranzgefäße verlaufen an der äußeren Oberfläche des Herzens und verzweigen sich zu kleineren Ästen, die den Herzmuskel durchdringen.

Quelle: *Circulation*. 2002, Volume 106: e187 (Angioplasty versus Bypass Surgery for Coronary Artery Disease); MIDAS Research

Mehr als 1,5 Mio. Menschen jährlich müssen sich weltweit einer **Herzarterienweitung** oder ähnlichen Maßnahme unterziehen. Bei 30-50 Prozent von ihnen tritt jedoch eine erneute Blockade innerhalb von 6 Monaten nach dem ursprünglichen Eingriff auf. **Metallprothesen**, also kleine Metallröhren, die wie ein Gerüst die ursprünglich blockierte Arterie offen halten, haben sich als sehr effizient zur Verminderung von Restenosen erwiesen. Erneute Verengungen sind allerdings immer noch bei ca. 20 Prozent der Patienten mit einem implantierten Stent zu beobachten.

Bei Patienten, bei denen sich einmal eine Restenose ereignet hat, liegt die **Wahrscheinlichkeit weiterer Restenosen** bei 50 Prozent. Das Phänomen tritt allgemein innerhalb von sechs Monaten nach dem ursprünglichen Eingriff auf und bedeutet für die betroffenen Patienten wieder regel-

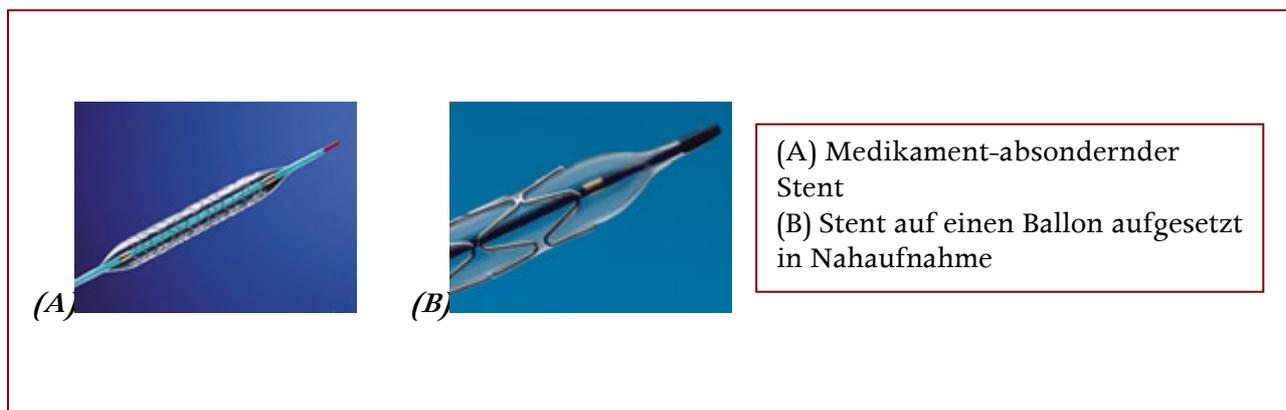
# Company Profile

mäßige Arztbesuche infolge der erneuten Schwächesymptome. Bisher bestanden für die Ärzte nur eingeschränkte Behandlungsmöglichkeiten.

Es gibt zwei wesentliche Gründe für Restenosen:

- **Thrombosen** oder Blutgerinnung am Ort des Eingriffs: Das Trauma bzw. die Gewebsverletzung nach einer Stent-Implantation führt des Öfteren zu Blutgerinnseln, die dann Restenosen auslösen. Durch die Vergabe von Blutgerinnung verhindernden Medikamenten während und nach dem Eingriff kann dieses Problem erheblich vermindert werden.
- **Gewebswachstum** am Ort des Eingriffs infolge der Wucherung von endothelischen Zellen, die die Innenhaut von Blutgefäßen ausbilden: Das Problem tritt erst innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach dem Eingriff auf und kann nicht durch die Behandlung mit Blutgerinnung unterdrückenden Präparaten behandelt werden.

Ein **Stent** ist eine Röhre aus Drahtgeflecht, um eine durch *Angioplastie* geweitete Arterie offen zu halten. Bei dem Eingriff wird der Stent über einen **Ballon-Katheter** gezogen und an die Stelle der Arterienblockade geführt. Sodann wird der Ballon aufgepumpt, wodurch sich der Stent entfaltet, an der betreffenden Stelle festsetzt und dadurch ein Gerüst bildet, das die Arterie offen hält. Der Stent verbleibt auf Dauer in der Arterie, hält sie offen, verbessert den Blutfluss zum Herzmuskel und führt zur Beseitigung der Beschwerden (i.d.R. Brustschmerzen).



Quelle: [www.angioplasty.org](http://www.angioplasty.org) ; MIDAS Research

Stents können sowohl alleine als auch in Zusammenhang mit einer Gefäßweitung (Angioplastie) zum Einsatz kommen, jeweils in Abhängigkeit von den speziellen Merkmalen der Blockade wie Größe der Arterie oder dem genauen Ort der Verengung. Das Einsetzen von Stents ist heute eine **Standardprozedur** und entfällt bereits auf 70 bis 90 Prozent aller Eingriffe. Stents reduzieren die erneute Verengung bei den Patienten nach einer Ballon-Angioplastie oder vergleichbaren Eingriffen mittels Katheter. Sie helfen den normalen Blutfluss wieder herzustellen und halten die Arterie offen, falls sie durch den Ballon-Katheter eingerissen oder sonst wie verletzt wurde.

# Company Profile



## Ballon-Angioplastie und Einsatz von Stents

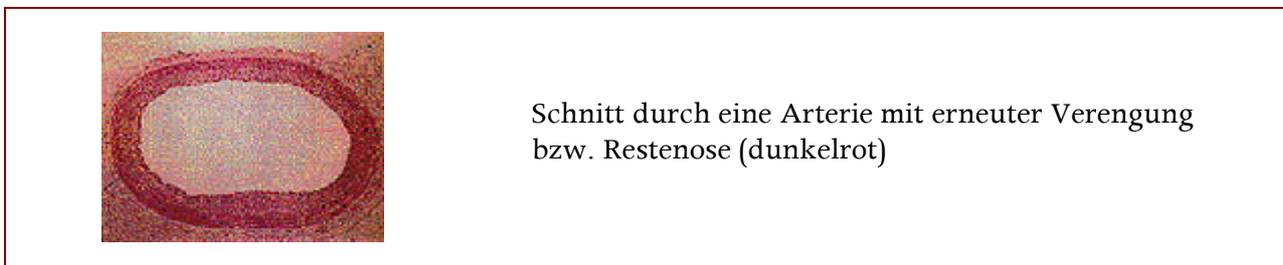
(A) Ein Katheter mit einem Ballon an der Spitze wird in die Verengung der Herzarterie eingeführt und aufgeblasen.

(B) Sodann wird der Stent an der Stelle der Koronarverengung positioniert.

(C) Wenn der Ballon aufgeblasen wird, entfaltet sich der Stent und presst sich gegen die Arterienwand. Die Luft wird aus dem Ballon wieder abgelassen und dieser entfernt.

(D) Der Stent verbleibt permanent an seiner Stelle und hilft so, die Arterie offen zu halten. Innerhalb weniger Wochen wächst neues Gewebe über die Streben des Stents und umhüllt ihn vollständig.

Quelle: *Circulation*. 2002, Volume 106: e187 (Angioplasty Versus Bypass Surgery for Coronary Artery Disease); MIDAS Research



Schnitt durch eine Arterie mit erneuter Verengung bzw. Restenose (dunkelrot)

Quelle: [www.angioplasty.org](http://www.angioplasty.org); MIDAS Research

Estracure sieht seine Aufgabe darin, dem Markt zu vermitteln, dass 17- $\beta$ -Estradiol – ob mit oder ohne Vergabe über einen Stent – ein sicherer und effizienter Wirkstoff in zweifacher Hinsicht ist: Er verringert erstens die Ausbreitung von Weichmuskelzellen, was sonst zur Verdickung der Arterienwand führen würde, und stimuliert zweitens Ausbreitung und Wachstum von endothelialen Zellen, aus denen die Innenhaut von Blutgefäßen besteht.

# Company Profile

## *Erneute Verengung innerhalb des Stents (In-Stent Restenose oder ISR)*

Obwohl Stents das Risiko von Restenosen an sich mildern, hat sich das Auftreten von **Restenosen innerhalb von Stents** als das größte Problem herausgestellt, was den langfristigen Erfolg von Stent-Implantationen begrenzt. *ISR* tritt gewöhnlich drei bis sechs Monate nach dem Einsetzen des Stents auf und betrifft fast ein Drittel aller behandelten Patienten.

Wenn sich Restenosen an der Stelle ereignen, an der ein Stent oder Metallröhrchen in eine Arterie eingesetzt wurde, wird dies als „In-Stent Restenose“ (ISR) bezeichnet. Bei Patienten mit einem erfolgreich implantierten, unbeschichteten Metall-Stent kommt es in bis zu einem Drittel aller Fälle zur ISR-Bildung.

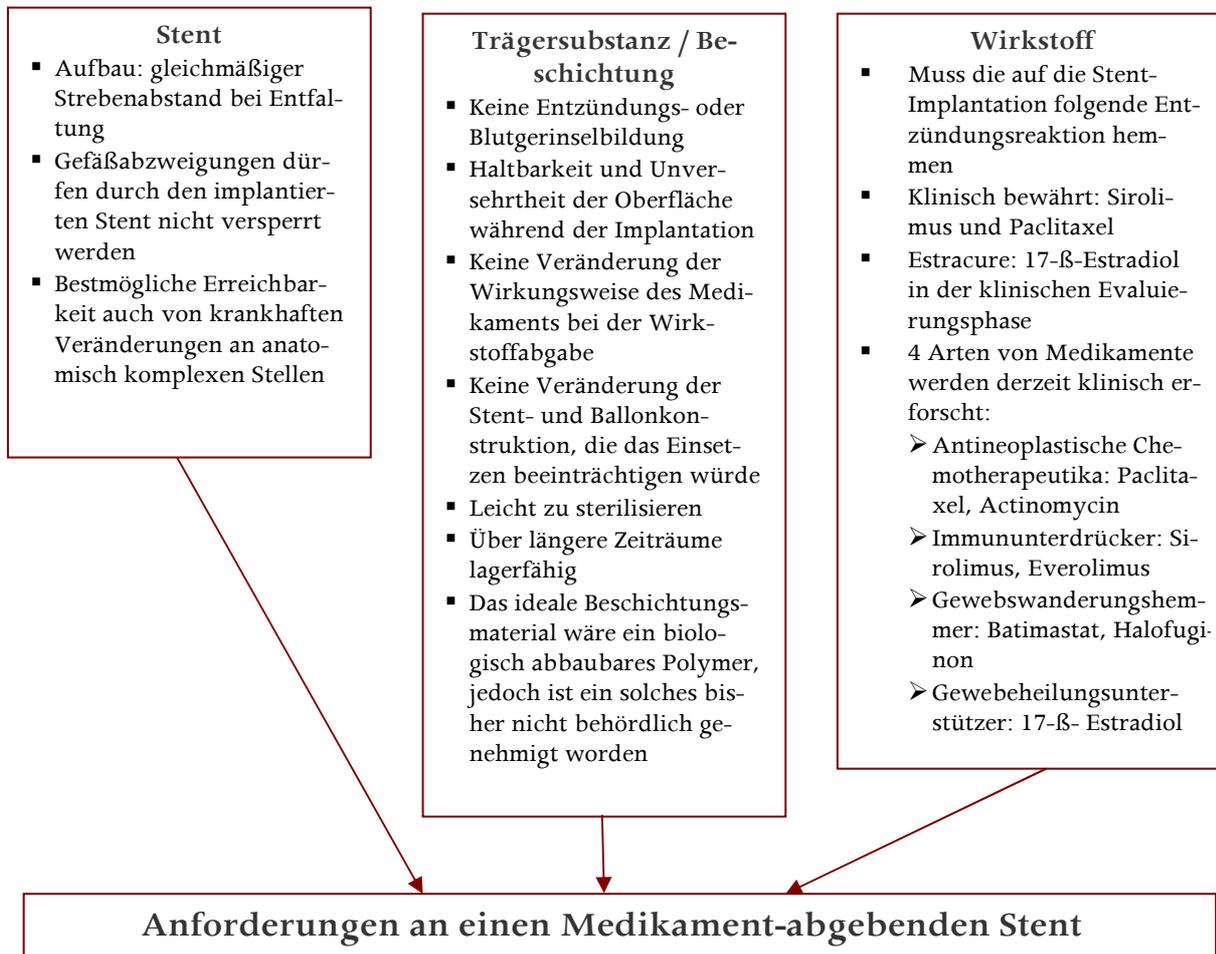
Ob nun Restenose oder In-Stent-Restenose, das Endergebnis ist stets eine Arterienverengung, die ggf. den Blutfluss zum Herzen blockieren kann, mit erneuten Brustschmerzen und unter Umständen der Notwendigkeit zu weiteren Eingriffen bzw. Herzoperationen.

Die Patienten mit auf den gesamten Organismus wirkenden Medikamenten zu behandeln, hat sich als unzureichend oder sogar gefährlich erwiesen, da diese Wirkstoffe nicht in ausreichendem Maße die Gewebsschichten im Bereich der ISR erreichen ohne gleichzeitig das Risiko von Nebenwirkungen im Körper zu erhöhen. So gesehen würde die **Vergabe einer hohen Medikamentendosis direkt am Ort der Verletzung** die Wirkstoffbelastung für den Organismus insgesamt reduzieren.

## *Medikament-abgebende Metallröhrchen (Drug-Eluting Stents)*

**Medikament-abgebende Stents** haben sich in dieser Situation als eine wirksame und **vorbeugende Strategie** gegen „In-Stent-Restenose“ (ISR) gezeigt. Das Konzept verbindet das Prinzip eines mechanischen Gerüsts (Stent oder Metallröhrchen) mit dem einer lokalen pharmakologischen Maßnahme (Medikament). Das Ziel ist die kontrollierte lokale Dosierung eines effizienten Medikaments zur Hemmung von übermäßigem Zellwachstum auf der Stent-Innenseite. Die klinische Gesamtwirkung dieser Therapie hängt entscheidend sowohl von den beiden genannten Komponenten als auch ihrer Wechselwirkung ab.

# Company Profile



Quelle: MIDAS Research; *Medical Progress*, September 2004: "An Update on Drug-Eluting Stents"

## Abgeschlossene und laufende Klinische Versuche durch Estracure

### *Dosierung und Verabreichungsmethoden*

Die laufenden Studien befassen sich mit der Wirksamkeit von 17- $\beta$ -Estradiol bei der Verhinderung von Restenosen, indem **eine einzelne große Injektion** direkt an der Stelle der *Angioplastie* verabreicht wird. Das Management analysiert ferner verschiedene Optionen, einen medikament-abgebenden Stent, der 17- $\beta$ -Estradiol über einen Zeitraum von 4 – 6 Wochen nach einer Operation freisetzt, entweder selbst zu entwickeln oder aber in Lizenz zu erwerben. Auf dem Markt sind verschiedene expandierbare Stents verfügbar, wobei Estracure aktuell ein Modell von Boston Scientific für seine Forschungsstudien verwendet (Kostenpunkt ca. USD 300).

Einige Wirkstoffe haften direkt am Metallröhrchen, andere wie 17- $\beta$ -Estradiol müssen an ein **Matrixpolymer** (Makromolekül) gebunden werden, um Aufnahme und gleichmäßige Verteilung des Medikaments auf dem Stent zu gewährleisten. Durch Änderung der physiochemischen Eigenschaften des Polymers lässt sich grundsätzlich der Ablauf der Medikamentenabgaben durch die Wissenschaftler in der Weise kontrollieren, dass eine kontinuierliche Abgabe des Medikaments

# Company Profile

über Wochen nach der Operation erreicht wird. Estracure steht in Verhandlungen mit zwei Polymer-Herstellern (*MediVas* und *Hemoteq*), die entweder zu einer Lizenzlösung oder aber einem gemeinschaftlichen Entwicklungsprojekt führen könnten. Weitere Informationen dazu sind Mitte 2005 zu erwarten.

Je eher ein medikament-abgebender Stent für 17- $\beta$ -Estradiol verfügbar ist, desto größer das kommerzielle Potenzial. Die aktuellen klinischen Tests beurteilen die Wirksamkeit des Medikaments losgelöst von der Verwendung zusammen mit einem Stent. **Der wahre ökonomische Wert von 17- $\beta$ -Estradiol läge u.E. aber gerade in der Verbindung mit einem medikament-abgebenden Stent.** Denn medikament-abgebende Stents haben sich bereits als vergleichsweise sehr wirksam erwiesen gegenüber der Verabreichung einer einzelnen hohen Dosis des Präparats an der Stelle der *Angioplastie*.

## *Klinische Phase IIb Studien*

Das Unternehmen macht bei seinen laufenden **klinischen Humantests**, die den Nachweis von Sicherheit und Wirksamkeit von 17- $\beta$ -Estradiol bei der Verhinderung von Restenosen nach einer Angioplastie zum Ziel haben, gute Fortschritte. Eine Phase IIb Studie konnte nach Abschluss der Patientenrekrutierung im September 2004 mit 300 Patienten an fünf Zentren in Kanada begonnen werden. Die doppelblind placebokontrollierte Studie gliedert sich in 3 Gruppen à 100 Patienten, die wie folgt mit 17- $\beta$ -Estradiol behandelt werden: Placebo, 1 mg Dosis und 10 mg Dosis. Die entsprechenden Patientendaten werden 7 Tage, 1 Monat und 6 Monate nach dem Eingriff erhoben.

Weiterhin wird eine **Unterstudie** mit 60 Patienten durchgeführt, um nach einem Monat die Funktionen zur Bildung neuer Gefäßinnenhaut zu überprüfen. Hierbei kommt ein *Acetylcholin-test* innerhalb der Herzkranzgefäße zum Einsatz, wie er für die Untersuchung der Gefäßinnenhautfunktion Standard ist. Diese Studie soll helfen, *Dr. Tanguays* Theorie zu belegen, dass 17- $\beta$ -Estradiol auch die Bildung von neuer Gefäßinnenhaut bzw. die Heilung der beschädigten Gefäße infolge *Angioplastie* und Stenteinsetzung bewirkt – ein in der Tat kritischer Prozess, den bisher kein (bei *Angioplastien* verwendetes) anderes Medikament für sich reklamieren kann.

Die Studien beurteilen die Wirksamkeit von 17- $\beta$ -Estradiol auf Basis einer einzelnen großen Gabe, das heißt die lokale Verabreichung einer hohen Konzentration des Medikaments an der Stelle der Angioplastie mittels eines Infusionskatheters (ein Standardkatheter entwickelt durch *Boston Scientific*). Jüngste Tierstudien haben gezeigt, dass die lokale Verabreichung von 17- $\beta$ -Estradiol die Bildung von neuer Gefäßinnenhaut bzw. die Fähigkeit zur Bildung von neuer Gefäßinnenhaut nach einer Weitung der Herzkranzgefäße durch einen Ballonkatheter bedeutend verbessert haben – entsprechend also die Erwartungen an die Humanstudien.

Die Erfassung und Verarbeitung der Forschungsdaten hat bereits begonnen mit einer **voraussichtlichen Veröffentlichung in Q2 2005**. Wenn es zu einer Verzögerung bei den Ergebnissen kommen sollte, dann höchstens aufgrund mangelnder Mitarbeit seitens der Patienten, aber sicher nicht der Datenerhebung durch das Forscherteam. Das klinische Versuchsprotokoll muss den Patienten entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen nämlich erlauben, die Teilnahme an der Studie zu einem beliebigen Zeitpunkt zu beenden. Es ist nicht ungewöhnlich, dass Patienten nach einer Weile ihr Interesse verlieren – immerhin läuft die Studie über 6 Monate.

# Company Profile

## *Ein Wort zu den EASTER Studien*

Obwohl von einem „Wettbewerber“ durchgeführt, stärken die Ergebnisse der im März 2004 veröffentlichten *EASTER* Studien die Annahme, dass 17- $\beta$ -Estradiol sicher und wirksam bei der Verhinderung von Restenosen nach PTCA-Eingriffen bei Menschen ist.

In 2002 initiierte *Biocompatibles International plc* (LSE: BII) die *EASTER* Studien (i.e. Estrogen And Stents To Eliminate Restenosis bzw. Östrogen und Stents zur Beseitigung von Restenosen), um die Erfolgsaussichten von 17- $\beta$ -Estradiol auf einem medikamentabgebenden Stent zur Unterdrückung von Restenosen bei Menschen zu beurteilen. Der von *Biocompatibles* entwickelte *BiodivYsio* Stent ist mit *Phosphoryl-Cholin* (PC), einer in der Natur vorkommenden biologischen Substanz, beschichtet, die das Medikament vergleichbar einem Schwamm absorbiert. Diese Studie stellt die ersten Erfahrungen an Menschen mit 17- $\beta$ -Estradiol abgebenden Stents zur Vorbeugung vor Restenosebildung dar. Dreißig Patienten mit de-novo Verletzungen sind nach dem Zufallsprinzip entweder ein bloßer Metallstift oder ein 17- $\beta$ -Estradiol abgebender Stent eingesetzt worden.

Das klinische Ergebnis deutet auf ein geringes Auftreten von Restenosen ohne lokale oder sonst im Körper feststellbare Toxizität im Zeitraum von bis zu ein Jahr nach dem Eingriff hin. Nach 6 Monaten mit Hilfe von Ultraschall (IVUS) durchgeführte anschließende Untersuchungen konnten nur geringe Anzeichen von *Intimahyperplasie* bzw. nur geringes Zellwachstum an der Innenseite des Blutgefäßes feststellen, das als die Hauptursache für Restenosen gilt. Damit hat diese Studie bereits eine allgemeine Verträglichkeit der Implantierung von Estradiol-beschichteten Metallröhrchen ohne die Notwendigkeit einer fortgesetzten, d.h. über einen Monat hinausgehenden Behandlung zur Verhinderung von Blutgerinnung oder -verklumpung aufgezeigt. Diese ersten Resultate lassen nun die Aufnahme von Großstudien wünschenswert erscheinen.

Die Aufbringung von 17- $\beta$ -Estradiol auf den Stent wurde vom Kardiologenteam erst kurz vor dem Einsetzen manuell vorgenommen, was trotz der Befolgung strikter Regeln zu unterschiedlichen Dosierungen auf dem Stent führt. Um eine bessere Kontrollierbarkeit der Bedingungen zu erreichen und die diesem Verfahren anhaftende mangelnde Reproduzierbarkeit auszuschließen bietet sich die Verwendung von bereits **vorbearbeiteten Stents als Standardmethode** an, was dann eine weitere Verbesserung der Ergebnisse mit sich bringen sollte.

## **Markt und Wettbewerb für Medikamentabgebende Stents**

Seit der Einführung der *Koronarangioplastie* im Jahr 1977 hat sich Restenose als ein ernst zu nehmender Faktor für den langfristigen Erfolg dieser Therapie gezeigt. Die „Stent-Revolution“ begann in den 1980er Jahren mit der Einführung der Ballon-Angioplastie als eine sichere, schnelle und nur zu geringen Verletzungen führende Alternative zur Bypass-Operation. Die **Restenose-Rate** betrug in den ersten 6 Monaten nach einer *PTCA* immerhin 35-50%. Inzwischen scheint sich diese Rate mit der Entwicklung von medikament-abgebenden Metallröhrchen (DES) mehr im Bereich von 5% zu bewegen. Die lokale Medikamentenvergabe unter Verwendung eines DES bietet den Vorteil einer hohen lokalen Konzentrationen des Medikaments direkt an der zu behandelnden Stelle und verringert gleichzeitig die toxische Belastung des Organismus insgesamt.

Etwa 800.000 US-Bürger müssen sich jedes Jahr einem Koronareingriff unterziehen, bei dem auch ein Stent eingesetzt wird. Bei ca. 150.000 bis 200.000 dieser Patienten dürfte schon innerhalb ei-

# Company Profile

nes Jahres eine Wiederholung des Eingriffs erforderlich werden. Medikament-abgebende Stents haben das Potential, auf das Ersetzen des Stents praktisch verzichten zu können.

Nach Analysen von *Kalorama Information* ist mit einem **Wachstum des Marktes für medikament-abgebende Stents** von 17,1 p.a. im Zeitraum 2003 bis 2006 und von 5,8% pro Jahr im Zeitraum 2006 bis 2008 zu rechnen. Andere Branchenfachleute sagen sogar ein durchschnittliches jährliches Wachstum des DES-Markts von beachtlichen 24% im Zeitraum 2003 bis 2010 voraus. Gründe sind Neuentwicklungen, bessere Kostenerstattung und eine hohe Akzeptanzquote in den USA. Aktuell beläuft sich das Marktvolumen weltweit auf USD 2,1 Milliarden und sollte auf fast USD 6,3 Milliarden bis 2008 anwachsen. Auf die USA sollte dann davon der Löwenanteil und auf die übrige Welt ca. 30% des Umsatzvolumens im Jahr 2008 entfallen.

Zwei medikament-abgebende Stents sind bereits behördlich in den USA (durch die FDA) und in Europa zugelassen, und zwar der *Cypher Stent* von *Cordis* und *Johnson & Johnson*, der *Sirolimus* abgibt, und der *TAXUS Stent* von *Boston Scientific*, der *Paclitaxel* frei setzt.

Es wird angenommen, dass sich mit dem *Cypher Stent* bessere Ergebnisse bei den meisten Patienten erzielen lassen. Das vom *Cypher Stent* freigesetzte aktive Medikament *Sirolimus* ist ein natürlich vorkommendes Antibiotikum, das unter dem Namen *Rapamune* von *Wyeth Pharmaceuticals* zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantationen vertrieben wird. Auf dem *TAXUS Stent* ist das Medikament *Paclitaxel*, eine Antikrebsmittel, aufgebracht.

Wie Zahlen für den Monat Juli 2004 (siehe Tabelle) zeigen, konnte der *Cypher Stent* von *Johnson & Johnson* seinen Marktanteil gemessen an der Verwendungsquote weiter zu Lasten des *TAXUS Stents* von *Boston Scientific* ausbauen. Die allgemeine Verwendung von medikament-freisetzenden Stents in allen Fällen von Stent-Implantationen blieb dabei konstant bei 78,77%. Der **Trend in der Verwendung** der zwei marktführenden medikament-freisetzenden Stents stellt sich wie folgt dar:

2004	Cypher	TAXUS
April	34,22	65,78
Mai	41,75	58,25
Juni	43,66	56,34
Juli	48,20	51,80

Quelle: Goodroe Healthcare Solutions, LLC

*TAXUS* kam erst im letzten Frühjahr auf den Markt, war jedoch bereits im Juli mit Schwierigkeiten konfrontiert, als Berichte über Herstellungsfehler den Stent mit drei Todesfällen und ca. 40 Verletzungen in Verbindung brachten. Trotz dieses temporären Rückgangs war *TAXUS* anfänglich in der Lage, annähernd 70% des Stent-Marktes innerhalb von nur zwei Monaten zu erobern.

# Company Profile

Auch andere Unternehmen sind im Begriff, Stents auf den US-Markt zu bringen, unter anderem:

## Hauptwettbewerber auf dem Markt für „Drug Eluting Stents“

Abbot Laboratories	USA	Endologix, Inc.	USA
- Abbot Vascular Device		Guidant Corp.	USA
AngioDynamics, Inc.	USA	Implant Sciences Corp.	USA
AngioTech Pharmaceuticals, Inc.	Kanada	MediVas LLC	USA
Biocompatibles International Plc	UK	Medtronic, Inc.	USA
Biosensors International Pte., Ltd	Singapur	MIV Therapeutics, Inc.	Kanada
Boston Scientific Corp.	USA	Neorx Corp.	USA
C.R. Bard, Inc.	USA	Novostec Corp.	USA
Cardiosynopsis, Inc.	USA	Occam International BV	Niederlande
Cardio Tech International, Inc.	USA	Pharmaceuticals Product	
Carmeda AB	Schweden	Development, Inc.	USA
Conor Medsystems, Inc.	USA	Pharmasonics, Inc.	USA
Cordis Corp.	USA	Sorin Group SpA	Italien
Cornova, Inc.	USA	SurModics, Inc.	USA
Debiotech SA	Schweiz	Terumo Corp.	Japan
		X-Cell Medical, Inc.	USA

Quelle: Web Seiten der Unternehmen, MIDAS Research

Viele der in der Tabelle erwähnten Unternehmen entwickeln oder haben bereits medikament-abgebende Stents mit zellwachstumshemmenden Präparaten wie *Paclitaxel* oder *Sirolimus* auf ihrer Oberfläche entwickelt. Ein potentielles Problem bei diesem Ansatz ist jedoch, dass diese das Zellwachstum unterdrückenden Medikamente den Heilungs- und Regenerationsprozess in einer unspezifischen Art und Weise hemmen. Zwar dürfte ein übermäßiges Zellwachstum zunächst effizient unterbunden werden; gleichzeitig wird jedoch die Regeneration einer intakten Gefäßinnenhaut in dem beschädigten Gefäß verzögert. Dies gibt Anlass zur Sorge, dass dieser Ansatz das Auftreten von Restenose lediglich zeitlich verschieben könnte. Auch haben diese Wirkstoffe lediglich eine Wirkung auf nur eine Art von Zellen, die am Restenose-Prozess beteiligt sind. Zellwachstumshemmende Agenzien reduzieren nämlich nur Ausbreitung und Wachstum von Weichmuskelzellen als Reaktion auf arterielle Verletzungen während einer Angioplastie.

Obwohl sich *Estracures* Produkt *17-β-Estradiol* noch in der klinischen Entwicklung befindet, zeigt es bereits einen **beachtlichen Wettbewerbsvorteil** gegenüber den genannten Zellwachstumshemmern. *17-β-Estradiol* verringert nicht nur Ausbreitung und Wachstum von Weichmuskelzellen - jedoch ohne diese gleich „abzutöten“, wie es bei *Paclitaxel* und *Sirolimus* der Fall ist -, sondern regt zugleich Ausbreitung und Wachstum von *endothelischen* Zellen an, was die Neubildung von Gefäßinnenhaut bei dem beschädigten Gefäß erleichtert und letztlich zu seiner Heilung beiträgt.

Dieser **doppelte Wirkungsmechanismus** – Verringerung von Ausbreitung und Wachstum von Weichmuskelzellen und Förderung der Gefäßinnenhautneubildung – macht den therapeutischen Nutzen von *17-β-Estradiol* und die **Einzigartigkeit des Wirkstoffs** aus. Daneben machen seine natürlichen und körpereigenen Eigenschaften die Vergabe sicherer als bei zellwachstumshemmenden Medikamenten, die nur über einen engen therapeutischen Indikationsbereich verfügen, wenn sie lokal in hoher Konzentration verabreicht werden.

# Company Profile

## Quellen:

Estracure Inc.  
DuraVest Inc.  
MIDAS Research GmbH  
[www.cortalconsors.de](http://www.cortalconsors.de)  
[www.maxblue.de](http://www.maxblue.de)  
[www.reuters.de](http://www.reuters.de)  
[www.yahoo.com](http://www.yahoo.com)

## Wechselkurse:

1 EUR = 1,2568 USD = 1,5817 CAD

## MIDAS Research Abo

Möchten Sie unsere Analysen auch direkt per Email erhalten, registrieren Sie sich bitte auf unserer Web Site <http://www.midasresearch.de> unter „RESEARCH ABO“

## 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, sich 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 Dilligence 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 verbundene 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 DuraVest, Inc. und / oder die Estracure, Inc.

Diese Publikation ist im Auftrag der FM Fund Management Limited erstellt worden. Estracure, Inc. hat vor Veröffentlichung Einsicht in diese Publikation genommen, was zu geringfügigen textlichen Änderungen geführt hat.

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

EMAIL: [info@midas-research.de](mailto:info@midas-research.de) INTERNET: <http://www.midasresearch.de> KONTAKT: Simone Drepper (verantw.) +49(0)621/430 613 0

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