

Adamant Newsletter

04/09

Sehr geehrter Biomedizin-Investor

Mit dem Frühling kamen nicht nur wärmere Tage. Auch die Schreckgespenster an der Börse scheinen vorerst verfolgt. Noch ist unklar, ob die Börse bereits einen Aufschwung vorwegnimmt oder nur erleichtert ist, dass vieles nicht noch schlimmer gekommen ist.

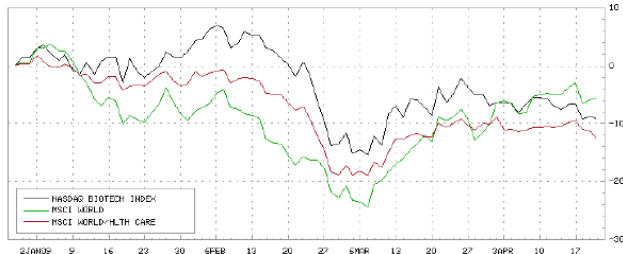
In diesem Umfeld ist die Gesundheitsreform in den USA in den Hintergrund des Interesses gerückt. Sie wird aber spätestens im Sommer wieder für Schlagzeilen sorgen.

Der defensive Gesundheitssektor wird für viele Investoren interessant bleiben oder werden, sobald sich die konjunkturelle Entwicklung nicht mehr mit den Erwartungen der Investoren deckt.

Die Gesundheitsreform bleibt daher ein zentrales Thema und muss umfassend aus Systemsicht betrachtet werden. Alle Experten sind sich einig, dass die Zeit reif ist für grundlegende Änderungen der Rahmenbedingungen. Solche Systemwechsel bieten denjenigen Chancen, welche die Fakten im Auge behalten und die Vorarbeiten analysieren, welche in die mögliche Reformrichtung zeigen.

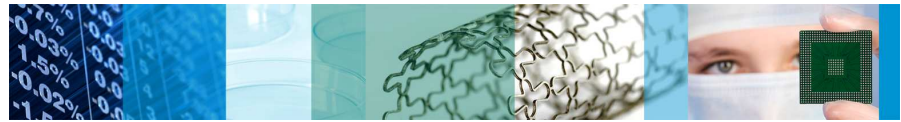
Securities	Range 12/30/08 - 4/22/09	Cmcy	Prc	Appr	Period 8 Daily	Total Ret	113 Day Difference	Period Annual Eq
1 NBI Index		USD	-9.16 %			-9.09 %	-3.55 %	-26.50 %
2 MSCI Index		USD	-6.38 %			-5.54 %		-16.81 %
3 MAM00HC Index		USD	-13.54 %			-12.66 %	-7.13 %	-35.42 %

(* = No dividends or coupons)



Performance YTD 2009

Grüne Linie: MSCI World Index
Schwarze Linie: NBI Index
Rote Linie: MSCI World Health Index



Personalisiertes Gesundheitswesen - die Lösung?

Präsident Obama schreibt Geschichte. Ganz oben auf seiner Agenda steht nach wie vor die Gesundheitsreform. Viele Unternehmen und Investoren sind verunsichert und erkennen die Chancen nicht.

Medizinische Wunder

Der Medizin gelingt heute, wovon man früher nur träumte. Die Medizintechnik liefert Ersatzteile anstatt Prothesen, die modernen Medikamente bekämpfen Ursachen anstatt Symptome. Die Grenzen des Möglichen werden immer durchlässiger. Gleichzeitig explodiert das Wissen über die Krankheiten und deren Zusammenhänge. Diese neuen Erkenntnisse ebnen den Weg für einen radikalen Wandel in der Medizin.

Ganz deutlich zeigt sich dies bei unserem Verständnis der Krankheiten, die viel heterogener sind als angenommen. So unterschied man vor 80 Jahren nur zwei Arten von Blutkrebs: Leukämie und Lymphknotengeschwüre. In den 50er Jahren hatte man drei Formen von Leukämie und zwei Lymphomarten identifiziert. Heute kennt man 38 Unterarten der Leukämie und 51 der Lymphome. Gleichzeitig wurde die Behandlung immer spezifischer und besser: die Überlebenschancen stiegen für viele Subtypen von quasi 0% auf bis zu 90%! Das ist keine Ausnahme. Dickdarmkrebs und Brustkrebs zeigen ein ähnliches Bild. Die modernen Marker und Genprofile ändern das Verständnis praktisch aller Krankheitsbilder – ein medizinischer Quantensprung.

Gesundheitsreform muss Versorgung verbessern

Das bisher Erreichte ist bei weitem nicht genügend. Die medizinische Praxis lebt immer noch von einer sehr oberflächlichen Klassifikation der Krankheiten. Der Fortschritt ist noch nicht in der Realität angekommen. Die Wirksamkeit vieler gängiger Medikamente zeigt warum:

- die meisten verschriebenen Medikamente wirken bei weniger als 60% der Patienten
- Blutdrucksenker wie Beta-Blocker oder ACE-Hemmer wirken ungenügend bei bis zu 70% der Patienten
- auch Antidepressiva wirken bei fast 40% der Patienten nicht.

Dies ist nur auf den ersten Blick erstaunlich. Die Wirksamkeit der Zulassungsstudien bezieht sich nicht auf den Einzelfall sondern den Durchschnitt der Patienten. Der Praktiker arbeitet deshalb oft nach dem Versuch-Irrtum-Prinzip. Vieles hängt vom Erfahrungswissen des Arztes ab. Ein Grund für die Popularität der „evidence based medicine“.

Auch unerwünschte Nebenwirkungen sind ein Problem. Der Blutgerinnungshemmer Warfarin ist weitverbreitet. Leider ist er auch führend bei Hospitalisierung und Tod infolge starker Nebenwirkungen. Die dadurch verursachten Kosten betragen über eine Milliarde USD. Beides zeigt, warum die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA ihre Anforderungen bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit ständig weiter nach oben schraubt und nun auch die Erstellung von genetischen Patientenprofilen bei klinischen Zulassungsstudien seit 2004 „empfeht“.

Gesundheitsreform muss Kosten senken

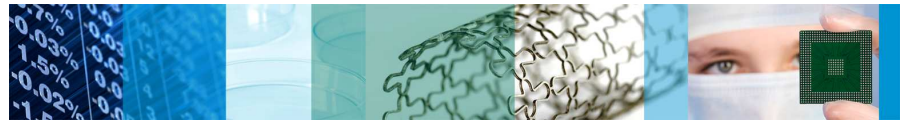
Neue Medikamente müssen ihren Preis mit Kosten-Nutzen-Analysen dokumentieren. Die Kostenerstattung praktisch aller Leistungen im Gesundheitswesen erfolgt nicht nach dem Nutzen sondern nach dem Aufwand. Diese Praxis fördert leider auch eine chronische Behandlung der Patienten. Alles was gemacht werden kann, wird gemacht, je mehr, desto besser. Zudem ist ein ökonomisch sinnvoller Vergleich der Behandlungsmethoden und Medikamente selten möglich. Daher wundert es nicht, dass der Anteil der Gesundheitskosten am Bruttosozialprodukt über die Jahre kontinuierlich gestiegen ist. In den USA beträgt der Anteil derzeit circa 17% und wird bis 2016 auf circa 20% steigen. Dies ist nicht tragbar. Die anstehende Gesundheitsreform steht daher vor einer dreifachen Herausforderung: Bezahlbarkeit des Systems, Zugang für alle und Werthaltigkeit der Behandlung.

Personalisiertes Gesundheitswesen hat Potenzial

Nötig sind Effizienz- und Produktivitätssteigerungen, wie sie andere Industrien schon gemeistert haben. Reine Kostensenkungen sind keine Lösung. Damit gewinnt man allenfalls etwas Zeit. Die demografische Entwicklung benötigt Innovation in allen Bereichen der Medizin, will man einen Pflegekollaps vermeiden. Nötig ist Folgendes:

- frühe, eindeutige Diagnose, am besten bevor Symptome sichtbar sind
- Therapien, die auf den jeweiligen Subtyp der Krankheit und auf den jeweiligen Patientenpool abgestimmt sind
- Expertentools, welche den Fortschritt der Behandlung überprüfen und anhand der Patientenhistorie optimieren
- ein nutzenbasiertes Anreizsystem für die schnelle Gesundung des Patienten.

Der Schlüssel für die ersten drei Punkte ist die Bioinformatik. Das Wissen über die Biomarker für die entsprechenden Krankheiten und Subtypen und die darauf abgestimmte Therapie wächst exponentiell. Schon



heute kann kein Mensch dieses Wissen bewältigen. Dazu kommt die Integration der Patientendaten mit einer individuellen Empfehlung für Vorbeugung und Therapie. Das bedeutet ein lernendes Gesundheitssystem, welches alte Privilegien über Bord wirft.

Konsument wird wichtiger und mündiger

In den USA treibt man deshalb die Etablierung eines einheitlichen Standards für den Austausch von medizinischen Patientendaten voran, den sogenannten Electronic Health Record (EHR), der 2009 verabschiedet werden soll.

Auch die Rolle des Patienten ändert sich. Einerseits wird er Konsument für eine medizinische Leistung, die er mit Hilfe von Expertensystemen beurteilen und mit seinem Arzt diskutieren kann. Andererseits ist er Patient, der seine Daten anonymisiert in die Patientendatenbank weitergibt, um das System weiter zu verbessern.

Eine Voraussetzung dafür war das Gesetz GINA (Genetic Information Non-discrimination Act), das im Mai 2008 erlassen wurde. Ein grosser Durchbruch für die personalisierte Medizin.

Für den Investor bedeutet dies, dass „one-fits-all“ Lösungen und Medikamente ein Auslaufmodell sein werden. Gewinner sind vielmehr:

- Diagnostikfirmen, welche die Kategorisierung und Klassifizierung auf Grundlage molekularer Marker ermöglichen
- individualisierte Therapien auf Grundlage von neuen genetischen Markern und Wirkungsmechanismen
- Firmen, welche (Bio-)Generika deutlich billiger, mit verbesserter Wirksamkeit oder weniger Nebenwirkungen herstellen können
- Medizintechnikfirmen, welche minimalinvasive Behandlungsmethoden weiter individualisieren und die Produktivität steigern können
- Bioinformatikfirmen, welche neue Algorithmen und Datenbanklösungen für Patienten und Ärzte entwickeln und einen neuen Standard setzen können.

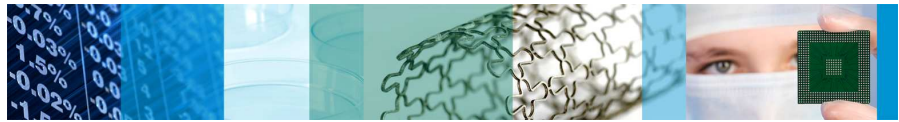
Events to Watch

Awaited Approvals/FDA Decisions/Panel Reviews

Bayer/J&J	Xarelto® rivaroxaban, VTE (PDUFA May 30, positive panel review)
BMY/AZN	Onglyza® saxagliptan, Type II diabetes (PDUFA April 30, positive panel review)
Genentech/Roche	Avastin, glioblastoma (PDUFA May 5, positive panel review)
Hologic/KV Pharma	Gestiva®, prevention of preterm birth (PDUFA Jan 25'09, delayed from Oct 24)
Lilly/Daiichi	Effient® Pasugrel, ACS w/ PCI (positive panel review Feb 3'09, PDUFA Sep 26'08)
Novo Nordisk	Liraglutide, Type II diabetes (PDUFA Mar 23, split panel review on thyroid tumors)
Savient	Pegloticase, gout (FDA panel review Mar 5, PDUFA April 30)
Takeda	Alogliptin, Type II diabetes (PDUFA 26 June 2009 but may require new data to comply with new guidelines)
	TAK-390MR, GERD (PDUFA Oct'08, delayed 3 months)
United Therapeutics	Inhaled Remodulin®, PAH (PDUFA April 30)

Medical Conferences

Apr 18-22	American Association of Cancer Research, Denver
Apr 22-26	European Association for the Study of the Liver (EASL), Copenhagen
May 29-June 2	ASCO, Orlando
June 4-7	European Hematology Association (EHA), Berlin



Additional Company news

Acquisitions and deals:

Novartis made a tender offer to acquire an additional stake in its majority-owned Indian subsidiary **Novartis India Ltd** at Rs 351 per share, a 27% premium, taking its ownership to about 90%. **Nycomed** is reported by the Wall Street Journal to have engaged Goldman Sachs to help find a buyer but might also consider options including new drug licenses or an initial public offering. Australia's **Progen** and **Avexa** dropped merger plans following rejection of the deal by **Progen** shareholders. **Solvay** is reported to be considering strategic options for its pharmaceuticals division.

Restructuring

Acusphere reduced its headcount by 66%, terminated its headquarters lease, deregistered its shares and suspended SEC reporting requirements. **Adventrx** is reducing 77% to 5, discontinuing substantially all development activities. At **Arpida's** shareholders' meeting on 7 May, the Board plans to present all available strategic choices for a shareholder vote, including the following options or a combination thereof:

- reverse merger with another biotech business
- selling iclaprim and related assets
- tender offer for the entire company
- other options, including a return of capital

Avigen's Board intends to develop a liquidation plan. **Cell Therapeutics** is hiring a financial adviser to help evaluate strategic opportunities and operational efficiencies, reducing headcount by 60% to 79 and closing its Italy preclinical research facility. **Cytos** is restructuring and reducing headcount by up to 57 (42%) following negative Ph IIa results with CYT006-AngQb on blood pressure in mild to moderate hypertension. **Evotec** announced a restructuring with cost and headcount reduction down-sizing by about 50 (12%). **Dyax** is cutting 60 positions (about 33% of its headcount) to conserve cash till approval of DX-88. **Epix** is cutting 50% to 45 and seeking to restructure its debt load after selling its Vasovist® to **Lantheus Medical Imaging** for \$28M. **GPC** reduced its Princeton headcount by 8 in preparation for the merger with **Aggenix**. **Poniard** is discontinuing preclinical programs to focus on plicoplatin, reducing headcount by 12% of its 65 employees. The **Merck-Schering Plough** merger is expected to result in a reduction of 16,000, with a 15% reduction (19,500) also going after the **Pfizer-Wyeth** merger. **Osiris** will eliminate 80 jobs at its manufacturing facility in Maryland in the next 30 days. **Synta Pharmaceuticals** terminated about 90 employees (41%), giving it 2 more years of cash.

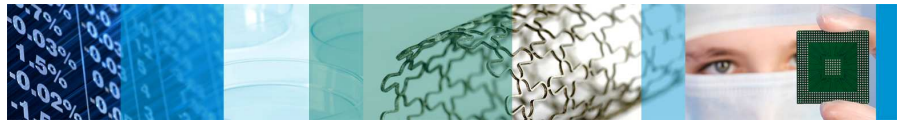
Regulatory decisions:

Pres. Obama lifted the ban on federal funding for research with human embryo stem cells and signed the spending bill that gives FDA \$2B for FY09 (up \$325M from FY08). The NIH budget was upped \$10B to \$29B for 2009. Pres. Obama nominated Kansas governor Kathleen Sibelius to the post of HHS Secretary, Margaret Hamburg to FDA Commissioner, and Joshua Scharfstein as FDA Deputy Commissioner. Confirmation hearings began for Sibelius with a vote expected in late April, have not yet been scheduled for Hamburg, and are not needed for Scharfstein who was named acting FDA commissioner pending confirmation of nominee Margaret Hamburg. Several bills supporting biosimilars were introduced, featuring exclusivity durations from 5 to 12 yrs.

FDA approved **Intercell/NVS'** JE vaccine (also approved by the EU but without orphan drug status) and **NVS'** Afinitor® everolimus for renal cell carcinoma after failure on Sutent® or Nexavar®, but rejected **Genta's** Genasense® for CLL again in response to an appeal. FDA sent Complete Response letters asking for more documentation to **Dyax** (DX-88, HAE) and **Genzyme** (Myozyme® 2000L manufacturing), and a Refusal-to-file notice to **Acorda** on its Fampridine SR NDA. An FDA panel voted that **BMY/AZN** have shown acceptable cardiovascular risk for saxagliptan (note: FDA says **Takeda** has not for its alogliptan, both products being developed prior to the new guidelines). CHMP recommended EU approvals for **NeurologesX'** Qutenza® NGX-4010 capsaicin dermal patch for peripheral neuropathic pain in non-diabetic adults, **Astellas'** Modigraf® tacrolimus to treat and prevent transplant rejection in kidney, liver or heart allograft recipients, and **Genzyme's** Renvela® hyperphosphatemia in adults with CKD, but rejected **Gilead's** Aztreonam for pseudomonas infections in adult CF patients.

Financials:

Anesiva, **LaJolla**, **Oscient** and **Scolr** received "going concern" warnings from auditors. **Arena** obtained an equity financing commitment for up to \$50M for 18 months from Azimuth Opportunity Ltd. Canada's **Bellus Health**—formerly called **Neurochem**—obtained C\$20.5M in debt financing, began the process of delisting from the Toronto Exchange, and announced resignation of 3 senior executives. **DeCode Genetics** warned investors it has insufficient funds to sustain operations, although it hopes to have found investors willing to contribute if debt is restructured. **Merck KGaA** launched a €750M Eurobond issue that pays a coupon of 4.875%. **Northfield** raised \$1.4M to keep it going until its Polyheme® PDUFA at end of April. **Novavax** sold \$11M in shares to a subsidiary of **Cadila**



Pharmaceuticals. **Pfizer** raised \$13.5B across 5 maturity tranches: 2-year, 3-year, 6-year, 10- year and 30-year, with overall interest rate 5.54% across the 5 maturities. **Savient** sold \$31M in shares with warrants. **Sunesis** raised \$10M in a PIPE of shares with warrants. NASDAQ extended its temporary suspension of continued listing requirements related to minimum bid price of over \$1 and market value of publicly held shares through July 19.

Pres. Obama wants to create a \$634B reserve fund to broaden health insurance coverage.

The American Recovery and Reinvestment Act of 2009 (ARRA) granted an additional \$137B to HHS, much of which will go to the states to increase various funded health care programs, but also included \$1.1B split among HHS, NIH and AHRQ for comparative effectiveness research (CER), and \$10B for science facilities, research, and instrumentation spread among NIH, NSF, the National Institutes of Health Biomedical Research, university research facilities, etc. HHS will set up an Office of Recovery Act Coordination to oversee the use of its funds from the ARRA, and has listed approx. 1000 new available grant projects. By July 30 HHS, AHRQ and NIH are to provide an operating plan for use of the CER funds for fiscal year ending Sep 30 2009. By Nov 1 these guys are to provide an operating plan for CEF funds for fiscal year ending Sep 20 2010. By Nov 1 2009 and q6mo thereafter, these guys are to report on the actual obligations, expenditures and unobligated balances for each activity funded.

News:

Acorda got a refusal to file notice on its Fampridine SR NDA (formatting issues, additional PK and analytic info).

Amylin took a 6.5% price hike on April 3 for Byetta®.

Genentech announced a staged withdrawal of its psoriasis drug Raptiva® from the US market (ex-**Xoma**).

Gilead took 7.9% price increases on April 1 for both Viread® and Hepsera®.

Myriad replaced **Genentech** in the AMEX Biotechnology Index.

Pfizer says its will create 2 research entities out of the merger with **Wyeth**, the PharmaTherapeutics and Bio-Therapeutics research groups which will be responsible for new drug leads through proof-of-concept stage after which development is taken over by the business units (except for oncology leads which go to the development group at the beginning of clinical testing).

SkyePharma has begun discussions aimed at cutting a third of its French workforce at a chronically underutilized manufacturing plant.

Takeda is moving its R&D headquarters to Deerfield, IL, USA.

UCB will build its first biologics manufacturing plant in Braine-l'Alleud.

India's **Wockhardt** is considering selling its biotech unit, with **Pfizer** and **Sanofi-Aventis** reportedly interested.

Adamant Biomedical Investments AG
Aeschenvorstadt 55
CH 4051 Basel, Switzerland
Tel. 061 275 92 00
Fax 061 275 92 01

The content on this newsletter is not intended to and shall not in any way constitute an invitation or recommendation to invest in any of the investment products or companies mentioned.

The information included in this newsletter is intended for personal use and for informational purposes only.

Adamant Biomedical Investments makes no representation (either express or implied) whatsoever that the information and opinions expressed herein are accurate, complete, up to date, comprehensive or indicative for Adamant Biomedical Investments' investment decisions.

Any products mentioned herein will only be offered to residents of countries where Adamant Biomedical Investments AG has been granted permission for offering and distribution and only in accordance with the distribution permits. Other restrictions may apply.

© Adamant Biomedical Investments AG, 2008. All rights reserved.

Der Inhalt dieses Newsletter stellt weder eine Empfehlung noch ein Angebot zur Investition in die erwähnten Produkte oder Gesellschaften dar.

Die in diesem Newsletter enthaltenen Informationen sind ausschliesslich für den persönlichen Gebrauch und zu Informationszwecken.

Adamant Biomedical Investments garantiert in keiner Art und Weise, dass die hierin geäusserten Informationen oder Auffassungen zutreffend, vollständig, aktuell oder umfassend sind, noch dass sie massgebend sind für Investitionsentscheide von Adamant Biomedical Investments.

Hierin erwähnte Produkte werden einzig Personen mit Sitz in Ländern angeboten, in denen Adamant Biomedical Investments AG der Verkauf und der Vertrieb dieser Produkte erlaubt worden ist, und nur im Einklang mit den Vertriebsbewilligungen. Weitere Einschränkungen sind möglich.

© Adamant Biomedical Investments AG, 2008. Alle Rechte vorbehalten.