



Adamant Newsletter

08/11

Sehr geehrter Biomedizin-Investor

Die jüngste Marktkorrektur hat den Biotechsektor nach seiner sehr guten Entwicklung seit Anfang des Jahres stärker getroffen als den Gesamtmarkt. Trotz höherer Volatilität hat der Biotechsektor langfristig aber die amerikanischen und die europäischen Indizes klar geschlagen. Die Grundlage für diese starke Entwicklung bilden neue Behandlungsansätze, welche die Medizin oft revolutionieren. Diese Innovationen eröffnen Chancen und Risiken, die auch die höhere Volatilität erklären. Exemplarisch möchten wir daher in diesem Newsletter die Entwicklung der Krebstherapie mit therapeutischen Impfstoffen näher beleuchten, da aktuell die Einführung

von Dendreons Krebsvakzin viel Anlass zu Diskussionen gibt.

Blickt man in die Zukunft, so ist der Bedarf an effektiveren Medikamenten nach wie vor ungebrochen. Entsprechend ist die strategische Ausrichtung unserer Portfolios nach wie vor auf diesen Teil des Anlageuniversums gerichtet.

Wir wünschen Ihnen viel Spass bei der Lektüre.

Ihr Adamant-Team.

Securities	Range	Crcncy	Prc	Appr	Period	Daily	Total Ret	Difference	1705 Day	Period	Annual Eq
1 NBI Index	12/29/06 - 8/30/11	USD	25.06 %		Daily	26.39 %	21.23 %				5.14 %
2 SMI Index		USD	-7.50 %			5.16 %					1.08 %
3 SPX Index		USD	-14.52 %			-5.52 %	-10.68 %				-1.21 %

(* = No dividends or coupons)

Performance seit 1.1.2007



Schwarze Linie: Nasdaq Biotech Index
Grüne Linie: SMI Index in USD
Rote Linie: SPX Index

Quelle: Bloomberg



Biotechsektor: Innovationsmotor der (Krebs-)Medizin

Die Biotechbranche ist der Innovator der Medizin. Selbst viele neue Produkte, welche die Pharmaindustrie zum Markt bringt, stammen ursprünglich von kleinen Biotechfirmen. Ein neues Medikament ist dabei nicht automatisch ein „Home Run“. Gerade völlig neue Technologien haben nicht nur grosse Entwicklungshürden zu überwinden, sondern oft noch grössere Vermarktungshürden. Sind diese genommen, ist der Markt häufig lukrativer als zuerst angenommen.

Aktueller Status Quo

Obwohl die Biotechbranche ihre Ursprünge erst in den 70er Jahren hat, sind heute bereits die Hälfte der Topseller Biotechmedikamente. In einigen Jahren steigt dieser Anteil auf 70%. Dabei ist die Unterscheidung zwischen Pharma und Biotech zunehmend unschärfer.

Lange waren nur aus dem Blut gewonnene Wirksubstanzen Biotechmedikamente, später wurde der Begriff erweitert und schloss alle mit lebenden Organismen gewonnenen Substanzen ein, die auch im Körper vorkommen (könnten). Dies waren meist grosse Moleküle wie Insulin, Wachstumsfaktoren oder Antikörper. Heute erweitern viele den Begriff auf Medikamente, die ursächlich wirken und nicht nach dem Zufallsprinzip (Screening) entdeckt wurden. Diese Substanzen blockieren oder aktivieren ein sogenanntes Target, um bestimmte biologische Effekte zu bewirken. Meist sind die Targets spezielle Rezeptoren oder Enzyme.

Diese Definition schliesst somit auch niedermolekulare Medikamente ein, die genau so spezifisch wirken wie die klassischen Biotechmedikamente. Typischerweise erforschen junge (Biotech-)Firmen solche neuen Targets oder neue Technologien, während die etablierten Firmen beim Bekannten und Vertrauten bleiben. Dies erklärt, warum neue Technologien meist nicht von den etablierten Firmen zur Marktreife entwickelt werden, ausser die „Pipeline-Not“ wird so gross, dass es nicht anders geht.

Beispiel Krebsvakzine

Besonders die Therapie von Krebs hat sich in den letzten Jahren revolutioniert, vor allem dank den Erfolgen der Biotechbranche. Krebs ist eine Erkrankung auf Zell- und Molekülebene. Es dauerte lange, bis man die Krankheit zu verstehen begann. Das neue Wissen eröffnet aber völlig

neue Behandlungsmuster, die über die klassische operative Entfernung des Tumors mit anschliessender Bestrahlung hinausgehen.

Auch in diesen Bereichen wurden grosse Fortschritte erzielt, Quantensprünge aber gab es bei den Medikamenten. Verbesserte Zellgifte (Chemotherapie) blieben dabei die Hauptdomäne der Pharmabranche. Die Biotechbranche versuchte dagegen sehr früh, die Krebszellen spezifisch zu attackieren und unschädlich zu machen. Ein grosser Durchbruch waren dabei die Antikörper, die den Krebs wieder für das körpereigene Immunsystem sichtbar machen.

Die Killerzellen des Immunsystems kann man mit Antikörpern aber nur teilweise aktivieren. Gelänge dies, würden sich die Heilungschancen aber stark verbessern. Das Ziel ist daher schon lange, die körpereigene Immunabwehr auf den Krebs zu programmieren. Der Körper könnte sich damit selbst reinigen. Dass das Immunsystem bei den sogenannten Spontanheilungen eine entscheidende Rolle spielt, weiss man schon lange. Auch dass immungeschwächte Menschen häufiger an Krebs erkranken.

Schon vor über 100 Jahren führte William Coley (1898) erfolgreich Krebsbehandlungen mit Bakterienprodukten durch. Er injizierte diese in der Nähe von Tumoren und stellte eine Verkleinerung oder sogar ein Verschwinden fest. Dennoch dauerte es bis 2011 bis das erste therapeutische Krebsvakzin auf den Markt kam. Die Grundlage dafür, die dendritischen Zellen, wurde erst 1973 entdeckt.

Der erste therapeutische Impfstoff, Provenge, der Firma Dendreon wird für jeden Patienten individuell hergestellt. Dabei werden die dendritischen Zellen des Immunsystems auf ein für Prostatakrebs spezifisches Antigen (Prostata-säure Phosphatase Antigen) programmiert und dem Körper wieder zugeführt. Sie programmieren die Killerzellen des Immunsystems.

Dieser Ansatz führte bei Prostatapatienten mit Metastasen im Spätstadium zum grössten beobachteten Überlebensvorteil, den man bisher in klinischen Studien in dieser Patientengruppe feststellen konnte. So reduziert Provenge das Risiko, an Prostatakrebs zu sterben, um 25%. Zudem lebten in der Provengegruppe nach drei Jahren fast 40% mehr Männer als in der Vergleichsgruppe, einige davon noch viele Jahre mehr.

Schon während der Entwicklung war die Akzeptanz des Produktes aber schwierig. Eines der Kernprobleme von



therapeutischen Vakzinen ist, dass weder die klassischen Endpunkte für klinische Studien brauchbar sind, noch geeignete Biomarker für die Aktivitätskontrolle sowie für die Dosisfindung vorhanden sind. Auch der ideale Zeitpunkt für den Therapieeinsatz ist nicht klar. Therapeutische Impfstoffe stehen daher für einen Paradigmenwechsel in der Medizin, bei dem noch viele Fragen ungeklärt sind. Insbesondere die Kombination mit anderen Wirkstoffen oder die ideale Abfolge der Therapien ist nach wie vor zu hypothetisch.

Dendreons Vermarktungshürden

Viele Skeptiker führten neben der Wirksamkeit und den enormen logistischen Herausforderungen für die individuelle Produktion von Provenge auch den hohen Preis von USD 93'000 pro Patient an. Dies ist erstaunlich, denn die Wirksamkeit ist die Beste, die bisher beobachtet wurde. Neuere Medikamente sind teilweise noch teurer.

Die Kritiker argumentieren, der Medianwert von 4.1 Monaten Überlebensverlängerung sei nicht gut genug. Dabei wird vergessen, dass Taxotere in dieser Population nur einen Vorteil von 2.6 Monaten zeigte. Diese Werte sind wenig aussagekräftig für die Praxis. Vielmehr ist der Medianwert methodisch sauber und eindeutig und wird daher für Entwicklungszwecke genutzt.

Der Medianwert ist der Zeitpunkt, sobald die Hälfte der Placebo- und die Hälfte der Behandlungspatienten verstorben sind. Auf die Gesamtpopulation ist dies nur bedingt übertragbar. Der reale Vorteil ist deshalb meist viel grösser wie die erwähnte Reduktion des Sterberisikos um 25% sowie der Anteil der um 40% höheren Langzeitüberlebenden zeigt. Auch die US-Kostenerstatter für die staatlich Versicherten, die Centers for Medicare and Medicaid Services, beanstandeten den Preis nicht und sprachen eine Kostenübernahme aus.

Dennoch verläuft die Vermarktung bisher alles andere als einfach. Für das zweite Quartal 2011 berichtete Dendreon Umsätze in Höhe von US\$ 49.6 Mio. gegenüber erwarteten \$55 - \$65 Mio. Dies führte dazu, dass die Firma die offizielle Leitlinie für die erwarteten Umsätze des Produktes für 2011 zurücknahm. Ursprünglich hatte die Firma Umsätze in Höhe von \$350 - \$450 Mio. für das Gesamtjahr prognostiziert. Operativ wäre dies möglich gewesen, da die logistischen Engpässe behoben sind und alle drei Produktionsorte die FDA-Zulassung erhalten haben. Doch die Neuartigkeit des Produktes sowie ein verändertes Wettbewerbsumfeld erschweren die Vermarktung.

Im Bereich Prostatakrebs stehen nun fast zeitgleich viele neue Therapien zur Verfügung, alle mit deutlichen Verbesserungen bei der Wirksamkeit. Neben Provenge, wurde 2010 für metastasierten kastrationsresistenten Prostatakrebs (mCRPC) das Taxan Jeftana (Cabazitaxel)

von Sanofi zugelassen, ein Nachfolger für Taxotere. Im April 2011 erhielt Zytiga (Arbiterone Acetat) von Johnson&Johnson ebenfalls einen positiven FDA-Bescheid. Beide, Jeftana und Zytiga, sind Verbesserungen von bestehenden Wirkprinzipien. Zytika hemmt die Produktion von männlichem Geschlechtshormon im Gewebe und kann damit die Resistenz gegen die antihormonelle Behandlung oft überwinden. Es erzielte bereits zwei Monate nach der Einführung Umsätze in Höhe von \$65 Mio. Beide Medikamente wurden auf Grundlage der klassischen klinischen Standards und Methoden entwickelt. Die Ärzte müssen nicht speziell geschult werden.

Ganz anders mit Provenge: Hier ist nicht nur die Anwendung sondern die gesamte Entwicklungsarbeit neu. Nach wie vor sind selbst in spezialisierten Zentren viele skeptisch, ob eine Kombination von Provenge mit Chemotherapie sinnvoll sei. Dies obwohl neuere Studien zeigen, dass Chemotherapie als auch Radiotherapie die Wirksamkeit von therapeutischen Vakzinen wie Provenge in der Regel erhöhen.

Der Hauptgrund für die mangelnde Anwendung in der Breite ist daher der mangelnde Kenntnisstand der Ärzte, speziell ausserhalb der universitären Zentren. Für die Marktpenetration ist dies aber zentral, denn die Zentren machen nur etwa 30% des Marktpotenzials aus. Will die Firma wirklich Erfolg haben, muss sie besonders die Urologen in der Breite erreichen. Attraktiv wäre für diese die Anwendung allemal. Für die drei Infusionen erhält ein Urologe etwa \$5'000. Im Feld besteht daher ein enormer Ausbildungsbedarf, den die Firma meistern muss. Immerhin hat sich die regulatorische Situation entspannt. Bis Mitte des Jahres war die Kostenerstattung nicht eindeutig geklärt und viele Ärzte wollten nicht in Vorleistung gehen, aus Angst die Kosten selbst tragen zu müssen. Inzwischen hat die Firma einen sogenannten Q-Code für die Kostenerstattung erhalten. Dies vereinfacht nicht nur die Abwicklung erheblich, sondern beschleunigt auch die Zahlungen.

Ausblick

Die Biotechbranche hat bereits viele Erfolge feiern können. Viele ihrer Medikamente haben die Medizin revolutioniert. Auch für die neue Klasse von Krebsvakzinen wird dies gelten. Klar ist aber auch, dass sich die Biotechfirmen neu nicht nur in der Forschung und Entwicklung sondern zunehmend auch im Markt bewähren müssen. Die Messlatte wird stetig höher gelegt. Besonders erklärungsbedürftige Innovationen brauchen für ihre Diffusion länger als inkrementelle Verbesserungen. Ein starker Vertriebspartner ist in diesen Fällen ein Plus. Alles in allem legen diese Innovationen aber die Grundlage für die gute Outperformance des Biotechsektors gegenüber den etablierten Indizes. So hat der



Biotechsektor nicht nur seit 1993, sondern auch seit 2007 und auch 2010 die grossen Indizes klar geschlagen. Wir gehen davon aus, dass dies auch zukünftig der Fall sein wird.

Adamant Biomedical Investments AG
Freischützgasse 3
CH 8004 Zürich, Schweiz
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, 2011. 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, 2011. Alle Rechte vorbehalten.