

Adamant Newsletter

12/10

Sehr geehrter Biomedizin-Investor,

Die Europäische Schuldenkrise sorgte dafür, dass der November für die breiten Aktienmärkte etwas durchgezogen war. Deshalb ist eine negative Performance des MSCI World Index (-0.3%, in CHF) nicht weiter überraschend. Auch die Performance des Gesundheitssektors schien, nach sehr erfreulichen Vormonaten, im November eine Pause einzulegen. Der breitere MSCI Healthcare verlor 1.7%, während der Nasdaq Biotech Index nur leicht im Minus schloss (-0.3%).

Regulatorische Neuigkeiten betreffend Biosimilars weckten im November unsere Aufmerksamkeit. In den USA liess das FDA eine zweitägige Anhörung mit den verschiedenen Anspruchsgruppen abhalten, um bei der

Ausarbeitung eines Biosimilar-Regelwerks vorwärts zu kommen. In Europa veröffentlichte die Medikamentenbehörde EMA einen Entwurf für das Regelwerk, welches die Entwicklung und den Vertrieb von Biosimilars von monoklonalen Antikörpern, also den kommerziell bedeutendsten Biotech-Produkten, regelt. Die regulatorische Visibilität scheint sich also weiter zu verbessern, was für uns ein Grund ist, in diesem Newsletter auf dieses Thema etwas genauer einzugehen.

Wir wünschen Ihnen viel Spass bei der Lektüre und natürlich frohe Festtage.

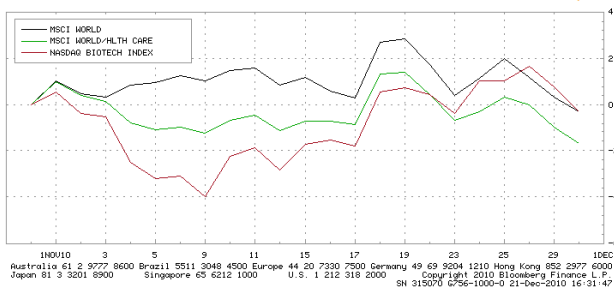
Ihr Adamant Team

CHF-Performance November

<HELP> for explanation. Index COMP
Hit <G0> for Options, Hit <Page> for table.

Securities	Crcncy	Prc	Appr	Total Ret	Difference	Annual Eq
1 MxWO Index	CHF	-0.56	%	-0.31	1.39	-3.44
2 MxWOOHC Index	CHF	-1.87	%	-1.69		-17.69
3 NBI Index	CHF	-0.38	%	-0.34	1.35	-3.86

(* = No dividends or coupons)



Schwarze Linie: MSCI World Index
Grüne Linie: MSCI World Healthcare Index
Rote Linie: Nasdaq Biotech-Index



Biosimilars: das Beste kommt noch!

Chemisch synthetisierte Generika-Präparate haben über das letzte Jahrzehnt enorm an Wichtigkeit gewonnen. Gewinner dieser Entwicklung sind vorwiegend Generikafirmen, Verlierer die grossen Pharmaunternehmen. Bei Nachahmerprodukten von biotechnologischen Produkten, Biosimilars, sind die Grenzen zwischen Gewinnern und Verlierern nicht so klar gezogen.

Noch nicht der ganz grosse kommerzielle Erfolg

Der Fachbegriff „Biosimilar“ bezeichnet einen biotechnologisch erzeugten, protein-basierten Nachahmer-Arzneistoff, der nach Ablauf der Patentzeit eines Originalwirkstoffs zugelassen wird. Die klassischen Generika-Präparate sind Eins-zu-eins-Kopien der niedrigmolekularen und durch chemischer Synthese produzierten Originalpräparate. Demgegenüber kann ein Biosimilar nicht eine exakte Kopie des Original-Wirkstoffes sein, sondern ist diesem bloss ähnlich („similar“). Gründe sind komplexe Produktionsprozesse und molekulare Eigenschaften der Biotech-Produkte. Variationen können etwa in der räumlichen Anordnung (Faltung) der Polypeptidketten auftreten.

Im Jahr 2009 wurden mit Biosimilars ein Umsatz von etwa USD 250 Mio. generiert, verglichen mit dem gesamten Medikamentmarkt (USD 800 Mrd.) eine vernachlässigbare Summe. Verschiedene Faktoren sind für diese noch untergeordnete kommerzielle Rolle verantwortlich:

- Fehlende regulatorische Visibilität: Die Arzneimittelbehörden in den USA und in Europa taten sich bis anhin schwer mit der Einführung von Richtlinien betreffend Biosimilars.
- (Dementsprechend) ein später Zeitpunkt des Markteintritts: In den westlichen Industrienationen kam erst im Jahr 2006 das erste Biosimilar auf den Markt. Im grössten regionalen Markt – den USA – sind bis anhin bloss zwei Produkte auf den Markt gekommen. In Europa gibt es hingegen immerhin schon 14 Biosimilars.
- Von den grossen Produktklassen sind bis anhin bloss EPO und EPO-Abkömmlinge, sowie ältere Insuline und Interferone betroffen. Gerade die kommerziell wichtige Klasse der monoklonalen Antikörper kennt noch keine Biogenerika.
- Grund für letzteren Punkt sind neben den bereits erwähnten fehlenden regulatorischen Richtlinien auch der Umstand, dass viele dieser Biotech-Produkte noch patentgeschützt sind.

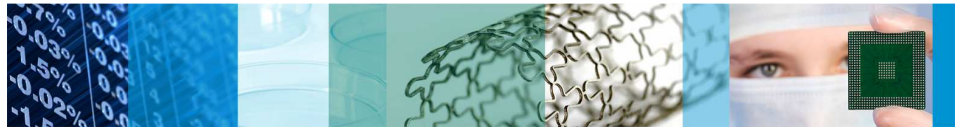
- Abschreckende Wirkung der Entwicklungs- und Produktionskosten: Bei den Produktionskosten fallen vor allem die Kosten des Baus einer Biotech-Anlage ins Gewicht. Diese betragen heute noch zwischen USD 100 und 300 Mio. Kostet die Entwicklung eines chemisch hergestellten Generikums weniger als USD 5 Mio., so liegen die entsprechenden Aufwendungen für ein Biosimilar gemäss Branchenangaben bei bis zu USD 200 Mio. Anders als die chemisch leicht zu identifizierenden Generika müssen Biosimilars umfangreiche präklinische und klinische Tests durchlaufen.

Aufgeschoben ist nicht aufgehoben

Es ist trotz diesem langsamen Start zu erwarten, dass Biogenerika die Industrie der Medikamentenhersteller über die nächsten Jahre prägen werden. Denn ein Faktor nach dem anderen, welche im oberen Abschnitt beschrieben wurde, ist im Begriff sich abzumildern.

In Europa existiert immerhin schon seit 2005 ein Regelwerk, welche die Zulassung und Vermarktung von Biosimilars generell regelt. Allerdings sind die Biotech-Medikamente untereinander so unterschiedlich, dass es noch spezifischere Richtlinien für jede einzelne Klasse braucht. Bis jetzt existieren solche Richtlinien für Somatropin, Erythropoietin, G-CSF und Alfa-Interferon. Im November hat die europäische Behörde EMA den Entwurf eines Regelwerks veröffentlicht, wie der Bewilligungsprozess der Nachahmer-Produkte von monoklonalen Antikörper auszusehen hat. Noch im nächsten Jahr soll dieses Regelwerk implementiert werden. Etwas länger geht es in den USA. Die zwei bis anhin zugelassenen Biosimilars sind nur deshalb am Markt, weil die Originalpräparate vor Jahren nicht das Zulassungsverfahren als biotechnologische Produkte (BLA) sondern als klassische Medikamente (NDA) durchlaufen haben. Doch auch die USA will nun Regeln für die Zulassung und Vermarktung von Biosimilars schaffen. Anfangs November fand eine Anhörung der amerikanischen Behörde FDA statt, bei welchem die verschiedenen Anspruchsgruppen zu dem Thema Stellung nehmen konnten. Natürlich ist das Lobbying einer starken Biotech- und Pharmabranche einer schnellen Implementierung von Biosimilars-Richtlinien nicht förderlich. Nichtsdestotrotz ist es wahrscheinlich, dass eine entsprechende Gesetzregelung innerhalb der nächsten zwei Jahren zum tragen kommt.

Zahlreiche Biotech-Produkte werden vor allem ab dem Jahr 2014 den Patentschutz verlieren. Gerade bei den



erwähnten monoklonalen Antikörper werden verschiedene Blockbuster-Produkte betroffen sein, wie die Krebsmedikamente Avastin und Herceptin oder die bei Autoimmunerkrankungen zur Anwendung kommenden Humira, Remicade und Enbrel. Auch weitere Insuline und ein EPO-Produkt der neueren Generation werden ihren Patentschutz verlieren.

Bei den Kosten verbessert sich die Lage für potenzielle Biosimilars-Anbieter, zumindest bei der Produktion. Einige Industrievertreter sind der Meinung, dass die Baukosten für die Fabrikationsanlagen von einfacheren Biotech-Produkten schon bald unter USD 100 Mio. zum liegen kommen. Bei den Entwicklungskosten zeichnet sich allerdings noch kein klarer Trend zur Kostensenkung ab, gerade weil komplexe und simple Moleküle von den regulatorischen Behörden unterschiedlich behandelt werden.

Dann kommt noch etwas hinzu, was dem regelmässigen Leser des Adamant Newsletter bekannt sein dürfte. Auch wenn die Medikamentenmärkte USA und Europa dominierend sind, so gewinnen die Emerging Markets doch immer mehr an Bedeutung. Gerade in weniger stark regulierten Märkten wie China und Indien gibt es bereits viele Biosimilars. Die untenstehende Graphik zeigt die aktuellen Marktgrössen von Biotech-Produkten und den Zeitpunkt der Einführung von Biosimilars-Richtlinien.



Quelle: Credit Suisse, 2010

Gewinner und Verlierer

Bei Biosimilars ist es schwieriger, die Grenzen zwischen Gewinnern und Verlierern so klar zu ziehen, wie dies noch bei klassischen Generika der Fall war. Dies hat damit zu tun, dass sowohl Pharma als auch Generika-Firmen inzwischen oft eine Hybrid-Strategie verfolgen, also sowohl Originalpräparate als auch Nachahmerprodukte vertreiben. Profiteure lassen sich in drei verschiedene Gruppen von Firmen unterteilen:

1. Grosse Generika-Hersteller
2. Pharma-Firmen

3. CMOs (Contract manufacturing organizations), kleinere Biotech und Generika Firmen, Firmen aus den Emerging markets

Bei der ersten Gruppe sehen wir doch einen starken Unterschied zu den klassischen Generika. Die Kosten für Entwicklung und Produktion sind bei Biosimilars ein Vielfaches höher als bei klassischen, mit chemischer Synthese hergestellten Generika. Deshalb können nur diejenigen Firmen erfolgreich sein, welche auch eine gewisse kritische Grösse und damit finanzielle Mittel haben. Konkret sehen wir in dieser Gruppe Sandoz (Novartis), Teva, Hospira und Mylan in einer Führungsrolle. Diese Tatsache ist übrigens auch für die Anbieter der Original-Präparate nicht schlecht: Die Erfahrung zeigt, dass je weniger verschiedene Nachahmer auf den Markt drängen, umso kleiner der Preiszerfall ist. Also wenn es zum Beispiel bloss zwei Anbieter von Biogenerika an den Markt schaffen, dürfte der Preis des Originalpräparates selten mehr als 30% fallen.

Bei der zweiten Gruppe, den Pharmafirmen, gibt es ganz verschiedene Strategien. Neben dem Sonderfall Novartis, welche mit Sandoz die zweitgrösste Generika-Firma überhaupt besitzt, gibt es es eine Reihe von Pharma-Firmen (Pfizer, Astra Zeneca, Merck & Co, Eli Lilly) welche sich nun auch auf dem Gebiet der Biosimilars positionieren wollen. Ob all diesen Firmen dies gelingt, und ob es sich für den Aktionär auch lohnt, kann man allerdings anzweifeln, denn schliesslich ist dies ein relativ später Zeitpunkt für den Einstieg in ein komplexes Gebiet. Dann gibt es schliesslich aber auch einige Pharma- und grosse Biotechfirmen, welche vor einer Positionierung in diesem Gebiet absehen, unter anderem Roche, Johnson&Johnson, Novo-Nordisk und Amgen.

Die heterogene dritte Gruppe umfasst Firmen, welche in Europa und den USA vorerst nicht selbst als Verkäufer von Biogenerika auftreten werden. Vielmehr gehen diese Firmen Partnerschaften mit Vertretern der Pharma- und Generika-Gruppen ein. Dies können zum Beispiel Firmen mit viel Produktions- aber geringem Marketing Know-how sein. Stellvertretend steht hier Lonza, welche mit Teva eine Kooperation eingegangen ist. Dazu gehören auch kleine Firmen mit technologischem Know-how, aber ungenügend finanziellen Mitteln, wie zum Beispiel Momenta Pharmaceuticals, welche mit Sandoz zusammengespannt hat. Auch eine Reihe asiatischer Firmen sind im Geschäft mit Biosimilars eingestiegen. Entweder produzieren und vertreiben sie Biosimilars in ihren weniger regulierten Heimmärkten oder sie kooperieren mit westlichen Partnern. Beispiele hierfür sind Biocon, Dr. Reddy's und Celltrion.

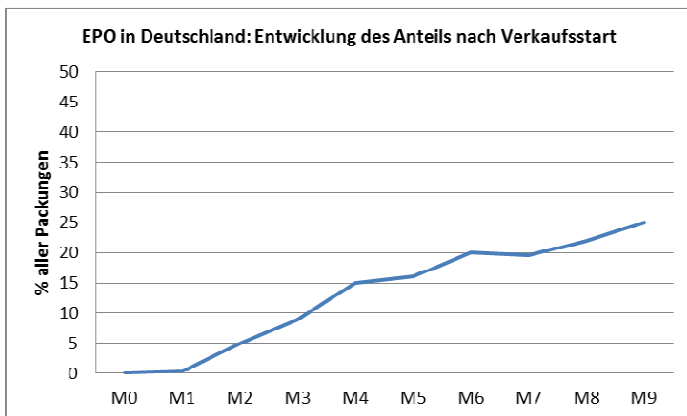


Bei den Original-Präparaten sind v.a. grosse Biotech-Firmen wie Amgen und Biogen, aber auch Pharma-Firmen wie Pfizer, Sanofi-Aventis, Novo Nordisk und Roche in diesem USD 100 Mrd.-Markt prominent vertreten. Interessanterweise ist aber auch Generika-Schwergewicht Teva betroffen, welche mit ihrem Multiple Sklerose Medikament Copaxone ebenfalls ein biotechnologisches Originalpräparat mit Blockbuster-Umsätzen vertreibt. Viele der mittelgrossen Biotechfirmen sind dadurch geschützt, dass ihre Produkt-Patente noch nicht unmittelbar vor dem Verfall stehen. Wie bei klassischen Generika, gibt es natürlich auch Abwehrmassnahmen gegenüber den Nachahmern. Dazu gehören klassische Lebenszyklus-Strategien wie eine modifizierte Formulierung oder Veränderungen bei der Darreichungsform. Hinzu kommen hier aber auch noch Preissenkungen, wie wir das bei Amgen's EPO in Deutschland gesehen haben. Dadurch wird die Hürde bei Spitätern erhöht, vom Originalpräparat auf das Nachahmerprodukt zu wechseln. Die untenstehende Grafik zeigt, wie biogenerisches EPO in Deutschland nach neun Monaten 25% Marktanteil erobern konnte. Dies ist wenig, wenn man es mit Einführungsphasen von klassischen Generika vergleicht. Bei diesen werden im gleichen Zeitraum oft schon Durchdringungsraten von bis zu 80% erreicht.

Konklusion

Zur Zeit bringen Biosimilars noch für wenige Firmen den gewünschten kommerziellen Erfolg. Wir sehen jedoch einige Entwicklungen, welche aufzeigen, wie sich das Umfeld für Biosimilars verbessert. Insbesondere die verbesserte regulatorische Visibilität betreffend Entwicklung und Zulassung ist sehr wichtig. Ab 2014 werden viele Biotech-Medikamente mit Multi-Blockbuster-Status ihren Patentschutz verlieren und es ist zu erwarten, dass dies einen neuen Wachstumsschub auslöst. Gewinner werden in ersten Linien die ganz grossen Generika-Firmen sein, sowie diejenigen Pharmafirmen, die sich schon rechtzeitig in diesem Gebiet positioniert haben. Wir sehen aber auch eine heterogene Gruppe von Biotech-, CMO und Emerging Markets-Firmen, welche profitieren können. Diese kooperieren mit den grossen Generika- und Pharmafirmen und liefern Technologie- und/oder Produktions Know-how.

Wir von Adamant glauben, dass Biosimilars die nächsten Jahre für die Medikamentenindustrie prägend sein werden und verfolgen deshalb die Entwicklungen in diesem Gebiet genauestens.



Quelle: Sandoz, 2008

Adamant Biomedical Investments AG
Freischützgasse 3
CH 8004 Zurich, 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, 2010. 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, 2010. Alle Rechte vorbehalten.