



4SC AG

Gut aufgestellt

Sektor: Biotechnologie
WKN: 575381
Datum: 11. November 2008
Analyst: Thomas Schießle
Finanzanalyst DVFA

MIDAS  RESEARCH

Inhaltsverzeichnis

1. S W O T – Analyse	5
2. Investmentcase: breitere und stärkere Aufstellung	5
3. Strategie: Entwicklung zum Steady State	6
3.1. Investitionen in Projekte, Personen und Prozesse	7
4. Budget bis 2010e durchfinanziert – Entwicklungsaufwand steigt 2008e und 2009e	8
4.1. Jan. bis Sept. 2008: mehr Pipeline – mehr F&E-Aufwand – QuoNova bereinigt	8
4.2. Gesamtjahr 2008 – noch mehr F&E-Anstrengungen zum Jahresschluss	9
4.3. 2009e: -50 % Einnahmen, +100 % Entwicklungsarbeiten, +10 % Cashburn	9
5. Bewertung der klinischen Projekte – deutliches Bewertungspotenzial	10
5.1. Hauptwerttreiber 4SC-101 und 4SC-201	11
6. Nycomed-Krebs-Portfolio bringt acht neue Projekte	12
6.1. Neuer präklinischer Nachschub – Wirkstoff-Schwerpunkt „HDAC“	13
6.2. Klinische Entwicklung mit mehr onkologischer Perspektive	13
7. 4SC-101 größter Werttreiber im Entwicklungsportfolio	14
7.1. 4SC-101 – zweigleisiges Vorgehen	14
7.2. 4SC-101 – exploratorische Phase II bei Morbus Crohn	15
7.3. 4SC-101 – Phase II (Kombinationstherapie mit MTX gegen RA) in der Vorbereitung	15
8. Programme an der Schwelle zur klinischen Prüfung	16
8.1. 4SC-102 – in präklinischer Entwicklung	16
8.2. 4SC-201 – nicht Enzymklassen-selektiver HDAC-Inhibitor gegen Krebs – erste klinische Daten publiziert	17
8.3. 4SC-202 selektiver HDAC-Inhibitor	17
8.4. 4SC-203 – Multikinase-Inhibitor gegen Blutkrebs	17
8.5. 4SC-205 – Eg5-Kinesin-Inhibitor in der entscheidenden toxikologischen Prüfung	18
8.6. 4SC-206 (SC68896) – Vorbereitungen laufen	18
8.7. 4SC-301 – Virusinfektionen	19
Quellen / Haftungsausschluss / Disclaimer	19

Hinweise gemäß § 34 b WpHG

Diese Publikation ist im Auftrag der 4SC AG erstellt worden / ist im Rahmen eines zwischen der 4SC AG und der MIDAS Research GmbH bestehenden, kostenpflichtigen Research-Betreuungsvertrages entstanden. Die 4SC AG hat vor Veröffentlichung Einsicht in diese Publikation genommen, was zu geringfügigen textlichen Änderungen geführt hat.

4SC AG

Datum der Veröffentlichung: 11.11.2008

4SC AG

Sektor: Biotechnologie

Neues Projekt-Portfolio mit EUR 295 Mio. vorsichtig bewertet – im 2. Q. 2009 Bewertungssprung?

Rating (12 M):

Kaufen seit 02.06.2008

Letzte Ratingänderung: **keine**

Kursziel: € 10,50

seit: 08.11.2008

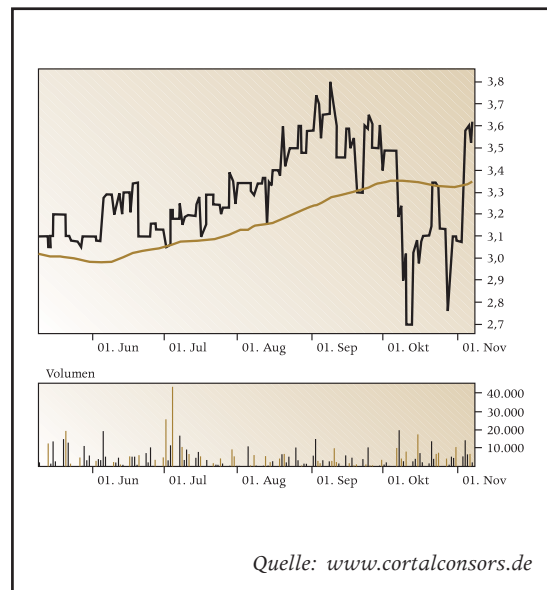
Kurs (07.11.2008, 09:49 h): **€ 3,70**

Hoch/Tief 250 Tage: € 3,98/€ 2,50

Nächstes Update: Breaking News

Zahlen je Aktie in €

	2007	2008e	2009e
EPS	-0,57	-0,43 (-0,56)	-0,52
KGV	-7,17	n.s.	n.s.
Cashflow	-0,38	-0,34 (-0,45)	-0,42
KCV	-10,87	n.s.	n.s.
Dividende	0,00	0,00	0,00
Rendite	n.s.	n.s.	n.s.
Buchwert	1,38	1,24 (1,20)	0,81
Cash	1,33	0,73 (0,71)	0,20



Analyst: **Thomas Schießle**
Finanzanalyst DVEA

Telefon: (+49) (0) 621 / 43061-30

E-Mail: thomas.schiessle@midas-research.de

Basisdaten

Anzahl Aktien in Mio.:	28.5
Börsenwert in Mio. €:	105,46
Streubesitz:	ca. 29,4 %
Reuters Symbol:	VSCG.DE
XETRA Symbol:	VSC.ETR
WKN:	575381
ISIN:	DE0005753818
Hauptindex:	PrimeAllShare
Tagesumsatz Ø 30 Tage:	€ 0,01732 Mio.
Tagesumsatz Ø 250 Tage:	€ 0,02331 Mio.
Info:	www.4sc.com

Bei 4SC AG hat man sich entschieden – man will zu einer festen Größe in der Pharmawelt aufsteigen. Das sieht auch der Großaktionär *Santo Holding* so, der mit seiner tatkräftigen Unterstützung diesen Weg möglich machte und das Unternehmen wohl auch in Zukunft aktiv begleiten wird. Durchaus nachvollziehbar, denn die Finanzierung ist u. E. auf Basis der momentanen Planung bis Anfang 2010 gesichert, obgleich sich die Projektzahl verdoppelt, also das Wachstum und deshalb auch der Unternehmenswert nach MIDAS-Schätzung zulegen wird – zuerst noch leicht auf EUR 308 Mio., aber in den kommenden Monaten und insbesondere nach erfolgreicher Beendigung der 4SC-101-Tox-Studien weit über 15 %.

Nach heutiger Planung stünde das Führungs-Projekt 4SC-101 (RA) bis im Spätjahr mit den neuen Phase-II-Ergebnissen 2010 zur Verpartnerung an; theoretisch wäre in den kommenden 15 Monaten also eine ergänzende Finanzierungsmaßnahme zu erwägen, wenn nicht aus dem vergrößerten Programm-Portfolio alterna-

tive Einnahmen (die momentan nicht in der MIDAS-Schätzung berücksichtigt sind) generiert werden.

Was das Geschäftsmodell auch aus unserer Sicht so attraktiv macht, ist das günstige Chance-Risiko-Profil, das durch die jüngsten Zukäufe u. E. nochmals an Überzeugungskraft gewonnen hat. Bei einem vergleichsweise moderaten Mittelverbrauch und -einsatz werden Medikamente entwickelt, die die Kernprobleme der heutigen Gesundheitssysteme adressieren. Patientennutzen gepaart mit Kosteneinsparung, und zwar nicht für kleine Märkte, sondern für Einsatzfelder, die in der Spitze auch Jahresumsätze in dreistelliger Millionenhöhe möglich machen. Hiervon wird auch 4SC indirekt und anteilig durch Umsatzprovisionen von den lizenznehmenden Pharmaunternehmen profitieren, wenn die Pläne aufgehen.

Für den Aktionär ergibt sich daraus mittelfristig ein großer Ertragshebel, dem aktuell nach unserer Überzeugung noch ein sehr günstiger (Aktien-)Preis gegenübersteht. Die Bewertungsdiskrepanz hat u. E. eine Ursache in der anhaltenden Investitionssphase. Das betriebswirtschaftliche Ziel, nämlich die Gewinnschwelle und der damit einhergehende Status der selbstfinanzierten Expansion, wird durch den Projektzukauf und die angepasste Priorisierung wirtschaftlich interessanter und weniger risikoreich, wenn gleich die zusätzlichen und u. E. sehr sinnvollen Optimierungsschritte des wichtigsten Werttreibers 4SC-101 isoliert und mechanistisch gesehen den optimalen Verwertungszeitpunkt (Ende Phase II) um ca. 15 Monate hinauschieben.

Neue Werttreiber ergänzen also 4SC-101 (RA). Und mehr noch: Mit dem preisgünstigen Zukauf der Onkologie-Projekte hat man nun erstmals in der Unternehmensgeschichte die kritische Größe, dieses Ziel aus eigener Kraft erreichen zu können, ohne „alles auf eine Karte“ – das DHODH-Projekt 4SC-101 (SC12267) – setzen zu müssen. In Zeiten sinkender Risikobereitschaft auch am Aktienmarkt ein weiterer Schritt in die richtige Richtung!

Bewertet man 4SC analog der (Risiko-adjustierten) DCF-Systematik, die gute Hinweise auf das Wertpotenzial zulässt, scheint – durch das jetzt reduzierte Entwicklungs- und Unternehmensrisiko einerseits und die wachsende Visibilität der steigenden Zahl an werthaltigen Projekten andererseits – u. E. ein Börsenkurs von über EUR 10,50/Stammaktie in den kommenden Quartalen nicht nur angemessen, sondern auch erreichbar. Damit eröffnet sich ein weiteres Bewertungs- und Kurspotenzial von etwa 250 % – ähnliche Dimensionen also wie Mitte 2006, als wir die Coverage des Titels mit einer Marktkapitalisierung von damals EUR 47 Mio. aufnahmen.

Es besteht die gute Chance, mit einer steigenden Frequenz an Pipeline-Nachrichten (insbesondere Sicherheitsdaten zu 4SC-101 (RA)) eine sukzessive Bewertungsanpassung am Aktienmarkt zu erreichen und damit das typische (Chart-)Bild der sehr volatilen Biotech-Aktie hinter sich zu lassen. Gleichwohl werden u. E. auch in Zukunft Nachrichten um und über den Hauptwerttreiber 4SC-101 für die größten Kursreaktionen sorgen. Die aktuell eingeschränkte Handelbarkeit der Aktie (Free Float rund 29 %; knapp 49 % hält der Hauptinvestor Santo) kann durch Bestandsabbau des VC-Investors DVC, der knapp 12 % der Aktien hält, in den kommenden Monaten spürbar abgebaut werden.

Wir raten zum Kauf der noch marktengen und preiswerten Aktie von 4SC AG.

1. S W O T – Analyse:

STÄRKEN	SCHWÄCHEN
<ul style="list-style-type: none"> • Klare Research- & Development-Strategie • Konzentration auf preiswerte Entwicklungsphasen und Themen • Breite Entwicklungs-Pipeline mit 8 Kandidaten • Starker + aktiver Haupt-Aktionär 	<ul style="list-style-type: none"> • Operativ bis 2010/11e defizitär • Lizenz-Lücke bis 1. Hj.2010 möglich • Refinanzierung-Lücke ab 2010
CHANCEN	RISIKEN
<ul style="list-style-type: none"> • vor Wachstumsphase • Aufbau klinischer Expertise • steigende Attraktivität für Partner • Kontinuierlicher Newsflow für 2009 & 2010 erwartet • Zunehmende Verteilung des Unternehmenswerts auf mehrere klinische Projekte 	<ul style="list-style-type: none"> • Unternehmenswert vorwiegend durch Pipelinewert bestimmt • 4SC-101 dominierender Wertreiber • Ausfall/ Verzögerung in Einzelprojekten • Organisatorischer Wandel

2. Investmentcase: breitere und stärkere Aufstellung

Der Einkauf des Portfolios von acht onkologischen Entwicklungsprojekten versetzt 4SC jetzt in die Lage, das Entwicklungsrisiko zu reduzieren und gleichzeitig das Unternehmenswachstum breiter anzulegen und spürbar zu beschleunigen. Das langfristige Ziel heißt, aus eigener Kraft ein profitabler Entwicklungs-Konzern für niedermolekulare Wirkstoffe zu werden. Dazu steht man künftig nicht mehr auf zwei Standbeinen, sondern verteilt die Gewichte neu. Das Gewicht des Service-Geschäfts (Geschäftseinheit „Collaborative Business“) wird sich reduzieren, denn die Kernaktivitäten der Eigenentwicklungen sind bei Konzentration der vorhandenen Kräfte in der Lage, durch Verpartnerung der sehr viel breiteren und dadurch auch risikoärmeren Entwicklungspipeline – trotz einzukalkulierender Ausfälle – diese Investitionen zu finanzieren und darüber hinaus ordentliche Gewinne – und perspektivisch auch Dividendenausschüttungen – zu generieren.

Der glückliche und erste Schritt auf diesem Königsweg ist mit dem Zukauf der onkologischen Forschungs- und Entwicklungspipeline von Nycomed zu Jahresbeginn getan worden. Es gilt nun das interne Räderwerk des Unternehmens belastbar und skalierbar auf die neuen Aufgabenschwerpunkte konsequent auszurichten, nachdem wichtige personelle Schritte bereits getan wurden.

Den neuen und „stressresistenteren“ Entwicklungs-Fahrplan taxieren wir jetzt auf einen Projektwert von EUR 308 Mio. (+4 %), dabei werden von uns weiterhin ausschließlich nur die risikoadjustierten Werte der drei klinischen Projekte einbezogen.

Dafür gilt es die u. E. sehr gute Ausgangsbasis der Hauptwerttreiber (4SC-101 und 4SC-201) optimal zu nutzen, also weniger auf schnell einsetzende Cashflows zu setzen, sondern vielmehr ihre jeweiligen Positionierungen hinsichtlich der langfristigen Ertragsmöglichkeiten zu optimieren. Sprich: Nicht Schnellschüsse, sondern Fundamentierungsarbeiten für ein sukzessive auszubauendes Produktportfolio sind nun gefragt.

Der Projektverlauf des Lead-Kandidaten 4SC-101 (RA) wird zwar nach den neuen, den Marktbedürfnissen angepassten Planungen um bis zu 15 Monate (Verpartnerung nach Phase-II-Daten jetzt Mitte 2010 von MIDAS erwartet) gegenüber den alten Budgets gedehnt, doch sinkt das Entwicklungs- und Vermarktungs-

Risiko von 4SC-101 dadurch beträchtlich, was auch **zwischenzeitliche Vermarktungsschritte möglich macht** und Grundlage der weiterhin **gültigen zweigleisigen Vermarktungsstrategie** ist. Gleichzeitig könnten – ohne das Gesamtbudget besonders zu belasten – **bis 2009 bis zu vier weitere klinische Projekte** initiiert und mindestens zwei Projekte in den kommenden Jahren an die Vermarktungsschwelle geführt werden!

Verpartnerungen vor 2010 sind also möglich, ja durchaus wahrscheinlich, wenn auch im Detail heute noch nicht konkret vorhersehbar.

Die **erweiterte und repriorisierte Pipeline** der Wirkstoffkandidaten hat nach unserer Taxe bereits heute einen – **sehr konservativ geschätzt** – **aktuellen Wert von EUR 308 Mio.**, also etwa 4 % mehr als das alte Projektportfolio, das wir zur Jahresmitte 2006 mit EUR 295 Mio. bewertet hatten. Ursache dafür ist im Wesentlichen die erneute und aktuell laufende toxikologische Untersuchung von 4SC-101 (RA) auf mögliche Wechselwirkungen mit Kombinationspräparaten.

Dabei bleibt man sich treu, indem man als Hauptbetätigungsfeld entscheidende Verbesserungen bekannter Wirkprinzipien im Fokus behält und nicht bahnbrechende Innovationen auf unbekanntem Terrain verfolgt. Entscheidende Kosten-Nutzen-Fortschritte in wichtigen Indikationen machen die „Produkte“ von 4SC für die nach neuen Wirkstoffen hungrige Pharmaindustrie in zunehmendem Maße interessant. **Anti-entzündliche Wirkstoffe und onkologische Therapeutika** – also die **Projektnummer der 100er- und 200er-Klasse** – sollen **„inhouse“ entwickelt** werden. Sichtbares und erstes Zeichen für die Kräftebündelung war die Lizenzvergabe von 4SC-206 für die Indikation virale Infektionen, während die Substanz für den Einsatz bei Krebserkrankungen inhouse weiterentwickelt wird.

3. Strategie: Entwicklung zum Steady State

4SC bietet geschickt Lösungen für die sich ändernden Nachfragestrukturen im Gesundheitssektor an und fokussiert sich auf **kosteneffiziente Behandlungsalternativen durch innovative, aber nicht gänzlich neue Wirkstoffe**. Denn wirkungsvollere und/oder nebenwirkungsärmere Medikamente, die Patienten einfach und unkompliziert (etwa in Form von Tabletten statt als Infusion oder Spritze) anwenden können, ziehen das besondere Interesse der Nutzer wie auch der Zahler in den demografiegetriebenen Wachstumsmärkten chronischer Erkrankungen – wie z. B. der entzündlichen bzw. autoimmunen Erkrankungen oder der Krebsleiden – auf sich. **Beide Indikationsgebiete repräsentieren zweifelsohne ein großes Marktpotenzial (Jahresumsätze von jeweils hohen zwei- bis dreistelligen Millionen!).** Dem stehen **moderate Entwicklungskosten** und -zeiten in der frühen klinischen Entwicklung **bis zum Nachweis der klinischen Wirksamkeit (Proof of Concept) gegenüber**. Das trifft in besonderem Maße für die jüngst von 4SC ausgebaute onkologische Forschung zu. Die Erfolge sprechen sich herum, man wird wahr- und ernst genommen, was nicht zuletzt das Business Development in den Gesprächen zunehmend spürt.

Erstes und **u. E. ein besonders gelungenes Beispiel** dafür ist der Verkauf einer weltweiten, **exklusiven Lizenz** für die Entwicklung, Herstellung und Vermarktung von 4SC-206 (früher SC68896) in der Indikation viraler Infektionen an das Biotechnologieunternehmen **ViroLogik GmbH**. Der auf **Infektionskrankungen spezialisierte Wirkstoffentwickler** in Erlangen zahlte im 2. Quartal 2008 eine **Vertragsabschlussgebühr** von EUR 0,75 Mio. Das Management von 4SC gibt die **maximal möglichen zukünftigen Meilensteinzahlungen aus diesem Vertrag mit bis zu EUR 56,5 Mio.** an, wenn man nach erfolgreicher klinischer Entwicklung bis zur Zulassung käme. An möglichen Produktverkäufen würde man durch **prozentuale Umsatzbeteiligungen** (MIDAS-Taxe: 7-9 % vom Umsatz) profitieren (Vertrag wird in der aktuellen MIDAS-Unternehmensbewertung nicht berücksichtigt). Ferner wurde eine **Option über den Erwerb von weiteren Substanzen** aus zukünftigen Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten der 4SC AG im Bereich von zellulären Proteasen vereinbart.

Die mit dem Nycomed-Portfolio-Erwerb **absehbare Verdoppelung der Projektzahl** (gegenüber dem

sechs Projekte umfassenden Alt-Portfolio) geht einher mit **sinkendem Unternehmensrisiko** und einer steigenden Chance auf Realisierung der anvisierten und „sehr erfreulichen“ Ertragspotenziale. Sind es **momentan zwei klinische Programme**, könnten es **Ende 2009 sechs Projekte sein**, die in Phase-I- und Phase-II-Tests untersucht werden. Im Vertrag mit Nycomed wurden **keine Royalty-Zahlungen vereinbart**, 4SC steht also der **ungeschmälerte Ertrag** an den möglichen Medikamenten zu! **Gleichwohl, das Scheitern** des einen oder anderen Projekts wird auch in Zukunft **nicht zu vermeiden sein** – bleibt also für alle Beteiligten Planungsprämisse!

Eine aktive Entwicklungs-Pipeline mit acht Projekten heißt in der Konsequenz mehr Finanz- und Personalressourcen bereitzustellen. Die naheliegende Lösung ist eine neue Ressourcenzuweisung – eine **Strategieanpassung**. Das reine Service-Geschäft des „**Collaborative Business**“ wird also **heruntergefahren**.

Im Vorjahr beherrschte noch die Forschungsk Kooperation am „**QSB**“-Projekt für *QuoNova LLC, USA*, die Segmentstatistik. Die aktive Forschungsarbeit für die antibakteriell wirkenden Industrieanwendungen der „**QSB**“-Substanzen (Quorum Sensing Blocker inhibieren die Zell-Zell-Kommunikation) **könnte demnächst beendet werden**. Weitere Aufträge aus den USA sind eher unwahrscheinlich, denn aktuell hat der Mehrheits-eigner, die AIM-notierte Beteiligungsgesellschaft *XL TechGroup*, **einige Finanzierungsorgen**. An einer rückführenden Aufstockung oder Veräußerung der Beteiligung scheint man in Martinsried nicht interessiert zu sein. Wahrscheinlicher erscheint uns eine Veräußerung des Projektes an Dritte, was für die 10%ige Beteiligung von 4SC AG an *QuoNova LLC* zumindest ohne weitere negative Bilanzfolgen verlaufen sollte (**Wertberichtigung im 3. Quartal 2008 vorgenommen**; Buchwert nach IFRS EUR 0,00).

Die **Forschungszusammenarbeit mit der AiCuris GmbH** dürfte weitergehen, aber nur überschaubare Kapazitäten binden. Wir erwarten aus den damit verbundenen Kostenerstattungen in den **kommenden Jahren mittlere sechstellige Quartalsumsätze**.

3.1. Investitionen in Projekte, Personen und Prozesse

Personalumschichtungen sind also möglich und bereits angekündigt. Freiwerdende Kapazitäten des Geschäftsfeldes CB werden künftig noch stärker genutzt werden, so dass die **Personalkosten** trotz sehr viel höheren Entwicklungsanforderungen als bedeutendste Kostenquelle **nur moderat steigen dürften**. Darüber hinaus wurden und werden **einige Neueinstellungen** vorgenommen, um die neue Schwerpunktsetzung der Entwicklungsarbeiten zügig umzusetzen und dabei eine Adjustierung bzw. Entzerrung des Zeitplanes vorzunehmen.

Eine **entscheidende Rolle kommt hierbei dem jüngst berufenen Entwicklungsvorstand (CDO) Dr. Bernd Hentsch** zu. Der **ausgewiesene Onkologie-Spezialist** arbeitet seit Jahresmitte in Martinsried und verfügt nicht nur über mehrjährige Erfahrungen auf dem Gebiet der HDAC-Inhibitoren, einem der neuen Entwicklungsschwerpunkte. **Dr. Hentsch** hat darüber hinaus als ehemaliger Top-Manager der dänischen Firmengruppe *TopoTarget A/S* **mehrjährige Entwicklungserfahrung**. Fähigkeiten also, die in den kommenden Monaten für die Unternehmensentwicklung bei 4SC besonders wichtig sein werden, wenn es gilt, mit externen Dienstleistern die klinische Entwicklung voranzubringen, was im Übrigen die **externen Studienkosten stark steigen lassen wird**.

Aktuell sind **rund ein Viertel der insgesamt 83 Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen** in Martinsried im Bereich der Entwicklung beschäftigt. Weitere Arbeitskräfte werden gesucht, dennoch wird die **Mitarbeiterzahl u. E. auf absehbare Zeit nicht dreistellig werden**.

U.E. ist das neue Budget bis ins 1. Halbjahr 2010 durchfinanziert; wenn auch **durchaus knapp**, denn die Phase-II-Daten (Kombinationstherapie mit MTX gegen RA) von 4SC-101 dürften erst ebendann vorliegen. Auf dem Schreibtisch des CFO dürfte also eine **Zwischenfinanzierungsplanung** liegen, **wenn bis dahin nicht Kernprojekte** in frühen Stadien oder weitere „**Randprojekte**“ attraktiv **verpartnert werden**

können. Nach Angaben des Managements ist für diese Vorgehensweise die **aktive Unterstützung des Großaktionärs Santo Holding** gegeben, dessen Beteiligung bereits eine sehr erfreuliche Wertentwicklung genommen hat.

4. Budget bis 2010e durchfinanziert – Entwicklungsaufwand steigt 2008e und 2009e

2008: bis September immer mehr F&E

(in Mio. EUR)	1.-9. 2008	1.-9. 2007	
Umsatzerlöse	2,48	0,96	} Brutto-Marge: 49,1% (70,3%)
Umsatzkosten	1,26	0,29	
Brutto-Ergebnis	1,21	0,68	
(in Mio. EUR)	1.-9. 2008	1.-9. 2007	
F & E-Kosten	7,66	4,71	} Betriebl. Aufwand: € 10,6 Mio. (€ 7,16 Mio.)
Verwaltungskosten	2,23	2,00	
Finanzergebnis	0,66	0,01	
EBIT	-8,48	-6,20	
EPS	-0,36	-0,49	

4.1. Jan. bis Sept. 2008: mehr Pipeline – mehr F&E-Aufwand – QuoNova bereinigt

Verstärkte Entwicklungsarbeiten weiteten den operativen Verlust erneut aus, obgleich die Einnahmen stark wuchsen. Zu der im zweiten Quartal vereinnahmten Vertragsabschlusszahlung von *ViroLogik GmbH* von EUR 0,75 Mio. kamen keine weiteren Einnahmen in der Sparte „Drug Discovery and Development“ (DDD) hinzu. Vielmehr waren es im dritten Quartal – fast ausschließlich – Einnahmen aus der Kooperation mit der Biotech-Firma *AiCuris* aus Wuppertal in Höhe von EUR 0,49 Mio. (nach EUR 0,33 Mio. im Vergleichs-quarter), die in der kumulierten Sicht **nahezu eine Verdopplung der Einnahmen im Segment „Collaborative Business“** (CB) von EUR 1,72 Mio. (nach EUR 0,96 Mio.) und somit ein Plus der Gesamterlöse um 158 % auf EUR 2,47 Mio. ermöglichten.

Die intensivere Projektarbeit schlug sich im Segmentergebnis DDD nieder. Der jüngste Anstieg des Verlustes um EUR 2,50 Mio. im dritten Quartal auf jetzt kumulierte EUR 5,9 Mio. war damit sehr viel größer als die Wachstumsschritte der Vorquartale. Außergewöhnlich war auch der Verlust von EUR 0,01 Mio. im Segment CB, nachdem zum Halbjahr noch ein Gewinn von EUR 0,48 in den Büchern stand. Die **außerordentliche Abwertung aller ausstehenden Forderungen** (Restforderungen für Lizenzzahlungen aus dem abgeschlossenen QSB-Projekt sowie aus der operativen Zusammenarbeit) **gegenüber QuoNova LLC in Höhe von EUR 0,7 Mio. verzerrt das Bild** des ansonsten in ruhigen Bahnen laufenden und profitablen Servicegeschäfts.

Die **gesamten betrieblichen Aufwendungen stiegen** in den ersten neun Monaten um 58 % auf EUR 11,46 Mio. **deutlich schneller** als in den Monaten zuvor. Kostentreiber waren mit 62 % Wachstum die F&E-Kosten (EUR 7,66 Mio. nach EUR 4,72 Mio. im Vorjahr), denn höhere Rechnungen externer Dienstleister für die laufenden klinischen und präklinischen Programme waren genauso zu bezahlen wie die Integration der von Nycomed erworbenen Projekte in die eigene Pipeline. Die deutliche Ausweitung der Umsatzkosten auf EUR 1,26 Mio. in den ersten neun Monaten 2008 (2007: EUR 0,29 Mio.) resultierte in erster Linie aus den erwähnten Einstellungen in die Einzelwertberichtigungen für *QuoNova LLC*.

In den letzten drei Monaten lief damit ein außerordentlich hoher EBIT-Verlust von EUR 3,7 Mio. (+ 94 %) auf, der, summiert mit der Zahlen des Halbjahres 2008, den operativen 9-Monats-Verlust um 37 % auf EUR 8,48 Mio. ausweitete. Vor allem der hohe Finanzmittelbestand von EUR 25,7 Mio. sorgte für ein **erfreuli-**

ches Finanzergebnis von EUR 0,67 Mio. (Vorjahr EUR 0,14 Mio.), und in der Konsequenz zu einem Nettoverlust von EUR 7,83 Mio. (+26,5%) bzw. einem Verlust je Aktie von EUR -0,36 nach EUR -0,49 im Vorjahreszeitraum.

4.2. Gesamtjahr 2008 – noch mehr F&E-Anstrengungen zum Jahresschluss

Wir erwarten für das Gesamtjahr 2008 F&E-Kosten von EUR 11 Mio., die auf Jahreseinnahmen von knapp EUR 3,0 Mio. treffen. Die zahlreichen Business-Development-Aktivitäten im 1. Halbjahr haben ihren Niederschlag im 3. Quartal gefunden und werden zusammen mit den Vorbereitungsarbeiten zum Jahresende für die zahlreicher werdenden Studien auch das Gesamtjahr prägen. Rund 20 Mitarbeiter mehr (ca. +30 %) als zu Jahresbeginn sind mit den Arbeiten betraut. Den Brutto- wie auch den Netto-Jahresfehlbetrag schätzen wir infolgedessen auf über EUR 12 Mio., eine Steigerung von 60 %. Für das Schlussquartal heißt das: Einnahmen von EUR 0,5 Mio., die zu einem Fehlbetrag von EUR 4,5 Mio. führen (EUR -0,16/Aktie).

Unter Verrechnung der 33%igen Aktienverwässerung ergibt sich die MIDAS-EPS-Schätzung von EUR -0,43/Aktie. Damit könnte der CFO zum Stichtag 31.12. noch über liquide Mittel in Höhe von guten EUR 20 Mio. verfügen.

4.3. 2009e: -50 % Einnahmen, +100 % Entwicklungsarbeiten, +10 % Cashburn

Wir erwarten 2009 nochmals eine Umsatzreduktion auf dann fast EUR 1,5 Mio., denn die einzige regelmäßige Einnahmequelle dürften die zwei aktiven Projekte von AiCuris sein. Mit bis zu rund 90 Mitarbeitern (rund +10%) werden aus unserer Sicht die Personalkosten auf etwa EUR 5,3 Mio. steigen, denn besonders qualifizierte Entwickler werden die Teams verstärken. Den Finanzmittelbestand prognostizieren wir per 31.12.2009 mit rund EUR 6,0 Mio. Denn ein Cash-burn von gut EUR 13 Mio. wäre zu finanzieren. Im Jahresverlauf wird nach unseren Überlegungen der Mittelverbrauch mit gut EUR 3 Mio. pro Quartal gleich verteilt sein, denn bereits die Vorbereitungsmaßnahmen für die Phase II von 4SC-101 (RA), als kostspieligstem Projekt, werden vor der Patientenaufnahme im 2. Halbjahr ihren finanziellen Tribut fordern, wenn neben den drei klinischen Entwicklungskandidaten im Laufe des Jahres vier weitere Wirkstoffe mit den klinischen Studien zu beginnen könnten.

Alleine für F&E-Zwecke könnten sich die Ausgaben bis zum Jahresschluss auf EUR 13 Mio. (+20%) summieren, so dass das EBIT im Dezember 2009 bei EUR -15 Mio. zum Stehen käme. Das Finanzergebnis wird das gute Niveau des laufenden Jahres nicht mehr erreichen (EUR 0,4 Mio.). Die neue MIDAS-EPS Schätzung für 2009 lautet also EUR -0,52/Aktie. Mögliche Abschlagzahlungen für Entwicklungs- und Vermarktungsverträge bleiben hierbei unberücksichtigt, denn – auch wenn hart an Abschlüssen gearbeitet wird – sind diese aus heutiger Sicht nicht abzusehen.

Damit korrigieren wir unsere Ergebnisprognose, die wir vor drei Monaten (MIDAS-Flash vom 14.08.2008) im Anschluss auf die Nachricht über den Kauf der Nycomed-Programme aufgestellt hatten leicht nach oben. Damals lautete die grobe MIDAS-Schätzung 2009 auf EUR 16 Mio. Verlust (EPS: EUR -0,56/Aktie). [bis dahin] Den Finanzmittelbestand prognostizieren wir weitere 12 Monate später (31.12.2009) bei etwa EUR 6 Mio. Denn ein Cashburn von gut EUR 13 Mio. wäre zu finanzieren. Anfänglich unter EUR 3 Mio./Quartal liegend, dürfte der Mittelverbrauch im 2. Halbjahr deutlich steigen, wenn die Patientenaufnahme für die Phase II von 4SC-101 (RA) startet.

Wir erwarten 2009 nochmals eine Umsatzreduktion auf dann fast EUR 1,5 Mio., denn die einzige regelmäßige Einnahmequelle dürften die zwei aktiven Projekte von AiCuris sein. Mit bis zu rund 90 Mitarbeitern (rund +10 %) werden aus unserer Sicht die Personalkosten auf etwa EUR 5,3 Mio. steigen, denn besonders

qualifizierte Entwickler werden die Teams verstärken. Das Finanzergebnis wird das gute Niveau des laufenden Jahres (EUR 0,3 Mio.) nicht mehr erreichen.

Auf dem Aufwandskonto F&E könnte zum Jahresschluss ein Betrag von EUR 13 Mio. (+20 %) vermerkt sein, so dass das EBIT im Dezember 2009 bei EUR -15 Mio. zum Stehen käme. Die neue MIDAS-EPS-Schätzung für 2009 lautet also EUR -0,53/Aktie. Mögliche Abschlagzahlungen für Entwicklungs- und Vermarktungsverträge bleiben hierbei unberücksichtigt, denn diese sind – auch wenn hart an Abschlüssen gearbeitet wird – aus heutiger Sicht nicht abzusehen.

Damit korrigieren wir die Ergebnisprognose, die wir vor drei Monaten (MIDAS-Flash vom 14.08.2008) im Anschluss auf die Nachricht über den Kauf der Nycomed-Programme aufgestellt hatten, leicht nach oben. Damals lautete die grobe MIDAS-Schätzung 2009 auf EUR 16 Mio. Verlust (EPS: EUR -0,56/Aktie).

MIDAS-Schätzungen

(in Mio. EUR)	2009e	2008e	Veränderung
Umsatz	1,52	2,97	-49 %
Umsatzkosten	0,54	1,50	-64 %
Vertriebskosten	0,75	0,60	18 %
F&E-Kosten	13,04	11,60	13 %
Verwaltungskosten	3,12	3,10	3 %
EBIT	-15,33	-13,40	15 %
Finanzergebnis	0,39	1,1	-64 %
Periodenergebnis	-14,5	-12,3	22 %

Quelle: MIDAS-Research GmbH

5. Bewertung der klinischen Projekte – deutliches Bewertungspotenzial

Die Profitabilität ist der wesentliche Maßstab für die Beurteilung von Pharma- und Biotech-Unternehmen. Während etablierte Gesellschaften zumeist eine Historie gewinnträchtiger Jahre vorweisen können, sind viele Biotech-Unternehmen schlicht zu „jung“ und noch in der branchentypisch recht langen Investitionsphase, als dass sie mit ihren Gewinnen bereits die laufenden Kosten decken, geschweige denn die Finanzierung zurückführen oder gar die Risikokosten erwirtschaften könnten. Bei Investitionszeiträumen von typischerweise rund 10 Jahren sind Ausdauer und Durchhaltevermögen vonnöten – sowohl beim Management als auch bei den Investoren.

Wichtige Hilfsmittel zur Bestimmung der Werthaltigkeit der F&E-Pipeline sind daher intime Kenntnisse der Produktkandidaten sowie eine sorgfältige Analyse des Wettbewerbs (zum Teil öffentlich), der Marketingstrategie (eine kritische, aber schwer vorhersehbare Größe) und des Absatzpotenzials (ermittelbar). All diese Faktoren beeinflussen sich gegenseitig.

Mithilfe der betriebswirtschaftlichen Investitionsrechnung werden die abgeleiteten zukünftigen Einnahmen (meist in Form von Cashflows) auf den heutigen Zeitpunkt abgezinst. Wettbewerbsveränderungen, zeitliche Verschiebungen im Test-, Zulassungs- oder Vermarktungsfahrplan sowie die nicht zu vernachlässigenden Neuerungen der Verkaufspreisaspekte oder gar der Patente wirken sich stark auf den Gegenwartswert aus. Da die Ausweitung in der Regel Produktlebenszyklen von über 10 Jahren berücksichtigt, sind massive Auswirkungen auf den Gegenwartswert – und schließlich auf den Kursverlauf der Aktie – die Konsequenz. Wir rechnen mit einem Abzinsungssatz von 12,65 %.

Die Annahmen über Spitzenumsätze (Therapiekosten und Patientenzahl) der Präparate und über die Geschwindigkeit, mit der diese erreicht werden können (eine Frage der Wirksamkeit des Präparats sowie der Preis- und Konkurrenzanalyse), ferner die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit der Zulassung des Präpara-

tes sind die wirkungsvollsten Parameter der Wertermittlung.

Daher fußt die **vorliegende Analyse** auf diesen Grundsätzen. Sie **arbeitet nicht nach den Standardannahmen** über Ausfallrisiken und Markterfolg, sondern passt diese an das jeweilige Medikamentenprogramm an.

5.1. Hauptwerttreiber 4SC-101 und 4SC-201

Der Unternehmenswert bei 4SC wird ganz klar von den klinischen Projekten bestimmt. In der untenstehenden Übersicht haben wir den **Wert der aktuellen Entwicklungspipeline mit dem risikoadjustierten Abzinsungsfaktor** von 9,62 % (+ unternehmensindividueller Aufschlag von 3,0 %) auf den Gegenwert heruntergebrochen.

Über 6 Mio. Menschen leiden an unterschiedlich schweren Formen der rheumatoiden Arthritis (RA); alleine die Ausgaben für Medikamente belaufen sich gegenwärtig auf weltweit (ohne Biologicals) über **EUR 6-7 Mrd. p. a., ohne dass eine Heilungschance in Sicht ist.** Von den ca. 4 Mio. Patienten in der Triade (USA, EU und Japan) werden rund 61 % behandelt. In Europa sind rund 2 Millionen Menschen von RA betroffen. Jedes Jahr kommen ca. 1,5 % neue Patienten dazu. **Für die Standardtherapie sind aktuell – je nach Land – zwischen USD 1.500,- und USD 4.500 pro Patient und Jahr zu bezahlen,** für die sehr effizienten Biologicals (TNF-a-Inhibitoren wie Embrel, Humira oder Remicade), die bei Therapieversagen zum Einsatz kommen, müssen bis zu sechsmal höhere Erstattungen gezahlt werden!

Das Zielmolekül – das **DHODH-(Dihydroorotat-Dehydrogenase-)Enzym** – ist gut beschrieben und sein Mechanismus **wohlbekannt**, und seine Targetierung hat in den zurückliegenden klinischen Studien Wirksamkeit und günstige Nebenwirkungsprofil nachgewiesen.

Das von 4SC-101 targetierte DHODH-Enzym ist ein Baustein für die Zellvermehrung der wichtigen T-Zellen, die eine zentrale Rolle bei RA spielen, wenn diese T-Zellen eine autoaggressive Reaktion gegen die Gelenkinnenhaut zeigen und damit den Zerstörungsprozess der Gelenke mitverantworten, ohne dass man genau wüsste, warum sich das Immunsystem gegen den eigenen Körper wendet.

Seit Ende der 90er Jahre ist der DHODH-Hemmer „Arava“ (Leflunomid) von *Sanofi-Aventis* gegen RA im Einsatz. Arava hat sich – neben der „**Standardmedikation**“ bei den milden bis mittelschweren Indikationen der RA, dem (**generischen**) **Methotrexat (MTX)** – als wirkungsvolles Basismedikament (Medikamentenklasse der sogenannten DMARDS) etabliert und erreichte bereits 2004 einen Umsatz von etwa EUR 228 Mio. Seine gute antirheumatische Wirksamkeit geht **aber leider** mit einer Reihe von **massiven Nebenwirkungen** (z. B. Diarrhö, Blutbildungsstörung) und einer **unsicheren Bioverfügbarkeit** der Tablettenform (Wirkungsstart nach 4-6 Wochen, bei MTX sogar 6-8 Wochen) einher, die für eine hohe Rate (über 25 %) von **Therapieabbrüchen** verantwortlich ist, also Langzeitanwendungen für die Chroniker sehr erschwert, ja teils unmöglich macht. Hinzu kommen schwere **Leberschädigungen**, die die FDA und die EMEA dazu veranlasst hatten, für Avara Warnmitteilungen auszusprechen, und die eine (therapeutisch sinnvolle) Kombi-Therapie mit dem ebenfalls lebertoxischen MTX verhindern/einschränken.

Genau an diesem Punkt setzt das Prüf-, Zulassungs- und Marketingkonzept von 4SC-101 an. Das (Neben-)Wirkprofil (weniger Probleme im Magen-Darm-Trakt etc.) ist für eine Langzeitanwendung gut geeignet, denn die pharmakokinetischen Eigenschaften (Halbwertszeit von 4SC-101 ist deutlich kürzer als die von Arava) sind in der Anwendung deutlich vorteilhaft. Eine **Dosierung** (Zielsetzung: 1 x täglich als Tablette) ist also **leichter anzupassen**, was bei dem schwankenden Krankheitsverlauf einen weiteren großen Vorteil darstellt (gegenwärtig werden in solchen Fällen Cortison-Präparate für kurze Zeit verschrieben). **Eine Kombination mit MTX, die 4SC-101 statt Arava einsetzt,** würde – wenn deutlich sicherer als in der Kombination mit Arava – **sicherlich auf eine hohe Nachfrage treffen.**

4SC-101 (RA) dominierte mit über EUR 234 Mio. das Bild, denn das DHODH-Projekt ist vergleichsweise weit fortgeschritten. Wir rechnen im momentanen Entwicklungsstadium (vor der laufenden

Verträglichkeitsbestimmung!) mit einer **sehr konservativen Erfolgswahrscheinlichkeit von 33 %**. Nach Start der Phase II könnte der Wert auf über EUR 260 Mio. klettern.

Projektwerte (Risiko-adjustierte DCF-Werte)

(in Mio. EUR)	2008	2006	Veränderung
4SC-101 (RA) - Kommerzialisierung: 2010e	234,3	295,2	-21 %
4SC-101 (IBD) - Kommerzialisierung: 2010e	35,5	0,0	-
4SC-201 (sol.Tumoren) - Kommerzialisierung: 2012e	37,8	0,0	-
Summe, gesamt	307,6	295,2	+ 4 %

- WACC: 9,65 % plus unternehmensspezifische Risiko-Aufschlag: 3,0% - Abzinssatz, total: 12,65%
- 4SC-101 (RA) aktuell in der Tox-Untersuchung, deshalb aktuell Projektwahrscheinlichkeit nur 33% (2.Q.09e: 55%?) - Produktlaunch 2012 erwartet
- 4SC-101 (IBD) aktuell in Vorbereitung einer exploratorischen Phase II, deshalb aktuell Projektwahrscheinlichkeit nur 5% - Produktlaunch 2011 erwartet

Der **gleiche Wirkstoff (4SC-101)** für den Einsatz **gegen entzündliche Darmerkrankungen (IBD)** steht **vor dem Start einer ersten exploratorischen Studie**. Wir berücksichtigen deshalb diese in den nächsten Monaten wohl startenden klinischen Phase-II-Untersuchungen recht vorsichtig mit einer Eintrittswahrscheinlichkeit von 5 %. Sie würden einen Royalty-Rückfluss von in der Spitze rund EUR 22,5 Mio./Jahr erwarten lassen, der abgezinste Gegenwartswert der **ab 2011 erwarteten Vermarktung wäre auf EUR 35,5 Mio. zu taxieren**.

Mit rund EUR 25 Mio. **aktuellem Wert kommt das Krebs-Programm 4SC-201 dazu**; mit dem Beginn neuer klinischer Testreihen wäre u. E. eine Verdopplung des Programmwertes verbunden.

Die **übrigen Projekte** sind aktuell noch in früheren Phasen und werden deshalb aus Vorsichtsgründen von uns in der Wertermittlung **nicht berücksichtigt**.

In Summe stehen heute also risikoadjustierte Programmbewertungen (+ Liquidität und Eigenmittel, also EUR 10,70/Aktie) von ca. EUR 360 Mio. einer Börsenbewertung von knapp EUR 100 Mio. gegenüber. Das **entspricht der gut 3-fachen aktuellen Börsenbewertung** des gesamten Unternehmens, mit allen Projekten! Es lässt also erahnen, wie stark sich die Bewertung ändern könnte, wenn insbesondere 4SC-101 (RA) Mitte 2010 schließlich den avisierten Kommerzialisierungserfolg zeigen würde. Nach der initialen Vertragsunterzeichnungszahlung an 4SC wären dann je nach zeitlicher und geografischer Gestaltung des Lizenzvertrages ab 2011 Umsatzbeteiligungen von ca. 8-12 % fällig. Mit gleichen Royalty-Raten rechnen wir für 4SC-101 (IBD) und 4SC-201 (solide Tumore).

6. Nycomed-Krebs-Portfolio bringt acht neue Projekte

Mit dem preiswerten Zukauf der **acht Nycomed-Programme** verstärkt die 4SC AG ihre F&E-Pipeline um **acht Onkologieprojekte in unterschiedlichen Entwicklungsstadien**, die **durchweg in einer Vielzahl von soliden Tumorerkrankungen** ihren Einsatz finden könnten. Drei Programme sind bereits in die Entwicklungspipeline aufgenommen und so weit fortgeschritten, dass klinische Tests kurz bevorstehen oder sogar bereits durchgeführt werden (4SC-201). Die **Zahl der fortgeschrittenen Entwicklungsprogramme** konnte somit **von fünf auf acht** erweitert werden. Die momentan bedeutenden und von uns bewerteten Werttreiber sind die drei klinischen Programme 4SC-101 (RA), 4SC-101 (IBD) und 4SC-201 (solide Tumore).

de Tumoren). Die drei klinischen Projekte könnten auf 12-Monats-Sicht um vier weitere klinische Programme ergänzt werden.

Aktuelle Produkt-Pipeline

	Indikation	Entwicklung	Prä-klinisch	Phase I	Phase II	Phase III	
Enzündung	Rheumatoide Arthritis (RA)	4SC-101 (DHODH)					
	IBD	4SC-101 (DHODH)					
	IBD/RA	4SC-102 (Immunmodul.)					
	Virus-Infektionen	4SC-301 (NFkB)					
Onkologie	Onkologie	4SC-201 (HDAC)					
	Onkologie	4SC-206 (Proteasome)*			*lizenziert an ViroLogik für antivirale Anwendungen		
	Onkologie	4SC-203 (Multi Kinase Inhibitor)					
	Solide Tumore	4SC-202 (HDAC)					
	Solide Tumore	4SC-205 (Eg5-kinesin)					

6.1. Neuer präklinischer Nachschub – Wirkstoff-Schwerpunkt „HDAC“

Darüber hinaus hat man sich entschlossen, aus dem Portfolio der übernommenen Onkologie-Projekte neben einem weiteren HDAC-Programm noch weitere onkologische ehemalige Nycomed-Forschungsprojekte in Richtung klinischer Testreihe zu entwickeln. Dazu gehören neben 4SC-205, einem Inhibitor eines Kinesin-Spindel-Proteins, sowie einem recht weit vorangetriebenen Zellzyklusblocker („CCB“) der Kinase-Inhibitor „PLKI“, der sich in der Lead-Optimierung befindet. Noch in früheren Untersuchungen steht dagegen das Projekt „TLR7“.

Das aktuelle Forschungs-Portfolio wird ergänzt um eine Reihe von Substanzen für den Einsatz gegen Autoimmun-Erkrankungen; aber auch virologische Forschungs-Fragestellungen werden teils in der Lead-Phase untersucht und können schon bald dem biochemischen Screening unterzogen werden, um dann gegebenenfalls verpartnert zu werden. Uns erscheint es realistisch, dass aus diesem Fundus mindestens zwei Forschungsprojekte pro Jahr an die Schwelle der klinischen Prüfung vorangetrieben werden können. Damit werden die sich abzeichnenden Indikationserweiterungen der reiferen klinischen Testkandidaten ergänzt und ausreichend Projekte für das angestrebte Unternehmenswachstum nachgeführt.

6.2. Klinische Entwicklung mit mehr onkologischer Perspektive

Bereits in der fortgeschrittenen, sprich klinischen Erprobung befindet sich der selektive Tumorzellen-Inhibitor 4SC-201, ein oral verfügbarer niedermolekularer Wirkstoff der HDAC-Klasse, dessen klinische Testphase I gerade abgeschlossen wird. Jüngst wurden im Rahmen zweier Konferenzen erste klinische Daten dieser Verträglichkeitsstudien dem Fachpublikum vorgestellt. Neben der europäischen Onkologie-Konferenz in Genf war das Treffen unter dem Titel „HDAC Inhibitors“ in Boston besonders wichtig. Hohes Interesse vonseiten großer Wettbewerber wie Merck & Co. oder Novartis an dieser Wirkstoffklasse wurde

genauso registriert wie die unverändert günstige Wettbewerbs-Position der eigenen Substanz aus der Klasse der Inhibitoren von Histon-Deacetylasen (HDAC).

Histone stellen den Proteinanteil des Chromatins dar. Mittels Acetylierung und Deacetylierung der Histone wird die Transkription der DNA reguliert. Eine Hemmung der Histon-Deacetylase hat eine Hyperacetylierung der Histone zur Folge. Dies kann u. a. zu einem kontrollierten Zelltod (Apoptose) der Krebszellen führen.

4SC-201 unterscheidet sich nach Angaben von 4SC zu anderen HDAC-Inhibitoren durch eine **verbesserte orale Bioverfügbarkeit** sowie ein daraus resultierendes optimiertes pharmakologisches Verhalten, was prinzipiell ein **erweitertes therapeutisches Fenster zulässt**, darauf zumindest lassen auch die **Erkenntnisse aus zahlreichen Tiermodellen** an soliden und hämatologischen Tumoren schließen, die von Altana und Nycomed bereits erfolgreich durchgeführt wurden.

Merck & Co. hat seine niedermolekulare HDAC-Substanz Vorinostat unter dem Handelsnamen Zolinza® **seit 2006** zur Behandlung des cutanen T-Zelllymphoms in den USA **zugelassen**. Weitere **aktuelle klinische Studien** betreffen die Wirkung von Zolinza® z. B. in Kombination mit Standard-Chemotherapien bei Lungenkrebs und anderen Krebsarten sowie in **Kombinationstherapien** z. B. mit Velcade® (Millenium) beim multiplen Myelom. Auch Novartis arbeitet in klinischen Studien mit einem eigenen HDAC-Inhibitor, speziell auch in Lymphomen.

Bei einem weiteren **oral verfügbaren HDAC-Inhibitor (4SC-202)** werden gegenwärtig alle notwendigen **präklinischen Entwicklungsschritte finalisiert**, die für die Beantragung einer klinischen Studie in Krebspatienten Voraussetzung sind. Die charakteristischen Eigenschaften von 4SC-202 erlauben eine klinische Entwicklung insbesondere für die Behandlung von Krebserkrankungen, die auf schnell proliferierenden Tumorzellen basieren. 4SC-202 ist im Gegensatz zu 4SC-201 ein **selektiver Inhibitor von HDAC-Enzymen der Klasse I**, der zusätzlich eine speziell zellteilungshemmende (antimitotische) Wirkung aufweist.

Ebenfalls in den abschließenden präklinischen Studien befindet sich **4SC-205**, ein oral verfügbarer EG5-Kinesin-Inhibitor aus dem Nycomed-Portfolio. Das durch **Vincaalkaloide und Taxane bereits klinisch validierte antimitotische Wirkprinzip und die orale Verfügbarkeit von 4SC-205** versprechen ein **hohes Potenzial** für eine breite Anwendung gegen solide und hämatologische Tumore.

7. 4SC-101 größter Werttreiber im Entwicklungsportfolio

Projekte - Ausblick 2009

Newsflow der antiinflammatorischen Pipeline	Fortschritt der onkologischen Pipeline
4SC-101 (RA) Toxikologische Untersuchungen seit 3. Q. 2008	4SC-201 (sol Tumoren) Untersuchung verschied. Indikationen 1-12.2009
Ergebnisse Tox 4SC-101 (RA) Ende 1. Hj.2009	4SC-201 Start Phase I in erster Indikation im 2. Hj. 2009
Start der Phase II Kombi Studie mit MTX in > 100 RA-Patienten 3.Q.2009	4SC-202 (HDAC) Produktion GLP-Material ab 4.Q.2008
4SC-101 (IBD) Phase IIa in > 20 Patienten startet 1. Q. 2009	4SC-202 (HDAC) CTA Einreichung Ende 2009

7.1. 4SC-101 – zweigleisiges Vorgehen

Die Leitsubstanz **4SC-101 (früher SC12267)** ist **unverändert der aktuell größte Werttreiber im Portfolio der Wirkstoffkandidaten**. Das Management verfolgt nach wie vor eine **zweigleisige Strategie**, sowohl was die **Indikationsgebiete** als auch was die **Vermarktungsstrategie des RA-Wirkstoffs** angeht.

Die **Vorbereitungen für eine klinische Phase-II-Studie als Kombinationsmedikation** mit dem Standardmedikament Methotrexat (MTX) bei rheumatoider Arthritis (RA) werden vorangetrieben. Gleichzeitig steht

eine **kleine exploratorische Open-Label-Phase-IIa-Studie** für den Einsatz gegen chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (z. B. Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa) in den Startlöchern.

7.2. 4SC-101 – exploratorische Phase II bei Morbus Crohn

In den letzten Monaten hat man in Martinsried den etablierten GMP-tauglichen Prozess für die Herstellung klinischen Materials von 4SC-101 genutzt und die Produktion beauftragt. Auch die **formalen toxikologischen Untersuchungen sind abgeschlossen**, die insbesondere ein gutes therapeutisches Fenster für Langzeiteinsätze erwarten lassen. Das entsprechende Studiendesign ist nun definiert und der Prozess zur Auswahl geeigneter Studienzentren ist nach unserem Eindruck fast abgeschlossen. Das heißt, zum Jahreswechsel 2008/09 wäre der **Start einer kleinen nicht verblindeten und exploratorischen Studie unter Patienten mit Morbus Crohn möglich**.

Gut 20 Patienten in mehreren deutschen Kliniken, die z. B. eine Kortisonbehandlung zur Stabilisierung ihrer Erkrankung benötigen, so ein mögliches Studien-Design, könnten substitutiv das DHODH-Enzym in Kapselform verabreicht bekommen. In einer maximal drei Monate anhaltenden Behandlung wäre **das Ziel, die Steroid-Gabe zu reduzieren**, ohne dass es beim Patienten zu einem Krankheitsfortschritt, d. h. einem Entzündungsschub, kommt.

Die **Patientenrekrutierung wird u. E. rund sechs Monate beanspruchen**; kein zu kurzer Zeitraum, wie die Erfahrungen bei einer ähnlichen Studie von Sanofi-Aventis vor Jahren zeigte. Viele Patienten brachen damals vorzeitig ab, wohl auch aufgrund der starken Nebenwirkungen von Arava, die von ihnen nicht toleriert wurden. Bekanntermaßen hat **4SC-101 eine weit günstigere Verträglichkeit**, mit ähnlich **hohen Abbrecher-Raten ist also nicht zu rechnen**. Gleichwohl, um robuste Daten zu erhalten, scheint eine besonders sorgfältige Auswahl und Begleitung des Patientenkollektivs eine gute Investition zu sein. Nach gut 12 Monaten könnte man nach unseren Überlegungen die Datenauswertung abgeschlossen haben.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa sind bislang nicht heilbare Erkrankungen mit Symptomen wie Unterleibsschmerzen oder Darmblutungen. An diesen Erkrankungen **leiden gut vier Millionen Menschen weltweit**, allen voran in den westlichen Industriestaaten. Die derzeitigen Behandlungsoptionen beschränken sich weitestgehend auf den Einsatz von Medikamenten aus der Krebstherapie und Kortison sowie auf chirurgische Eingriffe. Insbesondere der verbreitete Einsatz von Kortison führt bei der Langfristtherapie zu teils dramatischen Nebenwirkungen; ein ergänzender oder gar ersetzender Wirkstoff wird seit Jahren gesucht.

7.3. 4SC-101 – Phase II (Kombinationstherapie mit MTX gegen RA) in der Vorbereitung

Die zahlreichen und andauernden Gespräche mit der biopharmazeutischen Industrie zwecks Auslizenzierung des DHODH-Wirkstoffs haben das Management darin bestärkt, die **Kombinations-Medikation** mit dem Inhibitor des *DHODH-Enzyms (Dihydroorotat-Dehydrogenase)* voranzutreiben. Etwa **100 – 150 Patienten** sollen **ab Jahresmitte 2009** in Kombination mit der Standardtherapie Methotrexat (MTX und/oder Sulfasalazin) in einer Phase-II-Multi-Center-Studie mit dem DHODH-Wirkstoff gegen RA behandelt werden. Nach zusätzlichen toxikologischen Voruntersuchungen ist ein schnelles Rekrutieren von Patienten möglich. Die **Auswertung der verblindeten Phase-II-Daten könnte u. E. also zu Beginn des 2. HJ. 2010 erfolgen**.

Von der höheren Akzeptanz des Wirkstoff-Cocktails ist nicht nur bei den Tests, sondern auch bei der angestrebten Vermarktung auszugehen, so dass die wirtschaftlichen Perspektiven nicht darunter leiden, ganz im Gegenteil. **Potenzielle Entwicklungspartner präferieren diese Vermarktungsvariante offensichtlich**.

Zielt man nun als Kombinations-Therapeutikum (verglichen mit den teuren biologischen Wirkstoffen relativ

4SC AG

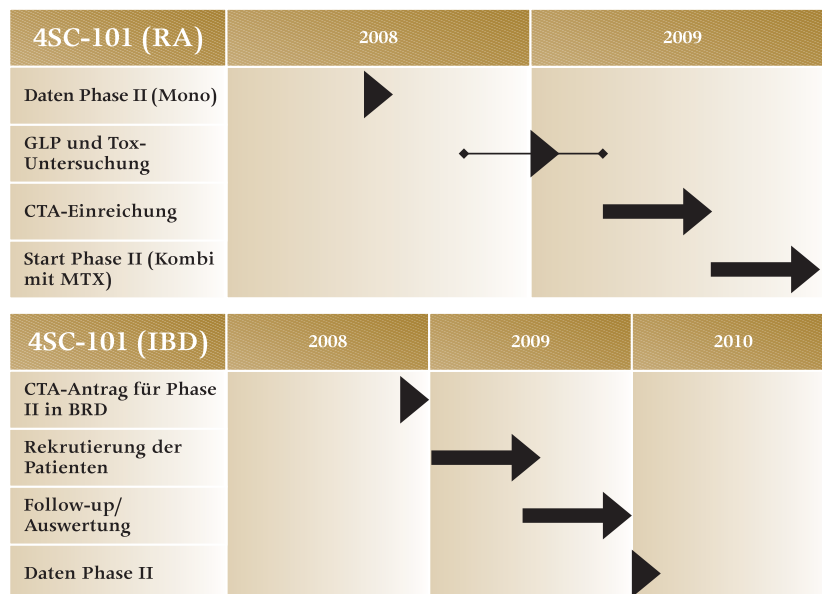
preiswert und in Tablettenform) gegen RA auf den sehr großen Absatzmarkt, ist auch die hohe Hürde der nachzuweisenden höheren **Wirksamkeit gegenüber der bestehenden Behandlungsmöglichkeit** mit **Sanofis Arava** nicht mehr von herausragender Bedeutung, vielmehr wird bei gleicher Wirksamkeit dem deutlich günstigeren Neben- und Wechselwirkungsprofil von 4SC-101 im Zulassungsantrag entscheidende Bedeutung zukommen.

Ähnliche Wege geht auch die Konkurrenz, wie **Rigels R 788-RA**, das im 2. Quartal 2008 die **Phase IIa** starten konnte. Erst kürzlich hatte das Unternehmen aber über einige – auch dosisabhängige – **unerwünschte cardiovasculäre Ereignisse** zu berichten, was die Aktie sofort mit einem gut 30%igen Kurs-taucher beantwortete! Die Bewertung ist inzwischen auf nur noch EUR 251 Mio. gefallen.

Es zeigt sich erneut: Der **Einsatz in einer Kombitherapie** macht vorbereitende, vertiefende **Prüfungen** erforderlich, die die **Wechselwirkungen** mit dem Basismedikament MTX, perspektivisch aber auch mit Arava oder mit Schmerz- und Entzündungshemmern wie den COX-2-Hemmern zum Gegenstand haben. Eine **sehr wichtige Hürde**, die es noch zu nehmen gilt, was u. E. bei sorgfältigem Vorgehen noch rund sechs Monate in Anspruch nehmen wird! Können die Unterlagen zügig eingereicht und u. a. von den deutschen Aufsichtsbehörden schnell bearbeitet werden, stünde einer klinischen Wirksamkeitsstudie nichts im Wege. Nach zügiger Rekrutierung über mehrere Zentren könnte z. B. eine **zweiarmige verblindete Studie die Kombinationsgabe des DHODH-Wirkstoffs mit MTX gegen MTX-Gabe plus Placebo evaluieren**, mit dem Ziel, eine Verbesserung in der Kombinationstherapie zu erreichen.

In welchem Maße die Prüfung von 4SC-101 über mehrere Aufdosierungsschritte in dieser Studie nötig sein wird – **was mehr Zeit beansprucht** –, werden die **laufenden Tox-Untersuchungen bestimmen** müssen.

Ausblick: 4SC-101 in den Indikationen RA und IBD



8. Programme an der Schwelle zur klinischen Prüfung

8.1. 4SC-102 – in präklinischer Entwicklung

4SC-102 gehört zu einer ganz neuen von der 4SC AG identifizierten Wirkstoffklasse. Der Immun-Modulator 4SC-102 (früher SC71492) befindet sich mit der Indikation chronisch entzündliche Darmerkrankungen (ähnliches Einsatzfeld wie 4SC-101 (IBD)) in der präklinischen Entwicklungsphase.

8.2. 4SC-201 – nicht Enzymklassen-selektiver HDAC-Inhibitor gegen Krebs – erste klinische Daten publiziert

Die Substanz wird derzeit in einer klinischen Phase-I-Studie an Krebspatienten auf Sicherheit und Verträglichkeit getestet. Im Oktober dieses Jahres konnten bereits erste Daten aus der aktuell laufenden klinischen Phase-I-Studie veröffentlicht werden. Zuvor wurde der Zellzyklus-Inhibitor bereits von Altana und Nycomed erfolgreich in zahlreichen Tiermodellen an soliden und hämatologischen Tumoren profiliert. Er zeigte nicht nur ein sehr gutes Sicherheitsprofil (keine kardiologischen Auffälligkeiten), sondern auch eine hochwirksame antitumorale Aktivität. 4SC-201 unterscheidet sich nach Angaben von 4SC zu anderen HDAC-Inhibitoren durch eine verbesserte orale Bioverfügbarkeit, ein deutlich optimiertes pharmakologisches Verhalten und ein damit einhergehendes erweitertes therapeutisches Fenster. Erste vorliegende Studienergebnisse belegen, dass 4SC-201 sicher anwendbar und gut verträglich ist sowie darüber hinaus ein besonders vorteilhaftes pharmakologisches Profil vorweist. Im fortgeschrittenen Verlauf dieser Studie (d. h. bei einmal täglicher oraler Gabe von 600 mg bzw. 800 mg) konnte bei mehreren Patienten mit verschiedenen Tumorarten eine Stabilisierung ihrer Krebserkrankung beobachtet werden. In diesen Fällen wurde durch eine optionale, über die Hauptbehandlungsphase der Studie hinausgehende Weiterbehandlung mit 4SC-201 bisher eine Gesamttherapiedauer von bereits bis zu sechs Monaten erreicht.

Man ist also recht zuversichtlich! Die Produktion weiterer klinischer Materialien wird augenblicklich vorbereitet. Nach Auswertung der klinischen Daten könnten sich u. E. etwa zur Jahresmitte 2009 erste Phase-II-Studien anschließen, um Wirksamkeitsdaten z. B. in Standardtherapie-refraktären Patienten in verschiedenen Indikationen unverblindeter Art und Weise zu erheben. Aus ethischen Gründen verbieten sich in diesem Setup kontrollierte Studien mit reinem Placebo-Einsatz.

Belastbare Ergebnisse könnten u. E. zur Jahresmitte 2010 vorliegen und in das Design einer ganzen Reihe von Phase-IIa-Studien in unterschiedlichen Indikationen münden.

8.3. 4SC-202 selektiver HDAC-Inhibitor

Bei einem weiteren oral verfügbaren HDAC-Inhibitor (4SC-202) werden gegenwärtig alle notwendigen präklinischen Entwicklungsschritte finalisiert, die für die Beantragung einer klinischen Studie in Krebspatienten Voraussetzung sind. 4SC-202 ist im Gegensatz zu 4SC-201 ein selektiver Inhibitor von HDAC-Enzymen der Klasse I, der zusätzlich eine speziell zellteilungshemmende (antimitotische) Wirkung aufweist. Wir rechnen nicht vor Ende 2009 mit einem Antrag auf klinische Prüfung der Substanz. Die charakteristischen (antimitotischen) Eigenschaften von 4SC-202 erlauben eine klinische Entwicklung insbesondere für die Behandlung von soliden Krebserkrankungen, die auf schnell proliferierenden Tumorzellen basieren.

8.4. 4SC-203 – Multikinase-Inhibitor gegen Blutkrebs

4SC-203 ist vorgesehen zur Behandlung von akuter myeloischer Leukämie (AML) und stammt aus der eigenen Forschungspipeline. AML ist eine besonders aggressive Form von Blutkrebs, die vor allem bei Menschen im Alter von über 60 auftritt. Bislang verfügbare Therapien entfalten zwar anfangs ihre Wirkung, allerdings steigt mit der Zeit die Rückfallquote.

Das erste Design für eine klinische Phase-I-Studie in der Indikation AML liegt vor, die formalen toxikologischen Untersuchungen in Modellorganismen laufen gemeinsam mit CROs und die Ergebnisse werden gegenwärtig qualifiziert. Simultan ist ein Expertennetzwerk aus führenden klinischen Onkologen im Aufbau, das wichtige Unterstützung bezüglich der Durchführung dieser klinischen Tests geben soll.

Die Substanz wirkt auf ein zentrales Wachstumssignal der Tumorzelle und zeigt eine hohe Selektivität,

greift also gleichzeitig mehrere für das Krebszellenwachstum essenzielle Zellsignalmoleküle (RTKs) an und kann so gezielt gestörte Funktionsabläufe in der Krebszelle bekämpfen. Mit der Substanz 4SC-203 (früher SC71710) könnte man u. E. noch im fortgeschrittenen 1. Halbjahr 2009 mit der Einreichung eines Studien-dossiers die Schwelle zu ersten klinischen Tests erreichen.

8.5. 4SC-205 – Eg5-Kinesin-Inhibitor in der entscheidenden toxikologischen Prüfung

Ebenfalls in den abschließenden präklinischen Studien befindet sich 4SC-205, ein oral verfügbarer EG5-Kinesin-Inhibitor, der aus dem Nycomed-Portfolio stammt. Das durch Vincaalkaloide und Taxane bereits klinisch validierte antimitotische Wirkprinzip und die orale Verfügbarkeit von 4SC-205 versprechen ein hohes Potenzial für eine breite Anwendung gegen solide und hämatologische Tumore. Mechanistisch wirkt das Präparat inhibitorisch auf den mitotischen Spindelapparat, der bei der Zellteilung für die korrekte Verteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen verantwortlich ist, wodurch deren Zellteilung verhindert wird. Allerdings zielt 4SC-205 mechanistisch spezifisch auf ein anderes Zielmolekül als die bisher in der klinischen Praxis eingesetzten Taxane ab. **Dieses Zielmolekül (Eg5) ist ausschließlich in sich teilenden Zellen detektierbar.** Hierdurch kann erwartet werden, dass auch nur solche sich aktiv teilenden Zellen (d. h. Tumorzellen) durch diesen Wirkstoff getroffen werden und die für Taxane typischen Nebenwirkungen in anderen Zelltypen nicht auftreten werden. Die Analyse der möglichen bei einer Behandlung mit 4SC-205 auftretenden Toxizitäten gilt es in den nächsten Monaten in Tiermodellen zu evaluieren, wovon der weitere Projektfortschritt ganz entscheidend abhängen dürfte. Nachrichten darüber erwarten wir bis zur Jahresmitte 2009.

8.6. 4SC-206 (SC68896) – Vorbereitungen laufen

Der Proteasom-Hemmstoff stammt aus den hauseigenen Forschungsaktivitäten und hat zuletzt in präklinischen Tests gezeigt, dass er gegen bösartige Gehirntumore (Glioblastome) wirkt – ein Krankheitsbild mit ausgeprägt hohem medizinischen Bedarf. Der Protein-Abbauweg über das Proteasom scheint bei der Tumorentwicklung eine zentrale Rolle zu spielen, was auch die laufenden Entwicklungen bei *Millennium Pharmaceuticals* mit deren Medikament Velcade® zeigen.

Könnten bei 4SC-206 die Formulierungsarbeiten und die Festlegung der Herstellungsprozesse der flüssigen Form im zweiten Halbjahr 2008 abgeschlossen werden, würden sich die Untersuchung der Toxikologie und weiterführende Funktionsstudien anschließen sowie in Folge die Komplettierung der Studienunterlagen. Diese Arbeiten brauchen länger als ursprünglich gedacht; in der Priorisierung scheint uns das Projekt leicht zurückgefallen zu sein.

In Franken wird der gleiche Wirkstoff mit der Zielsetzung, den Virus an seiner Vermehrung zu hindern und gleichzeitig das menschliche Immunsystem vor einer Überreaktion zu schützen, weiterentwickelt.

ViroLogik GmbH zahlte im 2. Quartal 2008 bereits eine Vertragsabschlussgebühr von EUR 0,75 Mio. für den Erwerb einer weltweiten, exklusiven Lizenz für die Entwicklung, Herstellung und Vermarktung von 4SC-301 in der Indikation viraler Infektionen. Das Management von 4SC gibt die maximal möglichen zukünftigen Meilensteinzahlungen aus diesem Vertrag mit bis zu EUR 56,5 Mio. an, wenn man nach erfolgreicher klinischer Entwicklung bis zur Zulassung käme, gefolgt von einer prozentualen Umsatzbeteiligung (MIDAS-Steuer: 7-9% vom Umsatz).

Ferner wurde eine Option über den Erwerb von weiteren Substanzen aus zukünftigen Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten der 4SC AG im Bereich von zellulären Proteasen vereinbart.

8.7 4SC-301 – Virusinfektionen

Diese Substanz zielt auf die Behandlung von Virusinfektionen, insbesondere von akuten Influenzainfektionen und Hepatitis C. **Der medizinische Bedarf in diesen zwei Indikationen ist sehr groß.** Die alljährlich auftretenden Grippewellen können für Kleinkinder und ältere Menschen sogar tödlich enden. Von den hoch pathogenen Influenzaviren H5N1 waren bisher weltweit bereits einige hundert Menschen betroffen, davon knapp die Hälfte mit tödlichem Ausgang. Im Falle einer Pandemie könnten sich jedoch Millionen Menschen in kurzer Zeit mit diesem Virus anstecken. **Bekannte Grippemedikamente wie Tamiflu® von Roche verkürzen die Behandlungsdauer nur unwesentlich, zudem haben sich bereits resistente Viren gebildet.** 4SC-301 (SC75741) soll hier neue Behandlungsmöglichkeiten bieten, indem der sogenannte NFkB-Signalweg blockiert wird. **Damit soll der Virus an seiner Vermehrung gehindert und gleichzeitig das menschliche Immunsystem vor einer Überreaktion geschützt werden.**

Quellen:

- 4SC AG
- Bayer
- Merck & Co.
- Millenium Pharmaceuticals
- Novartis
- Nycomed
- Rigel Pharma
- MIDAS Research GmbH
- www.cortalconsors.de
- www.maxblue.de
- www.reuters.de

MIDAS Research Abo

Möchten Sie unsere Analysen auch direkt per E-Mail erhalten, registrieren Sie sich bitte auf unserer Website 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, 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-Diligence-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 4SC AG.

Diese Publikation ist im Auftrag der 4SC AG erstellt worden / ist im Rahmen eines zwischen der 4SC AG und der MIDAS Research GmbH bestehenden, kostenpflichtigen Research-Betreuungsvertrages entstanden. Die 4SC AG 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.

E-MAIL: info@midas-research.de INTERNET: www.midasresearch.de KONTAKT: Simone Drepper (verantwort.) +49 (0) 621 430 613 0

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



MIDAS  RESEARCH

www.midas-research.de