

EEN BITTERE PIL

De biotech-hype aan het Damrak is brandend ten onder gegaan, maar tegen de tijdgeest in blijven optimistische entrepreneurs hopen. Over de achtbaan van een sector waarin vrijwel iedereen verliest en slechts enkele vechters winnen. Binnenkort. Misschien.







Weet je wat het is? Ik heb ab-so-luut geen zin om eerst jaren stil te staan en te sappelen, ik wil gewoon rammen en knallen. En je ziet: dan kan het wél.' **Victor**

Schut was manager bij een investeringsfonds en startte in 2004 met twee vrienden Proteonic, dat een middel ontwikkelt om eiwitten sneller dan ooit te laten groeien. De afgelopen vier jaar ondervond hij op hardhandige wijze dat biotech een sector is voor ijzervreters. 'Het ontwikkelen van een product kost over het algemeen jaren. Daarvoor is veel geld nodig, maar zonder concreet product is dat heel moeilijk. Ik kom uit het informals-netwerk en zelfs met al mijn contacten is het razend ingewikkeld om een startfinanciering los te krijgen. Weet je wat ze zeggen? "Regel eerst maar eens een klant en dan stappen we in." Tegen die tijd genereert je bedrijf zelf inkomsten en dan hoef ik natuurlijk niet meer.'

Met tien man personeel en 'een paar vacatures' runt Schut een middelgrote biotech-starter. Om het bedrijf te financieren, moest hij zijn nek ver uitsteken. 'Ik heb uiteindelijk een grote banklening afgesloten via het Techno-partner-programma van de overheid.' Schut is hoofdelijk aansprakelijk voor het welvaren van Proteonic. 'Dat is het ondernemersrisico. We zijn met een aantal deals bezig en als het goed is, leveren die eind van het jaar geld op; anders moeten we toch weer een rondje langs investeerders doen. Ik loop nu een paar jaar rond en naarmate je verder komt en meer kleine deals sluit, wordt het risico en daarmee de drempel lager. Het zou dus moeten lukken, vooral omdat ik verwacht eind dit jaar geld te gaan verdienen. We richten ons niet alleen op eiwitproductie voor de medicijnmarkt, maar kunnen ook helpen bij de kweek van transgene planten en in de zeepindustrie, waar ze enzymen nodig hebben om waspoeder te laten werken. En wie kan ervoor zorgen dat ze die enzymen goedkoper produceren? Wij!' Schut is een van de weinige biotech-starters die binnen vijf jaar na inschrijving bij de Kamer van Koophandel de eerste serieuze inkomsten verwachten. Over het algemeen duurt het tien tot vijftien

jaar voordat een biotech-bedrijf geld oplevert. Dat is de tragiek van de betrokken ondernemers, zoals de voormalige Leidse hoogleraar **Domenico 'Dinko' Valerio** kan beamen. Hij verkeerde in 1993, toen hij IntroGene startte, in dezelfde positie als Schut nu. Het bedrijfje fuseerde, werd omgedoopt in Crucell en leverde Valerio bij de beursgang, pal voor de dotcom-crash, acht miljoen euro op. 'Je hebt een flinke tijd nodig om producten te ontwikkelen en te testen. Vervolgens komt er nog een periode waarin je de goedkeuring van lokale overheden moet aanvragen. Maar als het dan eindelijk lukt, is de markt enorm: vaak enige miljarden euro.'

Gevolg is wel dat investeerders in een extreem vroeg stadium en zonder een

erg klein, met name in Nederland.' Valerio stelt dat als je bedrijf de financiering en de ontwikkeltijd doorkomt, het grote oogsten kan beginnen. Hij kan het weten, als medeoprichter van het beursfonds Galápagos Genomics en oprichter van Aescap Ventures, een middelgroot venture-capitalfonds met honderd miljoen euro, dat in zeven biotech-bedrijfjes investeert. Toch kent zijn visie veel critici en de economische werkelijkheid van de beurs wijst eerder op hun gelijk dan het zijne. 2007 was een rampjaar (zie kader). En niet alleen voor Valerio's oude bedrijf Crucell, maar voor alle grote biotech-ondernemingen in Nederland.

Vlaggenschip

Hoe dat kwam? 'De kredietcrisis in de Verenigde Staten zorgde afgelopen jaar al voor een slechter beursklimaat', vertelt **Marcel Wijma**, senior-analist van SNS Securities. 'En biotechnologiebedrijven werden extra geraakt door hun hoge risicoprofiel. Veel van die bedrijven roepen al jaren dat het goed gaat, zonder dat je dat terugziet in de resultaten. Op een dag houdt het geduld van beleggers op; dat was duidelijk het geval.' De koersen van de grote biotech-fondsen kelderden. Amsterdam Molecular Therapeutics (AMT), een spin-

'Je moet ervan uitgaan dat een groot deel van de biotech-bedrijven nooit aan winst toekomt'

bewezen product geacht worden te investeren. En daar houden ze niet van. 'Een groot gedeelte van de venture capitalists begrijpt ook nog eens helemaal niéts van biotech', weet Schut. 'Dat maakt de keuze in risicokapitaal

WAT IS BIOTECH?

De Nederlandse biotech-sector bestaat uit een krappe honderd bedrijven die met experimenten van organisch (biologisch) materiaal producten proberen te maken. Dat zijn meestal medicijnen, waarmee het meeste geld te verdienen is. Volgens het klassieke businessmodel van een biotech-starter werkt een bedrijfje eerst enige tijd met geld van durfkapitalisten en overheidsfondsen als Technopartner aan een product. Zodra daar een werkend concept van bestaat, trekt het bedrijf meer geld aan door naar de beurs te gaan en/of samenwerkingen met multinationale farmaceutische bedrijven aan te gaan. De farmaceut houdt met cashinjecties het researchproces aan de gang en krijgt er mogelijk in de toekomst een nieuw medicijn voor, dat miljarden op kan leveren. Typisch voorbeeld is Galápagos. De researchprocessen zijn echter van lange duur, kostbaar en onzeker van uitkomst. Vandaar dat een kleine minderheid van de Nederlandse biotech-bedrijven zich richt op niet-medisch onderzoek, zoals transgene planten (denk aan bescherming van genetisch gemanipuleerde soja), biobrandstoffen en, in het geval van Proteonic, enzymen voor de wasmiddelenindustrie.

EN FORNIX?

Dinko Valerio verdiende acht miljoen euro aan de beursgang van Crucell, maar het enige aan Euronext genoteerde 'biotech-fonds' dat Quote 500-leden heeft opgeleverd, is Fornix. Als huisarts aan de Spaanse kust ontdekte Tjerk Visser (51) dat er meer geld te verdienen was in de marges van de internationale medicijnenhandel dan in de genezing van bejaarde badgasten. Met een startbedrag van veertigduizend gulden richtte hij begin jaren negentig de pillenhandel Fisher Farma op. Snel daarna werd broer Pieter (41) bij de zaak betrokken, die uitgekeken was op zijn baan als optiehandelaar. De grote slag voor de broers kwam bij de aankoop van het beurgenoteerde biotechnologiebedrijf Artu, waarvan vooral het anti-allergiemiddel Allogeen goed bleek voor daverende winsten. De afgelopen vijf jaar verkochten zij hun aandelenpakket voor 75 miljoen euro en nu bemoeien ze zich niet meer met het bedrijf, dat over 2006 12,4 miljoen euro nettowinst noteerde. Fornix heeft na de fusie met Artu zijn rudimentaire onderzoekspraktijken afgestoten en richt zich nu vooral op de handel in anti-allergieproducten. Als zodanig is het geen biotech-bedrijf meer.





out van het AMC-ziekenhuis, ging in juni naar de beurs en moest dat bekopen met de verdamping van een kwart van zijn waarde. Het drama dwong de eveneens hoofdstedelijke biotech-bedrijven Kiadis (kankermedicijnen) en Avantium (biobrandstof en farma) hun geplande beursgang uit te stellen.

Sectorgenoot BG Medicine (hartziekten en kankerbestrijding), opgericht door Nederlanders in de Verenigde Staten, richt zich liever eerst op een introductie in dat medicijnen minnende land in plaats van op het Damrak. Ook lichte paniek bij beursfonds Octoplus (verbetering van bestaande medicijnen), dat een extra emissie terugtrok vanwege het slechte beursklimaat. 'De pest met biotech is dat het allemaal bedrijven zijn die een bepaalde belofte inhouden, maar je weet nooit of ze die ook gaan inlossen', stelt Wijma. 'Het is niet voor niets dat ze naar de beurs willen: een lening bij de bank krijgen ze niet, omdat ze geen onderpand hebben. Ja, misschien een patent, maar daar kom je niet ver mee. Door hun hoge risicoprofiel zijn die bedrijven de eerste slachtoffers van een onzekere markt.'

De grootste catastrofe speelde zich af bij Pharming. Sinds begin deze eeuw een faillissement ternauwernood werd afgewend, concentreert dit bedrijf zich op een medicijn tegen HAE, een zeldzame ziekte die plotselinge zwellingen veroorzaakt van zacht weefsel in wangen, lippen, armen, benen of darmen. Op 14 december keurde het Europese certificeringcomité EMEA, dat protomedicijnen beoordeelt, Pharmings vlaggenschip Rhucin af. Het leidde

in enkele uren tot een halvering van de beurswaarde tot krap vierhonderd miljoen euro en luidt mogelijk alsnog de zwanenzang van het Leidse bedrijf in.

'Pharming kreeg geen goedkeuring omdat EMEA vond dat er te weinig testresultaten waren', verklaart Wijma. 'Nu moeten ze hun tests uitbreiden. Dat betekent vertraging en dus meer internationale concurrentie. Er zijn drie Europese bedrijven in dezelfde niche die hun producten eerder op de markt hebben.' Directeur **Rein Strijker** ervoer het nieuws als een koude douche: 'Tot november waren we heel optimistisch dat we positieve feedback zouden krijgen. Eerdere gesprekken waren positief en in onze eigen onderzoeken zijn geen negatieve effecten naar boven gekomen. Vandaar dat Pharming een heroverweging van het besluit heeft aangevraagd. In april komt daarvan de uitslag. Als die positief is, zijn we alsnog de eerste op de markt.' Het typeert de houding van biotech-bedrijven in Nederland: altijd blijven lachen, zelfs als je rochelend op je rug ligt.

Bestuursvoorzitter **Onno van de Stolpe** van Crucell-afgeleide Galápagos kent de medicijnpijn, maar verkeert in een luxepositie. 'In onze sector moet je jarenlang kunnen draaien zonder geld te verdienen, door een slim overnamebeleid, een succesvolle beursgang en door goede investeerders te binden. Dat is ons tot nu toe goed af gegaan.' Galápagos beheerst de spagaat om geld aan te trekken zonder een concreet product. Het bedrijf levert pas in 2010 zijn eerste reumamedicijn af, maar weet zich in de ontwikkelingsfase van zijn voortbestaan verzekerd door

samenwerking met farma-molochen Eli Lilly en Johnson & Johnson.

In november stortte J&J-dochter Janssen Pharmaceutica zeventien miljoen euro op de rekening van Galápagos en afhankelijk van de resultaten krijgt het jaarlijks maximaal 73 miljoen euro aan succesbetalingen. Partner J&J neemt

'Het enige wat wij met die internetbedrijven gemeen hebben, is dat wij ook geen winst maken'

in 2010 – na de zogeheten fase II klinische tests – voor zestig miljoen euro het medicijn over. Mocht het medicijn daarna in productie komen, en dat is maar de vraag, dan krijgt Galápagos 15 tot 25 procent van de omzet. Een deal die in potentie miljarden waard is. 'Zo kunnen we het onderzoek naar ons medicijn groot opzetten en het scheidt vertrouwen bij institutionele beleggers', montert Van de Stolpe. Dat kan niet verhullen dat het verlies van Galápagos over de eerste helft van 2007 16,7 miljoen euro was, tegen 6 miljoen over het hele voorgaande jaar.

Zeebel

In vergelijking met Crucell (beurswaarde 1,1 miljard euro, kaspositie 107 miljoen euro) zijn de andere beursbedrijven microscopisch klein, maar ook de onderneming van ceo **Ronald Brus** heeft het afgelopen jaar zware averij op de Euronext opgelopen. 'Niet helemaal terecht', vindt Wijma. 'Crucell was vroeger een typisch biotech-bedrijf met een extreem hoog risicoprofiel,

AMSTERDAM MOLECULAR THERAPEUTICS (AMT)

Werkt met genetherapie aan een aantal producten tegen zeldzame ziekten. Vlaggenschip is AMT-001, dat vetophoping in het bloed en daarmee vele hartinfacten moet voorkomen.

opgericht 1998

beursintroductie 20 juni 2007: € 10 per aandeel

waarde per aandeel nu € 7,10

beurswaarde € 104 miljoen

personeel 43

omzet 2006 € 52.000

verlies 2006 € 8,8 miljoen

eigen vermogen - € 1,7 miljoen

CRUCELL

Vlaggenschip: Per.C6, een kweek van menselijke cellen waarin vaccins en medicijnen worden gefabriceerd.

Maakt onder meer vaccins en antistoffen tegen griep, hepatitis A en B, tyfus, mazelen en het West-Nijl-virus.

opgericht 1993

beursintroductie 29 oktober 2000: € 18 per aandeel

waarde per aandeel nu € 10,10

beurswaarde € 1,1 miljard

personeel 1073

omzet 2006 € 131,6 miljoen

verlies 2006 € 87,3 miljoen

eigen vermogen € 497 miljoen

GALAPÁGOS GENOMICS

Zoekt eiwitten die verantwoordelijk zijn voor diverse ouderdomsziekten, zoals botontkalking, reuma en kraakbeenafbraak en ontwikkelt daar medicijnen voor.

opgericht 1999

beursintroductie 6 mei 2005: € 7,20 per aandeel

waarde per aandeel nu € 7

beurswaarde € 135,4 miljoen

personeel 460

omzet 2006 € 35,2 miljoen

verlies 2006 € 11,3 miljoen

eigen vermogen € 109,5 miljoen

maar sinds ze Berna hebben gekocht, is het een normalere business geworden. Ze hebben zelfs omzet; dat is al heel wat.' Berna is het honderd jaar oude Zwitserse biotech-bedrijf dat Brus begin 2006 inlijfde. Tot de overname maakte ook Crucell slechts één product: Per.C6, een kweek van menselijke cellen waarin medicijnen worden gefabriceerd. Het wordt geëxploiteerd via licenties.

De komst van Berna met zijn fabrieken veranderde Crucell in een ambitieuze vaccin- en medicijnmaker en de omzet veeleenvoudigde van 37,6 miljoen euro in 2005 naar 140,9 miljoen euro een jaar later. 'Het probleem met Crucell is dat het voor de aankoop van Berna een aantal producten aankondigde die er nog steeds niet zijn', schetst Wijma. 'Daarnaast wordt het van een beloftevol bedrijf een omzetgedreven bedrijf, een beetje zoals Fornix. Dat is een overgang die met name particuliere beleggers moeten maken en daar lijdt Crucell nu onder.' De beursgang in 2000 leverde 145 miljoen euro op en de aankoop van Berna werd tot verdriet van veel beleggers voornamelijk gefinancierd uit een nieuwe aandelenemissie. Daardoor bulkt de geldkist van Crucell wel nog altijd uit: handig in een wereld waarin je jaren achtereenvolgens verliezen moet incasieren.

Vanaf het moment dat Valerio zijn bedrijfje oprichtte, heeft Crucell nog nooit winst gemaakt. Wijma: 'Maar over 2007 rapporteerde het een positieve kasstroom van achttien miljoen euro. Dat hoeft niet automatisch tot nettowinst te leiden, maar het wekt de indruk dat Crucell de *cashburn* redelijk onder controle



heeft.' Ronald Brus wil pas na de presentatie van de jaarcijfers over 2007 met Quote praten (zie www.quotenet.nl/biotech), maar bij de aankoop van Berna onthulde hij in *NRC Handelsblad* al zijn ondernemersstijl: 'Het is typisch Nederlands om het riskant te vinden dat je veel investeert terwijl je niets verdient. In de VS zeggen ze: waarom hebben jullie maar tien miljoen geïnvesteerd terwijl je zoveel kasgeld hebt?' De vergelijking met de dotcom-zeepbel van de jaren negentig is dan ook niet aan hem besteed. 'Het enige wat wij met die internetbedrijven gemeen hebben, is dat wij ook geen winst maken, maar bij ons heeft dat een reden: we moeten eerst alle fasen van klinisch onderzoek door.'

Als je bedrijf de financiering en de ontwikkeltijd doorkomt, kan het grote oogsten beginnen

En wees gerust: Brus cum suis zijn daar ver mee, weet Wijma. 'Over een jaar of twee gaan de eerste Crucell-vaccins in productie. Dat is naar biotech-maatstaven heel dichtbij. Als je Crucell vergelijkt met Galápagos, dat weliswaar deals met zware partijen binnen heeft, maar pas na 2010 zijn eerste middel op de markt brengt, staat Crucell stukken dicht bij een gezond ondernemingsmodel.' De zenuwachtige sfeer op de beurs doet geen recht aan de biotech als geheel, vindt hij. 'Het is een sector met een lange adem. Dat is lastig, want beleggers hebben een korte horizon. Ze zien liever vandaag dan morgen rendement,

terwijl biotech-bedrijven jaren nodig hebben om een medicijn op de markt te brengen. Maar als je de situatie van met name Crucell afzet tegen twee jaar geleden, zie je dat het echt meters heeft gemaakt.'

Zenuwachtig

In weerwil van de droefenis aan het Damrak zien ingewijden wel degelijk bestaansrecht voor de biotech in Nederland. 'We moeten toch concurreren met China, India en andere goedkope productielanden in de wereld. En hoe doe je dat? Met kennis.' Dat poneert **Nol Hoevenaars**, in een vorig leven ceo van Eureko, moedermaatschappij van Achmea en Interpolis, tegenwoordig Crucell-commissaris. Aan de kennis in Nederland ligt het niet, meent hij. Wel aan de ondernemersgeest. 'Een biotech-bedrijf is per definitie risicovol en je hebt er goede ondernemers voor nodig die hun nek durven uit te steken. Dat is wat ingewikkelder in deze sector. En ach, die beurs is in zijn algemeenheid erg volatiel. Mensen worden gauw zenuwachtig. De grootste uitzwaaiers in moeilijke periodes zijn nu eenmaal risicovolle ondernemingen zoals in de biotech.'

Pieter van der Meer van Gilde Healthcare Partners mag de somberheid al net zo graag bagatelliseren. De investeringsmaatschappij pompte eind jaren negentig veel geld in de internetballon, en verloor. Maar de biotech-fondsen die zij daarna startte, hadden bepaald geen gebrek aan succes. 'Geen enkel bedrijf uit ons eerste fonds is failliet gegaan. Vier zijn naar de beurs, twee verkocht.'

OCTOPLUS

Ontwikkelt biotechnologieën die de toediening van medicijnen moet vergemakkelijken en moet zorgen dat ze minder bijwerkingen hebben en effectiever werken.

Vlaggenschip: Locteron, tegen chronische hepatitis C.

opgericht 1997

beursintroductie 4 oktober 2006: € 4,64 per aandeel

waarde per aandeel nu € 2,70

beurswaarde € 58 miljoen

personeel 139

omzet 2006 € 6,1 miljoen

verlies 2006 € 8,7 miljoen

eigen vermogen € 21,1 miljoen

PHARMING

Ontwikkelt medicijnen voor niet of moeilijk behandelbare ziekten. In betere tijden bekend door Herman, de eerste transgene stier ter wereld. Pharming probeert nu met het medicijn Rhucin reumapatiënten te genezen.

opgericht 1988

beursintroductie 18 juni 1999: € 9,70 per aandeel

waarde per aandeel nu € 0,96

beurswaarde € 361 miljoen

personeel 80

omzet 2006 € 147.000

verlies 2006 € 18,5 miljoen

eigen vermogen € 49,8 miljoen

ONCOMETHYLOME

Belgisch bedrijf, genoteerd in Amsterdam. Ontwikkelt moleculaire tests om verschillende vormen van kanker in een vroeg stadium op te sporen.

opgericht 2003

beursintroductie 27 juni 2006: € 7,50 per aandeel

waarde per aandeel nu € 9

beurswaarde € 111 miljoen

personeel 56

omzet 2006 € 2,8 miljoen

verlies 2006 € 74 miljoen

eigen vermogen € 32 miljoen



In oktober startte Van der Meer met Gilde Healthcare Partners II een fonds van 150 miljoen euro. Hij hoopt driemaal dat bedrag aan rendement op te halen. 'De biomedische kennis is hier goed ontwikkeld en er zijn meer ervaren internationale ondernemers dan vroeger doordat de sector volwassen is geworden. Wij zoeken ondernemende mensen achter producten en geen onderzoekers die een bijzondere technologie naar de markt willen brengen. Als je die vindt, heb je meer kans op gezonde bedrijven. En het aardige is: die vinden wij tegenwoordig, ook in Nederland.'

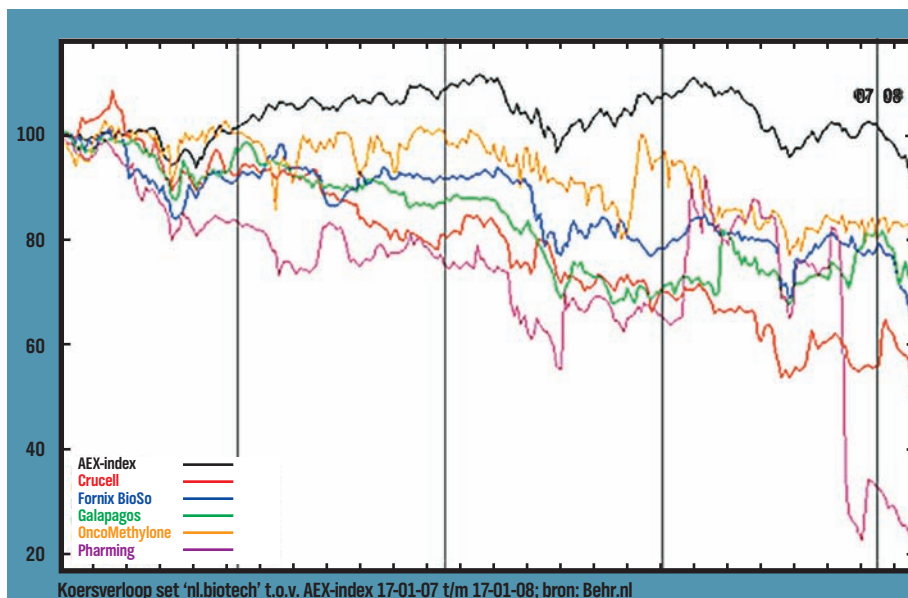
Ook voor Dinko Valerio was de rijke voorraad kennis in West-Europa reden om samen met compagnon **Michiel de Haan** de venture capitalist Aescap op te richten. Wat niet wegneemt dat de bron van kennis ook een hindernis kan zijn. 'De biomedische industrie zit hier nog steeds in een oude paradox: aan de ene kant is de technologische kennis buitengewoon goed ontwikkeld, aan de andere kant leidt die kennis tot weinig commerciële successen.' De Crucell-veteraan bedoelt dat wetenschappers zelden ondernemers met lef zijn. 'Dat willen wij veranderen. Wij weten namelijk wél hoe je een bedrijf opzet. En ik denk dat we er met onze kennis voor kunnen zorgen dat de researchtijden korter worden en dat we medicijnen sneller op de markt kunnen brengen.'

Dat een combinatie van nuchter ondernemerschap en slim financieren kan leiden tot succes, beseft ook Victor Schut van Proteonic. 'Volgens mij is het belangrijk je op verschillende markten te richten. Je moet je bedrijf niet als researchproject zien, maar als elke andere onderneming. Wij pakken het dus bedrijfsmatiger aan. We leveren een platform om eiwitten goedkoper te produceren. Dat kan in de farmacie waarde-

biotech-bedrijven. Wij proberen zo snel mogelijk klanten te krijgen, zodat Proteonic financieel gezond wordt. Intussen werken we verder aan de farma-markt en dan kun je op langere termijn een knaller maken. Als je het zo aanpakt, heb je als biotech-bedrijf in Nederland alle ruimte, ondanks de startmoeilijkheden.' En het lot van al die getormenteerde collega-bedrijven? 'Je moet ervan uitgaan dat een groot deel van de beursgenoteerde biotech-bedrijven nooit aan winst zal toekomen', voorziet Crucell-commissaris Hoevenaars. Niet dat het er slecht mee zal aflopen. 'Het ligt anders: op een gegeven moment zijn ze dankzij hun onderzoeken zo interessant dat ze worden opgekocht door de farma-multinationals. Dan heb je als aandeelhouder alsnog een mooie exit.' Analist Wijma is somber door die welhaast virtuele rekenen: 'Zolang beleggers geen vertrouwen hebben in de markt en de economie, besteden ze hun geld liever aan investeringen met minder risico dan de biotech. Maar ik heb ook goed nieuws voor 2008: dramatischer dan vorig jaar kan het niet worden.'

Het typeert biotech-bedrijven: altijd blijven lachen, zelfs als je rochelend op je rug ligt

vol zijn, maar daar zijn de toelatingsprocedures zo langdurig en stroperig, dat we ons ook richten op industriële eiwitten, zoals voor wasmiddelen, de voedingsindustrie en textielbewerking. Veel biotech-bedrijfjes gokken op de hoge marges in de farma-markt, maar als je je richt op de minder streng gereguleerde commodity-markt, maak je eerder winst. Ik kom zelf niet uit de wetenschap en dat is een groot verschil met andere



RAMPJAAR

Zoals gezegd was 2007 het annus horribilis voor de Nederlands biotech-fondsen, van alle beursgenoteerde sectoren presteerde de biotech veruit het slechtst. Een kort overzicht: Amsterdam Molecular Therapeutics (AMT) -25%, Crucell -35%, Galapagos -21%, Octoplus -29%, OncoMethylome Sciences (OMS) -15% en dankzij de afkeuring van Rhucin: Pharming -67%. Bij elkaar is er in 2007 een slordige 929 miljoen euro aan beurswaarde verdampt. En hoe ziet dat eruit? Nou, kijk naar de grafiek hiernaast.