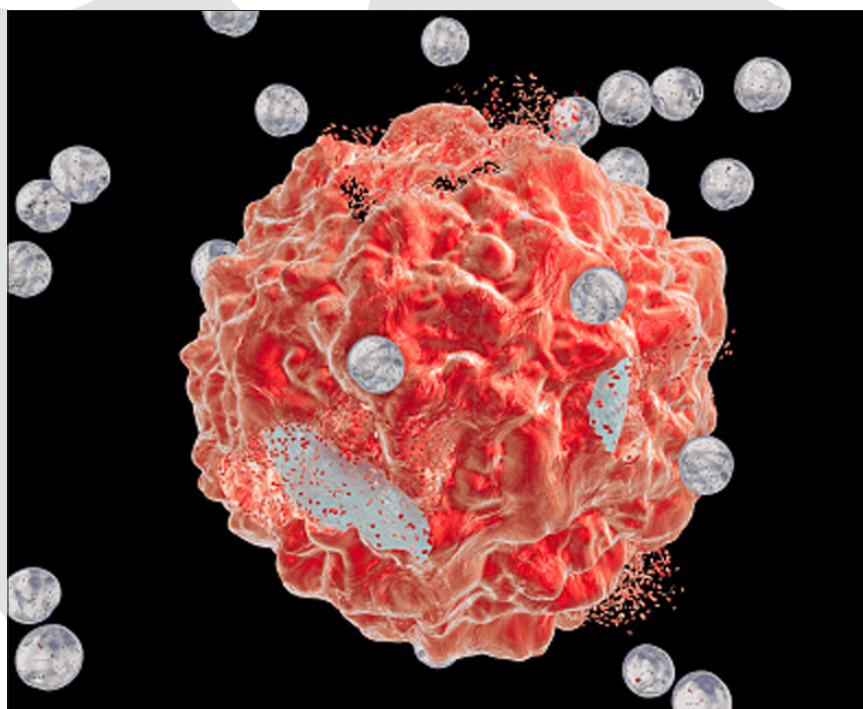


1/2020/SP (114) 14 października, 2020

NanoGroup

Po lepsze ŻYCIE



Analitik:
Sylwia Jaśkiewicz, CFA

1/2020/SP (114) 14 października, 2020

Analityk: Sylwia Jaśkiewicz, CFA

NanoGroup

NanoGroup kontroluje 3 spółki zależne prowadzące badania w zakresie nanocząstek: (i) NanoVelos, (ii) NanoSanguis oraz (iii) NanoThea. Celem Grupy jest doprowadzenie projektów do końca I fazy badań klinicznych/ rozwoju klinicznego w przypadku leku/ wyrobu medycznego. Na to mają być przeznaczone przychody z emisji akcji oraz dotacje. Komercjalizacji projektów, z płatnościami *upfront*, spodziewamy się w latach 2022/ 2023.

Nanofarmakologia zajmuje się opakowywaniem znanych leków w nanocząstki. Obecnie na rynku jest zarejestrowanych około 20 nanoleków, z których 80% opartych jest na cząstkach liposomowych i polimerowych, stosowanych głównie w leczeniu nowotworów. FDA oczekuje znacznego wzrostu wykorzystania materiałów w nanoskali w lekach, urządzeniach, kosmetykach, żywności.

NanoVelos rozwija innowacyjną platformę transportu znanych substancji aktywnych w oparciu o nanocząstki polisacharydowe. Takie podanie powinno zwiększać zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo leczenia. Aktualnie Spółka pracuje nad lekiem PolEpi, czyli epirubicyną w polisacharydowej nanocząstce, rozwijanym głównie w leczeniu nowotworu jajnika. Działanie PolEpi zostało potwierdzone podczas badań na zwierzętach, a w II poł. 2021 r. powinny rozpocząć się, we współpracy z Narodowym Instytutem Onkologii, badania kliniczne I fazy na 30 pacjentach w 5 ośrodkach. Po ich zakończeniu Grupa planuje pozyskanie partnera farmaceutycznego. Spółka podpisała już list intencyjny z Polfą Tarchomin, jednym z większych producentów leków w Polsce.

NanoSanguis pracuje nad syntetycznym nośnikiem naśladującym funkcje czerwonych krwinek o długim okresie krążenia w organizmie i długim okresie przydatności do użycia. Aktualnie rozwija KidneyOX – urządzenie do transportu nerek i NanOX – płyn perfuzyjny. Spółka planuje produkcję w standardzie GMP i badania farmakokinetyczne na 2021 – 2022, a badania kliniczne polegające na 8 przeszczepach nerki powinny się zakończyć w 2023 r.

Spółka podpisała umowę ramową z Marion na opracowanie technologii nadającej maseczkom, dedykowanym na rynek szpitalny, właściwości bakterio- i wirusobójcze. Grupa powinna otrzymać z tego tytułu w br. opłatę wstępną, a w ciągu kolejnych 7 lat kilkuprocentowe tantiemy.

Szacujemy wartość projektu NanoVelos na 37 mln zł – 56 mln zł i NanoSanguis na 29 mln zł – 50 mln zł, przy wycenie metodą rNPV. Wartość Grupy, po emisji akcji, szacujemy w przedziale 76 mln zł – 116 mln zł, z wartością centralną wynoszącą 96 mln zł.

Głównymi czynnikami ryzyka dla Spółki są: (i) niekorzystne wyniki badań, (ii) wzrost kosztów realizacji projektów z uwagi na ich przedłużanie się, (iii) brak dostępu do finansowania, (iv) zmiany w polityce dotacyjnej, (v) utrata kluczowych naukowców.

Sektor: Ochrona zdrowia
 Bloomberg: NNG PW
 Free float: 23% (przed ofertą)/ 38% (po ofercie)
 Kurs: 3,28 zł (z 13 października 2020 r.)

Kapitalizacja (przed ofertą): 12,1 mln US\$
 Średni obrót dzienny: 0,01 mln US\$
 12M przedział kursowy: 1,40-3,80 zł

Skorygowane zyski

Brak czynników uzasadniających korygowanie zysków.

Dane podstawowe

MSSF skonsolidowane		2019	2020P	2021P	2022P
Przychody	mln zł	0,6	1,9	4,6	2,9
EBITDA	mln zł	-1,5	-0,9	3,8	2,1
EBIT	mln zł	-1,7	-1,1	3,6	1,9
ZN	mln zł	-1,5	-1,1	3,4	1,5
EPS	zł	-0,11	-0,06	0,21	0,09
Dług netto	mln zł	-1,7	-7,5	-3,5	3,1
Liczba akcji*	mln	14,0	16,7	16,7	16,7

* Zakładając emisję maksymalnej liczby akcji.

Źródło: Spółka, szacunki DM BOŚ SA

Harmonogram oferty

Ustalenie ceny maksymalnej:	19 października 2020
Budowa księgi popytu:	20-21 października 2020
Ustalenie ceny oferowanych akcji:	21 października 2020
Zapisy na akcje serii H:	20-27 października 2020
Przydział akcji serii H:	30 października 2020

Źródło: Spółka

Kurs akcji spółki względem indeksu WIG



Źródło: Bloomberg

Najbliższe wydarzenia

1. Publikacja raportu za III kwartał 2020: 27 listopada 2020

Katalizatory

1. Wzrost zainteresowania nanotechnologią
2. Korzystne wyniki badań klinicznych
3. Zadawalający przebieg rozmów z EMA/ FDA
4. Podpisanie umów komercjalizacyjnych
5. Pierwszy *upfront*
6. Dostęp do finansowania grantowego
7. Inne formy finansowania
8. Stabilność otoczenia prawnego

Czynniki ryzyka

1. Niekorzystne wyniki badań
2. Rezygnacja z projektów
3. Opóźnienia w realizacji projektów
4. Niedoścadowanie kosztów rozwoju projektów
5. Błędy w zarządzaniu projektami
6. Brak porozumienia z regulatorami
7. Niewystarczające środki do realizacji projektów
8. Zmiana otoczenia prawnego
9. Konieczność zwrotu części/ całości dotacji
10. Powstanie alternatywnych rozwiązań terapeutycznych
11. Niepewność odnośnie komercjalizacji projektów
12. Niekorzystne umowy z partnerami
13. Nienażyta ochrona własności intelektualnej
14. Utrata kluczowych pracowników

Spis treści

1. Opinia inwestycyjna	4
2. Wycena Spółki	6
3. Otoczenie rynkowe	13
3.1. Nanocząstki	13
3.2. Onkologia	22
3.3. Preparaty krwiopodobne	25
3.4. Rozwój leków i wyrobów medycznych	29
4. Historia, akcjonariat, emisja akcji	34
4.1. Akcjonariat Spółki/ emisja akcji	34
4.2. Program motywacyjny	34
5. Strategia biznesowa	36
6. Model biznesowy	38
6.1. NanoVelos	38
6.2. NanoSanguis	44
6.3. NanoThea	47
7. Wyniki i prognozy finansowe	48
8. Sprawozdanie finansowe (MSSF skonsolidowane) ..	50
9. Słownik pojęć	51

1. Opinia inwestycyjna

- ▲ Nanotechnologia znalazła specjalne miejsce wśród innowacyjnych technologii do diagnozowania i leczenia nowotworów. Nanofarmakologia polega na zastosowaniu nanocząstek w celu poprawy farmakokinetyki/ skuteczności leków, głównie poprzez (i) osiągnięcie miejsca docelowego, (ii) zminimalizowanie skutków ubocznych, (iii) poprawę biodostępności.
- ▲ Aktualnie Spółka prowadzi badania w zakresie nanocząstek w ramach dwóch spółek zależnych – NanoVelos i NanoSanguis. Projekt NanoThea, czyli rozwój nanocząstek w diagnostyce nowotworowej, jest zawieszony.
- ▲ W ramach NanoVelos, rozwijającego system transportu leków (znanych i innowacyjnych) substancji aktywnych, rozwijany jest lek PolEpi. Jest to nanoformulacja leku cytostatycznego epirubicyna przy wykorzystaniu opatentowanej technologii. Spółka planuje przeprowadzenie badań klinicznych w nowotworze jajnika i mięsaku. Działanie PolEpi zostało potwierdzone podczas wstępnych badań na zwierzętach.
- ▲ W ramach NanoSanguis jest rozwijany system OrganFarm z KidneyOX i NanOX. Główne innowacje dotyczą płynu perfuzyjnego. Został on już przetestowany na zwierzętach w standardzie non-GLP. Spółka planuje produkcję w standardzie GMP, badania farmakokinetyczne i badania kliniczne polegające na 8 przeszczepach nerki na 2021 – 2023.
- ▲ Szacujemy wartość projektu NanoVelos na 37 mln zł – 56 mln zł i NanoSanguis na 29 mln zł – 50 mln zł, przy wycenie metodą rNPV. Wartość Grupy, po emisji akcji, szacujemy w przedziale 76 mln zł – 116 mln zł, z wartością centralną wynoszącą 96 mln zł.

Znaczenie nanotechnologii

Nanofarmakologia to pakowanie starych leków w nowe opakowania. Pierwszym nanolekiem zarejestrowanym przez FDA w 1995 r. był Doxil. Obecnie na rynku znajduje się około 20 nanoleków, w 80% opartych o nanocząstki liposomowe i polimerowe, głównie stosowanych w leczeniu nowotworów. FDA oczekuje znacznego wzrostu wykorzystania materiałów w nanoskali w lekach, urządzeniach, kosmetykach, żywności i jest zaangażowana w wiele działań mających na celu budowanie wiedzy naukowej, regulacji prawnych, ułatwianie współpracy zainteresowanym stronom oraz wypracowanie elastycznego, zorientowanego na produkt i opartego na nauce podejścia do regulacji produktów, które obejmują nanomateriały lub zastosowania nanotechnologii. FDA jest członkiem National Nanotechnology Initiative (NNI), federalnego programu badań i rozwoju ustanowionego w celu koordynacji działań wielu agencji w dziedzinie nauki, inżynierii i technologii w nanoskali.

Wyzwania nanorynku

Jednak przed rynkiem nanotechnologicznym stoi też sporo wyzwań: (i) brak należytego zróżnicowania zwierzęcych i ludzkich modeli chorobowych i ich reakcji na potencjalne terapie, (ii) potrzeba ulepszonych narzędzi analitycznych w celu monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności nanoleków, (iii) problemy z właściwościami fizykochemicznymi nanoformulacji, kluczowe dla ukierunkowania i uwalniania, czyli skuteczności, leku, (iv) przystępność cenowa nanoterapii (wysokie ryzyko/ koszty z uwagi na brak ekspertów, trudności w skalowaniu produkcji, ciągle niejasne ścieżki regulacyjne).

NanoGroup

NanoGroup skupia podmioty z zakresu nanocząstek w ramach trzech spółek zależnych – NanoVelos, NanoSanguis, NanoThea i jednej stowarzyszonej NanoDesmos.

Nanolek

NanoVelos to innowacyjny system transportu znanych substancji aktywnych w oparciu o nanocząstki, w którego ramach aktualnie Spółka pracuje nad lekiem PolEpi. Jest to epirubicyna opakowana w nanocząstkę polisacharydową rozwijana głównie w nowotworze jajnika. Działanie PolEpi zostało potwierdzone już podczas wstępnych badań na zwierzętach. I faza badań klinicznych powinna rozpocząć się w II poł. 2021 r., a po jej zakończeniu, czyli w 2022 r. Spółka powinna rozpocząć poszukiwania partnera.

Zamknięcie leku w nanocząstce polisacharydowej powinno spowodować: (i) zwiększenie stężenia leku w nowotworze i zmniejszenie w zdrowych tkankach, (ii) poprawę rozpuszczalności oraz profilu farmakokinetycznego leku, (iii) redukcję uwalniania leku w czasie transportu, (iv) poprawę trwałości leku przez zmniejszenie degradacji w układzie krążenia, (v) poprawę wnikanía do komórek.

Płyn perfuzyjny

NanoSanguis służy opracowywaniu syntetycznego nośnika naśladującego funkcje czerwonych krwinek i pozwalającego na długi okres krążenia w organizmie i długi okres przydatności do użycia. System OrganFarm zawiera KidneyOX (urządzenie do transportu nerek) i NanOX (płyn perfuzyjny). Wyroby te zostały przetestowane na zwierzętach w standardzie non-GLP. W 2021 – 2023 będzie miała miejsce produkcja GMP, badania farmakokinetyczne, badania kliniczne.

Wydłużenie możliwego czasu przechowywania organu powinno pozwolić na: (i) zwiększenie odległości od dawcy do biorcy, (ii) wydłużenie czasu na badania pobranych narządów i wykonanie testów na zgodność, co powinno skutkować wzrostem liczby przeszczepów zakończonych powodzeniem, (iii) łatwiejsze przygotowanie się przez lekarzy/ biorców do przeszczepu, (iv) możliwość pobrania i przechowania większej liczby organów od pojedynczego dawcy.

Maseczki

Spółka podpisała umowę z Marion na innowacyjną technologię nadającą maseczkom właściwości biobójcze. Umowa ma charakter ramowy, a wynagrodzenie z jej tytułu powinno mieć wpływ na wyniki już w br. Składa się ono z części stałej i procentu od przychodów ze sprzedanych maseczek w ciągu 7 lat od podpisania umowy.

Źródła finansowania

Spółka realizuje projekty z dotacji i ze środków własnych, które mają być wsparte przychodami z emisji akcji. Pozostałe do poniesienia koszty rozwoju projektu NanoVelos do końca I fazy badań klinicznych (na ok. 30 pacjentach) to 18,0 mln zł, z czego (i) 5,5 mln zł ma pochodzić z emisji akcji, (ii) 6,5 mln zł z pozyskanych dotacji, (iii) pozostałe 6 mln zł z planowanego grantu ABM, bezpośredniej emisji akcji lub obligacji. Koszty do poniesienia w projekcie NanoSanguis, do końca badania klinicznego (8 przeszczepów nerki), to 16,9 mln zł, z czego (i) do 2 mln zł ma pochodzić z emisji akcji, (ii) 3,3 mln zł z pozyskanych dotacji, (iii) pozostałe 12 mln zł z innych źródeł, w tym planowanych funduszy EIC.

Wycena

Zakładamy 3 mln US\$/ 1 mln US\$ *upfront* z tytułu NanoVelos/ NanoSanguis. Wydaje się nam, że takie konserwatywne założenie, czyli pokrycie kosztów, jest bezpieczne na obecnym etapie. Szacujemy wartość projektu NanoVelos na 37 mln zł – 56 mln zł i NanoSanguis na 29 mln zł – 50 mln zł, przy wycenie metodą rNPV. Wartość Grupy szacujemy w przedziale 76 mln zł – 116 mln zł, z wartością centralną wynoszącą 96 mln zł.

Czynniki ryzyka

Jako czynniki ryzyka postrzegamy: (i) brak sukcesu, opóźnienia, błędy w prowadzonych badaniach, (ii) wyższe niż oczekiwane koszty realizacji projektów i niedobór zasobów finansowych, (iii) zmianę otoczenia prawnego, w tym niepewność co do finansowania projektów innowacyjnych, konieczność zwrotu części lub całości dotacji, (iv) powstanie alternatywnych rozwiązań terapeutycznych, (v) niepewność odnośnie komercjalizacji projektów, brak zainteresowanych partnerów, (vi) nienależytą ochronę własności intelektualnej, (vii) utratę kluczowych pracowników.

2. Wycena Spółki

- ▲ Wyceniamy projekty Spółki bazując na metodzie rNPV. Analizujemy także transakcje partneringowe, które miały miejsce na rynku biotechnologicznym.
- ▲ Zakładamy 3 mln US\$/ 1 mln US\$ płatności *upfront* z tytułu NanoVelos/ NanoSanguis w 2023.
- ▲ Szacujemy wartość projektu NanoVelos przy wycenie metodą rNPV na 37 mln zł – 56 mln zł. Nasza wycena uwzględnia rozwój leku we wskazaniu nowotwór jajnika, nie uwzględniamy innych wskazań. Sukces tego projektu może oznaczać rozwój nanocząstek w połączeniu z innymi lekami.
- ▲ Szacujemy wartość projektu NanoSanguis przy wycenie metodą rNPV na 29 mln zł – 50 mln zł. Zakładamy rozwój płynu perfuzyjnego.
- ▲ Wartość Grupy, po emisji akcji, szacujemy w przedziale 76 mln zł – 116 mln zł, z wartością centralną wynoszącą 96 mln zł.

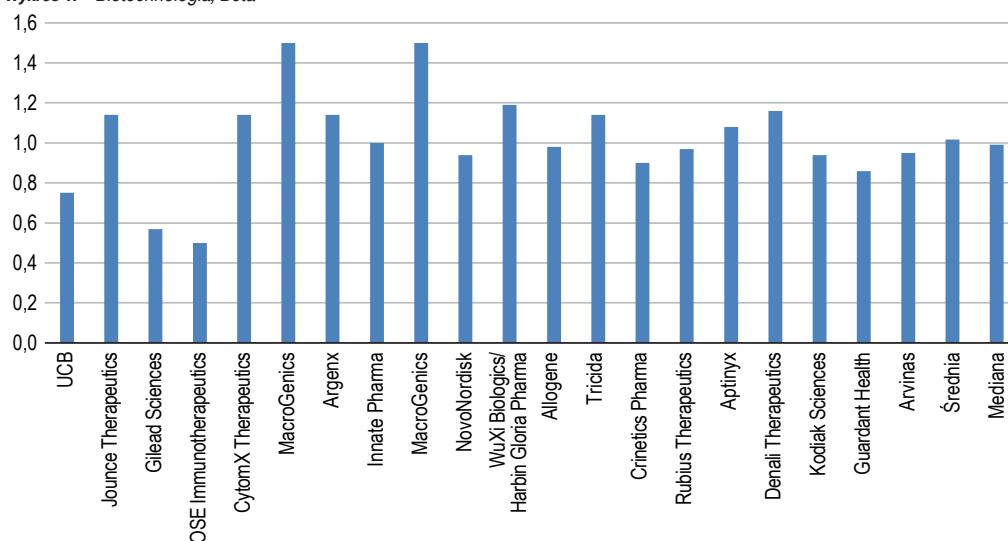
Wycena projektów

Wyceniamy dwa projekty Spółki, czyli NanoVelos i NanoSanguis bazując na metodzie rNPV. Analizujemy także transakcje partneringowe, które miały miejsce na rynku biotechnologicznym oraz wyceny innych spółek biotechnologicznych.

rNPV projektów

Zakładamy betę niezadłużoną na poziomie 1 (mediana bet dla spółek biotechnologicznych), premię za ryzyko na rynku akcji na poziomie 7,5% i stopę wolną od ryzyka w wysokości 1,5%.

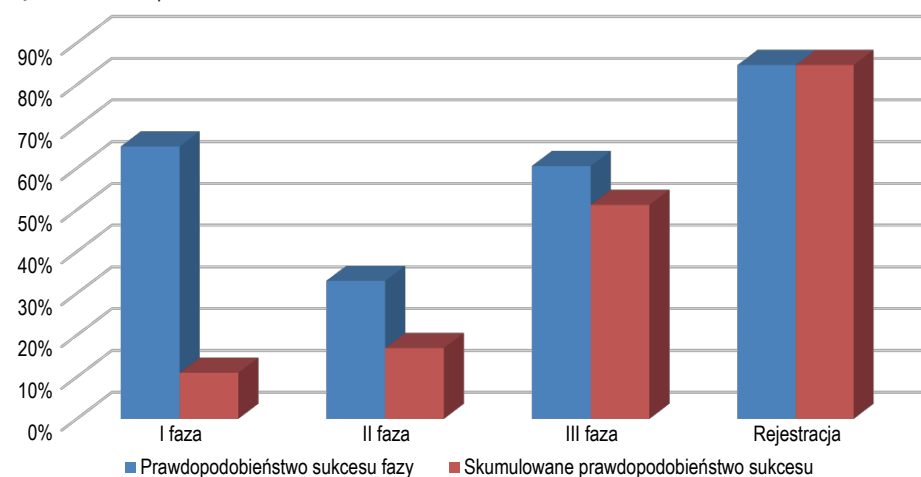
Wykres 1. *Biotechnologia; Beta*



Źródło: Bloomberg, DM BOS SA

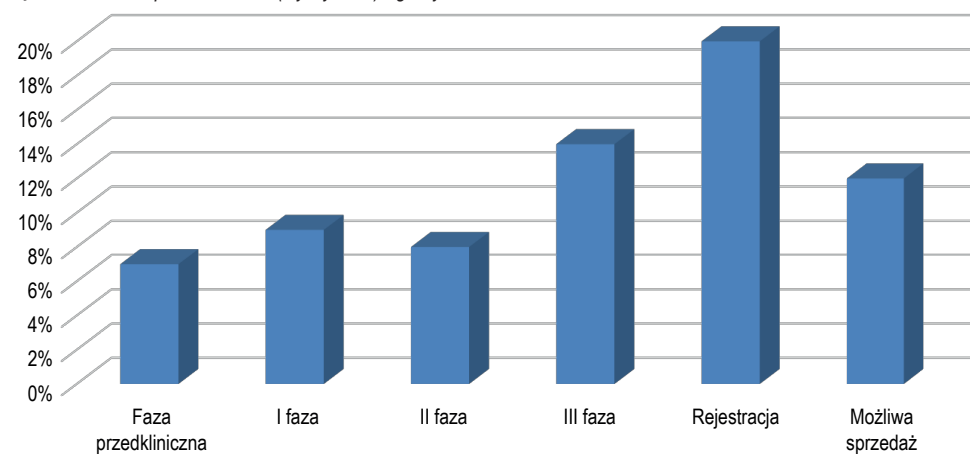
Zakładamy prawdopodobieństwo sukcesu dla projektu NanoVelos bazując na projektach leków małowcząsteczkowych, czyli 69%/ 65%/ 29% w fazie przedklinicznej/ I fazie klinicznej/ II fazie klinicznej. Nanolek Spółki składa się z leku, który już funkcjonuje na rynku, więc zakładamy, że fazy będą połączone i sprzedaż możliwa równolegle z III fazą. Zatem przyjmujemy skumulowane prawdopodobieństwo sukcesu w wysokości 13%. Zakładamy *upfront* w wysokości 3 mln US\$ w 2023 (*de facto* na pokrycie kosztów poniesionych do tego czasu). Zakładamy tantiemy w wysokości 7%. Jest to zgodne z transakcjami rynkowymi w I fazie klinicznej w onkologii. Bierzymy pod uwagę fakt, że projekt Spółki nie zakłada wynalezienia nowego leku, a skupia się na innowacyjnym podaniu leku generycznego (ścieżka rejestracyjna 505(b)(2)/ artykuł 10 Dyrektywy 2001/83/EC). Zakładamy, że lek pojawi się na rynku w 2026 r. Stosując model rNPV otrzymujemy wartość projektu NanoVelos w przedziale 37 mln zł – 56 mln zł, z wartością centralną w wysokości 47 mln zł. Pragniemy zwrócić uwagę, że zakładamy rozwój tego leku jedynie w nowotworze jajnika, a wydaje się, że jeśli będzie skuteczny, wskazań będzie znacznie więcej (testowany będzie też w mięsaku).

Wykres 2. Prawdopodobieństwo sukcesu



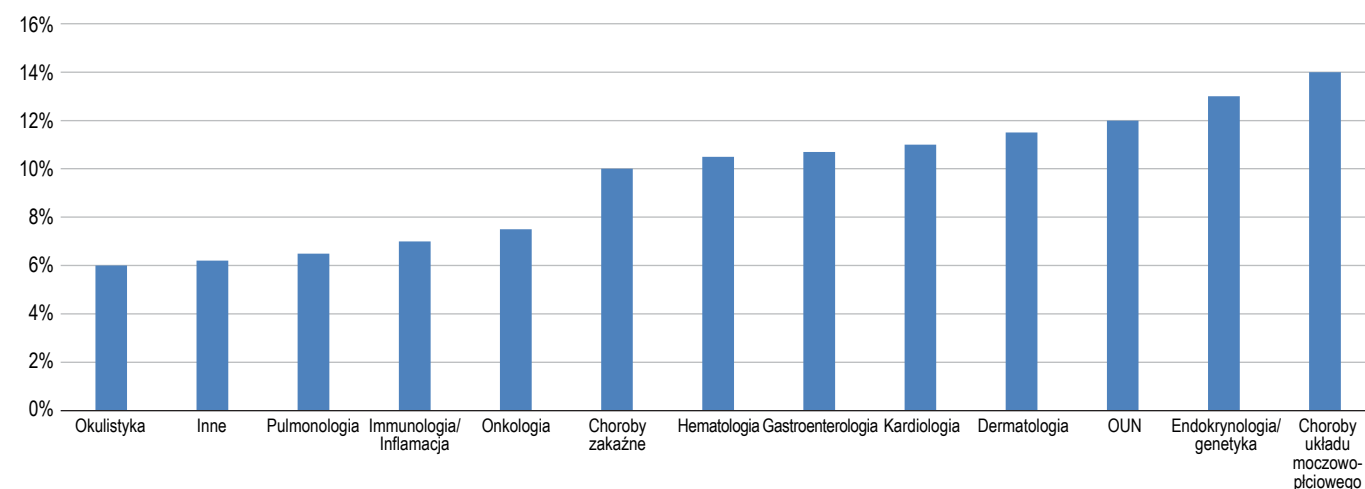
Źródło: Medtrack, DM BOŚ

Wykres 3. Średni poziom tantiem (royalty rates) wg fazy



Źródło: Medtrack, DM BOŚ

Wykres 4. Tantiemy wg wskazania terapeutycznego



Źródło: Medtrack, DM BOŚ

Tabela 1. NanoVelos; Wycena metodą rNPV

	2021P	2022P	2023P	2024P	2025P	2026P	2027P	2028P	2029P	2030P	2031P	2032P	2033P	2034P	...	2050P
Skumulowane prawdopodobieństwo sukcesu	100%	45%	45%	45%	13%	13%	13%	13%	13%	13%	13%	13%	13%	13%	13%	13%
Wartość rynku wskazania terpeutycznego (mln US\$)	3 924	4 595	5 380	6 301	7 378	8 640	10 117	11 129	12 241	13 466	14 812	16 293	17 108	17 963		37 345
Zachorowalność (nowotwór jajnika)	312 966	322 354	332 025	341 986	352 245	362 813	373 697	384 908	396 455	408 349	420 599	433 217	446 214	459 600		737 524
Liczba pacjentów PolEpi	-	-	-	-	-	5 442	11 211	15 396	19 823	24 501	25 236	25 127	24 988	24 818		16 226
Koszt terapii (US\$)	-	-	-	-	-	16 589	16 589	16 589	16 589	16 589	16 589	16 589	16 589	15 760		6 936
Sprzedaż leku (mln US\$)	-	-	-	-	-	90,3	186,0	255,4	328,8	406,4	418,6	416,8	414,5	391,1		112,5
Potencjalny udział produktu w wartości rynku	-	-	-	-	-	1%	2%	2%	3%	3%	3%	3%	2%	2%		0%
Tantiemy (mln US\$)	-	-	-	-	-	6,3	13,0	17,9	23,0	28,5	29,3	29,2	29,0	27,4		7,9
Tantiemy/ przychody	-	-	-	-	-	7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%		7%
Milestone/ upfront (mln US\$)	-	-	3,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-
Wydatki na badania (mln US\$)	-2,5	-2,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-
Dotacje (mln US\$)	1,1	1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-
Wolne przepływy finansowe (mln US\$)	-1,4	-1,1	3,0	-	-	6,3	13,0	17,9	23,0	28,5	29,3	29,2	29,0	27,4		7,9
Zdyskontowane ważone prawdopodobieństwem opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln US\$)	-1,3	-0,4	1,0	-	-	0,4	0,7	0,9	1,1	1,3	1,2	1,1	1,0	0,9		0,1
Zdyskontowane ważone prawdopodobieństwem opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln zł)	-4,9	-1,6	3,8	-	-	1,5	2,8	3,5	4,2	4,7	4,5	4,1	3,7	3,2		0,3
rNPV projektu (mln zł)								47,2								
Udział NanoGroup								99%								
rNPV projektu dla NanoGroup (mln zł)								46,6								

Źródło: Spółka, DM BOŚ SA

NanoSenguis zakłada rozwój wyrobu medycznego – płynu perfuzyjnego i urządzenia do transportu organów. Zatem nie występują tu klasyczne fazy kliniczne. Zakładamy skumulowane prawdopodobieństwo sukcesu w wysokości 31%. Uważamy, że Grupa ma dwie opcje komercjalizacji produktu, czyli (i) sprzedaż całego projektu z możliwymi płatnościami *upfront* i kilkuprocentowymi tantiemami lub (ii) sprzedaż zarejestrowanego produktu wraz z partnerem (zakładamy *upfront* w wysokości 1 mln US\$ pokrywający część kosztów). Model budujemy w oparciu o drugie założenie. Zakładamy liczbę/ cenę perfuzji, a także ich koszt. Stosując model rNPV uzyskujemy wartość projektu NanoSenguis w przedziale 29 mln zł – 50 mln zł, z wartością centralną w wysokości 39 mln zł. Zakładamy, że uda się uratować nerki maksymalnie dla 10% osób oczekujących. Natomiast Spółka spodziewa się wzrostu pokrycia światowego zapotrzebowania na przeszczepy organów o 25%.

Tabela 2. NanoSanguis; Wycena metodą rNPV

	2021P	2022P	2023P	2024P	2025P	2026P	2027P	2028P	2029P	2030P	2031P	2032P	2033P	2034P	...	2050P
Skumulowane prawdopodobieństwo sukcesu	69%	61%	31%	31%	31%	31%	31%	31%	31%	31%	31%	31%	31%	31%	...	31%
Liczba przeszczepów nerki; Polska	1 043	1 074	1 106	1 140	1 174	1 209	1 245	1 283	1 321	1 361	1 402	1 444	1 487	1 531	...	2 458
Liczba przeszczepów nerki; Europa poza Polską	28 987	29 857	30 752	31 675	32 625	33 604	34 612	35 650	36 720	37 821	38 956	40 125	41 328	42 568	...	68 310
Liczba przeszczepów nerki; USA	25 751	26 524	27 319	28 139	28 983	29 853	30 748	31 671	32 621	33 600	34 607	35 646	36 715	37 817	...	60 684
Liczba przeszczepów nerki; pozostałe kraje	45 589	46 957	48 365	49 816	51 311	52 850	54 436	56 069	57 751	59 483	61 268	63 106	64 999	66 949	...	107 433
Lista oczekujących; Polska	2 886	2 972	3 061	3 153	3 248	3 345	3 446	3 549	3 655	3 765	3 878	3 994	4 114	4 238	...	6 800
Lista oczekujących; Europa poza Polską	5 177	5 333	5 492	5 657	5 827	6 002	6 182	6 367	6 558	6 755	6 958	7 166	7 381	7 603	...	12 200
Lista oczekujących; USA	63 495	65 400	67 362	69 383	71 464	73 608	75 816	78 091	80 433	82 846	85 332	87 892	90 528	93 244	...	149 630
Lista oczekujących; pozostałe kraje	9 306	9 586	9 873	10 169	10 474	10 789	11 112	11 446	11 789	12 143	12 507	12 882	13 269	13 667	...	21 931
Liczba przeszczepów nerki razem	101 370	104 411	107 543	110 770	114 093	117 516	121 041	124 672	128 413	132 265	136 233	140 320	144 529	148 865	...	238 885
Liczba oczekujących razem	80 864	83 290	85 789	88 362	91 013	93 744	96 556	99 453	102 436	105 509	108 675	111 935	115 293	118 752	...	190 561
Liczba perfuzji NanOx	-	-	-	-	221	1 416	1 867	4 856	7 729	8 960	10 258	11 148	11 365	11 477	...	10 351
Udziały w rynku przeszczepów nerki	-	-	-	-	0%	1%	2%	4%	6%	7%	8%	8%	8%	8%	...	4%
Cena perfuzji NanOX (US\$)	-	-	-	-	1 993	1 993	1 993	1 993	1 993	1 993	1 993	1 993	1 993	1 993	...	1 993
Sprzedaż (mln US\$)	-	-	-	-	0,4	2,8	3,7	9,7	15,4	17,9	20,4	22,2	22,6	22,9	...	20,6
Koszty (mln US\$)	-	-	-	-	-0,4	-1,4	-1,9	-4,1	-6,4	-7,5	-8,6	-9,3	-9,5	-9,6	...	-10,4
Marża (mln US\$)	-	-	-	-	10%	50%	49%	58%	58%	58%	58%	58%	58%	58%	...	50%
<i>Upfront/ milestones</i> (mln US\$)	-	-	1,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	...	-
Wydatki na badania (mln US\$)	-0,9	-1,2	-1,2	-1,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	...	-
Dotacje (mln US\$)	0,4	0,2	0,3	0,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	...	-
Wolne przepływy finansowe (mln US\$)	-0,5	-1,0	0,1	-0,9	0,0	1,4	1,8	5,6	9,0	10,4	11,9	12,9	13,2	13,3	...	10,2
Zdyskontowane ważone prawdopodobieństwem opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln US\$)	-0,5	-0,5	0,0	-0,2	0,0	0,2	0,2	0,7	1,0	1,1	1,1	1,1	1,1	1,0	...	0,2
Zdyskontowane ważone prawdopodobieństwem opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln zł)	-1,8	-1,9	0,1	-0,7	0,0	0,8	0,9	2,6	3,8	4,0	4,2	4,2	4,0	3,7	...	0,8
rNPV projektu (mln zł)																51,3
Udział NanoGroup																77%
rNPV projektu dla NanoGroup (mln zł)																39,5

Źródło: Spółka, DMBOŚ SA

Tabela 3. NanoGroup; DCF model (z wył. projektów)

	2021P	2022P	2023P	2024P	2025P
Koszt kapitału własnego					
Stopa wolna od ryzyka	1,5%	1,5%	1,5%	1,5%	1,5%
Premia za ryzyko na rynku akcji	7,5%	7,5%	7,5%	7,5%	7,5%
Beta	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Wymagana stopa zwrotu	9,0%	9,0%	9,0%	9,0%	9,0%
Koszt długu					
Koszt długu przed opodatkowaniem	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%
Stawka CIT	19,0%	19,0%	19,0%	19,0%	19,0%
Koszt długu po opodatkowaniu	4,1%	4,1%	4,1%	4,1%	4,1%
Średni ważony koszt kapitału (WACC)					
Udział kapitału akcyjnego	100%	100%	100%	100%	100%
Udział długu	0%	0%	0%	0%	0%
Koszt kapitału własnego	9%	9%	9%	9%	9%
Koszt długu po opodatkowaniu	4%	4%	4%	4%	4%
Średni ważony koszt kapitału (WACC)	9,0%	9,0%	9,0%	9,0%	9,0%
Prognozy finansowe (mln zł)					
Przychody	4,6	2,9	1,7	1,2	0,9
EBIT	3,6	1,9	0,7	0,1	-0,1
NOPLAT	2,9	1,5	0,6	0,1	-0,1
Amortyzacja	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Zmiana kapitału pracującego	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Wydatki inwestycyjne	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3
FCFF	2,8	1,4	0,5	0,0	-0,2

Źródło: szacunki DM BOŚ SA.

Tabela 4. NanoGroup; Wycena metodą DCF (z wył. projektów) (mln zł)

Wzrost FCFF w okresie rezydualnym	-1,0%
WACC w okresie rezydualnym	9,0%
FCFF w okresie rezydualnym	-0,2
Wartość rezydualna	-2,1
Bieżąca wartość wartości rezydualnej	-1,4
Bieżąca wartość FCFF	4,0
Wartość firmy	2,7

Źródło: szacunki DM BOŚ SA.

Wycena Grupy

Pozostałą działalność Grupy, z uwzględnieniem kontraktu z Marion, wyceniamy na 2,7 mln zł. Pragniemy jednak podkreślić, że wszelkie szacunki wartości tego kontraktu obarczone są bardzo wysokim ryzykiem błędu (w obie strony). Wydaje się natomiast, że potwierdza on możliwości Grupy realizowania usług na zlecenie innych podmiotów.

Tabela 5. NanoGroup; Wycena metodą części składowych; rNPV projektów (wrażliwość na liczbę pacjentów (-20%/ +20%))

(mln zł)	Wariant pesymistyczny	Wariant bazowy	Wariant optymistyczny
NanoVelos	36,7	46,6	56,4
NanoSanguis	29,3	39,5	49,6
Działalność Spółki z wył. projektów	2,7	2,7	2,7
Gotówka netto (koniec 2020P)	7,5	7,5	7,5
Wartość kapitału akcyjnego	76,3	96,2	116,2

Źródło: szacunki DM BOŚ SA.

Transakcje na rynku nanotechnologicznym

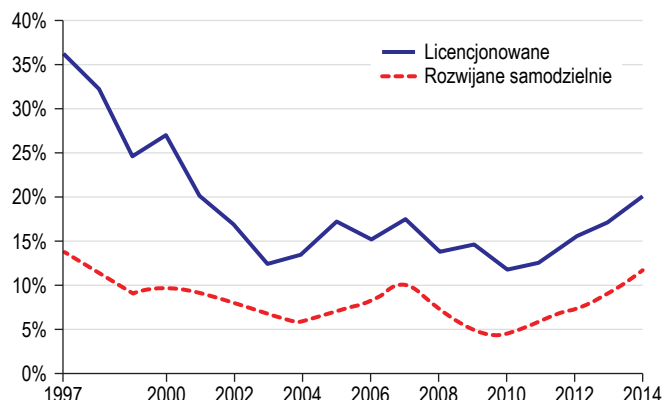
Tabela 6 prezentuje ostatnio zawierane transakcje na rynku nanotechnologii. Głównie polegają one na współpracy/ strategicznym partnerstwie i opierają się na dokapitalizowaniu. Z punktu widzenia prawdopodobieństwa sukcesu rozwijanej terapii, projekty takie są korzystniejsze dla obu stron (Wykres 5). Kwota dokapitalizowania waha się od 8 mln US\$ (łączenie nanocząstki z przeciwciałem) do 85 mln US\$ (nanocząstki w obszarze mutacji receptora EFGR i HER2). Aktywnymi na tym rynku są podmioty koreańskie. W przypadku jednej transakcji (NanoTX Therapeutics) podane zostały wartości – *upfront* wynoszący 0,7 mln US\$, biodolar value w wysokości 137 mln US\$ i jednocyfrowe tantiemy (cząstki nanoliposomowe).

Tabela 6. Nanotechnologia; Przykłady transakcji

Data	Projekt	Faza	Podmiot komercjalizujący	Investor	Technologia	Rodzaj współpracy
2020	Pierwsze w swojej klasie terapeutyczne nanocząstki (nanocatalyst), CNM-Au8, CNM-ZnAg	II, III	Clene Nanomedicine	Tottenham Acquisition LTD	CNM-Au8, nanocząstki oparte na złocie w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, np.: skleroza, Parkinson, ALS; CNM-ZnAg, nanocząstki oparte na cynku i srebrze w leczeniu COVID-19	Odwrotne przejęcie wyceniane na 543 mln US\$
2020	Pierwsze w swojej klasie terapeutyczne nanocząstki (nanocatalyst), CNM-Au8, CNM-ZnAg	II, III	Clene Nanomedicine	Huons Group	CNM-Au8, nanocząstki oparte na złocie w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, np.: skleroza, Parkinson, ALS; CNM-ZnAg, nanocząstki oparte na cynku i srebrze w leczeniu COVID-19	42 mln US\$ dokapitalizowania
2020	Rhenium-186-chelated NanoLiposome	Przedkliniczna	NanoTX Therapeutics	Plus Therapeutics	Nanocząstki liposomowe zawierające cząstki izotopowe, kilka rodzajów nowotworów	0,7 mln US\$ <i>upfront</i> , 137 mln US\$ biodolar value, jednocyfrowe tantiemy
2020	Przeciwwirusowa nanocząstka	Przedkliniczna	Northeastern University	Audax Medical	Przeciwwirusowa nanocząstka; COVID-19	Globalna licencja
2020	Platforma	Przedkliniczna	Leon Nanodrugs	Evotec	Platforma nanocząstek, nowe terapie	Strategiczne partnerstwo
2019	CSDT002-NK, ATIR T-cell, T-cell, Nkcell platformy	III, przedkliniczna	CytoSen Therapeutics	Kiadis Pharma	Platforma wytwarzania limfocytów T i komórek typu natural killer (NK) w obszarze immuno-onkologii	<i>Upfront</i> – 1,94 mln akcji Kiadis; biodolar value – 5,82 mln akcji Kiadis
2019	BDTX-189	Przedkliniczna	Black Diamond Therapeutics	Fundusze Venture Capital	Nanocząstki w onkologii, w obszarze mutacji receptora EFGR i HER2	85 mln US\$ dokapitalizowania
2019	NEXI-002, Artificial Immune Modulatory (AIM)	Przedkliniczna	Neximmune	Multiple Myeloma Research Foundation (MMR)	Nanocząstki, wytworzenie cytotoksycznych limfocytów T skierowanych przeciwko komórkom nowotworowym typu Multiple Myeloma	Strategiczne partnerstwo
2018	AIM TM ACT, Artificial Immune Modulation	I, II	Neximmune	ArrowMark Partners, Barer & Son Capital, Piedmont Capital Partners	Nanocząstki, sztuczne antygeny aktywujące limfocyty T w celu zwalczania guzów litych i nowotworów hematologicznych	23 mln US\$ dokapitalizowania
2017	Cell-penetrating, technologia przeciwciał	Przedkliniczna	Orum Therapeutics	Fundusze Venture Capital InterVest, KB Investment, LB investment	Nanocząstki, przeciwciała, komórki nowotworowe	8 mln US\$ dokapitalizowania przez koreańskie fundusze Venture Capital
2017	Novel Self-Assembling Nanomolecule	Przedkliniczna	Northeastern University	Audax Medical	Nanocząstki w regeneracji tkanek ciała ludzkiego	Globalna licencja
2017	AIM TM ACT in AML	Przedkliniczna	Neximmune	The Leukemia & Lymphoma Society	Nanocząstki w leczeniu AML	Strategiczne partnerstwo

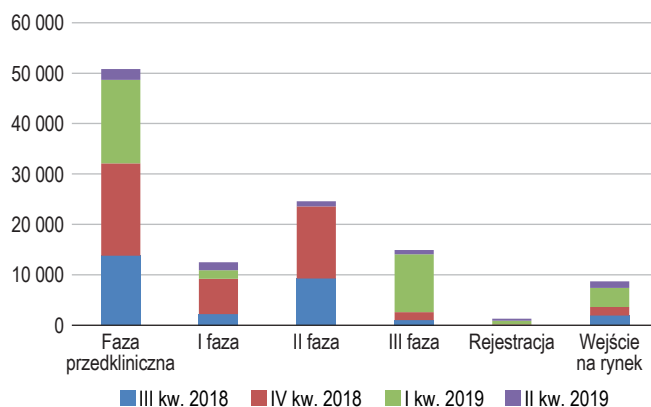
Źródło: Spółka, DM BOŚ SA

Wykres 5. Prawdopodobieństwo przejścia od I fazy badań klinicznych do wprowadzenia produktu na rynek dla cząsteczek rozwijanych we współpracy lub samodzielnie



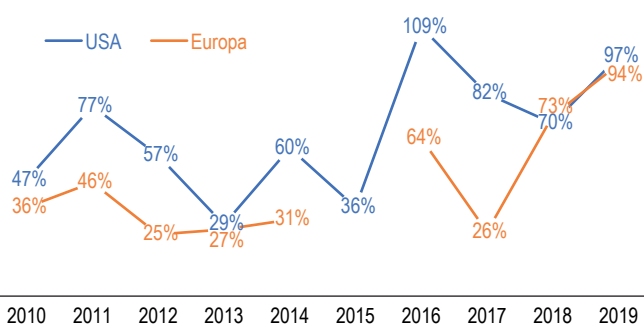
Źródło: Alacrita Consulting, Pharmaceutical Probability of Success

Wykres 6. Transakcje partneringowe wg fazy (mln US\$)



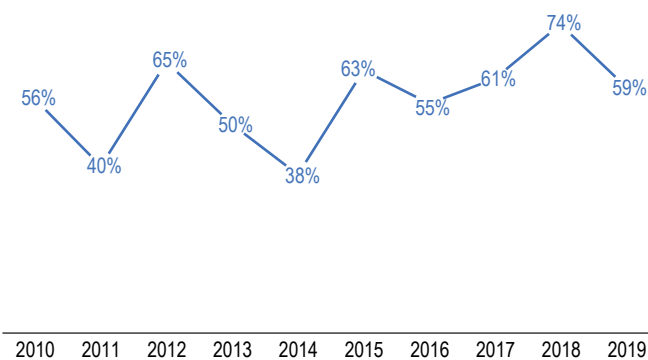
Źródło: PharmaIntelligence, partneringONE, DM BOŚ SA

Wykres 7. Premie płacone przy przejęciach publicznych spółek z branży biofarmaceutycznej: USA i Europa



* Średnia nieważona dla transakcji o wartości powyżej 100 milionów US\$
Źródło: HBM Pharma/Biotech M&A Report 2020

Wykres 8. Przeciętny udział płatności warunkowych w całej wartości transakcji



Źródło: HBM Pharma/Biotech M&A Report 2020

Duże premie za podmioty notowane

Według HBM Partners, średnia premia (wzrost ceny akcji w dniu ogłoszenia transakcji) zapłacona w 2019 r. za biotechnologiczne spółki publiczne sięgnęła prawie 100%. Premie były niższe w przypadku większych, a wyższe dla mniejszych transakcji, osiągając średnio 43%/ 84% w latach 2015-2019. Ponadto wyższe premie płacono za projekty w fazie klinicznej. Średnia premia dla firm realizujących projekty w I/ II fazie wyniosła 136%/ 65%. Przy założeniu premii w wysokości 84% oraz szacowanej kapitalizacji po emisji, uzyskujemy wycenę Grupy w wysokości 97 mln zł, co jest zbliżone z estymowaną przez nas wartością centralną przy zastosowaniu wyceny metodą rNPV.

3. Otoczenie rynkowe

- ▲ Nanotechnologia jako nauka zajmuje się tworzeniem i badaniem struktur w skali nano, tj. 10^{-9} m. W medycynie rozwinęły się dwa kierunki tej technologii – nanodiagnostyka i nanofarmakologia.
- ▲ Według raportu „Healthcare Nanotechnology (Nanomedicine) Market 2020”, nanotechnologia staje się kluczową siłą napędową dla innowacji w medycynie, z uwzględnieniem nanoleków, biosensorów, implantów, systemów podawania leków i technologii obrazowych. Światowy rynek nanomedycyny jest szacowany na 195 mln US\$ w 2020 r., a 2021-2026 CAGR na 9,6%.
- ▲ Choroba onkologiczna jest diagnozowana u 18 milionów osób na świecie rocznie, a 10 milionów osób umiera z jej powodu. Według Statista, globalne wydatki na leki wzrosną z 1,3 bln US\$ w 2019 r. do 1,6 bln US\$ w 2024P.
- ▲ Według szacunków WHO, co roku na całym świecie pobiera się około 108 mln jednostek krwi i chociaż w latach 2008 – 2013 nastąpił wzrost pobrań o 10,7 mln, to popyt jest wciąż niezaspokojony.
- ▲ Według Grandviewresearch.com, w 2019 r. wartość globalnego rynku transplantacji wyniosła 13 mld US\$ i ma rosnać przy CAGR wynoszącym 9,3% do 26 mld US\$ w 2027 r. Natomiast według Ihealthcareanalyst, w 2025 r. globalny rynek transplantacji organów osiągnie wartość 51 mld US\$. Rynek przeszczepu nerek stanowi ponad 40% wartości rynku przeszczepów.

3.1. Nanocząstki

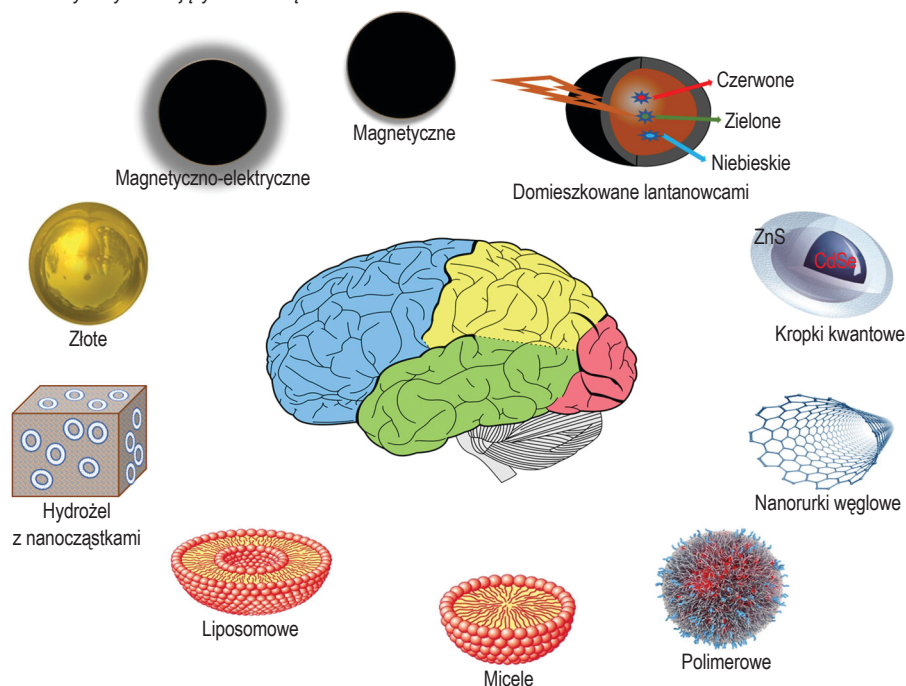
Rozmiar zmienia cechy fizykochemiczne

Nanocząstki (NCz) to cząstki, których przynajmniej jeden wymiar zawiera się w przedziale poniżej 100 nanometrów. Są to formy kuliste, włókniste, całe warstwy. Charakteryzują się dużym stosunkiem liczby atomów powierzchniowych do liczby atomów w rdzeniu cząstki, co zmienia ich cechy fizykochemiczne w porównaniu do materiałów o tym samym składzie chemicznym, ale o normalnej wielkości. Cechuje je wyższa reaktywność chemiczna i biologiczna oraz inne właściwości elektryczne i optyczne. Przykładem są nanocząstki srebra, które jako nanokompozyty nabierają silnych właściwości przeciwbakteryjnych i mogą być wykorzystane w produktach medycznych, między innymi w materiałach opatrunkowych jako środek bakteriostatyczny i bakteriobójczy, są alternatywą dla antybiotyków i chemioterapeutyków. Fakt, że nanocząstki mają wysoki stosunek powierzchni do objętości pozwala na dołączenie do nich wielu grup funkcyjnych, które mogą poszukiwać i wiązać się z pewnymi komórkami guza. Dodatkowo mały rozmiar nanocząstek (5-100 nm) pozwala na ich preferencyjne gromadzenie się w miejscach nowotworu, gdyż guzy nie posiadają skutecznego systemu drenażu limfatycznego.

Rodzaje nanocząstek

Najbardziej popularne nanocząstki rozwijane w transporcie leków oparte są na lipidach i polimerach. Obiecującymi są także nanocząstki złota, micelle, magnetyczne, elektromagnetyczne, kropki kwantowe, nanorurki węglowe, hydrożele z nanocząstkami.

Wykres 9. Przykłady obiecujących nanocząstek



Źródło: *Frontiers in Pharmacology*, www.frontiersin.org

Nanocząstki liposomowe oparte są na tłuszczach, czyli są biodegradowalne. Ponadto są one łatwo dostępne dla nowotworów, które wykazują wysokie zapotrzebowanie energetyczne. Jednak mają także wady. Liposomy mogą rozpadać się w sposób niekontrolowalny, co utrudnia skalowanie produkcji i wymaga dodatkowych nakładów na materiały i urządzenia. Ponadto są one wrażliwe na wysoką temperaturę, co komplikuje ich tworzenie. Lipidy odkładają się w naczyniach kończyn, co z kolei może prowadzić do martwicy.

Nanocząstki polimerowe są tworzone z polimerów naturalnych lub syntetycznych. Do skutecznego ich stosowania wykorzystuje się glikol polietylenowy, czyli PEG. Pozwala on na uniknięcie reakcji układu odpornościowego i dłuższe funkcjonowanie w organizmie. Jednak PEG może skutkować niekontrolowanym krzepnięciem krwi i ma tendencje do gromadzenia się w organizmie, gdyż nie jest biodegradowalny, co oznacza kolejne komplikacje. Nanocząstki polimerowe są niestabilne, a koszt ich produkcji wysoki.

Jedną z grup polimerów są polisacharydy. Zaletą nanocząstek polisacharydowych jest ich biodegradowalność, więc niska immunogenność. Wadami natomiast są: (i) złożone warunki syntezy, (ii) ograniczona liczba miejsc, do których lek może być przyłączany (15% masy całych cząstek), (iii) obciążenie wątroby poprzez podanie dużej ilości cukru. W przypadku nanocząstek dekstranowych enkapsulowany lek musi się rozpuszczać w wodzie.

Nanodiagnostyka i nanofarmakologia

Nanotechnologia, w tym nanomedycyna, zaczęła się rozwijać w XXI wieku. Nanocząstki i nanomateriały wykorzystuje się w nanodiagnostyce, nanofarmakologii, w szczególności nanoonkologii.

Nanodiagnostyka polega na szybkim rozpoznawaniu chorób przy wykorzystaniu NCz jako znaczników i wskaźników w testach diagnostycznych. Są one wykorzystywane w immunohistochemii, badaniach genetycznych oraz do wykrywania patogenów i nowotworów. Zwiększają one szybkość, dokładność i czułość testów biologicznych, przy małych objętościach próbek.

Nanofarmakologia to tworzenie nanosystemów nośnikowych umożliwiających selektywne dostarczanie leku oraz jego sterowane uwalnianie w patologicznych komórkach lub tkankach, a także tworzenie nowych nanoleków oraz udoskonalanie już istniejących. Obecnie nanocząstki są wykorzystywane głównie jako nośniki leków oraz substancji o właściwościach antybakteryjnych i wirusobójczych. Natomiast przyszłość nanotechnologii wiąże się z celowanym leczeniem nowotworów.

Ponadto w ramach nanotechnologii są prowadzone badania o szerszym zasięgu, które polegają na wykorzystaniu produkowanych nanorobotów do wykonywania napraw na poziomie komórkowym. Wykorzystanie nanotechnologii w medycynie ma szansę zrewolucjonizować sposób wykrywania i leczenia chorób.

Tabela 7. Przykłady zastosowania komercyjnego nanocząstek w medycynie

Nanocząstki	Zastosowanie	Firma farmaceutyczna
Nanocząstki złota	Diagnostyka HIV (<i>in vitro</i>), diagnostyka naczyń krwionośnych, sondy w PCR, Western blot	Amersham/ GE, Nanoprobes
Nanocząstki srebra	Bandáže ACTICOAT, wzmacniacz sygnału	Smith & Nephew, Nanoshpere
Nanocząstki hydroksyapatytu	Pasty do zębów	Badische Anilin und Soda Fabrik
Nanocząstki magnetyczne	Diagnostyka nowotworowa (<i>in vitro</i>), rozpoznawanie komórek, diagnostyka i leczenie chorób układu krążenia	Nanospectra Biosciences, Immunicon, Advanced Magnetics
Kropki kwantowe	Sondy w Western blot, biodetekcja, cytometria przepływowa, luminescencyjne biomarkery	Quantum Dot Corp, Nanoco Technologies, Technologies QuantumDot Corporation
Nanorurki węglowe	Diagnostyka układu oddechowego (<i>in vitro</i>)	Nanomix
Dendrymery	Leczenie nowotworów, zapaleń, HIV	Starpharma

Źródło: „Zastosowanie nanocząstek i nanomateriałów w medycynie”, Hygeia Public Health

Tabela 8. Nanocząstki jako nośniki leków przeciwnowotworowych

Typ nanocząstek	Choroba
Liposomy	Ostra białaczka limfoblastyczna, rak jajnika, płuca
Micelle polimerowe	Rak jelita grubego, piersi, płuca
Dendrymery	Rak jajnika, płuca
Nanocząstki węglowe	Rak pęcherza moczowego, prostaty, płuca, piersi
Nanocząstki nieorganiczne	Rak prostaty, kostniakomięsak, rak płuca, czerniak złośliwy

Źródło: „Zastosowanie nanocząstek i nanomateriałów w medycynie”, Hygeia Public Health

Tabela 9. Wykorzystanie nanocząstek w diagnostyce obrazowej nowotworów

Technika obrazowania	Typ nanocząstek
Tomografia komputerowa	Nanocząstki nieorganiczne
Rezonans magnetyczny	Nanocząstki magnetyczne
Pozytonowa emisyjna tomografia	Nanocząstki krzemionki
Obrazowanie fotoakustyczne	Nanocząstki węglowe

Źródło: „Zastosowanie nanocząstek i nanomateriałów w medycynie”, Hygeia Public Health

Tabela 10. Nanocząstki jako wzmocnienie terapii przeciwnowotworowej

Metoda leczenia	Typ nanocząstek	Choroba
Terapia fotodynamiczna	Nanocząstki nieorganiczne	Rak wątroby, piersi
	Nanocząstki węglowe	Rak wątroby, piersi
Terapia fototermiczna	Nanocząstki magnetyczne	Rak prostaty, glejak wielopostaciowy
	Nanocząstki nieorganiczne	Rak kolczystokomórkowy skóry
	Nanocząstki węglowe	Rak piersi, nerwiak
Wyciszenie genów	Nanocząstki nieorganiczne	Rak wątroby

Źródło: „Zastosowanie nanocząstek i nanomateriałów w medycynie”, Hygeia Public Health

Zastosowanie

Oto kilka przykładów badań w zakresie nanotechnologii:

- ▲ dostarczanie leków, ciepła, innych substancji do określonych typów komórek, np. nowotworowych (cząstki są tak skonstruowane, żeby były przyciągane do chorych komórek, co pozwala na ich bezpośrednie leczenie, a to z kolei zmniejsza uszkodzenia zdrowych komórek w organizmie i pozwala na wcześniejsze wykrycie choroby; w obszarze zainteresowania naukowców z North Carolina State University jest dostarczanie sercowych komórek macierzystych do uszkodzonej tkanki serca),
- ▲ wykorzystanie przeciwciał dołączonych do węglowych nanorurek w chipach do wykrywania komórek nowotworowych w krwiobiegu (technika ta może być stosowana w testach laboratoryjnych; naukowcy z Worcester Polytechnic Institute pracują nad wczesnym wykrywaniem uszkodzeń nerek),

- ▲ zabijanie bakterii za pomocą nanocząstek złota i światła podczerwonego (naukowcy z Uniwersytetu w Houston pracują nad lepszym czyszczeniem instrumentów w warunkach szpitalnych; naukowcy z University of Colorado Boulder badają zastosowanie kropek kwantowych w leczeniu zakażeń opornych na antybiotyki),
- ▲ opatrunek, który nakłada na ranę impulsy elektryczne za pomocą energii elektrycznej wytwarzanej przez nanogeneratory noszone przez pacjenta (technologia ta jest opracowywana przez naukowców z Uniwersytetu w Wisconsin),
- ▲ nanocząstki polimerowe, które działają jak syntetyczne płytki krwi, co w przypadku pacjentów urazowych z krwotokiem wewnętrznym ogranicza utratę krwi (naukowcy z Chase Western Reserve University).

Nanocząstki w onkologii

Zadaniem leków cytostatycznych jest zniszczenie lub zmniejszenie guza tak, by nadawał się do wycięcia chirurgicznego/ radioterapii. Jednak cytostatyki mają wiele skutków ubocznych, co wynika głównie ze sposobu ich podawania, najczęściej poprzez wlew dożylny, a czasami w formie podania doustnego, jeśli forma leku na to pozwala. Cząsteczki leków rozprzestrzeniają się po całym organizmie docierając nie tylko do szybko dzielących się komórek nowotworowych, ale również do komórek zdrowych. Skutkiem działania cytostatyków na komórki o zwiększonym indeksie proliferacyjnym jest nie tylko śmierć komórek nowotworowych, ale również utrata włosów, supresja szpiku kostnego, niepłodność. Nadzieję na usunięcie tych niekorzystnych efektów daje tzw. terapia celowana z wykorzystaniem nanocząstek.

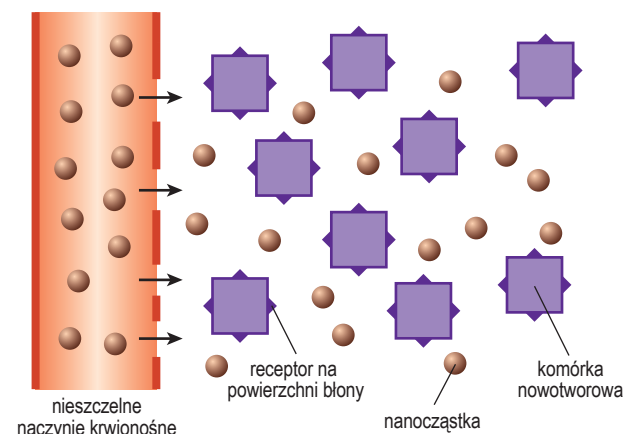
Nanopreparat powinien być w stanie (i) zamknąć wymaganą dawkę terapeutyczną leku (niższą niż w leku pierwotnym) oraz ii) dostarczyć i uwolnić lek specjalnie w miejscu choroby (w celu osiągnięcia większej skuteczności niż lek pierwotny). Te cele są osiągnięte poprzez ukierunkowanie nanostruktury na miejsce choroby. Można to zrobić dwojako: pasywnie (bazując na dyfuzji) i aktywnie (z ułatwieniami). Wszystkie istniejące nanoleki (z wyłączeniem koniugatów przeciwciało-lek, które nie są uważane za cząstki) są oparte na biernym ukierunkowaniu.

Nanokapsulacja w terapii pasywnej

Terapia pasywna wykorzystuje defekt w morfologii nowotworów, którym jest zwiększona przepuszczalność naczyń krwionośnych dostarczających substancje odżywcze do guza. Nanocząstki z lekiem mogą swobodnie przenikać do nowotworu, gdzie zostają uwięzione w przestrzeni międzykomórkowej albo są pobierane przez komórki na drodze endocytozy. Zatem lek może zostać uwolniony w macierzy międzykomórkowej bądź we wnętrzu komórki. Wydaje się to być lepszym rozwiązaniem od ogólnoustrojowego przyjmowania cytostatyków. Jednak nanocząstki mogą przedostać się do każdego miejsca o zwiększonej nieszczelności naczyń.

Rozmiar nanoformuł dla pasywnych dyfuzji nie powinien przekraczać 100 nm w przypadku nowotworu i znacznie poniżej 100 nm w przypadku chorób mózgu z uwagi na konieczność przekroczenia bariery krew-mózg. Większe nanocząstki mogą przechodzić barierę krew-mózg jedynie przy użyciu aktywnego podejścia, a dyfuzja pasywna jest najbardziej efektywna dla nanocząstek poniżej 20 nm. Cząstki powinny mieć długi czas obiegu, aby uniknąć ich wchłonięcia przez układ siateczkowo-śródbłonkowy (RES), który jest naturalnym systemem obronnym organizmu. Według profesora Barenholza, głównego wynalazcy technologii Doxil (pierwszego leku bazującego na nanocząstce), najbardziej kłopotliwe w rozwoju nanocząstek są właśnie właściwości fizykochemiczne nanoformulacji. W celu przezwyciężenia napotkanych problemów (oryginalny projekt Doxil nie przeszedł badań klinicznych w 1987 r.) (i) zmienione zostały właściwości chemiczne liposomu (w celu doprowadzenia do wielkości mniejszej niż 100 nm), (ii) opracowana została nanoformuła z polietylenem (powłoką glikolową) wokół liposomu (aby zwiększyć czas krążenia, uniknąć RES), (iii) włączone zostało aktywne podejście gradientowe (w celu osiągnięcia wysokiej śadowości leku wewnątrz liposomów).

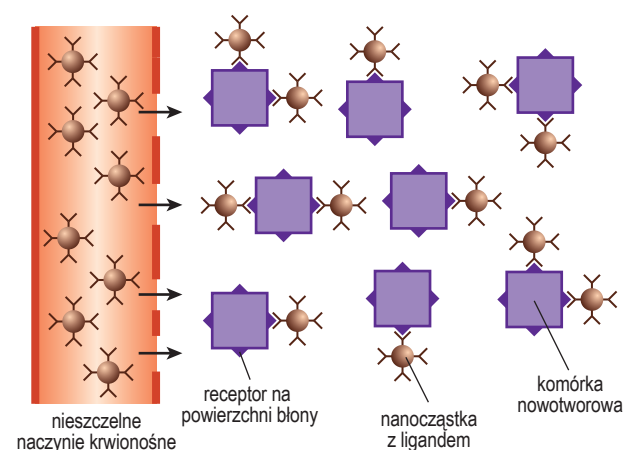
Wykres 10. Mechanizm celowania pasywnego



Nanocząstki swobodnie przenikają przez nieszczelne naczynie krwionośne w obrębie tkanek objętych procesem nowotworowym, oddziałują z komórkami na drodze pasywnej, np. poprzez endocytozę, brak swoistej wybiórczości.

Źródło: <http://kosmos.icm.edu.pl/PDF/2016/227.pdf>

Wykres 11. Mechanizm celowania aktywnego.



Nanocząstki swobodnie przenikają przez nieszczelne naczynie krwionośne w obrębie tkanek objętych procesem nowotworowym, oddziałują z komórkami na drodze aktywnej poprzez wybiórcze i specyficzne łączenie się z receptorami błonowymi za pośrednictwem ligandów doczepionych do nanocząstek.

Źródło: <http://kosmos.icm.edu.pl/PDF/2016/227.pdf>

Nanokapsulacja w terapii aktywnej oraz ...

Właściwości ukierunkowania nanoleku mogą zostać poprawione poprzez wprowadzenie aktywnej terapii celowanej. Nanocząstki z lekiem są przyłączane do innej substancji, której powinowactwo do receptorów błonowych komórek nowotworowych jest silne. Zwiększa to wiązanie leku z komórką nowotworową i jego pobieranie. Istotne jest więc znalezienie odpowiedniego ligandu, który pasowałby do receptora charakterystycznego dla danego typu nowotworu. Ligandem może być aptamer lub przeciwciało. Chociaż teoretycznie aktywne podejście powinno być lepsze, w praktyce czasami tak nie jest. Przykładem jest połączenie przeciwciała z Doxilem, które działało gorzej niż pasywnie ukierunkowany Doxil.

... w bioaktywnych polimerach

Innym, mniej składnikowym, podejściem jest zastosowanie bioaktywnych polimerów zastępujących ligandy. Prof. Kathryn Uhrich opracowała cząstki na bazie cukru o geometrii zbliżonej do liposomów. Podejście to wykorzystuje substancje takie jak glukoza lub kwas foliowy lepiej wychwytywane przez komórki nowotworowe niż prawidłowe. Komórki nowotworowe znacznie silniej wychwytyują związki skompleksowane z glukozą, ze względu na wysokie zapotrzebowanie energetyczne, stąd cząstki cukru zapewniają znacznie większą absorpcję kompleksu lek-glukoza w porównaniu z samym lekiem.

... i nanocząstkach metali

Rośnie też zainteresowanie nanocząstkami metali, gdzie uwalnianie leku jest odpowiedzią na bodziec taki jak ciepło, światło, enzym, pH, itd. Zatwierdzone ThermoDox/ NanoTherm są oparte na termoczułości (nanomateriał wytwarza ciepło w odpowiedzi na zogniskowane ultradźwięki (ThermoDox) lub zmienne pole magnetyczne (NanoTherm)). NanoTherm jest pierwszym produktem nanofarmaceutycznym w leczeniu glejaka wykorzystującym nanocząstki tlenku żelaza.

Rynek nanomedycyny: małe cząstki – duży potencjał

Według BCC Research, światowy rynek nanocząstek w naukach przyrodniczych był szacowany na ponad 30 mld US\$ w 2014 r. i 80 mld US\$ w 2019 r. Największy wzrost prognozowany był w obszarze systemów dostarczania leków.

Według Grand View Research, wartość światowego rynku nanomedycyny będzie bliska 351 mld US\$ w 2025 r. Wzrost ma wynikać z chęci zmniejszania skutków ubocznych terapii, więc kosztów leczenia w szczególności nowotworów. Wkrótce pierwsze nanoleki przestaną podlegać ochronie patentowej, a na rynek wejdzie coraz więcej nanoterapii nowej generacji.

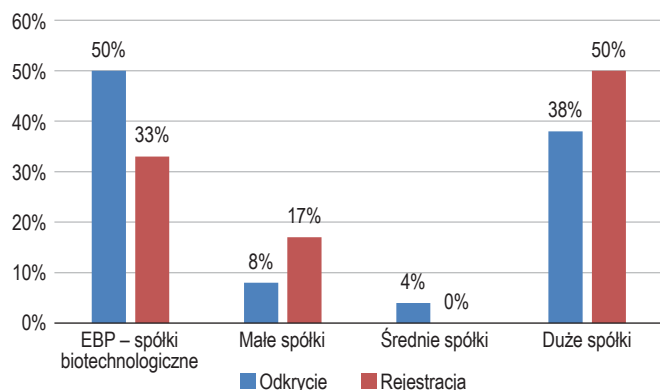
Według raportu „Healthcare Nanotechnology (Nanomedicine) Market 2020: Top Countries Data, Market Size with Global Demand Analysis and Business Opportunities Outlook 2026” opublikowanego przez MarketWatch, nanotechnologia staje się kluczową siłą napędzającą innowacje w medycynie, z uwzględnieniem nanoleków, biosensorów, implantów, systemów podawania leków i technologii obrazowych. Według GlobeNewswire, światowy rynek nanomedycyny wzrośnie z 184 mld US\$ w 2020 r. do 475 mld US\$ w 2027 r., z 15% CAGR w latach 2020-2027.

GlobalData uważa, że nanofarmaceutyki stanowią istotną szansę na pobudzenie rozwoju projektów innowacyjnych ze skutecznymi terapiami o zmniejszonym profilu efektów ubocznych, co jest szczególnie ważne w onkologii. Rosnące wydatki na opiekę zdrowotną oraz rosnące wskaźniki zachorowań na nowotwory i inne choroby przewlekłe w starzejących się społeczeństwach zwiększają zapotrzebowanie na nowe terapie, które prowadzą do poprawy życia pacjentów.

Wyzwania ekonomiczne rynku nanomedycyny, w tym ...

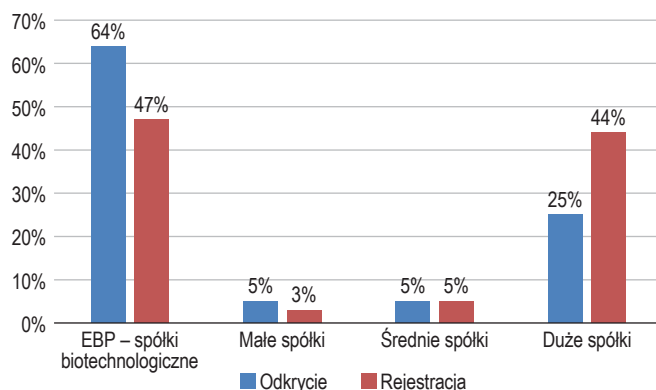
Według artykułu Rity Bosetti i Stephena L Jonesa „Cost-effectiveness of nanomedicine: estimating the real size of nano-costs” (futuremedicine.com), chociaż rynek nanomedycyny ma ogromny potencjał i wzbudza zainteresowanie wielu graczy, badania są prowadzone głównie przez małe i średnie przedsiębiorstwa. Big Pharma wykazuje większe zainteresowanie projektami dopiero w kolejnych okresach ich rozwoju.

Wykres 12. Odkrycie/ rejestracja nowych aktywnych substancji przez FDA w 2010 r. w zależności od skali podmiotu



Źródło: IQVIA MIDAS, FDA, Clarivate Analytics Cortellis

Wykres 13. Odkrycie/ rejestracja nowych aktywnych substancji przez FDA w 2018 r. w zależności od skali podmiotu

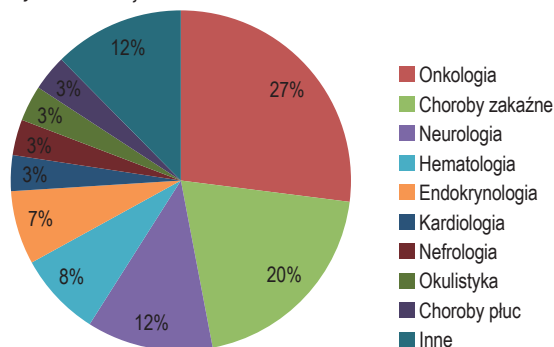


Źródło: IQVIA MIDAS, FDA, Clarivate Analytics Cortellis

Dostęp do finansowania

W ramach 7. programu ramowego UE i programu „Horyzont 2020” w Europie zainwestowano 430 mln EUR w 84 projekty badawcze, podzielone między ponad 1 000 laboratoriów i 250 małych i średnich firm w inwestycje w nanomedycynę w 2018 r., podczas gdy NIH w USA zainwestował 445 mln US\$. Opracowywanie tych leków jest procesem długim i kosztownym, a startupy i małe firmy biotechnologiczne opracowujące innowacyjne nanotechnologie w dużym stopniu polegają na finansowaniu zewnętrznym. Inwestorzy branżowi interesują się lekami dopiero, kiedy wykaże znaczny potencjał rozwoju.

Wykres 14. Zarejestrowane NAS w USA w 2018 r.



Źródło: IQVIA, DM BOS SA

Cena	Istotnym wyzwaniem w przypadku nanoleków jest ich cena. Ryzyko i koszty są szczególnie wysokie w ich opracowywaniu z uwagi na (i) nielicznych ekspertów, (ii) trudności w skalowaniu produkcji, (iii) niejasne ścieżki regulacyjne. Pokazuje to historia Doxil, który nie przeszedł pierwszych badań klinicznych. Nanoleki są znacznie droższe w produkcji i sprzedaży niż leki konwencjonalne. Jednak, choć jest to uzasadnione zwiększoną efektywnością kosztową nanoterapii, wymaga to zrozumienia regulatorów przy refundacji i kompleksowego podejścia do pacjenta. Niestety aktualnie analizy kosztowe odpowiadają jedynie bezpośrednim kosztom leczenia, całkowicie ignorując koszty pośrednie. Zatem rozwój nanomedycyny jest uzależniony od wykazania, że „droższe” nanoleki nowszych generacji przynoszą oszczędności z powodu mniejszej liczby zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i długotrwałymi powikłaniami, mniejszymi stratami z powodu przedwczesnej śmierci. Personalizacja nanomedycyny jest technicznie wykonalna, ale droga. Jednak trzeba pamiętać, że kwestia ceny w onkologii jest dość skomplikowana. Jeśli bowiem uwzględnimy innowacyjne leki oparte na immunologicznych punktach kontrolnych z cenami przekraczającymi 100 000 US\$ – 150 000 US\$ za roczną terapię, okaże się, że ceny nanoleków wcale nie są wysokie.
Odpowiedź na palące potrzeby pacjentów	Konferencja <i>International Conference on Nanomedicine and Nanobiotechnology</i> , która odbyła się w październiku ub. r., rozpoczęła się od wystąpienia pacjentki leczącej się od 6 lat na nowotwór trzustki z wykorzystaniem wszelkich dostępnych metod, czyli chemioterapii, immunoterapii, radioterapii. Pacjentka skupiła się na silnej potrzebie poprawy jakości leczenia poprzez minimalizację skutków ubocznych. Nanomateriały mają potencjał do kierowania leków do określonych tkanek i poprawy aktywności leku, a także jego transportu we krwi. Nanocząstki mogą zapewnić, że zabiegi lecznicze działają lokalnie, a nie ogólnoustrojowo, a tym samym poprawiają skuteczność przeciwnowotworową, przy jednoczesnym ograniczeniu uszkodzeń zdrowych tkanek. Przykładem może być Copaxone, na który reaguje 1 na 16 pacjentów. Medycyna precyzyjna ma o wiele większe szanse na sukces niż klasyczna medycyna „niedokładna”.
Główni gracze	Głównymi graczami na rynku nanotechnologii są: Pfizer, Ablynx, Nanotherapeutics, Nanoviricides, Abraxis, Arrowhead Research, Celgene Corporation, Bio-Gate, Merck. Rynek ten doświadczył zarówno spektakularnych porażek, jak i sukcesów.
Porażki	Jednym ze znaczących bankructw była upadłość BIND Therapeutics w 2016 r. Spółka ta posiadała nanotechnologiczną platformę Accurins i pracowała nad nanocząstkami BIND-014. BIND-014 został zaprojektowany tak, by celować w guzy dokładniej, niż mogą to robić cząstki liposomowe. Składał się on z cząstki polimerowej pokrytej cząstką, która kieruje do białka występującego w wielu nowotworach. Cząstka ta miała uwalniać wewnątrz guza przenoszony przez nią docetaksel – lek chemioterapeutyczny. Wczesne testy na zwierzętach i małe badania kliniczne pokazały, że podejście to jest bezpieczniejsze niż sam docetaksel, ale późniejsze próby kliniczne zawiodły. BIND-014 przegrał w walce z rakiem szyjki macicy i głowy. Chociaż był on nieco skuteczny przeciwko NSCLC, nie było oczywiste, czy lek działa lepiej niż zwykły docetaksel. Aktywa BIND Therapeutics zostały przejęte za 40 mln US\$ przez Pfizer. Obecnie w tej technologii rozwijany jest projekt AZD2811 (I faza badań klinicznych). Pokazuje to, że porażka w pracy nad lekiem może wynikać ze zbyt ambitnych lub źle zaprojektowanych celów osiągnięcia kamieni milowych i braku zaufania inwestorów, a niekoniecznie z braku technicznej skuteczności leku.
Sukcesy	Ponieważ nanocząstki zmniejszają skalę kontaktu, jaki lek przeciwnowotworowy ma ze zdrową tkanką, dają one szansę na dostarczenie większej dawki przy mniejszej ilości skutków ubocznych. W 1995 r. FDA zatwierdził pierwszy taki lek – Doxil, który pakuje w nanocząstkę lipidową doksorubicynę – lek do chemioterapii (Grand View Research oczekiwał, że do 2024 r. światowy rynek doksorubicyn liposomalnych osiągnie wartość 1,39 mld US\$). Cząstki te są zbyt duże, aby mogły wydostać się z normalnych naczyń krwionośnych, a więc są mniej toksyczne dla serca niż gołe doksorubicyny, ale mogą wydostać się z nieszczelnych naczyń krwionośnych, często spotykanych w nowotworach. Kolejnym sukcesem klinicznym nanomedycyny jest Onpattro (Patisiran) oparty na nanocząstkach lipidowych (siRNA) lek do leczenia polineuropatii u osób z dziedziczną amyloidozą z udziałem transtyretyny (50 000 osób na świecie), który został zatwierdzony przez FDA w 2018 r. Była to pierwsza zatwierdzona nanocząstka do podawania kwasu nukleinowego.

Nanoleki

Aktualnie zarejestrowanych/ bliskich rejestracji jest około 20 leków na bazie nanocząstek, głównie w onkologii i neurologii. Ponad 80% z nich jest oparte na liposomach i polimerach.

Tabela 11. Nanocząstki zarejestrowane lub w III fazie (FDA)

Nazwa	Spółka	Materiał	Lek	Choroba	Rejestracja
Doxil/Caelyx	Janssen	Liposomy	Doxorubicyna	Mięsak Kaposiego, nowotwór jajnika, szpiczak mnogi	1995, 2005, 2008
DaunoXome	Galen Pharma	Liposomy	Daunorubicyna	Mięsak Kaposiego	1996
DepoCyt	Sigma Tau	Liposomy	Cytarabina	Chłoniakowe zapalenie opon mózgowych	1999
Myocet	Elan Pharma	Liposomy	Doxorubicyna	Rak piersi	2000
Lipodox (generyk Doxil)	-	Liposomy	Doxorubicyna	Mięsak Kaposiego, nowotwór jajnika, szpiczak mnogi	2013
Marqibo	Onco TCS	Liposomy	Vincristine	Ostra białaczka chłoniakowa	2012
Onivyde	Merrimack	Liposomy	Irinotecan	Rak trzustki	2015
Vyxeos	Jazz Pharma	Liposomy	Daunorubina Cytarabine	Ostra białaczka szpikowa	2017
Oncaspar	Enzon Pharma	Polimery	Aspargase	Ostra leukemia limfoblastyczna	1994
Copaxone	Teva	Polimery	Glatiramer acetate (syntetyczne białko)	Stwardnienie rozsiane	1996
Eligard	Tolmar	Polimery	Leuprolide acetate	Rak prostaty	2002
Plegridy	Biogen	Polimery	PEG-Interferon beta-1a	Stwardnienie rozsiane	2014
Glatopa (generyk Copaxone)	Novartis	Polimery	Glatiramer acetate (syntetyczne białko)	Stwardnienie rozsiane	2015
Ontak	Cisai Inc	Białko	Denileukin diftitox (syntetyczne białko)	Chłoniak skóry komórek T	1999
Abraxane	Celgene	Białko	Paclitaxel	Rak piersi, NSCLC, rak trzustki	2005, 2012, 2013
Invega Sustenna	Janssen	Nanokryształy	Paliperidone Palmitate	Schizofrenia	2009
Nanotherm	MagForce	Nieorganiczny	Iron oxide	Glejak	2010
Onpatro	Alnylam Pharmaceuticals	Lipidy/Liposomy	Patisiran (ALN-TTR02)	hATTR Amyloidoza	2018
ThermoDox	Celsion	Liposomy	Doxorubicyna	Rak wątrobowokomórkowy	Skończona III faza
Paclical	Oasmia Pharma	Polimery	Paclitaxel, Doxil	Rak jajnika	Skończona III faza
NK-105	Nippon Kayaku	Polimery	Paclitaxel	Rak piersi	Skończona III faza

Źródło: *Frontiers in pharmacology, DM BOS SA*

Znanymi nanolekami są:

- ▲ Abraxan, zatwierdzony po raz pierwszy przez FDA w 2005 r., stosowany w leczeniu nowotworu piersi, trzustki i NSCLS (nanocząstka albuminy),
- ▲ Doxil zatwierdzony oryginalnie w mięsaku Kaposiego przez FDA w 1995 r., stosowany także między innymi w nowotworze jajnika (nanocząstka liposomowa),
- ▲ Onivyde zatwierdzony przez FDA w 2015 r. w leczeniu nowotworu trzustki (nanocząstka liposomowa),
- ▲ Rapamune zatwierdzony przez FDA w 2020 r. zapobiegający odrzutom po przeszczepach (nanokryształy).

Nanoleki w badaniach klinicznych

Dostępność leków opartych na nanotechnologii szybko rośnie, a wiele nanocząstek jest w badaniach klinicznych. Spośród ponad 230 zidentyfikowanych przez GlobalData nanofarmaceutyków w fazie rozwoju klinicznego, 65% znajduje się w fazie I lub II. Ponadto prawie 70% firm z kandydatami na nanoleki to firmy rozpoczynające działalność lub małe firmy biofarmaceutyczne. Stwarza to znaczne możliwości dla fuzji i przejęć (M&A) lub partnerstwa strategicznego z większymi firmami, które chcą inwestować w innowacyjne technologie.

M&A w nanotechnologii

Liczba fuzji i przejęć w dziedzinie nanotechnologii była dotychczas niewielka, co wynikało z postrzeganego ryzyka inwestycji w tę technologię. Poniżej prezentujemy najciekawsze transakcje na tym rynku.

- ▲ W 2010 r. Celgene kupił Abraxis BioScience, który rozwijał Abraxane (*nanoparticle paclitaxel*), za 2,9 mld US\$.
- ▲ W 2011 r. Teva kupiła Cephalon, który rozwijał liposomowy doxorubicin, za 6,8 mld US\$.
- ▲ W 2013 r. Spectrum Pharmaceuticals kupił Talon Therapeutics, który rozwijał liposomowy vincristine, za 206 mln US\$ po uwzględnieniu tantiem sprzedażowych.
- ▲ W 2013 r. Bind Therapeutics podpisał umowę licencyjną na system nanocząstek z Amgen o wartości 95 mln US\$ po tantiemach.
- ▲ W 2014 r. Bind Therapeutics podpisał umowę licencyjną z AstraZeneca o wartości 197 mln US\$.
- ▲ W 2015 r. AstraZeneca podpisała umowę licencyjną ze Starpharma Holdings o wartości 124 mln US\$.
- ▲ W 2015 r. Ablynx i Novo Nordisk podpisały umowę w zakresie globalnej współpracy i umowę licencyjną na opracowanie i odkrycie innowacyjnych leków z wieloma specyficznymi nanomodułami (6 mln US\$ *upfront*, 182 mln EUR potencjalnych tantiem).
- ▲ W 2016 r. Pfizer przejął aktywa Bind Therapeutics za 40 mln US\$.
- ▲ W 2018 r. Takeda udzieliła licencji na platformę nanotechnologiczną MicroJet Reactor (MJR) leon-nanodrugs, aby zoptymalizować rozpuszczalność, biodostępność i stabilność jednego ze swoich produktów.
- ▲ W 2019 r. AstraZeneca podpisała drugą umowę licencyjną ze Starpharma Holdings na zastosowanie swojej technologii DEP dendrimer do rozwoju kandydatów na leki onkologiczne. W lutym 2020 r. Starpharma dostała 3 mln US\$ od AstraZeneca za zakończenie I fazy badań na 1 pacjencie w leku AZD0466. Całkowita wartość *milestones* w tej umowie to 124 mln US\$ za ten projekt i 93 mln US\$ za kolejny, a także tantiemy.
- ▲ W 2019 r. Takeda udzieliła licencji COUR Pharmaceuticals na CNP-101 (obecnie TAK-101), nanocząstkę modyfikującą odporność, która zawiera białka gliadyny opracowywane do leczenia celiakii.
- ▲ W 2019 r. Pfizer licencjonował nanocząstkę AnTolRx w cukrzycy typu 1. W 2016 r. Pfizer zainwestował w projekt 4 mln US\$, a deal value kolejnego etapu nie została ujawniona.

Wnioski

Informacja o niecałym 1% skuteczności dostarczania leków (cytowana na każdej konferencji poświęconej nanomedycynie w onkologii) wywołuje dyskusje na temat przydatności nanomedycyny w leczeniu nowotworów. Jednak nawet takie dostarczanie leku, przy wyeliminowaniu skutków ubocznych, w tym akumulacji w istotnych narządach, może przedłużyć okres terapii i poprawić parametry farmakologiczne, takie jak szczytowe stężenie, szybkość oczyszczania, okres półtrwania leku. Nanofarmaceutyki mają wiele fizycznych i biologicznych zalet w porównaniu z lekami konwencjonalnymi. Są nimi zwiększona skuteczność, zmniejszona toksyczność, lepsza rozpuszczalność i stabilność, selektywność tkanek docelowych i wydłużone uwalnianie.

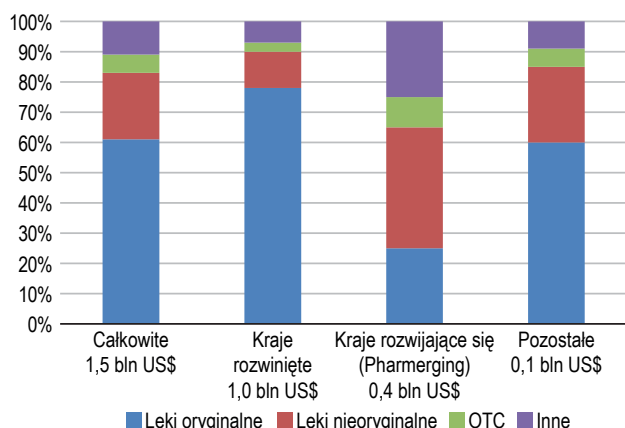
O ile nie ma prawnej definicji nanoleku, ani standardowej metody pomiaru biorównoważności (skuteczności terapeutycznej) nowego leku z referencyjnym, a FDA ma klasyczne podejście polegające na porównywaniu ograniczonego zakresu parametrów farmakokinetycznych (np. maksymalne stężenie szczytowe leku w osoczu; EMA bierze pod uwagę kilka parametrów farmakokinetycznych), to w 2005 r. Agencja ta ustanowiła grupę zadaniową ds. nanotechnologii.

3.2. Onkologia

18 mln osób z nowotworem diagnozowanych rocznie

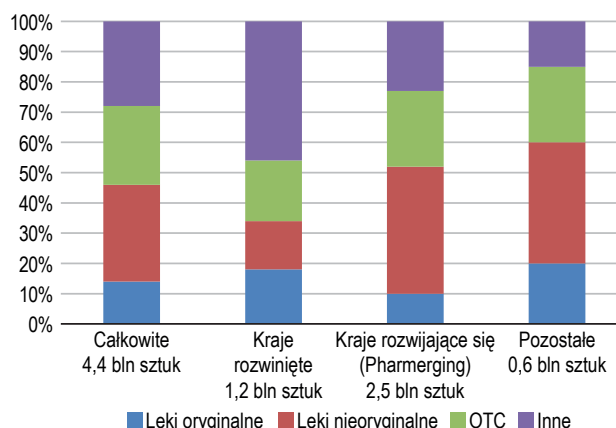
Co roku nowotwór jest diagnozowany u 18 milionów osób, a 10 milionów umiera z jego powodu na świecie. 44 miliony osób na świecie żyje dłużej niż 5 lat po takiej diagnozie. Jedna na 6 kobiet i jeden na 5 mężczyzn usłyszą taką diagnozę w ciągu życia. Jedna na 11 kobiet i jeden na 8 mężczyzn umrą z tego powodu. Szacuje się, że w 2030 r. liczba nowych przypadków nowotworów wzrośnie do 23,6 miliona rocznie. Najczęściej występującymi są nowotwory płuc, piersi i jelita grubego. Są one odpowiednio pierwszą, piątą i drugą przyczyną śmierci. Wzrost liczby zachorowań na nowotwory wynika ze wzrostu populacji i starzenia się społeczeństw. Obserwowana jest zmieniająca się zapadalność na poszczególne rodzaje nowotworów wynikająca ze społecznego i ekonomicznego rozwoju. W szybko rozwijających się społeczeństwach zauważalne jest przesunięcie pomiędzy nowotworami wynikającymi z biedy i infekcji w kierunku tych wynikających ze stylu życia, czyli bardziej typowych dla krajów rozwiniętych. Według National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, zanotowano znaczący spadek zgonów z powodu nowotworów w USA (2019 r.). WHO podaje, że nowotwory są nadal drugą wiodącą przyczyną zgonów na świecie, przy czym 70% zgonów na raka na świecie przypada na kraje o niskich i średnich dochodach.

Wykres 15. Wartość i struktura wydatków na leki w 2023P



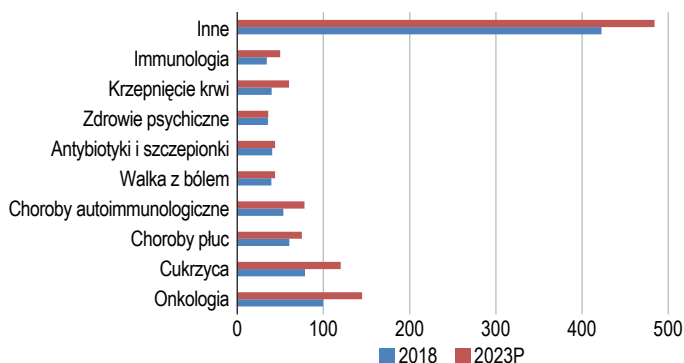
Źródło: IQVIA, DM BOŚ SA

Wykres 16. Wolumen i struktura zakupów leków w 2023P



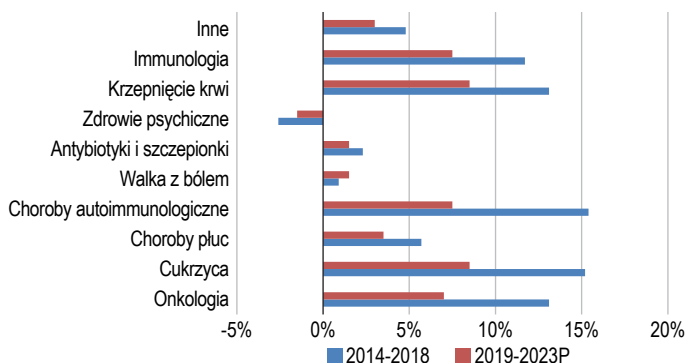
Źródło: IQVIA, DM BOŚ SA

Wykres 17. Globalne wydatki na leki wg wskazania terapeutycznego (mld US\$)



Źródło: IQVIA, DM BOŚ SA

Wykres 18. Średnioroczna dynamika wzrostu wydatków na leki wg wskazania terapeutycznego



Źródło: IQVIA, DM BOŚ SA

Rodzaje leków

W zależności od rodzaju leku, globalny rynek leków przeciwnowotworowych jest podzielony na segment leków cytotoksycznych, terapii celowanych i hormonalnych. Leki cytotoksyczne to czynniki alkilujące, antymetaboliety, inne. Terapia celowana obejmuje przeciwciała monoklonalne, inhibitory kinazy tyrozynowej, inne. Szacuje się, że terapia celowana będzie miała największy udział (ponad 40%) w globalnym rynku leków przeciwnowotworowych, z uwagi na słabsze działania niepożądane w porównaniu z lekami cytotoksycznymi oraz wysoką specyficzność leków.

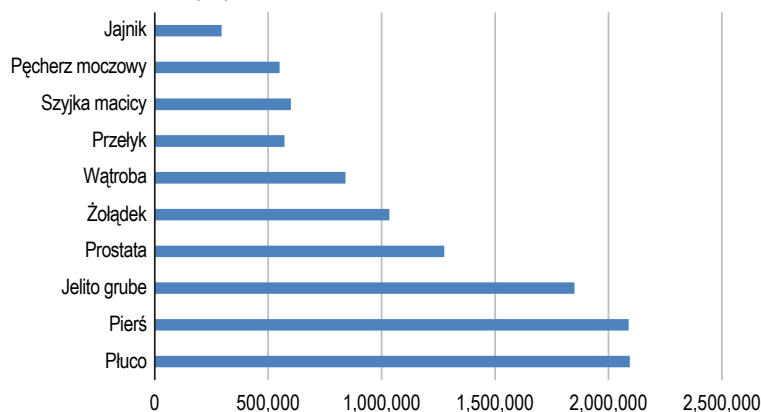
8% CAGR dla rynku onkologicznego

Wartość światowego rynku farmaceutycznego rocznie rośnie. Wydaje się, że wyjątkiem może być br., kiedy według GlobeNewswire spadnie ona z 1,316 bln US\$ w 2019 r. do 1,310 bln US\$. Według Statista, globalne wydatki na leki wzrosną z 1,3 bln US\$ w 2019 r. do 1,6 bln US\$ w 2024P (dla porównania: 887 mld US\$ w 2010 r.). IQVIA spodziewa się wartości globalnego rynku farmaceutycznego przekraczającej 1,5 bln US\$ w 2023 r., przy CAGR wynoszącym 3-6% wobec 6% w poprzedniej dekadzie. Największy udział w światowym rynku farmaceutycznym mają terapie onkologiczne, których wartość jest szacowana przez GlobeNewswire na 203 mld US\$ w 2023 r. Allied Market Research szacuje na 7,6% średnioroczną dynamikę wzrostu tego rynku w latach 2017-2025.

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika jest 8. najczęściej występującym nowotworem u kobiet i 18. najczęściej występującym ogółem. W 2018 r. odnotowano 295 tys. nowych przypadków na świecie i 67 tys. w Europie. Szacunki American Cancer Society podają, że w 2020 r. w USA na raka jajnika zachoruje 22 tys. kobiet (1,2% przypadków diagnozowanych nowotworów), a umrze 14 tys. (2,3% zgonów z powodu nowotworu). Ryzyko zachorowania na ten nowotwór to 1:78, a zgonu to 1:108. Pięcioletni okres przeżycia wynosi powyżej 49%. Na ten typ nowotworu zachoruje 11,2 na 100,000 kobiet. W USA żyje około 233 tys. kobiet z nowotworem jajnika.

Wykres 19. Świat; Liczba pacjentów z nowotworami



Źródło: WHO

Leczenie

Leczenie nowotworu jajnika zazwyczaj obejmuje pewne połączenie chirurgii, radioterapii i chemioterapii. Zależy ono od stopnia zaawansowania choroby, charakterystyki i podtypu guza oraz wieku, stanu zdrowia i preferencji pacjentki, ale zazwyczaj obejmuje chirurgię i często chemioterapię oraz terapię ukierunkowaną. Chemioterapia w raku jajnika zazwyczaj składa się z:

- ▲ platyny, grupy leków na bazie platyny, w połączeniu z nieplatyną (typowe terapie obejmują paclitaxel, cisplatin, topotecan, doxorubicynę, epirubicynę i gemcytabinę),
- ▲ inhibitora wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), bevacizumabu (Avastin) zatwierdzonego (z wyjątkiem USA) jako leczenie pierwszego rzutu w połączeniu ze standardową chemioterapią (bevacizumab jest również dopuszczony do stosowania w nawracającym nowotworze jajnika w Europie i USA),
- ▲ w rozwoju w tym wskazaniu są: acalabrutinib, atezolizumab, avelumab, AZD1775, cediranib, epacadostat, fosbretabulin, gemogenovatucel-T, lurbinectedin, micellular paclitaxel, mirvetuximab soravtansine, trametinib i veliparib.

Według klasy inhibitorów rynek ten można podzielić na:

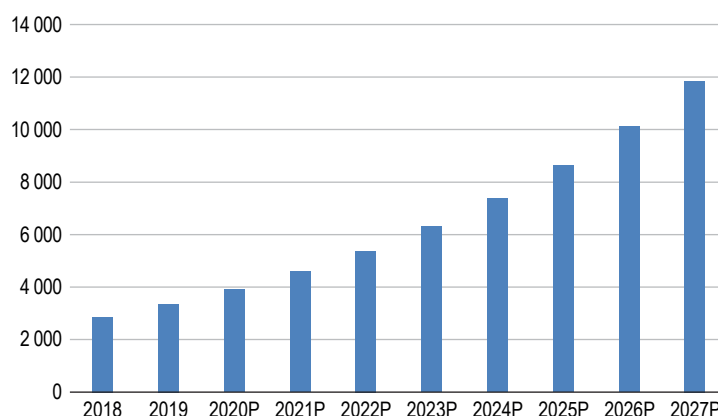
- ▲ inhibitory angiogenezy (bevacizumab (Avastin)),
- ▲ inhibitory PARP (olaparib (Lynparza), rukaparib (Rubraca), niraparib (Zejula),
- ▲ inhibitory PDL1 (avelumab (Bavencio), atezolizumab (Tecentriq)).

14% CAGR dla rynku nowotworu jajnika

Według GlobalData, wartość rynku nowotworu jajnika wyniosła 1,8 mld US\$ w 2018 r. na 7 największych rynkach, a w 2028 r. wzrośnie do 6,7 mld US\$, przy 14,4% CAGR. Natomiast według iHealthcareAnalyst, wartość rynku nowotworu jajnika wyniesie 10,1 mld US\$ w 2027 r., rosnąc z CAGR wynoszącym 17,1% z powodu (i) stosowania terapii podtrzymującej, (ii) zastosowania inhibitora PARP w pierwszym rzucie (Lynparza, Zejula i Rubraca), (iii) pojawienia się nowych terapii, (iv) poprawy w zakresie badań przesiewowych pod kątem markerów genetycznych (mutacje BRCA, inne niedobory rekombinacji homologicznej (HRD)). Wartość rynku może obniżyć pojawienie się leków biopodobnych i generycznych w przypadku niektórych kluczowych produktów, czyli Lynparzy i inhibitora angiogenezy Avastinu.

Oczekuje się, że w 2028 r. sprzedaż 3 inhibitorów PARP osiągnie łącznie 2,8 mld US\$ przychodów, czyli ponad 40% światowego rynku raka jajnika. Ważnym źródłem przychodów będą nowe klasy leków, a w szczególności inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (IPK), jak na przykład Tecentriq, Opdivo, Imfinzi i Keytruda. Pomimo postępów w leczeniu wydaje się, że jedną z największych niezaspokojonych potrzeb będzie potrzeba skutecznych opcji leczenia dla pacjentek z opornością na platynę. Ponadto potrzebne są biomarkery diagnostyczne we wczesnym etapie rozwoju choroby i specjalistyczne opcje leczenia rzadkich podtypów nowotworu jajnika.

Wykres 20. Świat; Wartość rynku nowotworu jajnika (mld US\$)

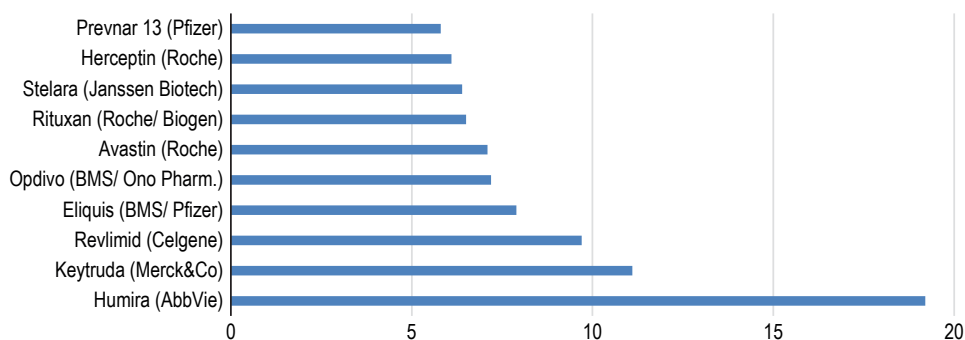


Źródło: GlobalData

Drogie terapie, potrzeba tańszego leku

W 2018 r. roczny koszt Avastinu wynosił 100 000 US\$. Niektóre badania pokazywały, że przedłużał on życie tylko o 4,7 miesiąca i ubezpieczyciele odmawiali pokrywania kosztów leczenia. W Kanadzie cena została obniżona do 40 000 US\$ za terapię. Sprzedaż Avastinu spadła z 7,1 mld US\$ w 2014 r. do 6,6 mld US\$ w 2017 r., ale wzrosła do 7,0 mld US\$ w 2018 r., głównie dzięki wyższej sprzedaży w Chinach. Okres wyłączności rynkowej Avastinu zakończył się w 2019 r. i w ciągu najbliższych kilku lat spodziewany jest spadek sprzedaży, gdyż biopodobne leki zostały już zatwierdzone przez FDA. Avastin może stracić 1,5 mld US\$ rocznej sprzedaży do 2021 r.

Wykres 21. Najlepiej sprzedające się leki w 2019 (mld US\$)



Źródło: IQVIA, DM BOŚ SA

3.3. Preparaty krwiopodobne

Krew potrzebna co 2 sekundy	Według szacunków WHO, co roku na całym świecie pobiera się około 108 mln jednostek krwi. Chociaż w latach 2008 – 2013 nastąpił wzrost pobrań o 10,7 mln jednostek, to jednak popyt jest wciąż niezaspokojony. Krew najczęściej wykorzystuje się do transfuzji, zwykle podczas operacji na oddziałach hematologicznych i ratunkowych. Idealna byłaby także przy przeszczepach, gdzie obecnie są wykorzystywane inne preparaty.
Rynek transfuzji krwi	Według BCCResearch, światowy rynek transfuzji krwi w 2023 r. będzie wart 7,6 mld US\$ w porównaniu z 5,9 mld US\$ w 2018 r. (5,1% CAGR). Jego rozwój będzie wynikał ze zwiększonej częstotliwości występowania zaburzeń związanych z krwią oraz czynnością nerek. Według American Cancer Society, 1,32 mln osób cierpi obecnie na białaczkę i chłoniaka. Ponadto według National Kidney Foundation, przewlekłe zaburzenia nerek występują u około 10% światowej populacji, a część z tych osób potrzebuje przeszczepu.
Sztuczna krew	<p>Krew ludzka posiada określone grupy, które mogą być wykorzystane u biorców o tej samej grupie krwi. Uniwersalna krew grupy 0 jest trudno dostępna. Według Amerykańskiego Czerwonego Krzyża, liczba dawców krwi w USA wynosi średnio 6,8 mln rocznie. Chociaż szacuje się, że 38% ludności USA jest uprawniona do oddawania krwi w danym momencie, mniej niż 10% to robi. Dane te wskazują na ogromne zapotrzebowanie na substytuty krwi. Taka potrzeba szczególnie uwidoczniła się w latach 80., kiedy okazało się, że HIV i zapalenie wątroby mogą być przenoszone poprzez transfuzje krwi. Wcześniej były one uważane za całkowicie bezpieczne. Wynalezienie sztucznej krwi, czyli „Świętego Graala” medycyny byłoby gigantycznym sukcesem. Według jednego z szacunków, rynek sztucznej krwi może być wart 15,6 mld US\$ w 2027 r.</p> <p>Krew ludzka jest złożona z białek, soli, płytek krwi, czerwonych i białych krwinek. Jej zadaniem jest dostarczanie tlenu i składników odżywczych do całego organizmu. Płyn, który ma naśladować krew powinien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▲ być bezpieczny w użyciu i kompatybilny z ludzkim ciałem (grupy krwi nie powinny mieć znaczenia w przypadku stosowania sztucznej krwi, powinna ona być pozbawiona wszystkich czynników wywołujących chorobę, takich jak wirusy i mikroorganizmy), ▲ mieć zdolność transportu tlenu w całym organizmie i uwalniania go tam, gdzie jest on potrzebny (główne zadanie krwi, które udaje się naśladować), ▲ być stabilny, czyli możliwy do stosowania ponad rok (jednym z problemów krwi jest krótki okres przechowywania – krwinki mogą być przechowywane w temperaturze 6°C tylko do 42 dni, natomiast płytki krwi w temperaturze pokojowej w mieszkadłach tylko do 5 dni).
Nośniki tlenu	Żaden z opracowanych do tej pory sztucznych produktów nie posiada wszystkich wyżej wymienionych cech. Według profesora Roberta M. Winslowa z Uniwersytetu Kalifornijskiego, pioniera badań nad sztuczną krwią, większość dotychczas wynalezionych substytutów może przenosić tlen i dwutlenek węgla, ale nie dają one koagulacji, obrony immunologicznej, innych funkcji, przez co można je raczej nazwać nośnikami tlenu. Dwa znaczące nurty badań nad sztuczną krwią obejmują rozwiązania oparte na hemoglobinie (HBOC) oraz perfluorowęglowodorce (PFC).
Rozwiązania oparte na hemoglobinie	<p>Substytuty krwi oparte na hemoglobinie naśladują funkcjonowanie transportu tlenu przez czerwone krwinki tworząc i pakując syntetycznie hemoglobinę ludzką lub krowią. W tym zakresie było przeprowadzonych wiele badań.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▲ Preparat Hemopure został wprowadzony na rynek w RPA, jednak znacznie zwiększał on ryzyko zawału serca. ▲ Erythromer, stworzony przez zespół KaloCyte (dofinansowany przez National Institute of Health i Departament Obrony USA), to sztuczna czerwona krwinka z syntetycznym opakowaniem oczyszczonej hemoglobiny (pobranej z przeterminowanej krwi) otoczona syntetyczną powłoką. Według badań na szczurach, myszach, królikach może być ona liofilizowana, przechowywana w temperaturze pokojowej przez dłuższy czas i podawana bez względu na grupę krwi. Preparat ten pozytywnie przeszedł badania na zwierzętach i planowane są testy na ludziach.

- ▲ Laboratorium Erin Lavik z Uniwersytetu w Maryland opracowuje syntetyczną nanostrukturę polimerową, która łączy się z płytkami krwi, aby pomóc im szybciej się gromadzić, co ma rozwiązać problem krzepnięcia krwi.
- ▲ Synthoplate, biotechnologiczny substytut płytek krwi Haima Therapeutics, jest obecnie w fazie przedklinicznych testów na zwierzętach. Badania bezpieczeństwa i toksykologii zgodnie z wymogami FDA mają trwać 2-3 lata, a kolejne 5 lat może upłynąć do komercjalizacji.
- ▲ Japońscy naukowcy z National Defense Medical College pracują nad sztuczną krwią składającą się z płytek krwi i czerwonych krwinek umieszczonych w małym liposomowym worku (pęcherzyki hemoglobiny, których średnica wynosi zaledwie 250 nanometrów). Badania są na wczesnym etapie. Dotychczasowe testy przeprowadzono na 10 królikach, z których 6 przeżyło, co stanowi podobny wynik do tradycyjnego przetaczania krwi. Ponadto nie odnotowano żadnych skutków ubocznych podczas przeprowadzonych badań.

Perfluorowęglowodory (PFC)

Sztuczna krew na bazie hemoglobiny nigdy do tej pory nie została zatwierdzona przez FDA, natomiast zatwierdzony został substytut oparty na PFC, który jednak wycofano z rynku ze względu na techniczne trudności w użyciu. Perfluorowęglowodory to biologicznie obojętne materiały, grupa chemikaliów stworzonych przez człowieka składających się wyłącznie z węgla i fluoru, które mogą rozpuszczać około 50x więcej tlenu niż osocze krwi. Są one w stanie przenosić tlen pomiędzy płucami a tkankami. Dodatkowo perfluorowęglowe płyny mogą być wdychane, a ruch tlenu rozwija się pomiędzy płynem a naczyniami włosowatymi. Problemy z produktami na bazie PFC dotyczą (i) braku rozpuszczalności w wodzie, co oznacza, że muszą być połączone z emulgatorami, by mogły zadziałać oraz (ii) zdolności do przenoszenia mniejszej ilości tlenu niż produkty na bazie hemoglobiny, co oznacza, że należy ich stosować więcej.

Płyny infuzyjne

Wydaje się, że przynajmniej przez następne 5-10 lat nie będzie sztucznej krwi. Obecnie przy utracie do 20% objętości krwi stosuje się płyny infuzyjne. Nie transportują one tlenu, ale mają zdolność przywracania pojemności osocza. Płyny infuzyjne są podawane, między innymi, w celu: (i) uzupełnienia płynów organizmu, na przykład krwi utraconej w wyniku krwotoku, (ii) leczenia zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej lub kwasowo-zasadowej, (iii) żywienia pozajelitowego. Są nimi krystaloidy i koloidy.

Krystaloidy (płyn infuzyjny do wlewów kroplowych) to jałowy apirogenny roztwór wodny lub emulsja typu olej w wodzie jednej lub kilku substancji chemicznych, przeznaczony do podawania głównie drogą dożylną jako wlew kroplowy lub przy użyciu pompy infuzyjnej. Krystaloidy są tanie, łatwo dostępne, niealergizujące. Jednak po przetoczeniu dożylnym szybko przechodzą do przestrzeni pozanaczyniowej jedynie na krótko uzupełniając objętość osocza.

Koloidy to wodne roztwory substancji wielkocząsteczkowych, najczęściej polimerów glukozy lub pochodnych żelatyny. W przeciwieństwie do krystaloidów pozostają one dłużej w osoczu nie przechodząc szybko do tkanek, zatem lepiej uzupełniają jego straty. Jednak koloidy mogą powodować uczulenie, włącznie ze wstrząsem anafilaktycznym, a także upośledzać krzepnięcie krwi (głównie dekstrany) lub utrudniać oznaczenie grupy krwi. Są one droższe od krystaloidów.

Według GlobeNewswire, w 2018 r. światowy rynek infuzyjny był wart 7,6 mld US\$ i przy CAGR wynoszącym 4,1% oczekiwany jest jego wzrost do 11,0 mld US\$ w 2027 r. Głównymi graczami na rynku systemów infuzyjnych są Fresenius Kabi, 3M, B. Braun Melsungen, Baxter, Becton, Dickinson, ICU Medical, Smiths Medical, Terumo Medical Corporation.

Rynek transplantacji organów

Sztuczna krew byłaby szczególnie potrzebna w transplantacji organów. WHO podaje, że w 2008 r. było wykonanych 100 800 transplantacji organów, w tym 69 400/ 20 200/ 5 400/ 3 400/ 2 400 to transplantacje nerek (46% od dawców żywych)/ wątroby (15% od żywych dawców)/ serca/ płuca/ trzustki. Liczba zmarłych dawców narządów wyniosła 22 400. Zgodnie z badaniami przeprowadzonymi przez United Network for Organ Sharing, przeszczep może zapewnić pacjentowi ponad 4 dodatkowe lata życia.

US Department of Health & Human Services podaje, że w 2019 r. na przeszczep czekało 122 913 osób, w tym na przeszczep nerki 43 201, a odbyło się tylko 23 401 procedur. W listopadzie 2019 r. na liście osób oczekujących na transplantację nerki znajdowało się 95 000 pacjentów w USA, z czego 63% miało status aktywny. Oczekiwanie na nerkę od zmarłego dawcy wynosi 5 – 10 lat. Transplantacja nerki jest mało ryzykownym zabiegiem (0,03% wynosi ryzyko śmierci). W Europie na liście oczekujących na nerkę jest 90 000 osób i 48 000 aktywnych.

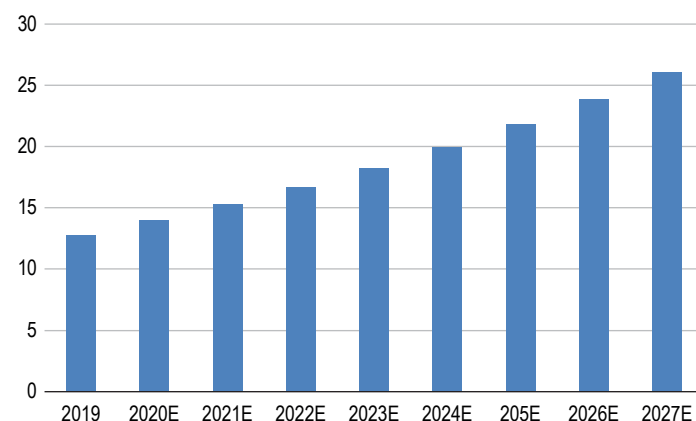
Koszt przeszczepu od zmarłego dawcy (niezależnie od kosztów pozyskania) wynosi 107 000 US\$, a w przypadku przeszczepów od żywych dawców to około 95 000 US\$. Według profesora Beckera z Uniwersytetu w Chicago wartość nerki to 10 000 US\$ – 20 000 US\$. Dializy wymagają wielu długich sesji tygodniowo, co pogarsza jakość życia. Transplantacje wydłużają okres życia o 10 – 15 lat w porównaniu do dializ. Ponad 4 tys. osób rocznie umiera w USA oczekując na przeszczep nerki, a średni okres oczekiwania na nerkę to 6 lat. Szacowany koszt oczekiwania na nerkę to 500 000 US\$ rocznie na osobę, co przekłada się na 50 mld US\$ łącznie.

Według Grandviewresearch.com, w 2019 r. wartość globalnego rynku transplantacji wyniosła 13 mld US\$ i ma rosnać przy CAGR wynoszącym 9,3% do 26 mld US\$ w 2027 r. Natomiast według Ihealthcareanalyst, w 2025 r. globalny rynek transplantacji organów osiągnie wartość 51 mld US\$. Rynek przeszczepu nerek stanowi ponad 40% wartości rynku przeszczepów.

Kluczowi gracze na światowym rynku przeszczepiania narządów to Novartis, Terumo Medical, Transonic, F. Hoffmann-La Roche, Astellas Pharma, Preservation Solutions, OrganOX, Bio Med, Transplant Biomedical, TransMedic, Accord Healthcare, Veloxis Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline. Interesującymi transakcjami na tym rynku były:

- ▲ przejęcie Corindus za 1,1 mld US\$ przez Siemens Healthineers,
- ▲ przejęcie SentreHEART za 300 mln US\$ przez AtriCure,
- ▲ przejęcie Breathe za 130 mln US\$ przez Hill-Rom Holdings Technologie,
- ▲ przejęcie New Aera za 101,8 mln US\$ przez Inogen,
- ▲ połączenie pomiędzy INEX Innovations Exchange i Nova Satra warte 72 mln US\$.

Wykres 22. Światowy rynek transplantacji narządów (mld US\$)



Źródło: grandviewresearch.com

Niska dostępność narządów do przeszczepu – kluczem perfuzja

Kluczem do liczby przeszczepów jest dostępność organów. Niestety, jest ona znacząco niższa od potrzeb. Do zwiększenia wykorzystania przeszczepialnych narządów potrzebne są lepsze techniki ich konserwacji. Słaba perfuzja, czyli proces dostarczania utlenionej krwi do tkanek, powoduje wiele poważnych problemów zdrowotnych, jak zakrzepica żył głębokich czy choroba wieńcowa i śmierć organów.

Przechowywanie i transport narządów ludzkich

W temperaturze 37°C przerwanie dopływu krwi do narządu powoduje martwicę jego tkanek. Niedokrwienie ciepłe, czyli niezaopatrywanie narządu w krew przy braku chłodzenia, nie powinno przekraczać kilku minut. W przypadku przedłużania się tego okresu w komórkach rozpoczyna się proces biochemicznych uszkodzeń (niedostatek tlenu i zatrzymanie produkcji cząstek NAD i ATP, które są podstawowym czynnikiem energetycznym, zakwaszenie środowiska wewnątrzkomórkowego). Jednak największe zagrożenie ujawnia się dopiero po przeszczepie, kiedy tlen przekształca się w wolne rodniki o typie nadtlenuków i ponadtlenków, niezwykle toksycznych i szkodliwych dla błon komórkowych. Taki proces prowadzi do odrzucenia narządu lub nawet do śmierci pacjenta.

Obecnie zabezpieczenie narządów przed uszkodzeniami wywołanymi niedokrwieniem ciepłym zależy głównie od stopnia i jakości schłodzenia. Obniżenie temperatury tkanek powoduje zmniejszenie ich potrzeb energetycznych. W 5°C zapotrzebowanie na tlen stanowi nie więcej niż 5% zapotrzebowania w temperaturze 37°C. Niedokrwienie w stanie obniżonej temperatury nie zatrzymuje całkowicie metabolizmu komórkowego, zwalniając jedynie szybkość reakcji enzymatycznych i opóźniając śmierć komórki. Natomiast szkodliwe następstwa niedokrwienia zimnego są łagodzone poprzez działanie wielu różnych molekuł wchodzących w skład płynów stosowanych do schładzania narządów. Zbytne obniżenie temperatury (poniżej -5°C) jest również szkodliwe dla narządów ludzkich. Dlatego też po wstępnym ochłodzeniu narządu płynem chłodzącym do temperatury 0°C – 4°C, zadaniem pojemników izotermicznych i komór chłodniczych jest utrzymanie tego poziomu temperatury w trakcie transportu.

Schładzanie powierzchniowe, czyli zanurzenie w płynie o temperaturze 0°C jest obecnie rzadko stosowanym sposobem, gdyż temperatura całego narządu nie obniża się wystarczająco szybko, nie są wyplukiwane łożyska naczyniowe, a to stanowi ryzyko mikrozakrzepów. Lepszą metodą jest schładzanie poprzez perfuzję naczyń zaopatrujących narząd za pomocą roztworu o temperaturze 4°C. Ta metoda schładzania zapewnia szybkość, jednorodność, wyplukiwanie naczyń.

Schłodzone narządy mogą być przechowywane na dwa sposoby, metodą termostabilną i metodą ciągłej perfuzji hipotermicznej.

Metoda termostabilna to zanurzenie narządu w płynie o temperaturze 0°C – 4°C. Technika ta jest najbardziej rozpowszechniona. Jest ona prosta, mało kosztowna i skuteczna w przypadku wątroby, trzustki, narządów powypadkowych, np.: palce, język, uszy. Droższe, zapewniające większe bezpieczeństwo pojemniki wyposażone w układy sprężarkowe lub termoelektryczne, są stosowane głównie do transportu serc i nerek. Długość okresu przechowywania i transportu narządów w przypadku tej metody nie może przekroczyć 48 godzin.

Metoda ciągłej perfuzji hipotermicznej stosowana jest w przypadku nerek lub serca. Wymaga ona specjalnej aparatury, ale daje dodatkowe 24 godziny (razem 72 godziny). W przypadku tej metody narząd jest umieszczany w sterylnym naczyniu, gdzie jest stale perfundowany pulsacyjnie roztworem chłodzącym wzbogaconym w tlen, można kontrolować temperaturę, ciśnienie perfuzyjne, parametry biochemiczne przy użyciu układu elektronicznych czujników połączonych z komputerem przetwarzającym te informacje. Aparatura chłodniczo-medyczna pozwalająca stosować tę metodę znajduje się jedynie w nielicznych pojazdach i helikopterach służb ratowniczych, głównie w krajach rozwiniętych.

Płyny perfuzyjne

Zadaniem płynu perfuzyjnego jest zmniejszenie obrzęku komórki, odtworzenie ciśnienia osmotycznego zewnątrzkomórkowego, zapobieganie kwasicy wewnątrzkomórkowej, ograniczenie poszerzania się przestrzeni międzykomórkowej w momencie perfuzji narządu, co może upośledzać krążenie włośniczkowe i uniemożliwiać dobrą dyfuzję roztworu, ograniczenie uszkodzeń reperfuzyjnych, powodowanych przez wolne rodniki, powstałe w narządzie w czasie przechowywania. Trzy podstawowe typy stosowanych obecnie roztworów to:

- ▲ roztwór Euro-Collins z wysokim stężeniem glukozy i potasu, który pozwala na przechowywanie nerek do 48 godzin, a wątroby i trzustki do 6-8 godzin,
- ▲ roztwory kardioplegiczne, których użycie w chirurgii na otwartym sercu zostało poszerzone o przechowywanie przeszczepów serca ze zdolnością przechowywania to 3-6 godzin,
- ▲ roztwór UW pozwalający przechowywać organy, w tym wątrobę i trzustkę do 30 godzin.

Wartość rynku perfuzyjnego

Każdego roku na całym świecie wykonuje się ponad sto tysięcy zabiegów perfuzyjnych. Według Market Research Future, globalny rynek perfuzji wzrośnie o 4,1% w latach 2019 – 2023, kiedy osiągnie wartość 1,5 bln US\$. Kluczowymi graczami na tym rynku są Getinge, Medtronic, LivaNova, Terumo Medical Corporation, Xenios, Lifeline Scientific, XVIVO Perfusion, Repligen, Spectrum Laboratories, Merck KGaA, Harvard Bioscience, Ala Science.

Pojemniki izotermiczne

Pojemniki izotermiczne obejmują:

- ▲ pojemniki izotermiczno-elektroniczne przeznaczone do transportu nerek, serc, czyli narządów wymagających stałej kontroli parametrów dokonywanej przez zespół czujników i analizowanych komputerowo; mają one układ regulacji temperatury, możliwość zmiany ciśnienia perfuzyjnego, gęstości płynu konserwującego, innych parametrów biochemicznych; są one urządzeniami najdroższymi na rynku,
- ▲ pojemniki izotermiczne do transportu narządów typu A, jak wątroba i trzustka; nie posiadają one zwykle układu regulacji temperatury, a jedynie zapewniają temperaturę na wybranym poziomie; wykorzystują zazwyczaj suchy lód oraz rzadziej, urządzenia sprężarkowe,
- ▲ pojemniki izotermiczne do transportu narządów typu B, czyli wymagających przysycia (palce, języki, uszy); działają one przeważnie w zakresach od -10°C do 5°C.

Ceny tych urządzeń wahają się od 100 EUR do 200 EUR.

Wartość rynku konserwacji organów

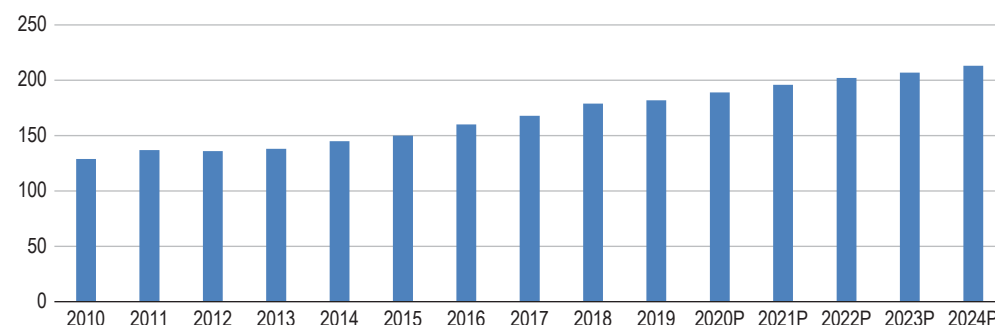
Według Marketsandmarkets.com, do 2024 r. światowy rynek konserwacji organów osiągnie 284 mln US\$ w porównaniu z 207 mln US\$ w 2019 r., przy CAGR na poziomie 6,5%. Wzrost rynku konserwacji narządów wynika głównie z rosnącej liczby przypadków niewydolności wielu narządów, rosnącej populacji geriatrycznej, rosnącej liczby przeszczepów i dawców narządów oraz rosnącej liczby inicjatyw zachęcających do dawstwa narządów. Oczekuje się jednak, że wysokie koszty przeszczepów narządów i kwestie religijne w poszczególnych regionach geograficznych do pewnego stopnia ograniczą wzrost rynku. Głównymi graczami na tym rynku są XVIVO Perfusion AB, Paragonix Technologies, Dr. Franz Kohler Chemie.

3.4. Rozwój leków i wyrobów medycznych

Wydatki na badania nad lekami

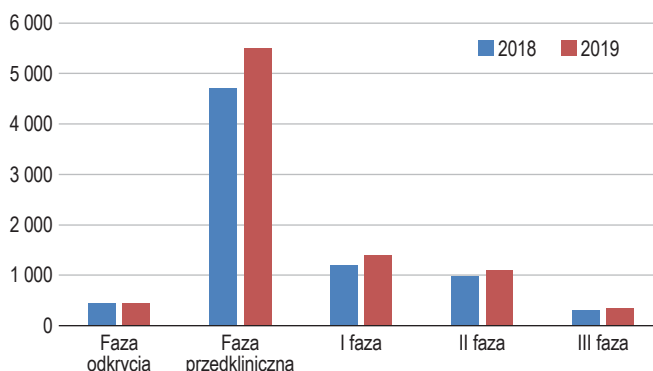
Według Statista, globalne wydatki na badania i rozwój projektów lekowych sukcesywnie rosną, z 129 mld US\$ w 2010 r. do 182 mld US\$ w 2019 r., a w 2024 r. prognozuje się je na 213 mld US\$. Stanowią one około 19% – 20% całkowitej sprzedaży leków. Tak duże wydatki wynikają z długiego okresu wprowadzania leku na rynek często sięgającego kilkunastu lat i niskiego prawdopodobieństwa sukcesu. Uśrednione dane firmy Roche wskazują, że program badawczo-rozwojowy dla jednego leku wymaga 700 874 godzin pracy, wykonania 6 587 eksperymentów i zatrudnienia 423 badaczy.

Wykres 23. Globalne wydatki na badania i rozwój projektów farmaceutycznych (mld US\$)



Źródło: Statista

Wykres 24. Dystrybucja aktywów wg fazy klinicznej (niepartnerowane aktywa; spółki publiczne) (mln US\$)

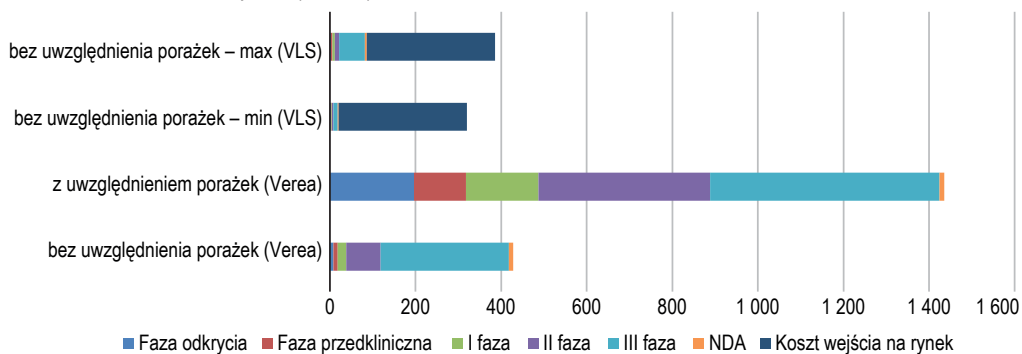


Źródło: PharmIntelligence, Medtrack, DM BOŚ SA

Koszt rozwoju leku

Według J. Health Econ, średni koszt rozwoju nowego leku przed podatkiem wynosi ponad 1,4 mld US\$, co daje 2,6 mld US\$ po skapitalizowaniu do momentu rejestracji i 2,9 mld US\$ po uwzględnieniu kosztów badań IV fazy. Według Vereia Group, koszt rozwoju leku sięga również średnio 1,4 mld US\$. Pierwszy etap, czyli selekcja cząsteczki terapeutycznej pochłania 5% budżetu, 25% przypada na pierwsze fazy badań przedklinicznych i klinicznych, a aż 70% nakładów jest wydatkowanych w końcowej fazie badań klinicznych. Według IQVIA, (i) mediana okresu od podania leku pierwszemu pacjentowi do rejestracji wyniosła 13,6 lat w przypadku NAS (nowych aktywnych substancji) zarejestrowanych w 2018 r., (ii) 12 na 59 leków było rozwijanych ponad 20 lat, (iii) 4 leki były zarejestrowane w okresie krótszym niż 8 lat, w tym 3 onkologiczne, (iv) 46 z tych leków było podanych mniej niż 500 pacjentom w badaniach. W I/ II/ III fazie testowanych jest średnio 35/ 100/ 800 pacjentów w danym wskazaniu. Z 5 000 – 10 000 badanych cząsteczek powstaje jeden lek. Na rozpoczynane około 22 projekty kontynuowany jest jeden. Według badań, na 5 cząsteczek, dla których składana jest dokumentacja NDA, tylko 2 zwracają koszty rozwoju.

Wykres 25. Średni koszt rozwoju leku (mln US\$)



Źródło: Vereia Group LLC, Valuation in Life Science, DM BOŚ SA

Fazy rozwoju leku

Badania nad lekami obejmują badania przedkliniczne i kliniczne, których ukoronowaniem jest przygotowanie NDA (*new drug application*). Po zakończeniu badań przedklinicznych dla cząsteczek z największym prawdopodobieństwem sukcesu są prowadzone prace z zakresu syntezy i wytwarzania CMC (*Chemistry, Manufacturing, Controls*) w skali niezbędnej dla przeprowadzenia badań klinicznych oraz jakości i czystości umożliwiającej podanie ich ludziom. Równolegle trwają działania nad optymalizacją formułacji leku. Dla kandydata skierowanego do badania klinicznego na ludziach wytwarzana jest substancja aktywna (*Active Pharmaceutical Ingredient*) oraz formułacja, zgodnie z zasadami GMP (*Good Manufacturing Practice*). Ma to na celu zapewnienie najwyższego poziomu bezpieczeństwa i najwyższej jakości badanego związku. Badania kliniczne obejmują 3 fazy.

- ▲ I faza badań klinicznych to moment, kiedy lek po raz pierwszy jest podawany od 20 do 100 zdrowym ochotnikom. Oceniane jest jego bezpieczeństwo, a także właściwości farmakokinetyczne, jak wchłanianie, metabolizm, wydalanie, ewentualna toksyczność oraz interakcje z innymi substancjami. Ze względu na kwestie etyczne oraz częste ciężkie skutki uboczne terapii przeciwnowotworowych, leki onkologiczne już w tej fazie są podawane pacjentom. Celem tej fazy jest ustalenie bezpiecznej dawki leku do podawania w II fazie.

- ▲ II faza badań klinicznych obejmuje zwykle od 100 do 500 pacjentów dotkniętych chorobą, którą ma leczyć testowana substancja. Celem tej fazy jest określenie (i) dawki leku lub doprecyzowanie ustalonej w I fazie, (ii) częstotliwości podawania, (iii) faktycznej skuteczności leczenia/zapobiegania danej chorobie. Porównywane jest działanie testowanej substancji z placebo oraz, jeśli to możliwe i zasadne, z już istniejącymi substancjami czynnymi zarejestrowanymi jako leki. Wykazanie zakładanej skuteczności po rygorystycznie przeprowadzonych testach statystycznych umożliwi dopuszczenie substancji do kolejnej fazy badań klinicznych.
- ▲ III faza badań klinicznych to badania setek/ tysięcy pacjentów reprezentujących różne rasy, płcie, stan zdrowia, stopień zaawansowania choroby, itd. Faza ta trwa do kilku lat. Monitorowane są w niej wszystkie parametry kandydata na lek (bezpieczeństwo i skuteczność podczas krótkotrwałego i długotrwałego podawania) i określane działania niepożądane i przeciwwskazania. Ponadto porównywane są wyniki badań z obecnie stosowanymi schematami leczenia. Sukces III fazy umożliwia rozpoczęcie rejestracji, a to z kolei wprowadzenie leku na rynek.
- ▲ IV faza badań klinicznych rozpoczyna się po rejestracji leku w FDA/ EMA/ innej agencji, a jej podstawowym celem jest długofalowe zbieranie danych na temat leku potrzebne do określenia jego bezpieczeństwa i skuteczności we wszystkich wskazaniach oraz grupach pacjentów. Równoległe zbierane są dane dotyczące częstotliwości i nasilenia skutków ubocznych oraz interakcji z innymi lekami i weryfikowane wyniki wcześniejszych badań.

Okres niezbędny na przygotowanie nowego leku, począwszy od identyfikacji celu terapii do zakończenia I fazy badań klinicznych wynosi od 5 do 9 lat, a do momentu rejestracji leku od 12 do 15 lat, z możliwością wydłużenia w skrajnych przypadkach nawet do 20 lat.

505(b)(2)

Proces rejestracji leku w nanocząstce jest dwuetapowy (i) badane są same nanocząstki (ich bezpieczeństwo, maksymalna tolerowana dawka, w modelach *in vivo*), a następnie (ii) badane jest połączenie leku z nanocząstką w tradycyjnym modelu badania leku.

Jeśli lek ma (i) nowe wskazania, (ii) zmieniła się jego forma, moc, skład, reżim, droga podawania, (iii) jest produktem łączonym, (iv) bazuje na istniejącym produkcie lub (v) ma nowe składniki aktywne może być regulowany w ramach procedury 505(b)(2). Jest to jedna z trzech ścieżek zatwierdzania leków przez FDA, stworzona na mocy regulacji Hatch-Waxman z 1984 r. Regulacje te pomagają uniknąć niepotrzebnego powielania badań już przeprowadzonych na wcześniej zatwierdzonym („referencyjnym”) leku.

505(b)(2) wymaga pełnego sprawozdania dotyczącego bezpieczeństwa i skuteczności, ale dopuszcza, aby niektóre informacje dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności aktywnego składnika pochodziły z badań, które nie zostały przeprowadzone przez wnioskodawcę. Może to skutkować znacznie mniej kosztowną i szybszą ścieżką rejestracyjną (mniejsze ryzyko, mniejsza liczba badań). Regulacje te dają 3, 5 lub 7 lat wyłączenia na rynku.

W Europie ścieżka zatwierdzenia regulacyjnego podobna do ścieżki określonej w pkt 505(b)(2) jest procedurą hybrydową opartą na art. 10 dyrektywy 2001/83/WE.

Fazy rozwoju produktu medycznego

Rozwój wyrobów medycznych jest znacznie krótszy i mniej skomplikowany niż leków. FDA rozpoznaje trzy klasy urządzeń medycznych.

- ▲ Klasa I to proste urządzenia niskiego ryzyka, które mogą spowodować minimalne szkody, jak skalpele, nici dentystyczne. Podlegają one ogólnym kontrolom obejmującym rejestrację firmy produkującej wyroby, wpis do rejestru wyrobów medycznych, produkcję zgodnie ze standardami GMP (regulacje 510(k)).
- ▲ Klasa II to bardziej złożone urządzenia o wyższym ryzyku, ale nie podtrzymujące życia, np. mankiety ciśnieniowe, pompy infuzyjne. Dodatkowe regulacje obejmują, między innymi, specjalne etykiety, kontrolę wydajności, nadzór po wprowadzeniu do obrotu, czasami badania kliniczne na zwierzętach (regulacje 510(k)).

- ▲ Klasa III to najbardziej złożone urządzenia z najwyższym ryzykiem dla pacjentów, które zazwyczaj wspierają lub podtrzymują życie, jak stenty wieńcowe, defibrylatory. Muszą one być zatwierdzone przed wprowadzeniem do obrotu w ramach PMA zawierającego: (i) wyniki badań nieklinicznych, (ii) badania kliniczne, (iii) dane dotyczące bezpieczeństwa, (iv) projekt, metody produkcji, wykorzystywane urządzenia do produkcji, (v) etykietowanie. FDA ma prawo żądać dodatkowych informacji w ramach PMA. Średni czas przeglądu wynosi 180 dni, a jeżeli wymagany jest panel dyskusyjny okres ten wydłuża się do 320 dni.

W Europie niektóre wyroby medyczne są dopuszczone do użytku po zarejestrowaniu ich ze znakiem CE. Aby oznakować wyrób jako CE, producent wykonuje analizy i podejmuje działania dla spełnienia odnośnych wymagań, a następnie poddaje produkt procedurze oceny zgodności z odpowiednimi dyrektywami. Przebieg i wyniki działań muszą być udokumentowane.

Prawdopodobieństwa

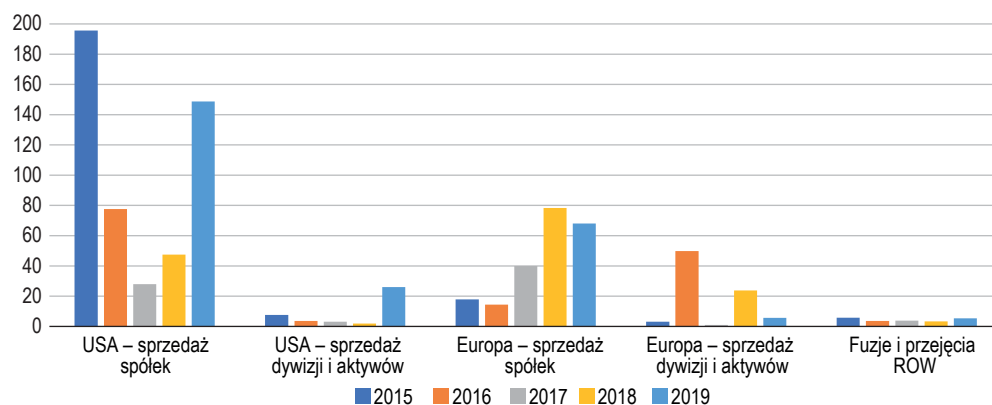
Skumulowane prawdopodobieństwo projektu rozwoju leku jest szacowane zwykle w przedziale 2% – 5%. Przyjmuje się, że prawdopodobieństwo przejścia projektu do I fazy badań klinicznych wynosi 35%, uwzględniając prawdopodobieństwa ukończenia fazy badań podstawowych/ oceny możliwości rozwoju projektu/ wyboru cząsteczki-kandydata/ przedklinicznej na 80%/ 75%/ 85%/ 69%. Z trzech etapów badań klinicznych najwyższe prawdopodobieństwo przejścia do kolejnej fazy cechuje I fazę (63%), najniższe II fazę (31%), w III fazie wynosi 58%, a w procesie rejestracji 85%. Skumulowane prawdopodobieństwo przejścia od I fazy do rejestracji wynosi około 10%. W projektach onkologicznych skumulowane prawdopodobieństwo sukcesu jest mniejsze (5%) niż w nieonkologicznych (12%). Wyższe szanse na sukces ma projekt zwalidowany już na początkowym etapie wobec rozwijanego samodzielnie (skumulowane prawdopodobieństwo od I fazy do rejestracji odpowiednio 27% i 15%).

Transakcje partneringowe

Z uwagi na charakterystykę rynku medycznego rozwój rynku nowych terapii medycznych warunkują transakcje partneringowe. Zwykle składają się one z (i) *upfront payment* – płatności wstępnej, (ii) *milestones* – płatności warunkowanych przejściem do kolejnych faz badań, osiągnięciem tzw. kamieni milowych, (iii) *royalties* – tantiem płatnych po komercjalizacji leku równych określone procentowi przychodów z jego sprzedaży. Wydaje się, że najczęściej transakcji odbywa się w fazie przedklinicznej w sferze onkologii. Na etapie badań przedklinicznych/ wniosków IND/CTA wartość opłaty wstępnej (*upfront*) waha się od 3 mln US\$ do 120 mln US\$, a późniejszych (*milestones*) od 100 mln US\$ do 1,370 mln US\$. Średni poziom tantiem (*royalties*) w fazie przedklinicznej to poniżej 10%. Tantiemy w onkologii sięgają 8% – 15%, przy wyrobach medycznych 5%. Wartości transakcji rosną, jeśli podmiot miał już inne projekty zakończone sukcesem i zależą od innowacyjności projektu i potencjału sukcesu rynkowego.

Bloomberg podaje, że w 2017 r. zawarto ponad 400 transakcji partneringowych, z czego 102 dotyczyły onkologii, a średnia wartość kontraktu wyniosła 575 mln US\$, 19% więcej r/r. Według raportu HBM Partners, Pharma/ Biotech M&A, światowa wartość zakończonych i ogłoszonych transakcji (w tym płatności warunkowych i transakcji na aktywach) osiągnęła 254 mld US\$ w 2019 r., co oznacza wzrost odpowiednio o 64% i 234% względem 2018 i 2017. Dwie ogromne transakcje zaważyły na wartości rynku – BMS/ Celgene (74 mld US\$) i Abbvie/ Allergan (63 mld US\$). Nabycie Celgene przez BMS było 3. największym przejęciem w historii sektora farmaceutycznego. Jednak średnia wartość pozostałych transakcji M&A była również wysoka i sięgnęła 117 mld US\$. W ub. roku 17 firm biofarmaceutycznych zostało sprzedanych za ponad 1 mld US\$, a 42 za ponad 100 mln US\$. Większość transakcji o wartości przekraczającej 1 mld US\$ dotyczyła onkologii lub chorób sierocych i genetycznych.

Wykres 26. Transakcje fuzji i przejęć od 2015 roku (mld US\$)



Źródło: HBM Pharma/Biotech M&A Report 2020

Prywatne transakcje

SRS Acquiom Life Sciences przeprowadził badania dotyczące 100 prywatnych transakcji fuzji i przejęć z branży biotechnologicznej/ farmaceutycznej w okresie 2011 – I poł. 2019. Według tych badań, łączna wartość transakcji wyniosła 52 mld US\$, a płatności z góry i warunkowe to odpowiednio 21 mld US\$ i 31 mld US\$. Ponad 80% transakcji miało strukturę warunkową. Suma płatności była zwykle wyższa niż płatności jednorazowe. Najwyższe kwoty warunkowe były wypłacane w drugim roku po transakcji ze znacznymi wypłatami w dwóch kolejnych latach. Kamienie milowe fazy przedklinicznej i fazy I są osiągane częściej niż kamienie milowe fazy II. Typowe kamienie milowe wynoszą: 20 mln US\$ za fazę przedkliniczną, 20-50 mln US\$ za I fazę, 30-50 mln US\$ za II fazę, 50-100 mln US\$ za III fazę. Ostatecznie 35% płatności warunkowych zostaje wypłaconych. Według naszych obliczeń płatności z góry sięgają 8-24% całkowitej wartości transakcji.

4. Historia, akcjonariat, emisja akcji

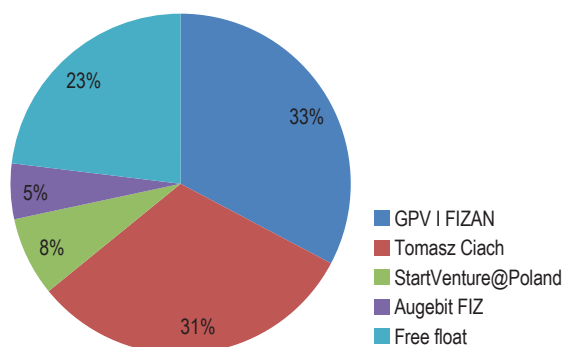
- ▲ Czterech największych akcjonariuszy kontroluje 77% akcji Spółki, a *free float* to 23%. Po emisji 2,8 mln akcji *free float* wzrośnie do 36%.
- ▲ Przychody z emisji akcji są potrzebne do współfinansowania projektów innowacyjnych Spółki.

4.1. Akcjonariat Spółki/ emisja akcji

Akcjonariat Spółki

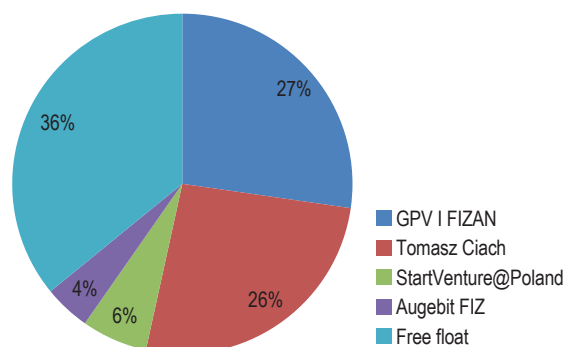
Głównymi akcjonariuszami Spółki posiadającymi ponad 5% są (i) GPV I (współzałożyciel), (ii) prof. Tomasz Ciach (współzałożyciel), (iii) StartVenture@Poland, (iv) Augebit FIZ (podmiot kontrolowany przez Tadeusza Wesołowskiego). Podmioty te posiadają odpowiednio 33%, 31%, 8% i 5% akcji Spółki. Po emisji 2,8 mln akcji udział wyżej wymienionych podmiotów spadnie odpowiednio do 27%, 26%, 6%, 4% akcji Spółki. *Free-float* wynosi 23%, a po emisji powinien wzrosnąć do 36%.

Wykres 27. NanoGroup; Struktura akcjonariatu przed emisją akcji serii H



Źródło: Spółka

Wykres 28. NanoGroup; Struktura akcjonariatu po emisji akcji serii H



Źródło: Spółka

Emisja akcji

Grupa zamierza przeznaczyć środki z emisji akcji serii H na:

- ▲ przeprowadzenie badań przedklinicznych (opracowanie i wykonanie syntezy nanoleku w standardzie cGMP, wykonanie badań przedklinicznych w standardzie GLP) i klinicznych (I faza na 30 pacjentach) PolEpi,
- ▲ przeprowadzenie badań przedklinicznych (na małym i dużym modelu zwierzęcym) i klinicznych (I faza, 8 przeszczepów nerki) systemu do długoterminowego przechowywania i transportu organów (nerka, wątroba, serce) w warunkach fizjologicznych (OrganFarm).

4.2. Program motywacyjny

W NanoGroup funkcjonuje program motywacyjny dla zarządu, kluczowych pracowników i współpracowników jednostki dominującej. Ma on na celu stworzenie dodatkowych mechanizmów motywujących do działań zapewniających długoterminowy wzrost wartości Spółki, stabilizację kadry menedżerskiej oraz kluczowych współpracowników. W ramach programu motywacyjnego jest do objęcia 880 000 zwykłych akcji imiennych serii E w puli A i B. W ramach puli A pracownicy mogą objąć 76 130 akcji po 1 zł, a w puli B 685 175 akcji po cenie będącej wielokrotnością ceny bazowej, czyli 3,6 zł za akcję. Prawa do objęcia akcji są wykonywalne do 20 grudnia 2026 r. Koszt programu motywacyjnego w 2019/ 2020/ 2021/2022/ 2023 r. to 0,197 mln zł/ 0,089 mln zł/ 0,088 mln zł/0,088 mln zł/ 0,044 mln zł.

Tabela 12. NanoGroup; Program motywacyjny (pula B – 685 170 akcji)

	Termin realizacji	>= wartość bazowa akcji
I etap programu	31 grudnia 2019	2
II etap programu	30 czerwca 2021	3
III etap programu	30 czerwca 2022	5
IV etap programu		8

Źródło: Spółka

Ponadto w spółkach NanoSanguis i NanoThea są programy motywacyjne skierowane do kadry kierowniczej oraz podmiotów współpracujących spoza Grupy spełniające definicję wynagrodzenia za pracę w postaci akcji własnych (*share-based payments*). Nabycie praw do obejmowania poszczególnych transz warrantów przez osoby uprawnione zależy od spełnienia indywidualnych celów, nie zależy natomiast od warunków rynkowych. W NanoSanguis liczba przyznanych warrantów to 6 660 (transza A – akcje serii D)/ 27 000 (transza B – akcje serii C) do realizacji do 24 sierpnia 2026/ 15 grudnia 2025. W NanoThea liczba przyznanych warrantów to 5 250 (transza A – akcje serii D)/ 22 500 (transza B – akcje serii C) do realizacji do 24 sierpnia 2026/ 15 grudnia 2025.

5. Strategia biznesowa

- ▲ Grupa rozwija innowacyjne projekty biotechnologiczne z zakresu nanotechnologii aktualnie skupiając się na (i) enkapsulacji leków w cząstki polisacharydowe, (ii) nośniku naśladującym funkcje czerwonych krwinek o długim okresie przydatności do użycia.
- ▲ Ponadto w odpowiedzi na wyzwania dnia obecnego, NanoGroup podpisało umowę z Marion na opracowanie technologii produkcji innowacyjnych maseczek ochronnych.
- ▲ NanoGroup zamierza skomercjalizować projekt lekowy po zakończeniu I fazy badań klinicznych, a wyroby medyczne po badaniach klinicznych. Może to nastąpić w latach 2022 – 2023.

Tabela 13. NanoGroup; Struktura Grupy

Podmiot zależny	NanoVelos	NanoSanguis	NanoThea	NanoDesmos
Udział NanoGroup	92%	93%	93%	20%
Udział NanoGroup po umorzeniu akcji/ programach motywacyjnych	99%	77%	77%	b.d.
Działalność	Połączenie leków przeciwnowotworowych z nanocząstkami polisacharydowymi	Sztuczna krew	PET	b.d.
Projekty	(i) system transportu leków znanych substancji aktywnych (ii) dostarczanie kwasów nukleinowych (DNA, RNA) do komórek w terapii genowej	(i) syntetyczny nośnik naśladujący czerwone krwinki (ii) OrganFarm - system przechowywania organów <i>ex-vivo</i>	(i) poprawa precyzji PET, połączenie PET z MR, radioterapią	b.d.

Źródło: Spółka, DM BOS SA

NanoGroup zatrudnia około 20 pracowników. Założycielem Spółki jest prof. Tomasz Ciach, kierownik Zakładu Biotechnologii i Inżynierii Bioprocessowej Politechniki Warszawskiej. Prof. Ciach jest autorem ponad 20 patentów z zakresu nanotechnologii, w tym nanocząstek zbudowanych z polisacharydów. Technologia ta została wniesiona do NanoVelos. Natomiast NanoSanguis posiada własną technologię otrzymywania mikrocząstek imitujących czerwone krwinki.

Komercjalizacja produktów

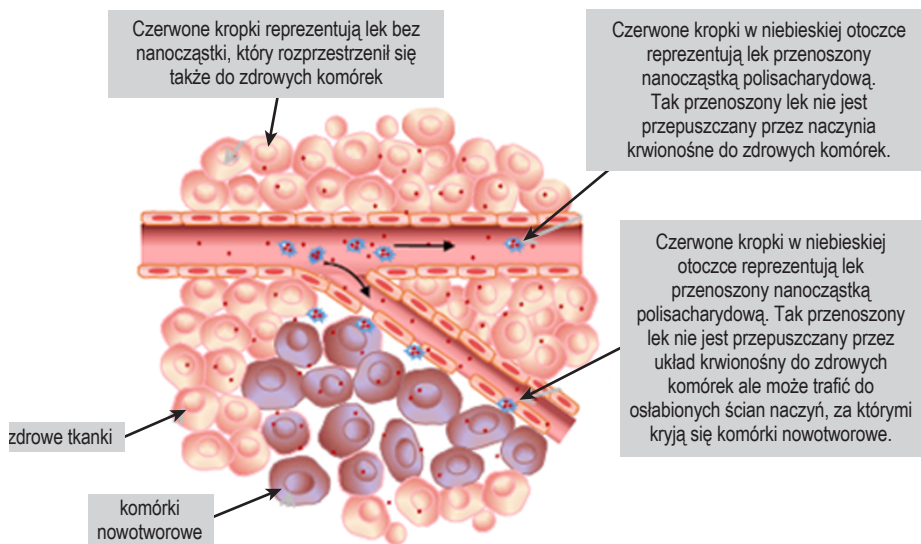
Strategia NanoGroup polega na skupieniu firm biotechnologicznych działających w obszarze diagnostyki, terapii i rehabilitacji pacjentów onkologicznych, a także preparatów krwi. Celem Grupy jest sprzedaż produktów i usług opartych na innowacyjnych nanotechnologiach oraz ich urynkowanie. Każda ze spółek zależnych ma uzyskać produkt gotowy do komercjalizacji na etapie badań klinicznych. Ma także zgromadzić zasób informacji opisujących charakterystykę produktu, który będzie wystarczający dla podmiotu branżowego, aby przystąpić do umowy partneringowej/ licencyjnej.

NanoVelos

NanoVelos opracowuje innowacyjny system połączeń znanych generycznych leków przeciwnowotworowych z nanocząstkami polisacharydowymi. Ich synteza nie wymaga użycia toksycznych substancji. Lek jest kowalencyjnie związany z nanocząstką wiązaniem wrażliwym na zmiany pH. Takie podejście spowalnia uwalnianie leku we krwi (pH ok. 7,4), a przyspiesza w obrębie wewnątrzkomórkowych endosomów i mikrośrodowiska tkanek nowotworowych (pH ok. 5,5). Nanocząstki te charakteryzują się kulistą budową, kontrolowaną przez warunki syntezy, i wąskim rozkładem wielkości w zakresie 40 – 130 nm. Mogą być one przechowywane w postaci liofilizowanej przez wiele miesięcy, a po rozpuszczeniu w wodzie samoorganizują się w ciągu około 15 – 30 minut i odzyskują swoje właściwości, strukturę i rozmiar. Właściwość ta odróżnia opracowane nanocząstki od wielu innych znanych nanocząstek, które nie mogą być przechowywane w postaci suchej, co utrudnia ich stosowanie w medycynie. Najszerszej stosowane nanocząstki liposomowe nie są przystosowane do transportu leków drobnocząsteczkowych hydrofilowych oraz nie zapewniają wystarczająco efektywnej kontroli uwalniania. Nanocząstki polimerowe z kowalencyjnie przyłączonym lekiem są często wychwytywane i eliminowane przez komórki fagocytarne, stąd konieczność stosowania PEG.

Nanolek, w odróżnieniu od leku niezwiązanego z nanocząstką, ma (i) nie wywoływać poważnych skutków ubocznych, (ii) charakteryzować się poszerzonym oknem terapeutycznym, (iii) lepszym celowaniem oraz (iv) wyższą skutecznością. Dopuszczenie go do obrotu powinno być krótsze i tańsze, gdyż substancja czynna została już wcześniej zbadana. Ograniczenie ilości badań oraz niski koszt elementów składowych nanoleku polisacharydowego oznacza, że jego cena może być 10x wyższa od ceny wolnego leku (enkapsulacja leków w rozwiązaniach liposomalnych podnosi koszt dawki 20-50x).

Wykres 29. NanoVelos; Schemat działania leku połączonego z nanocząstką polisacharydową

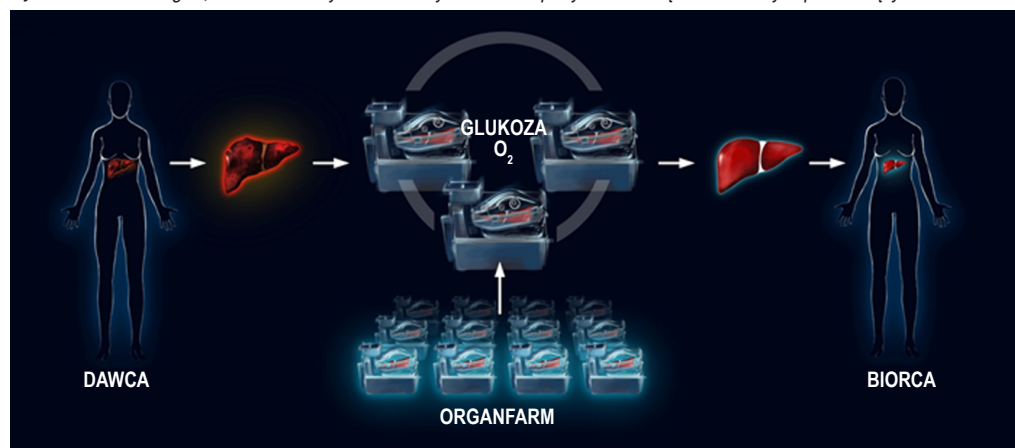


Źródło: Spółka

NanoSanguis

NanoSanguis opracowuje system do przechowywania i transportu organów (nerka, wątroba, serce) w warunkach fizjologicznych (normotermia, transport tlenu i substancji odżywczych, wymiana gazów oddechowych) do 5 dni, co byłoby przełomem w transplatologii. Głównym innowacyjnym składnikiem jest płyn do perfuzji organów posiadający zdolność dostarczania tlenu i glukozy. Płyn ten wykorzystuje jednorodne mikrocząstki o budowie rdzeń/powłoka zbudowane z syntetycznego nośnika tlenu, jakim jest perfluorowęgiel oraz hydrożelowej otoczki z warstwy polisacharydowej, która zapewnia stabilność struktury i wydłuża okres cyrkulacji. Do otrzymania emulsji zawierającej PFC Spółka wykorzystuje autorskie surfaktanty fluorowane oraz własną metodę otrzymywania preparatu. Płyn perfuzyjny Spółki jest całkowicie syntetyczny. W przeciwieństwie do hemoglobiny, PFC jest substancją bioinertną, czyli obojętną dla ludzkiego organizmu. Ponadto PFC stosowane przez Spółkę jest szybko usuwane z organizmu żywego przez płuca (99% w przeciągu 24h). PFC Spółki charakteryzuje się innym składem niż emulsje pierwszej generacji.

Wykres 30. NanoSanguis; Schemat substytutu czerwonych krwinek oparty na nanocząstkach żelowych przenoszących tlen



Źródło: Spółka

Maseczki

NanoGroup rozwija w oparciu o nanotechnologię maseczki posiadające właściwości biobójcze.

6. Model biznesowy

- ▲ Spółka kontroluje trzy podmioty zależne – NanoVelos, NanoSanguis, NanoThea, które prowadzą badania w zakresie nanocząstek.
- ▲ NanoVelos rozwija innowacyjny system transportu leków znanych substancji aktywnych w oparciu o nanocząstki. Opracowywany PolEpi to opakowany w polisacharydową nanocząstkę lek na nowotwór jajnika. Takie podanie powinno zwiększać zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo leczenia zmniejszając skutki uboczne. Działanie PolEpi zostało potwierdzone podczas wstępnych badań na zwierzętach.
- ▲ NanoSanguis pracuje nad syntetycznym nośnikiem naśladującym funkcje czerwonych krwinek o długim okresie krążenia w organizmie i długim okresie przydatności do użycia oraz nad stworzeniem OrganFarm, czyli systemu długoterminowego przechowywania organów *ex vivo* w oparciu o płyn perфуzyjny.
- ▲ NanoThea to rozwój nanocząstek wykorzystywanych w zaawansowanej, wczesnej diagnostyce nowotworowej, a pozwalających na zwiększenie precyzji diagnostyki PET oraz brachyterapii. Chcąc skoncentrować się na dwóch powyższych projektach Spółka zawiesiła projekt NanoThea.

NanoGroup nie prowadzi samodzielnie działalności badawczo-rozwojowej, a skupia grupę spółek biotechnologicznych. Ich działalność koncentruje się na rozwoju projektów opartych na nanotechnologiach z potencjałem globalnej ekspansji rynkowej w obszarach takich jak (i) profilaktyka zdrowia, (ii) wczesna diagnostyka, (iii) celowane terapie oraz (iv) rehabilitacja onkologiczna.

6.1. NanoVelos

Ochrona patentowa

NanoVelos opracowuje innowacyjny system transportu znanych substancji aktywnych w oparciu o nanocząstki polisacharydowe chronione patentem w kilku krajach i w procedurze patentowej w innych. Spółka pracuje również nad modyfikacją produkowanych nanocząstek, by mogły znaleźć zastosowanie w dostarczaniu kwasów nukleinowych (DNA, RNA) do komórek w terapii genowej.

Tabela 14. NanoVelos; Opis projektu

Cel	Rozwój i implementacja platformy nanocząstek dla zatwierdzonych API
Zalety	(i) Wzrost wydajności terapii, (ii) mniejsze skutki uboczne (ważne w onkologii)
Patenty	UE, USA, Chiny, Japonia, Indie, Brazylia (w toku), Izrael, Kanada, Meksyk, Rosja, Australia
Obszar terapeutyczny	(i) Onkologia, (ii) kardiologia, (iii) choroby zapalne
Wybrany lek	Epirubicyna; nowotwór jajnika, mięsak
Obecny status	Gotów do przedklinicznych testów toksykologicznych w standardzie GLP
Rozwój	(i) Zakończenie badań GLP/ uzyskanie szarzy cGMP (powiększenie skali) do 09.2021, (ii) zakończenie I fazy badań klinicznych (ok. 30 pacjentów w 5 ośrodkach badawczych) do 12.2022

Źródło: Spółka, DM BOŚ SA

Nanoplatформа polisacharydowa

Opracowana przez NanoVelos bezpiecznie metabolizowana nanoplatформа polisacharydowa umożliwia dostarczanie i uwalnianie substancji czynnej w oparciu o różnice między pH nowotworu a zdrowymi komórkami. Takie podejście pozwala na ukierunkowane dostarczanie leku bezpośrednio do komórek nowotworowych, unikając niszczenia komórek zdrowych. Może to być także wykorzystywane w przypadku innych chorób. Zasadniczo podanie leku w nanocząstce zwiększa jego skuteczność i obniża toksyczność. Oznacza to niższy całkowity koszt terapii, a przede wszystkim słabsze skutki uboczne w porównaniu z obecnymi innowacyjnymi terapiami ogólnymi.

Tabela 15. NanoVelos; Etapy realizacji projektu

Etap rozwoju	Badania i rozwój	Kluczowe wydarzenia	Wnioski
R&D	Cel projektu	Wzrost efektywności i obniżenie skutków ubocznych wybranych leków onkologicznych	Wiele leków może być podawanych za pomocą nanocząstek
	Patenty	Aspekty syntezy polisacharydowych nanocząstek, także przyłączania różnych grup chemicznych w celu rozszerzenia zastosowań	
In vitro	Badania in vitro	Badania formułacyjne 10 leków (antybiotyki – epirubicyna, daunorubicyna, mitomycyna C, daktynomycyna; antymetabolity – gemcytabina, azacytydina, pemetreksed, metotreksat; czynniki alkilujące – melfalan, cisplatyna)	Brak toksyczności nośnika, skuteczność cytotoksyczna nanoleku
	Określenie celu projektu	Wytypowanych 6 połączeń nanocząstka-lek	
In vivo	Ukończone: badania przedkliniczne non-GLP	Wybrane połączenie nanocząstka – epirubicyna (PoEpi)	Na myszach wykazano: (i) nietoksyczność nośnika, (ii) wzrost MTD, (iii) zmniejszoną metastazę
	2021: badania przedkliniczne GLP	Wielokrotne podanie gryzoniom/ innemu gatunkowi, 6-9 miesięcy obserwacji	
Badania kliniczne	2022: badania kliniczne: faza I/IIa	Pacjenci z nowotworem jajnika i mięsakiem	
	Wskazanie/ stosowanie	O ile głównym wskazaniem jest nowotwór jajnika, lek może być stosowany w nowotworze piersi, płuc, przewodu pokarmowego, chłoniakach, itd..	

Źródło: Spółka, DM BOS SA

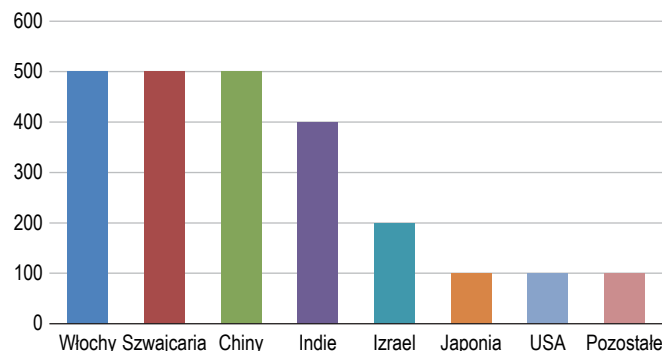
PolEpi w nowotworze jajnika

Spółka przeprowadziła badania formułacyjne dla ok. 10 leków przeciwnowotworowych (antybiotyki – epirubicyna, daunorubicyna, mitomycyna C, daktynomycyna; antymetabolity – gemcytabina, azacytydina, pemetreksed, metotreksat; czynniki alkilujące – melfalan, cisplatyna). Na podstawie charakterystyki fizykochemicznej i badań *in vitro*, wybranych zostało 6 połączeń nanocząstka-lek do testowania w badaniach przesiewowych na zwierzętach. Na podstawie wyników panelu testów *in vivo* (toksykologia, farmakokinetyka, skuteczność przeciwnowotworowa) oraz analizy aktualnej sytuacji rynkowej, Spółka wybrała jedno połączenie nanocząstka-lek, które charakteryzowało się najwyższą skutecznością przeciwnowotworową, najmniejszą toksycznością i najwyższym potencjałem rynkowym. Jest to nanocząstka z epirubicyną do terapii nowotworów jajnika – projekt PolEpi.

Epirubicyna to ...

Epirubicyna otrzymała pierwsze zezwolenie regulacyjne we Francji 28 czerwca 1982 r. Została zatwierdzona w 120 krajach i jest obecnie sprzedawana w 100 krajach. Głównymi graczami na tym rynku są: Pfizer, Teva, Mylan, United Biotech, Getwell Oncology, Zhejiang Hisun. Produkcja substancji czynnej (API) do epirubicyny jest skoncentrowana w kilku krajach (Włochy, Szwajcaria, Chiny, Indie, Izrael, Japonia, USA). Sześciu producentów dostarcza 75% światowego zapotrzebowania na API, a największymi producentami są szwajcarski Synbias Pharma i włoski Olon.

Wykres 31. Producenci epirubicyny wg krajów (kg/rok)

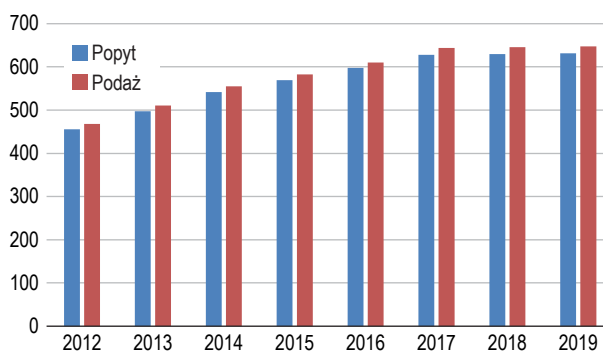


Źródło: Chemreport, Spółka, DM BOS SA

...szeroki wachlarz wskazań

Epirubicyna to cytotoksyczny środek antracyklinowy, który ma działanie przeciwnowotworowe. Stosowany jest on głównie w leczeniu sutka, tarczycy, gruczolę krokowego, trzustki, płuc, chłoniaka złośliwego, mięsaka tkanek miękkich, jajnika. Lek ten jest często stosowany w terapii skojarzonej. W leczeniu zaawansowanego nowotworu jajnika epirubicyna występuje jako lek pierwszego rzutu w kombinacji z karboplatyną/ paklitakselem.

Wykres 32. Epirubicyna; Popyt/ podaż (kg)



Źródło: Chemreport, Spółka, DM BOŚ SA

...ważny środek cytotoksyczny w chemioterapii

Epirubicyna jest ważnym środkiem cytotoksycznym w chemioterapii i ważnym czynnikiem optymalizacji zabiegów adiuwantowych i neoadiuwantowych. Lek ten jest podawany dożylnie lub dotętniczo w postaci wlewu kroplowego. Tworzy on kompleks z DNA poprzez interkalację jego pierścieni planarnych pomiędzy parami zasad nukleotydowych, z konsekwentnym hamowaniem syntezy kwasu nukleinowego (DNA i RNA) i białek. Taka interkalacja powoduje rozszczepienie DNA przez topoiizomerazę II, co prowadzi do aktywności cytoelektrycznej. Epirubicyna hamuje również aktywność helikazy DNA zapobiegając enzymatycznej separacji dwuniciowego DNA i zakłócając replikację i transkrypcję. Epirubicyna bierze także udział w reakcjach utleniania/ redukcji poprzez tworzenie cytotoksycznych wolnych rodników.

...poważne skutki uboczne

Skutki uboczne leku to: (i) supresja szpiku, (ii) nudności i wymioty (niekiedy o ciężkim przebiegu), (iii) uszkodzenie mięśnia sercowego, (iv) zmiany skórne (przebarwienia), (v) wypadanie włosów, (vi) uszkodzenie błon śluzowych (zapalenie i bolesne nadżerki) przeważnie jamy ustnej, (v) hiperurykemia (zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi). Szczególnie niebezpieczna jest kardiotoxyczność uwidaczniająca się 10-15 lat po leczeniu. Pacjenci muszą być monitorowani, ze szczególnym uwzględnieniem lewej komory serca odpowiedzialnej za pompowanie bogatej w tlen krwi z powrotem do organizmu po wysiłku.

...kardiotoxyczność

Śmiertelność sercowo-naczyniowa jest ważnym wskaźnikiem prognozy życia po terapii onkologicznej. Według badań jest ona przyczyną 16% zgonów, a 15% pacjentów doznaje nawrotu nowotworu po 10 latach od zakończenia leczenia. U dzieci po terapii przeciwnowotworowej zgony sercowe stanowią 13% zgonów po 45 latach, co przewyższa liczbę nawrotów nowotworów. Ryzyko przewlekłej niewydolności serca wśród pacjentów, którzy otrzymują wysokie dawki epirubicyny rośnie z 11% po roku do 14%/ 20% po 2/ 5 latach.

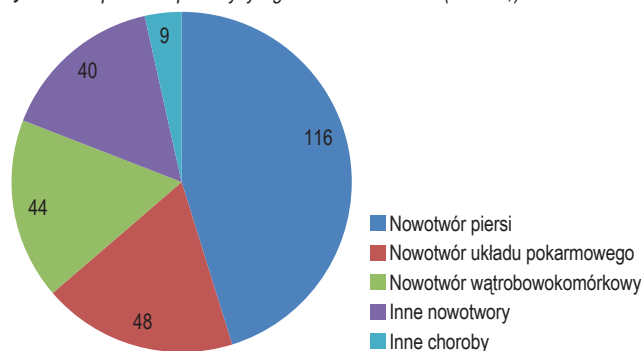
...utrzymujący się popyt

Pomimo wprowadzenia w ostatnich latach nowych leków (z uwzględnieniem leków immuno-onkologicznych), leki z grupy antracyklin (epirubicyna, doxorubicyna, daunorubicyna) pozostają ciągle lekami pierwszego rzutu, stąd przewidywany wzrost sprzedaży w kolejnych latach. Zapewne byłby on większy, gdyby nie kardiotoxyczność. Kolejnymi problemami epirubicyny jest zmienna cena, trudności w dostępności surowców, obecność leków zamienników (doxorubicyny, valrubicyny, idarubicyny, pirarubicyny, aclarubicyny, amrubicyny, zorubicyny i z innej grupy capecitabiny), wyższe koszty w stosunku do tradycyjnych leków. Epirubicyna jest lepsza od daunorubicyny i doksorubicyny, które mają działanie przeciwnowotworowe i są antybiotykami tego samego rodzaju z grupy antracyklin, gdyż oferuje mniejsze skutki uboczne.

...262 mln US\$ sprzedaży w 2023P

Sprzedaż epirubicyny wyniosła 258 mln US\$ w 2017 r. i ma wzrosnąć do 262 mln US\$ w 2023 r. z 0,3% CAGR. W 2017 r. 45%/ 18%/ 17%/ 16%/ 3% epirubicyny było stosowane w nowotworze piersi/ układu pokarmowego/ wątrobowokomórkowym/ innych wskazaniach onkologicznych/ innych wskazaniach. Cena epirubicyny to 11 000 – 15 000 US\$ za kg i 15 – 60 US\$ w zależności od dawki (10 mg – 100 mg). Epirubicyna (Ebewe) podawana w monoterapii lub kombinacji z preparatami doustnymi w cyklu co trzy tygodnie kosztuje 4 158 zł – 6 237 zł, a nawet 8 316 zł za 11 miesięcy terapii i miesiąc przerwy (dla porównania: adekwatny koszt Farmorubicyny to 3 960 zł – 7 920 zł, a koszt w przypadku nowoczesnych terapii to 84 480 zł dla Caelyxu (doksorubicyna), do 82 703 zł dla Myocet Liposomal (doksorubicyna)).

Wykres 33. Sprzedaż epirubicyny wg wskazania w 2017 r. (mln US\$)



Źródło: Chemreport, Spółka, DM BOŚ SA

Wielolekooporność w chemioterapii

Głównym problemem chemioterapii w leczeniu nowotworów jest występowanie wielolekooporności (MDR) definiowanej jako brak wrażliwości na podawane leki, które nie wykazują strukturalnego podobieństwa i mają zróżnicowane molekularne punkty uchwytu. Nowotwory dysponują licznymi mechanizmami oporności na leki, jednak główną rolę odgrywają białka pełniące w komórkach funkcje enzymatyczne lub strukturalne. Transportery błonowe obniżają wewnątrzkomórkowe stężenie cząsteczek leków lub zmieniają ich rozmieszczenia między poszczególnymi przedziałami wewnątrzkomórkowymi. Rozwijanych jest kilka strategii uwzględniających ten problem.

Badania na epirubicynie

W celu pokonania wielolekooporności proponowane są systemy podawania leków nanocząsteczkowych poprzez ich dostarczenie wewnątrzkomórkowe. Po dotarciu do rejonów nowotworowych poprzez zwiększenie przepuszczalności i retencji są one wchłaniane przez komórki nowotworowe i transportowane w endosomalnych przedziałach, które znajdują się w rejonach fizycznie oddalonych od membrany transporterów ABC, a dzięki temu zabijane są komórki nowotworowe. W 2015 r. Malaekheh-Nikouei i jego współpracownicy stosowali funkcjonalne fosfonowane mezoporowate nanocząstki krzemionki do podawania epirubicyny i udowodnili, że mają one odpowiedni wzorzec uwalniania zależny od pH (przy pH 5,5 około 70% epirubicyny zostało uwolnione w ciągu 24 godzin, podczas gdy przy pH 7,2 ilość uwalnianego leku spadła do około 8% w tym samym czasie). Kolejnym rozwiązaniem mogą być nanodiamanty. Badania wykazały, że epirubicyna w diamentowych nanocząstkach jest w stanie likwidować komórki rakowe odporne na chemię. Oczekuje się, że nowe technologie dostarczania epirubicyny wzmocnią jej pozycję rynkową.

Projekt Spółki

Projekt Spółki wpisuje się w to miejsce, czyli zaferowanie skutecznego leku, jakim jest epirubicyna, przy jednoczesnym zmniejszeniu kardiotoksyczności, czyli najbardziej dokuczliwego skutku ubocznego tego leku. Takie podejście może zwiększyć stosowanie antracyklin w przyszłości. Ponadto nowotwór jajnika charakteryzuje się małą ilością celów molekularnych na powierzchni, co utrudnia personalizację leczenia i immunoterapię. Jest to jeden z najbardziej lekoopornych nowotworów. Z leków biologicznych stosuje się Avastin (bewacyzumab) – przeciwciało monoklonalne zmniejszające unaczynienie nowotworu jajnika. Jest on stosowany w zaawansowanym nowotworze jajnika uzupełniając chemioterapię. W niektórych rodzajach raka jajnika zaleca się olaparyb/ niraparyb, leki z grupy inhibitorów PARP.

Badania

Spółka koncentruje się na dobrze znanej i zatwierdzonej substancji czynnej, co powinno pozwolić na krótszy okres badań klinicznych, z wyłączeniem pewnych badań farmakokinetycznych/ farmakodynamicznych. Spółka ma nadzieję zarejestrować produkt jako hybrydowy i uzyskać zatwierdzenie rynkowe po II fazie badań klinicznych.

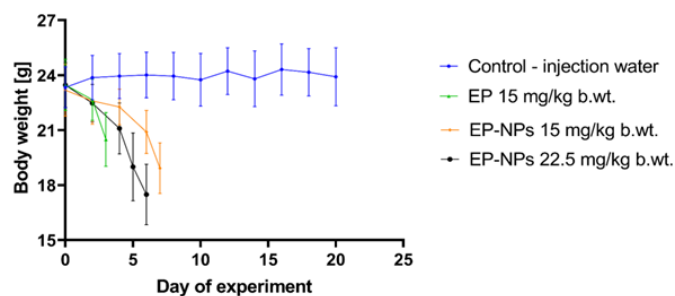
... in vitro

Badania *in vitro* na liniach komórkowych wykazały brak toksyczności samego nośnika oraz pokazały skuteczność cytotoksyczną połączenia nanocząstka-doksorubicyna porównywalną do samego leku, co potwierdza prawidłowe uwalnianie leku w komórce. Wykonane badania *in vitro* na liniach komórkowych potwierdziły klatrynozależny mechanizm pobierania nanocząstek przez komórki. Dotychczasowe badania na myszach wykazały nietoksyczność samego nośnika przy podaniu jednorazowym (LD50 powyżej 1 000 mg/kg), jak i w podawaniu pięciokrotnym oraz zwiększenie maksymalnej dawki tolerowanej (MTD) dla połączenia nanocząstka-doksorubicyna i nanocząstka-epirubicyna w porównaniu do wolnego leku.

... *in vivo*

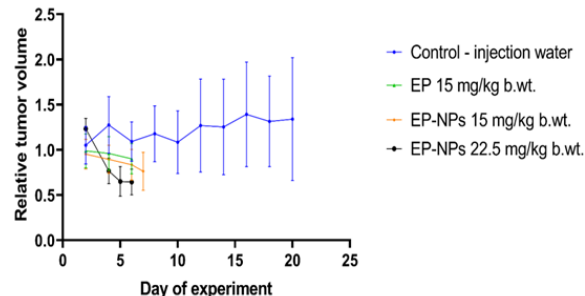
W badaniach na zwierzętach (*in vivo*) Spółka wykazała, że enkapsulacja epirubicyny w nanocząstki dekstranowe umożliwia podanie dwukrotnie większej liczby dawek leku w porównaniu do klasycznej epirubicyny, co świadczy o zmniejszonej toksyczności, potwierdzonej badaniami histopatologicznymi. Istotną obserwacją jest również zwiększenie skuteczności przeciwnowotworowej. Podanie już pierwszej dawki epirubicyny w formie enkapsulowanej w nanocząstki dekstranowe prowadziło do zmniejszenia guza średnio o 4%, a po 4-6 podaniach średnio nawet o ponad 35% w odniesieniu do wyjściowej objętości guza.

Wykres 34. Epirubicyna; Wpływ na masę ciała



Źródło: Spółka

Wykres 35. Epirubicyna; Wpływ na rozmiar guza



Źródło: Spółka

Scientific Advise EMA

Po ustaleniu szczegółowego szerokiego planu badań na zwierzętach w standardzie GLP, Spółka przeprowadziła konsultacje z EMA w zakresie wymagań rejestracyjnych dla PolEpi. W ramach Scientific Advise EMA odniosła się do pytań w zakresie proponowanych protokołów i zakresu dalszych badań przedklinicznych w standardzie GLP i wytyczyła szczegółową mapę dalszych badań:

- ▲ akceptując zaproponowany zakres badań, po uwzględnieniu proponowanych modyfikacji, w zakresie badań farmakokinetyki i dystrybucji kandydata na lek,
- ▲ akceptując sugestie, że w zakresie dotyczącym ostrej toksyczności jednego ze związków tworzących nanocząstkę ocena powinna odbywać się w odniesieniu do całej nanocząstki, a nie wolnego związku, co ma istotny wpływ na czas oraz koszty badań,
- ▲ zalecając wykonanie dodatkowych badań z wielokrotnym podaniem leku gryzoniom i gatunkowi innemu niż gryzonia, z sugerowanym okresem obserwacji od 6 do 9 miesięcy w zakresie dotyczącym podawania dawki wielokrotnej w ocenie toksyczności kandydata na lek,
- ▲ zalecając dodatkowe badania w odniesieniu do dotychczas wykonywanych badań efektywności kandydata na lek, które były prowadzone w Białymstoku.

Po pierwszym *Scientific Advice* Spółka uznała, że zmianie musi ulec termin rozpoczęcia badań klinicznych i zlecona została wycena dodatkowego zakresu wskazanych badań.

Współpraca z NCBR, nowy kandydat na lek

NCBR zaakceptował 2. etap projektu, czyli badania przedkliniczne i kliniczne innowacyjnych nanoformulacji, w ramach którego NanoVelos wytypował lidera do dalszych badań i zatwierdził kontynuację merytoryczną i finansową projektu. Aktualnie Spółka planuje rozpoczęcie produkcji pierwszego kandydata na lek w standardzie GMP. Trzeci etap obejmuje badania przedkliniczne w standardzie GMP/GLP, a 4 etap to badania kliniczne. Spółka opracowuje nowy wniosek grantowy „Szybka Ścieżka” na badania przedkliniczne i kliniczne nowego kandydata na lek z ulepszonym systemem celowania w oparciu o kwas foliowy.

Współpraca z NIO-BIP

Nano-Velos podpisał także list intencyjny z Narodowym Instytutem Onkologii – Państwowym Instytutem Badawczym (NIO-BIP), którego przedmiotem są plany wspólnego przeprowadzenia badań klinicznych nad PolEpi. Współpraca ma dotyczyć obszaru badań klinicznych nanoformulacji leku, a jej celem jest stworzenie i realizacja projektu przeprowadzenia niekomercyjnych badań

klinicznych nad PoEpi oraz uzyskanie odpowiedniego dofinansowania od Agencji Badań Medycznych. NanoVelos wnosi do współpracy prototyp PoEpi, zachowując prawa własności intelektualnej do niego, natomiast NIO-PIB oferuje wiedzę, doświadczenie oraz infrastrukturę potrzebne do prowadzenia badań klinicznych.

Nabór projektów badawczo-rozwojowych (wsparcie projektów niekomercyjnych badań klinicznych) odbywa się w ramach Planu Rozwoju Badań Klinicznych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Kwota przeznaczona na dofinansowanie projektów wyłonionych we wszystkich rundach w ramach konkursu wynosi 200 mln zł. Maksymalny dopuszczalny poziom dofinansowania projektu to 100% kosztów badania, a maksymalna wartość dofinansowania wynosi 17,5 mln zł.

Koszt projektu

Koszt projektu szacowany jest na 21 mln zł. Ok. 3 mln zł to kwota już wydana na (i) prace laboratoryjne R&D, (ii) badania przedkliniczne non-GLP. Ok. 80% tych wydatków Spółka pokryła dofinansowaniem. Koszty do poniesienia to 18 mln zł, z czego 5 mln zł/ 5 mln zł/ 9 mln zł to koszty produkcji w standardzie GMP/ toksykologii, farmakokinetyki, farmakodynamiki w standardzie GLP/ badań klinicznych fazy I/IIa. Spółka ma pozyskane wsparcie dotacyjne z NCBR w wysokości 6,5 mln zł do realizacji tego projektu.

Tabela 16. NanoVelos; Koszty projektu (mln zł)

(mln zł)	Koszty całkowite	Wkład własny	Uzyskane/ planowane dofinansowanie
Poniesione	3,2	0,6	2,5
Do poniesienia, w tym...	18,0	9,7	8,3
... produkcja cGMP (2021)	4,9	2,7	2,2
... toksykologia, farmakokinetyka, farmakodynamika GLP (2021)	4,6	2,7	1,8*
... I/IIa faza kliniczna (2022)	8,5	4,2	4,3
Razem	21,2	10,3	10,9

* planowany grant
Źródło: Spółka, DM BOŚ SA

Partnering

Projekt PoEpi będzie komercjalizowany po zakończeniu I fazy badań klinicznych. Zaletami projektu są:

- ▲ ścieżki regulacyjne w oparciu o 505(b)(2) (FDA)/ art. 10 dyrektywy 2001/83/EC (EMA) ograniczające liczbę koniecznych badań, a w konsekwencji zmniejszające koszty i przyspieszające wejście leku na rynek (możliwa sprzedaż po zakończeniu II fazy, równoległe z prowadzeniem III fazy),
- ▲ niskokosztowa technologia produkcji bazująca na samoorganizacji materii i wykorzystaniu biodegradowalnych nietoksycznych cukrów (przy nanocząstkach lipidowych są (i) wysokie koszty produkcji z uwagi na kilka etapów/ kilka dni, (ii) krótki okres przydatności, (iii) toksyczność samych nanocząstek),
- ▲ możliwość rozszerzenia stosowania enkapsulowanej epirubicyny na inne wskazania.

6.2. NanoSanguis

Zadaniem NanoSanguis jest opracowanie syntetycznego nośnika naśladującego funkcje czerwonych krwinek o długim okresie krążenia w organizmie i długim okresie przydatności do użycia oraz stworzenie OrganFarm, czyli systemu długoterminowego przechowywania organów *ex vivo* w oparciu o płyn perfuzyjny. Spółka realizuje projekt EuroNanoMedIII („Nanosystems conjugated with antibody fragments for treating brain infections”) i Euronanomed TARBRAINFECTION, a także złożyła międzynarodowe zgłoszenie patentowe „New ammonium salts of fluorinated organic acids, method of their synthesis and application” i „Ammonium salts of fluorinated carboxylic acids, their preparation and use”.

Tabela 17. NanoSanguis; Opis projektu

Cel	Rozwój nośnika układu oddechowego do wykorzystania w płynach perfuzyjnych do poprawy warunków przechowywania organów
Zalety	Przechowywanie organów do 5 dni poza ciałem; krótsze oczekiwanie na organ, lepsza jakość organów, niższe koszty systemu
Wyroby	NanOX – płyn umożliwiający wymianę gazów; KidneyOX – urządzenie do przechowywania nerki
Patenty	UE (w toku)
Obszar terapeutyczny	(i) Przeszczepy nerek, (ii) przechowywanie organów, (iii) poprawa jakości organów <i>ex-vivo</i>
Obecny status	Ukończone badania kliniczne non-GLP
Rozwój	(i) Próby przedkliniczne na małym/ dużym modelu zwierzęcym uwzględniające toksyczność i efektywność, dokumentacja, wniosek patentowy, (ii) próby kliniczne I fazy – 8 przeszczepów nerki (2021 – 2023)

Źródło: Spółka, DM BOŚ SA

Wzrost liczby przeszczepów

Według Spółki system transportu OrganFarm może zwiększyć podaż organów do 25%. Szczegółowym wskazaniem jest przeszczep nerki. Zalety systemu oferowanego przez Spółkę to:

- ▲ wysoka biokompatybilność,
- ▲ bezpieczeństwo, brak toksyczności i wpływu na szlaki metaboliczne i enzymatyczne,
- ▲ wysokie właściwości transportu tlenu,
- ▲ możliwość transportu większej ilości tlenu na centymetr sześcienny płynu w porównaniu do krwi,
- ▲ szybsze ładowanie i rozładowywanie tlenu w porównaniu do hemoglobiny (przewaga nad hemoglobiną pochodzącą od zwierząt),
- ▲ możliwość produkcji na dużą skalę,
- ▲ brak składników pochodzenia zwierzęcego i wyciągów z krwi ludzkiej, co rozszerza zastosowanie.

Przenośne urządzenie

KidneyOX to przenośne urządzenie medyczne, które umożliwia:

- ▲ przechowywanie i transport narządów do 5 dni,
- ▲ regenerowanie pobranych narządów przed przeszczepem,
- ▲ zapewnienie fizjologicznych warunków przechowywania, przy dostępie do tlenu i zaopatrzenia w źródła energii,
- ▲ minimalizację rozmiaru i wagi urządzenia magazynującego,
- ▲ numeryczną analizę 3D przepływów w systemie naczyniowym organu i personalizację parametrów perfuzji.

- Płyn perfuzyjny**
- NanOX to płyn do perfuzji organów oparty na nanocząstkach polifluorowęgla służący do wymiany gazów oddechowych, który:
- ▲ jest syntetycznym nośnikiem O₂ i CO₂,
 - ▲ jest źródłem energii dla zmagazynowanych narządów,
 - ▲ zabezpiecza komórki przed wolnymi rodnikami,
 - ▲ umożliwia łatwiejszą syntezę białek i ATP,
 - ▲ reguluje ciśnienie płynów,
 - ▲ zapobiega obrzękowi komórek,
 - ▲ utrzymuje fizjologiczne pH,
 - ▲ utrzymuje równowagę fizjologiczną.

Tabela 18. NanoSanquis; Etapy realizacji projektu

Etap rozwoju	Badania i rozwój	Kluczowe wydarzenia	Wnioski
R&D	Cel projektu	Deficyt organów, zły/ pogarszający się w transporcie stan organów, nieporęczny skomplikowany sprzęt	Przełom w transplantologii – wzrost liczby transplantacji na skutek wydłużenia czasu przechowywania organów do 5 dni, wzrost stopnia pokrycia światowego zapotrzebowania do 25%
	Zadanie	Rozwój sztucznego systemu oddychania NanOX, urządzenia transportującego KidneyOX	Kluczowe <i>know-how</i> to płyn perfuzyjny ze zdolnością dostarczania tlenu i glukozy pozwalający na regenerację i diagnostykę organu, co zwiększa szanse na powodzenie przeszczepu
	Patenty	Aspekty produkcji emulsji perfluorowęglowej, jej użycia jako substytutu czerwonych krwinek i przenikania przez organy	
<i>In vitro</i>	Opracowanie składu płynu perfuzyjnego i metody produkcji oraz prototypu urządzenia do perfuzji	Transport gazów, brak toksyczności	
<i>In vivo</i>	Ukończone: badania przedkliniczne non-GLP	Perfuzja świńskich organów (nerki, wątroby, serca) w trzech schematach (hipotermia, subnormotermia, normotermia)	Wykazano (i) bezpieczeństwo, (ii) istotną przewagę w ograniczeniu ostrej martwicy kłębuszkowej w ocenie histopatologicznej, (iii) brak różnic w odniesieniu do innych parametrów histopatologicznych. W ocenie klinicznej to dwukrotnie rzadsze ryzyko ostrej martwicy kłębuszkowej (ryzyko martwicy 13% vs 55% przy płynie referencyjnym)
	2021-2022: produkcja GMP 2021-2022: toksykologia GLP		
Badania kliniczne	2021-2023: 8 przeszczepów nerki		Transplantacja nerek, rozszerzenie na inne narządy

Źródło: Spółka, DM BOŚ SA

Obecny status – faza przedkliniczna

Projekt znajduje się obecnie w fazie przedklinicznej, w której ocenie podlega bezpieczeństwo i skuteczność nowego roztworu perfuzyjnego. W ramach badań wyprodukowano 12 litrów płynu perfuzyjnego. Dokonano perfuzji nerki świńskiej przez 24h w temperaturze pokojowej z wynikami pozytywnymi (IV kw. 2019). Wznowiono eksperymenty efektywności preparatu krwiozastępczego na modelu szoku krwotocznego u szczura. Oficjalny raport „Wpływ nowego substytutu krwi (NanOX) na podstawowe parametry biologiczne krwi i moczu w modelu wstrząsu krwotocznego u szczurów Sprague Dawley” jest spodziewany jeszcze w br.

Badania Centrum Badawczo-Rozwojowego AHP

Centrum Badawczo-Rozwojowe American Heart of Poland (AHP) porównało płyn NanoSanquis z płynem referencyjnym University of Wisconsin z funkcją przenoszenia gazów oddechowych dokonując perfuzji 24-godzinnej pobranych nerek świńskich. Następnie AHP przygotowało raport „Safety and Efficacy Evaluation of a New Perfusion Solution Nanosanguis for Long-Term Storage and Transport of Organs”.

Raport ten wykazuje istotnie zmienną przewagę płynu NanoSanguis $p=0,01$ w ograniczaniu ostrej martwicy kłębuszkowej (ponad dwukrotnie rzadsza) w ocenie histopatologicznej i brak istotnych różnic w odniesieniu do innych ocenianych parametrów histopatologicznych. W ocenie klinicznej ryzyko martwicy kłębuszkowej wyniosło 13% dla płynu NanoSanguis i 55% dla płynu UW. Poprawa sprawności fizjologicznej organu jest istotną przewagą w ocenie przeżywalności organów i możliwości ich wykorzystania do przeszczepów. W najbliższym czasie planowane są dalsze badania z wydłużonym okresem perfuzji i w różnych temperaturach utrzymywania organów.

Rejestracja

Według NanoSanguis wyniki raportu umożliwią jeszcze w 2020 r. rozpoczęcie procesu rejestracji produktu. Rejestracja płynu infuzyjnego i urządzenia do transportu organów odbywa się w ramach regulacji 510(k) w FDA, czyli rejestracji urządzenia medycznego klasy II (ścieżka IDE, czyli *investigational device exemption*). Oznacza to badania na zwierzętach i nienadających się do przeszczepu organach ludzkich i obejmuje 2 fazy: (i) fazę bezpieczeństwa i skuteczności oraz (ii) rehabilitacji narządu przed transplantacją. W UE Spółka chce uzyskać znak CE Medical dopuszczający do obrotu w 2021 r.

Koszt projektu

Koszt projektu szacowany jest na 21 mln zł. Ok. 4 mln zł to kwota już wydana na (i) opracowanie składu płynu perfuzyjnego i metody produkcji oraz prototypu urządzenia do perfuzji, (ii) badania przedkliniczne non-GLP. Ponad 70% tych wydatków Spółka pokryła dofinansowaniem. Koszty do poniesienia to 17 mln zł, z czego 3 mln zł/ 5 mln zł/ 9 mln zł to koszty produkcji w standardzie GMP/ toksykologii w standardzie GLP/ badań klinicznych. Spółka ma pozyskane 3,3 mln zł dotacji z NCBR do realizacji tego projektu.

Tabela 19. NanoSanguis; Koszty projektu (mln zł)

(mln zł)	Koszty całkowite	Wkład własny	Uzyskane/ planowane dofinansowanie
Poniesione	3,6	1,0	2,6
Do poniesienia, w tym...	16,9	12,2	4,7
... produkcja GMP (2021-2022)	3,4	2,0	1,3*
... toksykologia GLP (2021-2022)	4,5	3,7	0,9
... badania kliniczne (2023)	9,0	6,5	2,4
Razem	20,5	13,2	7,3

* planowany grant

Źródło: Spółka, DM BOŚ SA

Partnering

Celem projektu jest (i) znalezienie partnera/ partnerów do badań klinicznych, (ii) podpisanie listów intencyjnych, (iii) podpisanie umowy partneringowej. Na początku 2019 r. Spółka podpisała list intencyjny z koreańskim koncernem farmaceutycznym Sampoong Finech zainteresowanym komercjalizacją produktów NanoSanguis, czyli (i) nanotechnologicznego nośnika naśladującego funkcje czerwonych krwinek (sztucznej krwi) o długim okresie krążenia w organizmie i przydatności oraz (ii) OrganFarm, czyli systemu długoterminowego przechowywania organów *ex vivo*, czyli poza organizmem.

Zainteresowanie projektem powinno wynikać z innowacji w stosunku do obecnie dostępnych możliwości przechowywania organów polegających na:

- ▲ umożliwieniu przechowywania nerki w temperaturze fizjologicznej (36,6°C) do 5 dni (obecnie najdłuższy dopuszczalny czas przechowywania nerek to 72h w przypadku zastosowania pompy perfuzyjnej; powszechnie przyjęte czasy przechowywania organów w stanie hipotermii to 4h dla serca, 6-10h dla wątroby, do 24h dla nerek, w praktyce jednak nie przeszczepia się nerek przechowywanych w warunkach hipotermii dłużej niż 12h),
- ▲ dodatkowych funkcjach regeneracji organu poprzez dostarczenie środków odżywczych, płynów fizjologicznych, analizy organu pod względem temperatury, ciśnienia, innych parametrów,
- ▲ przystępnej cenie.

6.3. NanoThea

Celem NanoThea jest rozwój nanocząstek wykorzystywanych w zaawansowanej, wczesnej diagnostyce nowotworowej pozwalających na zwiększenie precyzji diagnostyki PET (pozytonowej tomografii emisyjnej) oraz brachyterapii. Z uwagi na koncentrację na poprzednio omówionych projektach, NanoGroup zdecydowało o zawieszeniu rozwoju tego projektu w obecnej chwili.

Patent

Spółka opublikowała w czasopiśmie branżowym artykuł „Opracowanie biopolimerowych nanocząstek do precyzyjnej diagnostyki oraz celowanej terapii nowotworu prostaty z wykorzystaniem radioizotopów”. Publikacja prezentuje wypracowane podczas realizacji projektu metody modyfikacji łańcuchów dekstranowych oraz otrzymane w rezultacie dwa rodzaje koniugatów. Opisano również porównanie właściwości fizykochemicznych, radiochemicznych oraz analizę wiązania otrzymanych formacji do receptora PSMA z wykorzystaniem komórek PC3 oraz LNCaP. Ponadto opisano badania cytotoksyczności formacji na komórkach nowotworowych oraz zdrowej tkance ludzkiej. Publikowane wyniki badań podlegają ochronie przez europejskie zgłoszenie patentowe. Spółka brała udział w V Ogólnopolskiej Konferencji Naukowej – Nanotechnologia wobec oczekiwań XXI w. i prezentowała projekt „Opracowanie biopolimerowych nanocząsteczek do precyzyjnej diagnostyki oraz celowanej terapii nowotworu prostaty z wykorzystaniem radioizotopów”.

7. Wyniki i prognozy finansowe

- ▲ Grupa skupia się na rozwijaniu innowacyjnych projektów, na które pozyskuje dofinansowania.
- ▲ Szacujemy, że w 2020/ 2021/ 2022 Grupa może pokazać 1 mln zł/ 5 mln zł/ 3 mln zł z tytułu umowy z Marion. Komercjalizacji projektów NanoVelos/ NanoSanguis z płatnościami *upfront* w wysokości 3 mln US\$/ 1 mln US\$ spodziewamy się w 2023.
- ▲ Grupa ujmuje wartości niematerialne zgodnie z MSR 38, czyli aktywowaniu podlegają koszty rozwojowe, a koszty badawcze stanowią koszty okresu. Z tego wynika struktura bilansu (70% stanowią wartości niematerialne i prawne na koniec 2019 r.)

Przychody

Na poziomie przychodów Grupa pokazuje przychody ze świadczenia usług (np. usługi nanoformulacji dla Gedeon Richter, Marion, Fundacion Jimenez Diaz). Grupa nie uzyskiwała dotychczas przychodów ze sprzedaży. Wydaje się, że powinno się to zmienić po podpisaniu umowy z Marion na opracowanie technologii nadającej maseczkom właściwości biobójcze i powinna pojawić się w br. opłata wstępna, a w ciągu kolejnych 7 lat niskie jednocyfrowe tantiemy. Zakładamy, że pierwsze przychody z komercjalizacji projektów pojawią się w 2023 r. i ujmujemy 3 mln US\$/ 1 mln US\$ jako potencjalne wpływy *upfront* w NanoVelos/ NanoSanguis (uwzględniając prawdopodobieństwa sukcesu).

Maseczki

Zakładamy, że Grupa może otrzymać 0,7 mln zł z tytułu *upfront* w br. od Marion. Potencjalne miesięczne przychody, przy pełnym wykorzystaniu mocy, mogłyby wynieść 0,4 mln zł przy zdolnościach produkcyjnych założonych na poziomie 20 mln maseczek miesięcznie/ cenie maseczki przyjętej w wysokości 1 zł/ tantiemach w wysokości 2%. Zakładamy, że sprzedaż rozpocznie się w 2021 r., a wykorzystanie mocy wyniesie 80%/ 50%/ 30%/ 20%/ 10% w 2021/ 2022/ 2023/ 2024/ 2025. Zatem prognozujemy przychody z tytułu tantiem w wysokości 5 mln zł/ 3 mln zł/ 2 mln zł w 2021/ 2022/ 2023. Jednak pragniemy podkreślić, że prognozy te obciążone są bardzo dużym ryzykiem błędu.

Według grandviewresearch.com, wartość rynku maseczek na twarz wyniosła 75 mld US\$ w I kw. 2020, a wyniesie 24 mld US\$ w 2027 r., 2020 – 2027 CAGR w wysokości 53%, przy uwzględnieniu maseczek przeciwpływowych, włókninowych, zabezpieczających. Według PRNewswire, w latach 2019 – 2025 CAGR rynku maseczek na twarz wyniesie 11%; w 2019 r. rynek ten był wart 0,9 mld US\$, a ma wynieść ponad 11 mld US\$ w br. Według GlobeNewswire, rynek maseczek na twarz wzrośnie z 1,2 mld US\$ w 2019 do 3,6 mld US\$ w 2027, rosnąc z 7% CAGR. Rynek maseczek w przyszłości będzie stymulowany rosnącym zanieczyszczeniem powietrza i rosnącą liczbą osób cierpiących na choroby przewlekłe. Według WHO, 57% populacji w 2050 r. będzie cierpiało na chorobę przewlekłą, a to będzie generowało potrzebę większej liczby zabiegów chirurgicznych, co z kolei przełoży się na wzrost zapotrzebowania na sprzęt, włączając maseczki twarzowe. Szacowany coroczny wzrost rynku maseczek wynosił 10% przed pandemią COVID-19.

Koszty

Największą pozycją kosztową Grupy są wynagrodzenia i usługi obce, które w ub. roku wyniosły odpowiednio 1,1 mln zł i 0,7 mln zł. O ile spodziewamy się, że poziom wynagrodzeń nie będzie rósł, to koszty usług obcych już tak. Jest to bowiem pochodna prac, które Grupa musi wykonać w odpowiednim standardzie w podmiotach zewnętrznych.

Strata

Strata operacyjna NanoGroup wyniosła 2,7 mln zł/ 1,7 mln zł w 2018/ 2019, przy czym w obu latach zostały zaksięgowane koszty programu motywacyjnego w wysokości 0,3 mln zł. Strata netto Grupy wyniosła 2,6 mln zł/ 1,5 mln zł w 2018/ 2019. Na wynik Grupy w 2019 r. miała wpływ sprzedaż 15 000 akcji Pure Biologics za 0,2 mln zł. W 2019 r. spółki NanoVelos/ NanoSanguis/ NanoThea wygenerowały wyniki w wysokości -0,3 mln zł/ -0,2 mln zł/ -0,1 mln zł. Szacujemy, że utrzymanie spółki dominującej, bez kosztów programu motywacyjnego, wynosi rocznie ok. -1 mln zł. Strata netto wyniosła 0,8 mln zł w I poł. 2020 r.

Księgowanie

Grupa ujmuje wartości niematerialne zgodnie z MSR 38. Aktywowaniu podlegają koszty rozwojowe, a koszty badawcze stanowią koszty okresu. Na skutek takiego podejścia kluczową wartość aktywów stanowią wartości niematerialne i prawne (18 mln zł/ 20 mln zł na koniec 2019/ I poł. 2020). Kolejną znaczącą wartość stanowi wartość firmy (4 mln zł).

Tabela 20. NanoGroup; Wyniki finansowe za I poł. 2020

MSSF skonsolidowane (mln zł)	I poł. 2019	I poł. 2020	zmiana r/r
Przychody	0,4	0,2	-42%
EBITDA	-0,7	-0,7	-5%
EBIT	-0,8	-0,8	6%
Zysk brutto	-0,8	-0,8	3%
Zysk netto	-0,7	-0,8	12%
Suma aktywów	25,6	26,2	2%
Wartość firmy	4,4	4,4	0%
Pozostałe aktywa niematerialne	17,2	19,9	16%
Gotówka	2,7	0,4	-85%
Przychody przyszłych okresów	11,5	12,7	11%

Źródło: Spółka, DM BOŚ SA

8. Sprawozdanie finansowe (MSSF skonsolidowane)

Tabela 21. NanoGroup; Bilans

(mln zł)	2018	2019	2020P	2021P	2022P	2023P	2024P	2025P
Majątek trwały	21,0	24,1	26,2	39,0	52,2	50,5	55,2	55,6
– wartości niematerialne i prawne	15,5	18,5	20,5	33,3	46,3	44,6	49,1	49,5
– rzeczowy majątek trwały	0,8	0,6	0,7	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1
– pozostałe aktywa trwałe	4,7	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1
Majątek obrotowy	4,9	2,3	8,6	4,6	1,6	6,6	3,2	8,1
– zapasy	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
– należności	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
– środki pieniężne	4,6	1,9	7,8	3,7	0,7	5,7	2,3	7,1
– pozostałe	0,3	0,3	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	1,0
Aktywa	25,8	26,4	34,8	43,7	53,8	57,2	58,4	63,7
Kapitały własne	14,3	13,3	20,7	24,1	25,7	31,3	31,5	31,8
Zobowiązania	11,5	13,1	14,1	19,5	28,1	25,8	26,9	31,9
– długoterminowe	10,9	12,5	13,5	18,9	24,1	25,3	26,5	31,5
....przychody przyszłych okresów	10,9	12,1	13,1	18,4	23,6	24,9	26,1	26,1
....z tytułu leasingu finansowego	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,0
....pozostałe	0,0	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
– krótkoterminowe	0,6	0,5	0,6	0,6	4,0	0,5	0,4	0,4
....przychody przyszłych okresów	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
....zobowiązania finansowe	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
....zobowiązania podatkowe	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
....pozostałe	0,0	0,0	0,1	0,1	3,5	0,1	0,0	0,0
Pasywa	25,8	26,4	34,8	43,7	53,8	57,2	58,4	63,7

Źródło: Spółka, DM BOŚ SA

Tabela 22. NanoGroup; Rachunek wyników

(mln zł)	2018	2019	2020P	2021P	2022P	2023P	2024P	2025P
Przychody	0,3	0,6	1,9	4,6	2,9	8,0	1,2	1,4
Koszty	-3,0	-2,3	-3,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0
EBIT	-2,7	-1,7	-1,1	3,6	1,9	7,0	0,1	0,4
Wynik na działalności finansowej	0,0	0,2	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
Zysk brutto	-2,7	-1,5	-1,1	3,6	1,9	7,0	0,2	0,4
Podatek dochodowy	0,0	0,0	0,0	-0,2	-0,4	-1,3	0,0	-0,1
Zysk netto dla podmiotu dominującego	-2,6	-1,5	-1,1	3,4	1,5	5,7	0,1	0,3

Źródło: Spółka, DM BOŚ SA

Tabela 23. NanoGroup; Przepływy pieniężne

(mln zł)	2018	2019	2020P	2021P	2022P	2023P	2024P	2025P
Przepływy z działalności operacyjnej	-3,5	-1,6	-0,2	9,1	10,3	3,7	1,5	0,5
Zysk netto	-2,6	-1,5	-1,1	3,4	1,5	5,7	0,1	0,3
Amortyzacja	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Zmiana w kapitale obrotowym	-1,0	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Pozostałe	0,1	-0,1	0,6	5,5	8,6	-2,1	1,1	0,0
Przepływy z działalności inwestycyjnej	-5,9	-2,4	-2,3	-13,1	-13,4	1,5	-4,9	-0,6
Wydatki inwestycyjne	-5,9	-2,8	-2,0	-12,8	-13,1	1,8	-4,6	-0,3
Pozostałe	0,0	0,4	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3
Przepływy z działalności finansowej	8,3	1,3	8,3	-0,1	0,0	-0,2	0,0	5,0
Zmiana zadłużenia	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Dywidenda	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Wpływy netto z emisji akcji	3,6	0,0	8,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Pozostałe	4,7	1,4	0,0	-0,1	0,0	-0,2	0,0	5,0
Zmiana stanu gotówki	-1,1	-2,7	5,8	-4,0	-3,1	5,0	-3,4	4,9

Źródło: Spółka, DM BOŚ SA

9. Słownik pojęć

ABM – Agencja Badań Medycznych

API (*active pharmaceutical ingredient*) – substancja czynna leku

Aptamery – krótkie oligonukleotydy, fragmenty zbudowane z tego samego materiału, co DNA, posiadające wysokie powinowactwo do wybranego celu molekularnego; przypominają w bardzo wielu aspektach przeciwciała i mogą być zastosowane jako cząsteczki terapeutyczne i diagnostyczne

CMC (*chemistry, manufacturing, controls*) – badania przedkliniczne z obszarów chemii, wytwarzania i kontroli

EBP (*Emerging biopharma companies*) – rozwijające się/ mniejsze spółki biotechnologiczne

EIC (*European Innovation Council*) – Europejska Rada ds. Innowacji; inicjatywa Komisji Europejskiej wspierająca najbardziej obiecujących europejskich innowatorów (przedsiębiorców z małych i średnich firm, naukowców w realizowaniu ich projektów); dwa główne instrumenty finansowania to (i) Pathfinder dedykowany wczesnym etapom prac badawczo-rozwojowych i (ii) Accelerator przeznaczony etapowi rozwoju/ wprowadzania na rynek; uzupełnienie prac Europejskiego Instytutu Innowacji i Technologii (EIT)

EMA (*European Medicines Agency*) – Europejska Agencja Leków

Enkapsulacja leku – zamykanie substancji aktywnej w otoczce z odpowiedniego materiału w celu: (i) kontroli jej uwalniania, (ii) przedłużenia trwałości i stabilizacji, (iii) przemiany ciekłego preparatu w ciało stałe, (iv) maskowania zapachu i smaku składników, (v) ochrony przed negatywnym wpływem środowiska zewnętrznego

Ex vivo – przeprowadzenie zabiegu, badań, doświadczeń poza organizmem żywym

FDA (*Food and Drug Administration*) – Amerykańska Agencja Żywności i Leków

GLP (*Good Laboratory Practice*) – Dobra Praktyka Laboratoryjna, system zapewnienia jakości badań, określający zasady organizacji jednostek badawczych wykonujących niekliniczne badania z zakresu bezpieczeństwa i zdrowia człowieka i środowiska, w szczególności badania substancji i preparatów chemicznych wymagane ustawą, i warunki, w jakich te badania są planowane, przeprowadzane i monitorowane, a ich wyniki są zapisywane, przechowywane i podawane w sprawozdaniu

GMP (*Good Manufacturing Practice*) – Dobra Praktyka Wytwarzania

HDE (*Humanitarian Device Exemption*) – regulacja umożliwiająca nieskładanie PMA

Hipotermia – obniżenie temperatury wewnętrznej organizmów stałocieplnych poniżej normalnego zakresu jej zmian, do ok. 8°C

Immunohistochemia – metoda wykrywania rozmaitych substancji antygenowych w skrawkach mikroskopowych, stosowana w histopatologii i histologii

In vitro – badania na żywych, wyizolowanych z organizmu komórkach („w szkle”)

In vivo – badania na żywym organizmie

IND/CTA (*Investigational New Drug/ Clinical Trial Application*) – wniosek składany w USA/ UE o zgodę na prowadzenie badań klinicznych leku

Leczenie adiuwantowe – rodzaj ogólnoustrojowego leczenia nowotworów, uzupełniającego zasadnicze leczenie, najczęściej chirurgiczne; najważniejszą metodą leczenia adiuwantowego jest chemioterapia, a w mniejszym stopniu hormonoterapia i radioterapia

Ligand – atom, cząsteczka, anion w związkach kompleksowych, który jest przyłączony bezpośrednio do atomu centralnego lub kationu centralnego, zwanego centrum koordynacji albo rdzeniem kompleksu

LOE (*loss of exclusivity*) – utrata wyłączności na lek

Metastaza – guz wtórny nowotworu złośliwego, powstały z komórek pochodzących z guza pierwotnego; przerzuty odpowiadają za ponad 90% śmiertelności w chorobach nowotworowych

MDR (*multidrug-resistance*) – wielolekooporność, oporność na antybiotyki należące do 3 lub więcej klas; oporność na jeden kluczowy w danej klasie antybiotyków

MTD (*maximum tolerated dose*) – maksymalna dawka tolerowana

Nanocząstka – cząstka materii wielkości do stu nanometrów

NAS (*new active substance*) – nowa substancja aktywna

NCBR – Narodowe Centrum Badań i Rozwoju

NCz – nanocząstki

NDA (*a new drug application*) – aplikacja składana do zatwierdzenia nowego leku

NIH (*National Institutes of Health*) – Narodowy Instytut Zdrowia (USA)

NIO-BIP – Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy

NK (*Natural Killer*) – podstawowa populacja komórek układu odpornościowego posiadająca własności naturalnej cytotoksyczności

NNI (*National Nanotechnology Initiative*) – program rządu federalnego USA dotyczący badań i rozwoju w dziedzinie nauki, inżynierii i technologii dla projektów w nanoskali

Normotermia – prawidłowa ciepłota ciała, u człowieka ok. 37°C (temperatura ciała)

OOPD (*Office of Orphan Products Development*) – biuro FDA zajmujące się produktami dedykowanymi do chorób sierocych

Perfuzja – przepływ płynu ustrojowego (najczęściej krwi) przez tkankę lub narząd

PFC (*Perfluorowęglowodory*) – organiczne związki chemiczne z grupy halogenoalkanów, w których wszystkie atomy wodoru zastąpione zostały atomami fluoru

Płyn perfuzyjny – płyn służący do płukania narządów, w tym organów przygotowywanych do przeszczepu

PMA (*Premarket Approval Application*) – regulacje FDA dotyczące rejestracji urządzeń medycznych klasy III

Subnormotermia – obniżenie temperatury do ok. 20°C

PODSTAWOWE POJĘCIA

Rotacja należności w dniach – Pokazuje, średnio po ilu dniach środki pieniężne z tytułu należności trafiają do firmy, liczona według formuły $365 / (\text{przychody ze sprzedaży} / \text{średni stan należności w danym okresie})$.

Rotacja zapasów w dniach – Pokazuje, średnio po ilu dniach zapasy są sprzedawane i odnawiane, liczona według formuły $365 / (\text{koszt sprzedanych towarów} / \text{średni stan zapasów w danym okresie})$.

Rotacja zobowiązań handlowych w dniach – Pokazuje liczoną w dniach średnią szybkość regulacji zobowiązań handlowych, liczona jest według formuły $365 / (\text{koszt wytworzenia sprzedaży} / \text{średni stan zobowiązań handlowych w danym okresie})$.

Płynność bieżąca – Pokazuje, w jakim stopniu możliwa jest ewentualna spłata zobowiązań krótkoterminowych poprzez zamianę na gotówkę majątku obrotowego, liczona jest jako stosunek aktywów obrotowych pomniejszonych o krótkoterminowe rozliczenia międzyokresowe do zobowiązań krótkoterminowych.

Płynność szybka – Pokazuje zdolność do zapłaty zobowiązań krótkoterminowych poprzez zamianę na gotówkę najbardziej płynnych składników aktywów obrotowych, liczona jest jako stosunek aktywów obrotowych pomniejszonych o zapasy i krótkoterminowe rozliczenia międzyokresowe do zobowiązań krótkoterminowych.

Wskaźnik pokrycia odsetek – Pokazuje stopień zabezpieczenia obsługi długu, liczony jako stosunek zysku z działalności gospodarczej powiększonego o odsetki do wartości odsetek.

Marża brutto na sprzedaży – Procentowy stosunek zysku brutto ze sprzedaży do wartości przychodów ze sprzedaży.

Marża EBITDA – Procentowy stosunek zysku operacyjnego powiększonego o amortyzację do wartości przychodów ze sprzedaży.

Marża EBIT – Procentowy stosunek zysku operacyjnego do wartości przychodów ze sprzedaży.

Marża zysku przed opodatkowaniem – Procentowy stosunek zysku przed opodatkowaniem do wartości przychodów ze sprzedaży.

Marża zysku netto – Procentowy stosunek zysku netto do wartości przychodów ze sprzedaży.

ROE – Procentowy stosunek zysku netto do wartości kapitału własnego przedsiębiorstwa na koniec danego okresu.

ROA – Procentowy stosunek zysku netto do wartości aktywów przedsiębiorstwa na koniec danego okresu.

EV – Wielkość przybliżająca teoretyczny koszt przejęcia przedsiębiorstwa, liczona jako kapitalizacja spółki powiększona o opodatkowane zobowiązania i pomniejszona o gotówkę i jej odpowiedniki (np.: krótkoterminowe płynne papiery dłużne).

EPS – Zysk netto przypadający na jedną akcję wyemitowaną przez spółkę.

CE – Zysk netto powiększony o wartość amortyzacji.

Stopy dywidendy brutto – Procentowy stosunek wartości dywidendy przed potrąceniem podatku do bieżącej ceny akcji.

Sprzedaż kasowa – sprzedaż liczona kasowo. Wartość sprzedaży wynikająca ze sprawozdań finansowych

za dany okres (ujęta memoriałowo), liczona jako wartość memoriałowa sprzedaży skorygowana o zmianę stanu należności handlowych.

Kasowe koszty operacyjne – Koszty operacyjne ujęte kasowo. Koszty operacyjne ujęte memoriałowo skorygowane odpowiednio o zmianę stanu zapasów, zmianę stanu zobowiązań handlowych, amortyzację, zapłacony podatek i zmianę podatków odroczonek.

DM BOŚ SA wycenia akcje analizowanych spółek dwiema metodami wyceny: metodą porównawczą i metodą DCF (zdyskontowanych przepływów pieniężnych). Silną stroną metody porównawczej jest uwzględnienie bieżącej oceny rynku odnośnie wartości spółek porównywalnych do wycenianej spółki. Wadą metody porównawczej jest ryzyko, iż w danej chwili rynek może nie wycenić prawidłowo spółek porównywalnych do spółki wycenianej. Zaletą metody DCF jest to, iż jest ona niezależna od bieżącej rynkowej wyceny spółek porównywalnych do wycenianej spółki. Wadą metody DCF jest jej duża wrażliwość na przyjęte założenia, zwłaszcza te odnoszące się do wyznaczenia wartości rezydualnej. Pragniemy zwrócić uwagę, że wykorzystujemy także inne metody wyceny (na przykład NAV, DDM, czy SOTP), jeśli wymagają tego dany przypadek.

SYSTEM REKOMENDACYJNY

Kupuj – fundamentalnie niedowartościowana (potencjał wzrostu (procentowa różnica pomiędzy 12M EFV i ceną rynkową) powyżej kosztu kapitału) + zidentyfikowane katalizatory, które powinny zniwelować różnicę pomiędzy ceną rynkową a wyceną;

Trzymaj – albo (i) właściwie wyceniona, lub (ii) fundamentalnie niedowartościowana/przewartościowana, ale brak katalizatorów, które mogą zniwelować różnicę pomiędzy ceną rynkową a wyceną;

Sprzedaj – fundamentalnie przewartościowana (12M EFV < obecna cena rynkowa) + zidentyfikowane katalizatory, które powinny zniwelować różnicę pomiędzy ceną rynkową a wyceną.

Przeważaj – oczekujemy, iż inwestycja w akcje spółki da zwrot lepszy niż benchmark w ciągu następnego kwartału.

Neutralnie – oczekujemy, iż inwestycja w akcje spółki da zwrot zbliżony do zwrotu z benchmarku w ciągu następnego kwartału.

Niedowóżaj – oczekujemy, iż inwestycja w akcje spółki da zwrot gorszy niż benchmark w ciągu następnego kwartału.

Historia rekomendacji obejmuje rekomendacje DM BOŚ SA. Rekomendacja zapada w dniu jej zmiany – zapadnięcie poprzez zmianę – lub w dniu, w którym upływa 12 miesięcy od jej wydania – zapadnięcie poprzez upływ czasu, którykolwiek z tych dni okaże się pierwszy. Relatywna stopa zwrotu z rekomendacji oznacza stopę zwrotu z akcji spółki, której rekomendacja dotyczy, w okresie od jej wydania do zapadnięcia (lub w okresie od wydania do chwili obecnej, w przypadku rekomendacji podtrzymywanych) odniesioną do stopy zwrotu z benchmarku w tym samym okresie. Benchmarkiem jest indeks WIG. W przypadku zapadnięcia danej rekomendacji poprzez jej zmianę oraz dla rekomendacji podtrzymywanych, jako wartości końcowe służące do wyznaczenia stopy zwrotu i relatywnej stopy zwrotu brana jest cena zamknięcia akcji z dnia zapadnięcia/ podtrzymania rekomendacji oraz wartość benchmarku z dnia zapadnięcia rekomendacji. W przypadku, gdy rekomendacja zapadła poprzez upływ czasu, jako wartości końcowe służące do wyznaczenia relatywnej stopy zwrotu brana jest średnia cen zamknięcia akcji z dnia zapadnięcia rekomendacji i czterech bezpośrednio poprzedzających go sesji oraz średnia wartość benchmarku z dnia zapadnięcia rekomendacji i czterech bezpośrednio poprzedzających go sesji.

Banki

Marża odsetkowa netto – Procentowy stosunek wyniku odsetkowego za dany okres sprawozdawczy netto do średniej wartości aktywów w okresie.

Dochody pozaodsetkowe – Suma dochodów z prowizji i opłat, wyniku na operacjach finansowych, wyniku z pozycji wymiany i dochodów z akcji i udziałów.

Spread odsetkowy – Różnica średniego oprocentowania aktywów odsetkowych i średniego oprocentowania pasywów odsetkowych w danym okresie.

Koszty/Dochody – Syntetyczny wskaźnik efektywności pokazujący procentową relację sumy kosztów ogólnych, amortyzacji do wyniku na działalności bankowej powiększonego o pozostałe przychody operacyjne netto.

ROE – Procentowy stosunek zysku netto do średniej w okresie wartości kapitału własnego banku, powiększonego o zysk netto za dany okres.

ROA – Procentowy stosunek zysku netto do średniej wartości aktywów banku w danym okresie.

Kredyty nieregularne – Kredyty zaklasyfikowane do kategorii „koszyka 3”.

Wskaźnik pokrycia kredytów nieregularnych – Procentowy stosunek pokrycia portfela kredytów nieregularnych rezerwami.

Odpisy na rezerwy netto – Różnica między rezerwami utworzonymi i rozwiązanymi w danym okresie.

DM BOŚ SA wycenia akcje analizowanych banków dwiema metodami wyceny: metodą porównawczą i zmodyfikowaną metodą DDM (zdyskontowanych płatności dywidend). Silną stroną metody porównawczej jest uwzględnienie bieżącej oceny rynku odnośnie wartości spółek porównywalnych do wycenianej spółki. Wadą metody porównawczej jest ryzyko, iż w danej chwili rynek może nie wycenić prawidłowo spółek porównywalnych do spółki wycenianej. Zaletą metody DDM jest to, że jest ona niezależna od bieżącej wyceny rynkowej spółek porównywalnych do spółki wycenianej. Wadą metody DDM jest jej duża wrażliwość na przyjęte założenia, zwłaszcza te odnoszące się do wyznaczenia wartości rezydualnej.

Założenia użyte w opracowaniu wyceny mogą ulec zmianie, wpływając tym samym na poziom wyceny. Wśród najważniejszych założeń wymienić należy wzrost PKB, prognozowany poziom inflacji, zmiany stóp procentowych i kursów walut, poziomu zatrudnienia i zmian wynagrodzeń, popytu na dobra spółki, kształtowania się cen substytutów produktów spółki i cen surowców, intensyfikacji działań konkurencji, kondycji głównych odbiorców produktów spółki i jej dostawców, zmian legislacyjnych, itp. Zmiany zachodzące w otoczeniu spółki są monitorowane przez osoby sporządzające rekomendację, szacowane, uwzględniane w wycenie i publikowane w rekomendacji, jak tylko zajdzie taka potrzeba.

Niniejszy raport został sporządzony w Wydziale Analiz i Rekomendacji Domu Maklerskiego Banku Ochrony Środowiska SA z siedzibą w Warszawie (dalej DM BOŚ SA) w celu informacyjnym. Raport jest rekomendacją w rozumieniu „Rozporządzenia Delegowanego Komisji (UE) nr 2016/958 z dnia 9 marca 2016 r. uzupełniającego rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 596/2014 w odniesieniu do regulacyjnych standardów technicznych dotyczących środków technicznych do celów obiektywnej prezentacji rekomendacji inwestycyjnych lub innych informacji rekomendujących lub sugerujących strategię inwestycyjną oraz ujawniania interesów partykularnych lub wskazań konfliktów interesów”. Raport jest badaniem inwestycyjnym w rozumieniu „Rozporządzenia Delegowanego Komisji (UE) 2017/565 z dnia 25 kwietnia 2016 r. uzupełniającego dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady 2014/65/UE w odniesieniu do wymogów organizacyjnych i warunków prowadzenia działalności przez firmy inwestycyjne oraz pojęć zdefiniowanych na potrzeby tej dyrektywy”.

Niniejszy dokument ma charakter wyłącznie analityczny i nie stanowi prospektu emisyjnego ani innego dokumentu informacyjnego w rozumieniu Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/1129 z dnia 14 czerwca 2017 r. w sprawie prospektu, który ma być publikowany w związku z ofertą publiczną papierów wartościowych lub dopuszczeniem ich do obrotu na rynku regulowanym oraz uchylecia dyrektywy 2003/71/WE (dalej jako „Rozporządzenie 2017/1129”) oraz ustawy z dnia 29 lipca 2005 r. o ofercie publicznej i warunkach wprowadzania instrumentów finansowych do zorganizowanego systemu obrotu oraz o spółkach publicznych (tj. Dz. U. z 2019 r. poz. 623, dalej jako „Ustawa o ofercie”).

Informacje tu zawarte nie stanowią oferty sprzedaży ani zachęty do składania ofert kupna, ani też nie nastąpi sprzedaż papierów wartościowych, o których mowa w niniejszym materiale, w żadnej jurysdykcji, w której oferta taka, zachęta lub sprzedaż byłaby bezprawna przed rejestracją, zwolnieniem z rejestracji lub upoważnieniem na podstawie przepisów o papierach wartościowych danej jurysdykcji. Memorandum informacyjne zostało sporządzone na podstawie art. 37b ust. 1 Ustawy o ofercie oraz z uwzględnieniem właściwych przepisów Rozporządzenia 2017/1129, i po jego udostępnieniu jest jedynym prawnie wiążącym dokumentem ofertowym zawierającym informacje o NanoGroup SA („Spółka”) i oferowanych papierach wartościowych Spółki. Memorandum informacyjne wraz z opublikowanymi suplementami i komunikatami aktualizującymi przygotowane w związku z ofertą publiczną papierów wartościowych Spółki na terytorium Polski jest jedynym prawnie wiążącym dokumentem zawierającym informacje o ofercie publicznej papierów wartościowych Spółki w Polsce („Oferta”). W związku z Ofertą w Polsce Memorandum informacyjne jest opublikowane i dostępne na stronie internetowej Spółki (<https://nanogroup.eu/relacje-inwestorskie/>), jak również dodatkowo, wyłącznie w celach informacyjnych, na stronie internetowej DM BOŚ SA – (<https://bossa.pl/>).

Niniejszy materiał ma charakter wyłącznie analityczny i w żadnym wypadku nie powinien stanowić podstawy do podejmowania decyzji o nabyciu papierów wartościowych Spółki.

Wyrażane opinie inwestycyjne stanowią niezależne, aktualne opinie DM BOŚ SA. Wszelkie szacunki i opinie zawarte w niniejszym raporcie stanowią ocenę DM BOŚ SA na dzień jego wydania. DM BOŚ SA ostrzega, iż niniejszy raport nie stanowi usługi doradztwa, o którym mowa w art. 76 ustawy z dnia 29 lipca 2005 r. o obrocie instrumentami finansowymi (tj. Dz. U. 2020, poz. 89 z późn. zm.) (dalej: „Ustawy o obrocie”), porady prawnej lub podatkowej, a także nie stanowi podstawy do zawarcia jakiegokolwiek umowy lub powstania jakiegokolwiek zobowiązania, ani też nie jest wskazaniem, iż jakakolwiek inwestycja jest odpowiednia w indywidualnej sytuacji klienta.

Informacje zawarte w niniejszym raporcie oparte są na danych uzyskanych ze źródeł, które DM BOŚ SA, działając w dobrej wierze i z należytą starannością, uważa za wiarygodne. DM BOŚ SA nie gwarantuje jednak dokładności, kompletności oraz trafności tych informacji. DM BOŚ SA, jego organy zarządcze, organy nadzorcze, ani pracownicy nie ponoszą odpowiedzialności za działania lub zaniechania klienta podjęte na podstawie niniejszego raportu, nie ponoszą odpowiedzialności za straty lub utracone korzyści klienta, ani za wszelkie szkody, poniesione w wyniku decyzji inwestycyjnych klienta oraz skutki finansowe i niefinansowe powstałe w wyniku wykorzystania niniejszego raportu lub zawartych w nim informacji. Wszelkie opinie, prognozy, kalkulacje i szacunki zawarte w niniejszym raporcie stanowią jedynie wyraz subiektywnej oceny autora na moment jej wydania i mogą być w każdym czasie bez uprzedzenia zmieniane. Informacje tu zawarte mogą stanowić stwierdzenia dotyczące przyszłości. Stwierdzenia takie mogą być identyfikowane poprzez użycie określeń dotyczących przyszłości, takich jak np. „może”, „będzie”, „spodziewa się”, „jest oczekiwany”, „powinno”, „przewiduje się”, „uważać”, „sądzić”, „zakłada się”, a także ich zaprzeczeń, ich odmian lub zbliżonych terminów. Stwierdzenia dotyczące przyszłości wiążą się z szeregiem znanych i nieznanych ryzyk, niepewności oraz innych czynników, które mogą wpłynąć na wyniki, poziom działalności, osiągnięte cele Spółki i spowodować, że będą one istotnie różne od zakładanych przyszłych wyników. Z zastrzeżeniem obowiązujących przepisów prawa, DM BOŚ SA nie jest zobowiązany do aktualizowania ani weryfikowania jakichkolwiek stwierdzeń dotyczących przyszłości, które mogą być tu zawarte w przypadku wystąpienia jakichkolwiek przyszłych zdarzeń, powzięcia nowych informacji czy wystąpienia jakichkolwiek innych okoliczności.

Zabronione jest powielanie i rozpowszechnianie niniejszego raportu bez pisemnej zgody DM BOŚ SA. Klient wykorzystuje informacje zawarte w niniejszym raporcie na własne ryzyko i odpowiedzialność. Ponadto rozpowszechnianie tego dokumentu w niektórych państwach może być zabronione. Niedozwolona jest dystrybucja niniejszego dokumentu w innych krajach.

Regulamin doradztwa inwestycyjnego i sporządzania analiz inwestycyjnych, analiz finansowych oraz innych rekomendacji o charakterze ogólnym dotyczących transakcji w zakresie instrumentów finansowych oraz instrumentów bazowych instrumentów pochodnych znajduje się na stronie internetowej bossa.pl w dziale Dokumenty.

W DM BOŚ SA obowiązują regulacje wewnętrzne służące aktywnemu zarządzaniu konfliktami interesów, w których w szczególności określone zostały wewnętrzne rozwiązania organizacyjne i administracyjne oraz bariery informacyjne ustanowione w celu zapobiegania i unikania konfliktów interesów dotyczących rekomendacji. Szczególnym środkiem organizacyjnym jest stworzenie „chińskich murów”, czyli barier informacyjnych uniemożliwiających niekontrolowany przepływ informacji pomiędzy poszczególnymi jednostkami organizacyjnymi lub pracownikami DM BOŚ SA, którymi zostały rozdzielone poszczególne jednostki organizacyjne DM BOŚ SA. W uzasadnionych przypadkach DM BOŚ SA tworzy „chińskie mury” również w związku z realizacją określonego projektu. Ewentualne konflikty interesów dotyczące konkretnej rekomendacji, która jest dostępna publicznie lub dla szerokiego kręgu osób, są ujawnione w rekomendacji albo w dołączonym do niej dokumencie.

Osoba (osoby) sporządzające niniejszy raport otrzymują wynagrodzenie zmienne zależne pośrednio od wyników finansowych DM BOŚ SA, które z kolei zależą – między innymi – od wyniku osiągniętego ze świadczenia usług maklerskich.

Powyższy raport został sporządzony w związku z Ofertą akcji serii H Spółki oraz dopuszczeniem i wprowadzeniem akcji do obrotu na rynku regulowanym prowadzonym przez Giełdę Papierów Wartościowych w Warszawie SA („GPW”), na podstawie umowy zawartej przez DM BOŚ SA ze Spółką, a DM BOŚ SA otrzyma wynagrodzenie z tytułu usług świadczonych w związku z Ofertą, w tym z tytułu przygotowania niniejszego raportu.

DM BOŚ SA, jego dyrektorzy, członkowie kierownictwa, pracownicy, doradcy ani agenci nie ponoszą odpowiedzialności ani nie składają oświadczeń i zapewnień, wyraźnych czy dorozumianych, w zakresie prawdziwości, poprawności lub kompletności informacji zawartych w niniejszym materiale (ani w zakresie ewentualnych pominięć informacji w tym materiale), lub w innych informacjach dotyczących Spółki, lub ich podmiotów zależnych lub powiązanych, czy to w formie pisemnej, ustnej, wizualnej czy elektronicznej i niezależnie od sposobu transmisji lub udostępnienia, ani z tytułu strat wynikających w jakikolwiek sposób z korzystania z tych materiałów lub ich treści lub w inny sposób z nimi związanych.

Raport adresowany jest do nieograniczonego kręgu odbiorców. Został sporządzony na potrzeby klientów DM BOŚ SA oraz innych osób zainteresowanych. Raport nie jest przeznaczony do publikacji lub dystrybucji poza granicami Rzeczypospolitej Polskiej.

Wybrane fragmenty niniejszego raportu zostały zaprezentowane Spółce przed jego dystrybucją do klientów, w celu weryfikacji dokładności faktów zawartych w części opisowej niniejszego raportu.

DM BOŚ SA dołożył wszelkiej staranności w celu zapewnienia metodologicznej poprawności i obiektywizmu niniejszego raportu.

DM BOŚ SA nie ponosi odpowiedzialności za skutki decyzji inwestycyjnych, podejmowanych w oparciu o niniejszy raport.

Niniejszy raport jest pierwszym raportem adresowanym do nieoznaczonego kręgu odbiorców publikowanym opracowaniem DM BOŚ SA dotyczącym Spółki

Nadzór nad DM BOŚ SA sprawuje Komisja Nadzoru Finansowego.

Data sporządzenia raportu jest: 14 października 2020 r., godz. 8.20.

Data pierwszego udostępnienia do dystrybucji raportu jest: 14 października 2020 r., godz. 8.30.

Źródła informacji: Raporty bieżące, materiały Spółki, memorandum, sprawozdania finansowe Spółki, GPW oraz serwisy informacyjne: ESPI, Notoria Services, PAP. Wymienione źródła informacji DM BOŚ SA uważa za wiarygodne i dokładne, jednak nie gwarantuje ich kompletności.

DM BOŚ SA zawarł ze Spółką umowę dotyczącą przygotowania i przeprowadzenia oferty publicznej, pełnienia funkcji Pośrednika Rejestacyjnego w związku z rejestracją w Krajowym Depozycie Papierów Wartościowych akcji Spółki oraz dopuszczeniem i wprowadzeniem ich do obrotu giełdowego. Z tytułu wykonanych usług DM BOŚ SA otrzyma wynagrodzenie.

Jednocześnie DM BOŚ SA nie pozostaje w tej samej grupie kapitałowej, do której należy Spółka. DM BOŚ SA nie posiada bezpośrednio lub pośrednio poprzez podmioty pozostające w tej samej grupie kapitałowej akcji Spółki będących przedmiotem raportu w łącznej liczbie stanowiącej co najmniej 0,5% kapitału zakładowego. Nie ma powiązań finansowych o charakterze odbiegającym od standardów rynkowych ze Spółką, po stronie osoby przygotowującej rekomendację lub osoby bliskiej. Osoby przygotowujące niniejszy raport, lub osoby bliskie, nie pełnią funkcji w organach Spółki ani nie zajmują stanowisk kierowniczych u Spółki. Nie występują powiązania pomiędzy osobą przygotowującą niniejszy raport, osobą jej bliską, a Spółką.

Poza wyżej wymienionymi przypadkami, pomiędzy DM BOŚ SA, analitykiem/analitykami przygotowującymi niniejszy raport a Spółką nie występują jakiegokolwiek powiązania oraz okoliczności, co do których można w uzasadniony sposób oczekiwać, że będą miały negatywny wpływ na obiektywność raportu, z uwzględnieniem interesów lub konfliktów interesów, z ich strony lub ze strony jakiegokolwiek osoby fizycznej lub prawnej, dotyczących instrumentu finansowego lub Spółki.

Maklerzy

Piotr Kalbarczyk
tel.: +48 (22) 504 32 43
p.kalbarczyk@bossa.pl

Maciej Guzek
tel.: +48 (22) 504 32 27
m.guzek@bossa.pl

Copyright © 2020 by DM BOŚ S.A.

**Dom Maklerski Banku Ochrony
Środowiska Spółka Akcyjna**
ul. Marszałkowska 78/80
00-517 Warszawa
www.bossa.pl
Information: (+48) 0 801 104 104