

1/2021/IPO (63) 11 czerwca 2021

Urteste

Unikalny podpis enzymatyczny



Analityk:
Sylwia Jaśkiewicz, CFA

1/2021/IPO (63) 11 czerwca 2021

Analitik: Sylwia Jaśkiewicz, CFA

Urteste

Unikalny podpis enzymatyczny

Urteste koncentruje się na rozwoju wyrobów medycznych do wczesnej diagnostyki i monitorowania terapii onkologicznych. Płynna biopsja proponowana przez Spółkę wykorzystuje jej *know-how* w obszarze aktywności enzymów proteolitycznych w moczu. Spółka ma nadzieję opracować odpowiednio czułe i specyficzne testy dla 15 nowotworów.

Nowotwór jest drugą najczęstszą przyczyną zgonów, w dużej mierze z powodu często zbyt późnej diagnozy i braku dostępnych testów przesiewowych. Płynna biopsja to nieinwazyjna technologia, która wykrywa biomarkery przy użyciu ciekłej próbki bez konieczności wykonywania kosztownych lub inwazyjnych procedur.

Według Verified Market Research, wartość światowego rynku płynnych biopsji wyniosła 1,1 mld US\$ w 2019 r. i ma wzrosnąć do 5,0 mld w 2027 r., z 2019 r. – 2027 r. CAGR wynoszącym 23,1%. Według ReportLinker, rynek ten osiągnie prawie 8,2 miliarda US\$ do 2027 r.

Aktualnie Spółka pracuje nad trzema projektami w obszarze IVD.

EASY-TEST to najbardziej zaawansowany projekt, w ramach którego Spółka prowadzi wielośrodowy otwarty eksperyment badawczy, którego celem jest ocena skuteczności analitycznej i klinicznej testu w nowotworze prostaty. Bierze w nim udział 165 osób, w tym pacjenci z nowotworem stercza, z chorobami nienowotworowymi stercza oraz zdrowi ochotnicy. Czułość i swoistość testu Spółki jest porównywana z markerem PSA. Eksperyment powinien zakończyć się w III kw. 2021 r.

PANURI, kluczowy projekt, skupia się na diagnostyce *in vitro* nowotworu trzustki. Aktualnie Spółka prowadzi wielośrodowy otwarty eksperyment badawczy z udziałem 330 osób, w tym pacjentów z nowotworem trzustki, zapaleniem trzustki i zdrowych ochotników. Czułość i swoistość testu Spółki jest porównywana z markerem CA19-9. Eksperyment powinien zakończyć się w II poł. 2021.

FINDER to projekt, w ramach którego Spółka poszukuje testów IVD w kierunku 13 nowotworów. Jak dotąd, opracowano testy na nowotwory jelita grubego, nerki, płuca, wątroby, dróg żółciowych.

Sektor: Ochrona zdrowia

Dane podstawowe

MSSF nieskonsolidowane		2020	2021P	2022P	2023P
Przychody	mln zł	0,7	0,0	0,0	0,0
EBITDA	mln zł	-0,5	-1,9	-4,5	-16,7
EBIT	mln zł	-0,5	-2,0	-4,6	-16,8
ZN	mln zł	-0,5	-2,0	-4,6	-16,8
Dług netto	mln zł	-0,4	-7,2	-0,4	-2,4

Źródło: Spółka, DM BOŚ SA

Harmonogram oferty

Ustalenie ceny maksymalnej lub przedziału cenowego:	22 czerwca 2021 r.
Budowa księgi popytu:	23 czerwca 2021 r.
Publikacja ceny oferowanych akcji:	23 czerwca 2021 r.
Zapisy na akcje serii C:	24 czerwca 2021 r. – 2 lipca 2021 r.
Przydział akcji serii C:	7 lipca 2021 r.

Źródło: Spółka

Katalizatory

1. Zainteresowanie szybką diagnostyką nowotworową
2. Rozwój rynku biopsji płynnych
3. Korzystne wyniki badań
4. Rozmowy z regulatorami
5. Podpisanie umów komercjalizacyjnych
6. Finansowanie grantowe
7. Finansowanie z rynku kapitałowego
8. Inne formy finansowania
9. Stabilność otoczenia prawnego

Czynniki ryzyka

1. Wczesna faza rozwoju Spółki
2. Niekorzystne wyniki badań
3. Rezygnacja z realizacji projektów
4. Opóźnienia w realizacji projektów
5. Błędy w zarządzaniu projektami
6. Brak porozumienia z regulatorami
7. Niewystarczające środki do realizacji projektów
8. Zmiana otoczenia prawnego
9. Alternatywne rozwiązania diagnostyczne
10. Brak zainteresowania ze strony potencjalnych partnerów
11. Niekorzystne umowy z partnerami
12. Uzależnienie od jednego partnera
13. Nienależyta ochrona własności intelektualnej
14. Utrata kluczowych pracowników
15. Brak finansowania zewnętrznego
16. Zmiana kursów walutowych

Spółka zamierza złożyć wnioski do Komisji Bioetycznej o zwiększenie liczby uczestników eksperymentu badawczego z 380 do 500. Projekt powinien zakończyć się w IV kw. 2023 r.

Dostarczenie na rynek testów IVD w obszarze onkologii z akceptowalnymi parametrami czułości i specyficzności niewątpliwie byłoby ogromnym sukcesem, jednak droga do tego celu jest długa. Współpraca z IQVIA, globalnym CRO, wdrożenie Systemu Zapewnienia Jakości zgodnie z PN-EN ISO 13485:2016, produkcja u wybranego CDMO, a w końcu rozmowy z regulatorami w celu ustalenia zakresu potrzebnych badań powinny wesprzeć Spółkę w tym zakresie.

Biorąc pod uwagę wczesny etap rozwoju projektów Spółki skupiamy się na kilku podejściach do wyceny (i) analizie transakcji na rynku IVD, (ii) scenariuszach bazujących na rNPV projektów, (iii) metodzie C/S, (iv) oszacowaniu rNPV potencjalnych transakcji.

Stosując model rNPV uzyskujemy wartość projektów Spółki w przedziale 138 mln zł – 215 mln zł i wartość Spółki wyliczoną metodą sumy części składowych w wysokości 133 mln zł – 209 mln zł po emisji akcji serii C.

Spis treści

1. Opinia inwestycyjna	4
2. Wycena Spółki	7
2.1. Transakcje na rynku IVD	7
2.2. rNPV projektów	17
2.3. Wycena metodą C/S	21
2.4. rNPV transakcji	22
3. Otoczenie rynkowe	26
3.1. Onkologia	26
3.2. Globalny rynek biomarkerów nowotworowych	31
3.3. Płynna biopsja	36
3.4. Nowotwór prostaty	37
3.5. Nowotwór trzustki	45
3.6. Wartość rynku onkologicznego/ diagnostycznego	49
3.7. Proteazy	53
4. Historia, akcjonariat, emisja akcji	57
5. Strategia	60
6. Model biznesowy	62
6.1. Rozwój biomarkerów	62
6.2. Otoczenie regulacyjne	64
6.3. Technologia Urteste	70
6.4. Projekty Spółki	71
6.4.1. Projekt EASY-TEST	72
6.4.2. Projekt PANURI	74
6.4.3. Projekt FINDER	75
7. Wyniki i prognozy finansowe	77
8. Sprawozdanie finansowe (MSSF nieskonsolidowane)	78
9. Słownik pojęć	79
10. Bibliografia	83

1. Opinia inwestycyjna

- ▲ **Płynna biopsja to nieinwazyjna technologia, która wykrywa biomarkery przy użyciu ciekłej próbki bez konieczności wykonywania kosztownych lub inwazyjnych procedur.**
- ▲ **Według Verified Market Research, wartość światowego rynku płynnych biopsji wyniosła 1,1 mld US\$ w 2019 r. i ma wzrosnąć do 5,0 mld w 2027 r., z 2019 – 2027 CAGR wynoszącym 23,1%. Według ReportLinker, rynek ten osiągnie prawie 8,2 miliarda US\$ do 2027 r.**
- ▲ **Urteste zajmuje się pracami badawczo-rozwojowymi w obszarze zastosowania aktywności enzymów proteolitycznych do wczesnej diagnostyki chorób nowotworowych oraz opracowywaniem paneli diagnostycznych. Spółka pracuje nad trzema projektami i ma nadzieję opracować odpowiednio czułe i specyficzne testy dla 15 nowotworów.**
- ▲ **Badanie proponowane przez Spółkę polega na połączeniu próbki moczu z testem oraz odpowiednim buforem. W próbkach pozytywnych dochodzi do rozpadu związków zawartych w testach. Za pomocą spektrometru (analyzera) dokonuje się pomiaru zmiany barwy w czasie.**
- ▲ **Współpraca z IQVIA, globalnym CRO, produkcja u wybranego CDMO, wdrożenie systemu zapewnienia jakości zgodnie z PN-EN ISO 13485:2016, rozmowy z regulatorami w UE i USA w celu ustalenia zakresu potrzebnych badań powinny wesprzeć Spółkę w opracowaniu potwierdzonych badaniami testów IVD.**

Diagnostyka zbyt późna i mało precyzyjna

Choroba onkologiczna jest diagnozowana corocznie u 18 milionów osób, a umiera na nią 10 milionów osób na świecie. W 2040 r. nowotwór będzie przyczyną choroby 28 milionów i śmierci 16 milionów osób. Wczesna diagnoza nowotworowa znacząco poprawia rokowania pacjenta. Nawet w krajach rozwiniętych, na przykład w Wielkiej Brytanii zaledwie połowa nowotworów jest diagnozowanych w stadium I i II, a celem NHS jest zwiększenie tego odsetka do 75% w 2028 r. Aktualnie ponad 70% zgonów z powodu chorób onkologicznych to zgony spowodowane nowotworami, dla których nie ma testów przesiewowych. Powoduje to istotne zainteresowanie badaniami nad nowymi biomarkerami nowotworowymi.

Brak uniwersalnego markera nowotworowego

Markery nowotworowe to substancje wytwarzane przez (i) złośliwe komórki nowotworowe, (ii) prawidłowe komórki innych tkanek w odpowiedzi na proces nowotworzenia, (iii) łagodne komórki nowotworowe, (iv) komórki prawidłowe w przebiegu innych chorób, np. zapalnych. Są one wytwarzane przez komórki nowotworowe w znacząco wyższych stężeniach niż przez komórki w stanach patologicznie łagodnych czy komórki prawidłowe. Niektóre nowotwory nie powodują wzrostu stężenia markera lub nie posiadają markera swoistego. Istnieją markery charakterystyczne dla kilku nowotworów. Jak dotąd, nie istnieje uniwersalny marker nowotworowy.

Płynna biopsja

Większość markerów nowotworowych to rozpuszczalne glikoproteiny, o różnych funkcjach biochemicznych i fizjologicznych, obecne we krwi. Obecność markerów można zaobserwować w płynach ustrojowych, moczu, stolcu (około 40% materiału znajdującego się w moczu pochodzi spoza nerek i dróg moczowych). Choć największy udział w rynku płynnych biopsji ma krew, i tak zapewne zostanie, to segment testów opartych na moczu powinien istotnie rosnąć.

Znaczenie proteaz

Brak odpowiedniego balansu między proteazami i antyproteazami prowadzi do wielu chorób, w tym nowotworowych. Proteazy odgrywają ważną rolę podczas progresji i rozwoju nowotworu, zarówno w początkowej fazie, jak i podczas przerzutów. Istnieje dodatnia korelacja między złośliwością nowotworu i wydzielaniem się różnych rodzajów proteaz. W wielu przypadkach komórki nowotworowe wywołują ekspresję enzymów proteolitycznych w sąsiednich zdrowych komórkach i przejmują ich aktywność, by stymulować ekspansję guza.

Urteste zajmuje się pracami badawczo-rozwojowymi...	Urteste zajmuje się pracami badawczo-rozwojowymi nad zastosowaniem aktywności enzymów proteolitycznych do wykrywania chorób nowotworowych (wczesna diagnostyka) oraz opracowywaniem paneli diagnostycznych.
... w obszarze aktywności enzymów	Spółka rozwija swoje rozwiązania w oparciu o metodę oznaczania aktywności enzymów w moczu. Zdecydowana większość reakcji chemicznych w organizmie człowieka wymaga współdziałania enzymów, by osiągnąć wystarczającą wydajność. Enzymy są wysoce specyficzne wobec substratów. Dany enzym katalizuje zaledwie kilka reakcji spośród wielu możliwych dla danych substratów. Komórki nowotworowe charakteryzują się inną aktywnością enzymatyczną niż komórki prawidłowe. Każdy typ nowotworu posiada unikatowy profil aktywności enzymatycznej. Zaletą tej technologii jest możliwość detekcji bardzo małych ilości enzymów. Odróżnia ją to od innych metod diagnostycznych wykorzystujących pomiar stężenia określonego białka i daje nadzieję na uzyskanie testów odpowiednio specyficznych i czułych, co z kolei pozwoli na badania diagnostyczne, ale też może być pomocne w badaniach prognostycznych czy wspierających stosowanie właściwej terapii.
Testy moczu	Badanie z użyciem testu Spółki polega na połączeniu próbki moczu z testem oraz odpowiednim buforem. W próbkach pozytywnych dochodzi do rozpadu związków zawartych w testach. Za pomocą spektrometru (analizatora) dokonuje się pomiaru zmiany barwy w czasie.
Trzy projekty	Aktualnie Spółka pracuje nad trzema projektami w obszarze IVD i ma nadzieję opracować wysoko czułe i specyficzne testy służących diagnostyce i monitorowaniu terapii 15 nowotworów.
EASY-TEST – IVD w nowotworze prostaty	EASY-TEST to najbardziej zaawansowany projekt Spółki, który ma pomóc w diagnostyce i terapii nowotworu prostaty. Aktualnie Spółka prowadzi wieloośrodkowy otwarty eksperyment badawczy, którego celem jest ocena skuteczności analitycznej i klinicznej testu, w którym bierze udział 165 osób (pacjenci z nowotworem stercza, z chorobami nienowotworowymi stercza, zdrowi ochotnicy). Czułość i swoistość testu Spółki jest porównywana z markerem PSA. Eksperyment powinien zakończyć się w III kw. 2021 r.
PANURI – IVD w nowotworze trzustki	PANURI, kluczowy projekt, skupia się w obszarze diagnostyki <i>in vitro</i> nowotworu trzustki. Również w tym obszarze Spółka prowadzi wieloośrodkowy otwarty eksperyment badawczy, w którym bierze udział 330 osób (pacjenci z nowotworami trzustki, z zapaleniem trzustki, zdrowi ochotnicy). Czułość i swoistość testu Spółki jest porównywana z markerem CA19-9. Eksperyment powinien zakończyć się w II poł. 2021 r.
FINDER – IVD w 13 nowotworach	W ramach projektu FINDER Spółka poszukuje testów IVD w kierunku 13 nowotworów. Jak dotąd opracowano testy na nowotwory jelita grubego, nerki, płuca, wątroby, dróg żółciowych. Spółka zamierza złożyć wniosek do Komisji Bioetycznej o zgodę na zwiększenie grupy uczestników eksperymentu badawczego z 380 do 500. Projekt powinien zakończyć się w IV kw. 2023 r.
CRO, CDMO, Audytor	Z uwagi na duży kontrast między skalą działalności Urteste a rozmiarem zapotrzebowania na rozwiązania będące przedmiotem jej prac, Spółka zdecydowała się korzystać z zewnętrznych podmiotów (i) CRO do pomocy w badaniach klinicznych i procesach regulacyjnych, (ii) CDMO do produkcji testów do badań oraz wyrobu finalnego, (iii) firmy specjalizującej się w implementacji Systemu Zapewniania Jakości.
Sprzedaż know-how	Spółka rozważa dwa sposoby komercjalizacji projektów, poprzez licencjonowanie (partnerstwo strategiczne) lub sprzedaż technologii (lub części technologii). Mogłoby się to wydarzyć w II poł. 2024 r.
Akcjonariusze	Akcjonariuszami Spółki są Prof. dr hab. Adam Lesner, autorytet w zakresie badań nad enzymami proteolitycznymi i chemią peptydów, Dr Natalia Gruba, Kierownik Laboratorium, chemik, doktor UG, opracowująca metody diagnostyczne wykorzystujące aktywności proteaz, Pan Grzegorz Stefański, Prezes Zarządu, Pan Tomasz Kostuch, CFO.
Źródła finansowania	Przychody z emisji akcji są potrzebne Spółce głównie na: (i) zakup urządzeń, dostosowanie i utrzymanie laboratorium, (ii) kolekcjonowanie próbek moczu, (iii) uzyskanie ochrony patentowej, (iv) wdrożenie Systemu Zapewnienia Jakości, (v) opracowanie szczegółowej strategii regulacyjnej i koncepcji badań klinicznych pod kątem rejestracji wyrobów IVD w UE i USA. Spółka będzie potrzebowała kolejnych rund finansowania.

Wycena

Biorąc pod uwagę wczesny etap rozwoju projektów Spółki skupiamy się na kilku podejściach do wyceny (i) analizie transakcji na rynku IVD, (ii) scenariuszach bazujących na rNPV projektów, (iii) metodzie C/S, (iv) oszacowaniu rNPV potencjalnych transakcji.

Stosując model rNPV uzyskujemy wartość projektów Spółki w przedziale 138 mln zł – 215 mln zł i wartość Spółki wyliczoną metodą sumy części składowych w wysokości 133 mln zł – 209 mln zł po emisji akcji serii C.

Czynniki ryzyka

Jako czynniki ryzyka postrzegamy: (i) wczesną fazę rozwoju Spółki, (ii) niekorzystne wyniki badań na szerszej populacji, (iii) niewystarczające środki do realizacji projektów, (iv) pojawienie się alternatywnych rozwiązań diagnostycznych.

2. Wycena Spółki

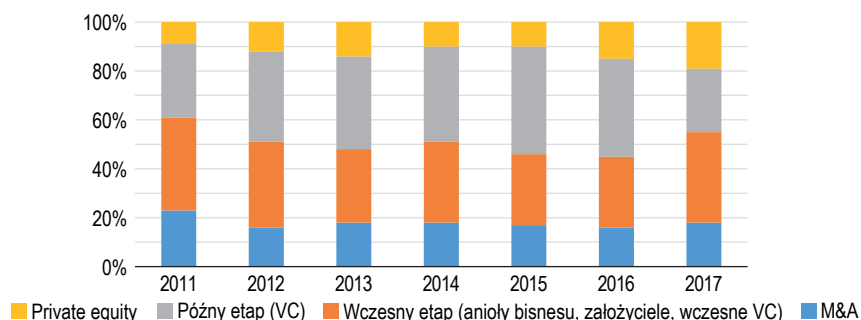
- ▲ Biorąc pod uwagę wczesny etap rozwoju projektów Spółki skupiamy się na kilku podejściach do wyceny (i) analizie transakcji na rynku IVD, (ii) scenariuszach bazujących na rNPV projektów, (iii) metodzie C/S, (iv) oszacowaniu rNPV potencjalnych transakcji.
- ▲ Stosując model rNPV uzyskujemy wartość projektów Spółki w przedziale 138 mln zł – 215 mln zł i wartość Spółki wyliczoną metodą sumy części składowych w wysokości 133 mln zł – 209 mln zł po emisji akcji serii C.
- ▲ W 2016 r. Illumina, światowy lider w produkcji urządzeń do analizy genetycznej i genomicznej, dokonała wydzielenia aktywów w obszarze wczesnej diagnostyki nowotworowej tworząc spółkę Grail, która pozyskała 2 mld US\$, a Illumina zostawiła sobie pakiet mniejszy niż 20%, by w 2020 r. ogłosić zakup całości Graila za 8 mld US\$. Transakcja ta pokazuje, naszym zdaniem, że inwestycja w Urteste powinna być traktowana raczej jako opcja, a wycena analizowana scenariuszowo.

Scenariusze

Biorąc pod uwagę wczesny etap rozwoju projektów, nieustaloną ścieżkę regulacyjną, niewybrany model komercjalizacyjny skupiamy się na kilku podejściach do wyceny: (i) analizie transakcji na rynku IVD, (ii) analizie scenariuszy w oparciu o metodę rNPV, (iii) wycenie w oparciu o metodę C/S, (iv) oszacowaniu rNPV potencjalnych transakcji.

2.1. Transakcje na rynku IVD

Wykres 1. Finansowanie IVD



Źródło: <https://investmentbank.com/diagnostics/#exec>

Wysoka wartość transakcji

GenomeWeb pokazuje, że w 2020 r. miały miejsce 54 transakcje w obszarze wyrobów MDx/ Omics w porównaniu z 62 transakcjami w 2019 r. i 55 transakcjami w 2018 r. Największe transakcje to przejęcia:

- ▲ przez Illuminę Graila za 8,0 mld US\$ (transakcja oczekuje na zgodę urzędów antymonopolowych w EU i USA),
- ▲ przez Blackstone Ancestry za 4,7 mld US\$,
- ▲ przez Exact Sciences Thrive Early Detection o wartości do 2,2 mld US\$,
- ▲ przez Invitae ArcherDx za 1,4 mld US\$,
- ▲ przez Exact Sciences Base Genomics za 0,4 mld US\$.

Pomimo spadku liczby transakcji r/r, ich wartość w ub.r. wzrosła. Przejęcie Qiagen przez Thermo Fisher Scientific byłoby warte prawie 12,5 mld US\$, po podniesieniu oferty o 1 mld US\$, jednak do transakcji nie doszło. Wartości transakcji pokazują, że rynek wierzy w metody IVD oparte na sekwencjonowaniu nowej generacji. Illumina uważa, że dzięki akwizycji będzie miała dostęp do rynku wczesnej diagnostyki nowotworowej, którego wartość w ciągu 15 lat wzrośnie do 75 mld US\$.

Umowność wyceny W 2016 r. Illumina wydzieliła Grail, który pozyskał 2 mld US\$, a zostawiła sobie pakiet mniejszy niż 20%, by w 2020 r. ogłosić zakup całości za 8 mld US\$. Wydaje nam się, że ta transakcja jest przykładem na trudność wyceny w tym sektorze. Potwierdzają to też dane na temat innych transakcji, które zaczynają się od 12 mln US\$, by skończyć na mld US\$. Warto zwrócić uwagę na dwie transakcje (i) zakup Imugenu przez Oxford Immunotec za 22 mln US\$ i (ii) Sequenomu przez LabCorp za 371 mln US\$.

Duży potencjał, wczesny etap Uważamy, że Spółka jest na wczesnym etapie rozwoju, więc patrząc na transakcje referencyjne powinna być w niższym przedziale wyceny. Wraz z postępowaniem badań klinicznych wycena powinna znacząco rosnać. Przy relatywnie wysokiej czułości i swoistości testów Spółka powinna być wyceniana w wyższych przedziałach cenowych. Jednak droga do udowodnienia jakości testów może być długa.

Tabela 1. Transakcje M&A na rynku IVD

Kupujący	Kupowany	Wartość (mln US\$)	Opis	Rok
Danaher	Beckman Coulter	6,800	Rozwój, produkcja, sprzedaż produktów, które upraszczają, automatyzują i wprowadzają innowacje w złożonych testach biomedycznych	2011
Thermo Fisher	Immunodiagnosics	2,500	Produkty diagnostyczne	2011
Carlyle Group	Dywidzja J&J	4,000	Testy krwi	2014
Excelsior Union	Mindray Medical	3,300	Globalny dostawca wyrobów medycznych	2016
Anteo Diagnostics	DIAsource ImmunoAssays	17	Katalog produktów ELISA i RIA do diagnostyki klinicznej; wysokie przychody, 20% marża EBITDA	2016
Oxford Immunotec	Imugen	22	Zwiększenie portfolio produktów; rynek adresowany to 400-500 mln US\$	2016
bioMerieux	Hyglos	26	Wzbogacenie oferty w zakresie rozwoju i produkcji rekombinowanych białek używanych do wykrywania endotoksyn w produktach farmaceutycznych; 2015: wartość rynku wykrywania endotoksyn to 271 mln US\$; roczna dynamika wzrostu to 12%	2016
CareDx	Allenex	35	Stworzenie międzynarodowej firmy zajmującej się diagnostyką przeszczepów, oferującą produkty przed i po przeszczepie, obecną w USA i Europie	2016
Myriad Genetics	Sividon Diagnostics	56	Test ekspresji RNA oparty na zestawie EndoPredict firmy Sividon, który bada 12 genów w celu oceny agresywności raka piersi na poziomie molekularnym	2016
Qiagen	Exiqon	100	Portfolio biologii molekularnej obejmujące technologie próbek, technologie testów i bioinformatykę, Qiagen zajmuje pozycję lidera w rozwiązaniach Sample to Insight do analizy RNA	2016
Luminex	Nanosphere	114	Wzrost bazy klientów w zakresie diagnostyki molekularnej dzięki ponad 240 klientom Nanosphere, rosnący strumień przychodów i nowe platformy rozwoju	2016
DiaSorin	Focus Diagnostics	300	Przejęcie działalności w zakresie produktów do diagnostyki immunologicznej i molekularnej, zwiększenie udziałów w rynku badań molekularnych chorób zakaźnych	2016
LabCorp	Sequenom	371	Zwiększenie obecności za granicą, zwłaszcza w Europie i Azji, poszerzenie oferty czołowego dostawcy nieinwazyjnych badań prenatalnych (NIPT), zdrowie kobiet, diagnostyka genetyki reprodukcyjnej	2016
Myriad Genetics	Assurex Health	410	Komercyjny test diagnostyczny neuronauki GeneSight, którego potencjalny rynek przekracza 4 mld US\$ w oparciu o obecne i przyszłe wskazania	2016
Danaher	Cepheid	4,000	Deweloper diagnostyki molekularnej, testy, w tym podstawowy produkt GeneXpert, który umożliwia szybkie testy genetyczne	2016
miRagen Therapeutics	Signal Genetics	60	Opracowywanie kandydatów na produkty kliniczne ukierunkowane na mikroRNA	2017
Agilent Technologies	Multiplicom	72	Wzmocnienie na rynku genomiki poprzez rozszerzenie portfolio wzbogacania celów i ulepszenie możliwości sekwencjonowania nowej generacji	2017
Grifols	Hologic – joint venture w działalności związanej z badaniem krwi	1,850	Rozwój działu diagnostyki, wzmocnienie biznesu transfuzjologicznego poprzez nabycie zaplecza Hologics do badań i rozwoju oraz produkcji testów i przyrządów do wykrywania czynników zakaźnych w krwi i osoczu	2017
Abbott Laboratories	Alere	5,300	Szeroka gama punktów opieki w zakresie chorób zakaźnych, badań molekularnych, kardiometabolicznych i toksykologicznych, rozszerzenie platformy Abbott o testy laboratoryjne i szybkie testy paskowe	2017
FUJIFILM Holdings	Wako Pure Chemical Industries	1,300	Chemikalia laboratoryjne/ specjalistyczne, kliniczne odczynniki diagnostyczne	2017
10x Genomics	Spatial Transcriptomics	b.d.	Przestrzenna transkryptomika; pionier w rozwijającej się dziedzinie genomiki przestrzennej	2018
Agilent	ACEA Biosciences	250	Dwie platformy komplementarne w stosunku do portfolio Agilent	2018
LGC	SeraCare	b.d.	Umocnione pozycje w narzędziach do klinicznej kontroli jakości	2018

Tabela 1. Transakcje M&A na rynku IVD (ciąg dalszy)

Kupujący	Kupowany	Wartość (mln US\$)	Opis	Rok
Quest Diagnostics	Oxford Immunotec US Lab Services Business	b.d.	Usługi testowania gruźlicy T-SPOT.TB firmy Oxford, badanie chorób przenoszonych przez kleszcze – Accutix	2018
Bruker Corporation	Hain Lifescience (80% pakiet)	b.d.	Diagnostyka molekularna chorób zakaźnych	2018
NeoGenomics	Genoptix	140	Kliniczne laboratorium onkologiczne specjalizujące się w hematologii i badaniach guzów litych	2018
Luminex	Merck biznes cytometrii przepływowej	75	Dostęp do technologii opartej na przepływie	2018
Precision for Medicine	ApoCell	b.d.	Dostęp do technologii biopsji płynnej ApoStream firmy ApoCell	2018
Neogenomics	Genoptix	140	Genoptix ma przynieść 85 mln US\$ przychodów, dodatnie EBITDA w pierwszym roku, 25 mln US\$ synergii kosztowych, 25% marży EBITDA do końca trzeciego roku	2018
Exact Sciences	Genome Health	2,800	Uzyskanie dostępu do sieci sprzedaży onkologicznej	2019
Eurofins	Transplant Genomics	b.d.	Rozszerzenie zakresu testów; transplantacja	2019
Invitae	Singular Bio	55	Technologia bezkomórkowej analizy pojedynczych cząsteczek DNA, która umożliwia tańsze testy NIPS	2019
Meridian Bioscience	GenePOC	120	Zakup GenePOC zakończony z myślą o strategii testowania syndromicznego	2019
Thermo Fisher	HighChem	b.d.	Dostawca oprogramowania do masowej spektrometrii	2019
Beckman Coulter Life Sciences	Cytobank	b.d.	Cytobank, analiza danych z pojedynczej komórki, firma SaaS	2019
Bio-Rad	Undisclosed company	b.d.	Rozszerzenie portfolio produktów odczynników genomowych	2019
Caris Life Sciences	Pharmatech	b.d.	Przededefiniowanie sposobu, w jaki firmy farmaceutyczne i biotechnologiczne identyfikują i szybko rejestrują pacjentów w precyzyjnych badaniach onkologicznych	2019
Ginkgo Bioworks	Warp Drive Bio's bioinformatics platform	b.d.	Przyspieszenie działania przeciwko lekoopornym infekcjom bakteryjnym	2019
Thermo Fisher	Brammer Bio	1,700	Produkcja wektorów wirusowych do terapii genowych i komórkowych	2019
QIAGEN	U.K.-based organizations	b.d.	Uruchomienie APIS Assay Technologies, której celem jest poprawa wskaźnika sukcesu komercjalizacji biomarkerów	2019
PerkinElmer	Cisbio Bioassays	b.d.	Zestawy i odczynniki do nauk przyrodniczych i diagnostyki	2019
CareDx	OTTR Complete Transplant Management	16	Integracja EMR pacjentów w ośrodkach transplantacyjnych z danymi z obserwacji pacjentów	2019
Canopy Biosciences	Zellkraftwerk	b.d.	Wykorzystanie technologii przechwytywania mikrofluidycznych komórek Zellkraftwerk do dalszego rozwoju badań nad rozwojem leków; odkrywanie biomarkerów	2019
Caprion Biosciences	Seramatrix Corporation	b.d.	Usługi monitorowania odporności i biomarkerów dla biofarmy	2019
Prescient Medicine	AutoGenomics	b.d.	Dalszy rozwój i komercjalizacja panelu Infiniti Neural Response w celu identyfikacji pacjentów, którzy mogą być narażeni na zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów	2019
Caprion Biosciences	Seramatrix	b.d.	Monitorowanie biomarkerów i odporności	2019
Yourgene Health	Elucigene Diagnostics	12	Pierwsze komercjalizowane produkty firmy Yourgene Health CE-IVD – nieinwazyjne prenatalne rozwiązania przesiewowe w kierunku zespołu Downa i innych zaburzeń genetycznych	2019
Co-Diagnostics Inc.	Synbiotics Pvt	b.d.	Uruchomienie CoSara Diagnostics Pvt Ltd JV	2019
Guardant	Bellwether Bio	b.d.	Rozwinięcie linii produktów Guardant do wczesnego wykrywania raka	2019
Precision for Medicine	SimplicityBio	b.d.	Sztuczna inteligencja do multiomicznej platformy integracji danych i informatyki QuartzBio	2019
Grifols	Shanghai RAAS	1,900	Wyłączny dystrybutor produktów pochodzących z osocza i rozwiązań diagnostycznych do transfuzji firmy Grifols w Chinach	2019
Bruker	Arxspan	b.d.	Oprogramowanie w chmurze	2019
Summa Equity	Olink Proteomics	b.d.	Unikalna technologia odkrywania ludzkich biomarkerów	2019
Guardant Health	Bellwether Bio	b.d.	Poprawa wczesnego wykrywania raka, testy monitorowania LUNAR firmy Guardant	2019
Discovery Life Sciences	HudsonAlpha's Genomic Services Lab	b.d.	Szereg usług dla przemysłu farmaceutycznego, biotechnologicznego i diagnostycznego	2019
Danaher Corp.	GE Biopharma	21,400	GE Biopharma, część GE Life Sciences, wspiera badania, rozwój i produkcję leków biofarmaceutycznych	2019
bioMérieux	Invisible Sentinel	75	Testy molekularne żywności i napojów	2019
ICON	MolecularMD	b.d.	Rozszerzenie możliwości ICON w diagnostyce molekularnej, rozszerzone platformy testowe, w tym NGS i immunohistochemia	2019
QIAGEN	N-of-One	b.d.	Pionier w zakresie usług wspomagania decyzji w onkologii molekularnej	2019

Tabela 1. Transakcje M&A na rynku IVD (ciąg dalszy)

Kupujący	Kupowany	Wartość (mln US\$)	Opis	Rok
Luminex	MilliporeSigma (biznes cytometrii przepływowej)	75	Poszerzenie oferty systemów detekcji opartych na przepływie	2019
Beckman Coulter Life Sciences	Labcyte	b.d.	Rozszerzenie działalności w zakresie automatyzacji laboratoriów	2019
PHC Holdings	Anatomical Pathology business from Thermo Fisher Scientific	1,140	Część segmentu diagnostyki specjalistycznej firmy Thermo Fisher	2019
ArcherDx	Baby Genes	b.d.	Dalszy rozwój testów	2019
OraSure Technologies	CoreBiome	b.d.	Start-up; usługi na wczesnym etapie rozwoju mikrobiomów	2019
OraSure Technologies	Novosanis	b.d.	Urządzenia do pobierania próbek moczu przeznaczone głównie do biopsji płynnej, badań przesiewowych w kierunku chorób przenoszonych drogą płciową, raka urologicznego	2019
Exact Sciences	Thrive Early Detection	2,150	Badanie krwi CancerSEEK, które wykazuje podwojenie liczby nowotworów wykrytych w metodzie badań przesiewowych w porównaniu z praktykami przesiewowymi w warunkach rzeczywistych	2020
Blackstone	Ancestry	4,700	Lider w dziedzinie cyfrowych usług historii rodziny, działający w ponad 30 krajach; >3,6 miliona abonentów, roczne przychody > 1 mld US\$; wykorzystywanie informacji zawartych w drzewach genealogicznych i zapisach historycznych; genomika konsumencka; informacje o dziedziczeniu, kluczowych cechach zdrowotnych	2020
Invitae	ArcherDx	1,400	Integracja testów linii germinalnej, profilowania nowotworów oraz technologii i usług biopsji płynnej na jednej platformie	2020
Exact Sciences	Base Genomics	410	Przejęcie ma na celu rozwinięcie testu krwi do wczesnego wykrywania wielu nowotworów	2020
QIAGEN	NeuMoDx Molecular	248	Przejęcie 80% pozostałych udziałów, zwiększanie portfolio rozwiązań do zautomatyzowanych testów molekularnych opartych na sprawdzonej technologii PCR	2020
Oncocyte	Insight Genetics	12	Poszerzenie punktów decyzyjnych, którymi zajmuje się portfel testów Oncocyte o potencjalnie transformacyjny immuno-onkologiczny test diagnostyczny, wzbogacenie oferty o różnorodne technologie i usługi farmaceutyczne	2020
Neogenomics	Dział onkologiczny Human Longevity	37	10 mln US\$ przychodów, 15 mln US\$ backlog, poszerzenie oferty o usługi sekwencjonowania nowej generacji	2020
Illumina	Grail	8,000	Rozszerzenie portfolio Illuminy o badania przesiewowe, diagnostykę i monitorowanie raka, portfolio zastrzeżonych testów w każdym z głównych obszarów zastosowań testów onkologicznych, transakcja nie została jeszcze zrealizowana ze względu na zastrzeżenia urzędu antymonopolowego.	2021
Roche	GenMark Diagnostics	1,800	Portfolio syndromicznych testów panelowych; uzupełnienie portfolio diagnostyki molekularnej, zwiększenie zasięgu produktów GenMark	2021
Hologic	Biotheranostics	230	Biotheranostics: 33 mln US\$ przychodów w 2020, w 2022 próg rentowności; poprawa pozycji na rynku diagnostyki molekularnej i raka piersi	2021

Transakcje referencyjne, w naszej opinii, zaznaczone na niebiesko.

Źródło: <https://www.clinicalomics.com/topics/molecular-dx-topic/molecular-diagnostics-in-vitro-diagnostics/top-15-molecular-diagnostics-ma-deals-of-2016/>

<https://grail.com/press-releases/illumina-to-acquire-grail-to-launch-new-era-of-cancer-detection/>

<https://www.massdevice.com/exact-sciences-to-acquire-thrive-for-2-15b/>

<https://ir.invitae.com/news-and-events/press-releases/press-release-details/2020/Invitae-and-ArcherDX-to-create-a-global-leader-in-comprehensive-cancer-genetics-and-precision-oncology/default.aspx>

http://www.pharmatimes.com/news/oxford_start-up_base_genomics_acquired_by_exact_sciences_1355244

<https://corporate.qiagen.com/newsroom/press-releases/press-release-details/2020/QIAGEN-fully-acquires-NeuMoDx-Molecular-Inc-rounding-out-portfolio-of-PCR-based-diagnostic-automation-systems/default.aspx>

<https://investmentbank.com/diagnostics/#exec>

<https://www.genomeweb.com>

<https://kaloramainformation.com/the-in-vitro-diagnostics-market/>

<https://www.medicaldevice-network.com/news/exact-sciences-genomic-health/>

<https://ir.invitae.com/news-and-events/press-releases/press-release-details/2019/Invitae-to-Acquire-Singular-Bio-to-Help-Increase-Access-to-Genetic-Screening-in-Early-Pregnancy/default.aspx>

<https://www.businesswire.com/news/home/20190430005713/en/Meridian-Bioscience-Announces-Agreement-to-Acquire-Business-of-GenePOC-Adds-State-of-the-Art-Molecular-Diagnostics-Platform>

<https://ir.invitae.com/news-and-events/press-releases/press-release-details/2020/Invitae-and-ArcherDX-to-create-a-global-leader-in-comprehensive-cancer-genetics-and-precision-oncology/default.aspx>

http://www.pharmatimes.com/news/oxford_start-up_base_genomics_acquired_by_exact_sciences_1355244

<https://corporate.qiagen.com/newsroom/press-releases/press-release-details/2020/QIAGEN-fully-acquires-NeuMoDx-Molecular-Inc-rounding-out-portfolio-of-PCR-based-diagnostic-automation-systems/default.aspx>

<https://grail.com/press-releases/illumina-to-acquire-grail-to-launch-new-era-of-cancer-detection/>

<https://www.massdevice.com/exact-sciences-to-acquire-thrive-for-2-15b/>

<https://www.biomerieux.com/en/biomerieux-increases-its-holding-hybiome-54-67>

<https://www.phcd.com/global/news/2019/0629>

<https://www.biomerieux.com/en/biomerieux-acquires-invisible-sentinel-us-based-company-specialized-food-and-beverage-molecular>

<https://www.medicaldevice-network.com/news/exact-sciences-genomic-health/>

<https://ir.invitae.com/news-and-events/press-releases/press-release-details/2019/Invitae-to-Acquire-Singular-Bio-to-Help-Increase-Access-to-Genetic-Screening-in-Early-Pregnancy/default.aspx>

<https://www.businesswire.com/news/home/20190430005713/en/Meridian-Bioscience-Announces-Agreement-to-Acquire-Business-of-GenePOC-Adds-State-of-the-Art-Molecular-Diagnostics-Platform>

<https://www.360dx.com/business-news/dx-industry-ma-activity-jumps-2020-driven-promising-genetic-testing-cancer-players#YKNy6nlxeUk>

DM BOŚ SA

Poniżej przedstawiamy spółki zajmujące się biomarkerami nowotworowymi.

Grail – Święty Graal płynnej biopsji

Grail to wiodący gracz na rynku wczesnej diagnostyki nowotworowej (MCED, *multi-cancer early detection*), który rozpoczął samodzielną działalność w 2016 r. po wydzieleniu z Illuminy, podmiotu będącego światowym liderem w produkcji urządzeń do analizy genetycznej i genomicznej. We wrześniu 2020 r. Grail złożył wniosek do US SEC (*Securities and Exchange Commission*) o podniesienie kapitału o 100 mln US\$ w ramach IPO. Pieniądze te miały posłużyć do sfinansowania nowych badań, kolejnych projektów, rozwoju sił sprzedażowych i działalności laboratoryjnej. Jednak plany dotyczące IPO zostały porzucone. Grail pozyskał od inwestorów, między innymi od ARCH Venture Partners, Sutter Hill Ventures, Bezos Expeditions (Jeffa Bezosa, twórcy Amazona) ponad 2 mld US\$, a Illumina miała 15% pakiet. We wrześniu 2020 r. Illumina podpisała umowę zakupu pozostałych akcji Graila za 8,0 mld US\$, 3,5 mld US\$ w gotówce i 4,5 mld US\$ w akcjach Illuminy.

...transakcja za 8 mld US\$,

Grail, przy braku przychodów, wykazał stratę netto w wysokości 245 mln US\$ w 2019 r., z czego wydatki na badania wyniosły 159 mln US\$, a ogólne koszty administracyjne 81 mln US\$. Strata netto za I poł. 2020 r. wyniosła 136 mln US\$. Zarząd Graila uznał, że propozycja Illuminy będzie korzystniejsza dla akcjonariuszy niż IPO, szczególnie, że zgodnie z umową będą otrzymywać oni część przychodów Graila w ciągu następnych 12 lat (2,5% od pierwszego miliarda przychodów przez kolejne 12 lat i 9% przychodów ponad tę kwotę). Illumina spodziewała się zamknięcia transakcji w II poł. 2021 r.

...sprzeciw regulatorów,

Jednak Amerykański Urząd Antymonopolowy zgłosił zastrzeżenia do tej transakcji argumentując, że przejęcie znacząco zaszkodzi konkurencji Graila. Owi konkurenci wykorzystują sprzęt do sekwencjonowania DNA Illuminy, która ma na tym rynku dominującą pozycję. Spółka stara się bronić przejęcia twierdząc, że korzyści płynące z testu Graila będą możliwe do uzyskania tylko wtedy, gdy Grail stanie się częścią Illuminy. Wiosną tego roku również Urząd UE zdecydował o badaniu sprawy. Illumina uznała, że nie prowadzi aktywnego biznesu w Europie i zażądała anulowania decyzji.

...test Galleri,

Grail pracuje nad testem do wczesnego przesiewowego wykrywania nowotworów u osób bezobjawowych informującym o miejscu jego występowania. Płynna biopsja Graila, nazywana testem Galleri, jest wprowadzana na rynek jako test opracowany laboratoryjnie (LDT, *laboratory developed test*) w II kw. 2021 r. z ceną 949 US\$. Jak dotąd, przeprowadzane były wczesne badania na niewielkiej liczbie pacjentów. Wykazały one zdolność wykrywania ponad 50 rodzajów nowotworów, z których ponad 45 nie ma obecnie zalecanych testów przesiewowych. Testy wykazywały niski odsetek wyników fałszywie dodatnich 0,5% (wykrycie nowotworu, przy jego braku). Galleri jest cały czas ulepszany. Badanie krwi należy przetestować na większej liczbie osób z zarówno powszechnymi, jak i rzadziej występującymi nowotworami, a osoby biorące udział w badaniu również muszą być dłużej obserwowane. Spółka szacuje, że test będzie wykonany u około 50 milionów osób przed uzyskaniem akceptacji regulatora w 2023 r.

...wykrywanie fragmentów DNA w próbce krwi,

Test ma za zadanie wykrywanie fragmentów DNA w próbce krwi za pomocą sekwencjonowania nowej generacji identyfikującego metylację DNA, której różne wzorce są związane z określonymi nowotworami. Szacunki pokazują, że badania przesiewowe osób powyżej 50. roku życia przy zastosowaniu testu Galleri mogą zapobiec śmierci 39% pacjentów, którzy zmarliby z powodu nowotworu w ciągu kolejnych 5 lat.

...badania w USA, Kanadzie,

W sierpniu 2016 r. Grail rozpoczął wielośrodkowe (142 ośrodków w USA i Kanadzie) badanie *The Circulating Cell-free Genome Atlas* (CCGA) z udziałem 15 254 uczestników rekrutując do lutego 2019 r. Badanie obejmuje dwie grupy – uczestników z niedawno zdiagnozowanym nowotworem jeszcze przed leczeniem i bez zdiagnozowanego nowotworu, ani historii onkologicznej. Przewidywane zakończenie badania to marzec 2024 r.

W lutym 2017 r. Grail rozpoczął wielośrodkowe (35 ośrodków) badanie STRIVE z udziałem 99 481 kobiet przeprowadzających mammografię. Rekrutacja została zakończona. Natomiast przewidywane zakończenie badania to marzec 2024 r.

W grudniu 2019 r. Grail rozpoczął prospektywne wielośrodkowe badanie PATHFINDER, z udziałem 6 629 uczestników i niedawno zakończył rejestrację. Przewidywane zakończenie badania to styczeń 2022 r. Badanie jest przeprowadzane w ramach wniosku US FDA *Investigational Device Exemption* w celu oceny wdrożenia Galleri w praktyce klinicznej. Przedstawienie wstępnych wyników projektu PATHFINDER oraz dodatkowe dane z walidacji klinicznej z podstawowego badania GRAIL *Circulating Cell-free Genome Atlas* (CCGA) spodziewane były w I poł. 2021 r.

...interim results

4 czerwca 2021 r. Grail, w ramach tegorocznej konferencji ASCO (*American Society of Clinical Oncology*, Amerykańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej), zaprezentował, między innymi, kolejne wyniki badania PATHFINDER (tzw. *interim results*) oceniające test Galleri oraz ogłosił, że Galleri jest dostępny w USA na receptę dla osób dorosłych w wieku 50 lat i starszych jako badanie komplementarne do innych testów wykrywających pojedyncze nowotwory.

W badaniu przeanalizowano 6 629 osób w wieku 50 lat i starszych, czyli należących do grupy o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka, ale bez podejrzenia aktywnego nowotworu. Podano, że Galleri prawidłowo wykrył 29 nowotworów w 13 typach nowotworów, w tym 23 to pierwotne ogniska nowotworów.

Najczęściej wykrywanymi nowotworami były chłoniaki i białaczka limfatyczna (11 przypadków na 23). Ponadto, zostały wykryte nowotwory: 2 okrężnicy lub odbytnicy, 2 głowy lub szyi, 2 wątroby lub przewodu żółciowego, 1 płuca, 1 jajnika, otrzewnej lub jajowodów, 1 trzustki, 1 z komórek plazmatycznych, 1 prostaty, 1 jelita cienkiego.

Spośród wykrytych 23 przypadków 4/ 5/ 4/ 5 nowotworów było w stadium I/ II/ III/ IV, a w pozostałych 5 przypadkach stopień zaawansowania nie został określony. Pozytywna wartość predykcyjna (PPV) badania PATHFINDER, czyli prawdopodobieństwo, że osoba ma raka, kiedy uzyska pozytywny wynik testu, wyniosła 45%, co jest zgodne z wynikami badania CCGA (42%). Uczestnicy PATHFINDER będą obserwowani przez 12 miesięcy, a ostateczne wyniki spodziewane są w I poł. 2022 r.

Grail poinformował, że przeprowadzi badanie dowodowe w warunkach rzeczywistych, REFLECTION, w celu analizy wyników klinicznych badania 35 000 osób testem Galleri w USA.

...w Wielkiej Brytanii,

W ramach partnerstwa z National Health Service (NHS), którego ambicją jest zwiększenie diagnozowania nowotworów w stadium I i II w Wielkiej Brytanii z obecnych 55% do 75% diagnoz onkologicznych w 2028 r., GRAIL rozpoczął pilotażowe badania krwi SUMMIT w Wielkiej Brytanii w br. Przetestowanych ma być 165 000 osób, w tym 140 000 osób w wieku od 50 do 79 lat, które nie mają objawów nowotworu i 25 000 osób w wieku ponad 40 lat z objawami nowotworu. Pierwsza grupa osób, u których nie występują objawy onkologiczne, zostanie wyszukana w dokumentacji NHS i poproszona o wzięcie udziału w badaniu. Ochotnicy będą mieli przeprowadzane badanie krwi co roku przez 3 lata, a jeśli wynik badania krwi Galleri będzie pozytywny, to zostaną skierowani na dalsze badania. Natomiast grupa osób z objawami zostanie skierowana do specjalisty w tradycyjny sposób. Zostanie im zaoferowane badanie krwi Galleri, a także wszelkie inne badania, które mogą być pomocne. Wyniki tego badania pilotażowego mają być dostępne w 2023 r. Jeśli wyniki wykażą, że test wcześniej wykryje nowotwory, w latach 2024 – 2025 zostanie następnie przetestowanych około 1 miliona osób.

...opinie ekspertów

W związku z testem Galleri naukowcy i lekarze zadawali i zadają sobie wiele pytań.

- ▲ Professor Stephen Duffy, Centre for Cancer Prevention, Queen Mary University of London, zastanawiał się (i) na jakim etapie nowotwór jest wykrywany oraz (ii) czy można zminimalizować ryzyko stresu związanego z podejrzeniem nowotworu, jeśli go nie ma.
- ▲ Professor Yong-Jie Lu, Molecular Oncology, Queen Mary University of London, pytał (i) czy wczesne wykrycie doprowadzi do redukcji liczby zgonów, (ii) czy test będzie miał wysoką czułość (>99%) wymaganą w onkologii, (iii) czy nie podzieli losu PSA lub nie będzie gorszy, (iv) jak skuteczny będzie w różnicowaniu nowotworów, w których stosuje się różne strategie prewencji/ leczenia.

- ▲ Dr Mangesh Thorat, Deputy Director (Clinical) of the Cancer Prevention Trials Unit at King's College London, and Honorary Senior Lecturer, Centre for Cancer Prevention, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Queen Mary University of London uważał, że (i) test jest obiecujący, gdyż ma wysoką czułość na 12 nowotworów, z dość niskim wskaźnikiem fałszywie pozytywnych wyników, (ii) jest dość specyficzny wobec wysoce śmiertelnych nowotworów, jak rak trzustki czy przełyku, w diagnostyce których nie ma skutecznych testów przesiewowych, (iii) kolejną zaletą jest wskazywanie miejsca występowania nowotworu (brak skuteczności w 3-4% przypadków).
- ▲ Prof Sam Janes, Respiratory Consultant at UCLH and Head of Respiratory Research Department, UCL, wskazywał, że test (i) wykrywa około 6 na 10 nowotworów i jest ciągle ulepszany, (ii) powinien być szczególnie korzystny w przypadku nowotworów, w których nie ma dobrych testów przesiewowych (nowotwory płuca, jajnika, trzustki).
- ▲ Jodie Moffat, Head of Early Diagnosis at Cancer Research UK, uważał, że (i) bazując na obecnej wiedzy test nie jest najlepszy do wykrywania nowotworów w I stadium, jednak cały czas jest ulepszany, (ii) badania na szerokiej zróżnicowanej grupie pacjentów dadzą odpowiedź na szereg związanych z nim pytań.
- ▲ Prof David Cunningham, Consultant Medical Oncologist and Director of Clinical Research at The Royal Marsden NHS Foundation Trust zastanawiał się (i) jaka jest granica wykrywania DNA we krwi, gdyż wiadomo, że bardziej zaawansowane nowotwory są w większym stopniu widoczne w DNA chorego.
- ▲ Prof Paul Pharoah, Professor of Cancer Epidemiology, University of Cambridge martwił się, że (i) nie jest znana czułość testu i nie są opublikowane żadne naukowe prace na ten temat, co może kwestionować zasadność badań, a także (ii) poddaje w wątpliwość angażowanie w proces NHS zamiast National Screening Committee. Profesor wskazuje, że jedyne dostępne dane dotyczące skuteczności to: wykrywanie mniej niż 25% przypadków nowotworów we wczesnych stadiach raka i mniej niż 50% nowotworów II stopnia, a te poziomy skuteczności są zupełnie nieadekwatne do testów przesiewowych.
- ▲ Według Prof Lawrence Young, Professor of Molecular Oncology and Director of the Warwick Cancer Research Centre, Warwick Medical School, University of Warwick, Galleri jest jednym z wielu innowacyjnych testów rozwijanych obecnie mających wykrywać nowotwory we wczesnym stadium.

Illumina

Illumina jest światowym liderem w dziedzinie rozwiązań opartych na sekwencjonowaniu i macierzach do analizy genetycznej i genomowej. Jej produkty i usługi służą klientom na wielu różnych rynkach, umożliwiając wdrażanie rozwiązań genomowych w badaniach i warunkach klinicznych. Klientami Illuminy są wiodące ośrodki badań genomowych, instytucje akademickie, laboratoria rządowe i szpitale, a także firmy farmaceutyczne, biotechnologiczne, komercyjne laboratoria diagnostyki molekularnej oraz firmy zajmujące się genomiką konsumencką.

W 2020 r. Illumina wypracowała 3,2 mld US\$ przychodów ze sprzedaży oraz 656 mln US\$ zysku netto. Kapitalizacja Illuminy według stanu na maj 2021 r. przekracza 58 mld US\$. Spółka w ostatnich latach skutecznie rozwija nową linię biznesową – diagnostykę. Illumina aktywnie działa na rynku przejęć. Do niedawno przejętych firm należą BlueBee, które zajmuje się przechowywaniem, udostępnianiem i zarządzaniem ogromnych ilości danych, czy Enancio, które zajmuje się bezstratną kompresją danych genomowych. Do największych akcjonariuszy Spółki należą Baillie Gifford (15%), Vanguard Group (8%) oraz BlackRock (8%).

Exact Sciences i Thrive Earlier Detection

Exact Sciences to jedna z czołowych firm w badaniach przesiewowych i diagnostyce raka. Spółka stworzyła marki należące do najbardziej rozpoznawalnych na rynku diagnostyki raka. Jej przychody są generowane przede wszystkim z usług w zakresie badań laboratoryjnych, testu przesiewowego na nowotwór jelita grubego – Cologuard, testu diagnostyki raka Oncotype IQ oraz testu na COVID-19.

Cologuard, po raz pierwszy zatwierdzony w 2014 r., jest testem przesiewowym na raka jelita grubego dla osób o średnim ryzyku powyżej 45. roku życia. Dane wskazują, że połowa osób, które użyło testu Cologuard, nie była wcześniej testowana na obecność raka jelita grubego.

Oncotype IQ to grupa testów, która dzieli się na:

- ▲ Oncotype DX – testy ekspresji genów w przypadku raka piersi, prostaty i okrężnicy,
- ▲ Oncotype MAP – test tkankowy zapewniający szybkie, kompleksowe profilowanie guza w celu ułatwienia wyboru terapii dla pacjentów z rakiem zaawansowanym, przerzutowym, opornym na leczenie lub nawracającym,
- ▲ Oncotype DX AR-V7 Nucleus Detect.

Exact Sciences nabyło Base Genomics w październiku 2020 r., aby użyć technologii analizy metylacji do ulepszenia swojego testu Cologuard. W celu ustalenia skuteczności ulepszonego testu DNA w kale obejmującym wiele wskazań, rozpoczęto badanie BLUE-C, do którego zostanie włączonych ponad 10 tys. pacjentów w wieku 40 lat i starszych.

W styczniu 2021 r. Exact Sciences zakończył przejęcie Thrive Earlier Detection, firmy pracującej nad przesiewowym testem krwi na obecność wielu nowotworów – CancerSEEK. W początkowym badaniu, którym objęto 10 tys. osób, test osiągnął obiecujące wyniki w wykrywaniu dziesięciu różnych typów raka, w tym siedmiu takich, dla których obecnie nie ma zalecanych wytycznych dotyczących badań przesiewowych. Wśród nich są, między innymi, nowotwory jajnika, wątroby, żołądka, trzustki, przełyku, jelita grubego, płuc czy piersi. Test wykazał niewiele fałszywie pozytywnych wyników.

Kolejnym rozwijanym przez Exact Sciences projektem jest stworzenie testu biomarkerów na podstawie krwi do wykrywania raka wątrobowokomórkowego (*Hepatocellular Carcinoma* – HCC), który jest najpowszechniejszym nowotworem wątroby. Test ma być znacznie bardziej skuteczny i przyjazny dla pacjentów niż używane obecnie metody. W badaniu przeprowadzonym na 450 pacjentach test Exact Sciences wykazał lepsze rezultaty na wczesnym etapie HCC niż dotychczasowy test AFP.

W styczniu 2021 r. Exact Sciences nabył wyłączną licencję do technologii TARDIS. Firma wykorzysta tę technologię do stworzenia testu wykrywającego niewielkie ilości DNA guza, które mogą być obecne w krwi pacjenta po kuracji przeciwnowotworowej. W badaniu TARDIS wykazał wysoką dokładność w ocenie odpowiedzi molekularnej i choroby resztkowej podczas terapii neoadjuwantowej w leczeniu raka piersi. TARDIS osiągnął nawet 100-krotną poprawę wykraczającą poza obecny limit wykrywania krążącego DNA guza.

Firma prowadzi też badania kliniczne w celu rozszerzenia wykorzystania testów Oncotype DX, w tym u pacjentów z grupy wyższego ryzyka.

Przychody Exact Sciences wyniosły 1,5 mld US\$, a strata netto 849 mln US\$ w 2020 r. Według stanu na maj 2021 r., kapitalizacja spółki wynosi 18 mld US\$. Wśród największych akcjonariuszy Exact Sciences są T.Rowe Price Associates, Vanguard Group, ARK Investment Management i BlackRock.

Guardant Health

Guardant Health jest firmą zajmującą się onkologią precyzyjną, która pomaga pacjentom zwalczać raka dzięki testom krwi i zastosowaniu zaawansowanej analityki zbiorów danych. Firma posiada w ofercie testy Guardant360, Guardant360 CDx i GuardantOMNI, które są testami płynnej biopsji dla nowotworów na zaawansowanym etapie. W lutym 2021 r. firma wypuściła na rynek Guardant Reveal, test na resztkowe i nawracające nowotwory, który w pierwszej kolejności znajdzie zastosowanie na II-III etapie raka jelita grubego. Zgodnie z szacunkami spółki, test Guardant360 został użyty w diagnozie zaawansowanych guzów litych ponad 150 tys. razy.

Guardant Health prowadzi również program LUNAR, który ma na celu zaspokojenie potrzeb pacjentów we wczesnym stadium raka przy selekcji leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego, osób po wyleczeniu raka objętych nadzorem, osób bezobjawowych kwalifikujących się do badań przesiewowych w kierunku raka, osób z wyższym ryzykiem zachorowania na raka. Opracowywany test LUNAR-2 ma za zadanie wykrywanie nowotworu jelita grubego. Obecnie jeden na trzech pacjentów nie przechodzi zalecanych badań przesiewowych ze względu na inwazyjne metody diagnozy. Guardant Health rozpoczął w 2019 r. badanie ECLIPSE, które ma na celu zweryfikowanie skuteczności testu LUNAR-2. W 2021 r. badanie obejmujące 10 tys. osób ma być zakończone, a wniosek ma być złożony do FDA.

Guardant Health wypracował w 2020 r. 287 mln US\$ przychodów oraz wygenerował 254 mln US\$ straty netto ze względu na utrzymywanie wysokich wydatków na badania i rozwój. Według stanu na maj 2021 r., kapitalizacja spółki przekracza 12 mld US\$. Największymi udziałowcami firmy są Vanguard Group (8%), FMR (7%), SB Investment Advisers (6%) i BlackRock (5%).

Invitae/ ArcherDX

Invitae prowadzi działalność w zakresie świadczenia testów genetycznych, które mają zastosowanie w diagnozowaniu chorób dziedzicznych czy planowaniu rodziny. Po przejęciu ArcherDX w 2020 r. za 1,4 mld US\$, firma weszła w biznes badań przesiewowych, spersonalizowanej diagnostyki i monitorowania raka. W tym zakresie firma oferuje panele do wykrywania obecności genów powiązanych z guzami litymi – *Personalized Cancer Monitoring* (PCM). Oferuje również, rozwinięty przez ArcherDX Stratafide, test diagnostyczny nowotworów litych przeznaczony do identyfikacji zmian genomicznych w próbkach tkanek lub krwi, a także rozwija diagnostykę *in vitro* i świadczy usługi w zastosowaniach klinicznych. Powyższe produkty otrzymały desygnację przełomowego urządzenia (*breakthrough device designation*) od FDA. ArcherDX, zanim został przejęty przez Invitae, wygenerował sprzedaż na poziomie 51 mln US\$ i stratę netto wynoszącą 50 mln US\$ w 2019 r. Invitae natomiast osiągnęło przychody rzędu 272 mln US\$ i stratę 602 mln US\$ w 2020 r. Według stanu na maj 2021 r., kapitalizacja spółki przekracza 5 mld US\$, a wśród największych akcjonariuszy są ARK Investment Management (12%), Vanguard Group (8%) i Baker Brothers Advisors (8%).

Biocept

Biocept to firma zajmująca się diagnostyką molekularną, oferująca skomercjalizowane testy raka płuc, piersi, żołądka, jelita grubego, prostaty oraz czerniaka. Firma wykorzystuje swoją zastrzeżoną technologię biopsji płynnej. Firma jest notowana na Nasdaq od 2014 r., a jej kapitalizacja rynkowa w maju 2021 r. to ok. 62 mln US\$, po znaczącym spadku.

Bio-Techne

Bio-Techne Corp opracowuje, produkuje i sprzedaje produkty biotechnologiczne i kliniczne kontrole diagnostyczne. Firma specjalizuje się w białkach, cytokinach, czynnikach wzrostu, testach immunologicznych i małych cząsteczkach. Jej spółka zależna, Exosome Diagnostics, jest światowym liderem w opracowywaniu diagnostyki opartej na biopsji płynnej i umożliwia wiodącym światowym firmom biofarmaceutycznym odkrywanie biomarkerów, badania translacyjne i badania kliniczne poprzez partnerstwa. ExosomeDx oferuje usługi wykorzystujące RNA, bezkomórkowe DNA i białka wraz ze swoją zastrzeżoną technologią do badania i identyfikacji biomarkerów.

Biodesix

Biodesix oferuje surowicowe testy na niedrobnokomórkowego raka płuca oraz badania laboratoryjne. Biodesix dostarcza narzędzia diagnostyczne i sprzęt do analizy krwi i tkanek w USA. Spółka ma w ofercie cztery diagnostyczne testy krwi w całym obszarze opieki nad rakiem płuc, które przyniosły 12,6 mln US\$ i 17,3 mln US\$ przychodów odpowiednio w 2020 r. i 2019 r.

Abbott Laboratories

Abbott Laboratories odkrywa, opracowuje, produkuje, sprzedaje szeroką i zróżnicowaną gamę produktów i usług zdrowotnych. Oferta Spółki obejmuje produkty farmaceutyczne, odżywcze, diagnostyczne i naczyniowe. Abbott oferuje szeroką gamę testów do badania wielu typów nowotworów, w tym raka piersi, okrężnicy, przewodu pokarmowego, wątroby, jajnika, trzustki, jąder i prostaty. Rozwiązanie onkologiczne firmy Abbott może pomóc obniżyć koszty operacyjne laboratorium medycznego przy jednoczesnym zachowaniu standardów jakości niezbędnych do wywarcia znaczącego pozytywnego wpływu na jakość i koszty opieki zdrowotnej.

Thermo Fisher Scientific

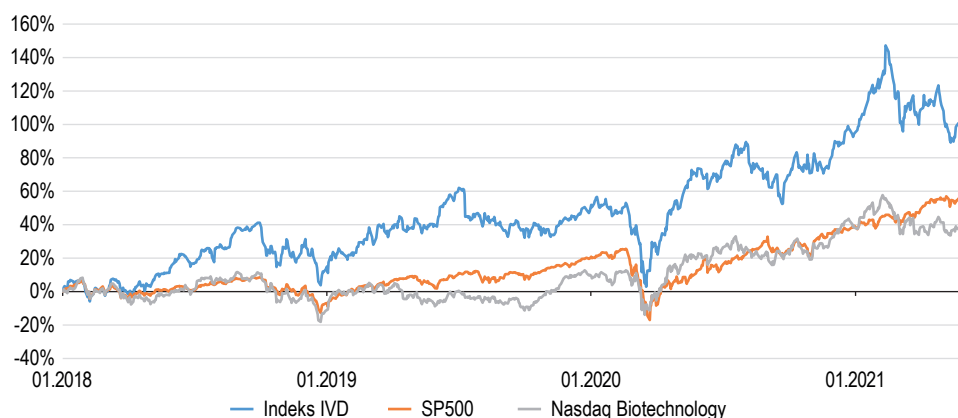
Thermo Fisher Scientific produkuje instrumenty naukowe, materiały eksploatacyjne i chemikalia. Firma oferuje instrumenty analityczne, sprzęt laboratoryjny, oprogramowanie, usługi, materiały eksploatacyjne, odczynniki, chemikalia i zaopatrzenie firmom farmaceutycznym i biotechnologicznym, szpitalom i klinicznym laboratoriom diagnostycznym, uniwersytetom, instytucjom badawczym i agencjom rządowym.

BioMerieux

BioMerieux projektuje, rozwija, produkuje i sprzedaje systemy w dziedzinie diagnostyki *in vitro* do zastosowań medycznych i przemysłowych. Firma specjalizuje się w diagnostyce i patologii chorób zakaźnych. BioMerieux skupia się w swoich badaniach na biomarkerach, które będą miały zastosowanie w obszarach chorób zakaźnych, nowotworów i nagłych stanów sercowo-naczyniowych.

- Roche Holding** Roche Holding opracowuje i produkuje produkty farmaceutyczne i diagnostyczne. Spółka produkuje leki na receptę z zakresu chorób sercowo-naczyniowych, zakaźnych, autoimmunologicznych, chorób układu oddechowego, dermatologii, zaburzeń metabolicznych, onkologii, transplantologii oraz ośrodkowego układu nerwowego. W szerokim spektrum oferowanych biomarkerów znajdują się przede wszystkim biomarkery nowotworowe. Testy Roche dostarczają kluczowej wiedzy na temat różnych chorób w całym spektrum opieki (badanie przesiewowe – diagnoza – prognozy – przewidywanie – monitorowanie) umożliwiając lekarzom i opiekunom wczesną interwencję i aktywne zarządzanie stanami zdrowia pacjentów.
- Agilent Technologies** Agilent Technologies dostarcza podstawowe bioanalityczne i elektroniczne rozwiązania pomiarowe dla branży komunikacyjnej, elektronicznej, nauk przyrodniczych i analizy chemicznej. Firma oferuje pomiary elektroniczne i bioanalityczne, testy półprzewodników i płytek.
- Quest Diagnostics** Quest Diagnostics zapewnia diagnostyczne testy, informacje i usługi. Spółka posiada sieć laboratoriów z pełnym zakresem usług, laboratoriów szybkiego reagowania i punktów obsługi pacjenta na terenie USA. Quest Diagnostics oferuje usługi w zakresie rutynowych badań medycznych, leków odurzających i pozaszpitalnych badań anatomicznych w zakresie patologii.
- Freenome** Freenome jest prywatną firmą biotechnologiczną, która zbudowała kompleksową platformę do wczesnego wykrywania raka za pomocą rutynowego badania krwi. Test ma znaleźć zastosowanie w badaniach przesiewowych na obecność raka jelita grubego i wykrywaniu zmian przedrakowych. Test jest obecnie na etapie badań klinicznych, które rozpoczęły się w 2020 r. i mają objąć 25 tys. osób. Badanie ma się zakończyć na koniec 2021 r.
- W celu finansowania prac firma pozyskała 270 mln US\$ od prywatnych inwestorów w 2020 r., a łączna wartość funduszy pozyskanych z prywatnych emisji od początku istnienia firmy przekroczyła 500 mln US\$. Wśród inwestorów można znaleźć Bain Capital Life Sciences, Perceptive Advisors, Fidelity Management & Research Company, Janus Henderson Investors.
- CirculoGene** CirculoGene to prywatna firma biotechnologiczna specjalizująca się w dziedzinie cfDNA, biopsji płynnej, monitorowaniu guzów, badaniach laboratoryjnych i diagnostyce molekularnej. CirculoGene opracowała własny test do biopsji płynnych cfDNA, cRNA i MSI, metodę sekwencjonowania nowej generacji (NGS), aby zapewnić pełną analizę obciążenia genomowego z jednej standardowej próbki krwi w ciągu jednego tygodnia, umożliwiając uzyskanie dokładniejszych danych, aby pomóc klinicyście i ich pacjentom w wyborze terapii celowanych monitorując skuteczność i nawroty.
- Ambry Genetics** Ambry Genetics, firma należąca do Konica Minolta, wdraża wyniki badań naukowych, które można zastosować klinicznie, w oparciu o zrozumienie ludzkiego genomu i biologii stojącej za chorobami genetycznymi. Współpracując z partnerami akademickimi, korporacyjnymi i farmaceutycznymi, wprowadza na rynek produkty i analizy, które umożliwiają lekarzom rzetelne informowanie o decyzjach zdrowotnych pacjentów.

Wykres 2. Stopy zwrotu z indeksu IVD, SP500 i Nasdaq Biotechnology



W skład Indeksu IVD wchodzi: Illumina, Exact Sciences, Guardant Health, Biocept, Bio-Techne, Biodesix, BioMerieux i Quest Diagnostics
 Źródło: Bloomberg, DM BOŚ SA

Tabela 2. Rynek wyrobów medycznych; wskaźniki rynkowe

Spółka	C/Z			EV/EBITDA			EV/EBIT			C/S		
	2021P	2022P	2023P	2021P	2022P	2023P	2021P	2022P	2023P	2021P	2022P	2023P
Illumina	72,0	62,1	51,5	49,1	45,4	40,4	58,0	57,7	51,4	15,2	13,6	11,9
Exact Sciences	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	11,6	9,4	7,8
Guardant Health	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	31,6	22,9	17,2
Biocept	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1,7	2,0	1,7
Bio-Techne Corp	68,5	60,2	48,4	47,6	41,2	33,7	55,6	47,7	38,8	18,3	15,9	14,0
Biodesix	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	4,7	4,9	4,8
BioMerieux	25,5	27,2	24,9	13,7	14,3	13,3	19,0	20,1	18,3	3,4	3,4	3,2
Quest Diagnostics	11,5	16,0	14,9	8,3	10,8	10,5	9,8	13,7	12,9	1,8	2,0	1,9
Invitae	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	13,1	9,2	6,7
Abbott Laboratories	24,8	23,3	22,2	18,8	18,1	17,4	21,5	20,3	18,8	5,3	5,3	5,1
Thermo Fisher Scientific	22,2	24,2	22,7	17,9	19,8	18,9	19,8	22,9	21,9	5,4	5,6	5,3
Roche Holding	15,9	15,0	13,9	10,9	10,6	10,0	12,5	12,1	11,4	4,5	4,4	4,2
Agilent Technologies	34,3	30,5	27,2	26,3	23,8	22,0	28,9	26,4	24,5	6,9	6,5	6,1
Mediana	25,2	25,7	23,8	18,3	19,0	18,1	20,6	21,6	20,3	5,4	5,6	5,3

Źródło: Bloomberg, DM BOS SA

Tabela 3. Rynek wyrobów medycznych; porównanie rentowności

Spółka	marża EBITDA			marża EBIT			marża ZN		
	2021P	2022P	2023P	2021P	2022P	2023P	2021P	2022P	2023P
Illumina	30%	29%	28%	25%	23%	23%	21%	21%	21%
Exact Sciences	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.
Guardant Health	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.
Biocept	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	uj.	uj.	uj.
Bio-Techne Corp	38%	38%	41%	33%	33%	36%	28%	28%	29%
Biodesix	uj.	uj.	uj.	b.d.	b.d.	b.d.	uj.	uj.	uj.
BioMerieux	25%	24%	25%	18%	17%	18%	13%	13%	13%
Quest Diagnostics	25%	21%	21%	22%	17%	18%	15%	11%	12%
Invitae	b.d.	b.d.	b.d.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.
Abbott Laboratories	29%	31%	31%	26%	28%	29%	21%	23%	23%
Thermo Fisher Scientific	32%	30%	30%	29%	26%	26%	25%	23%	23%
Roche Holding	42%	42%	43%	37%	37%	38%	28%	29%	30%
Agilent Technologies	27%	28%	28%	25%	25%	26%	20%	21%	22%
Mediana	30%	29%	29%	26%	26%	26%	21%	22%	22%

Źródło: Bloomberg, DM BOS SA

2.2. rNPV projektów

Analiza kilkuset transakcji na rynku biotechnologicznym wskazuje, że kupujący przygotowują zwykle model rNPV projektu przed akwizycją. Podejmujemy zatem próbę wyceny tą właśnie metodą, choć mamy świadomość, że nasze prognozy obarczone są bardzo dużym ryzykiem.

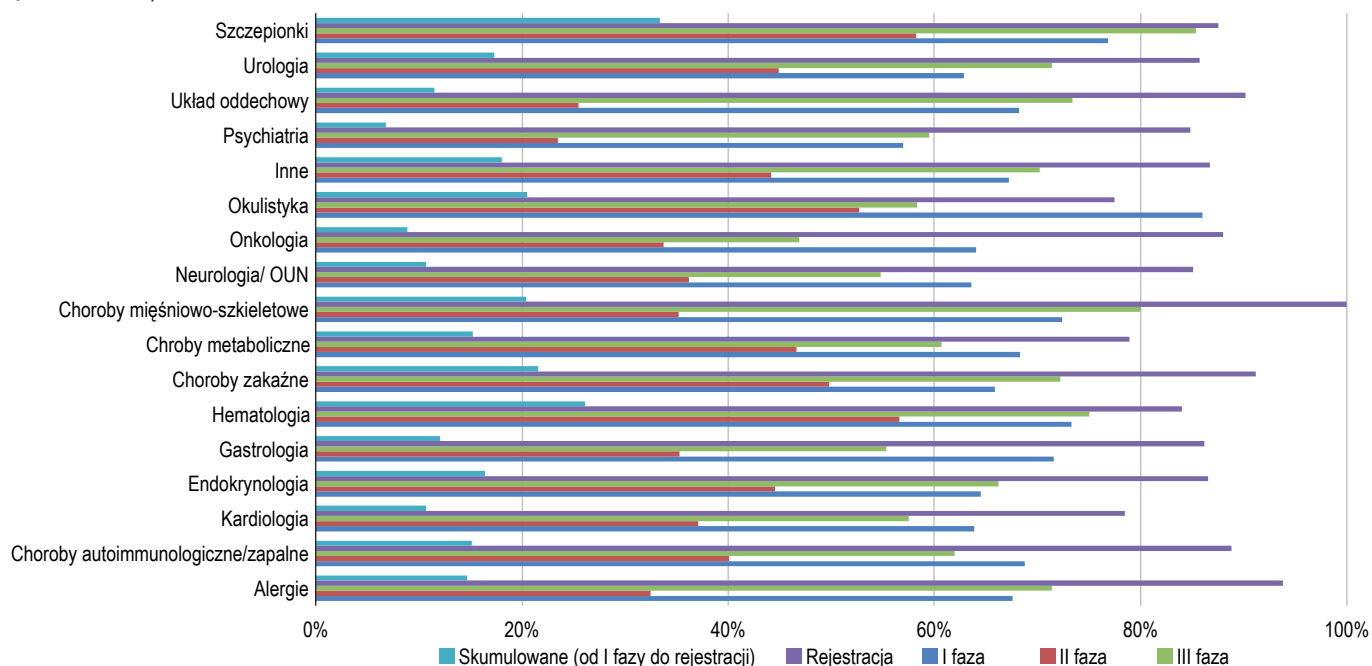
Tabela 4. Urteste; DCF model (z wył. projektów PANURI, EASY-TEST)

młn zł	2021P	2022P	2023P	2024P	2025P
EBIT	-0,9	-1,9	-2,1	-1,1	-0,6
Amortyzacja	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Zmiana kapitału pracującego	0,8	1,2	-1,2	0,0	-0,1
Wydatki inwestycyjne	-1,3	-3,6	-0,1	-0,1	-0,1
FCFF	-1,3	-4,2	-3,4	-1,1	-0,7
Bieżąca wartość FCFF	-9,0				
Bieżąca wartość wartości rezydualnej	-5,6				
Wartość firmy	-14,6				

Źródło: DM BOS SA

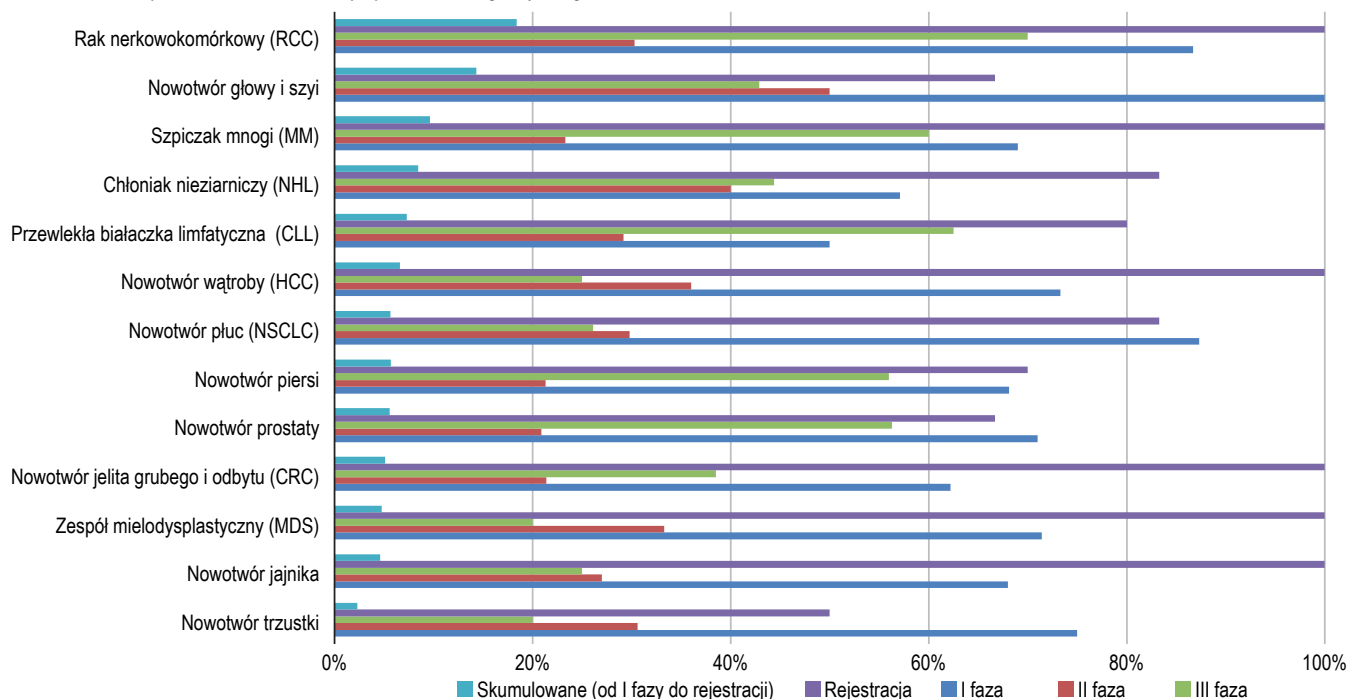
Zakładamy betę niezadłużoną na poziomie 1 (mediana bet dla IVD jest poniżej 1), premię za ryzyko na rynku akcji na poziomie 6,5% i stopę wolną od ryzyka w wysokości 2,0%. Zakładamy, że Spółka będzie prowadziła badania kliniczne w ramach trzech projektów w latach 2021 – 2025, a testy będą mogły pojawić się na rynku w 2026 r. Wyceniamy dwa z trzech projektów, ponieważ te są na bardziej zaawansowanym etapie.

Wykres 3. Prawdopodobieństwo sukcesu w zależności od wskazania



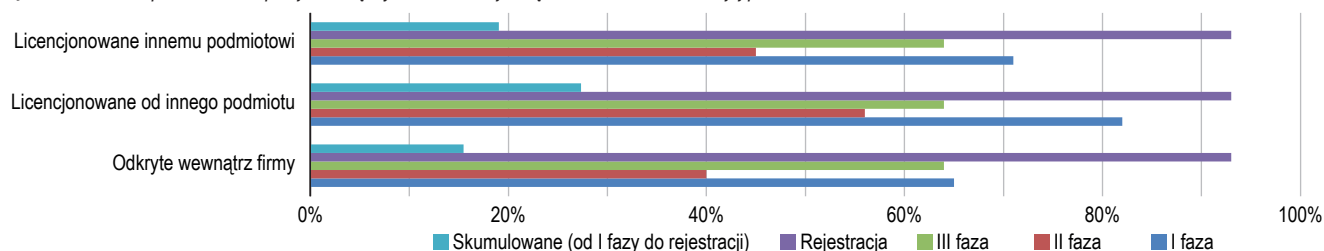
Źródło: Alacritia Consulting, Pharmaceutical Probability of Success

Wykres 4. Prawdopodobieństwo sukcesu w projektach onkologicznych wg wskazania

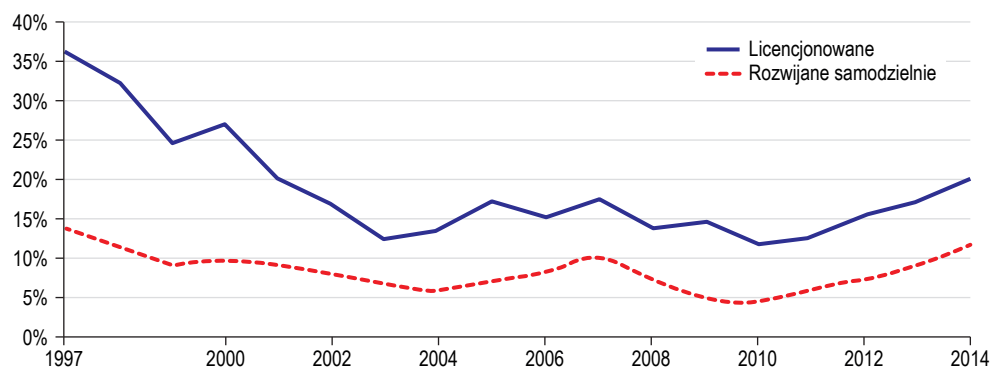


Źródło: Alacritia Consulting, Pharmaceutical Probability of Success

Wykres 5. Prawdopodobieństwo przejścia między fazami rozwoju cząsteczki w zależności od jej pochodzenia



Źródło: Alacritia Consulting, Pharmaceutical Probability of Success

Wykres 6. Prawdopodobieństwo przejścia od I fazy badań klinicznych do wprowadzenia produktu na rynek dla cząsteczek rozwijanych we współpracy lub bez


Źródło: Alacritia Consulting, Pharmaceutical Probability of Success

W projekcie EASY-TEST zakładamy, że przetestowanych będzie 4 500 pacjentów, a koszt badania będzie bliski 1 tys. US\$ za pacjenta. Przy braku szacunków prawdopodobieństw sukcesu dla wyrobów medycznych, w szczególności testów onkologicznych, przyjmujemy te dla małych cząsteczek w prostacie jako najbardziej zbliżone. Schemat badań klinicznych wyrobów medycznych nie jest tożsamy z fazami klinicznymi w projektach lekowych. Zakładamy skumulowane prawdopodobieństwo sukcesu w projekcie na 17%. Szacujemy, że wartość rynku diagnostyki molekularnej prostaty wynosiła w ub. r. ok. 1 mld US\$, po wzroście w latach 2013 – 2019 z CAGR wynoszącym 45%. Zakładamy mniejsze dynamiki wzrostu rynku w kolejnych latach. Według Grandviewresearch, wartość rynku diagnostyki prostaty to 2,8 mld US\$, z czego test PCA3 to ok. 80%. Nasza prognoza sprzedaży EASY-TEST sięga nieco ponad 200 mln US\$. W celu weryfikacji naszych założeń przyjmujemy cenę testu 20 US\$, wyliczamy liczbę przeprowadzanych testów i badany odsetek populacji. Przy naszych założeniach jest to 3% populacji dorosłych mężczyzn w Europie i USA. Nasza wycena rNPV projektu zawiera się w przedziale 61 mln zł – 94 mln zł w zależności od liczby pacjentów, z wartością centralną w wysokości 77 mln zł.

Tabela 5. Urteste; EASY-TEST; Wycena projektu metodą rNPV

	2021P	2022P	2023P	2024P	2025P	2026P	2027P	2028P	2029P	2030P	2031P	2032P	...	2050P
Globalna wartość rynku diagnostyki molekularnej; prostata (mln US\$)	1 593	2 314	2 661	2 927	3 073	3 227	3 388	3 558	3 735	3 922	4 118	4 324		10 407
Dynamika rynku diagnostyki molekularnej; prostata	45%	25%	15%	10%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%		5%
Sprzedaż testu Spółki/ rynek diagnostyki molekularnej; prostata	-	-	-	-	-	1%	3%	4%	5%	5%	5%	5%		0%
Populacja pełnoletnich mężczyzn; USA, Europa (mln)	-	-	-	-	-	32	359	363	367	371	375	380		432
Liczba testów Spółki/ populacja pełnoletnich mężczyzn; USA, Europa	-	-	-	-	-	0%	1%	2%	3%	3%	3%	3%		0%
Sprzedaż EASY-TEST (mln US\$)	-	-	-	-	-	32	102	142	187	196	206	216		21
Wolumen EASY-TEST (mln)	-	-	-	-	-	2	5	7	9	10	10	11		1
Zysk brutto na sprzedaży (mln US\$)	-	-	-	-	-	19	61	85	112	118	124	130		12
Koszty sprzedaży i ogólnego zarządu (mln US\$)	-	-	-	-	-	-11	-36	-50	-65	-69	-72	-76		-7
Zysk operacyjny (mln US\$)	-	-	-	-	-	8	25	36	47	49	51	54		5
Marża zysku operacyjnego	-	-	-	-	-	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%		25%
Wydatki na kapitał obrotowy (mln US\$)	-	-	-	-	-	-3	-10	-14	-19	-20	-21	-22		-2
Wydatki na badania, koszty pozostałe (mln US\$)	0	0	-2	-2	-1	-	-	-	-	-	-	-		-
Liczba pacjentów w badaniach*	0	0	1 500	2 000	1 000	-	-	-	-	-	-	-		-
Dotacje (mln US\$)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-
Wolne przepływy finansowe (mln US\$)	0	0	-2	-2	-1	5	15	21	28	29	31	32		3
Opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln US\$)	0	0	-2	-2	-1	4	12	17	23	24	25	26		3
Ważone prawdopodobieństwem opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln US\$)	0	0	-1	-1	0	1	2	3	4	4	4	5		0
Zdyskontowane ważne prawdopodobieństwem opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln US\$)	0	0	-1	0	0	0	1	2	2	2	2	2		0
Zdyskontowane ważne prawdopodobieństwem opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln zł)	0	0	-3	-2	-1	2	5	6	7	7	7	7		0
Skumulowane prawdopodobieństwo sukcesu	100%	100%	63%	28%	20%	17%	17%	17%	17%	17%	17%	17%		17%
rNPV projektu (mln zł)	77													

* koszty badań obecnego eksperymentu są już pokryte

Źródło: DM BOŚ SA

W projekcie PANURI zakładamy przetestowanie 5 100 pacjentów w ramach badań klinicznych z ceną za badanie ok. 1 tys. US\$ za pacjenta. Przyjmujemy prawdopodobieństwa sukcesu zbliżone do projektów lekowych związanych z trzustką i w efekcie zakładamy skumulowane prawdopodobieństwo sukcesu wynoszące 12%. Szacujemy, że wartość rynku diagnostyki molekularnej trzustki wynosiła w ub. r. ok. 0,3 mld US\$ po wzroście w latach 2013 – 2019 z CAGR wynoszącym 44%. Zakładamy mniejsze dynamiki wzrostu rynku w kolejnych latach. Prognozujemy maksymalną sprzedaż PANURI na ok. 360 mln US\$. Przy cenie testu wynoszącym 20 US\$, liczba testów, których sprzedaż zakładamy, może pozwolić na zbadanie do 4% populacji osób powyżej 50. roku życia w Europie i USA. Powyższe szacunki owocują wyceną projektu ważoną ryzykiem w przedziale 77 mln zł – 121 mln zł w zależności od liczby pacjentów, z wartością centralną w wysokości 99 mln zł.

Tabela 6. Urteste; PANURI; Wycena projektu metodą rNPV

	2021P	2022P	2023P	2024P	2025P	2026P	2027P	2028P	2029P	2030P	2031P	2032P	...	2050P
Globalna wartość rynku diagnostyki molekularnej; trzustka (mln US\$)	414	595	843	1 153	1 519	1 924	2 341	2 733	3 052	3 257	3 420	3 591		8 641
Dynamika rynku diagnostyki molekularnej; trzustka	44%	44%	42%	37%	32%	27%	22%	17%	12%	7%	5%	5%		5%
Sprzedaż testu Spółki/ rynek diagnostyki molekularnej; trzustka	-	-	-	-	-	5%	10%	10%	10%	10%	10%	10%		1%
Populacja osób pow. 50. roku życia; USA, Europa (mln)	-	-	-	-	-	392	396	401	405	410	415	420		477
Liczba testów Spółki/ populacja osób pow. 50; USA, Europa	-	-	-	-	-	1%	3%	3%	4%	4%	4%	4%		1%
Sprzedaż testu PANURI (mln US\$)	-	-	-	-	-	96	234	273	305	326	342	359		86
Liczba testów PANURI (mln)	-	-	-	-	-	5	12	14	15	16	17	18		4
Zysk brutto na sprzedaży (mln US\$)	-	-	-	-	-	58	140	164	183	195	205	215		52
Koszty sprzedaży i ogólnego zarządu (mln US\$)	-	-	-	-	-	-34	-82	-96	-107	-114	-120	-126		-30
Zysk operacyjny (mln US\$)	-	-	-	-	-	24	59	68	76	81	85	90		22
Marża zysku operacyjnego	-	-	-	-	-	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%		25%
Wydatki na kapitał obrotowy (mln US\$)	-	-	-	-	-	-10	-23	-27	-31	-33	-34	-36		-9
Wydatki na badania, koszty pozostałe (mln US\$)	0	-1	-2	-2	-1	-	-	-	-	-	-	-		-
Liczba pacjentów w badaniach*	100	500	2 000	2 000	500	-	-	-	-	-	-	-		-
Dotacje (mln US\$)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-
Wolne przepływy finansowe (mln US\$)	0	-1	-2	-2	-1	14	35	41	46	49	51	54		13
Opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln US\$)	0	-1	-2	-2	-1	12	28	33	37	40	42	44		10
Ważone prawdopodobieństwem opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln US\$)	0	-1	-2	-1	0	1	3	4	4	5	5	5		1
Zdyskontowane ważone prawdopodobieństwem opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln US\$)	0	-1	-1	0	0	1	2	2	2	2	2	2		0
Zdyskontowane ważone prawdopodobieństwem opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln zł)	-1	-2	-5	-2	0	3	7	8	8	8	8	8		0
Skumulowane prawdopodobieństwo sukcesu	100%	100%	72%	25%	14%	12%	12%	12%	12%	12%	12%	12%		12%
rNPV projektu (mln zł)	99													

*koszty badań obecnego eksperymentu są już częściowo pokryte

Źródło: DM BOS SA

UroPanc – liczba pacjentów, koszt

Badanie kliniczne UroPanc (wczesna diagnostyka nowotworu trzustki), którego sponsorem jest Queen Mary University of London, obejmuje 3 500 pacjentów (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04449406>), a jego koszt szacowany jest na 1,6 miliona funtów (<https://www.bartscancer.london/staff/professor-tatjana-crnogorac-jurcevic/>). Zatem koszt na pacjenta to ok. 641 US\$. Nie wiemy, czy są to pełne koszty, więc zakładamy w naszych analizach wyższy koszt na pacjenta, a także wyższą liczbę pacjentów w badaniach.

Marża operacyjna założona przez nas jest zbliżona do marż osiągniętych na rynku wyrobów medycznych (Tabela 3).

Duże znaczenie dla tempa i kosztów rozwoju projektów Spółki będą miały rozmowy z regulatorami i uzgodnione wymagania odnośnie liczby koniecznych badań klinicznych i ich charakteru (retrospektywne/ prospektywne). Aktualnie nie posiadamy takich informacji.

Stosując model rNPV uzyskujemy wartość projektów Spółki w przedziale 138 mln zł – 215 mln zł i wartość Spółki wyliczoną metodą sumy części składowych w wysokości 133 mln zł – 209 mln zł.

Tabela 7. Urteste; Wycena metodą części składowych; rNPV projektów (wrażliwość na liczbę pacjentów (-20%/ +20%))

(mln zł)	Wariant pesymistyczny	Wariant bazowy	Wariant optymistyczny
EASY-TEST	61	77	94
PANURI	77	99	121
Wartość projektów	138	177	215
Działalność Spółki z wyt. projektów	-15	-15	-15
Przychody z emisji	9	9	9
Wartość kapitału akcyjnego	133	171	209

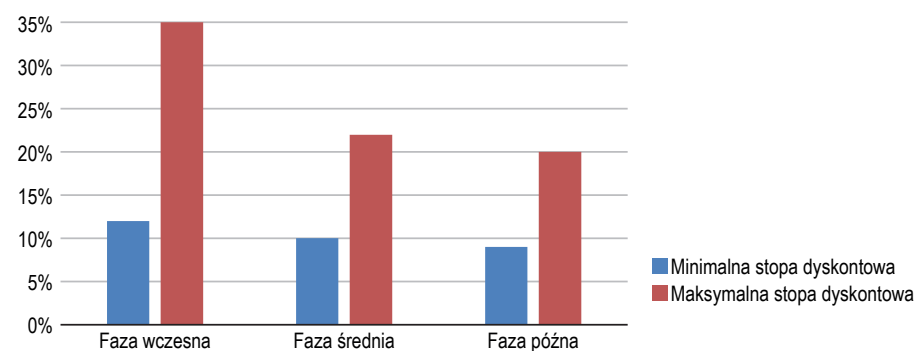
Źródło: DM BOŚ SA

2.3. Wycena metodą C/S

Innym sposobem wyceny projektów biotechnologicznych jest multiplikowanie oczekiwanego poziomu sprzedaży (dla leku przyjmuje się wskaźniki od 2 do 8) i dyskontowanie tej wartości stopą dyskontową uwzględniającą ryzyko projektu. Stopę dyskontową stosowaną do wyceny projektów biotechnologicznych można oszacować na dwa sposoby:

- ▲ wbudować w model wyceny prawdopodobieństwa sukcesu w poszczególnych fazach (według DillonCapital, w przypadku projektów ważonych ryzykiem, czyli większości farmaceutycznych, prawdopodobieństwo sukcesu nie powinno być włączane poprzez stopę dyskontową),
- ▲ uwzględnić ryzyko projektu podwyższając stopę dyskontową (metoda *venture capital*); w przypadku projektów na wczesnym etapie rozwoju stopa dyskontowa waha się w przedziale 12% – 35%; jest ona także uzależniona od liczby projektów, które spółka ma w portfolio oraz faktu, czy zawarła już transakcję partneringową.

Wykres 7. Stopy dyskontowe stosowane do wyceny spółek biotechnologicznych



Źródło: Biostrat & Avance

Biorąc pod uwagę, że projekty Spółki są na wczesnym etapie rozwoju zakładamy wskaźniki na konserwatywnych poziomach i uzyskujemy wartość innowacyjnych projektów w wysokości 137 mln zł i wartość Spółki wyliczoną metodą sumy części składowych w wysokości 131 mln zł.

Tabela 8. Urteste; Wycena metodą części składowych z uwzgl. metody wskaźnikowej

(mln zł)	Sprzedaż w roku bazowym do wyceny (mln US\$)	Rok bazowy do wyceny	Wskaźnik	Roczna stopa dyskontowa	Wycena (mln zł)
EASY-TEST	216	2032	2	35%	51
PANURI	359	2032	2	35%	85
Wartość projektów					137
Działalność Spółki z wyt. projektów					-15
Przychody z emisji					9
Wartość kapitału akcyjnego					131

Źródło: DM BOŚ SA

2.4. rNPV transakcji

Deal value

W celu weryfikacji poprawności naszych poprzednich szacunków wyceniamy potencjalny strumień gotówki, który Spółka może uzyskać w związku z dwoma projektami. Zakładamy zwrot kosztów badań klinicznych powiększający opłatę wstępną (10 mln US\$). Nie zakładamy płatności z tytułu kamieni milowych, gdyż zwykle w projektach rozwoju wyrobów medycznych one się nie pojawiają. Przyjmujemy tantiemy w wysokości 10%. Uzyskujemy wartości 60 mln zł/ 73 mln zł za projekty EASY-TEST/ PANURI, które są zbliżone do wycen poprzednimi metodami.

Na etapie badań klinicznych wartość opłaty wstępnej (*upfront*) waha się od 3 mln US\$ do 5 mln US\$ dla wyrobów medycznych, a tantiemy wynoszą ok. 5%. Projekty Spółki są innowacyjne więc przyjmujemy wyższe założenia.

Tabela 9. Urteste; Wycena metodą części składowych; rNPV transakcji

(mln zł)	
EASY-TEST	60
PANURI	73
Wartość projektów	133
Działalność Spółki z wyt. projektów	-15
Przychody z emisji	9
Wartość kapitału akcyjnego	128

Źródło: DM BOŚ SA

Tabela 10. Urteste; EASY-TEST; Wycena transakcji metodą rNPV

	2021P	2022P	2023P	2024P	2025P	2026P	2027P	2028P	2029P	2030P	2031P	2032P	...	2050P
Sprzedaż testu EASY-TEST (mln US\$)	-	-	-	-	-	32	102	142	187	196	206	216		21
Tantiemy (%)	-	-	-	-	-	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%		10%
Tantiemy (mln US\$)	-	-	-	-	-	3	10	14	19	20	21	22		19
Płatność wstępna (mln US\$)	-	-	-	12	-	-	-	-	-	-	-	-		-
Wydatki na badania, koszty pozostałe (mln US\$)	0	0	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-
Wolne przepływy finansowe (mln US\$)	0	0	-2	12	-	3	10	14	19	20	21	22		19
Opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln US\$)	0	0	-2	10	-	3	8	12	15	16	17	18		15
Ważone prawdopodobieństwem opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln US\$)	0	0	-1	3	-	0	1	2	3	3	3	3		3
Zdyskontowane ważone prawdopodobieństwem opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln US\$)	0	0	-1	2	-	0	1	1	1	1	1	1		1
Zdyskontowane ważone prawdopodobieństwem opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln zł)	0	0	-3	8	-	1	3	4	5	5	5	4		2
Skumulowane prawdopodobieństwo sukcesu	100%	100%	63%	28%	20%	17%	17%	17%	17%	17%	17%	17%		17%
rNPV projektu (mln zł)	60													

Źródło: DM BOŚ SA

Tabela 11. Urteste; PANURI; Wycena transakcji metodą rNPV

	2021P	2022P	2023P	2024P	2025P	2026P	2027P	2028P	2029P	2030P	2031P	2032P	...	2050P
Sprzedaż testu PANURI (mln US\$)	-	-	-	-	-	96	234	273	305	326	342	359	-	86
Tantiemy (%)	-	-	-	-	-	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%		10%
Tantiemy (mln US\$)	-	-	-	-	-	10	23	27	31	33	34	36		34
Płatność wstępna (mln US\$)	-	-	-	13	-	-	-	-	-	-	-	-		-
Wydatki na badania, koszty pozostałe (mln US\$)	0	-1	-2	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-
Wolne przepływy finansowe (mln US\$)	0	-1	-2	13	-	10	23	27	31	33	34	36		34
Opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln US\$)	0	-1	-2	11	-	8	19	22	25	26	28	29		27
Ważone prawdopodobieństwem opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln US\$)	0	-1	-2	3	-	1	2	3	3	3	3	4		3
Zdyskontowane ważone prawdopodobieństwem opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln US\$)	0	0	-1	2	-	1	1	1	1	1	1	1		1
Zdyskontowane ważone prawdopodobieństwem opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln zł)	0	-2	-5	7	-	2	5	5	6	5	5	5		3
Skumulowane prawdopodobieństwo sukcesu	100%	100%	72%	25%	14%	12%	12%	12%	12%	12%	12%	12%		12%
rNPV projektu (mln zł)	73													

Źródło: DM BOŚ SA

20 mln US\$ za fazę przedkliniczną

SRS Acquiom Life Sciences przeprowadził badania dotyczące 100 prywatnych transakcji fuzji i przejęć z branży biotechnologicznej/ farmaceutycznej z lat 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 wypłacane były w drugim roku po transakcji ze znacznymi wypłatami w dwóch kolejnych latach. Ostatecznie 35% płatności warunkowych zostaje wypłaconych.

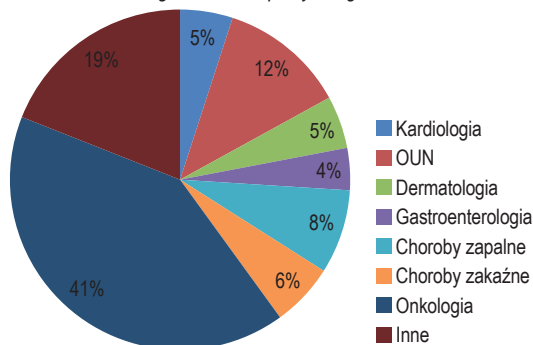
Duże premie za podmioty notowane

Według HBM Partners, średnia premia (wzrost ceny akcji w dniu ogłoszenia transakcji) zapłacona w 2019 r. spółkom publicznym 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%.

Duża aktywność w 2020/ I kw. 2021

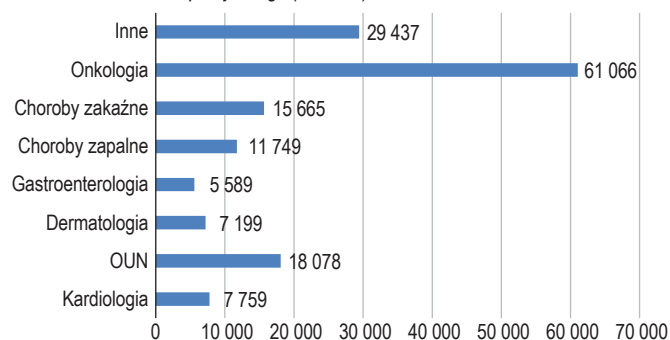
W obliczu pandemii SARS-CoV-2 i globalnego kryzysu sektor biotechnologiczny prezentował się wyśmienicie w ub. r. Globalne fundusze VC pozyskały 23 mld US\$, +60% r/r, a fundusze biotechnologiczne ponad 11 mld US\$. Spółki biotechnologiczne zebrały w ramach IPO 26 mld US\$ w 2020 r. wobec 8 mld US\$ rok wcześniej. Ponad połowa z nich pozyskała finansowanie do projektów w fazie przedklinicznej i w I fazie badań klinicznych. Spółki prywatne zebrały na projekty dotyczące chorób infekcyjnych 0,7 mld US\$ w 2020 r., znacząco więcej niż w poprzednich latach, jednak dużo mniej niż na projekty onkologiczne, których finansowanie sięgnęło 3,5 mld US\$. Wysoka aktywność miała miejsce także na rynku partneringowym oraz akwizycyjnym. W segmencie onkologicznym odnotowano 228 transakcji partneringowych w 2020 r. (133 w 2019 r.), a liczba akwizycji wzrosła o 50% r/r. Globalni inwestorzy są zainteresowani terapiami genowymi i komórkowymi, przeciwciałami monoklonalnymi, bispecyficznymi, ich szerokim zastosowaniem, nie tylko w onkologii.

Wykres 8. Struktura wartości transakcji partneringowych w II poł. 2018 r. i I poł. 2019 r. wg obszaru terapeutycznego



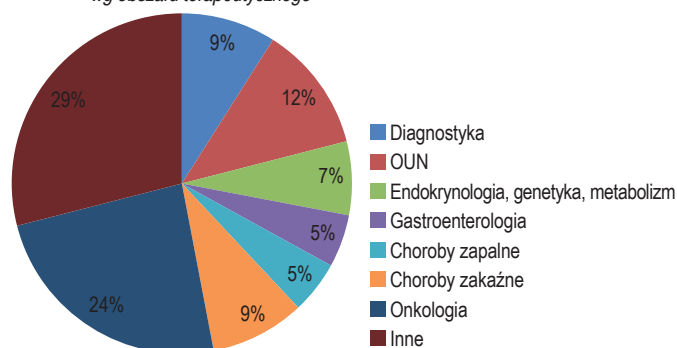
Źródło: Medtrack 2019

Wykres 9. Wartość transakcji partneringowych w II poł. 2018 r. i I poł. 2019 r. wg obszaru terapeutycznego (mln US\$)



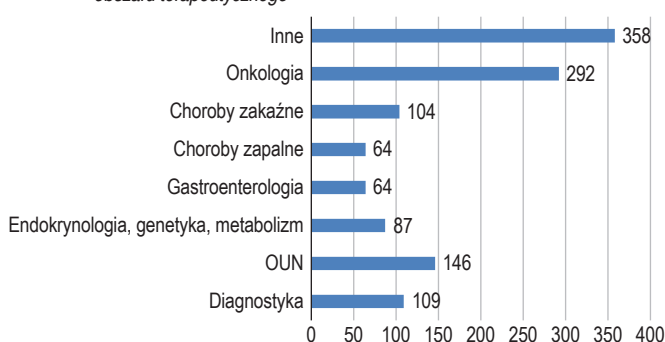
Źródło: Medtrack 2019

Wykres 10. Struktura liczby transakcji partneringowych w II poł. 2018 r. i I poł. 2019 r. wg obszaru terapeutycznego



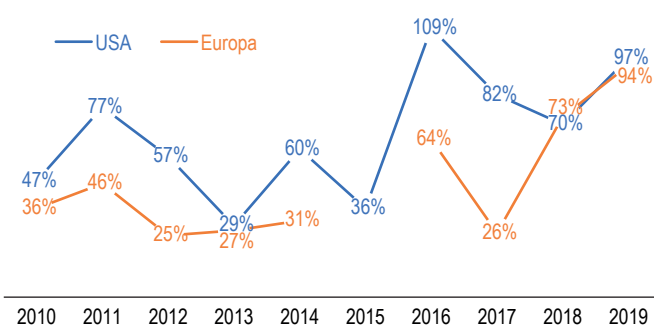
Źródło: Medtrack 2019

Wykres 11. Liczba transakcji partneringowych w II poł. 2018 r. i I poł. 2019 r. wg obszaru terapeutycznego



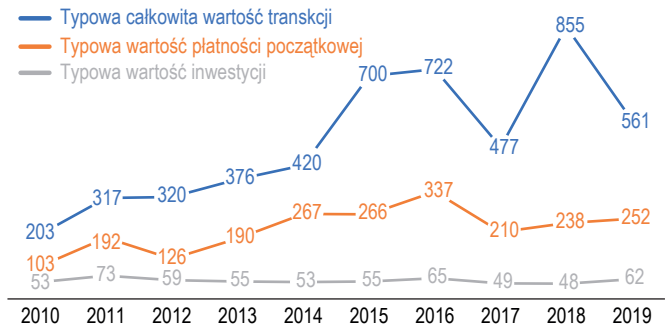
Źródło: Medtrack 2019

Wykres 12. Premie płacone przy przejęciach publicznych spółek z branży biofarmaceutycznej: USA i Europa



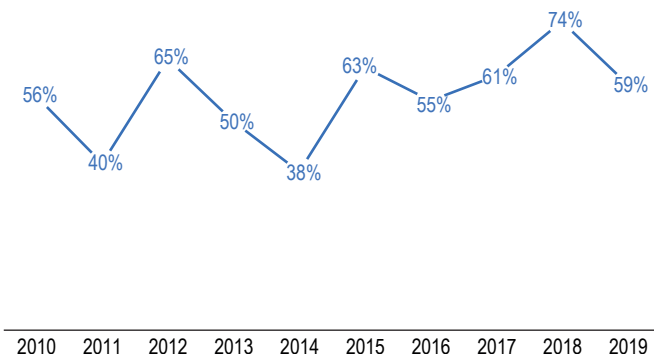
* średnia nieważona dla transakcji o wartości powyżej 100 milionów USD
Źródło: HBM Pharma/Biotech M&A Report 2020

Wykres 13. Dezinwestycje w sektorze biopharma przez fundusze venture capital (mln US\$)



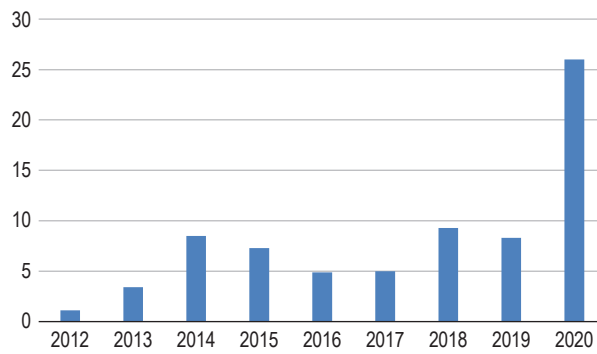
Źródło: HBM Pharma/Biotech M&A Report 2020

Wykres 14. Przeciętny udział płatności warunkowych w całej wartości transakcji



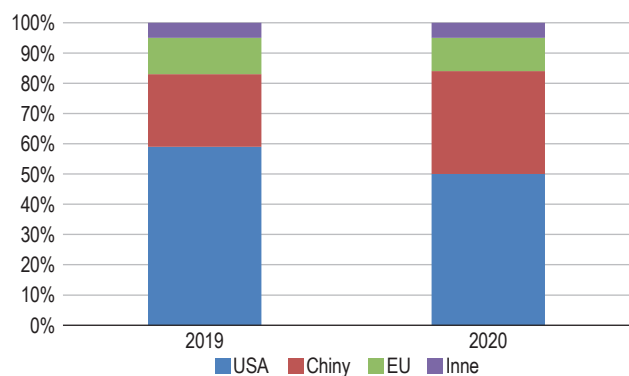
Źródło: HBM Pharma/Biotech M&A Report 2020

Wykres 15. Globalna wartość IPO spółek biotechnologicznych (mld US\$)



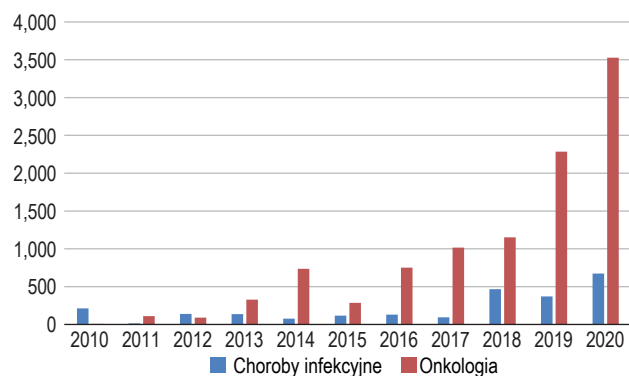
Źródło: BCIQ

Wykres 16. IPO spółek biotechnologicznych wg regionów



Źródło: BCIQ

Wykres 17. Finansowanie; choroby infekcyjne vs onkologia (mld US\$)



Źródło: BCIQ, DM BOŚ SA

3. Otoczenie rynkowe

- ▲ Choroba onkologiczna jest diagnozowana corocznie u 18 mln osób, a umiera na nią 10 mln osób na świecie. W 2040 r. nowotwór będzie przyczyną choroby 28 mln i śmierci 16 mln osób. Wczesna diagnoza onkologiczna znacząco poprawia rokowania pacjenta. Powoduje to istotne zainteresowanie biomarkerami nowotworowymi.
- ▲ Markery nowotworowe to substancje wytwarzane przez (i) złośliwe komórki nowotworowe, (ii) prawidłowe komórki innych tkanek w odpowiedzi na proces nowotworzenia, (iii) łagodne komórki nowotworowe, (iv) komórki prawidłowe w przebiegu innych chorób, np. zapalnych. Są one wytwarzane przez komórki nowotworowe w znacząco wyższych stężeniach niż przez komórki w stanach patologicznie łagodnych czy komórki prawidłowe. Niektóre nowotwory nie powodują wzrostu stężenia markera lub nie posiadają markera swoistego. Istnieją markery charakterystyczne dla kilku nowotworów. Jak dotąd, nie istnieje uniwersalny marker nowotworowy.
- ▲ Większość markerów nowotworowych to rozpuszczalne glikoproteiny o różnych funkcjach biochemicznych i fizjologicznych, obecne we krwi. Jednak obecność markerów można też zaobserwować w płynach ustrojowych, moczu, stolcu. Największy udział w rynku płynnych biopsji ma krew, jednak segment próbek moczu ma doświadczać istotnego wzrostu.
- ▲ Brak odpowiedniego balansu między proteazami i antyproteazami prowadzi do wielu chorób, w tym nowotworowych. Odgrywają one ważną rolę podczas progresji i rozwoju nowotworu, zarówno w początkowej fazie, jak i podczas przerzutów. Istnieje dodatnia korelacja między złośliwością nowotworu i wydzielaniem się różnych rodzajów proteaz. W wielu przypadkach komórki nowotworowe wywołują ekspresję enzymów proteolitycznych w sąsiednich zdrowych komórkach i przejmują ich aktywność, by stymulować ekspansję guza.
- ▲ Zgodnie z szacunkami MarketStudyReport, wartość światowego rynku biomarkerów nowotworowych wyniosła 10,9 mld US\$ w 2019 r. Rynek ten ma rosnać w tempie 11,8% rocznie, by osiągnąć 26,6 mld US\$ w roku 2027 r.
- ▲ Według Verified Market Research, wartość globalnego rynku płynnych biopsji wyniosła 1,1 mld US\$ w 2019 r. i ma wzrosnąć do 5,0 mld w 2027, z CAGR w latach 2019 – 2027 wynoszącym 23,1%. Według ReportLinker, rynek ten osiągnie prawie 8,2 miliarda US\$ do 2027 r.

3.1. Onkologia

18 mln osób z nowotworem
diagnozowanych rocznie

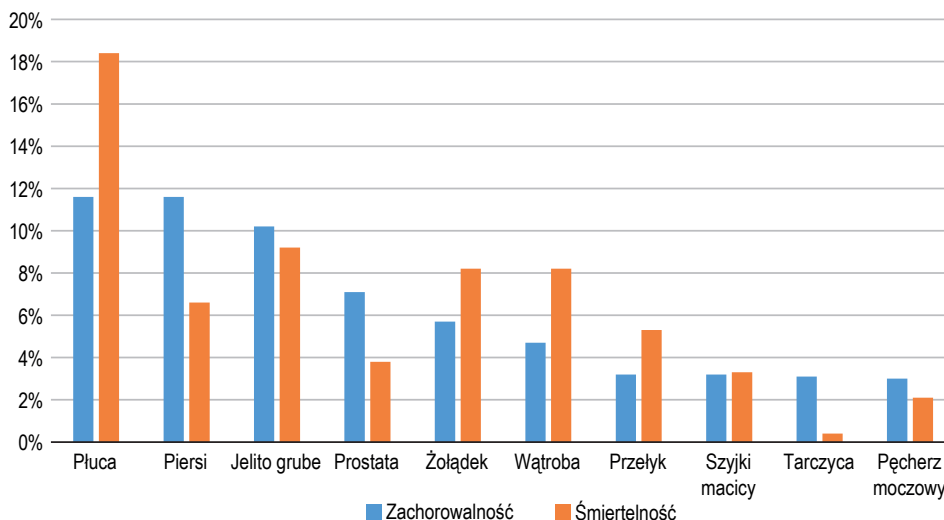
Co roku nowotwór jest diagnozowany u 18 mln i jest przyczyną śmierci 10 mln osób na świecie. 44 mln osób na świecie żyje dłużej niż 5 lat po takiej diagnozie. Jedna na 6 kobiet i jeden na 5 mężczyzn słyszą taką diagnozę w ciągu życia. Jedna na 11 kobiet i jeden na 8 mężczyzn umiera z tego powodu. Liczba pacjentów zapadających i umierających na nowotwory stale rośnie. Szacuje się, że w 2030 r. liczba nowych przypadków pacjentów z nowotworami wzrośnie do 24 mln, a w 2040 r. do 28 mln rocznie (16 mln zgonów). WHO podaje, że nowotwory są nadal drugą wiodącą przyczyną zgonów na świecie, przy czym 70% tych zgonów przypada na kraje o niskich i średnich dochodach. W grupie osób poniżej 70 roku życia jest to główna przyczyna zgonów.

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. Największy przyrost zachorowań obserwowany jest w krajach rozwijających się. Ponadto w tych krajach nowotwory wynikające z biedy i infekcji powoli ustępują tym wynikającym ze stylu życia, które są bardziej typowe dla krajów rozwiniętych. Utrzymuje się jednak lokalna specyfika zachorowań, zwłaszcza że państwa rozwijające się nie są jednorodną grupą. Według National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, w 2019 r. zanotowano spadek zgonów z powodu nowotworów w USA.

Rodzaje nowotworów

Śmiertelność wśród osób chorych na nowotwory jest wysoka, sięga ponad 50% chorych. Najbardziej niebezpieczny, zarówno pod względem występowalności, jak i śmiertelności jest nowotwór płuc, odpowiadający za 12% wszystkich przypadków zachorowań na nowotwory oraz aż za 18% zgonów. Podobnie wysoka częstotliwość zachorowań (12%) cechuje nowotwór piersi będący jednak znacząco mniej śmiertelnym w skali całego społeczeństwa (7%). Nowotwory jelita grubego oraz prostaty są odpowiednio na 3. i 4. miejscu pod względem liczby stwierdzanych przypadków. Pod względem liczby zgonów na 3. miejscu znajduje się nowotwór jelita grubego, za nim nowotwory żołądka oraz wątroby. Ogółem 10 najpowszechniej występujących typów nowotworów odpowiada za ponad 63% stwierdzanych przypadków zachorowań oraz 66% zgonów.

Wykres 18. Najpowszechniej występujące nowotwory (jako % wszystkich przypadków)

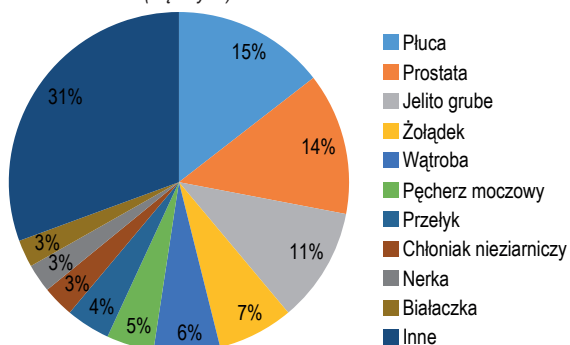


Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

Płeć

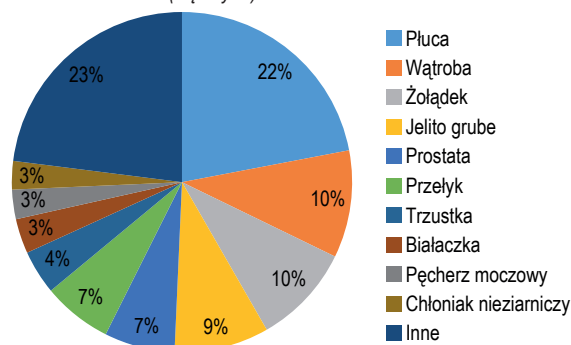
Mężczyźni najczęściej zapadają na nowotwór płuc, na drugim miejscu jest nowotwór prostaty. Innymi często wykrywanymi typami nowotworów są u nich nowotwory jelita grubego, żołądka i wątroby. Najgroźniejszym jest nowotwór płuc, a także wątroby i żołądka.

Wykres 19. Występowalność nowotworów na świecie w podziale na rodzaje nowotworów (mężczyźni)



Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

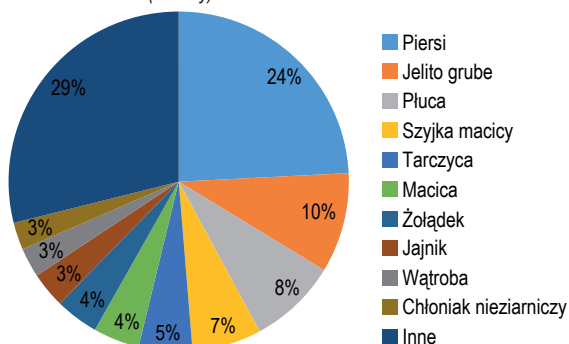
Wykres 20. Śmiertelność z powodu nowotworów na świecie w podziale na rodzaje nowotworów (mężczyźni)



Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

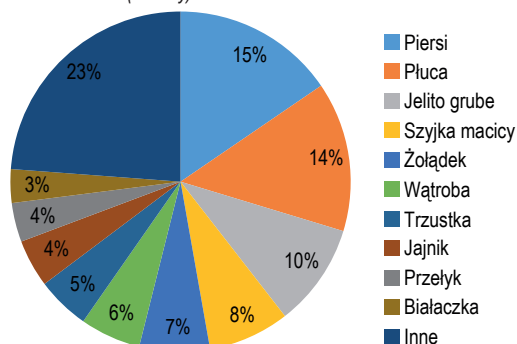
Wśród chorób nowotworowych dotyczących kobiety najczęściej występuje nowotwór piersi, odpowiadający również za największą liczbę zgonów. U kobiet często są też wykrywane nowotwory jelita grubego oraz płuc, które odpowiadają również za dość duży odsetek zgonów.

Wykres 21. Występowalność nowotworów na świecie w podziale na rodzaje nowotworów (kobiety)



Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

Wykres 22. Śmiertelność z powodu nowotworów na świecie w podziale na rodzaje nowotworów (kobiety)

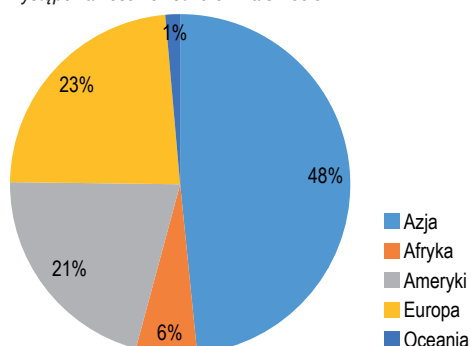


Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

Geografia

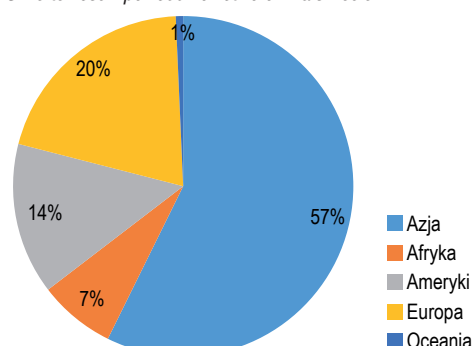
Około połowa stwierdzonych przypadków nowotworów przypada na kraje Azji. Jest to przede wszystkim konsekwencją dużego udziału mieszkańców tego kontynentu w światowej populacji (prawie 60%). Na Europę przypada ponad 20% wszystkich zachorowań i zgonów, pomimo iż jej udział w światowej populacji nie przekracza 10%. Ameryka (oba kontynenty), ze swoim 13% udziałem w populacji, odpowiada za 21% wykrywanych przypadków zachorowań, ale tylko 14% śmierci z powodu nowotworu. Dane te pokazują relatywnie wysoką skuteczność leczenia na kontynencie amerykańskim, zwłaszcza w USA. Na drugim biegunie są Azja i Afryka mające większy udział w zgonach na nowotwory niż w stwierdzonych przypadkach zachorowań w stosunku do ogólnej populacji. Przyczyn należy upatrywać w słabszej diagnostyce, profilaktyce i dostępie do nowoczesnych terapii.

Wykres 23. Występowalność nowotworów na świecie



Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

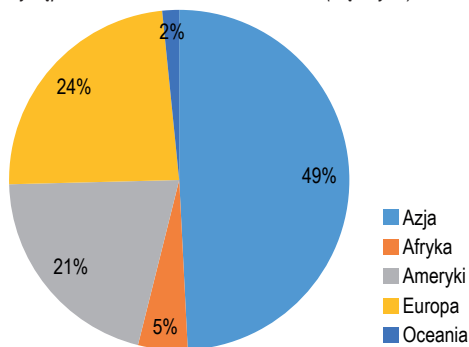
Wykres 24. Śmiertelność z powodu nowotworów na świecie



Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

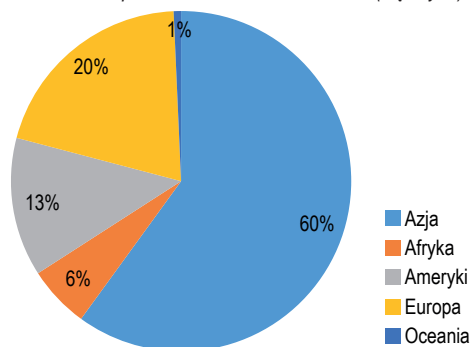
Zestawienie występowalności i różnicowania płciowego pokazuje, że w ponad 100 krajach, przede wszystkim w obu Amerykach, Australii, Afryce oraz znacznej części Europy, wśród mężczyzn dominuje nowotwór prostaty, podczas gdy w Azji najczęściej stwierdzany jest nowotwór płuc. Natomiast pod względem śmiertelności na wszystkich kontynentach oprócz Afryki najgroźniejszym jest nowotwór płuc. Nowotwór prostaty powoduje najwięcej zgonów w Afryce Środkowej. W przypadku kobiet dominującym typem nowotworu jest rak piersi stwierdzany na całym świecie, niosący ze sobą najwięcej przypadków śmiertelnych na obszarach Azji, Ameryki Pd., Afryki Pn. oraz w wielu krajach Europy. Wysoką śmiertelność wśród kobiet powoduje także rak płuc, zwłaszcza na terenach Ameryki Północnej oraz Chin. W przypadku wielu krajów Afryki najgroźniejszy jest nowotwór szyjki macicy.

Wykres 25. Występowalność nowotworów na świecie (mężczyźni)



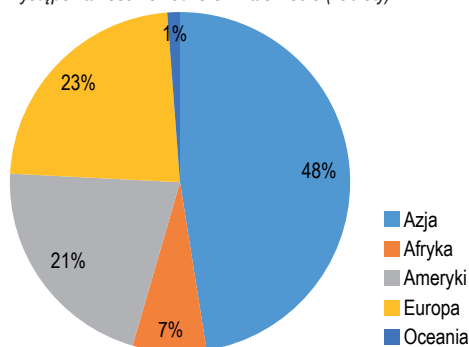
Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

Wykres 27. Śmiertelność z powodu nowotworów na świecie (mężczyźni)



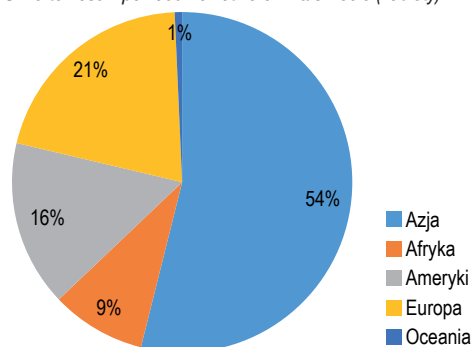
Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

Wykres 26. Występowalność nowotworów na świecie (kobiety)



Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

Wykres 28. Śmiertelność z powodu nowotworów na świecie (kobiety)

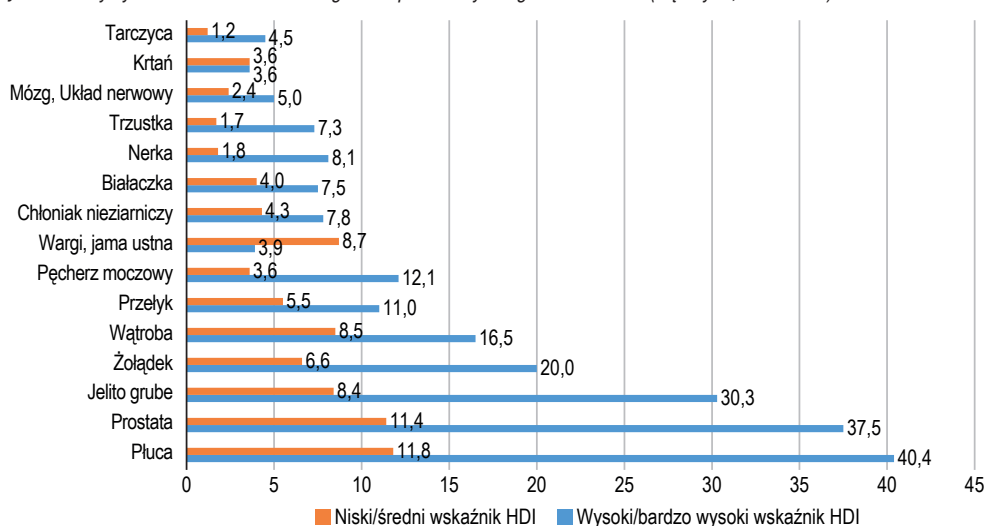


Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

HDI

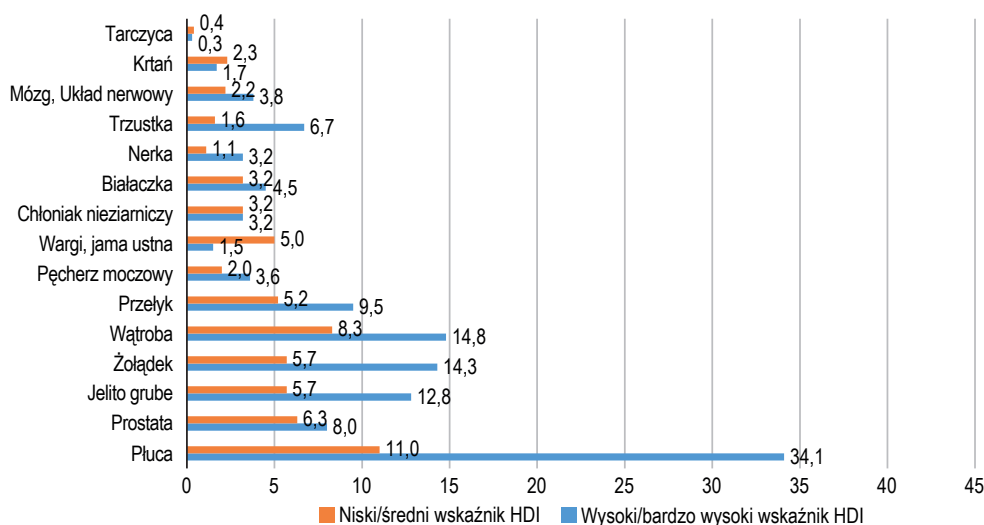
Stopień rozwinięcia społeczno-ekonomicznego poszczególnych krajów, mierzony wskaźnikiem HDI, ma duży wpływ na diagnostykę nowotworową. W krajach rozwiniętych wykrywa się 2-3 razy więcej przypadków tego typu choroby niż w krajach rozwijających się. Powodem jest relatywnie mniejsza zamożność krajów o niskim i średnim współczynniku HDI, a co za tym idzie, mniejsza dostępność do diagnostyki i leczenia dla ogółu społeczeństwa. Mężczyźni chorują na raka płuc i prostaty zarówno w krajach o wysokim, jak i niskim HDI, podczas gdy nowotwór jamy ustnej jest zjawiskiem typowym bardziej dla krajów o niższym poziomie rozwoju, zwłaszcza Indii. Wśród kobiet zdecydowanie dominuje rak piersi, niezależnie od poziomu HDI w danym kraju. Państwa o niższym współczynniku charakteryzują się wyższym poziomem zgonów w porównaniu do wykrytych przypadków (około 50%) niż regiony zamożniejsze (20%).

Wykres 29. Wykrywalność nowotworów w regionach podzielonych wg wskaźnika HDI (mężczyźni; na 100 000)



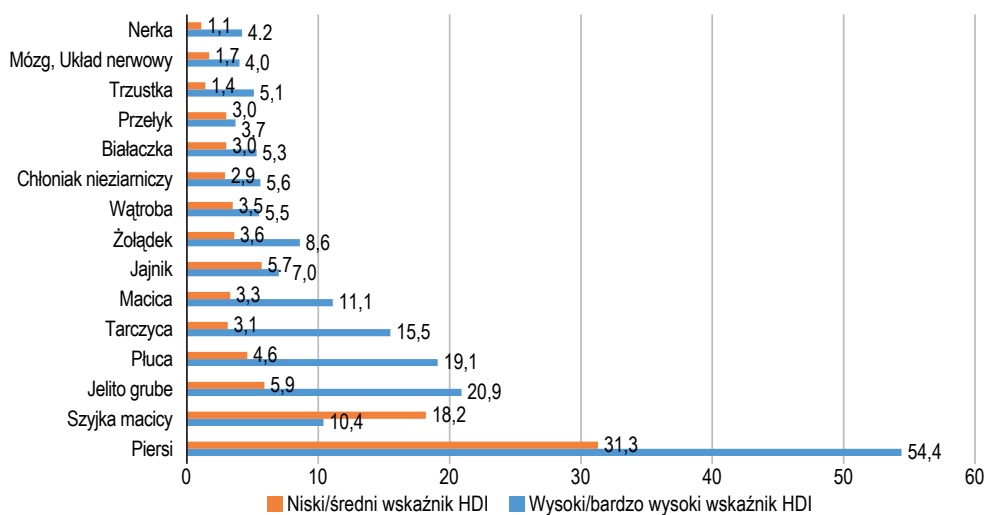
Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

Wykres 30. Śmiertelność z powodu nowotworów w regionach podzielonych wg wskaźnika HDI (mężczyźni; na 100 000)



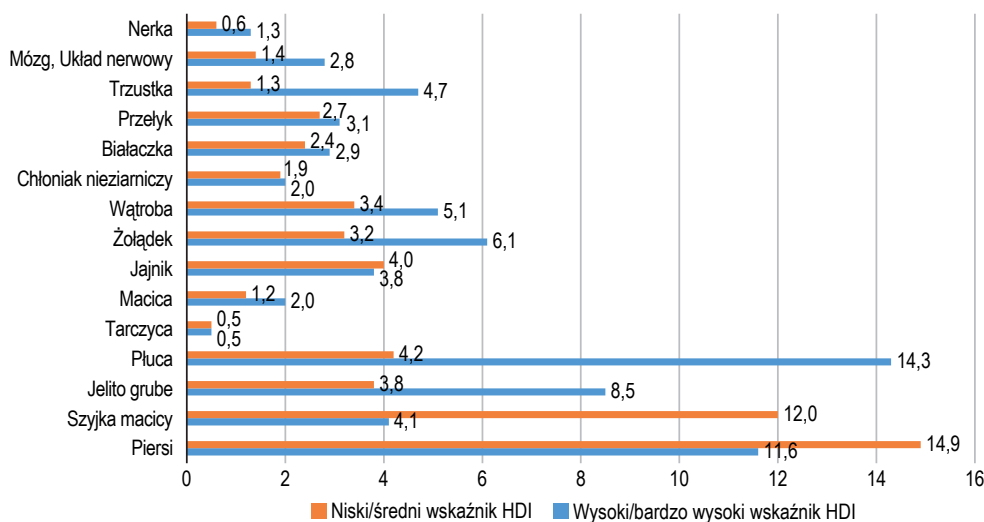
Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

Wykres 31. Wykrywalność nowotworów w regionach podzielonych wg wskaźnika HDI (kobiety; na 100 000)



Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan 2018

Wykres 32. Śmiertelność z powodu nowotworów w regionach podzielonych wg wskaźnika HDI (kobiety; na 100 000)



Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan 2018

Diagnostyka

Na świecie istnieje duże zróżnicowanie w zakresie wykrywalności nowotworów. Różnice pomiędzy skrajnymi regionami wynoszą 6- i 4-krotność, odpowiednio w przypadku mężczyzn i kobiet. Największym poziomem wykrywalności cechują się Australia i Nowa Zelandia, natomiast najmniejszym Afryka Zachodnia w przypadku mężczyzn oraz Południowa i Centralna Azja w przypadku kobiet. Tak duże różnice są częściowo możliwe do wytłumaczenia innymi typami nowotworów występującymi w krajach wysoko rozwiniętych, ale także lepszą diagnostyką na tych obszarach. Zapadalność na nowotwory jest wyższa u mężczyzn o około 20%. Analogiczna zależność w przypadku śmiertelności pokazuje wynik wyższy aż o połowę.

3.2. Globalny rynek biomarkerów nowotworowych

Brak uniwersalnego markeru nowotworowego

Markery nowotworowe to substancje wytwarzane przez (i) złośliwe komórki nowotworowe, (ii) prawidłowe komórki innych tkanek w odpowiedzi na proces nowotworzenia, (iii) łagodne komórki nowotworowe, (iv) komórki prawidłowe w przebiegu innych chorób, np. zapalnych. Są one wytwarzane przez komórki nowotworowe w znacząco wyższych stężeniach, przez komórki w stanach patologicznie łagodnych w niższych, a komórki prawidłowe w stężeniach niewykrywalnych. Niektóre nowotwory nie powodują wzrostu stężenia markera lub nie posiadają markera swoistego. Istnieją markery charakterystyczne dla kilku nowotworów. Jak dotąd nie istnieje uniwersalny marker nowotworowy.

Markery we krwi, moczu, kale...

Większość markerów nowotworowych to rozpuszczalne glikoproteiny o różnych funkcjach biochemicznych i fizjologicznych, obecne we krwi. Jednak obecność markerów można też zaobserwować w płynach ustrojowych, moczu, stolcu, tkance nowotworowej i prawidłowej. Ostatnie lata zaowocowały markerami genetycznych związanych z polimorfizmem genów, represją i derepresją onkogenów, zmianami w stopniu metylacji DNA, itd.

Potrzebne dodatkowe badania

Wysoki wzrost stężenia markera może sugerować nowotwór, jednak postawienie diagnozy wymaga dodatkowych badań jak biopsja czy obrazowanie. Jego stężenie: (i) w powiązaniu ze stanem klinicznym sugeruje nowotwór, jednakże nawet w badaniach przesiewowych nie jest on stosowany jako pojedyncze kryterium, a w przypadku osób z grup ryzyka często wykonywane są seryjne oznaczenia markera dla uchwycenia trendu zmian stężenia (*delta change*), (ii) pomaga w określeniu stopnia zaawansowania nowotworu i optymalizacji terapii, (iii) pomaga ocenić skuteczność przebiegu terapii w przypadku seryjnych pomiarów (obniżenie stężenia/ osiągnięcie normy świadczy o odpowiedzi na terapię nawet w przypadku widocznych jeszcze w obrazowaniu zmian chorobowych), (iv) pozwala ocenić skuteczność terapii po jej zakończeniu.

Tabela 12. Markery nowotworowe stosowane w diagnostyce laboratoryjnej

Marker	Marker	Marker
MÓZG	SKÓRA	PROSTATA
• S-100	• S-100	• PAP
• Przeciwciała onkoneuralne	• CDKN2A	• PSA
• CDKN2A	KOŚCI	• fPSA
TARCZYCA	• Beta 2 mikroglobulina	• PCA3
• CHEK2	• CHEK2	• CHEK2
PŁUCA	PIERSI	JĄDRA
• NSE	• CA 15-3	• AFP
• Cyfra 21-1	• CA 72-4	• HCG
• SCC-Ag	• BRCA1	
ŻOŁĄDEK	• BRCA2	
• CEA	• PALB2	
• CA 19-9	• CHEK2	
WĄTROBA	JAJNIKI	
• CEA	• TPS	
• AFP	• CA 125	
DROGI ŻÓŁCIOWE	• CA 15-3	
• CA 19-9	• CA 72-4	
• CDKN2A	• HE4	
TRZUSTKA	• AFP	
• CA 19-9	• HCG	
• CDKN2A	SZYJKA MACICY	
JELITO GRUBE	• TPS	
• CEA	• SCC-Ag	
• CA 72-4	• Cyfra 21-1	
• krew utajona w kale		
• Setpyna 9		
• CHEK2		

Źródło: Diagnostyka.pl

Najbardziej popularnymi markerami nowotworowymi stosowanymi w diagnostyce laboratoryjnej są:

- ▲ PSA (*prostate specific antigen*), białko wydzielnicze gruczołu sterczowego, biochemicznie proteinaza serynowa (kalikreina),
- ▲ CEA (*carcinoembryonic antigen*), antygen karcynoembrionalny (rakowo-śródowy), glikoproteina występująca w prawidłowych komórkach śluzówki; wzrost jej stężenia wiąże się z gruczolakorakami, głównie nowotworem jelita grubego i odbytu; ze względu na niską czułość i specyficzność kliniczną wyłączny pomiar stężenia CEA nie jest zalecany do badań przesiewowych/ diagnostycznych; pomiar stężenia CEA jest pomocny w monitorowaniu leczenia nowotworu; wzrost CEA towarzyszy rakom innych narządów (np. piersi, płuc, żołądka, przetyku, trzustki, tarczycy, międzybłoniakowi, przerzutom); wskaźnik CEA jest też podwyższony np. w marskości i zapaleniu wątroby, żółtaczce, chronicznych chorobach nerek, zapaleniu trzustki, stanach zapalnych jelit, zespole jelita drażliwego, uchyłkowatości jelit, zapaleniu płuc, z powodu palenia,
- ▲ Septyna 9 (gen SEPT9, mS9), badanie przesiewowe mające zdiagnozować raka jelita grubego i odbytu, metoda nieinwazyjna, w przeciwieństwie do kolonoskopii, dedykowana osobom w grupie średniego ryzyka (np. po 50. roku życia bez objawów), niezalecane dla grup wysokiego ryzyka (dziedziczenie, nieprawidłowości genetyczne, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, nowotwór złośliwy w rodzinie); istnieje ryzyko testów fałszywie dodatnich po ciąży i przetoczeniu krwi,
- ▲ HE4 (*human epididymis protein 4*), powierzchniowy marker nabłonkowego raka jajnika, bardziej czuły niż stosowany wcześniej marker CA125, HE4 jest przydatny do wykrywania raka jajnika zarówno we wczesnych, jak i zaawansowanych stadiach choroby, co jest istotne, gdyż nowotwór jajnika nie daje wczesnych, specyficznych objawów; najlepsze rezultaty daje stosowanie łączne obu wspomnianych markerów,
- ▲ AFP (alfafetoproteina), stosowany w diagnostyce raka wątrobowokomórkowego i jądra, badanie AFP wraz z USG jamy brzusznej jest zalecane zwłaszcza w przypadku osób zagrożonych np. chorych na marskość wątroby; podwyższone stężenie AFP można zaobserwować także w przypadku nowotworów przewodu pokarmowego oraz płuc; wzrost AFP towarzyszy także łagodnym chorobom wątroby, spowodowanym zapaleniem, lekami czy alkoholem; większe stężenie alfafroteiny towarzyszy ciąży,
- ▲ CA 125 (antygen nowotworowy 125), stosowany w przypadku podejrzenia raka jajnika, test jest obarczony sporym ryzykiem błędu, musi być wykonywany w przypadku grup wysokiego ryzyka razem z innymi testami, rosnący nowotwór powoduje gwałtowny przyrost stężenia markera; CA 125 może być wykorzystywany także w przypadku raka macicy oraz trzustki, żołądka czy wątroby,
- ▲ CA 15-3 (antygen nowotworowy 15-3), jego rola ogranicza się do monitorowania postępów w leczeniu oraz rozwoju już zdiagnozowanego, zaawansowanego raka piersi; podniesione stężenie obserwowane jest także u chorych z przerzutami, ale tylko u 1 na 5 pacjentów we wczesnym stadium,
- ▲ CA 19-9 (antygen nowotworowy 19-9), marker raka trzustki, w mniejszym stopniu żołądka i wątrobowokomórkowego; najlepiej nadaje się do diagnozy większych nowotworów trzustki (średnica pow. 3 cm), w innym przypadku jego skuteczność jest mniejsza; wzrost stężenia następuje również w przypadku niektórych innych chorób o łagodniejszym przebiegu natomiast wahania stężenia nie mogą być jedynym kryterium oceny w przypadku wznowienia nowotworu,
- ▲ TPS (tkankowy swoisty antygen polipeptydowy), marker o niskiej skuteczności; nie jest typowy dla żadnego nowotworu; jego stężenie rośnie wraz ze wzrostem masy raka; dodatkowym problemem jest wzrost stężenia markera w sytuacjach poza nowotworowych (ciąża, cukrzyca, po przeszczepie),
- ▲ CYFRA 21-1, marker obumierania komórek nowotworowych, uszkodzenia i odnowy komórek nabłonka,

- ▲ CA 72-4 (antygen nowotworowy 72-4), stosowany zarówno w przypadku nowotworów (żołądka, przewodu pokarmowego), jak i chorób nieonkologicznych (zapalenie trzustki, płuc, marskość wątroby, cysty na jajnikach); przy nowotworach stężenie markera podąża za stadium choroby, spada po operacji,
- ▲ S-100, bardzo czuły marker stosowany przy czerniaku, posiada dużą wartość prognostyczną w przypadku wznowienia choroby oraz ryzyka zgonu; wzrost stężenia markera związany jest z rozwojem nowotworu, więc przy zaawansowanym nowotworze świadczy o krótkim okresie przeżycia,
- ▲ NSE (swoista enolaza neuronowa), uzupełniające kryterium diagnostyczne raka płuc; stosowane w badaniach kontrolnych po leczeniu; marker wykorzystywany także w diagnostyce rdzeniastego raka tarczycy,
- ▲ BRCA 1 (*breast cancer susceptibility gene 1*), mutacje w tych genach są głównymi przyczynami raka piersi i jajnika (20% przypadków dziedzicznego raka piersi); zmiany w genach BRCA1 i BRCA2 powodują częstsze choroby u młodszych kobiet niż przy nowotworach o innej genezie; mutacja BRCA1 znacząco zwiększa ryzyko rozwoju raka piersi (ponad 50%) i jajnika (40%),
- ▲ HTGR (*high tumor growing risk*), badanie obejmuje wykrywanie mutacji BRCA1 i CHEK2, które są przyczyną rozwoju dziedzicznego raka piersi i jajnika, druga z nich także nowotworów jajowodu, otrzewnej, jelita grubego, trzustki, nerki, trzonu macicy, prostaty, raka brodawkowego tarczycy, nerki, czerniaka,
- ▲ ALP (fosfataza alkaliczna), wzrost ALP towarzyszy rakowi głowy trzustki, przewodów żółciowych czy uszkodzeniom nowotworowym wątroby; może się pojawić także w przypadku raka prostaty oraz jego przerzutów do kości,
- ▲ ACTH (hormon adrenokortykotropowy), wzrost poziomu hormonu związany jest najczęściej z nowotworami łagodnymi i złośliwymi przysadki i nadnercza, a także drobnokomórkowym rakiem płuc,
- ▲ Kalcytonina, hormon obniżający poziom wapna we krwi; jej wzrost jest markerem rdzeniastego raka tarczycy, dającego wczesne przerzuty do węzłów chłonnych; możliwy jest także związek z drobnokomórkowym rakiem płuc, rakowiakiem, guzem chromochłonny, rakiem trzustki,
- ▲ HCG (gonadotropina kosmówkowa), hormon występujący naturalnie tylko w okresie ciąży, jego wysoki poziom może świadczyć o wystąpieniu zaśnięcia groniastego, łagodnej ciąży chorobie trofoblastu; towarzyszy on nowotworom złośliwym: nabłonniakowi kosmówkowemu złośliwemu, nowotworom zarodkowym jajnika i jąder; HCG obserwowane jest również przy nowotworach złośliwych przewodu pokarmowego,
- ▲ Elektroforeza białek krwi i moczu, wykonywana jest w celu identyfikacji białek pochodnych przeciwciałom, zwanych paraproteinami; identyfikacja paraprotein stosowana jest w podejrzeniu lub diagnostyce zmian składu komórek plazmatycznych w łagodnych lub złośliwych stanach chorobowych: szpiczakach, makroglobulinemii Waldenstroma i chłoniakach,
- ▲ Kał – krew utajona, badanie w kierunku raka jelita grubego, badanie powinno być uzupełnione kolonoskopią w grupie podwyższonego ryzyka (pow. 50 lat, niewłaściwa dieta i tryb życia, uwarunkowania rodzinne),
- ▲ HPV (HPV czynnik onkogenny), zakażenie HPV (wirus brodawczaka) jest głównym czynnikiem rozwoju raka szyjki macicy; wykrycie zakażenia nie dającego objawów tylko poprzez badania DNA wirusa; spośród ponad 100 typów HPV tylko niektóre powodują wysokie ryzyko, 2 z nich odpowiadają za 70% przypadków inwazyjnego raka szyjki macicy,
- ▲ Cytologia ginekologiczna/ cytologia cienkoinwarstwowa LBC, alternatywa dla klasycznej cytologii; badanie cytologiczne jest istotne dla wczesnej diagnostyki chorób nowotworowych (m.in. układu moczopłciowego, płuc, krtani, gardła i jamy ustnej); może być wykonywane dwójako, metodą nieinwazyjną lub inwazyjną,

- ▲ SCC-Ag, SCCA, SCC (antygen raka płaskonabłonkowego), wykorzystywany w diagnostyce raka płaskonabłonkowego; SCC-Ag jest przydatny w określaniu zaawansowania płaskonabłonkowego nowotworu płuc, głowy i szyi, raka krtani, przełyku, pochwy i sromu oraz szyjki macicy; wzrost stężenia zwiększa ryzyko nawrotu choroby po leczeniu oraz skrócenia czasu życia; SCC-Ag razem z CA 125 jest bardziej skuteczny w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych niż samo SCC-Ag,
- ▲ Przeciwciała onkoneuronalne, związane z nowotworami złośliwymi, szczególnie neuroendokrynnymi, ich obecność w zdecydowanej większości przypadków świadczy o nowotworze i stanowi przesłankę do prowadzenia badań diagnostycznych,
- ▲ ROMA (*risk of ovarian malignancy algorithm*), model oceny ryzyka wystąpienia raka nabłonkowego jajnika oraz ryzyka, że zmiany narządu mają charakter złośliwy; zastosowanie polega na badaniu markerów CA 125 i HE4, których ocena łączna daje lepsze efekty niż ich interpretacja pojedyncza; osobno marker HE4 jest bardziej skuteczny niż CA 125; model pozwala na ustalenie prawdopodobieństwa występowania nowotworu złośliwego; algorytm nie może być zastosowany w przypadku chorób niepełnoletnich, będących w trakcie chemioterapii oraz leczonych na nowotwór.

Testy związane z nowotworem płuc

Z uwagi na typ nowotworu, globalny rynek biomarkerów dzieli się na związane z (i) rakiem żołądka, (ii) piersi, (iii) jelita grubego, (iv) płuc, (v) prostaty oraz (vi) inne. Zgodnie z raportem Mordor Intelligence, testy związane z nowotworem płuc posiadają największy udział w rynku biomarkerów nowotworowych i zapewne ta pozycja zostanie utrzymana w najbliższych latach. Wśród biomarkerów stworzonych na nowotwór płuc są (i) CYFRA 21-1, (ii) Plasma Kallikrein (KLKB1), (iii) Serum Amyloid A (SAA), (iv) Haptoglobin β Chain (Hp β), (v) Complement Component 9 (C9), (vi) Endoglin (CD105), (vii) Peroxiredoxin 1 (PRX1), (viii) Pro-gastrin-releasing Peptide (proGRP).

Ameryka Północna największy udział w rynku

MarketStudyReport dzieli światowy rynek biomarkerów nowotworowych w zależności od obszarów geograficznych: Azja-Pacyfik, Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska oraz reszta świata. Ameryka Północna posiada największy udział w światowym rynku ze względu na rozwinięty przemysł odkrywania i rozwoju leków oraz z powodu znaczącej obecności firm z branży w tym regionie. Region Azja-Pacyfik ma być natomiast najszybciej rosnącym rynkiem biomarkerów nowotworowych w latach 2020 – 2027. Wzrost ma wynikać z szybko rosnącej liczby pacjentów oraz polepszającej się jakości opieki medycznej w krajach rozwijających się, w szczególności w Chinach i Indiach.

Biomarkery genetyczne

Według klasy biomolekuł, rynek biomarkerów jest podzielony na (i) biomarkery genetyczne, (ii) białkowe oraz (iii) gliko-biomarkery. Biomarkery genetyczne posiadały największy udział rynkowy w 2019 r. i oczekuje się, że utrzymają swoją dominację w najbliższych latach. Są one cenione ze względu na dokładność w przewidywaniu stadium nowotworu, wykrywaniu jego nawrotów i monitorowaniu skuteczności leczenia.

Biomarkery białkowe

Biomarkery opierają się zwykle na DNA, RNA, białkach, antygenach, przeciwciałach, hormonach, receptorach, enzymach, metabolitach. Większość procesów biologicznych w organizmie jest kontrolowana przez białka, więc z nimi związane są duże nadzieje. Ważnym kamieniem milowym w rozwoju było rozpoczęcie prac z wykorzystaniem masowego spektrometru. Natomiast dużym problemem okazały się fałszywie pozytywne wyniki i nawet obiecujące testy nie weszły na rynek. Do dziś zaakceptowane jest przez FDA 18 białkowych biomarkerów nowotworowych. Choć są one stosowane w klinice, daleko im do ideału.

Tabela 13. Biomarkery białkowe w onkologii zatwierdzone przez FDA

Biomarker	Oficjalna nazwa genu	Zastosowanie kliniczne	Typ nowotworu	Materiał
α -fetoproteina (AFP)	AFP	staging	nieseminomatyczny jądra	Serum
Ludzka gonadotropina kosmówkowa (hGC)	CGB	staging	jądra	Serum
Antygen węglowodanowy 19-9 (CA19-9)		monitorowanie	trzustki	Serum
Antygen węglowodanowy 125 (CA125)	MUC16	monitorowanie	jajnika	Serum
Antygen rakowo-płodowy (CEA)	PSG2	monitorowanie	jelita grubego	Tkanka
Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR)	EGFR	prognoza	jelita grubego	Tkanka
v-kit Hardy-Zuckerman 4 koci mięsak wirusowy homolog onkogenu (KIT)	KIT	prognoza	żołądkowo-jelitowy	Tkanka
Tyreoglobulina	TG	monitorowanie	tarczycy	Serum
Specyficzny antygen prostaty (PSA)	KLK3	badania przesiewowe i monitorowanie	prostaty	Serum
Antygen węglowodanowy 15.3 (CA 15.3)	MUC1	monitorowanie	piersi	Serum
Antygen węglowodanowy 27.29 (CA 27.29)	MUC1	monitorowanie	piersi	Serum
Receptor estrogenowy (ER)	ESR1	prognoza	piersi	Tkanka
Receptor progesteronu (PR)	PGR	prognoza	piersi	Tkanka
v-erb-b2 wirusowy onkogen białaczki erytroblastycznej homolog 2 (HER2-neu)	ERBB2	prognoza	piersi	Tkanka
Białko macierzy jądrowej 22 (NMP-22)		badania przesiewowe i monitorowanie	pęcherza moczowego	Mocz
Produkty degradacji fibryny / fibrynogenu (FDP)		monitorowanie	pęcherza moczowego	Mocz
Antygen guza pęcherza (BTA)		monitorowanie	pęcherza moczowego	Mocz
Wysokocząsteczkowy CEA i mucyna		monitorowanie	pęcherza moczowego	Mocz

Źródło: Maria P. Pavlou, Eleftherios P. Diamandis and Ivan M. Blasutig; The Long Journey of Cancer Biomarkers from the Bench to the Clinic

Technologia profilowania

W podziale na technologię profilowania, globalny rynek biomarkerów nowotworowych dzieli się na technologię „omics” (nowoczesne metody molekularne), testy immunologiczne, technologie obrazowania i testy oparte na cytogenetyce. Allied Market Research szacuje łączny rynkowy udział technologii „omics” i technologii obrazowania na niemal 80% rynku diagnostyki nowotworowej w 2019 r. Rynek ten ma rosnąć w najbliższych latach ze względu na poprawiającą się skuteczność testów.

Postęp technologiczny

W ostatnich latach w dziedzinach technologii obrazowania, testach immunologicznych i technologiach „omics” nastąpił znaczny postęp. Rozwój ten pomaga opracowywać zaawansowane technologicznie urządzenia, które są bardziej ekonomiczne, zapewniają większe bezpieczeństwo pacjentów i są łatwe w obsłudze.

Postępy w technologiach omicznych umożliwiają szybsze pozyskiwanie danych genomicznych, proteomicznych i metabolomicznych oraz ich integrację z danymi z badań klinicznych przy użyciu zaawansowanego oprogramowania bioinformatycznego. Rewolucja omiczna w ostatniej dekadzie zwiększyła zastosowanie biomarkerów w badaniach biomedycznych. Ponadto rozwój wysokoprzepustowych technologii genomicznych ułatwia identyfikację i analizę mutacji i polimorfizmów w kluczowych genach, rozszerzając tym samym spektrum dostępnych biomarkerów genomowych. Oczekuje się, że dzięki tym postępom liczba dostępnych biomarkerów genomowych służących do wykrywania raka wzrośnie.

Aktualnie ponad 14 jednostek badań genetycznych (GTU) dziennie wchodzi na rynek komercyjny, czyli znacznie więcej niż w poprzednich latach. Większość procesów chorobowych obejmuje wiele genów i szlaków komórkowych. Nowe testy diagnostyczne wielogenowe z wykorzystaniem całego genomu i sekwencjonowania nowej generacji, które badają tysiące określonych sekwencji genów, mogą stanowić klucz do oceny ryzyka choroby, diagnozowania chorób i kierowania decyzjami dotyczącymi leczenia w medycynie precyzyjnej. Algorytmy sztucznej inteligencji są potrzebne do interpretacji masy danych testowych generowanych przez te testy.

Medycyna personalizowana

Od lat rośnie popularność medycyny personalizowanej. Zwraca ona uwagę na złożoność chorób i różnice pomiędzy poszczególnymi pacjentami. Celem medycyny personalizowanej jest dostosowanie terapii do konkretnego pacjenta, jego cech biologicznych i klinicznych, w przeciwieństwie do standardowych terapii, które leczą daną chorobę w ten sam sposób u różnych

pacjentów. Stosowanie biomarkerów nowotworowych odgrywa istotną rolę w rozwoju medycyny personalizowanej. Ciągły rozwój technologiczny biomarkerów ułatwia ocenę stopnia zaawansowania choroby i odpowiedzi organizmu pacjenta na zastosowaną terapię. W związku z tym oczekuje się, że medycyna personalizowana będzie stale zapewniała nowe możliwości rozwoju producentom biomarkerów nowotworowych.

Identyfikacja genów jest pierwszym krokiem do przyszłego rozwoju ukierunkowanego leku, szczególnie w przypadku raka i rzadkich chorób. Egzosomy przenoszą kwasy nukleinowe i białka z komórek gospodarza i są powszechnie uważane za niezbędne do odkrywania biomarkerów na potrzeby spersonalizowanej diagnostyki. Na przykład komórki nowotworowe uwalniają egzosomy, które zawierają specyficzne dla nowotworu RNA, które można łatwiej wyizolować z bio płynów, takich jak krew i mocz, niż z biopsji. Oczekuje się, że testy oparte na egzosomach w rutynowej diagnostyce genomowej będą stanowić alternatywę dla biopsji tkanek i stworzą nowe możliwości w badaniach, zwłaszcza w analizie płynnej biopsji raka.

3.3. Płynna biopsja

Nieinwazyjna technika

Płynna biopsja to nieinwazyjna technologia, która wykrywa biomarkery przy użyciu ciekłej próbki bez konieczności wykonywania kosztownych lub inwazyjnych procedur. Płynna biopsja pomaga w zaplanowaniu wymaganego leczenia, a także sprawdza skuteczność leczenia. Zaletami płynnej biopsji są łatwość i minimalna inwazyjność, wczesna diagnostyka, wykrywanie nowych zmian, identyfikacja leków i celów terapeutycznych. Wyzwaniami są: użyteczność kliniczna, brak czułości i swoistości płynnych testów biopsyjnych, niejasny scenariusz zwrotu kosztów i brak klarownych regulacji.

Rozwój rynku

Niemniej jednak rynek ten rozwija się bardzo dynamicznie:

- ▲ w ub. r. NeoGenomics ogłosił uruchomienie trzech testów biopsyjnych na obecność zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc, wszystkich typów guzów litych (pan-rak) i niektórych przypadków raka piersi,
- ▲ Guardant Health przedstawił nowe dane wskazujące, że płynna biopsja LUNAR-2 jest bardzo czułym testem, który może wykryć raka jelita grubego we wczesnym stadium,
- ▲ Personal Genome Diagnostics nawiązał współpracę z Eisai w celu opracowania kompleksowego rozwiązania do wykrywania biomarkerów płynnych biopsji w onkologii,
- ▲ w 2019 r. Lucence Diagnostics, zajmujący się medycyną genomową z siedzibą w Singapurze, zebrał 20 mln US\$ w ramach serii A,
- ▲ Saga Diagnostics, z siedzibą w Szwecji, pozyskała 4,1 mln US\$ w ramach rundy finansowania od Hadean Ventures,
- ▲ MDxHealth SA podpisał umowę na wyłączną dystrybucję z LifeLabs, aby udostępnić w Kanadzie SelectMDx, nieinwazyjny płynny test na raka prostaty do biopsji,
- ▲ w 2018 roku Bio-Techne Corporation zakończyło przejęcie Exosome Diagnostics.

W oparciu o krążące biomarkery, rynek biopsji płynnych (i) jest zdominowany przez krążące komórki nowotworowe (CTC), (ii) drugie miejsce to segment krążących DNA guza (ctDNA), (iii) trzecie to DNA bez komórek (cfDNA), (iv) czwarte to pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (EV), segment najszybciej rosnący.

Globalny rynek płynnych biopsji jest zdominowany przez onkologię, z największym udziałem nowotworów płuca i piersi. Ten segment też powinien najszybciej rosnąć.

Największy udział w rynku płynnych biopsji będzie miał segment doboru terapii, po nim monitorowania leczenia i wczesnych badań przesiewowych. Monitorowanie nawrotów wydaje się mieć najmniejszy udział w tym rynku.

Krew jest najczęściej używanym typem próbki i oczekuje się, że nim pozostanie, jednak segment próbek moczu będzie doświadczał zauważalnego wzrostu.

Richard Bryan – badanie moczu

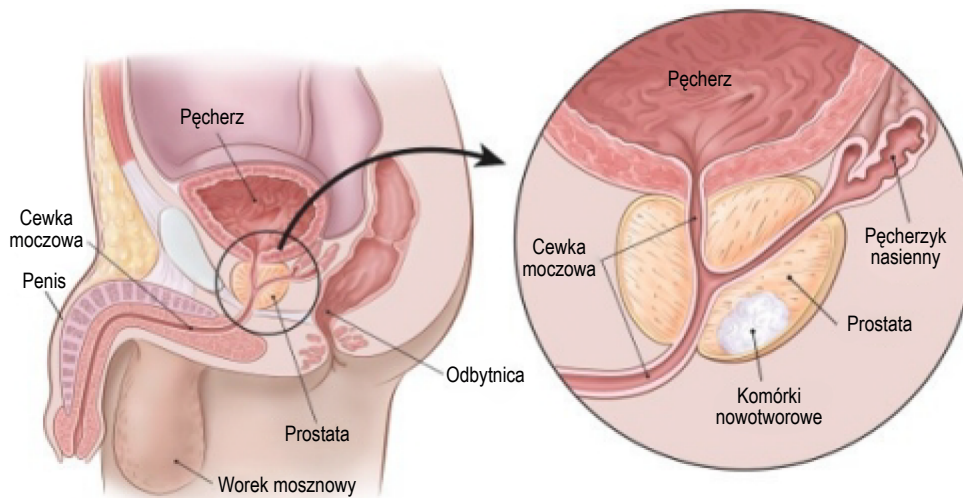
NHS szacuje, że około 1 na 10 osób obawia się zabiegów medycznych obejmujących igły lub zastrzyki, a uczucie niepokoju związanego z igłami jest powszechne. Według Richarda Bryana z University of Birmingham finansowanego przez Cancer Research UK, jednego z autorów „*Targeted deep sequencing of urothelial bladder cancers and associated urinary DNA: a 23-gene panel with utility for non-invasive diagnosis and risk stratification*”, chirurga specjalizującego się w nowotworach pęcherza i pracującego nad testem moczu wykrywającym nowotwór we wczesnym stadium: „Mocz daje wspaniały wgląd w to, co dzieje się w naszych ciałach. Piękno moczu polega na tym, że jest go pod dostatkiem i nikt tak naprawdę go nie chce oprócz ludzi takich jak ja.”

3.4. Nowotwór prostaty

Częsty nowotwór

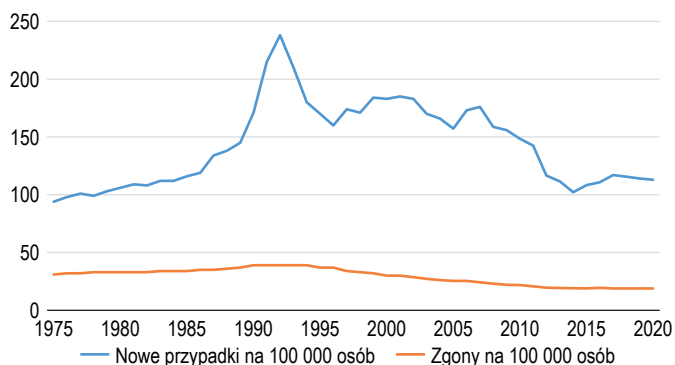
Jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów wśród mężczyzn jest obecnie nowotwór prostaty. Jest on najczęściej rozpoznawanym nowotworem w ponad połowie krajów świata. Wykrywalność nowotworu prostaty jest około 3 razy wyższa w krajach rozwiniętych (37,5 przypadki/ 100 tys. mieszkańców) niż w rozwijających się (11,4 przypadki/ 100 tys. mieszkańców). Zachorowalność na ten typ nowotworu rośnie w skali świata. Według WHO, w 2020 r. zdiagnozowano na świecie 1 414 259 nowotworów prostaty, 7% wszystkich nowotworów, umarło na ten nowotwór 375 304 osób, 4% zgonów z powodu nowotworów. Natomiast według World Cancer Research Journal, w 2012 r. zdiagnozowano nowotwór prostaty u 1 100 000, mężczyzn (15% nowotworów zdiagnozowanych u mężczyzn), a zmarło z powodu tego nowotworu 307 000 osób.

Wykres 33. Schemat prostaty



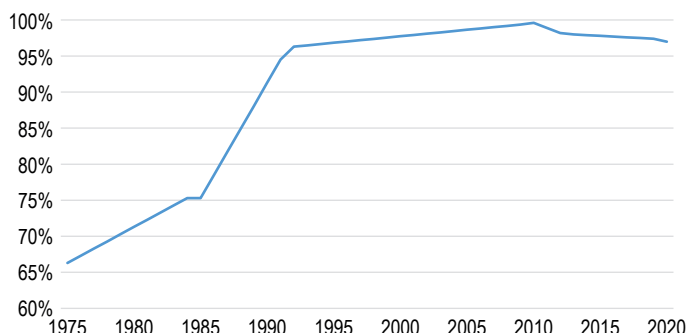
Źródło: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8793.00.pdf>

Wykres 34. USA; Nowotwór prostaty; Nowe przypadki/ zgony



Źródło: seercancer.gov, DM BOŚ SA

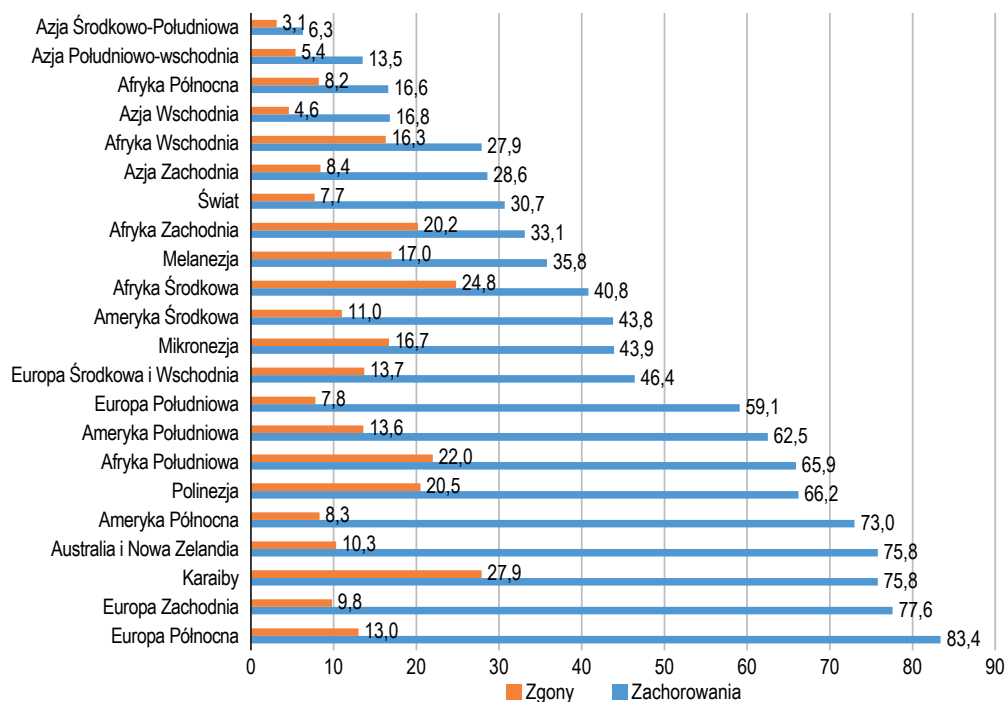
Wykres 35. USA; Nowotwór prostaty; 5-letni okres przeżywalności



Źródło: seercancer.gov, DM BOŚ SA

Według American Cancer Society, w 2021 r. w USA zostanie zdiagnozowanych 248 530 nowych przypadków tego nowotworu (174 650 w 2019 r.), umrze na niego 34 130 osób, a ponad 3,1 mln żyje z taką diagnozą. Według European Association of Urology, ponad 2 mln mężczyzn choruje w UE na nowotwór prostaty, a około 80 000 rocznie umiera. W Polsce jest to najczęściej rozpoznawany nowotwór wśród mężczyzn.

Wykres 36. Zachorowania i zgony na raka prostaty według regionów geograficznych (na 100 000 osób)



Źródło: The Global Cancer Observatory, grudzień 2020.

Niska śmiertelność

Chociaż zapadalność na nowotwór prostaty jest wysoka (1 na 8 mężczyzn zachoruje), to właściwie leczony, cechuje się niską śmiertelnością. 5-letnie przeżycie szacowane jest na 98%/ 86% w USA/ Polsce i znacząco wzrosło. W 1975 r. wynosiło ono 66% w USA. Oczekuje się, że przy poprawiającej się diagnostyce i sposobach leczenia liczba zgonów powiązanych z nowotworem prostaty nie będzie dynamicznie rosła. Według School of Medicine, University of Milan, między 2015 r. a 2020 r. zanotowano 7% spadek wskaźnika zgonów w Europie z tego powodu, z wyjątkiem Polski (najwyższy wskaźnik zgonów z tego powodu w Europie), jednak starzenie się społeczeństw oznacza wzrost całkowitej liczby zgonów (78 800 w UE w 2020 r. wobec 74 998 w 2015 r.).

Choroba głównie starszych mężczyzn

Rak prostaty jest głównie chorobą starszych mężczyzn. 60% przypadków tego nowotworu dotyka mężczyzn powyżej 65 roku życia, a średni wiek diagnozy to 66 lat. Jest to nowotwór zwykle rozwijający się wolno, a starsi mężczyźni diagnozowani nawet na późnym etapie choroby umierają zwykle z przyczyn pozanowotworowych.

Groźna u młodych mężczyzn

Nowotwór prostaty rozpoznany wcześniej, to jest przed 55. rokiem życia stanowi odrębny podtyp choroby, zarówno z punktu widzenia etiologii, jak i obrazu klinicznego. Rozwijający się szybko rak prostaty u młodego mężczyzny może być przeoczony w badaniach przesiewowych, zwłaszcza z uwagi na krótki czas, jaki mija do pierwszych objawów klinicznych. Według badaczy Uniwersytetu Michigan, liczba młodych mężczyzn, u których rozpoznaje się nowotwór prostaty wzrosła prawie sześciokrotnie w ciągu ostatnich 20 lat i u tych chorych nowotwór jest bardziej agresywny. Młodzi mężczyźni z zaawansowanym nowotworem prostaty mają większe ryzyko zgonu z powodu choroby nowotworowej niż chorzy po 80. roku życia. Pomimo, że u większości młodych mężczyzn rak prostaty diagnozowany jest we wczesnym stadium, to oczekiwana długość życia powoduje, że narażeni są oni na długofalowe skutki uboczne zastosowanego leczenia i progresję choroby, a w końcu zgon. Wczesny początek choroby sugeruje bardziej agresywny podtyp, często związany z mutacjami genetycznymi. Istotny jest też okres choroby. Dłuższy czas ekspozycji na nowotwór sprzyja potencjalnie większej liczbie wariantów genetycznych. W przypadku młodych mężczyzn korzystnie na proces leczenia wpływa brak czynników mogących je skomplikować oraz możliwość zastosowania bardziej agresywnych terapii niż u starszych osób.

Skłonności genetyczne

Według badań, mężczyźni, u których rozpoznano raka prostaty w rodzinie, mają 2-3x większe ryzyko zachorowania, zwłaszcza jeśli chorobę rozpoznano u kilku członków rodziny. Najnowsze doniesienia wskazują, że zjawisko to jest szczególnie silne wśród młodszych pacjentów, którzy mogliby odnieść szczególnie duże korzyści z oceny ryzyka genetycznego. Aktualnie żaden model badania ryzyka genetycznego nie pozwala odpowiedzieć, czy badana osoba jest rzeczywiście chora. W sytuacji, gdy ryzyko rozwoju raka prostaty wynosi 17%, a ryzyko zgonu 3% (u młodych mężczyzn w USA) kwestia leczenia oraz właściwego testowania staje się tym bardziej istotna.

Badanie PSA

Istotne w leczeniu nowotworu prostaty było wprowadzenie do powszechnego użytku badania PSA (*Prostate Specific Antigen*) w 1986 r. Wpłynęło ono na skrócenie okresu pomiędzy zachorowaniem a stwierdzeniem choroby u starszych pacjentów (powyżej 55. roku życia) i było szczególnie korzystne dla nich. Skutkowało zwiększeniem liczby rozpoznań. Jednak dawało umiarkowaną korzyść dla całkowitego przeżycia pacjenta. Badanie PSA skutkowało bowiem nie tylko znacząco szybszą diagnostyką, ale także istotną nadwykrywalnością, czyli stwierdzaniem nowotworów „nieistotnych klinicznie”, czyli niewpływających na długość lub jakość życia pacjenta. Niestety, leczenie w takim przypadku oznacza niepotrzebne zdrowotne i społeczne skutki uboczne.

W ostatnich latach obserwuje się zmniejszenie zapadalności na nowotwór prostaty w krajach rozwiniętych, co wynika z odejścia od przesiewowych badań PSA i ograniczenia ich do pacjentów z grup ryzyka, świadomych zalet i wad badania oraz jego konsekwencji. Wzrost przeżywalności wynika z lepszej diagnostyki, poprawy technik leczenia miejscowego, nowoczesnej hormonoterapii i chemioterapii.

Istotny klinicznie nowotwór prostaty

Diagnostyka w nowotworze prostaty obejmuje: (i) ocenę indywidualnego ryzyka pacjenta, w tym jego wywiadu rodzinnego, (ii) zbadanie wartości PSA, kinetyki zmian PSA (czas podwojenia PSA), gęstości PSA (odniesienie się poziomu PSA do wielkości gruczołu krokowego), (iii) badanie per rectum (DRE), (iv) ocenę za pomocą wieloparametrycznego rezonansu gruczołu krokowego (mpMRI), (v) ocenę kalkulatorów ryzyka oraz (vi) nowoczesne testy oparte na badaniu moczu i krwi.

Podstawę oceny istotności klinicznej nowotworu prostaty stanowi:

- ▲ poziom PSA,
- ▲ punktacja Gleasona (stopień złośliwości guza, *grading*),
- ▲ stopień T (stadium guza, *staging*),
- ▲ istnienie przerzutów.

Tabela 14. *Klasyfikacja poziomów PSA*

<2,5	W zależności od wieku i innych czynników ryzyka ponowne badanie może być konieczne tylko co dwa lata
>2,5	Powszechnie zalecane coroczne badania przesiewowe
4-10	Jedna czwarta szans na zdiagnozowanie raka prostaty
>10	Szansa na rozpoznanie raka prostaty wzrasta do ponad 50%
>20	W wielu przypadkach zaawansowany rak prostaty

Źródło: <https://www.californiaprotions.com/pl/prostate-cancer/stages-grades/>

Tabela 15. *Stopnie komórek raka prostaty*

Stopień 1	Małe jednolite komórki upakowane razem przypominające normalne komórki prostaty
Stopień 2*	Luźno upakowane komórki o różnych kształtach
Stopień 3*	Dodatkowe nieregularności w rozmiarze i kształcie komórek, w tym fuzja komórkowa
Stopień 4*	Duże nieprawidłowe komórki połączone razem
Stopień 5	Duże nieregularne komórki zrastające się ze sobą i zaczynające atakować otaczającą tkankę łączną

Źródło: <https://www.californiaprotions.com/pl/prostate-cancer/stages-grades/>

Tabela 16. Rozpoznanie raka prostaty w skali Gleasona

Niskie ryzyko	Średnie ryzyko	Wysokie ryzyko
<p>Wyniki Gleasona 2-5</p> <p>Nowotwór we wczesnym stadium i mało prawdopodobny jest wzrost lub rozprzestrzenianie się na inne tkanki lub narządy przez wiele lat; wielu mężczyzn decyduje się na monitorowanie raka prostaty poprzez aktywny nadzór i regularne kontrole.</p>	<p>Wyniki Gleasona 6-7</p> <p>Ta grupa obejmuje większość przypadków raka prostaty; zwykle jest mało prawdopodobne, aby rak rozprzestrzenił się lub rozwinął przez kilka lat, ale leczenie może być zalecane na podstawie zdrowia, wieku i osobistych preferencji.</p>	<p>Wyniki Gleasona 8-10</p> <p>Bardziej zaawansowany guz i wysokie ryzyko agresywnego rozprzestrzeniania się; te komórki rakowe mogą być również „słabo zróżnicowane”, co oznacza, że mogą znajdować się we wczesnym stadium, jeśli rak nie rozprzestrzenił się, ale prawdopodobnie w ciągu kilku lat to się zmieni.</p>

Źródło: <https://www.californiaprotans.com/pl/prostate-cancer/stages-grades/>

Grading opiera się na skali Gleasona, która obecnie zastępowana jest przez Grupy Ryzyka (*Risk Grade Groups*, GG). Nowotwory o utkaniu raka gruczolowego odpowiadające 6 w skali Gleasona (3+3) nie powinny dawać przerzutów i prowadzić do szybkiego wzrostu zaawansowania klinicznego. Powyższe nowotwory zaliczane są do pierwszej grupy ryzyka (*Risk Grade Group 1* – GG1). Jeżeli nowotwory o typie GG1 są ograniczone do niewielkiego obszaru prostaty, nie stwierdza się cech zaawansowania miejscowego (cT3-T4), a PSA wynosi poniżej 10ng/ml, to są zaliczane do nieistotnych klinicznie. Nowotwory o wyższym gradingu (czyli od Gleason 3+4 – GG2), nowotwory zaawansowane miejscowo lub te o wyższych poziomach PSA zaliczane są do istotnych klinicznie.

Ograniczenie „nadwykrywalności” wyzaniem

Obecna diagnostyka skupia się na diagnozowaniu nowotworów istotnych klinicznie, ograniczeniu niedoszacowania w biopsji (sytuacji, w której w biopsji widoczny jest rak GG1, a w rzeczywistości jest on wyższy), przy jednoczesnym ograniczeniu zbyt dużej wykrywalności nowotworów nieistotnych klinicznie.

Tabela 17. Klasyfikacja TNM raka prostaty

T (tumor) – guz pierwotny nowotworu	
Tx	nie można ocenić guza pierwotnego
T0	nie stwierdza się guza pierwotnego
T1	guz klinicznie niewidoczny w badaniach obrazowych, niebadalny
T1a	przypadkowo wykryty guz w wyciętej tkance < 5% objętości wyciętej tkanki
T1b	przypadkowo wykryty guz w wyciętej tkance > 5% objętości wyciętej tkanki
T1c	guz wykryty biopsją wykonaną z innych wskazań, np. podwyższony poziom PSA
T2	guz wyczuwalny lub widoczny w badaniach obrazowych, w obrębie prostaty
T2a	wielkość poniżej połowy jednego płata, guz ograniczony do jednego płata
T2b	wielkość powyżej połowy jednego płata, guz ograniczony do jednego płata
T2c	guz obejmuje oba płaty
T3	guz przekracza granice torebki gruczołu krokowego
T3a	guz nacieka poza torebkę, w tym mikroskopowe naciekanie szyi pęcherza moczowego
T3b	naciekanie pęcherzyków nasiennych
T4	guz nieruchomy lub naciekający przyległe struktury inne niż pęcherzyki nasienne, np. zwieracz zewnętrzny odbytu, pęcherz moczowy, mięsień dźwigacz odbytu, ściana miednicy
N (lymph nodes) – stan regionalnych węzłów chłonnych	
Nx	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	obecne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
M (metastases) – przerzuty odległe	
Mx	brak możliwości oceny przerzutów odległych
M0	nie stwierdza się obecności przerzutów odległych
M1	obecne przerzuty odległe
M1a	przerzuty w jednym lub więcej pozaregionalnych węzłach chłonnych
M1b	przerzuty do kości
M1c	przerzuty o innym umiejscowieniu niż wcześniej wymienione

Źródło: <https://www.californiaprotans.com/pl/prostate-cancer/stages-grades/>

**PSA – niska swoistość,
niedostateczna czułość**

Samo badanie PSA wykazuje niską swoistość i niedostateczną czułość. PSA jest biomarkerem specyficznym dla organu, co oznacza, że zwiększenia jego stężenia ma miejsce także w stanach nienowotworowych, jak chociażby przy powiększeniu lub zapaleniu prostaty. Badania wykazują, że u zaledwie co trzeciego pacjenta ze stężeniem PSA ≥ 4 ng/ml, u którego wykonano biopsję prostaty, rozpoznano nowotwór tego narządu. Ocena stężenia PSA jest istotna przy monitorowaniu pacjentów z nowotworem prostaty w trakcie terapii. O ile stopień redukcji stężenia PSA zależy od metod leczenia, to wzrost poprzedza zwykle wznowę choroby. Jednak problematyczne jest określenie, poziomu i tempa wzrostu stężenia PSA oznaczającego wznowę.

Szara strefa PSA

Przy poziomie PSA poniżej 2 ng/ml istnieje bardzo niewielkie ryzyko rozwoju nowotworu istotnego klinicznie. Natomiast poziomy powyżej 10 ng/ml są silnie sugestywne dla nowotworu. W strefie pomiędzy 2 a 10 ng/ml istnieje wysokie ryzyko obecności nowotworu nieistotnego klinicznie (mogące sięgać nawet 25%) oraz kilkuprocentowe ryzyko nowotworu istotnego klinicznie. Obecna nowoczesna diagnostyka ma za zadanie pomóc ocenić indywidualne ryzyko obecności raka wysokiego ryzyka, jednocześnie wpływając na zmniejszenie liczby niepotrzebnych biopsji i nadmiernego leczenia.

Biopsja systematyczna i fuzyjna

Jedyną opcją jednoznacznego potwierdzenia nowotworu prostaty jest biopsja prostaty. Wykonuje się ją pod kontrolą USG transrektalnego. Do niedawna standardem było pobranie 12 wycinków zlokalizowanych na obwodzie, od strony odbytnicy, rzadziej od strony kroczka. Jednak metoda ta cechowała się istotnym niedoszacowaniem. Nawet 50% chorych u których, na podstawie biopsji, zasugerowano obecność raka nieistotnego klinicznie miało nowotwór klinicznie istotny. Obecnie kładzie się duży nacisk na próbę zmniejszenia liczby potrzebnych wycinków (np. powtórna biopsja celowana fuzyjna po mpMRI) lub odstępianie od biopsji całkowite (np. po mpMRI, niskiej dynamice wzrostu PSA lub przy niskich dodatkowych markerach). Od 2019 r. wytyczne EAU (Europejskiego Towarzystwa Urologicznego) sugerują wykonanie mpMRI przed każdą biopsją. Dzięki zastosowaniu obrazu fuzji rezonansu i USG transrektalnego znacząco poprawiła się skuteczność wykonywanej biopsji, zwiększyła się liczba rozpoznawanych nowotworów istotnych klinicznie, przy jednoczesnym braku wzrostu rozpoznawania nowotworów nieistotnych klinicznie. Przy takiej procedurze niedoszacowanie u pacjentów zdiagnozowanych z nowotworem nieistotnym klinicznie spadło do 10-20% pacjentów. Ograniczeniem mpMRI jest dostępność samego badania oraz brak wykwalifikowanej kadry potrafiącej prawidłowo oceniać obrazy MRI. Opracowanie markerów nowotworowych pozwoli ograniczyć liczbę niepotrzebnie zlecanych badań obrazowych.

Powikłania biopsji

Biopsja związana jest z istotnym dyskomfortem pacjenta, jak również ryzykiem powikłań po zabiegu. Do najpoważniejszych komplikacji zaliczane są (i) urosepsa (0,5%), (ii) krwawienie wymagające interwencji chirurgicznej (0,3%), (iii) zatrzymanie moczu (0,3%). Powikłania o niższym stopniu, takie jak hematuria, hematospermia, krwawienie z odbytnicy ustępujące samoistnie w ciągu około 3 dni czy zakażenia układu moczowego stwierdza się nawet u przeszło 67% pacjentów. Ze względu na powikłania dąży się do usprawnienia diagnostyki, w celu redukcji liczby niepotrzebnych biopsji.

Uznane metody leczenia

Do uznanych metod leczenia nowotworu prostaty, o potwierdzonej skuteczności, zalicza się prostatektomię radykalną i radioterapię. Choć metody te cechuje porównywalny odsetek dziesięcioletniego przeżycia, to mają one różny profil powikłań istotnie wpływających na jakość życia pacjenta. Jedną z metod postępowania jest aktywna obserwacja, która ma za zadanie odroczenie leczenia w celu maksymalizacji jakości życia pacjenta, przy zachowaniu minimalnego ryzyka postępu choroby.

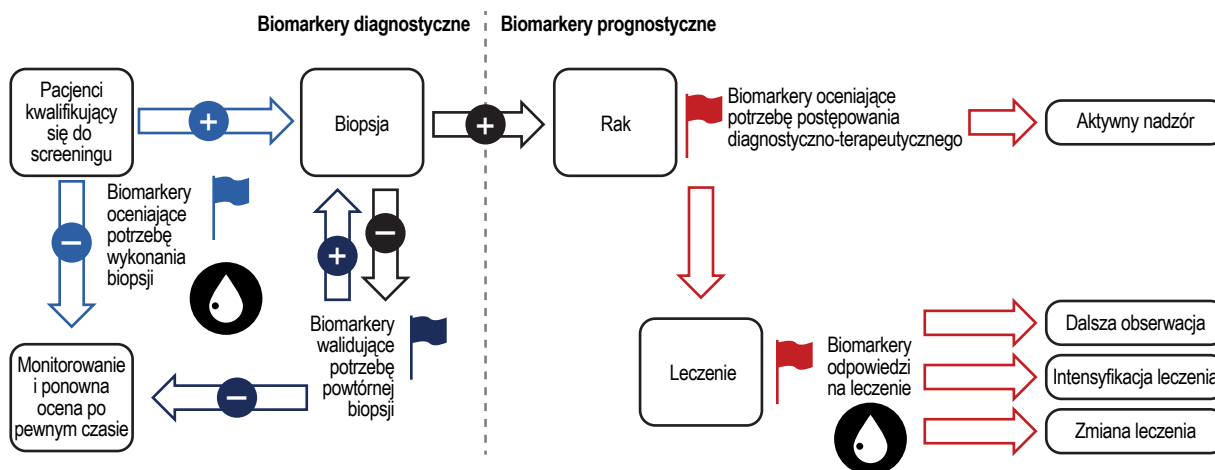
**Rodzaje dostępnych markerów
i testów**

PSA nie jest doskonałe, ale stosowane, ponieważ nie ma innych niezawodnych biomarkerów. Zarówno European Association of Urology (EAU), jak i National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nie rekomendują rutynowego stosowania biomarkerów, a wskazują, że przy potrzebie ponownej oceny po ujemnym wyniku biopsji powinny być wykonane badania obrazowe (wieloparametryczny rezonans magnetyczny).

Pomimo wielu badań nad nowymi markerami biologicznymi nowotworu żaden z nich nie wszedł do szerokiej praktyki klinicznej, jak dotąd. Zatem dostępność nowoczesnych testów moczu i krwi cechujących się dużo wyższą czułością i swoistością niż PSA jest bardzo pożądana, zarówno w kontekście:

- ▲ diagnostyki (w celu zwiększenia prawdopodobieństwa wykrycia nowotworu prostaty u pacjentów z podwyższonym stężeniem PSA i uniknięcia niepotrzebnych biopsji; przy ponownej ocenie ryzyka wystąpienia nowotworu u pacjentów z negatywnym wynikiem biopsji, a będących w grupie podwyższonego ryzyka), jak i
- ▲ prognostycznie (w celu wskazania mężczyzn, którzy powinni być poddani aktywnemu nadzorowi medycznemu (*active surveillance*); u pacjentów z klinicznie istotnym nowotworem, u których terapia prowadzona jest z intencją wleczenia; w celu wyboru sposobów postępowania terapeutycznego).

Wykres 37. Biomarkery diagnostyczne i prognostyczne w leczeniu nowotworu prostaty



Źródło: Spółka

Aktualnie istnieje ograniczona liczba komercyjnie dostępnych nowych markerów nowotworu prostaty analizowanych z krwi oraz moczu. Choć cechują się one relatywnie dobrą czułością i specyficznnością, to nie udowodniono ich znaczącego wpływu na przeżycie pacjentów, więc nie są stosowane rutynowo, a rekomendowane w określonych sytuacjach klinicznych. Prowadzone są liczne dalsze badania mające na celu poprawę wykrywalności nowotworów prostaty, a w szczególności w tzw. „szarej strefie” (PSA w zakresie 2-10 ng/ml) oraz nowotworów istotnych klinicznie (HG PC), czyli tych o Grupie Ryzyka ≥ 2 (GG ≥ 2 , czyli Gleason Score 3+4 i więcej).

Oznaczane testy wyłącznie w krwi to PHI, 4Kscore, natomiast z moczu (często z dodatkiem oznaczeń krwi) to PCA3, MPS, SelectMDx i ExoDx.

ExoDx Prostate IntelliScore Test (EPI)

Test ExoDx Prostate IntelliScore opiera się na badaniu moczu, w którym oznaczone są trzy geny egzosomalne. Wynik zaprezentowany jest w skali punktowej, a punktem odcięcia jest 15.6. Do obliczenia wyniku używane są jedynie oznaczenia genetyczne, a parametry oceniane podczas wizyty lekarskiej nie są brane pod uwagę (DRE, PSA, dynamika zmiany PSA, gęstość PSA, itd.). Grupę docelową przeprowadzonych badań stanowili mężczyźni powyżej 50. roku życia z poziomem PSA 2-10 ng/ml. Grupą porównawczą byli mężczyźni poddani typowej diagnostyce (PSA i DRE). W dwóch badaniach uczestniczyło przeszło 1 tys. mężczyzn. Stwierdzono możliwość uniknięcia nawet 26% biopsji, przy negatywnym czynniku predykcyjnym (*negative predictive value, NPV*) 89%. Łącznie obecnie przebadano ponad 5 tys. pacjentów, stwierdzając, że wynik badania miał wpływ na dalsze decyzje terapeutyczne u około 68% pacjentów. Negatywny wynik u 25% pacjentów pozwalał na uniknięcie biopsji, a dodatni zwiększał szansę na wykrycie nowotworu istotnego klinicznie o 30% (GG ≥ 2).

PCA3

Antygen raka prostaty 3 (*Prostate Cancer Antigen 3 – PCA3*) to gen prowadzący do ekspresji do niekodującego mRNA. PCA3 ulega ekspresji tylko w tkance gruczołu krokowego, a w przypadku raka prostaty dochodzi do jego znacznej nadekspresji, co powoduje, że może być wykorzystywany jako marker nowotworowy. Badanie to jest wykonywane przez pobranie próbki moczu, bezpośrednio po badaniu per rectum (DRE). Badanie DRE wykonuje się przez 3 ruchy od podstawy do szczytu na każdy płat. Pobrana próbka powinna zawierać pierwsze 20-30 ml moczu. Mocz musi być albo poddany badaniu od razu, albo przechowywany w temperaturze 2 do 8 °C. Nie wolno zamrażać

wyjściowej próbki moczu. Następnie delikatnie mieszając próbkę moczu 5 razy, pobierane jest 2,5 ml moczu do ostatecznego badania. Próbka nie może ulec kontaminacji, a tak pobrany mocz musi zostać zbadany do 5 dni. Ostateczna próbka może zostać wystana od razu do badania w temperaturze pokojowej lub może zostać zamrożona.

Wynik PCA3 jest niezależny od poziomu PSA, wielkości gruczołu krokowego i liczby uprzednich biopsji. W części badań wyniki korelują zarówno z szansą na stwierdzenie raka w biopsji, jak również rosną wraz ze wzrostem *gradingu* raka prostaty oraz jego zaawansowania ocenionego po prostatektomii radykalnej. Część badań nie wykazała powyższych zależności. Badanie ponad 12 tys. pacjentów wykazało 65% czułość metody, 82% swoistość, przy NPV 90.0%. PCA3 stał się elementem kalkulatora ryzyka ERSPC zwiększając detekcję nowotworu prostaty (z 79% na 83%).

SelectMDx

W badaniu SelectMDx mierzone są poziomy mRNA DLX1 i HOX6 w moczu po badaniu per rectum (DRE). W połączeniu z parametrami klinicznymi, tj. PSA całkowite, gęstość PSA (poziom PSA całkowitego podzielony przez objętość gruczołu krokowego, wartości powyżej 0.1-0.15ng/ml² są sugestywne dla obecności raka prostaty), wywiadem rodzinnym w kierunku raka prostaty oraz faktem wykonania biopsji w przeszłości, badanie SelectMDx cechuje się wysoką czułością i swoistością. Sugerowana liczba biopsji, którą można pominąć, by zidentyfikować jedynie pacjentów z HG PC wynosiła 53%.

**Mi-prostate score/
Myprostatescore (MPS)**

Mi-prostate score (MiPS) to test oparty na oznaczeniu PCA3 w połączeniu z TMPRSS2-ERG. PCA3 cechuje się relatywnie wysoką czułością, podczas gdy TMPRSS2-ERG cechuje się wysoką swoistością. TMPRSS2-ERG jest chimerycznym białkiem stworzonym z przezłonowej proteazy serynowej 2 „*transmembrane protease serine 2*” (TMPRSS2) i czynnika transkrypcyjnego z grupy ETS, głównie ERG – „*ETS-related gene* (ERG)”. Powyższa mutacja obserwowana jest nawet u 53% pacjentów z rakiem prostaty. Mutacje TMPRSS2-ERG mogą być związane z gorszym rokowaniem, chociaż nie zostało to jednoznacznie udowodnione. Użycie powyższego testu wraz z PCA3 i kalkulatorem ryzyka ERSPC lub PCPT daje najlepsze rezultaty. Test ten od niedawna tj. od marca 2020, jest dostępny w USA pod nazwą „MYPROSTATESCRE MPS”.

SChLAP1

Locus drugiego chromosomu związany z prostatą-1 „*second chromosome locus associated with prostate-1*” SChLAP1 jest długim, niekodującym RNA. Wpływa na rozwój raka prostaty poprzez hamowanie kompleksu białek hamujących nowotwór SWI/SNF. Podejrzewa się, że SChLAP1 jest szczególnie obecny w nowotworach o niskim zróżnicowaniu. Obecność SChLAP1 sugeruje istotnie większe ryzyko przerzutów OR2.45 (95% CI 1.7-3.53). Zważywszy na swój profil, długie, niekodujące RNA SChLAP1 mogłoby być użyte w połączeniu z PCA3 i TMPRSS2-ERG. Obecnie badania tego typu są ograniczone. SChLAP1 nie jest komercyjnie dostępny.

bPSA, proPSA, p2PSA i iPSA

PSA (*Prostate-Specific Antigen*) to swoisty antygen sterczowy oznaczany w surowicy krwi. Najczęściej oznaczany jest PSA całkowity, ewentualnie PSA całkowity i wolny. Frakcja wolnego do całkowitego może być sugestywna dla procesu złośliwego w tzw. „szarej strefie”, tj. gdy PSA jest pomiędzy 2-10ng/ml. Frakcja poniżej 10% sugeruje nowotwór, powyżej 25% sugeruje łagodny rozrost, a wyniki pomiędzy są niekonkluzywne. W celu poprawienia użyteczności badania PSA zaczęto także oznaczać inne izoformy PSA – tj. bPSA, proPSA, p2PSA i iPSA. Powyższe oznaczenia stały się podstawą do stworzenia testów PHI i 4KScore.

PHI

The *Beckman Coulter Prostate Health Index* (PHI) jest formułą matematyczną uwzględniającą 3 isoformy PSA – PSA całkowity, wolny oraz proPSA (p2PSA). W badaniu klinicznym uwzględniającym 892 mężczyzn z PSA między 2 a 10 ng/ml, przy normalnym DRE, PHI wykazał się czułością sięgającą 80-95%. Wysokie wartości PHI korelowały również z gorzej zróżnicowanymi nowotworami.

4K Score

4K Score opiera się na (i) PSA całkowitym (tPSA), (ii) PSA wolnym (fPSA), (iii) iPSA i (iv) ludzkiej kalikreinie 2. By obliczyć ostateczny wynik, parametry powyższe rozpatruje się również w kontekście danych klinicznych – wiek, DRE oraz faktu poprzednio wykonywanych biopsji. Badanie na 11 tys. pacjentów wykazało, że przy przyjętym punkcie odcięcia wynoszącym 7,5% można uniknąć 30% biopsji, nie rozpoznając jedynie 8,6% raków grupy ryzyka 2 lub 3 oraz nie pomijając żadnego raka GG 4 lub 5.

Dodatkowe markery

Celem zarówno biomarkerków, jak i mpMRI jest identyfikacja zmian istotnych klinicznie oraz zmniejszenie liczby biopsji i leczenia wykonywanych niepotrzebnie. W przypadku użycia dodatkowego markera szansa na znalezienie raka istotnego klinicznie przy zmianach w mpMRI o charakterze PIRADS 4/5 wynosi dla EPI-OR 15, 4K-OR 13, SelectMDx-OR 4. Liczba biopsji, które można pominąć zmniejsza się dla 4K Score – z 14% do 7%, EPI – z 20% do 9%, SelectMDx z 49% do 20%. Ilość pominiętych HG PC przy jednoczesnym wyniku PIRADS 4/5 to dla 4K Score – 1%, EPI- 0%, SelectMDx – 23%.

Tabela 18. Komercyjne dostępne testy diagnostyczne w kierunku nowotworu prostaty; biomarkery diagnostyczne/ prognostyczne

Biomarker, Producent	Materiał	Zasada działania	Rekomendowane zastosowanie
Biomarkery diagnostyczne			
PHI®, Beckman Coulter	Krew	Formuła matematyczna oparta na analizie stężeń całkowitego, wolnego PSA, izoformy PSA	Wczesna diagnostyka Weryfikacja (-) wyniku biopsji u pacjentów z grup ryzyka
4Kscore®, OPKO Health	Krew	Ocena stężenia 4 białek z rodziny kalikrein i korelacja z czynnikami klinicznymi (wiek i wynik badania per rectum)	Ocena ryzyka przed i po biopsji prostaty
SelectMDx®, MDx Health	Mocz	Ocena poziomu mRNA genów DLX1 i HOX6 po badaniu per rectum	Wczesna diagnostyka
ConfirmMDx®, MDx Health	Materiał z biopsji	Ocena poziomu metylacji promotorów genów APC, RASSF1, GSTP1	Weryfikacja (-) wyniku biopsji u pacjentów z grup ryzyka
PCA3, Gen-Probe	Mocz	Ocena stężenia mRNA antygeny raka prostaty 3 (PCA3) po badaniu per rectum	Weryfikacja (-) wyniku biopsji u pacjentów z grup ryzyka
MiPS, Uniwersytet Michigan	Mocz	Analiza stężeń całkowitego PSA, PCA3 po badaniu per-rectum, oraz obecności genu fuzyjnego TMPRSS2:ERG	W fazie badań, wczesna diagnostyka
ExoDx®, Exosome Diagnostics	Mocz	Ocena składu mRNA pęcherzyków cytoplazmatycznych	W fazie badań, wczesna diagnostyka
Biomarkery prognostyczne			
OncotypeDX GPS, Genomic Health	Materiał z biopsji lub materiał po RP	Ilościowy RT-PCR dla zestawu 12 genów związanych z rakiem prostaty	Identyfikacja kandydatów do AS/ leczenia radyklanego wśród wcześniej nieleczonych pacjentów z chorobą niskiego/ umiarkowanego ryzyka
Prolaris®, Myriad Genetics	Materiał z biopsji lub materiał po RP	Ilościowy RT-PCR	Identyfikacja kandydatów do AS/ leczenia radyklanego wśród wcześniej nieleczonych pacjentów z chorobą niskiego/ umiarkowanego ryzyka
ProMark®, Metamark Genetic	Materiał z biopsji lub materiał po RP	Barwienie immunofluorescencyjne na obecność 8 białek	Identyfikacja kandydatów do AS/ leczenia radyklanego wśród wcześniej nieleczonych pacjentów z chorobą niskiego/ umiarkowanego ryzyka
Decipher®, Decipher Biosciences	Materiał z biopsji lub materiał po RP	Analiza całego transkryptomu	Identyfikacja kandydatów do AS/ leczenia radyklanego wśród wcześniej nieleczonych pacjentów z chorobą niskiego/ umiarkowanego ryzyka Pacjenci po RP z podejrzeniem przerzutów, zaawansowaną chorobą i ze wzrostem stężenia PSA

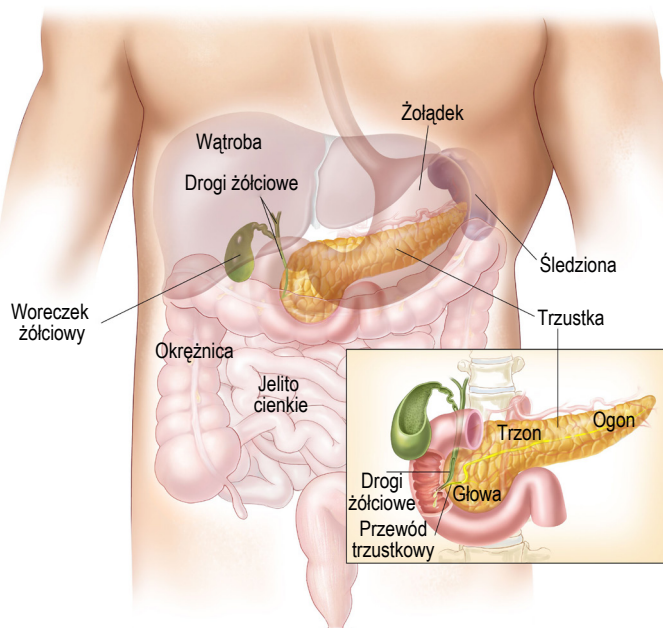
AS, aktywny nadzór (*active surveillance*); RP, radykalna prostatektomia; RT-PCR, reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją
Źródło: EAU, NCCN, Spółka

3.5. Nowotwór trzustki

Zachorowania i zgony

Aktualnie w ciągu roku na nowotwór trzustki zapada około 460 tys. osób na świecie (ok. 300 tys. w 2013 r.). Jest to 12. najbardziej popularny nowotwór. Gruczolakorak przewodowy trzustki (*pancreatic ductal adenocarcinoma* – PDAC) jest obecnie czwartym najbardziej śmiertelnym typem nowotworu i prognozuje się, że do 2030 r. zajmie trzecie miejsce. Ponad 80% pacjentów zostaje zdiagnozowanych zbyt późno, dzięki czemu przeżywalność wynosi zaledwie 5 lat.

Wykres 38. Schemat trzustki



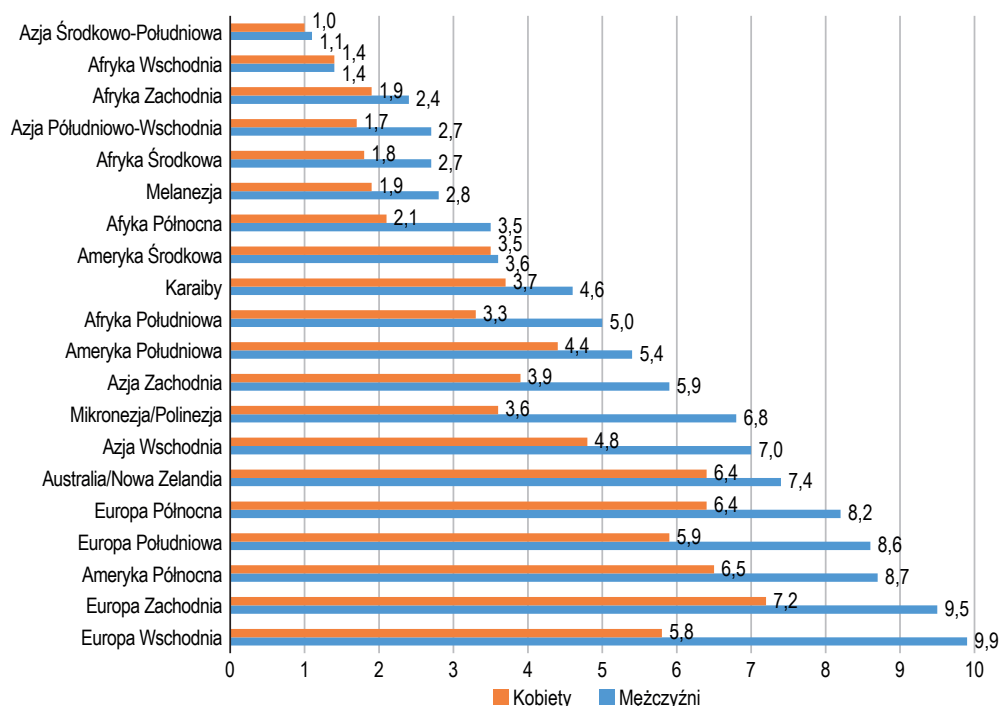
Źródło: National Cancer Institute

Według National Cancer Institute, w 2021 r. w USA zostanie zdiagnozowanych 60 430 nowych przypadków nowotworu trzustki (28 480 u kobiet i 31 950 u mężczyzn), a umrze na niego 48 220 osób (22 950 kobiet i 25 270 mężczyzn). Nowotwór trzustki jest odpowiedzialny za 3% zachorowań na nowotwory i 8% zgonów. Obecnie 5-letni okres przeżycia wynosi zaledwie 11%, rosnąc z 6% w 2000 r. i 2% w 1975 r. Zależy on od zaawansowania choroby. W przypadku zmian resekcyjnych odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 20%, ale jedynie 15% – 20% pacjentów diagnozowanych jest na takim etapie zaawansowania, że możliwa jest resekcja guza.

Zdecydowanie częściej nowotwór trzustki jest diagnozowany w krajach wysokorozwiniętych (około 7 przypadków na 100 000) niż w krajach rozwijających się (1 na 100 000 w Środkowej Afryce i Południowo-Centralnej Azji). Mężczyźni chorują częściej niż kobiety (odpowiednio 4,9 wobec 3,6 przypadków na 100 000). Ryzyko zachorowania rośnie wraz z wiekiem, najbardziej narażone są osoby powyżej 70. roku życia. Widać to także w statystykach dotyczących zgonów. Prawie 90% z nich ma miejsce w przypadku osób powyżej 55. roku życia. Relatywnie niewielka liczba zachorowań i zgonów w krajach rozwijających się może być konsekwencją mniej wiarygodnych danych dla tych krajów, jednakże często są to jedyne dostępne dane. Sytuacja ta może ulec zmianie, w miarę jak społeczeństwa krajów rozwijających się przyjmują zachodni styl życia (więcej spożywanych kalorii, mniej ruchu).

Występują znaczące różnice śmiertelności w różnych regionach na świecie. Trendy te nie są na obecną chwilę wyczerpująco opisane. Dotyczą często krajów znajdujących się w tym samym regionie np. Europie, gdzie występują znaczące różnice pomiędzy krajami Europy Zachodniej oraz Środkowej i Południowej, a nawet wśród różnych grup obywateli w obrębie jednego kraju (USA). Opisaną sytuację da się częściowo wyjaśnić poprawą jakości zbieranych danych na temat zachorowań i zgonów w ostatnim czasie np. w Środkowej, Wschodniej i Południowej Europie. Przynajmniej częściowo ma to związek z rozwojem społeczno-gospodarczym tych regionów.

Wykres 39. Zachorowania na nowotwór trzustki na świecie w podziale na regiony w 2018 (na 100 000 osób; obie płcie)



Źródło: The Global Cancer Observatory, grudzień 2020.

Późne objawy i bardzo szybki postęp choroby

Z racji braku skutecznego (i) leczenia (średnio pacjent żyje zwykle 6 miesięcy od rozpoznania nowotworu trzustki z przerzutami; nowotwór ten zwykle jest rozpoznawany w IV stadium), oraz (ii) wykrywania (badania genetyczne pokazują, że od powstania nowotworu do przerzutów w przypadku trzustki mija około 15 lat, przy czym 10 lat to powstawanie nowotworu, a kolejne 5 to formowanie zmian przerzutowych; osoby z przypadkowo rozpoznany nowotworem trzustki żyją ponad 30 miesięcy podczas gdy rozpoznanie objawowe wskazuje na ok. 20 miesięcy życia). W związku z czym szczególnego znaczenia nabiera prewencja. Nowotwór ten jest zwykle rozpoznawany w tak późnym stadium, że całkowita resekcja jest możliwa tylko u 15% – 20% pacjentów.

Ważna wczesna diagnostyka

Zatem ważna jest wczesna diagnostyka. Test przesiewowy powinien być maksymalnie czuły i swoisty, by zapewnić jak największy odsetek wykrytych przypadków na wczesnym etapie zaawansowania oraz jak najmniejszy odsetek wyników fałszywie dodatnich, które oznaczałyby olbrzymi stres oraz dalsze, kosztowne i inwazyjne badania.

Zmniejszenie kosztu badań przesiewowych można uzyskać poprzez testowanie nie całej populacji, ale grup ryzyka. Wyższe ryzyko zachorowania na nowotwór trzustki jest wśród (i) osób starszych (97% przypadków raka trzustki odnotowano po 45. roku życia), (ii) otyłych (także w młodszym wieku), (iii) palących papierosy (nawet do 10 lat po rzuceniu palenia; ok. 30% chorych z nowotworem trzustki), (iv) chorych na cukrzycę (nowo powstała cukrzyca może też być objawem nowotworu), (v) przewlekłe zapalenie trzustki (60% – 90% wynika z nadużywania alkoholu), (vi) spożywających alkohol. Niektóre badania pokazują, że infekcja *Helicobacter pylori* (4% – 25% populacji) jest głównym ryzykiem związanym z rozwojem nowotworu trzustki. Ponadto, temu nowotworowi sprzyjają mutacje genetyczne (zespół HBOC – BRCA1, BRCA2, zespół Lynch – mutacje genów naprawy DNA MLH1 i MSH2 oraz MSH6, PMS2 i EPCAM, zespół Peutza-Jeghersa – wrodzona mutacja genu STK11/ LKB1, rodzinna polipowatość gruczolakowata wywołana mutacją genu supresorowego APC, itd.). Około 5% – 10% przypadków nowotworu trzustki jest genetycznych.

W 2010 r. powstało Międzynarodowe Stowarzyszenie Badań Przesiewowych w kierunku raka trzustki (CAPS, The International Cancer of the Pancreas Screening Consortium), aby wspierać organizację badań przesiewowych w kierunku tego nowotworu na całym świecie. Stwierdzono tam, że niezbędne jest opracowanie badania przesiewowego, które pozwoli rozpoznać nowotwór trzustki w zaawansowaniu T1N0M0 i zmiany przedrakowe z obecną dysplazją dużego stopnia (IPMNs,

MCNs i PanINs). Uzgodniono też, które grupy chorych należy poddać badaniom przesiewowym: (i) krewnych pierwszego stopnia chorych na raka trzustki występującego rodzinnie, (ii) chorych z zespołem Peutza-Jeghersa, (iii) pacjentów z zespołem Lynch (HNPCC), (iv) mutacją BRCA2 i p16 przy co najmniej jednym chorym na raka trzustki krewnym pierwszego stopnia. Nie określono jednak wieku, w którym należy rozpocząć, ani zakończyć badania przesiewowe. Wskazano, że badania przesiewowe powinny opierać się na EUS i MRI (MRCP), nie na CT, ERCP, USG.

Opublikowane w Polsce rekomendacje Polskiego Klubu Trzustkowego oraz Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii zakładają (i) poddawanie od 40. roku życia chorych z dziedzicznym zapaleniem trzustki lub chorych z rodzinnie występującym rakiem trzustki (min. 2 członków rodziny) corocznym badaniom EUS i oznaczeniu CA19-9 w surowicy, (ii) brak konieczności rutynowych badań dla chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki, jednak przy analizie każdego przypadku indywidualnie.

Brak dobrych testów

Trwają badania nad stworzeniem prostego, taniego i bezinwazyjnego testu, który wykryje PDAC na wczesnym etapie, gdy jego chirurgiczna resekcja jest jeszcze możliwa. Jednak na rynku nie ma żadnego testu na raka trzustki, który mógłby być rutynowo stosowany jako test przesiewowy. Nad rozwiązaniem pracuje kilkanaście ośrodków naukowych.

Antygen CA 19-9 – brak zastosowania we wczesnej diagnostyce i badaniach przesiewowych

Antygen CA 19-9 jest jedynym biomarkerem raka trzustki oznaczanym w surowicy, aprobowanym przez FDA. Podwyższony poziom CA 19-9 występuje u 75% – 85% chorych na PDAC. Nie jest to marker swoisty, czyli jego poziom rośnie także przy innych nowotworach, np.: dróg żółciowych, wątroby, jelita grubego, przetyku, przy zapaleniu trzustki, marskości wątroby, cukrzycy czy żółtaczce.

Nie spełnia on oczekiwań jako test przesiewowy, gdyż oznaczenie ma zbyt niską czułość (70%) i specyficzność (87%). Według Steinberg W et al. 1990, średnia czułość/ swoistość tego testu to 80%/ 86%. Antygen ten jest pochodną antygenu układu Lewis, co powoduje, że ok. 3% – 7% populacji go nie wytwarza i wyniki mogą być fałszywie ujemne. We wczesnej fazie PDAC jest on zwykle prawidłowy i nieużyteczny. Wyższe wartości, ponad 500, wskazują już zwykle zaawansowany nowotwór. Według Fong ZV, Winter JM „*Biomarkers in pancreatic cancer: diagnostic, prognostic, and predictive*” wyniki badań CA 19-9 wykazały, że na 1 tys. przebadanych osób, występują 4 przypadki raka trzustki, w tym 3 nieresekcyjne w czasie rozpoznania. CA 19-9 jest ważniejszy jako czynnik prognostyczny nawrotu po resekcji. Zmniejszenie jego wartości oznacza korzystne rokowania.

Inne testy pomocne to SPAN-1, CA-50, DUPAN-2, CEA (antygen rakowo-płodowy), Hsp (białka szoku ciepłego). Potencjalnymi biomarkerami mogą być: (i) DJ-1 związany z aktywacją AKT (znaczenie w oporności na chemioterapię, rozwój guza, korelacja z inwazyjnością), (ii) plektyna-1 (różnicowanie RT od łagodnych chorób trzustki), (iii) ligand stymulujący proliferację (APRIL), (iv) przeciwciało monoklonalne anty-MUC (wczesna diagnostyka), (v) ULBP2, (vi) CEACAM, (vii) REG-4, (viii) OPN (osteopontyna), (ix) rozpuszczalny iC3b. Nadzieje są związane z kombinacjami różnych markerów, badaniami genomu, a także mRNA w surowicy, profilach metabolicznych, krążącym DNA jako biomarkerami.

Tabela 19. Przegląd podstawowych biomarkerów/ technik diagnostycznych będących w fazie eksperymentalnej diagnostyki i prognozowania przebiegu raka trzustki

Biomarker	Technika diagnostyczna/	
	Materiał badany	Potencjał
Pojedyncze mikroRNA i panele	RT-PCR/ różne (surowica, osocze, kał, tkanka, sok trzustkowy)	Diagnostyczny; stosunkowo wysoka czułość (82%) i swoistość (77%) dla raka trzustki zwłaszcza w przypadku paneli mikroRNA, jednak zastosowanie ogranicza wysoka heterogenność metody
	RT-PCR, IHS/ krew, tkanka	Prognostyczny; identyfikacja pojedynczych miRNA z wpływem na całkowite przeżycie pacjentów
Krążące komórki nowotworowe	Różne/ krew	Głównie prognostyczny; liczba krążących komórek nowotworowych jest niewielka i nie są one wykrywane u wszystkich pacjentów, co ogranicza zastosowanie płynnej biopsji
Pozakomórkowe DNA (analiza mutacji genów KRAS, CDKN2A, SMAD4, TP53 oraz stopień metylacji DNA)	Seqwencjonowanie DNA/ krew	Diagnostyczny i prognostyczny; badania w niewielkich grupach pacjentów w celu prognozy odpowiedzi na leczenie, progresji choroby; analiza metylacji DNA – potencjał do wykorzystania we wczesnej diagnostyce raka
Panele biomarkerów, np. LRG1, TTR i CA19-9	ELISA/ osocze	Diagnostyczny; test o czułości i swoistości > 90% wymagający zewnętrznej walidacji w zróżnicowanej populacji pacjentów
Panele biomarkerów, np., LYVE1, REG1A, TFF1	ELISA/ mocz	Diagnostyczny; panel wraz ze wskaźnikiem PancRISK zwalidowany w dużym badaniu retrospektywnym; potencjał do skryningu osób bezobjawowych obciążonych genetycznie i objawowych o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka trzustki

Źródło: Ding Z, Wu H, Zhang J, Huang G, Ji D. MicroRNAs as novel biomarkers for pancreatic cancer diagnosis: a meta-analysis based on 18 articles. *Tumour Biol* 2014; 35: 8837-8848

Zhao F, Wei C, Cui MY, Xia QQ, Wang SB, Zhang Y. Prognostic value of microRNAs in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 9380-9404.

Gall TMH, Belete S, Khandaria E, Frampton AE, Jiao LR. Circulating Tumor Cells and Cell-Free DNA in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2019; 189: 71-81.

Choi YJ, Yoon W, Lee A, Han Y, Byun Y, Kang JS, Kim H, Kwon W, Suh YA, Kim Y, Lee S, Namkung J, Han S, Choi Y, Heo JS, Park JO, Park JK, Kim SC, Kang CM, Lee WJ, Park T, Jang JY. Diagnostic model for pancreatic cancer using a multi-biomarker panel. *Ann Surg Treat Res* 2021; 100: 144-153.

Debernardi S, O'Brien H, Algahmdi AS, Malats N, Stewart GD, Plješa-Ercegovac M, Costello E, Greenhalf W, Saad A, Roberts R, Ney A, Pereira SP, Kocher HM, Duffy S, Blyuss O, Crnogorac-Jurcevic T. A combination of urinary biomarker panel and PancRISK score for earlier detection of pancreatic cancer: A case-control study. *PLoS Med* 2020; 17: e1003489

Badanie moczu w kierunku nowotworu trzustki

Profesor Tatjana Crnogorac-Jurcevic z Queen Mary's University w Londynie, współautorka „*Molecular Diagnostics Development of PancRISK, a urine biomarker-based risk score for stratified screening of pancreatic cancer patients*” od ponad 10 lat prowadzi badania moczu w kierunku opracowania testu wykrywającego raka trzustki. Szacuje się, że test ten może zwiększyć wskaźniki przeżywalności z powodu nowotworu trzustki z 5% do 60% (ponad 85% pacjentów rozpoznaje raka trzustki, gdy jest już za późno na operację). Byłby to pierwszy na świecie test moczu wykrywający wczesne stadium raka trzustki, jeśli zostanie pomyślnie wdrożony. Biomarkery (LYVE1, REG1B, TFF1) są testowane w badaniu klinicznym UroPanc o wartości 1,6 miliona funtów na 3 500 osobach. Ma ono trwać od stycznia 2020 r. do stycznia 2024 r. Badania są finansowane przez organizację charytatywną zajmującą się badaniami medycznymi Pancreatic Cancer Research Fund (PCRF).

Wykrywanie lotnych związków organicznych

Według „Ramesh et al. (2018), *Noninvasive Diagnosis of Pancreatic Cancer Through Detection of Volatile Organic Compounds in Urine*” możliwa jest bezinwazyjna diagnostyka raka trzustki poprzez wykrywanie lotnych związków organicznych w moczu (*Volatile Organic Compounds*, VOC). Jest to nowatorskie podejście, które wykorzystuje zapachy wydobywające się z moczu, oddechu i kału i przypomina psie „wąchanie”. Te związki organiczne są produktami metabolizmu i/lub następstwem dysbiozy bakteryjnej wywołanej stanem chorobowym. Zaobserwowane wzorce VOC tworzą charakterystyczną sygnaturę, którą można wykryć.

VOC wykrywane w moczu są analizowane przy użyciu urządzenia firmy Owlstone, które wykorzystuje technologię spektrometrii ruchliwości jonów (*ion mobility spectrometry*, IMS). Próbkę są początkowo zamrażane do temperatury -80 st. C, a następnie podgrzewane do 40 st. C. Powietrze z próbką jest wychwytywane i analizowane. Analiza jednej próbki (5 ml) trwa łącznie pięć minut. Próbkę zawierającą nowotwory zostały wykryte z wrażliwością na poziomie 91% i specyficznością na poziomie 83%. Mocz wydaje się być zatem użytecznym płynem biologicznym do wykrywania nowotworu trzustki we wczesnym stadium choroby. Ponadto metodą tą można odróżnić stopień zaawansowania PDAC.

3.6. Wartość rynku onkologicznego/ diagnostycznego

8% CAGR dla rynku onkologicznego

Wartość światowego rynku farmaceutycznego rokrocznie rośnie. Wydaje się, że wyjątkiem może być ubiegły rok, kiedy według Statista spadła ona z 1,32 bln US\$ w 2019 r. do 1,27 bln US\$, a ma wzrosnąć 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 leki onkologiczne, których wartość jest szacowana przez Statista na 99,5 mld US\$ w 2020 r. Allied Market Research szacuje na 7,6% średnioroczną dynamikę wzrostu tego rynku w latach 2017 – 2025.

Rynek IVD – 96 mld US\$ do 2025

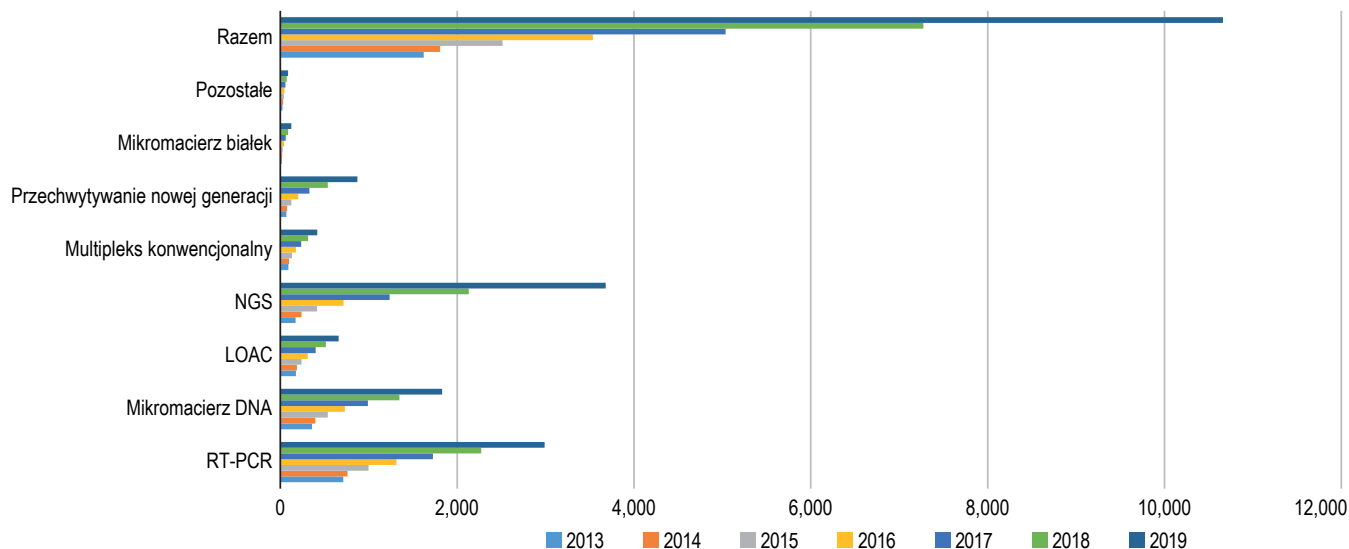
Zgodnie z szacunkami Marketsandmarkets, światowy rynek IVD wyniósł 84,5 mld US\$ w 2020 r. i wzrośnie do 96,0 mld US\$ w 2025 r., z CAGR wynoszącym 2,6%. Według Kalorama Information, wartość rynku IVD to 83,0 mld US\$ w 2020 r. Duży wpływ na ten rynek ma pandemia Covid-19. W dłuższym horyzoncie wzrost ten będzie stymulowany starzeniem się społeczeństw. Branża diagnostyczna sporo inwestuje w porównaniu z innymi branżami. W 2018 r. Roche wydał 1,4 mld US\$, bioMérieux 326 mln US\$, a Sysmex 158 mln US\$.

Rynek biomarkerów nowotworowych – 26,6 mld US\$ do 2027

Zgodnie z szacunkami MarketStudyReport, światowy rynek biomarkerów nowotworowych wyniósł 10,9 mld US\$ w 2019 r. Według prognozy, wartość rynku w najbliższych latach będzie rosła w tempie 11,8% rocznie i osiągnie 26,6 mld US\$ w roku 2027 r. Według Verified Market Research, światowy rynek płynnych biopsji wyniósł 1,1 mld US\$ w 2019 r. i ma wzrosnąć do 5,0 mld w 2027 r., z 2019 – 2027 CAGR wynoszącym 23,1%. Według ReportLinker, wartość tego rynku osiągnie prawie 8,2 miliarda US\$ do 2027 r.

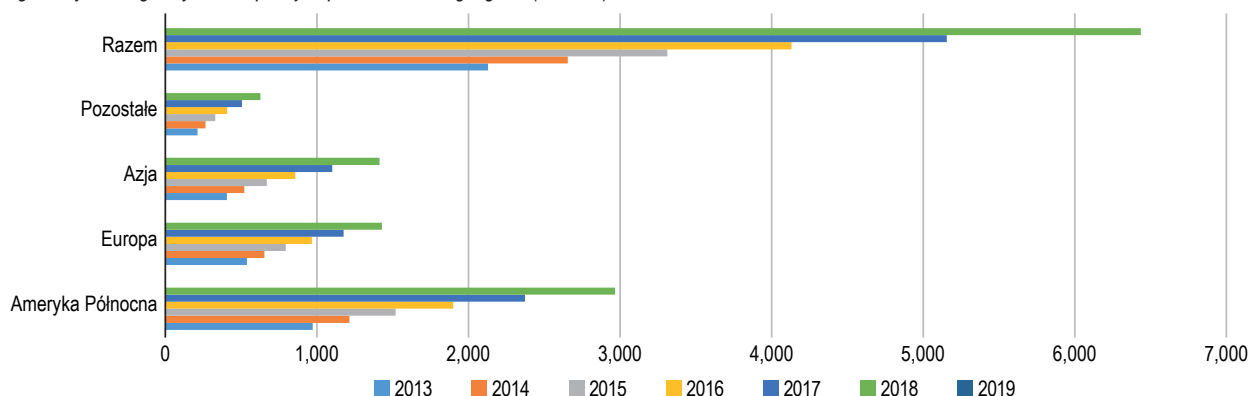
Wzrost ten będzie napędzany rosnącą liczbą zachorowań na raka, zwiększoną świadomością pacjentów w zakresie terapii onkologicznych oraz szybkim wzrostem rządowego i prywatnego finansowania rozwoju biomarkerów nowotworowych. Grand View Research zwraca też uwagę na wzrost liczby zatwierdzanych biomarkerów nowotworowych przez organy regulacyjne.

Wykres 40. Wielkość rynku globalnej diagnostyki onkologicznej według platformy technologicznej (mln US\$)



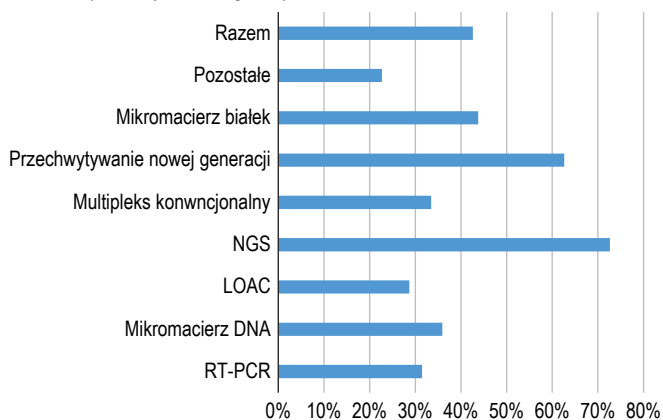
Źródło: Ju Hwan Seo, Joon Woo Lee and Daemyeong Cho, The market trend analysis and prospects of cancer molecular diagnostics kits

Wykres 41. Prognoza rynku diagnostyki raka opartej na platformie według regionu (mln US\$)



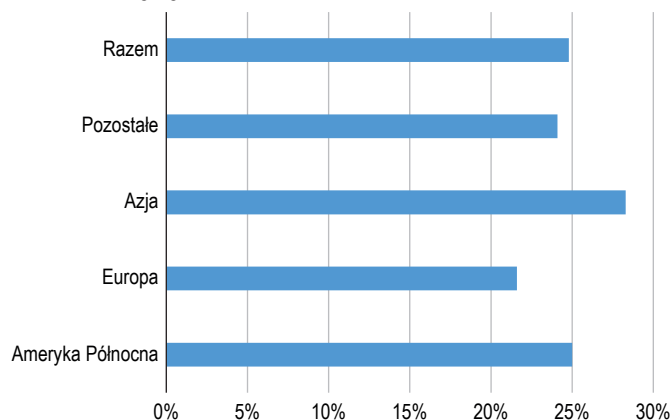
Źródło: Ju Hwan Seo, Joon Woo Lee and Daemyeong Cho; The market trend analysis and prospects of cancer molecular diagnostics kits

Wykres 42. 2013 – 2019 CAGR rynku globalnej diagnostyki onkologicznej według platformy technologicznej



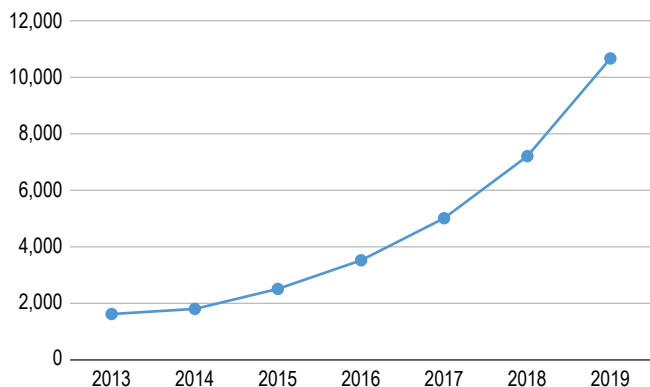
Źródło: Ju Hwan Seo, Joon Woo Lee and Daemyeong Cho; The market trend analysis and prospects of cancer molecular diagnostics kits

Wykres 43. 2013 – 2019 CAGR rynku diagnostyki onkologicznej opartej na platformie według regionu



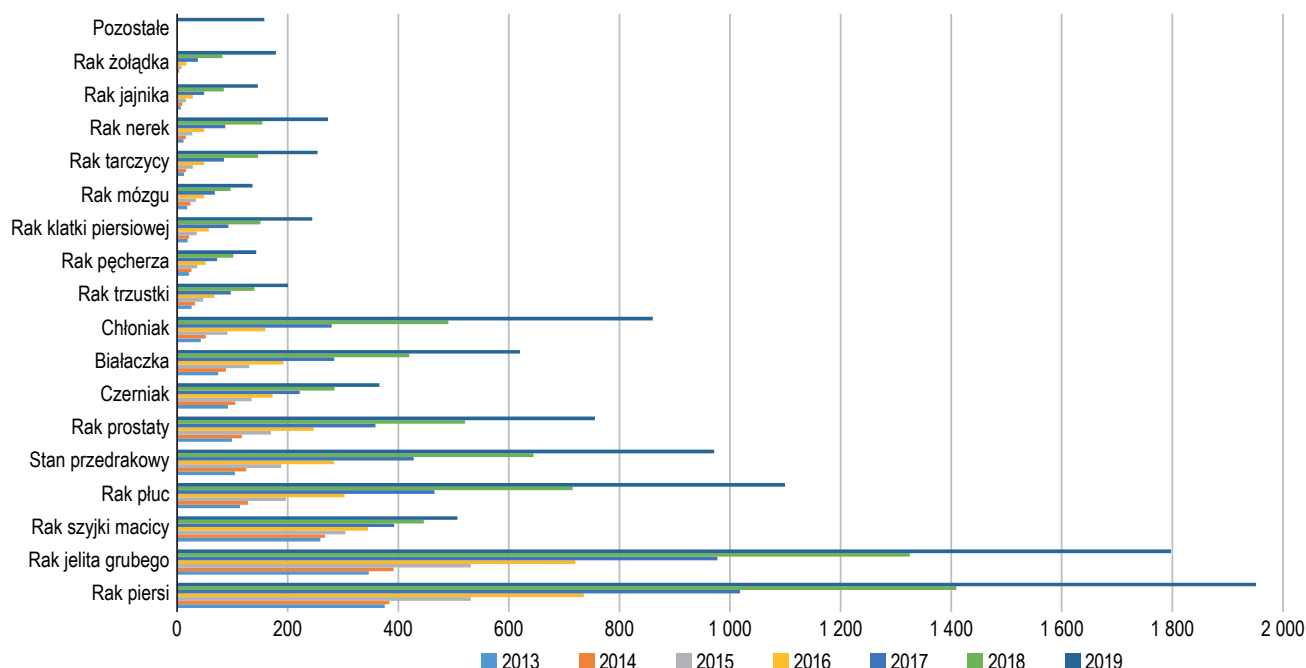
Źródło: Ju Hwan Seo, Joon Woo Lee and Daemyeong Cho; The market trend analysis and prospects of cancer molecular diagnostics kits

Wykres 44. Całkowita wielkość rynku globalnej diagnostyki molekularnej onkologicznej (mln US\$)



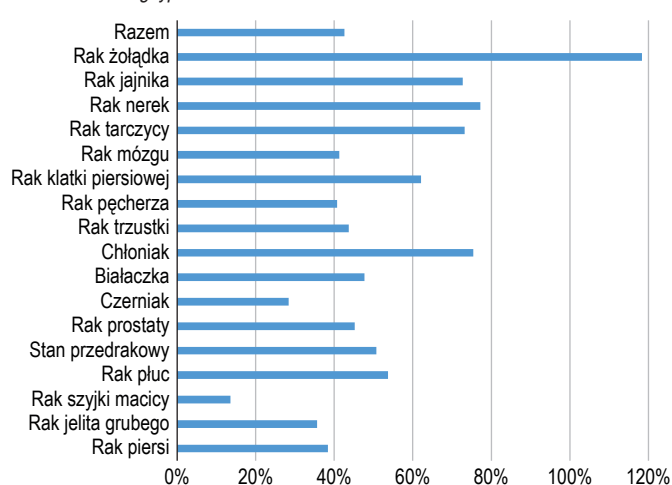
Źródło: Ju Hwan Seo, Joon Woo Lee and Daemyeong Cho; The market trend analysis and prospects of cancer molecular diagnostics kits

Wykres 45. Wielkość rynku globalnej diagnostyki molekularnej onkologicznej według typu nowotworu (mln US\$)



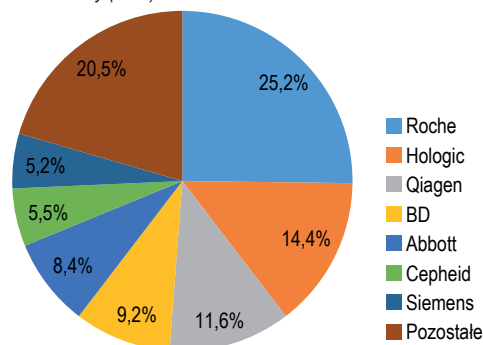
Źródło: Ju Hwan Seo, Joon Woo Lee and Daemyeong Cho, The market trend analysis and prospects of cancer molecular diagnostics kits

Wykres 46. 2013 – 2019 CAGR rynku globalnej diagnostyki molekularnej onkologicznej według typu nowotworu



Źródło: Ju Hwan Seo, Joon Woo Lee and Daemyeong Cho, The market trend analysis and prospects of cancer molecular diagnostics kits

Wykres 47. Udziały w globalnym rynku urządzeń do diagnostyki molekularnej według firmy (2018)



Źródło: Ju Hwan Seo, Joon Woo Lee and Daemyeong Cho, The market trend analysis and prospects of cancer molecular diagnostics kits

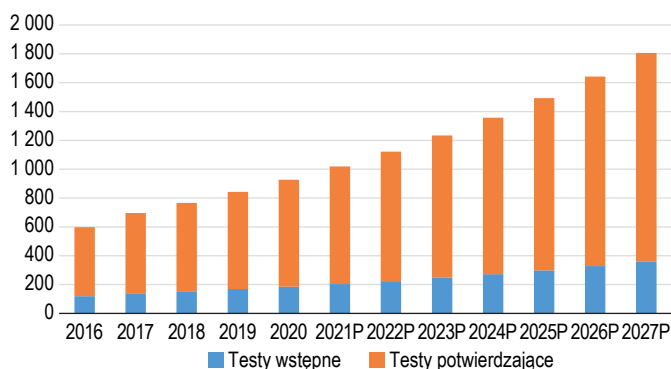
10% CAGR dla rynku nowotworu prostaty

Według Marketdataforecast, wartość światowego rynku związanego z nowotworami prostaty (diagnostyka, chirurgia, chemio i radioterapia) wyniosła 57,6 mld US\$ w 2020 r. i urośnie do 90,6 mld US\$ w 2025 r., z CAGR wynoszącym 9,5% w latach 2020 – 2025. Alliedmarketreserach szacuje wartość światowego rynku terapii nowotworów prostaty na 6,9 mld US\$ w 2018 r. i 9,9 mld US\$ w 2026P r., z CAGR wynoszącym 4,6% w latach 2019 – 2026.

13% CAGR dla rynku diagnostyki w kierunku nowotworu prostaty

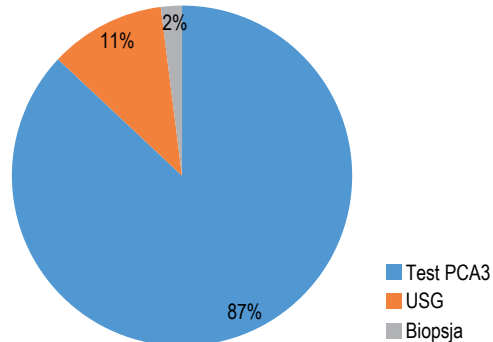
Według Grandviewresearch, wartość światowego rynku diagnostyki w kierunku nowotworów prostaty wyniosła 3,3 mld US\$ w 2019 r. i urośnie do 7,7 mld US\$ w 2027 r., z CAGR wynoszącym 13,2% w latach 2020 – 2027. BioMed Central szacuje wartość światowego rynku diagnostyki molekularnej w nowotworze prostaty na 755,8 mln US\$ w 2019 r., po wzroście z 2013 – 2019 CAGR wynoszącym 45,2%.

Wykres 48. USA; Rynek diagnostyki w kierunku nowotworu prostaty (mln US\$)



Źródło: Grandviewresearch, DM BOŚ SA

Wykres 49. Nowotwór prostaty; struktura badań potwierdzających



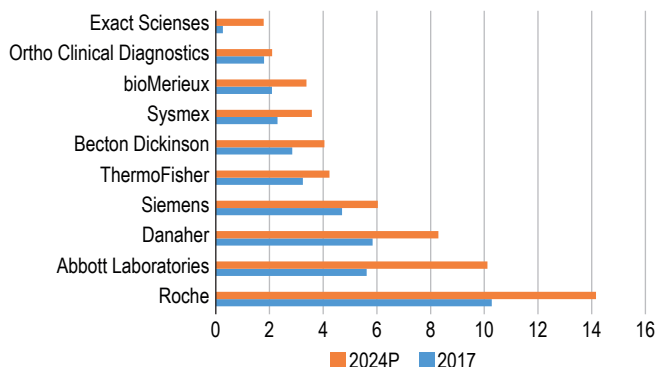
Źródło: Grandviewresearch, DM BOŚ SA

Gracze na rynku związanym z nowotworem prostaty

Niektórzy z głównych graczy na rynku związanym z nowotworem prostaty to MDx Health, Myriad Genetics, Abbott Laboratories, F. Hoffman-La Roche, Siemens Healthineers, OPKO Health, Genomic Health. Inicjatywy strategiczne, takie jak fuzje i przejęcia, rozwój zaawansowanych technologicznie urządzeń oraz rosnąca liczba wprowadzanych na rynek produktów, spowodują, że będą wprowadzane na rynek produkty do diagnostyki nowotworu prostaty, co z kolei pozytywnie wpłynie na jego wartość.

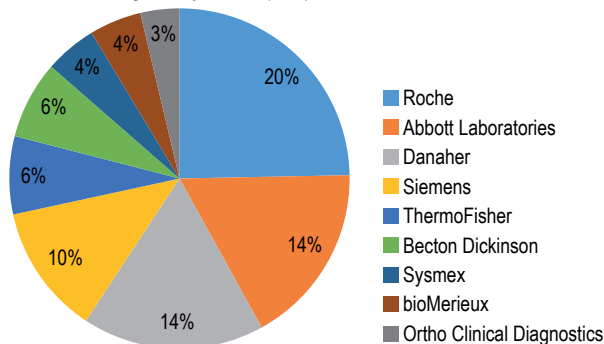
Na przykład w 2017 r. Roche wprowadził na rynek nowy biomarker raka, królicze monoklonalne pierwszorzędowe przeciwciało anti-p504 (SP116) do diagnostyki choroby. Biomarker służy do wykrywania racemazy α -metyloacylo-CoA w skrawkach tkanek umożliwiając łatwą identyfikację próbek różniących się morfologicznie, takich jak nowotworowe, łagodne i nietypowe, na jednym szkiełku. W czerwcu 2018 r. MDxHealth ogłosiło zawarcie umowy z Philipsem dotyczącej praw do produkcji i komercjalizacji prognostycznego biomarkera fosfodiesterazy-4D7 firmy Philips jako testu prognostycznego do diagnozy. Umowa miała na celu wsparcie MDxHealth w przygotowaniach do komercyjnego uruchomienia testu InformMDx. W lutym 2018 r. Genomic Health wprowadził na rynek amerykański test biopsji płynnej Oncotype DX AR-V7 Nucleus Detect. W październiku 2019 r. Cleveland Diagnostics otrzymał desygnację priorytetową na rozwój IsoPSA Assay, innowacyjnego nieinwazyjnego testu z krwi. Tylko w lipcu 2019 r. Gregor Diagnostic zainwestował 9 mln US\$ w rozwój przesiewowego domowego testu. Inne wstępne testy obejmują DRE (Digital Rectal Exam) i biomarkery.

Wykres 50. Globalni gracze rynku IVD (2017; 2024P) (mld US\$)



Źródło: Statista

Wykres 51. Globalni gracze rynku IVD (2017)



Źródło: <https://investmentbank.com/diagnostics/#exec>

Brak badań przesiewowych w kierunku nowotworu trzustki

Według Marketdataforecast, wartość światowego rynku terapii nowotworów trzustki wyniosła 2,4 mld US\$ w 2020 r. i wzrośnie do 3,5 mld US\$ w 2025 r., z CAGR wynoszącym 7,5% w latach 2020 – 2025. The Business Research Company podaje wartość światowego rynku leków na nowotwory trzustki na 0,6 mld US\$ w 2020 r. i 0,7 mld US\$ w 2025P r., z CAGR wynoszącym 3,9% w latach 2020 – 2025. Według BioMed Central, wartość światowego rynku diagnostyki molekularnej w nowotworze trzustki wyniosła 200,6 mln US\$ w 2019 r., po wzroście z 2013 – 2019 CAGR wynoszącym 43,7%.

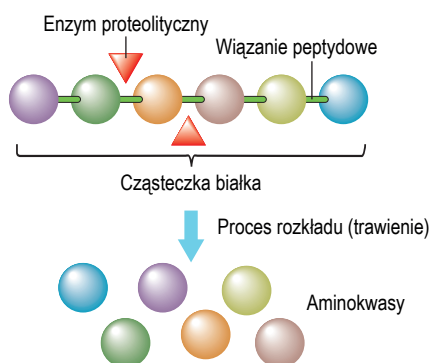
Nie ma jednego testu diagnostycznego, który mógłby stwierdzić nowotwór trzustki. Ostateczna diagnoza wymaga serii skanów obrazowych, badań krwi i biopsji, jednak są one zwykle wykonywane tylko wtedy, gdy występują objawy.

3.7. Proteazy

Proteazy i antyproteazy

Proteazy to enzymy, które katalizują (przyspieszają) proteolizę, czyli rozpad białek na mniejsze polipeptydy lub pojedyncze aminokwasy. Dzieje się to przez rozszczepianie wiązań peptydowych w białkach poprzez hydrolizę (woda rozrywa te wiązania). Proteazy biorą udział w wielu ważnych funkcjach biologicznych, takich jak trawienie spożytych białek, katabolizm białek (rozpad starych białek), sygnalizacja komórkowa (proces komunikacji między komórkami). Natomiast antyproteazami (inhibitorami proteazy) są substancje, które hamują aktywność proteaz.

Wykres 52. Proteazy; schemat

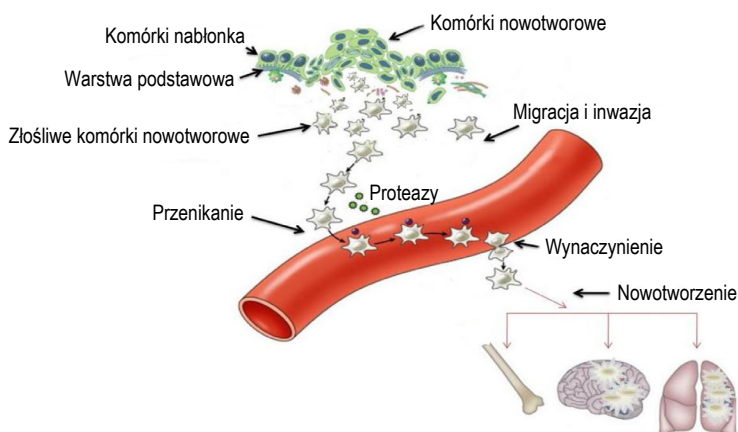


Źródło: <https://www.muscle-zone.pl/>

Brak balansu przyczyną wielu nowotworów

Brak odpowiedniego balansu między proteazami i antyproteazami prowadzi do wielu chorób, w tym nowotworowych. Wiele badań (Rakashanda; *Role of proteases in cancer: A review*) pokazuje, że proteazy odgrywają ważną rolę podczas progresji i rozwoju nowotworu – zarówno w początkowej fazie, jak i podczas przerzutów. Zauważono dodatnią korelację między złośliwością nowotworu i wydzielaniem się różnych rodzajów proteaz. Co ciekawe, proteazy nie zawsze są wydzielane bezpośrednio przez komórki nowotworowe. W wielu przypadkach komórki nowotworowe wywołują ekspresję enzymów proteolitycznych w sąsiednich zdrowych komórkach i przejmują ich aktywność, by stymulować ekspansję guza.

Wykres 53. Model rozprzestrzeniania się i kolonizacji komórek nowotworowych



Źródło: Syed Rakashanda, Farukh Rana, Shaista Rafiq, Akbar Masood and Shajrul Amin; *Role of proteases in cancer: A review*

Wpływ proteaz na rozwój nowotworu

Według Mayo Clinic Research, „*Overview – Proteases in Cancer Laboratory*”, kluczowym etapem w rozwoju nowotworu jest ekspansja na otaczające tkanki, czyli proces, który może doprowadzić do odległych przerzutów. Nowotwór w tym celu zwiększa aktywność enzymów, które degradują białka łączące ze sobą komórki rakowe, a także elementy strukturalne macierzy zewnątrzkomórkowej. W zdrowych tkankach aktywność proteolityczna jest modulowana przez endogenne inhibitory, które wiążą się z proteazami i je dezaktywują. W nowotworach złośliwych natomiast ta delikatna równowaga między produkcją, aktywacją i hamowaniem proteaz jest często zaburzona, co prowadzi do inwazji i rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych.

Na wszystkich etapach rozwoju nowotworu, czyli inicjacji – rozwoju – przerzutu – inwazji innych organów, obecne są wszystkie klasy proteaz – serynowe, cysteinowe, aspartylowe, treoninowe i macierz metaloproteinazy. Aktywność zestawu peptydów (proteaz) zaangażowanych w rozwój nowotworu jest łącznie określana jako „degredom” nowotworu. Dawniej uważano, że przerzuty i inwazja następują po odpowiednim rozwinięciu się nowotworu. Obecnie jednak uważa się, że te zjawiska mogą pojawiać się już na wczesnej fazie rozwoju nowotworu. Co więcej, inne procesy zachodzące na różnych etapach progresji raka są bezpośrednio zależne od proteaz, m.in. proliferacja komórek, apoptoza, zaangażowanie białych krwinek, angiogeneza i indukcja odporności wielolekowej (Rakashanda; *Role of proteases in cancer: A review*).

Proteazy serynowe

Jednym z rodzajów proteaz są proteazy serynowe. Mają one ścisły związek ze wzrostem i różnicowaniem komórek. Często występują jako zymogeny (prekursory enzymów) i są aktywowane przez specyficzną, ograniczoną proteolizę, która z kolei reguluje aktywność enzymów. Istnieją one również jako fizjologiczne inhibitory wewnątrz komórek, które regulują ich działanie. Normalna regulacja aktywności proteazy serynowej jest niezbędna dla fizjologicznej aktywności komórki, a nieprawidłowa regulacja tej aktywności proteazy może prowadzić do stanów patologicznych. Zostało szeroko udokumentowane, że działalność aktywatorów plazminogenu typu urokinazowego, jednego z rodzajów proteaz serynowych, jest związana z inwazją i przerzutami nowotworów. Są one blisko powiązane też ze złośliwym fenotypem guzów. W zdrowych komórkach ta proteaza jest regulowana przez inhibitor aktywatora czynnika wzrostu hepatocytów-1 (HAI-1). Zauważono, że podczas progresji raka prostaty dochodzi do ekspresji matriptazy i utraty HAI-1, co może odgrywać kluczową rolę. Sugerowano, że stosunek tych dwóch genów może służyć jako obiecujący biomarker progresji raka prostaty i potencjalny marker do ustalania skuteczności interwencji terapeutycznych i chemioterapeutycznych.

Proteazy cysteinowe

Proteazy cysteinowe są grupą proteaz zawierającą w centrum aktywnym grupę tiolową cysteiny. Mogą być zlokalizowane w lizosomach lub w cytozolu i są wydzielane w niektórych typach komórek w warunkach patologicznych. Proteazy cysteinowe pośredniczą w wielu ogólnych funkcjach, takich jak wewnątrzkomórkowy katabolizm białek i wyspecjalizowanych funkcjach, jak selektywna aktywacja cząsteczek sygnałowych lub zewnątrzkomórkowa degradacja białek (resorpcja kości, funkcja makrofagów). Wielokrotnie odnotowywano korelację między aktywnością lizosomalnych proteaz cysteinowych a progresją nowotworu. Działalność katepsyn, jednego z rodzajów proteaz cysteinowych, jest regulowana równowagą między ich endogennymi inhibitorami a aktywacją ich nieaktywnych form. Katepsyny działają zarówno wewnątrz-, jak i zewnątrzkomórkowo, co odróżnia je od większości innych proteaz. Działanie zewnątrzkomórkowe katepsyn umożliwia komórkom rakowym atakowanie sąsiadujących tkanek, krwi oraz naczyń limfatycznych. Dzięki temu, katepsyny mogą się stać dobrym celem przyszłych terapii przeciwnowotworowych. Katepsyny mogą być regulowane za pomocą endogennego inhibitora proteazy cysteinowej, zwanego cystatyną, obecnego w zdrowych tkankach i komórkach.

Proteazy aspartylowe

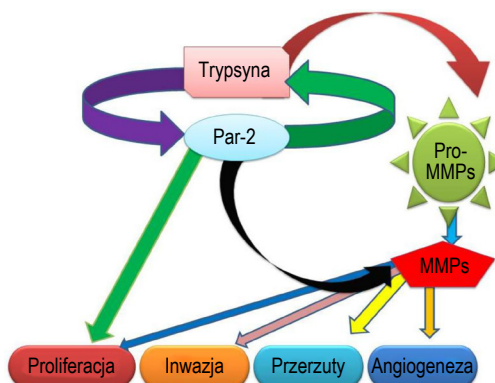
Proteazy aspartylowe tworzą grupę enzymów, które składają się z dwóch płatów oddzielonych szczeliną, zawierających miejsce katalityczne zbudowane z dwóch reszt aspartylowych. Katepsyna-D jest endoproteazą aspartylową, która jest wszechobecna w lizosomach. Główną funkcją Katepsyny-D jest degradacja białek w lizosomach przy kwaśnym pH. Wykazano jednak, że może ona również aktywować prekursor biologicznych czynników białek w przedziałach prelizosomalnych wyspecjalizowanych komórek. Katepsyna D jest używana jako marker złego rokowania w raku piersi, jest wydzielana w zbyt dużych ilościach przez ludzkie komórki nabłonkowe raka piersi. Stymuluje ona proliferację (nadmierny rozrost) komórek rakowych, wzrost fibroblastów, angiogenezę i przerzuty. Prokatepsyna D (pCD), wydzielana z komórek nowotworowych, może działać jako mitogen (substancja powodująca podział komórki) zarówno na komórki rakowe, jak

i komórki zrębowe, stymulując w ten sposób ich właściwości inwazyjne i przerzutowe. Liczne badania wykazały, że poziom pCD stanowi niezależny czynnik prognostyczny w różnych rodzajach raka i dlatego jest uważany za potencjalny cel terapii nowotworowych. Badania wykazały również, że zahamowanie wydzielania pCD z komórek nowotworowych może hamować wzrost komórek rakowych *in vitro* i *in vivo*, co sugeruje możliwość zastosowania supresji pCD w praktyce klinicznej.

Proteazy treoninowe

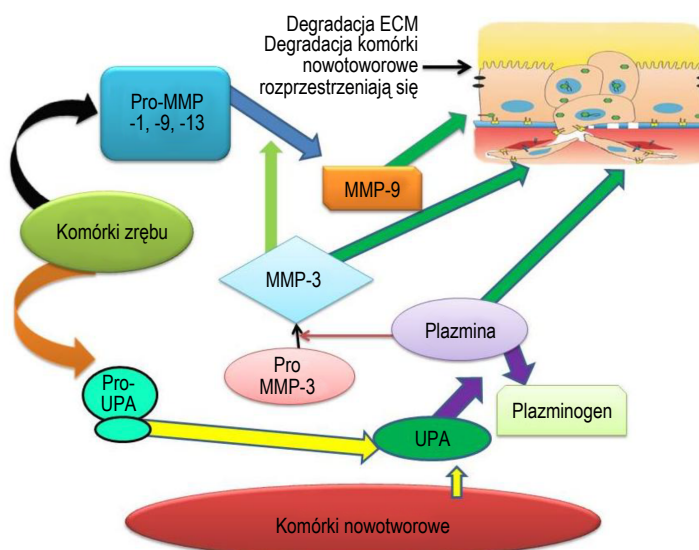
Proteazy treoninowe mają za zadanie eliminację białek komórkowych poprzez złożoną modyfikację zwaną poliubikwitynizacją. Jest to proces dodawania szeregu cząsteczek ubikwityny do innego białka w celu degradacji. Treonina 26S jest odpowiedzialna m.in. za przetwarzanie i degradację krótko i niektórych długo żyjących niezbędnych do regulacji różnych funkcji komórkowych. Jako że nieprawidłowa proteoliza tej treoniny zdaje się być związana z patofizjologią niektórych nowotworów, zasugerowano, że farmakologiczne hamowanie funkcji 26S może okazać się przydatne jako nowa klasa leków przeciwnowotworowych. Zahamowanie działania tej treoniny prowadzi do akumulacji białek w komórkach nowotworowych, ale nie w zdrowych tkankach. Bortezomib był pierwszym inhibitorem proteaz treoninowych zatwierdzonym przez FDA do leczenia nowo zdiagnozowanego szpiczaka mnogiego oraz nawracającego/opornego na leczenie szpiczaka mnogiego i chłoniaka z komórek płaszczka. Mimo że mechanizmy działania tego leku nie są w pełni wyjaśnione, wiadomo, że wywołuje on wiele procesów, które skutkują zaprogramowaną śmiercią komórek złośliwych.

Wykres 54. Matryca MMPs



Źródło: Syed Rakashanda, Farukh Rana, Shaista Rafiq, Akbar Masood and Shajrul Amin; Role of proteases in cancer: A review

Wykres 55. Rola MMP w degradacji, inwazji, złośliwieniu komórek nowotworowych



Źródło: Syed Rakashanda, Farukh Rana, Shaista Rafiq, Akbar Masood and Shajrul Amin; Role of proteases in cancer: A review

Metaloproteiny macierzy

Metaloproteiny macierzy (MMP) to rodzina wysoce homologicznych endopeptydaz Zn^{2+} , które wspólnie rozszczepiają większość, jeśli nie wszystkie, składniki macierzy zewnątrzkomórkowej. Poziomy aktywności proteaz i MMP są ściśle kontrolowane, jednak w przypadku chorób zwiększa się poziom ekspresji indywidualnej proteazy, jak również liczba różnych proteaz ulegających ekspresji. Ekspresja MMP jest podwyższona w wielu typach guzów, a wzrost ten jest skorelowany ze zmniejszoną przeżywalnością. Po zaobserwowaniu nadaktywności, MMPs mogą być hamowane przez ogólne inhibitory proteazy, takie jak $\alpha 2$ -makroglobulina lub przez jeden z grupy specyficznych inhibitorów znanych jako tkankowy inhibitor metaloproteaz (TIMPS). Potencjalne zastosowanie TIMP-ów do blokowania aktywności MMP w raku zostało poparte kilkoma badaniami wykazującymi ich zdolność do hamowania wzrostu nowotworu w modelach myszy transgenicznych. Jednak możliwość zastosowania TIMP-ów w terapii onkologicznej wiąże się z trudnościami technicznymi, ponieważ trzeba stworzyć syntetyczne MMPI, które wybiórczo celują w określone MMP. Batimastat (BB-94) był pierwszym MMPI podanym człowiekowi, jednak nie wywołał pożądaných reakcji. Został następnie zastąpiony Marimastatem, który wykazał skuteczność w leczeniu raka trzustki i polepszył rokowania pacjentów z glejakiem wielopostaciowym i zaawansowanym rakiem żołądka. Pomimo początkowych problemów z MMPI, obiecujące wyniki uzyskane z Marimastatem w zakresie metaloproteaz macierzy w raku są dowodem klinicznej wartości tych związków w przyszłym leczeniu raka (Rakashanda et al. (2012); *Role of proteases in cancer: A review*).

Ekspansja nowotworu

Zwiększona ekspresja, aktywność oraz zmiany lokalizacji proteaz są związane z progresją nowotworu. Proteazy stały się ważnym celem w projektowaniu leków na raka, a badania w tym obszarze stają się coraz intensywniejsze. Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że inhibitory proteaz potrafią ograniczyć przerzuty i inwazje komórek rakowych. Inhibitory proteazy mogą wpływać na inwazję nowotworu w sposób pośredni lub bezpośredni. Bezpośredni, z powodu hamowania proteolizy macierzy zewnątrzkomórkowej lub pośredni, z powodu zahamowania aktywacji kaskady proteolitycznej (Koblinski J., Ahram M., Sloane B.F. (2000); *Unraveling the role of proteases in cancer*).

Inhibitory proteaz

Wiele form nowotworów wykazuje zwiększoną aktywność specyficznych proteaz i zmniejszoną aktywność przeciwnych endogennych inhibitorów. Identyfikacja tych zmienionych interakcji jest kluczem do skutecznej interwencji terapeutycznej. Badając interakcje między tymi enzymami i ich endogennymi inhibitorami, naukowcy mają nadzieję zaprojektować lepsze środki do blokowania inwazji i przerzutów raka, które będzie można zastosować w leczeniu m.in. raka piersi, trzustki, prostaty czy płuc (Mayo Clinic Research; *Overview – Proteases in Cancer Laboratory*).

4. Historia, akcjonariat, emisja akcji

- ▲ Urteste zajmuje się pracami badawczo-rozwojowymi w obszarze zastosowania aktywności enzymów proteolitycznych do wykrywania chorób nowotworowych (wczesna diagnostyka) oraz opracowywaniem paneli diagnostycznych.
- ▲ Akcjonariuszami Spółki są Prof. dr hab. Adam Lesner – Przewodniczący Rady Naukowej, autorytet w zakresie badań nad enzymami proteolitycznymi i chemią peptydów, Dr Natalia Gruba – Członkini Rady Naukowej, chemik, doktor UG, opracowująca metody diagnostyczne wykorzystujące aktywności proteaz, Grzegorz Stefański – Prezes Zarządu, Tomasz Kostuch – Członek Zarządu, Dyrektor Finansowy.
- ▲ Przychody z emisji akcji są potrzebne Spółce na (i) zakup urządzeń, dostosowanie i utrzymanie laboratorium, (ii) kolekcjonowanie próbek moczu, (iii) uzyskanie ochrony patentowej, (iv) wdrożenie systemu zapewnienia jakości, (v) opracowanie szczegółowej strategii regulacyjnej i koncepcji badań klinicznych pod kątem rejestracji wyrobów IVD w UE i USA, (vi) pozostałe koszty rodzajowe.
- ▲ Spółka będzie potrzebowała kolejnych rund finansowania.

Wczesny etap prac

Spółka została zawiązana 24 kwietnia 2019 r. w formie spółki z o.o. i zmieniła status na spółkę akcyjną 2 marca 2021 r. Urteste zajmuje się realizowaniem prac badawczo-rozwojowych w obszarze zastosowania aktywności enzymów proteolitycznych do wykrywania chorób nowotworowych (wczesna diagnostyka) oraz opracowywaniem testów diagnostycznych. Prace badawczo-rozwojowe są na wczesnym etapie. Aktualnie Spółka prowadzi badania laboratoryjne z wykorzystaniem próbek klinicznych, co stanowi etap poprzedzający kliniczne badania pilotażowe oraz dalszy etap właściwych badań klinicznych poprzedzających rejestrację wyrobu medycznego, który Spółka zamierza zrealizować we współpracy z zagranicznym partnerem. Badania prowadzone przez Spółkę wykazują skuteczność jej technologii, co wraz z zapotrzebowaniem na tego typu produkty daje szansę na znalezienie partnera. Jednak z uwagi na charakter prac trudno jest określić precyzyjnie moment komercjalizacji.

Akcjonariat Spółki

W listopadzie 2019 r. miało miejsce 1. podwyższenie kapitału zakładowego Urteste, z 10 000 zł do 11 250 zł i objęcie udziałów przez Twiti Investments.

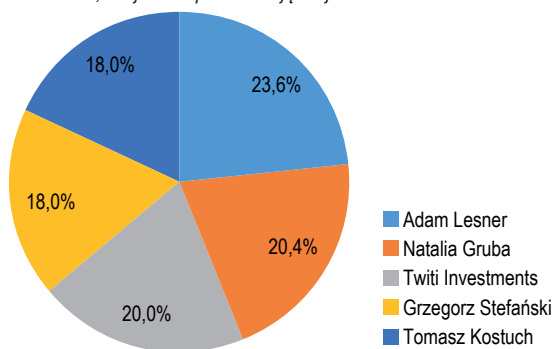
W lutym 2020 r. miało miejsce 2. podwyższenie kapitału zakładowego Urteste, z 11 250 zł do 12 000 zł i zwiększenie udziałów przez Twiti Investments.

W styczniu 2021 r. miało miejsce 3. podwyższenie kapitału zakładowego Urteste, z 12 000 zł do 12 200 zł i kolejne zwiększenie zaangażowania Twiti Investments. Jednocześnie Twiti Investments sprzedało udziały Panu Grzegorzowi Stefańskiemu i Tomaszowi Kostuchowi.

W maju 2021 r. miało miejsce podwyższenie kapitału Spółki z kwoty 100 000 zł do 102 459 zł w drodze emisji akcji serii B, które zostały objęte przez Twiti Investments po łącznej cenie emisyjnej wynoszącej 2,25 mln zł.

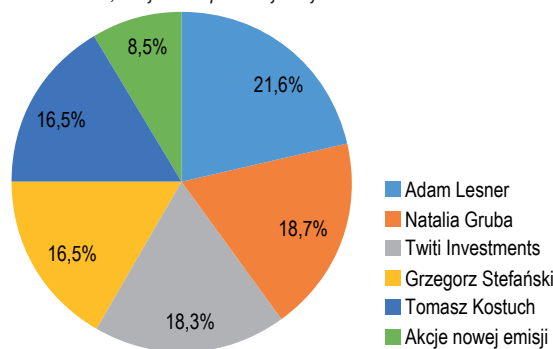
Obecnie głównymi akcjonariuszami Spółki są: Adam Lesner, Natalia Gruba, Twiti Investments, Grzegorz Stefański, Tomasz Kostuch. Po emisji akcji serii C udział wyżej wymienionych osób spadnie w sumie do 91% akcji Spółki. *Free-float* wyniesie 9%.

Wykres 56. Urteste; Akcjonariat przed emisją akcji serii C



Źródło: Spółka

Wykres 57. Urteste; Akcjonariat po emisji akcji serii C



Źródło: Spółka, DMBOŚ SA

7 czerwca 2021 r. NWZA Spółki podjęto uchwałę w sprawie emisji nie więcej niż 20 492 imiennych warrantów subskrypcyjnych serii A. Warranty zostaną zaoferowane osobie uprawnionej do ich objęcia pod warunkiem przeprowadzenia przez Spółkę oferty publicznej akcji serii C oraz wprowadzenia do obrotu na rynku NewConnect do 31 grudnia 2021 r. Warranty będą oferowane nieodpłatnie i będą uprawniać posiadaczy do objęcia akcji Spółki serii D, po cenie emisyjnej, równej wartości nominalnej akcji, tj. 0,10 zł. Objęcie akcji w ramach wykonania praw z warrantów może nastąpić do 28 lutego 2022 r.

Emisja akcji

Spółka zamierza przeznaczyć ok. 9 mln zł środków z emisji akcji serii C na:

- ▲ projekty badawczo-rozwojowe PANURI, EASY-TEST oraz FINDER, w szczególności na (i) pozyskanie próbek klinicznych, (ii) bankowanie próbek, (iii) prace badawczo-rozwojowe w laboratorium, (iv) opracowanie dokumentacji systemowej oraz dokumentacji technicznej wyrobów medycznych, (v) audyty i certyfikację, (vi) opracowanie strategii regulacyjnej, (vii) przygotowanie koncepcji badań klinicznych; 4,8 mln zł; zakończenie wskazanego etapu rozwoju projektów badawczo-rozwojowych PANURI i EASY-TEST planowane jest na III kw. 2023 r., a projektu FINDER na koniec 2023 r.
- ▲ ochronę patentową, w tym sfinansowanie kosztów związanych ze zgłoszeniami nowych patentów oraz kosztów postępowań w ramach faz krajowych na najważniejszych rynkach dla testów nowotworów trzustki i prostaty; 2,1 mln zł,
- ▲ koszty ogólnego zarządu, czyli koszty księgowości, administracji, funkcjonowania na rynku NewConnect, public relations oraz koszty związane z pozyskaniem partnera strategicznego; 1,2 mln zł,
- ▲ laboratorium – dostosowanie pomieszczeń laboratorium do poszerzonego zakresu prac badawczo-rozwojowych oraz zakup dodatkowego wyposażenia; 1,0 mln zł.

Spółka będzie przeprowadzała kolejne emisje akcji w celu sfinansowania:

- ▲ wytworzenia odpowiedniej ilości serii produktu, walidacji procesu produkcji; produkt do badań klinicznych oraz produkt ostateczny będą wytworzone we współpracy z firmą CDMO,
- ▲ oceny klinicznej produktu obejmującej określenie skuteczności klinicznej, analitycznej oraz znaczenia naukowego; ocena kliniczna będzie obejmowała przeprowadzenie badań klinicznych; efektem końcowym będzie raport obejmujący skuteczność działania wyrobu, jego czułość oraz specyficzność (*performance evaluation report*),
- ▲ certyfikacji produktu; działanie jednostki notyfikowanej wykazujące przeprowadzenie procedury oceny zgodności potwierdzającej, że wyrób medyczny jest zgodny z wymaganiami zasadniczymi, zakończone wydaniem certyfikatu zgodności,
- ▲ rejestracji produktu oraz wprowadzenia do obrotu.

Zespół

Kluczowy zespół Spółki to kilka osób.

- ▲ Grzegorz Stefański, Prezes Zarządu i współzałożyciel Spółki, jest odpowiedzialny za jej strategię, obszar regulacyjny, rozwój kliniczny. Grzegorz Stefański jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku, MBA Uniwersytetu Gdańskiego/ Copenhagen Business School/ FHTW Berlin, Wydziału Zarządzania SGH. Grzegorz Stefański posiada doświadczenie w kreowaniu i przygotowaniu do inwestycji projektów o charakterze badawczo – rozwojowym, prowadził projekty zarówno na wczesnych etapach, jak również w fazie ich rozwoju i komercjalizacji, brał udział w tworzeniu i wprowadzaniu na rynek polski i rynki zagraniczne kilkunastu produktów (leków, wyrobów medycznych, suplementów diety, kosmetyków). Jako zarządzający oraz członek rad nadzorczych Grzegorz Stefański uczestniczył w pracach badawczo-rozwojowych IBSS BIOMED SA, Biomed Lublin SA, Biophage Pharma SA i Mabion SA.
- ▲ Tomasz Kostuch, współzałożyciel Spółki, jest odpowiedzialny za obszar finansowy i zarządzanie operacyjne. Tomasz Kostuch jest absolwentem Wydziału Elektroniki (kierunek informatyka) na Politechnice Gdańskiej oraz Wydziału Zarządzania (kierunek finanse i bankowość) na Uniwersytecie Gdańskim. Od 25 lat Tomasz Kostuch związany jest z branżą finansową, w szczególności w obszarze ubezpieczeń majątkowych oraz ubezpieczeń na życie, uczestniczył w realizacji wielu innowacyjnych projektów oraz wdrożeń nowoczesnych technologii, jest współzałożycielem brokera finansowego Maximus Finance, od 10 lat zajmuje się doradztwem strategicznym oraz kreowaniem polityki finansowej w rozwijających się przedsiębiorstwach.
- ▲ Prof. dr hab. Adam Lesner, współzałożyciel Spółki i twórca technologii, jest odpowiedzialny za strategię rozwoju technologii oraz zarządzanie personelem. Prof. Lesner jest autorytetem w zakresie badań nad enzymami proteolitycznymi i chemią peptydów z zainteresowaniami naukowymi dotyczącymi tworzenia metod oraz narzędzi chemicznych do oznaczania wybranych proteinaz o istotnym znaczeniu w stanach patologicznych. Od kilku lat głównym nurtem badawczym Prof. Lesnera jest tworzenie testów diagnostycznych umożliwiających wczesne wykrywanie stanów chorobowych, w tym nowotworów, poprzez analizę specyficznej aktywności proteolitycznej. Prof. Lesner opublikował ponad 100 oryginalnych i przeglądowych prac naukowych w czasopismach z tzw. listy filadelfijskiej, jest edytorem akademickim czasopism PLOS One, Sensors i Open Biochemistry Journal. W dorobku naukowym Prof. Lesnera znajdują się cztery patenty zagraniczne i krajowe oraz sześć zgłoszeń patentowych. Jego prace cytowane były ponad 1 700 razy, a obecny indeks Hirscha wynosi 24.
- ▲ Dr Natalia Gruba, współzałożycielka Spółki i twórczyni technologii, jest odpowiedzialna za zarządzanie pracami badawczo-rozwojowymi. Dr Gruba jest absolwentką Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Swoje pierwsze kroki z chemią peptydów stawiała w zespole prof. Adama Lesnera. Korzystając z metod chemii kombinatorycznej scharakteryzowała wiele enzymów proteolitycznych pełniących kluczowe role w organizmach żywych. Zainteresowania naukowe Dr Natalii Gruba skupione są wokół chorób nowotworowych, a szczególnie poszukiwania metod diagnostycznych wykorzystujących badania aktywności proteaz. Wyniki badań zostały opublikowane w pracach naukowych z tzw. listy filadelfijskiej, indeks Hirscha wynosi 4. W dorobku naukowym znajdują się trzy patenty, w tym jeden zagraniczny oraz dwa zgłoszenia patentowe. Dr Gruba aktywnie uczestniczy w konferencjach krajowych i zagranicznych prezentując rezultaty swoich badań. Otrzymała tytuł Najlepszego Absolwenta Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, a jej praca magisterska została wyróżniona jako najlepsza obroniona w 2012 r. Również jej rozprawa doktorska została wyróżniona przez Radę Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Była wyróżniana trzema Nagrodami Rektora Uniwersytetu Gdańskiego za osiągnięcia naukowe.

Na przełomie 2021/ 2022 Spółka planuje uruchomienie programu motywacyjnego dla członków Zarządu, kluczowych menedżerów, pracowników oraz współpracowników.

Główni akcjonariusze Urteste zdecydowali o czasowym ograniczeniu zbywalności akcji (*lock-up*) na 12 miesięcy od dnia wprowadzenia akcji do obrotu na rynku NewConnect.

5. Strategia

- ▲ **Strategia rozwoju Urteste zakłada realizację prac badawczo-rozwojowych nad szeregiem biomarkerów dla najczęściej występujących nowotworów.**
- ▲ **Z uwagi na wielkość Urteste pozostającą w dużym kontraście ze skalą zapotrzebowania na rozwiązania będące przedmiotem jej prac i potencjał rynkowy, Spółka zdecydowała się na korzystanie z zewnętrznych podmiotów (i) CRO do pomocy w badaniach klinicznych i procesach regulacyjnych, (ii) CDMO to produkcji testów do badań oraz wyrobu finalnego oraz (iii) firmy specjalizującej się w implementacji Systemu Zapewniania Jakości.**
- ▲ **Spółka rozważa dwa sposoby komercjalizacji projektów, poprzez licencjonowanie (partnerstwo strategiczne) lub sprzedaż technologii (lub części technologii). Potencjalnie mogłoby się to wydarzyć w II poł. 2024 r.**

Tylko prace badawczo-rozwojowe w Spółce

Urteste koncentruje się na rozwoju technologii oraz produktów na niej opartych w zgodności z wymaganiami urzędów rejestracyjnych dla największych rynków. Urteste nie zamierza samodzielnie wytwarzać produktów (w tym do badań klinicznych), ani zlecać seryjnej produkcji kontraktowej. Nie zamierza też opracowywać strategii marketingowej wprowadzania produktów na rynek, a także nie planuje tworzenia własnych zespołów sprzedaży ani kanałów dystrybucji.

Patenty

Spółka buduje własność intelektualną poprzez zgłoszenia patentowe, wprowadza System Zarządzania Jakością, przygotowuje dokumentację do celów certyfikacji.

Do dziś Spółka złożyła:

- ▲ wniosek do Urzędu Patentowego RP o udzielenie patentu na wynalazek „Związek chemiczny – marker diagnostyczny nowotworu trzustki, sposób jego otrzymywania i zastosowanie w diagnostyce nowotworowej” (czerwiec 2019),
- ▲ do Europejskiego Urzędu Patentowego międzynarodowe zgłoszenie patentowe w trybie procedury PCT (*Patent Cooperation Treaty*) dotyczące powyższego wynalazku (czerwiec 2020),
- ▲ do Europejskiego Urzędu Patentowego międzynarodowe zgłoszenie patentowe w trybie procedury PCT (*Patent Cooperation Treaty*) na wynalazek „*Novel diagnostic marker for prostate cancer*” (Nowatorski marker diagnostyczny raka prostaty; czerwiec 2021).

Równolegle Spółka prowadzi prace badawczo-rozwojowe, których rezultaty mogą być chronione przepisami prawa autorskiego i prawa własności przemysłowej oraz przepisami regulującymi zwalczanie nieuczciwej konkurencji.

CRO – badania rejestracyjne wraz z IQVIA

W celu przeprowadzenia badań rejestracyjnych, Spółka podjęła współpracę z IQVIA, globalną firmą CRO mającą doświadczenie w prowadzeniu badań klinicznych oraz zarządzaniu procesem rejestracyjnym m.in. wyrobów medycznych. W ramach współpracy z CRO Spółka zamierza:

- ▲ budować strategię regulacyjną,
- ▲ budować strategię kliniczną,
- ▲ uzyskać ocenę dokumentacji badań przedklinicznych,
- ▲ uzyskać audyt Systemu Zapewnienia Jakości.

CDMO – produkcja

Spółka planuje wykonać prototyp wyrobu medycznego, natomiast nie posiada zdolności produkcyjnych. Finalny produkt zostanie wytworzony we współpracy z firmą CDMO (*Contract Development and Manufacturing Organisation*) po przeniesieniu projektu na warunki przemysłowe.

System Zarządzania Jakością

Spółka podpisała umowę i rozpoczęła współpracę z Nateo Vision w celu stworzenia i wdrożenia systemu zapewnienia jakości zgodnie z PN-EN ISO 13485:2016. Nateo Vision to podmiot założony w 2009 r. i specjalizujący się we wsparciu producentów i dystrybutorów wyrobów medycznych pod kątem zapewnienia jakości oraz wymagań regulacyjnych tj. walidacji, transferu projektów, klasyfikacji wyrobów, analizy ryzyka, tworzenia dokumentacji technicznej wyrobu medycznego oraz weryfikacji dokumentacji produktowej. Nateo Vision posiada wieloletnie doświadczenie we współpracy z producentami w obszarze R&D wyrobów *in vitro*, aplikacji technologii, serwisu, zapewniania jakości, reprezentowania firm na audytach zewnętrznych, prowadzenia audytów wewnętrznych oraz posiadania certyfikatów audytorskich jednostki notyfikowanej. Firma może pochwalić się udanymi wdrożeniami Systemów Zapewnienia Jakości dla szeregu europejskich producentów wyrobów medycznych *in vitro*.

Norma ISO 13485 dotyczy wyrobów medycznych, Systemów Zarządzania Jakością, wymagań do celów regulacyjnych (*Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes*). Jest ona zharmonizowana z obecnymi Dyrektywami dotyczącymi wyrobów medycznych, a w przyszłości zapewne z nowymi Regulacjami dotyczącymi urządzeń medycznych. Dotyczy ona Systemów Zarządzania Jakością w branży projektowania i produkcji wyrobów medycznych. Norma ta określa wymagania odnośnie Systemu Zarządzania Jakością dla organizacji, które muszą wykazać swoją zdolność dostarczania wyrobów medycznych i związanych z nimi usług w sposób konsekwentnie spełniający wymagania klientów oraz zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa. Określa ona również zasady współpracy z dostawcami usług krytycznych, czyli np. zewnętrznymi miejscami wytwarzania.

Spółka planuje uzyskanie certyfikatu ISO w momencie opracowania finalnych produktów, co może mieć miejsce w III kwartale 2023 roku.

Współpraca z zewnętrznymi partnerami na wielu polach

Przygotowanie wyrobu IVD i jego dokumentacji technicznej wymaga działań równoległych, mających na celu osiągnięcie pełnej zgodności regulacyjnej. Spółka wspólnie z dwiema firmami consultingowymi prowadzi prace zmierzające do opracowania i przyjęcia strategii regulacyjnej, która pozwoli przygotować projekt tak, by uniknąć jak największej liczby problemów przy wprowadzaniu go do obrotu. Planowanie strategii regulacyjnej obejmuje: wyznaczenie docelowych rynków komercjalizacji, klasyfikację wyrobu medycznego na różnych rynkach, określenie działań związanych z całym cyklem życia wyrobu, kamienie milowe i szczegółowy harmonogram projektu. Dokonano wstępnej klasyfikacji przyszłego wyrobu medycznego. Spółka planuje zakończyć prace związane z budową strategii regulacyjnej do końca 2021 r.

Laboratorium

Spółka pracuje nad przygotowaniem nowego laboratorium badawczego, spełniającego wymogi jakościowe związane z projektowaniem wyrobu medycznego oraz pozwalającego osiągnąć najwyższą jakość i powtarzalność uzyskiwanych wyników. Zakończenie prac w tym zakresie planowane jest na II poł. 2021 r.

Ścieżki komercjalizacyjne

Zarząd rozważa dwa sposoby komercjalizacji projektów, poprzez licencjonowanie (partnerstwo strategiczne) lub sprzedaż technologii (lub części technologii) i uważa, że mogłaby ona mieć miejsce w II poł. 2024 r.

- ▲ W modelu licencjonowania Spółka spodziewa się płatności z góry (*upfront*), płatności związanych z osiągnięciem kolejnych etapów, np. zgody urzędu na wprowadzenie wyrobu do obrotu (*milestones*) oraz udziału procentowego w bieżącej sprzedaży realizowanej przez partnera (*royalties*).
- ▲ Przy sprzedaży technologii, części technologii (IP, *know-how*) lub rozwiązań opartych na technologii transakcja miałaby charakter jednorazowej płatności, a nabywca przejąłby pełne prawa do całej technologii lub części rozwiązań opartych o tę technologię. Cena transakcji byłaby uzależniona od poziomu zaawansowania projektu.

Dotacje

Spółka dotąd nie korzystała z grantów, dotacji ani subwencji, jednak rozważa taką możliwość. Mogłoby to znacząco przyspieszyć rozwój Spółki.

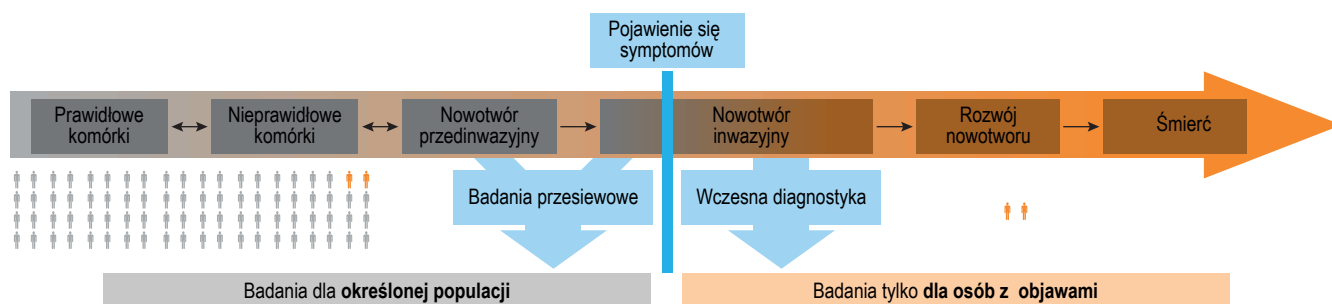
6. Model biznesowy

- ▲ Zdecydowana większość reakcji chemicznych w organizmie człowieka wymaga współdziałania enzymów, by osiągnąć wystarczającą wydajność. Enzymy są wysoce specyficzne wobec substratów. Dany enzym katalizuje zaledwie kilka reakcji spośród wielu możliwych dla danych substratów. Komórki nowotworowe charakteryzują się inną aktywnością enzymatyczną niż komórki prawidłowe. Każdy typ nowotworu posiada unikalny profil aktywności enzymatycznej.
- ▲ Spółka rozwija swoje projekty w oparciu o metodę oznaczania aktywności enzymów w moczu. Zaletą tej technologii jest możliwość detekcji bardzo małych ilości enzymów. Odróżnia ją to od innych metod diagnostycznych wykorzystujących pomiar stężenia określonego białka i daje nadzieję na uzyskanie testów odpowiednio czułych i specyficznych, co z kolei pozwoli na badania diagnostyczne, ale też może być pomocne w badaniach prognostycznych czy wspierających stosowanie właściwej terapii.
- ▲ Badanie z użyciem testu Spółki polega na połączeniu próbki moczu z testem oraz odpowiednim buforem. W próbkach pozytywnych dochodzi do rozpadu związków zawartych w testach. Następnie z pomocą spektrometru (analizatora) dokonuje się pomiaru zmiany barwy w czasie.
- ▲ Spółka pracuje nad trzema projektami w obszarze IVD i ma nadzieję opracować odpowiednio czułe i specyficzne testy służące diagnostyce i monitorowaniu terapii 15 nowotworów.
- ▲ EASY-TEST to najbardziej zaawansowany projekt Spółki, który ma pomóc w diagnostyce i terapii nowotworu prostaty. Aktualnie Spółka prowadzi wieloośrodkowy otwarty eksperyment badawczy, którego celem jest ocena skuteczności analitycznej i klinicznej testu, w którym bierze udział 165 osób (pacjenci z nowotworem stercza, z chorobami nienowotworowymi stercza, zdrowi ochotnicy). Czułość i swoistość markeru Spółki będzie porównywana z markerem PSA. Eksperyment powinien zakończyć się w III kw. 2021.
- ▲ PANURI, kluczowy projekt, skupia się w obszarze diagnostyki *in vitro* nowotworu trzustki. Również w tym obszarze Spółka prowadzi wieloośrodkowy otwarty eksperyment badawczy, w którym bierze udział 380 osób (pacjenci z nowotworami trzustki, z zapaleniem trzustki, zdrowi ochotnicy). Czułość i swoistość markeru Spółki będzie porównywana z markerem CA19-9. Eksperyment powinien zakończyć się w II poł 2021.
- ▲ W ramach projektu FINDER Spółka poszukuje testów IVD w kierunku 13 nowotworów. Jak dotąd, opracowano testy na nowotwory jelita grubego, nerki, płuca, wątroby, dróg żółciowych. Spółka zamierza złożyć wniosek do Komisji Bioetycznej o zgodę na zwiększenie grupy uczestników eksperymentu badawczego z 380 do 500. Projekt powinien zakończyć się w IV kw. 2023.

6.1. Rozwój biomarkerów

Biomarkery nowotworowe służą wielu celom, począwszy od przesiewowej diagnostyki po pomoc w wybraniu i monitorowaniu terapii. Poszukiwanie nowych, lepszych markerów jest częścią współczesnych badań w obszarze onkologii.

Wykres 58. Proteazy; schemat



Źródło: Guide to cancer early diagnostics, WHO

Rozwój biomarkera można w uproszczeniu podzielić na cztery fazy, które nie są ani linearne, ani oddzielne, a przenikają i zazębiają się.

- ▲ Pierwszy etap to przedkliniczne badania odkrywające mające na celu identyfikację obiecujących biomarkerów (*preclinical explanatory studies*). Zwykle na tym etapie badana jest ograniczona liczba próbek od zdrowych i chorych pacjentów.
- ▲ Drugi etap obejmuje rozwój i walidację testu (*assay development*). Jest to proces iteracyjny, który trwa nawet po wprowadzeniu testu na rynek.
- ▲ Trzeci etap to badania retrospektywne (*retrospective validation studies*), które w przeciwieństwie do badań pierwszego etapu obejmują testy na dużej liczbie próbek, w celu analizy statystycznej.
- ▲ Czwarty etap to badania prospektywne (*prospective validation studies*) obejmujące już wybrane biomarkery.

Z uwagi na złożoność procesu koszty rozwoju markerów onkologicznych są znaczące, a efektywność ich tworzenia niezbyt wysoka.

Tabela 20. Przyczyny niepowodzeń biomarkerów

Powód	Rozwiązania	Częstotliwość	Przykłady
Oszustwo		niska	Potti et al. (1979)
Czynniki przedanalityczne	Jasne zdefiniowanie pytania klinicznego, które ma zostać rozwiązane	wysoka	Xu et al. (1980)
Błąd przy wyborze pacjenta	Wykorzystanie próbek zebranych przy zachowaniu szczegółowych procedur operacyjnych (SOPs)		Villanueva et al. (1981)
Pobieranie próbek, obsługa i przechowywanie	Używanie dobrze opisanych próbek		
Czynniki analityczne			
Artefakty metodologiczne	Sprawdzenie poprawności metody analitycznej	wysoka	Leman et al. (1982)
Słaba metoda analityczna	Stosowanie odpowiednich środków kontroli jakości do wszystkich analiz		
Statystyka / Bioinformatyka	Odnalezienie i kierowanie się wiedzą doświadczonego biostatysty	wysoka	Mor et al. (1983)
Niewłaściwa analiza statystyczna			Petricoin et al. (1984)
Przekształcanie danych			
Mały rozmiar próbki			
Testowanie wielu hipotez			
Nakładające się kohorty pacjentów szkoleniowych i walidacyjnych			
Kliniczna walidacja	Jasne zdefiniowanie kwestii klinicznej, którą należy się zająć przed podjęciem jakiegokolwiek badania	średnia	Esrig et al. (1985)
Niepowtarzalna walidacja	Współpraca z doświadczonym biostatystykiem		Malats et al. (1986)
Zły projekt badania	Użycie odpowiednich próbek, aby uniknąć stronniczości		Kim et al. (1987)
Brak odpowiedniej wydajności klinicznej	Stosowanie sprawdzonych metod analitycznych		
Komercjalizacja			
Własność intelektualna	Złożenie wniosku o patenty, aby uzyskać prawa własności intelektualnej tak szybko, jak to możliwe	niska	
Zatwierdzenie FDA	Szukanie wskazówek FDA na wczesnym etapie rozwoju	niska	

Źródło: Maria P. Pavlou, Eleftherios P. Diamandis, and Ivan M. Blausutig, The Long Journey of Cancer Biomarkers from the Bench to the Clinic

Idealny marker powinien cechować się 100% czułością, 100% swoistością (specyficznością), bezpiecznym oznaczeniem, prostą i szybką metodą oznaczenia (powinien być łatwo wykrywalny w płynach ustrojowych), niską ceną.

Czułość – zdolność do prawidłowego rozpoznawania choroby tam, gdzie jest

Czułość testu diagnostycznego to procent poprawnie określonych wyników prawdziwie dodatnich, czyli prawdopodobieństwo pojawienia się wyniku wskazującego chorobę u osób chorych, czyli stosunek wyników prawdziwie dodatnich do sumy wyników prawdziwie dodatnich i fałszywie ujemnych. Zatem jeśli marker ma 99,9% czułości to oznacza, że w populacji 1 mln testowanych osób 1 tys. nowotworów nie zostanie prawidłowo zdiagnozowanych (*false-negative results*).

Swoistość – zdolność do prawidłowego rozpoznawania braku choroby tam, gdzie jej nie ma

Swoistość natomiast to odsetek poprawnie sklasyfikowanych wyników prawdziwie ujemnych, zatem prawdopodobieństwo pojawienia informacji o braku choroby u osób zdrowych, czyli stosunek wyników prawdziwie ujemnych do sumy wyników fałszywie dodatnich i prawdziwie ujemnych. 99,9% swoistości oznacza, że w populacji 1 mln testowanych osób 1 tys. otrzyma nieprawidłowo pozytywny wynik (*false-positive results*).

Tabela 21. Tabela krzyżowa testu diagnostycznego

		Stan (na przykład choroba)		
		prawdziwy	fałszywy	
Wynik testu	dodatni	prawdziwie dodatni	fałszywie dodatni	→ wartość predykcyjna dodatnia
	ujemny	fałszywie ujemny	prawdziwie ujemny	→ wartość predykcyjna ujemna
		↓ czułość	↓ swoistość	

Źródło: Wikipedia

Swoistość narządowa

Ponadto idealny marker powinien cechować się swoistością narządową, czyli wysokie stężenie powinno potwierdzać obecność choroby i jednoznacznie określać jej umiejscowienie. Swoistością narządową cechują się, między innymi, swoisty antygen sterczowy (PSA, *prostate-specific antigen*), kwaśna fosfataza sterczowa (PAP, *prostatic acid phosphatase*), kalcytonina, tyreoglobulina (dla zróżnicowanego raka tarczycy).

PPV, NPV

Innymi wskaźnikami pomagającymi określić precyzyjność testów diagnostycznych są PPV i NPV. PPV, czyli dodatnia wartość predykcyjna określana jest jako wysokie prawdopodobieństwo współistnienia podwyższonego stężenia markera z obecnością nowotworu. Wartość ta stanowi stosunek liczby wyników prawdziwie dodatnich do sumy wyników prawdziwie dodatnich i fałszywie dodatnich. Z kolei NPV, czyli ujemną wartością predykcyjną oznacza się prawdopodobieństwo wykluczenia nowotworu przy niskim stężeniu markera, tj. stosunek liczby wyników prawdziwie ujemnych do sumy wyników fałszywie i prawdziwie ujemnych.

Finansowanie

W miarę postępów projektu tworzenia nowego markera wymagania kapitałowe rosną. Zwykle początek drogi ma miejsce na uczelni, jednak w pewnym momencie potrzebne są dodatkowe rundy finansowania. Krytycznym zatem jest przekonanie podmiotów finansujących o potencjale nowego wyrobu medycznego na wstępnym etapie jego rozwoju.

6.2. Otoczenie regulacyjne

Dłuższy proces adaptacji testów diagnostycznych niż leków

Proces komercjalizacji testów diagnostycznych bywa dłuższy niż w przypadku wdrażania nowych leków, ponieważ testy są akceptowane przez lekarzy wolniej, a proces uzyskania refundacji jest dłuższy niż w przypadku leków. Wynika to z odmiennych ścieżek regulacyjnych, które te dwie kategorie mają do przejścia.

Laboratory-developed tests

Większość testów diagnostycznych trafia na rynek jako testy opracowane w laboratorium (*laboratory-developed tests*, LDT). Są to testy, których badania zostały przeprowadzone w jednej lokalizacji, zgodnie ze standardami *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA). Certyfikat CLIA potwierdza, że test jest użyteczny analitycznie, czyli jego wyniki są dokładne i powtarzalne. Nie jest on jednak dowodem na to, że test posiada użyteczność kliniczną, czyli że jest przydatny w leczeniu pacjentów.

Użyteczność kliniczna jest oceniana przez lekarzy, stowarzyszenia zawodowe i grupy zajmujące się oceną technologii medycznych (HTA). Jest ona konieczna, aby test diagnostyczny odniósł sukces na rynku. Test może wykazywać wysoką dokładność i powtarzalność w wykrywaniu nowotworu, ale jego wyniki mogą nie pomagać lekarzom w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Przykładem może być test z powodzeniem identyfikujący patogenną mutację linii zarodkowej, dla której nie ma dostępnej interwencji medycznej. Choć jest on analitycznie poprawny, to jest małe prawdopodobieństwo, że będzie miał zastosowanie kliniczne. Ponadto, dopóki nie zostanie wykazane, że test zapewnia użyteczność kliniczną, lekarze nie będą go szeroko stosować, a ubezpieczyciele refundować.

Wolniejsza adaptacja testów w ramach LDT na rynku wynika przede wszystkim z tego, że wiele z nich jest sprzedawane przed rozpoczęciem/ zakończeniem badań klinicznych, które mogłyby wykazać ich kliniczną użyteczność. Gdyby więcej badań klinicznych dotyczących LDT zostało zakończonych przed wprowadzeniem na rynek, cykl adaptacyjny przypominałby bardziej ten dla leków. Po zakończeniu badań klinicznych dane charakteryzujące test muszą zostać opublikowane w recenzowanych czasopismach medycznych. Podlegają one przeglądowi kluczowych liderów opinii (KOL), stowarzyszeń zawodowych, grup oceniających technologie medyczne i płatników zewnętrznych.

Powszechnie wiadomo, że wiele badań klinicznych kończy się niepowodzeniem. Kiedy dzieje się to w badaniu leku, mówi się, że lek nie przeszedł badań klinicznych, a nie że odniósł komercyjną porażkę. Jednak w przypadku testów LDT, ponieważ badania użyteczności klinicznej są często przeprowadzane po wprowadzeniu produktu do obrotu, te niepowodzenia kliniczne są często uważane za niepowodzenia komercyjne, ponieważ test nie zyskuje akceptacji rynku. Niepowodzenia w przypadku testów LDT, które są klasyfikowane jako niepowodzenia komercyjne, są w rzeczywistości błędami w rozwoju klinicznym.

Wyzwanie: zmiana otoczenia regulacyjnego

Jednym z większych wyzwań dla producentów wyrobów medycznych jest śledzenie i spełnianie zmieniających się wymagań regulacyjnych. Niesprostanie temu wyzwaniu może spowodować kosztowne opóźnienia w wejściu wyrobu medycznego na rynek. Wymagania regulacyjne i prawne stosowane do IVD w USA i krajach europejskich stają się coraz bardziej rygorystyczne.

Agencje regulacyjne

Obecnie istnieje ponad 8 tys. grup wyrobów medycznych, z czego niektóre zawierają leki. Wyroby medyczne stają się coraz bardziej istotne w sektorze ochrony zdrowia. Dzięki temu rośnie rola agencji regulacyjnych, których zadaniem jest upewnienie się, że aprobowane przez nie wyroby są bezpieczne i skuteczne. Agencje zachęcają do dobrowolnego przesyłania danych, nawet na wczesnych etapach rozwoju, nie uważając, że jest to proces podejmowania decyzji regulacyjnych. Skłaniają się ku ustanowieniu współpracy ze sponsorami, zamiast pełnić funkcję ściśle regulacyjną. Zatem gdy tylko są wystarczające informacje kliniczne wspierające rozwój testu warto rozpocząć rozmowy z regulatorami.

Global Harmonization Task Force

Producenci wyrobów medycznych muszą dostosować się do ram prawnych w kraju, w którym produkt jest sprzedawany. Bywa to dla nich dużym problemem, zwłaszcza jeżeli sprzedają swoje produkty w kilku krajach. Właściwe organy na całym świecie zaczęły zdawać sobie sprawę z problemu i współpracować w celu harmonizacji przepisów.

Global Harmonization Task Force (GHTF) to grupa przedstawicieli organów regulacyjnych w USA, UE, Japonii, Australii i Kanadzie, którzy pracują nad harmonizacją przepisów dotyczących wyrobów medycznych oraz poprawą bezpieczeństwa, skuteczności i jakości wyrobów. Grupa opracowała wytyczne dotyczące oceny przed wprowadzeniem do obrotu, nadzoru po wprowadzeniu do obrotu, systemów jakości, audytów oraz bezpieczeństwa i wydajności klinicznej. Wiele krajów zaczęło przyjmować te wytyczne lub postępować zgodnie z przepisami FDA czy EMA. Wymagania dotyczące urządzeń medycznych są w zasadzie takie same w większości krajów, ale są wdrażane w różny sposób.

Regulacje w USA

W USA za regulację wyrobów medycznych odpowiada *Center for Devices and Radiological Health* (CDRH), będące częścią FDA, które rozpoznaje trzy klasy wyrobów medycznych. W procesie certyfikacji wymagane jest przeprowadzenie procedury *Pre-submission for IDVs*.

- ▲ 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 zgodne, (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.

Większość wyrobów medycznych klasy I i niektóre klasy II są zwolnione ze składania 510(k). Urządzenia klasy II na ogół wymagają 510(k), podczas gdy klasy III wymagają zatwierdzenia przed sprzedażą (*Premarket Approval, PMA*). Rejestracja zakładu jest odnawiana raz w roku, a lista urządzeń aktualizowana raz w roku od 1 października do 31 grudnia. GMP należy stosować zgodnie z 21 CFR część 820. Niektóre wyroby medyczne klasy I są zwolnione z wymogów GMP. Akceptowane są międzynarodowe standardy zarządzania ryzykiem ISO 14971 i biokompatybilności ISO 10993.

Urządzenia do użytku humanitarnego (HUD) to wyroby medyczne w zakresie leczenia lub diagnozowania chorób dotyczących mniej niż 8 000 osób rocznie w USA, rejestrowane w ramach wniosku do Office of Orphan Products Development (OOPD) w FDA. Kluczowe różnice między HDE (*Humanitarian Device Exemption*) i PMA obejmują: (i) mniejszy zakres badań (mogą bazować na tendencjach lub prawdopodobieństwie, przy ograniczonych danych dotyczących skuteczności w odniesieniu do ludzi i dopuszczalnych dotyczących mechanizmu działania i skuteczności u zwierząt), (ii) krótszy okres analizy wniosku (rozpoczęcie przeglądu do 75 dni (tradycyjnie do 180 dni), proces przeglądu do 45 dni od daty otrzymania przez OOPD, jeżeli jednak OOPD wystąpi z wnioskiem o dodatkowe informacje okres ten wydłuża się o kolejne 45 dni), (iii) niższe koszty (aplikacje nie podlegają opłatom).

Wykres 59. Schemat wprowadzenia wyrobu medycznego na rynek USA



A: Wstępne, klasyczne studium wykonalności, kluczowe badania wspierające proces rozwoju wyrobu. Wyroby medyczne są często modyfikowane na podstawie doświadczeń klinicznych uzyskanych w trakcie wstępnego studium wykonalności oraz tradycyjnego studium wykonalności zaprojektowanego z myślą o testowaniu na dużej grupie pacjentów podczas kluczowych badań. Obszar postępu w rozwoju wyrobów medycznych związany jest z potrzebą powtarzalności ich funkcjonowania w badaniach i prowadzi do nowych wstępnych studiów wykonalności zmodyfikowanych wyrobów.

B: Etapy rozwoju urządzeń medycznych, od odkrywania i opracowywania prototypów, poprzez testy przedkliniczne i badania kliniczne mają prowadzić do zatwierdzenia przez organy nadzorujące, wejścia na rynek oraz monitorowania na rynku. Wiedza pozyskana z klinicznego użytkowania sprzętu często prowadzi do jego modyfikacji, które rozpoczynają cały cykl od nowa.

Źródło: Holmes, D.R., Jr. et al. *J AM Coll Cardiol.* 2016, 68(17):1908-15

Producenci importujący wyroby medyczne do USA muszą wyznaczyć agenta w Stanach Zjednoczonych, zarejestrować zakład, wpisać wyrób na listę, wyprodukować go zgodnie z wymaganiami systemu jakości i złożyć *Premarket Notification* 510(k) lub *Premarket Approval*. Wymagany jest również system nadzoru po wprowadzeniu do obrotu.

W USA produkty IVD są zdefiniowane w 21 CFR 809 i regulowane zgodnie z wytycznymi podobnymi do wyrobów medycznych. FDA wydała nowe wytyczne. Zgodnie z przepisami federalnymi USA, producenci urządzeń są zobowiązani do złożenia wniosku 510(k) (*Pre-Market Notifications*, PMN) o wszelkie dalsze modyfikacje urządzenia. Nowe aplikacje mogą być wymagane do aktualizacji oprogramowania lub instalacji nowego oprogramowania na istniejącym urządzeniu lub do wszelkich innych zmian wprowadzonych na tych urządzeniach.

Regulacje w EU

Zgodnie z europejską definicją, wyrób medyczny to każdy wyrób, który jest używany przy diagnozie, prewencji, monitorowaniu czy leczeniu/ łagodzeniu choroby, a jednocześnie podstawowe działanie nie jest osiągnięte przy użyciu środków farmakologicznych, immunologicznych lub metabolicznych. W praktyce oznacza to, że wyroby medyczne obejmują wszystko, od opasek do aparatów rentgenowskich, soczewek kontaktowych, implantów biodrowych, rozruszników serca, kul, łożek szpitalnych i urządzeń do diagnostyki *in vitro*.

Wyroby medyczne są zwykle podzielone na podgrupy. W Europie wyroby medyczne są podzielone na trzy różne grupy: (i) aktywne wyroby medyczne do implantacji (AIMD), (ii) ogólne wyroby medyczne oraz (iii) wyroby do diagnostyki *in vitro* (IVD). Aktywny wyrób medyczny to wyrób, który do działania wymaga źródła energii. Inwazyjny wyrób medyczny to produkt, który w jakiś sposób dostaje się do organizmu człowieka. Urządzenie nazywane jest wówczas inwazyjnym, chirurgicznie inwazyjnym lub wszczepialnym, w zależności od tego, w jaki sposób urządzenie wchodzi do organizmu i kiedy jest wprowadzane do organizmu. Wyrób do diagnostyki *in vitro* to odczynnik, produkt odczynnikowy, instrument lub system używany do badania próbek tkanek lub płynów ludzkich w celu uzyskania informacji. Urządzenia do diagnostyki *in vitro* są również podzielone na podgrupy.

Taki podział rozpoznawany i stosowany jest często także w innych krajach. Główna różnica między krajami polega na tym, jak regulowane są te urządzenia. W niektórych krajach wyroby medyczne podlegają przepisom dotyczącym leków, a w innych obowiązują specjalne przepisy dotyczące wyrobów medycznych.

W UE za dopuszczenie do sprzedaży i nadzór nad produktami leczniczymi odpowiada EMA. Urządzenia medyczne podlegają dyrektywie 93/42/EEG i muszą zostać oznaczone znakiem CE przed wjazdem do jakiegokolwiek kraju UE. Aktywne wyroby medyczne do implantacji podlegają dyrektywie 90/385/EEG. Producenci leków i wyrobów medycznych, którzy chcą sprzedawać swój produkt w UE, składają tylko jeden wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Dokumentację należy sporządzić w języku angielskim, francuskim lub niemieckim.

Wyroby medyczne dzielą się na klasy I, IIa, IIb i III. Urządzenia mają kod GMDN. Wszystkie wyroby medyczne oprócz klasy I wymagają zaangażowania organu nadzorczego. Wyroby medyczne muszą spełniać zasadnicze wymagania określone w załączniku I do dyrektywy 93/42/EEG. Producenci wyrobów medycznych muszą posiadać system jakości – zwykle używana jest norma ISO 13485. Badania kliniczne są wymagane dla aktywnych wyrobów do implantacji, wyrobów klasy III i wyrobów inwazyjnych do długotrwałego stosowania klasy IIa i IIb. Instrukcje użytkownika nie są konieczne dla urządzeń klasy I i IIa, jeśli można ich bezpiecznie używać bez nich. Rejestracja produktu jest ważna przez pięć lat.

W UE produkty IVD są definiowane i regulowane oddzielnie od innych wyrobów medycznych na mocy dyrektywy IVD 98/79/WE. IVD oznacza wyrób medyczny, stosowany samodzielnie lub w połączeniu, przeznaczony do badania *in vitro* próbek pobranych z ciała ludzkiego, wyłącznie lub głównie, w celu dostarczenia informacji do celów diagnostycznych, monitorowania lub zgodności. Urządzenia IVD muszą spełniać zasadnicze wymagania Załącznika 1 do dyrektywy, a produkty muszą być oznaczone znakiem CE, aby mogły być legalnie sprzedawane w UE. 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. Od 26 maja 2020 r. każde nowe urządzenie

medyczne certyfikowane w UE musi spełniać nowe wymagania rozporządzenia w sprawie wyrobów medycznych (MDR). Od maja 2022 r. każde nowe urządzenie IVD musi uzyskać certyfikat zgodnie z nowym rozporządzeniem dotyczącym urządzeń do diagnostyki *in vitro* (IVDR). W 2024 r. każde sprzedane urządzenie, a w 2025 r. każde urządzenie oddane do użytku musi być zgodne z nowymi przepisami.

Klasyfikacja IVD

Nadzór regulacyjny ze strony organu powinien wzrastać wraz z możliwością wyrządzenia przez wyrób medyczny szkody pacjentowi lub użytkownikowi (tj. niebezpieczeństwem, jakie stwarza). O klasie ryzyka wyrobu medycznego decydują takie czynniki, jak poziom inwazyjności, czas użytkowania w organizmie oraz czas trwania w organizmie. W przypadku IVD klasyfikacja ryzyka zależy zarówno od ryzyka dla osoby, jak i dla zdrowia publicznego, biorąc pod uwagę:

- ▲ zamierzone zastosowanie (w tym wykrycie, funkcja IVD, konkretne zaburzenie, stan lub czynnik ryzyka będący przedmiotem zainteresowania, który IVD ma wykryć, zdefiniować lub rozróżnić, a także populację testową),
- ▲ zamierzonego użytkownika,
- ▲ znaczenie informacji dla diagnozy, badań przesiewowych, monitorowania lub określania stadium choroby (jeden wyznacznik lub jeden z kilku),
- ▲ wpływ wyniku testu na jednostkę i/ lub na zdrowie publiczne.

Chociaż producent ma główny obowiązek sklasyfikowania swojego wyrobu medycznego, jego decyzja może zostać zakwestionowana przez organ regulacyjny przed lub po wprowadzeniu na rynek.

W przeciwieństwie do innych wyrobów medycznych, ryzyko związane z IVD jest pośrednie i wiąże się z ryzykiem błędnej diagnozy, zarówno dla badanego pacjenta, jak i całej populacji. Na przykład niezdiagnozowany pacjent z poważną chorobą zakaźną może stanowić zagrożenie dla całej społeczności.

Ze względu na różny profil ryzyka zasady klasyfikacji opracowane dla innych wyrobów medycznych na podstawie interakcji z ciałem nie są odpowiednie dla IVD. *Global Harmonization Task Force* (GHTF) opublikowało dokument, w którym przedstawiono schemat klasyfikacji IVD w oparciu o ryzyko dla osoby i zdrowia publicznego. IVD najwyższego ryzyka to te, które mogą mieć wpływ na zdrowie publiczne w zakresie wykrywania chorób zakaźnych lub określania bezpieczeństwa krwi lub produktów krwiopochodnych do transfuzji lub tkanek do przeszczepu. Klasy IVD w rosnącej kolejności ryzyka to:

- ▲ A – niskie ryzyko indywidualne,
- ▲ B – niskie ryzyko dla zdrowia publicznego i/lub umiarkowane ryzyko indywidualne,
- ▲ C – umiarkowane zagrożenie dla zdrowia publicznego, ale wysokie ryzyko indywidualne,
- ▲ D – wysokie ryzyko indywidualne i wysokie zagrożenie dla zdrowia publicznego.

Znaczenie wyniku IVD w postawieniu diagnozy jest również ważnym czynnikiem; przypisuje się wyższą klasę ryzyka, jeśli IVD jest jedynym wyznacznikiem w postawieniu diagnozy.

IVDR – zmieniające się regulacje

Zakres rozporządzenia IVDR nie został znacząco rozszerzony w porównaniu do dyrektywy IVD 98/79/WE. O ile zakres produktów, które mają zostać uregulowane na mocy rozporządzenia IVDR, pozostaje taki sam, to poziom oczekiwań odnośnie dokumentacji i przeglądu jest znacznie wyższy. IVDR opisuje wyroby do diagnostyki *in vitro* w sposób wysoce sformalizowany poszerzając definicję IVD. Definicja IVD w IVDR obejmuje wyroby, które są oprogramowaniem lub systemem. IVDR wprowadza nowe zasady klasyfikacji w oparciu o system *Global Harmonization Task Force* z czterema klasami opartymi na ryzyku – od klasy A (niskie) do klas B, C i D (najwyższe ryzyko). Wprowadza zestaw definicji, aby ułatwić zrozumienie wymagań dla dowodów klinicznych. Kładzie nacisk na systematyczność działań, planowanie i raportowanie.

IVDR zobowiązuje producenta do:

- ▲ posiadania udokumentowanej strategii,
- ▲ wdrożenia Systemu Zarządzania Jakością,
- ▲ wdrożenia Systemu Zarządzania Ryzykiem,
- ▲ prowadzenia działalności zgodnie z prawem,
- ▲ rejestracji (SRN),
- ▲ projektowania i produkowania wyrobu zgodnie z Regulacją,
- ▲ badania wyrobu pod kątem działania i bezpieczeństwa,
- ▲ identyfikacji wyrobu (UDI),
- ▲ prowadzenia dokumentacji technicznej,
- ▲ posiadania efektywnego systemu nadzoru i obserwacji (PMS, Vigilance),
- ▲ planowania działania i raportowania wyników obserwacji,
- ▲ zarządzania niezgodnościami i działaniami korekcyjnymi,
- ▲ posiadania ubezpieczyciela.

Ocena działania i ocena kliniczna obejmują:

- ▲ wykazanie znaczenia naukowego, czyli powiązanie analitu w wyrobie z jednym lub kilkoma stanami klinicznymi lub stanami fizjologicznymi (rozporządzenie 2017/746, art. 2, definicja 38); jest to podstawowy czynnik w procesie uzasadniania rozwoju i produkcji urządzenia IVD,
- ▲ ocenę skuteczności analitycznej, czyli zdolności wyrobu do prawidłowego wykrywania lub pomiaru określonego analitu,
- ▲ ocenę skuteczności klinicznej, czyli zdolności wyrobu do dawania wyników, które korelują z określonym stanem klinicznym/ procesem/ stanem fizjologicznym/ chorobowym zgodnie z docelową populacją i przewidzianym użytkownikiem.

Nowym wymaganiem w zakresie IVD jest *Performance Evaluation Report* (PER), czyli sprawozdanie z oceny działania (podobnie do *Clinical Evaluation Report* (CER)). Jest to zbiór danych, który stanowi kluczowy element ogólnej dokumentacji technicznej. Dla wyrobów klasy C i D PER należy wykonywać w razie potrzeby, ale przynajmniej raz w roku, a dla wyrobów klasy A i B powinien być aktualizowany w razie potrzeby, ale minimum raz na 3 lata.

Systemy Zarządzania Jakością

Producenci wyrobów medycznych muszą stosować odpowiednie systemy zarządzania jakością dla swoich produktów. Wymogi różnią się w zależności od stopnia ryzyka i przeważnie zależą od klasy produktu.

Good Manufacturing Practice (GMP) jest najbardziej powszechnym wymogiem, ale istnieją również inne wytyczne, dotyczące między innymi badań klinicznych, badań laboratoryjnych, dystrybucji wyrobów medycznych czy zachowania czujności (*good vigilance practice*). Powyższe wytyczne zostały wyznaczone przez Międzynarodową Radę Harmonizacji (*International Council for Harmonisation – ICH*) i zostały przyjęte przez USA, UE i wiele innych państw.

Międzynarodowa Organizacja Normalizacyjna (ISO) opracowała normę dotyczącą systemu zarządzania jakością dla wyrobów medycznych o nazwie ISO 13485. Norma ta jest oparta na ISO 9001: 2000 i pomaga firmom we wdrażaniu i utrzymywaniu systemu zarządzania jakością. Ten

standard jest przez wiele krajów uznawany za sposób na osiągnięcie GMP. Najważniejsze normy dotyczące wyrobów medycznych dotyczą zgodności biologicznej ISO 10993, badań klinicznych ISO 14155 oraz zarządzania ryzykiem ISO 14971. Aktywne wyroby medyczne podlegają również normie ISO/ IEC 60601, a wyroby medyczne, w tym oprogramowanie, podlegają normie IEC 62304.

Dowody kliniczne dla IVD

Kliniczne dowody na IVD to wszystkie informacje, które potwierdzają naukową walidację i skuteczność jego stosowania zgodnie z zamierzeniami producenta. Jest to ważny element dokumentacji technicznej IVD, który wraz z inną dokumentacją dotyczącą weryfikacji i walidacji projektu, opisem wyrobu, oznakowaniem, analizą ryzyka i informacjami dotyczącymi produkcji, jest potrzebny, aby umożliwić producentowi wykazanie zgodności z podstawowymi zasadami. Dowody kliniczne obejmują wyniki analityczne, wyniki kliniczne i dane dotyczące walidacji klinicznej.

Refundacja

Niedostateczna refundacja jest głównym czynnikiem hamującym rozwój rynku IVD. W Stanach Zjednoczonych Medicare zmieniła swój mechanizm zwrotu kosztów niektórych testów IVD, w tym testów molekularnych, kilka lat temu. Niektóre z tych testów patologii molekularnej nie mają własnych kodów systemu kodowania wspólnych procedur w opiece zdrowotnej (HCPCS) i zamiast tego są rozliczane przy użyciu kodów niewymienionych na liście. W takich przypadkach wykonawcy administracyjni Medicare (MAC) ustalają kwotę płatności dla swoich lokalnych jurysdykcji. Według CMS około 75% testów miało obniżone stawki zwrotu kosztów od stycznia 2017 r. Niektóre z tych testów obejmują testy molekularne, ukierunkowane panele analizy NGS zawierające od pięciu do 50 genów oraz testy na raka. Oczekuje się, że zmiany te negatywnie wpłyną na rynek testów molekularnych i genetycznych w USA, co może zahamować rozwój rynku IVD.

Produkty Spółki

Produkty Spółki są klasyfikowane jako wyrób medyczny, w związku z czym z ich wprowadzeniem do obrotu handlowego wiąże się szereg restrykcji, w tym obowiązek rejestracji przez właściwe urzędy – na terenie Unii Europejskiej np. przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

6.3. Technologia Urteste

Aktywność enzymów w moczu

Spółka rozwija swoje rozwiązania w oparciu o metodę oznaczania aktywności enzymów w moczu. Zdecydowana większość reakcji chemicznych w organizmie człowieka wymaga współdziałania enzymów, by osiągnąć wystarczającą wydajność. Enzymy są wysoce specyficzne wobec substratów. Dany enzym katalizuje zaledwie kilka reakcji spośród wielu możliwych dla danych substratów. Komórki nowotworowe charakteryzują się inną aktywnością enzymatyczną niż komórki prawidłowe. Każdy typ nowotworu posiada unikalny profil, inaczej „podpis” aktywności enzymatycznej.

Technologia Urteste wykorzystuje proces, podczas którego w następstwie hydrolizy (rozpadu) enzymatycznej związku dochodzi do uwolnienia cząsteczki chromoforu i wzrostu barwy w czasie. Metoda pomiaru aktywności enzymów wykorzystuje naturalną właściwość enzymów, która polega na tym, że podczas reakcji enzymy nie zużywają się, dzięki czemu mierzony sygnał ulega wzmocnieniu.

Badanie z użyciem testu Spółki polega na połączeniu próbki moczu z testem oraz odpowiednim buforem. W próbkach pozytywnych dochodzi do rozpadu związków zawartych w testach. Za pomocą spektrometru (analyzera) dokonuje się pomiaru zmiany barwy w czasie.

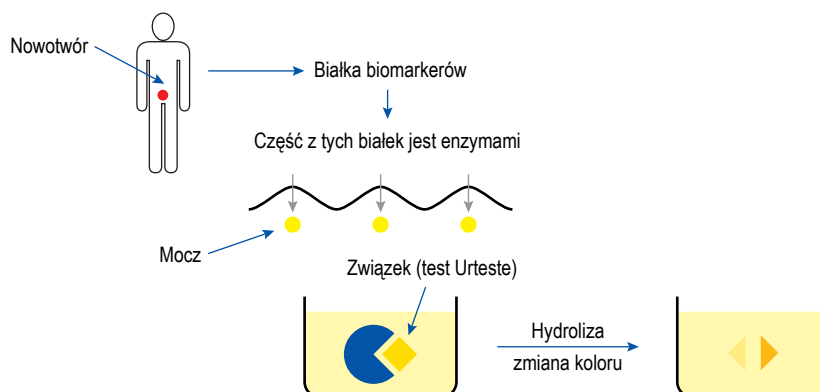
Detekcja bardzo małych ilości enzymów

Technologia Spółki ma zaletę, bowiem pozwala na detekcję bardzo małych ilości enzymów. Odróżnia to ją od innych metod diagnostycznych wykorzystujących pomiar stężenia określonego białka.

Dopasowanie substratu do aktywności enzymatycznej nowotworu

Kluczowym elementem technologii proponowanej przez Spółkę jest dopasowanie unikatowego substratu/ substratów, czyli związku będącego podstawą testu diagnostycznego do specyficznej aktywności enzymatycznej danego nowotworu. Oznacza to, że jego rozpad pod wpływem enzymów produkowanych przez dany nowotwór przebiega selektywnie, czyli nie rozpada się w obecności innych enzymów.

Wykres 60. Schemat działania testów Urteste

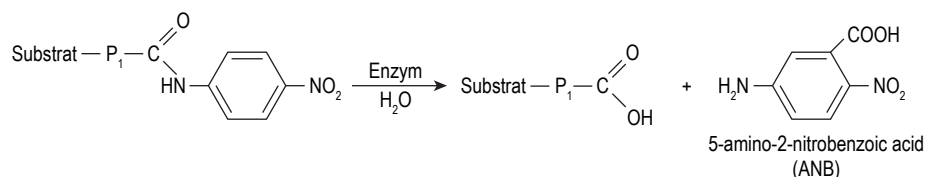


Źródło: Spółka

Selekcja związków-kandydatów

Spółka opracowała metodologię, która pozwala na stosunkowo sprawne opracowywanie i selekcję związków-kandydatów stanowiących podstawę rozwoju przyszłych wyrobów medycznych służących do diagnostyki poszczególnych nowotworów. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że istnieje możliwość opracowania substratów/ kombinacji substratów w unikatowy sposób reagujących z moczem pacjentów z konkretnym typem nowotworu.

Wykres 61. Substraty chromogeniczne



Źródło: Spółka

Testowanie

Przebieg procesu testowania z wykorzystaniem testów Spółki polega na:

- ▲ pobraniu próbki moczu od badanego,
- ▲ umieszczeniu w analizatorze badanej próbki, buforu oraz testu,
- ▲ pomiarze zmiany absorbancji w czasie (2 godziny),
- ▲ otrzymaniu i analizie wyniku badania.

6.4. Projekty Spółki

Trzy projekty

Na bazie posiadanego know-how, Spółka pracuje aktualnie nad trzema projektami w obszarze diagnostyki nowotworów mającymi wygenerować wyroby medyczne do stosowania w diagnostyce *in vitro*. Wypracowane przez Spółkę know-how oraz zgromadzone wyniki badań pozwalają na efektywne opracowywanie testów służących diagnostyce i monitorowaniu leczenia różnych nowotworów. Aktualnie zidentyfikowano 15 celów diagnostycznych: rak trzustki, stercza, jelita grubego, płuca, nerki, wątroby, dróg żółciowych, żołądka, przełyku, jajnika, trzonu macicy, piersi, białaczka, chłoniak, glejak.

- ▲ EASY-TEST to najbardziej zaawansowany projekt, w diagnostyce raka prostaty.
- ▲ PANURI to kluczowy projekt, w obszarze diagnostyki *in vitro* nowotworu trzustki.
- ▲ FINDER to projekt mający na celu poszukiwanie nowych celów diagnostycznych i wyrobów medycznych do diagnostyki różnego typu nowotworów.

6.4.1. Projekt EASY-TEST

**Szereg markerów, ale wciąż
potrzeba lepszych**

Wprowadzenie oznaczania stężenia PSA do diagnostyki nowotworu prostaty spowodowało dynamiczny wzrost liczby rozpoznań. Wciąż jest to najczęściej stosowany biomarker w tym nowotworze, choć ma szereg wad. Rozpoznanie raka jest poprzedzone trwałym wzrostem stężenia PSA w surowicy i potwierdza się je biopsją gruczołu krokowego. PSA jest biomarkerem specyficznym dla organu, ale nie dla raka. Oznacza to, że do zwiększenia jego stężenia dochodzi również w stanach nienowotworowych, takich jak powiększenie lub zapalenie prostaty. Aktualnie nie ma jednego niezawodnego biomarkera, który mógłby zastąpić PSA w diagnostyce i prognozowaniu przebiegu raka prostaty, pomimo że w ostatnich latach do badań wprowadzono szereg markerów pozwalających na rozpoznanie tej choroby i prognozowanie jej postępu.

**Badania proteomu; potencjalne
markery nowotworowe
o wyższej specyficzności niż
PSA**

Badania proteomu, profilu białkowego, materiału pobranego od chorych na łagodny przerost prostaty i raka prostaty, pozwoliły na identyfikację potencjalnych markerów nowotworowych o specyficzności wyższej niż PSA. Wśród prowadzonych badań dominowały te, w których oceniano skład białkowy płynów biologicznych, w tym skład moczu. Wykorzystanie moczu do oceny obecności biomarkerów diagnostycznych raka prostaty ma szereg zalet:

- ▲ jest on łatwy do pobrania w dużych ilościach, w nieinwazyjny sposób,
- ▲ tempo procesu proteolizy w moczu jest ograniczone, a skład jest prostszy w porównaniu z osoczem krwi,
- ▲ ze względu na anatomiczną lokalizację mocz może być bardziej odpowiednim źródłem markerów niż krew, która zawiera markery wszystkich tkanek,
- ▲ mocz zawiera materiał pochodzący bezpośrednio z gruczołu krokowego; w niektórych technikach diagnostycznych mocz wzbogacany jest materiałem ze stercza przez wcześniejsze wykonanie badania narządu *per rectum*.

Ocena składu białkowego moczu pozwoliła na identyfikację szeregu markerów białkowych, w tym także znajdujących się we frakcji białkowej stanowiącej ładunek pozakomórkowych pęcherzyków wydzielanych przez komórki prostaty. Istotną grupę zidentyfikowanych białek stanowiły te posiadające aktywność enzymatyczną, w tym proteazy będące w sferze zainteresowań Spółki.

**Profil proteolitycznych komórek
nowotworowych**

Proces inicjacji, wzrostu i rozsiewu komórek nowotworowych przebiega przy udziale wielu czynników, w tym szeregu enzymów proteolitycznych. Ta grupa białek wykazuje zdolność do hydrolizy (katalizowania rozpadu) białek i peptydów na mniejsze fragmenty. Proces ten umożliwia komórkom nowotworowym rozrost przez kolonizację nowych tkanek, wzmożenie procesu tworzenia naczyń krwionośnych (angiogenezę), co umożliwia efektywne dostarczanie substancji odżywczych do guza. Enzymy te powstają także w wyniku obumierania komórek zdrowych na skutek procesu rozrostu nowotworu. Wszystkie te procesy tworzą charakterystyczny profil proteolityczny komórek nowotworowych.

**Pomiar aktywności
enzymatycznej białek z grupy
peptydaz**

Technologia Spółki oparta jest na pomiarze aktywności enzymatycznej białek z grupy peptydaz. Badanie polega na degradacji specyficznego znakowanego peptydowego substratu przez peptydazy znajdujące się w moczu chorych na raka prostaty. W wyniku degradacji uwalniana jest substancja barwna, czyli chromogen, którego obecność i kinetyka powstawania mogą być mierzone za pomocą metod spektrofotometrycznych.

Opis wyrobu medycznego

Test proponowany przez Spółkę to test cyfrowy opierający się na pomiarze absorbancji przy użyciu czytnika płytek wyposażonego w monochromator. Został on zaprojektowany do stosowania w laboratoriach szpitalnych, przychodniach i laboratoriach analitycznych i składa się z odczynnika oraz buforu, do zastosowania na mikropłytkach do pomiaru absorbancji. Wyposażenie dodatkowe to: (i) pojemnik na mocz, (ii) DMSO (Dimethyl Sulfoxide), (iii) Trizma hydrochloride, (iv) Trizma Base, (v) woda demineralizowana, (vi) papierki wskaźnikowe (zakres pH 7.2-8.8).

Odczytu dokonuje się poprzez pomiar absorbancji przy użyciu czytnika płytek wyposażonego w monochromator. Test identyfikuje zachorowanie na raka stercza, dzięki wykorzystaniu technologii ultraszybkąj absorbancji ELISA w zakresie UV/Vis.

Pomiar absorbcancji	<p>Pomiar absorbcancji ma miejsce przy użyciu czytnika płytek wyposażonego w monochromator (SPECTROstar Nano). Czytnik to urządzenie elektroniczne do odczytu wyników badania z mikropłytki BRANDplates. SPECTROstar Nano z monochromatorem rejestruje pełne spektrum UV/Vis (200-1 000 nm.) w mniej niż 1 sek./dołek oraz umożliwia pomiar w kuwetach i w mikropróbkach o obj. 2 µL na płytkach LVis. Prędkość spektrometru (monochromatora), prosta obsługa, a także zdolność do projektowania i zapisywania pojedynczych protokołów testu daje dużą elastyczność optymalizacji ustawień dla wszystkich eksperymentów z pomiarem absorbcancji. Zastosowanie standardowego czytnika umożliwia szybkie uzyskanie wyników testu w warunkach standardowego laboratorium przyszpitalnego lub ambulatoryjnego.</p>
Klasa peptydów chromogenicznych	<p>Związek chemiczny wykorzystywany do badań diagnostycznych należy do klasy peptydów chromogenicznych. Cząsteczka peptydu chromogenicznego rozpada się pod wpływem enzymów proteolitycznych powodując zmianę lub wzrost zabarwienia badanego roztworu. Efekt ten jest następstwem uwalniania chromoforu (4-nitroanilidu lub kwasu 5,2-amino-nitro-benzoowego). Obserwowany wzrost barwy w czasie 60 minut w przedziale 380-440 nm. następuje w wyniku zmieszania/ kontaktu z moczem osoby z nowotworem stercza, a jednocześnie efekt ten nie występuje w reakcji z moczem osoby zdrowej lub z diagnozą innego typu nowotworu.</p>
Prace wykonane	<p>Spółka wytypowała grupy związków, które mogłyby być zastosowane w wyrobie medycznym, zidentyfikowała związki o istotnym potencjale rozwojowym, wykonała testy krzyżowe, z wykorzystaniem próbek moczu pacjentów z innymi niż rak prostaty nowotworami.</p>
Wyniki pilotażowe	<p>Wyniki uzyskane z badania pilotażowego nad testem pozwalają przypuszczać, iż jego czułość i swoistość jest bardzo wysoka. Wskazują one, że test umożliwia wykrycie aktywności enzymu/ów proteolitycznych charakterystycznych dla choroby nowotworowej prostaty w bardzo małej objętości moczu z dużą precyzją i w krótkim czasie, poniżej 60 minut.</p>
Eksperyment badawczy	<p>Aktualnie Spółka prowadzi wielośrodkowy otwarty eksperyment badawczy, którego celem jest ocena skuteczności analitycznej i klinicznej przyszłego wyrobu medycznego przy wykorzystaniu próbek moczu trzech grup badanych. Kryteria włączenia do eksperymentu to (i) wiek powyżej 18. roku życia, (ii) świadoma zgoda na udział w eksperymencie badawczym, (iii) wynik badania PSA nie starszy niż 90 dni lub zgoda na pobranie próbki krwi na badanie PSA, (iv) chęć współpracy. Natomiast kryteria wyłączenia to (i) współistniejące nowotwory (do 5 lat wstecz), (ii) infekcje dróg moczowych (w ciągu 6 tygodni przed dniem pobrania próbki moczu), (iii) radykalne leczenie prostaty, (iv) leczenia hormonalne, (v) przyjmowanie inhibitora 5-alfa-reduktazy, (vi) brak współpracy.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▲ I kohorta to 55 pacjentów chorych na nowotwór stercza z potwierdzeniem histopatologicznym, ▲ II kohorta to 55 pacjentów z chorobami nienowotworowymi stercza, jak zapalenie gruczołu krokowego, łagodny przerost gruczołu krokowego, ▲ III kohorta to 55 zdrowych ochotników. <p>W eksperymencie badawczym uczestniczy 165 osób. Polega on na pobraniu próbek moczu. Próbki są zaślepiane i przesyłane do niezależnego laboratorium w celu wykonania analiz, przy użyciu testu Spółki.</p> <p>W ramach pierwszorzędowych punktów końcowych zostaną wykonane dwie oceny nowego markera jako testu do wykrywania raka stercza: (i) ocena czułości, (ii) ocena swoistości.</p> <p>W ramach drugorzędowych punktów końcowych zostanie wykonane porównanie czułości i swoistości nowego markera i markera PSA. Obliczona zostanie korelacja pomiędzy wynikami uzyskanymi przy zastosowaniu nowego markera Spółki i wynikami badania PSA. Na tej podstawie zostanie porównana czułość i swoistość obu metod diagnostycznych.</p> <p>Zakończona została rekrutacja uczestników badania. Część próbek pozyskana w eksperymencie zostanie poddana bankowaniu w laboratorium Spółki i będzie służyła jako materiał do dalszych badań analitycznych. Raport i wnioski z badania pilotażowego zostaną użyte do dalszych prac związanych z weryfikacją i z opracowaniem finalnego produktu oraz opracowaniem strategii rozwoju klinicznego. Spółka planuje ukończyć te badania w III kwartale 2021 r.</p>

Szanse Test Spółki mógłby być stosowany zarówno w diagnostyce, jak i monitorowaniu leczenia raka prostaty. Ma on szansę być pierwszym szybkim testem prognostycznym. Wykrywa on specyficzną dla choroby aktywność enzymów proteolitycznych w moczu. Stosowanie go może być korzystne z uwagi na: krótki czas analizy, nieinwazyjność metody korzystającej z próbki moczu, stabilność testu oraz wysoką powtarzalność. W odróżnieniu od innych metod jakościowej i ilościowej analizy składu białkowego test ten nie wymaga procesowania próbki od pacjenta, rozdzielenia frakcji białkowych i detekcji białek za pomocą metod immunologicznych lub spektrometrii masowej. W odróżnieniu od badania PSA nie wymaga on interwencji związanej z pobraniem próbki krwi oraz nie wymaga przygotowania surowicy przez laboratorium analityczne.

6.4.2. Projekt PANURI

Badania próbek moczu osób zdrowych, z łagodnymi chorobami i nowotworami pokazują, że mocz jest potencjalnym źródłem biomarkerów. Skład białkowy moczu wskazuje, że proces nowotworowy przebiega z nasileniem aktywności proteolitycznej, m.in. degradacji białek macierzy pozakomórkowej w procesie inwazji i neowaskularyzacji. Enzymy proteolityczne są obecne w moczu chorych na raka trzustki.

Spółka opiera swoją technologię diagnostyczną na pomiarze aktywności białek proteolitycznych w moczu. Opatentowany, znakowany i specyficzny peptydowy substrat jest rozkładany przez enzymy znajdujące się w moczu chorych na raka trzustki. W wyniku degradacji uwalniany jest barwny znacznik, którego obecność i kinetyka powstawania mogą być mierzone za pomocą metod spektrofotometrycznych. Dotychczasowe badania pokazują, że reakcja enzymatyczna zachodzi u osób z rozpoznaniem raka trzustki, a jest nieobecna u zdrowych.

Testy diagnostyczne Testy PANURI, dzięki swojej czułości i specyficzności, miałyby być wykorzystywane w badaniach przesiewowych w grupie osób powyżej 50. roku życia, w szczególności należących do grupy ryzyka, w tym pacjentów z dodatnim wynikiem badań w kierunku potwierdzenia wstępnego wyniku (EUS, ultrasonografia endoskopowa, biopsja, SPACE, itd.). Wczesne wykrycie nowotworu trzustki pozwala na leczenie operacyjne, a resekcja organu jest skuteczna jedynie na wczesnym etapie rozwoju choroby. Jednak wczesne stadium i zmiany przedrakowe w przebiegu raka trzustki nie wywołują objawów. Nowotwór ten rozwija się około 15 lat zwykle, zanim pojawiają się objawy. Zatem istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna w obszarze diagnostyki nowotworu trzustki.

Niezaspokojona potrzeba medyczna Rozwiązanie Urteste opiera się na badaniu aktywności proteaz w moczu. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że metoda ta jest czuła, specyficzna, szybka, bezinwazyjna, łatwa w interpretacji i kosztowo efektywna. Zatem wydaje się, że wyrób medyczny na niej oparty mógłby być stosowany w badaniach przesiewowych. Test posiadający wskazane powyżej cechy będzie zapewne pożądanym przez systemy opieki zdrowia. Interdyscyplinarne forum naukowe w ramach *Early Detection of Sporadic Pancreatic Cancer Summit Conference* wypracowało dokument *Strategic Map for Innovation*, który określił jako ostateczny cel rozwinięcie protokołu diagnostycznego do wczesnego wykrywania nowotworu trzustki w ramach podstawowej opieki medycznej.

Zagrożenia w realizacji projektu – zbyt niska czułość i specyficzność,... O ile analiza dotychczasowych danych pozwala uznać test za bardzo czuły i specyficzny, to należy zauważyć, że z powodu niewielkiej wielkości próby, nie można ocenić ostatecznej przydatności testu. Badania na większej populacji mogą bowiem nie potwierdzić odpowiedniej czułości lub specyficzności testu.

okres zbierania próbek,... Kolejnym aspektem problematycznym może być okres zbierania próbek do badań. Nowotwór trzustki jest bowiem nowotworem stosunkowo rzadkim. W Polsce liczba nowych przypadków sięga ok. 4 tys. rocznie. Chorzy są jednak leczeni w ośrodkach specjalistycznych, co powinno ułatwić dostęp do materiału klinicznego (mocz). Spółka przygotowuje umowę na dostarczanie próbek z Warszawskim Uniwersytem Medycznym.

Pojawienie się innych rozwiązań Niewątpliwie istotnym ryzykiem dla projektu jest pojawienie się innej skutecznej metody badań przesiewowych.

**Wytypowany związek,
pilotażowe próby kliniczne**

W ramach projektu PANURI Spółka wytypowała grupy związków, które mogłyby mieć zastosowanie w wyrobie medycznym, zidentyfikowała związki o istotnym potencjale rozwojowym, wykonała testy krzyżowe z wykorzystaniem próbek moczu pacjentów z innymi niż rak trzustki nowotworami, w końcu wykonała pilotażowe próby kliniczne, które potwierdziły skuteczność i czułość metody.

Trwa eksperyment badawczy

Aktualnie Spółka prowadzi wielośrodkowy otwarty eksperyment badawczy, którego celem jest ocena skuteczności analitycznej i klinicznej przyszłego wyrobu medycznego przy wykorzystaniu próbek moczu uzyskanych od zdiagnozowanych pacjentów z trzech grup badanych:

- ▲ pacjentów chorych na raka trzustki,
- ▲ pacjentów z zapaleniem trzustki,
- ▲ zdrowych ochotników.

W eksperymencie badawczym uczestniczy 330 osób. Polega on na pobraniu próbek moczu. Próbki są zaślepiane i przesyłane do niezależnego laboratorium w celu wykonania analiz, przy użyciu testu Spółki.

Celem eksperymentu jest ocena parametrów diagnostycznych, czyli czułości i swoistości wyrobu medycznego, czyli wartości opisujących zdolność metody do poprawnego wykrycia raka trzustki (czułość), jak też wykrycia jego braku (swoistość) poprzez uzyskanie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych.

W ramach pierwszorzędowych punktów końcowych zostaną wykonane dwie oceny nowego markera jako testu do wykrywania raka trzustki: (i) ocena czułości, (ii) ocena swoistości.

W ramach drugorzędowych punktów końcowych zostanie wykonane porównanie czułości i swoistości, nowego markera i markera CA19-9. Obliczona zostanie korelacja pomiędzy wynikami uzyskanymi przy zastosowaniu nowego markera Spółki i wynikami badania CA19-9. Na tej podstawie zostanie porównana czułość i swoistość obu metod diagnostycznych.

**Planowane zakończenie
w II poł. 2021 r.**

Zakończona została rekrutacja uczestników badania. Przeprowadzone będą testy mające na celu weryfikację skuteczności klinicznej i analitycznej prototypu. Część próbek pozyskana w eksperymencie zostanie poddana bankowaniu w laboratorium Spółki i będzie służyła jako materiał do dalszych badań analitycznych. Raport i wnioski z badania pilotażowego zostaną użyte do dalszych prac związanych z weryfikacją, opracowaniem finalnego produktu oraz opracowania strategii rozwoju klinicznego. Spółka planuje ukończyć te badania w II poł. 2021 r.

Cukrzyca

Rozwój technologii Spółki będzie wymagał przeprowadzenia badania klinicznego z udziałem pacjentów o zwiększonym ryzyku zachorowania na nowotwór. Chorzy na cukrzycę są preferowaną grupą pacjentów, ze względu na podwyższone ryzyko nowotworu trzustki. Rekrutacja chorych z nowo rozpoznaną chorobą oraz uwzględnienie innych czynników wpływających na ryzyko zachorowania zwiększy szanse na efektywne przeprowadzenie planowanego badania. Potwierdzenie efektywności testu Spółki przez osiągnięcie wymaganej czułości i swoistości produktu w planowanym badaniu otworzy możliwości systematycznego skriningu chorych na cukrzycę w celu oceny ryzyka zachorowania na raka trzustki. Aktualne dane wskazują, że wczesne rozpoznanie nowotworu wiąże się z dłuższym przeżyciem pacjentów dotkniętych tym najczęściej śmiertelnym nowotworem. Czynnikiem ten w dużej mierze determinuje potencjalny sukces komercyjny produktu.

6.4.3. Projekt FINDER

Prace wykonane

Celem projektu jest opracowanie testów do stosowania *in vitro* w diagnostyce onkologicznej. W ramach tego projektu, jak dotąd, Spółka zaprojektowała prototypy przyszłych wyrobów medycznych, opracowała protokół eksperymentu, uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej, podpisała umowy z ośrodkiem klinicznym oraz zrekrutowała pierwszą zaplanowaną grupę uczestników badania.

Opracowano kandydatów na testy dla nowotworów:

- ▲ jelita grubego (czerwiec 2020 r.)
- ▲ płuca (wrzesień 2020 r.)
- ▲ nerki (listopad 2020 r.)
- ▲ wątroby (styczeń 2021 r.)
- ▲ dróg żółciowych (styczeń 2021 r.).

Spółka zaplanowała stworzenie platformy do opracowywania kolejnych testów wykrywających różne typy nowotworów. Projekt obejmuje łącznie 13 testów diagnostycznych.

Tabela 22. Urteste; Zaawansowanie projektów

	Ewaluacja/ Założenia	Projektowanie/ Prototyp	Rozwój	Skuteczność analityczna i kliniczna	Certyfikacja/ Rejestracja	Komercjalizacja
Prostata	→					
Trzustka	→					
Nerki	→					
Jelito grube	→					
Płuco	→					
Drogi żółciowe	→					
Wątroba	→					
Jajnik	→					
Trzon macicy	→					
Żołądek	→					
Przełyk	→					
Piers	→					
Krew	→					
Układ nerwowy	→					

Źródło: Spółka

Prace planowane

Spółka zamierza złożyć wnioski do Komisji Bioetycznej o zgodę na zwiększenie grupy uczestników eksperymentu badawczego z 380 do 500. W kolejnym etapie Spółka planuje (i) wytypować grupy związków, które mogłyby mieć zastosowanie w przyszłych wyrobach medycznych dla nowotworów, (ii) zidentyfikować związki o istotnym potencjale rozwojowym, przy pomocy serii badań laboratoryjnych, (iii) wykonać testy krzyżowe, z wykorzystaniem próbek moczu pacjentów z różnymi typami nowotworami, (iv) przeprowadzić wstępną ocenę spełnienia założeń projektowych, koncepcji skuteczności analitycznej i skuteczności klinicznej, (v) złożyć wnioski patentowe chroniące rozwiązania. Spółka planuje wykonać wymienione prace do końca 2023 r.

Dwie kohorty

Planowane są dwie kohorty uczestników:

- ▲ grupa wyższego ryzyka (około 70% wszystkich zapisów); zależy od rodzaju raka: udokumentowana genetyczna predyspozycja onkologiczna, wiek, alkohol, przewlekłe zapalenie, dieta, dysfunkcja hormonalna, otyłość, przewlekłe infekcje, historia wcześniejszego narażenia na niektóre czynniki rakotwórcze, itd.),
- ▲ grupa o niższym ryzyku (około 30% wszystkich zapisów); bez żadnego z warunków wymienionych w grupie wyższego ryzyka.

7. Wyniki i prognozy finansowe

- ▲ Grupa skupia się na rozwijaniu projektów innowacyjnych. Jak dotąd poniosła wydatki na projekty w wysokości 1,4 mln zł. Pozyskanie finansowania przyspieszy prace Spółki. Uważamy, że w 2023 r. Spółka będzie musiała dokonać kolejnej rundy finansowania.

Nakłady

Nakłady inwestycyjne ponoszone do tej pory przez Spółkę dotyczyły zakupu wyposażenia laboratorium oraz były związane z prowadzonymi pracami badawczymi i rozwojowymi. Spółka nabyła dwa czytniki mikroplątek SPECTROstar Nano za 84 tys. zł. Pozostałe wyposażenie laboratorium jest wynajmowane. W ramach prac badawczych i rozwojowych do końca I kw. 2021 r. Spółka wydała (i) 492 tys. zł na projekt PANURI, (ii) 619 tys. na EASY-TEST, (iii) 324 tys. zł na FINDER.

Wynik netto

W związku z przyśpieszeniem realizacji projektów spodziewamy się większych wydatków w latach 2021 – 2022. Zatem spodziewamy się powiększenia straty generowanej przez Spółkę, z 0,5 mln zł w 2020 do 2 mln zł w 2021 r. i 5 mln zł w 2022 r. Uważamy, że w 2023 r. Spółka będzie musiała dokonać kolejnej rundy finansowania.

Tabela 23. Urteste; Rachunek wyników (MSSF nieskonsolidowany)

(mln zł)	2020	I kw. 2021
Przychody	0,7	0,4
Koszty operacyjne, w tym:	-1,2	-0,6
... usługi obce	-0,6	-0,4
... wynagrodzenie	-0,4	-0,1
... zużycie materiałów i energii	-0,2	0,0
... amortyzacja	0,0	0,0
... pozostałe	0,0	0,0
EBIT	-0,5	-0,1
EBITDA	-0,5	-0,1
Wynik na działalności finansowej	0,0	0,0
Zysk brutto	-0,5	-0,1
Podatek dochodowy	0,0	0,0
Zysk netto	-0,5	-0,1

Źródło: Spółka

Tabela 24. Urteste; Bilans (MSSF nieskonsolidowany)

(mln zł)	2020-12-31	2021-03-31
Aktywa trwałe	0,0	0,1
Aktywa obrotowe, w tym...	1,4	1,8
... gotówka	0,4	0,4
... rozliczenia międzyokresowe	0,7	1,1
Suma aktywów	1,4	1,8
Kapitał własny	1,4	1,2
Zobowiązania i rezerwy na zobowiązania	0,0	0,6
Suma pasywów	1,4	1,8

Źródło: Spółka

8. Sprawozdanie finansowe (MSSF nieskonsolidowane)

Tabela 25. Urteste; Bilans

mln zł	2019	2020	2021P	2022P	2023P	2024P
Majątek trwały	0,0	0,1	0,3	1,1	5,4	5,4
– wartości niematerialne i prawne	0,0	0,0	0,0	0,0	4,3	4,3
– rzeczowy majątek trwały	0,0	0,1	0,3	1,1	1,1	1,1
Majątek obrotowy	0,3	1,3	8,8	4,7	2,4	63,4
– zapasy	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
– należności	0,1	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
– środki pieniężne	0,2	0,4	7,2	0,4	2,4	63,4
– pozostałe	0,0	0,7	1,6	4,3	0,0	0,0
Należne wpłaty na kapitał podstawowy	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Aktywa	1,2	1,4	9,1	5,7	7,7	68,8
Kapitały własne	1,2	1,4	8,5	3,9	7,1	68,2
Zobowiązania	0,0	0,0	0,6	1,8	0,6	0,6
– długoterminowe	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
– krótkoterminowe	0,0	0,0	0,6	1,8	0,6	0,6
Pasywa	1,2	1,4	9,1	5,7	7,7	68,8

Źródło: Spółka, DM BOŚ SA

Tabela 26. Urteste; Rachunek wyników

mln zł	2019	2020	2021P	2022P	2023P	2024P*
Przychody	0,0	0,7	0,0	0,0	0,0	90,4
Wynik na pozostałej działalności operacyjnej	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
EBIT	-0,4	-0,5	-2,0	-4,6	-16,8	72,6
EBIT projekt PANURI	b.d.	b.d.	-0,7	-2,3	-8,3	39,1
EBIT projekt EASY-TEST	b.d.	b.d.	-0,3	-0,3	-6,3	34,7
EBIT projekt FINDER	b.d.	b.d.	-0,3	-1,3	-1,5	-0,5
EBIT bez kosztów projektów	b.d.	b.d.	-0,6	-0,6	-0,6	-0,6
EBITDA	-0,4	-0,5	-1,9	-4,5	-16,7	72,7
Wynik na działalności finansowej	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3
Zysk brutto	-0,4	-0,5	-2,0	-4,6	-16,8	72,9
Podatek dochodowy	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-11,8
Zysk netto	-0,4	-0,5	-2,0	-4,6	-16,8	61,1

* Uwzględniając nominalne przychody z transakcji partneringowych.

Źródło: Spółka, DM BOŚ SA

Tabela 27. Urteste; Przepływy pieniężne

mln zł	2019	2020	2021P	2022P	2023P	2024P
Przepływy z działalności operacyjnej	-0,4	-1,4	-1,0	-3,2	-17,9	61,2
Zysk netto	-0,4	-0,5	-2,0	-4,6	-16,8	61,1
Amortyzacja	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1
Zmiana w kapitale obrotowym	0,0	-0,8	0,8	1,2	-1,2	0,0
Pozostałe	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Przepływy z działalności inwestycyjnej	0,0	0,0	-1,3	-3,6	-0,1	-0,1
Wydatki inwestycyjne	0,0	0,0	-1,3	-3,6	-0,1	-0,1
Pozostałe	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Przepływy z działalności finansowej	0,6	1,7	9,1	0,0	20,0	-0,3
Zmiana zadłużenia	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
Pozostałe	0,6	1,7	9,1	0,0	20,0	-0,3
Zmiana stanu gotówki	0,2	0,3	6,7	-6,8	2,0	60,8

Źródło: Spółka, DM BOŚ SA

9. Słownik pojęć

510(k) – powiadomienie złożone w FDA w celu wykazania, że wyrób, który ma być wprowadzony do obrotu, jest równie bezpieczny i skuteczny, czyli zasadniczo równoważny z wyrobem wprowadzonym do obrotu zgodnie z prawem (sekcja 513(i)(1)(A) ustawy FD&C)

AIMD (*Active Implantable Medical Device*) – aktywny implantowany wyrób medyczny – wyrób medyczny, który jest przeznaczony do wprowadzenia do ciała ludzkiego i który ma pozostać po zabiegu

Antygen – związek chemiczny, który może być wykryty za pomocą swoistych przeciwciał w różnych metodach diagnostycznych

Biomarker – czynnik, który można zmierzyć, a jego obecność w badanej tkance może wskazywać na chorobę, zmianę fizjologiczną, odpowiedź na leczenie lub stan psychiczny

Biopsja płynna – pobieranie próbek i analiza niestałej tkanki biologicznej, przeważnie krwi

CA 19-9 (antygen węglowodanowy 19-9) – białko antygenowe będące markerem nowotworowym znajdujące zastosowanie głównie w monitorowaniu leczenia raka trzustki

CAPS (*The International Cancer of the Pancreas Screening Consortium*) – Międzynarodowe Stowarzyszenie Badań Przesiewowych w kierunku raka trzustki

CDMO (*Contract Development and Manufacturing Organization*) – firma, która na podstawie kontraktów obsługuje inne firmy z branży farmaceutycznej w celu świadczenia kompleksowych usług od opracowywania produktów medycznych po ich produkcję

CDRH (*Center for Devices and Radiological Health*) – Centrum Wyrobów i Zdrowia Radiologicznego – działający w obrębie FDA organ nadzorujący bezpieczeństwo, skuteczność i jakość wyrobów medycznych i produktów emitujących promieniowanie

cfDNA (*Circulating free DNA*) – zdegradowane fragmenty DNA uwolnione do osocza krwi

CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*) – federalne standardy regulacyjne Stanów Zjednoczonych, które mają zastosowanie do wszystkich klinicznych badań laboratoryjnych przeprowadzanych na ludziach w Stanach Zjednoczonych, z wyjątkiem prób klinicznych i badań podstawowych

CRO (*Contract Research Organization*) – firma świadcząca usługi badawcze dla sektora farmaceutycznego i biotechnologicznego zlecane na zasadach kontraktowych

CT (*computed tomography*) – tomografia komputerowa

CTC (*circulating tumor cell*) – krążąca komórka nowotworowa – komórka, która przedostała się do układu naczyniowego lub limfatycznego z guza pierwotnego i jest przenoszona w organizmie w krwiobiegu

ctDNA (*circulating tumor DNA*) – krążące DNA nowotworu – fragmentaryczne DNA pochodzące z guza, znajdujące się w krwiobiegu, które nie jest związane z komórkami

DRE (*Digital Rectal Exam*) – wewnętrzne palpacyjne badanie odbytnicy wykonywane przez lekarza

EAU (*European Association of Urology*) – organizacja non-profit reprezentująca specjalistów urologii na całym świecie

ERCP (*Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography*) – endoskopowa wsteczna cholangio-pankreatografia – procedura która pozwala zbadać przewody żółciowe oraz trzustkowe

EUS (*endoscopic ultrasound*) – endoskopowa ultrasonografia – dokładne badanie chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz chorób płuc

EV (*extracellular vesicles*) - małe, kuliste struktury biologiczne, które są uwalniane przez wszystkie organizmy żywe do przestrzeni pozakomórkowej w warunkach fizjologicznych, a także w stanach patologicznych

GHTF (*Global Harmonization Task Force*) – grupa przedstawicieli organów regulacyjnych w USA, UE, Japonii, Australii i Kanadzie, którzy pracują nad harmonizacją przepisów dotyczących wyrobów medycznych oraz poprawą bezpieczeństwa, skuteczności ich jakości

GMP (*good manufacturing practice*) – dobra praktyka produkcyjna – praktyki wymagane w celu przestrzegania wytycznych zalecanych przez agencje kontrolujące autoryzację i licencjonowanie produkcji i sprzedaży żywności i napojów, kosmetyków, produktów farmaceutycznych, suplementów diety i wyrobów medycznych

HCC (*Hepatocellular Carcinoma*) – rak wątrobowokomórkowy

HCPCS (*Healthcare Common Procedural Coding System*) – zbiór kodów procedur medycznych opartych na aktualnej terminologii proceduralnej Amerykańskiego Towarzystwa Medycznego (CPT)

HDI, wskaźnik – syntetyczna miara opisująca zmiany w zakresie społeczno-ekonomicznego rozwoju poszczególnych krajów

HTA (*Health Technology Assessment*) – systematyczna ocena właściwości i skutków technologii medycznej, uwzględniająca pośrednie i bezpośrednie, zamierzone i niezamierzone skutki tej technologii

HUD (*Humanitarian Use Device*) – urządzenie do użytku humanitarnego – wyrób medyczny, który ma przynieść korzyści pacjentom w leczeniu lub diagnozowaniu choroby lub stanu, który dotyka lub objawia się u nie więcej niż 8 000 osób w Stanach Zjednoczonych rocznie

In vitro diagnostics (IVD) – testy mające na celu wykazanie obecności lub określenie ilości konkretnego składnika w różnych płynach ustrojowych organizmu – np. krwi, moczu, płynie mózgowo-rdzeniowym

Indeks Hirscha – miernik mający w zamierzeniu wykazywać znaczenie wszystkich prac naukowych danego autora, charakteryzując jego całkowity dorobek, a nie znaczenie jednej pracy

Inhibitor proteaz – substancja hamująca aktywność enzymów proteolitycznych

IVDR (*In-vitro Diagnostics Regulation*) – rozporządzenie Unii Europejskiej dotyczące wyrobów medycznych do diagnostyki *in vitro* (IVD)

KOL (*Key Opinion Leaders*) – kluczowy lider opinii – najczęściej lekarze specjaliści, którzy są powszechnie uznawani, szanowani i posiadają ogromną wiedzę na temat określonego segmentu przemysłu farmaceutycznego

LDT (*Laboratory developed test*) - klasa diagnostyki *in vitro* (IVD), która w USA jest regulowana w ramach programu Clinical Laboratory Improvement Amendments

Lista filadelfijska (polskie określenie *Journal Citation Reports*) – publikowana corocznie przez Clarivate Analytics lista czasopism naukowych, zawierająca wskaźniki charakteryzujące znaczenie danego czasopisma, m.in. Impact Factor, Eigenfactor czy Article Influence

MAC (*Medicare Administrative Contractor*) – prywatny ubezpieczyciel opieki zdrowotnej, któremu przyznano jurysdykcję geograficzną do rozpatrywania roszczeń medycznych Medicare (programu ubezpieczeń społecznych USA)

MCED (*multi-cancer early detection*) – wczesna diagnostyka wielonowotworowa

MDR (*Medical Device Regulation*) – rozporządzenie Unii Europejskiej dotyczące badań klinicznych i sprzedaży wyrobów medycznych do użytku przez ludzi

MDx (*molecular diagnostics*) – diagnostyka molekularna – rodzaj diagnostyki wykorzystujący techniki biologii molekularnej do badania genomu i proteomu wykrywające zmiany molekularne odpowiedzialne za występowanie danej choroby. Diagnostyka molekularna jest podstawą rozwoju medycyny spersonalizowanej.

MMP (*Matrix metalloproteinase*) – metaloproteazy macierzy – rodzina wysoce homologicznych endopeptydaz Zn^{2+} , które wspólnie rozszczepiają większość, jeśli nie wszystkie, składników macierzy zewnątrzkomórkowej

MMPI (*matrix metalloproteinase inhibitor*) – substancja hamująca działanie metaloproteaz macierzy

mpMRI (*multi-parametric magnetic resonance imaging*) - specjalny rodzaj skanowania, który tworzy bardziej szczegółowe obrazy prostaty niż standardowe badanie MRI (*magnetic resonance imaging* – rezonans magnetyczny)

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) – sojusz ośrodków onkologicznych w Stanach Zjednoczonych, z których większość została wyznaczona przez National Cancer Institute jako kompleksowe centrum onkologiczne

NGS (*Next-Generation Sequencing*) – sekwencjonowanie nowej generacji – technologia określania sekwencji DNA lub RNA w celu badania zmienności genetycznej związanej z chorobami lub innymi zjawiskami biologicznymi

NHS (*National Health Service*) – publiczny system służby zdrowia w Wielkiej Brytanii

NIPT (*non-invasive prenatal testing*) – nieinwazyjne badania prenatalne – metoda określania ryzyka urodzenia się płodu z określonymi nieprawidłowościami genetycznymi

OOPD (*Office of Orphan Products Development*) – Biuro Rozwoju Produktów Sierocych – organ FDA powstały w celu przyspieszenia oceny i rozwoju produktów (leków, leków biologicznych, wyrobów lub żywności medycznej), które są obiecujące w zakresie diagnozy i / lub leczenia rzadkich chorób

PAP (*prostatic acid phosphatase*) – kwaśna fosfataza sterczowa – enzym warunkujący hydrolizę (rozkład) związków będących estrami fosforanowymi; jej badanie wykonuje się m.in. przy podejrzeniu nowotworu prostaty

PCa (*prostate cancer*) – rak prostaty

PCR (*polymerase chain reaction*) - metoda powielania łańcuchów DNA znajdująca zastosowanie m.in. w badaniach nad genomem, charakteryzowaniu ekspresji genów, klonowaniu genów, diagnostyce klinicznej

PDAC (*pancreatic ductal adenocarcinoma*) – gruczolakorak przewodowy trzustki

PER (*Performance Evaluation Report*) – badanie mające na celu przedstawienie dowodów klinicznych potwierdzających zamierzone zastosowanie producenta

PMA (*premarket approval*) – proces FDA przeglądu naukowego i prawnego w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności wyrobów medycznych klasy III

Proteazy – enzymy, katalizujące (zwiększające tempo) proteolizy, rozpadu białek na mniejsze polipeptydy lub pojedyncze aminokwasy

Przerzut nowotworowy – guz wtórny nowotworu złośliwego, powstały z komórek pochodzących z guza pierwotnego.

PSA (*Prostate Specific Antigen*) – białko wytwarzane przez komórki gruczołu krokowego (zarówno zdrowe komórki, jak i komórki rakowe); znajduje się głównie w nasieniu, ale niewielka ilość znajduje się również we krwi

rRNA – RNA rybosomalne – cząsteczki kwasu rybonukleinowego wchodzące w skład rybosomów, które biorą udział w procesie biosyntezy polipeptydów

Technologie „omics” – wyłaniająca się koncepcja medycyny molekularnej; odnosi się do zbiorowych i wysokowydajnych analiz, które za pomocą bioinformatyki i narzędzi obliczeniowych badają mechanizmy, interakcje i funkcje tkanek, narządów i całego organizmu na poziomie molekularnym

TIMP (*tissue inhibitor of metalloproteinase*) – tkankowy inhibitor metaloproteaz – substancja hamująca działanie metaloproteaz macierzy

VOC (*Volatile Organic Compounds*) – lotne związki organiczne – grupa związków organicznych, które z łatwością przechodzą w postać pary lub gazu, posiadają wysoką prężność par i niską rozpuszczalność w wodzie

10. Bibliografia

1. Azizian A, Rühlmann F, Krause T, Bernhardt M, Jo P, König A, Kleiß M, Leha A, Ghadimi M, Gaedcke J. *CA19-9 for detecting recurrence of pancreatic cancer*; Scientific Reports 2020
2. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, Petersen GM, Giardiello FM, Yeo C, Fishman EK, Brune K, Axilbund J, Griffin C, Ali S, Richman J, Jagannath S, Kantsevov SV, Kalloo AN. *Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study*; Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 766-781
3. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, Kamel IR, Schulick R, Zhang Z, Topazian M, Takahashi N, Fletcher J, Petersen G, Klein AP, Axilbund J, Griffin C, Syngal S, Saltzman JR, Morteale KJ, Lee J, Tamm E, Vikram R, Bhosale P, Margolis D, Farrell J, Goggins M; *Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals*; Gastroenterology 2012
4. Choi YJ, Yoon W, Lee A, Han Y, Byun Y, Kang JS, Kim H, Kwon W, Suh YA, Kim Y, Lee S, Namkung J, Han S, Choi Y, Heo JS, Park JO, Park JK, Kim SC, Kang CM, Lee WJ, Park T, Jang JY; *Diagnostic model for pancreatic cancer using a multi-biomarker panel*. Ann Surg Treat Res 2021
5. Darwis NDM, Oike T, Kubo N, Gondhowiardjo SA, Ohno T. *Characteristics of PSA Bounce after Radiotherapy for Prostate Cancer: A Meta-Analysis*; Cancers (Basel) 2020
6. De Carvalho TM, Heijnsdijk EAM, de Koning HJ; *Comparative effectiveness of prostate cancer screening between the ages of 55 and 69 years followed by active surveillance*; Cancer 2018
7. Dhondt B, Geeurickx E, Tulkens J, Van Deun J, Vergauwen G, Lippens L, Miinalainen I, Rappu P, Heino J, Ost P, Lumen N, De Wever O, Hendrix A; *Unravelling the proteomic landscape of extracellular vesicles in prostate cancer by density-based fractionation of urine*; J Extracell Vesicles 2020
8. Ding Z, Wu H, Zhang J, Huang G, Ji D. *MicroRNAs as novel biomarkers for pancreatic cancer diagnosis: a meta-analysis based on 18 articles*; Tumour Biol 2014
9. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D; *Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*; Ann Oncol 2015
10. Eskra JN, Rabizadeh D, Pavlovich CP, Catalona WJ, Luo J. *Approaches to urinary detection of prostate cancer*; Prostate Cancer Prostatic Dis 2019
11. Ferlay J, Partensky C, Bray F; *More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017*
12. Fridhammar A, Axelsson U, Persson U, Bjartell A, Borrebaeck CAK; *The Value of a New Diagnostic Test for Prostate Cancer: A Cost-Utility Analysis in Early Stage of Development*; PharmacoEconomics – Open 2021
13. Gall TMH, Belete S, Khanderia E, Frampton AE, Jiao LR. *Circulating Tumor Cells and Cell-Free DNA in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma*; Am J Pathol 2019
14. Hayes JH, Barry MJ; *Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence*; Jama 2014
15. Huttner BD, de Lastours V, Wassenberg M, Maharshak N, Mauris A, Galperine T, Zanichelli V, Kapel N, Bellanger A, Olearo F, Duval X, Armand-Lefevre L, Carmeli Y, Bonten M, Fantin B, Harbarth S; *A 5-day course of oral antibiotics followed by faecal transplantation to eradicate carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a randomized clinical trial*; Clin Microbiol Infect 2019

16. Janbaziroudsari H, Mirzaei A, Maleki N; *Association of serum prostate-specific antigen levels with the results of the prostate needle biopsy*; Bull Cancer 2016
17. Kretschmer A, Tilki D; *Biomarkers in prostate cancer – Current clinical utility and future perspectives*; Crit Rev Oncol Hematol 2017
18. Langer P, Kann PH, Fendrich V, Habbe N, Schneider M, Sina M, Slater EP, Heverhagen JT, Gress TM, Rothmund M, Bartsch DK. *Five years of prospective screening of high-risk individuals from families with familial pancreatic cancer*; Gut 2009
19. Latosinska A, Frantzi M, Merseburger AS, Mischak H; *Promise and Implementation of Proteomic Prostate Cancer Biomarkers*; Diagnostics (Basel) 2018
20. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Gillessen S, Grummet J, Henry AM, van der Kwast TH, Lam TB, Mason MD, O'Hanlon S, Oprea-Lager D.E., Ploussard G, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots. I.G., Tilki D, Wiegel T; *EAU – EANM – ESTRO – ESUR – ISUP – SIOG guidelines on Prostate Cancer*; Arnhem; The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2020
21. O'Brien DP, Sandanayake NS, Jenkinson C, Gentry-Maharaj A, Apostolidou S, Fourkala EO, Camuzeaux S, Blyuss O, Gunu R, Dawnay A, Zaikin A, Smith RC, Jacobs IJ, Menon U, Costello E, Pereira SP, Timms JF; *Serum CA19-9 is significantly upregulated up to 2 years before diagnosis with pancreatic cancer: implications for early disease detection*; Clin Cancer Res 2015
22. *Pancreatic Adenocarcinoma* (version 2.2021); National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2021
23. *Prostate Cancer Early Detection*; National Comprehensive Cancer Network, 2021
24. *Prostate Cancer; NCCN Evidence Blocks*; National Comprehensive Cancer Network, 2021
25. Poley JW, Kluijt I, Gouma DJ, Harinck F, Wagner A, Aalfs C, van Eijck CH, Cats A, Kuipers EJ, Nio Y, Fockens P, Bruno MJ; *The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer*. Am J Gastroenterol 2009
26. Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H; *Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference*; Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006
27. Salinas CA, Tsodikov A, Ishak-Howard M, Cooney KA; *Prostate cancer in young men: an important clinical entity*; Nat Rev Urol 2014
28. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F; *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*; CA Cancer J Clin 2021
29. Toussi A, Stewart-Merrill SB, Boorjian SA, Psutka SP, Thompson RH, Frank I, Tollefson MK, Gettman MT, Carlson RE, Rangel LJ, Karnes RJ; *Standardizing the Definition of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy-What Prostate Specific Antigen Cut Point Best Predicts a Durable Increase and Subsequent Systemic Progression?* J Urol 2016
30. Wallace TJ, Torre T, Grob M, Yu J, Avital I, Brücher B, Stojadinovic A, Man YG. *Current approaches, challenges and future directions for monitoring treatment response in prostate cancer*; J Cancer 2014
31. Zhao F, Wei C, Cui MY, Xia QQ, Wang SB, Zhang Y. *Prognostic value of microRNAs in pancreatic cancer: a meta-analysis*; Aging (Albany NY) 2020
32. Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN; *Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general US population*; Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014

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 nie 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 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 uchylenia 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 2020 r. poz. 2080, dalej jako „Ustawa o ofercie”).

Informacje zawarte w niniejszym dokumencie nie stanowią oferty sprzedaży ani zachęty do składania ofert kupna. 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 Urteście Spółka Akcyjna („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://urteste.eu/>).

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. 2021, poz. 328 z późn. zm.) (dalej: „Ustawa 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 jakkolwiek 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 utracę 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 nieznanymi 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 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 C Spółki oraz wprowadzeniem akcji do obrotu na rynku NewConnect 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: 11 czerwca 2021 r., godz. 8.30.

Data pierwszego udostępnienia do dystrybucji raportu jest: 11 czerwca 2021 r., godz. 8.40.

Źródła informacji: materiały Spółki, memorandum informacyjne, sprawozdania finansowe Spółki, literatura. 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, wprowadzenia akcji do obrotu na rynek NewConnect, oraz pełnienia funkcji Autoryzowanego Doradcy dla akcji Spółki. 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 © 2021 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