

1/2023/IPO (15) 21 marca 2023

Urteste

„Early cancer detection saves lives”



Analityk:
Sylwia Jaśkiewicz, CFA

1/2023/IPO (15) 21 marca 2023

Analitik: Sylwia Jaśkiewicz, CFA

Urteste

Urteste koncentruje się na rozwoju wyrobów medycznych IVD do wczesnej diagnostyki i monitorowania terapii onkologicznych. Chce stworzyć testy wykrywające 15 nowotworów. Jak dotąd, opracowała 10 prototypów do stosowania w nowotworach trzustki, prostaty, płuca, wątroby, jelita grubego, nerki, trzonu macicy, jajnika, dróg żółciowych, żołądka. Urteste wykorzystuje w testach aktywność enzymów proteolitycznych w moczu.

Zgodnie z wcześniejszymi założeniami, zostały wykonane wielośrodkowe eksperymenty badawcze w dwóch projektach Spółki, czyli EASY-TEST (nowotwór prostaty) i PANURI (nowotwór trzustki). Testowano w nich odpowiednio 164 i 322 próbki. Czułość/ swoistość testów w grupie zdrowych osób wyniosła 91%/ 94% dla EASY-TEST i 96%/ 96% dla PANURI.

Pozytywne wyniki zachęciły Spółkę do kontynuowania badań na szerszej populacji w ramach dwóch projektów PANURI i MULTI-CANCER, do którego zostały włączone projekty EASY-TEST i FINDER. Aktualnie Spółka szacuje, że badanie kliniczne PANURI ma zostać przeprowadzone na próbie 2,5-3,5 tys. osób w ok. 30 ośrodkach zlokalizowanych w USA i Europie w okresie III kw. 2023 – II kw. 2025. Dokładna liczba pacjentów zostanie ostatecznie ustalona w toku dyskusji ze specjalistycznym CRO oraz regulatorami, takimi jak np. FDA w trybie procedury *pre-submission*. W projekcie MULTI-CANCER badanie kliniczne zaplanowane jest na I kw. 2025 – połowę 2027.

Za środki uzyskane z ostatniej emisji akcji Spółka uruchomiła laboratorium o powierzchni 250 m² w Pruszczu Gdańskim, przeprowadziła dwa eksperymenty medyczne, opracowała kolejne prototypy testów. Obecnie chce pozyskać 54 mln zł z emisji 395 286 akcji serii E przeznaczając je w latach 2023-25 na: (i) dalsze prace nad PANURI (31 mln zł) i MULTI-CANCER (6 mln zł), (ii) ochronę patentową (4 mln zł) oraz (iii) utrzymanie firmy (11 mln zł).

Spółka chce uzyskać ze sprzedaży PANURI co najmniej 50 mln EUR, jeśli do niej dojdzie przed uzyskaniem certyfikacji, lub co najmniej 100 mln EUR, jeśli nastąpi później (cele zapisane w programie motywacyjnym). Urteste przyjęło politykę dywidendową rekomendującą wypłatę dywidendy w wysokości 40-60% zysku netto roku poprzedniego.

Urteste, założone w 2019 r., zadebiutowało na rynku NewConnect w październiku 2021. Obecnie zamierza przejść na rynek główny GPW. Od dnia dopuszczenia akcji Spółki do obrotu na rynku regulowanym planowany jest 12-miesięczny *lock-up* dla głównych akcjonariuszy.

Sektor: Ochrona zdrowia i biotechnologia
Bloomberg: URT PW
12M przedział kursowy: 72,00-180,00 zł
Kurs: 145,00 zł

Kapitalizacja: 38 mln US\$
Średni obrót dzienny: 0,01 mln US\$
Free float: 10%

Dane podstawowe

MSSF nieskonsolidowane	2022	2023P	2024P	2025P
Przychody	0,0	0,0	0,0	0,0
EBITDA	-3,7	-7,8	-17,5	-24,6
EBIT	-4,1	-8,4	-18,2	-25,5
ZN	-4,1	-7,1	-16,7	-25,0
Dług netto	-2,8	-47,0	-29,6	-4,0

Źródło: Spółka, DM BOŚ SA

Harmonogram oferty

Publikacja prospektu:	20 marca 2023 r.
Road show:	12 marca – 3 kwietnia 2023 r.
Ustalenie ceny maksymalnej/ przedziału cenowego:	3 kwietnia 2023 r.
Budowa księgi popytu:	4 kwietnia 2023 r.
Ustalenie ceny oferowanych akcji:	5 kwietnia 2023 r.
Zapisy na akcje serii E w TMI:	11-20 kwietnia 2023 r.
Zapisy na akcje serii E w TDI:	11-24 kwietnia 2023 r.
Przydział akcji serii E:	26 kwietnia 2023 r.

Źródło: Spółka

Najbliższe wydarzenia

1. Raport za I kw. 2023: 12 maja
2. Raport za II kw. 2023: 11 sierpnia
3. Raport za III kw. 2023: 13 listopada

Katalizatory

1. Zainteresowanie szybką diagnostyką nowotworową
2. Rozwój rynku biopsji płynnych
3. Korzystne wyniki badań klinicznych
4. Rozmowy z jednostkami regulacyjnymi/ FDA
5. Podpisanie umów komercjalizacyjnych
6. Uzyskanie znaku CE
7. Finansowanie grantowe
8. Finansowanie z rynku kapitałowego
9. Inne formy finansowania
10. Stabilność otoczenia prawnego
11. Debiut na rynku głównym GPW

Czynniki ryzyka

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

Biorąc pod uwagę wczesny etap rozwoju projektów Spółki skupiamy się na kilku podejściach do wyceny: (i) analizie transakcji na rynku IVD, (ii) analizie scenariuszowej bazując na wycenie metodą rNPV, potencjalnych przychodach ze sprzedaży projektów (jako bazę traktując założenia Spółki wpisane w program motywacyjny), metodzie C/S.

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

Spis treści

I Spółka

1. Opinia inwestycyjna	5
2. Wycena Spółki	8
2.1. Transakcje na rynku IVD	8
2.2. Wycena projektów	19
3. Historia, akcjonariat, emisja akcji	23
4. Model biznesowy	26
5. Technologia	29
6. Strategia i przewagi konkurencyjne	31
7. Projekty Spółki	33
7.1. PANURI	34
7.2. Projekt EASY-TEST	37
7.3. Projekt FINDER	39
7.4. Projekt MULTI-CANCER	40
7.5. Pozostałe projekty	40
8. Wyniki i prognozy finansowe	41
9. Sprawozdanie finansowe (MSSF nieskonsolidowane)	42

II Otoczenie medyczne i rynkowe

10. Otoczenie rynkowe	44
10.1. Onkologia	44
10.2. Globalny rynek biomarkerów nowotworowych	49
10.3. Płynna biopsja	54
10.4. Nowotwór prostaty	55
10.5. Nowotwór trzustki	63
10.6. Wartość rynku onkologicznego/ diagnostycznego	67
10.7. Proteazy	71
11. Słownik pojęć	75
12. Bibliografia	79

I

Spółka

1. Opinia inwestycyjna

- ▲ **Płynna biopsja to nieinwazyjna technologia, która wykrywa biomarkery molekularne przy użyciu ciekłej próbki bez konieczności wykonywania kosztownych i inwazyjnych procedur. Globalny rynek płynnych biopsji wyniósł 4 mld US\$ w 2022 i ma wzrosnąć do 10 mld w 2027, z CAGR wynoszącym 18% w latach 2022-27.**
- ▲ **Technologia Spółki polega na wykrywaniu w moczu aktywności swoistych dla danego nowotworu enzymów proteolitycznych poprzez rozpad pod ich wpływem wyselekcjonowanych peptydów. Wzrost absorbancji mieszaniny reakcyjnej oznacza wynik pozytywny. Do wykonania testu potrzebna jest próbka moczu, spektrofotometr i 2 godziny. Ostateczny wynik pojawiający się w postaci zmiany barwy testu w czasie jest zero-jedynkowy (test jakościowy).**
- ▲ **Obecnie Spółka pracuje nad dwoma projektami i chce stworzyć wysoce czułe i specyficzne testy na 15 nowotworów. Dotychczas opracowała 10 prototypów i przeprowadziła dwa eksperymenty badawcze przy współpracy z zewnętrznymi CRO – w nowotworach trzustki i prostaty.**
- ▲ **Celem na najbliższe trzy lata jest przeprowadzenie większego badania w projekcie PANURI (rak trzustki) i opracowanie kolejnych prototypów testów – w nowotworach przełyku, piersi, w białaczce, chłoniaku i glejaku. W tym celu Spółka potrzebuje 52 mln zł. Według założeń programu motywacyjnego, Spółka chce uzyskać ze sprzedaży PANURI co najmniej 50/100 mln EUR, jeśli nastąpi ona przed/ po certyfikacji testu.**

Diagnostyka zbyt późna i mało precyzyjna

Według WHO, choroba onkologiczna jest diagnozowana corocznie u ponad 19 milionów osób, a powoduje śmierć 10 milionów osób na świecie (dane za 2020 r.). Szacuje się, że w 2040 r. nowotwór wystąpi u 28 milionów osób i spowoduje 16 milionów zgonów. Spółka chce wspierać diagnostykę i terapię 15 często występujących nowotworów stanowiących 42% diagnoz onkologicznych (8 mln rocznie) i powodujących śmierć 50% pacjentów z chorobą onkologiczną (5 mln osób rocznie).

Wczesna diagnoza nowotworowa znacząco poprawia rokowania pacjenta i jest dużo tańsza. Niestety 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, na które nie ma testów przesiewowych. Powoduje to istotne zainteresowanie badaniami nad nowymi metodami diagnostycznymi.

Brak uniwersalnego markera nowotworowego

Markery nowotworowe to substancje wytwarzane przez (i) komórki nowotworu złośliwego, (ii) prawidłowe komórki innych tkanek w odpowiedzi na proces nowotworzenia, (iii) komórki nowotworu niezłośliwego, (iv) komórki prawidłowe w przebiegu innych chorób, np. zapalnych. Są one wytwarzane przez komórki nowotworowe często w znacząco wyższych stężeniach niż przez komórki w stanach patologicznie łagodnych czy też 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 jest rozpuszczalnymi glikoproteinami, o różnych funkcjach biochemicznych i fizjologicznych, obecnymi we krwi. Obecność markerów można zaobserwować w płynach ustrojowych, moczu (około 40% materiału znajdującego się w moczu pochodzi spoza nerek i dróg moczowych), stolcu. Choć największy udział w rynku płynnych biopsji ma krew i tak zapewne zostanie, to segment testów opartych na moczu ma istotnie rosnąć.

Znaczenie enzymów proteolitycznych	<p>Brak odpowiedniego balansu między proteazami i antyproteazami prowadzi do wielu chorób, w tym nowotworowych. Enzymy te odgrywają ważną rolę podczas progresji i rozwoju nowotworu, zarówno w początkowej, jak i późniejszej fazie. Istnieje dodatnia korelacja między złośliwością nowotworu i wydzielaniem się różnych rodzajów proteaz. W wielu przypadkach komórki nowotworowe wpływają na ekspresję genów kodujących enzymy proteolityczne w sąsiednich zdrowych komórkach, by stymulować ekspansję guza.</p>
Technologia Urteste	<p>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 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 wysoce specyficznych i czułych, co z kolei pozwoli na badania diagnostyczne, ale też może być pomocne w badaniach prognostycznych czy wspierających stosowanie właściwej terapii.</p>
Testy moczu	<p>Badanie polega na przeprowadzeniu reakcji chemicznej próbki moczu z opracowanymi przez Spółkę reagentami (substratami) oraz odpowiednimi buforami wchodzącymi w skład testu. W próbkach pozytywnych dochodzi do rozpadu związków zawartych w testach. Za pomocą spektrofotometru (analyzera) dokonuje się pomiaru zmiany absorbancji w czasie (zmiana barwy).</p>
Dwa projekty	<p>Spółka zamierza opracować wysoko czułe i specyficzne testy służące diagnostyce i monitorowaniu terapii 15 nowotworów, do których należą nowotwory trzustki, prostaty, jelita grubego, płuca, nerki, wątroby, dróg żółciowych, żołądka, przełyku, jajnika, trzonu macicy, piersi, a także białaczka, chłoniak i glejak. Dotychczas Spółka opracowała prototypy testów na 10 nowotworów i zakończyła dwa wielośrodkowe eksperymenty medyczne. Były one prowadzone przez niezależne CRO w kilkunastu ośrodkach medycznych i niezależne laboratorium diagnostyczne. Celem eksperymentów była wstępna ocena skuteczności analitycznej i klinicznej prototypów testów.</p> <p>W projekcie EASY-TEST (nowotwór prostaty), obecnie włączonym do projektu MULTI-CANCER, testowano 164 próbki (pacjenci z nowotworem stercza, z chorobami nienowotworowymi stercza, zdrowi ochotnicy). Czułość markeru (zdolność pokazywania choroby tam, gdzie ona występuje) została określona na 90,9%, swoistość (zdolność pokazywania braku choroby tam, gdzie ona nie występuje) na 93,5% w grupie zdrowych osób, a korelacja z testem PSA na 67,6%.</p> <p>W projekcie PANURI (nowotwór trzustki), w którym testowano 322 próbki (pacjenci z nowotworem trzustki, z zapaleniem trzustki, zdrowi ochotnicy) czułość wyniosła 95,6%, swoistość 95,5% w grupie zdrowych osób, a korelacja z testem CA19-9 89,4%. Spółka planuje rozwój projektu PANURI niezależnie od MULTI-CANCER i na nim chce się skupić. Choć sam test na raka trzustki jest także częścią projektu MULTI-CANCER.</p> <p>Aktualnie Spółka oczekuje, że badanie kliniczne PANURI może zostać przeprowadzone na próbie 2,5-3,5 tys. osób w ok. 30 ośrodkach zlokalizowanych w USA i Europie w okresie III kw. 2023 – II kw. 2025. Ostateczny schemat badania klinicznego wraz ze szczegółowym określeniem liczby i typu pacjentów zostanie określony przy współpracy z CRO i uzgodniony na spotkaniu <i>pre-submission</i> w FDA. W projekcie MULTI-CANCER badanie kliniczne zaplanowane jest na I kw. 2025 – I poł. 2027.</p>
Finansowanie	<p>W celu zapewnienia dalszego finansowania Urteste chce pozyskać 54 mln zł z emisji 395 286 akcji serii E (137 zł za akcję) na: (i) prace nad PANURI (31 mln zł) i MULTI-CANCER (6 mln zł), (ii) ochroną patentową (4 mln zł), (iii) utrzymanie firmy (11 mln zł). Zdaniem Spółki, środki te powinny być wystarczające na lata 2023-25. Do końca tego okresu Spółka chce pozyskać partnera w projekcie PANURI.</p>

W przypadku pozyskania z emisji akcji: (i) 46-52 mln zł Spółka zamierza opóźnić realizację projektu MULTI-CANCER, (ii) 21-46 mln zł Spółka zrealizuje projekt MULTI-CANCER, opóźni PANURI, (iii) <21 mln zł projekt PANURI zostanie odłożony w czasie, a pozostałe aktywności zostaną zrealizowane częściowo, co oznacza ryzyko opóźnień i kolejne rundy finansowania. Spółka szacuje, że kwota środków zapewniająca kontynuację jej działalności przez 12 miesięcy od emisji to 7 mln zł. Brak uzyskania finansowania do czerwca 2023 roku oznacza brak środków na pokrycie kosztów działalności bieżącej Spółki, co może skutkować wnioskiem o otwarcie procesu likwidacji.

Partnering

Spółka rozważa dwa sposoby komercjalizacji projektów – poprzez udzielenie licencji jednemu lub kilku partnerom lub sprzedaż technologii/ jej części strategicznemu partnerowi. Spółka wybrała już brokera strategicznego, którym jest Clairfield Partners. Zawarte w programie motywacyjnym zapisy wskazują, że Urteste chce uzyskać ze sprzedaży PANURI co najmniej 50 mln EUR, jeśli nastąpi ona przed uzyskaniem certyfikacji lub co najmniej 100 mln EUR, jeśli do transakcji dojdzie później. Komercjalizacja PANURI warunkuje rozpoczęcie badań w projekcie MULTI-CANCER. Zgodnie z polityką dywidendową Zarząd będzie rekomendował wypłatę dywidendy w wysokości 40-60% zysku netto roku poprzedniego.

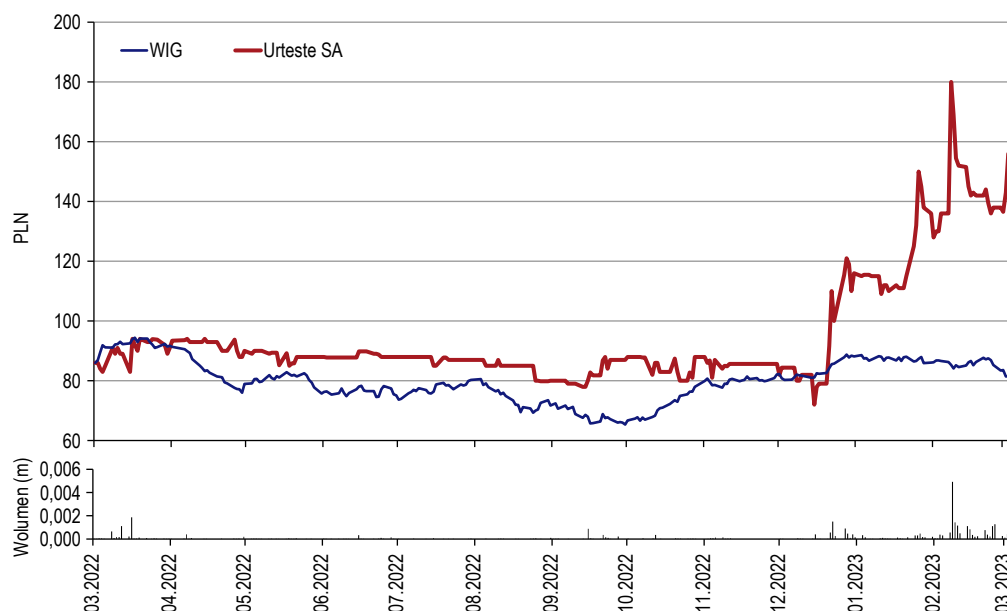
Akcjonariusze

Kluczowymi akcjonariuszami Spółki są Prof. dr hab. Adam Lesner, autorytet w zakresie badań nad enzymami proteolitycznymi i chemią peptydów, Dr Natalia Gruba, członek Rady Naukowej, chemik, doktor Uniwersytetu Gdańskiego, opracowująca metody diagnostyczne wykorzystujące aktywności proteaz, Grzegorz Stefański, CEO, Tomasz Kostuch, CFO.

Wysokie ryzyko

Jako główne i istotne 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.

Wykres 1. Kurs akcji spółki względem indeksu WIG



Źródło: Bloomberg, DM BOS SA

2. Wycena Spółki

- ▲ **Naszym zdaniem inwestycja w Urteste powinna być traktowana raczej jako opcja, a wycena analizowana scenariuszowo.**

Scenariusze

Biorąc pod uwagę wczesny etap rozwoju projektów skupiamy się na kilku podejściach do wyceny: (i) analizie transakcji na rynku IVD, (ii) analizie scenariuszy w oparciu o wycenę metodą rNPV transakcji, wycenę bazującą na potencjalnych przychodach z transakcji, wycenę metodą C/S.

2.1. Transakcje na rynku IVD

Wysoka wartość transakcji

Największe transakcje na rynku IVD to przejęcia:

- ▲ Graila przez Illuminę za 8,0 mld US\$,
- ▲ Ancestry przez Blackstone za 4,7 mld US\$,
- ▲ Thrive Early Detection przez Exact Sciences o wartości do 2,2 mld US\$,
- ▲ ArcherDx przez Invitae za 1,4 mld US\$,
- ▲ Base Genomics przez Exact Sciences za 0,4 mld US\$.

Wartości transakcji pokazują, że rynek wierzy w metody IVD, szczególnie 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 15%, by w 2020 r. ogłosić zakup całości za 8 mld US\$. Transakcja ta jest dobrym przykładem na trudność wyceny w tym sektorze. Potwierdzają to też dane na temat innych transakcji, które zaczynają się od 12 mln US\$, a kończą na mld US\$. Warto zwrócić uwagę na dwie transakcje (i) zakup Imugenu przez Oxford Immunotec za 22 mln US\$ oraz (ii) Sequenom przez LabCorp za 371 mln US\$.

Rynek krajowy – istotne transakcje

Na rynku krajowym też miały miejsce istotne wydarzenia:

- ▲ w maju 2022 r. QIAGEN nabył 96% akcji firmy Blirt za 60 mln US\$; Blirt to firma biotechnologiczna specjalizująca się w wytwarzaniu wysokiej jakości enzymów i odczynników wykorzystywanych w globalnej diagnostyce, której przychody ze sprzedaży (z wyłączeniem zmiany stanu produktów) wyniosły 40 mln zł, a zysk netto 7,6 mln zł w 2021 r.,
- ▲ w sierpniu 2022 r. Scope Fluidics podpisał z Bio-Rad Laboratories umowę zbycia Curiosity Diagnostics za 100 mln US\$ i warunkowe płatności w kwocie 70 mln US\$; Bio-Rad to globalny lider w obszarze technik molekularnych; Curiosity Diagnostics zajmuje się technologią PCR do szybkiej diagnostyki typu „sample-to-answer”.

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 rosnąć. Przy relatywnie wysokiej czułości i swoistości testów Spółka powinna być wyceniana w wyższych przedziałach cenowych. Jednak droga do udowodnienia jakości testów jest długa.

Według założeń programu motywacyjnego Spółka chce uzyskać ze sprzedaży PANURI co najmniej 50/100 mln EUR, jeśli nastąpi ona przed/ po certyfikacji testu.

Tabela 1. Transakcje M&A na rynku IVD (transakcje referencyjne, w naszej opinii, zaznaczone na niebiesko)

Kupujący	Kupowany	Wartość (mln US\$)	Komentarz	Rok
Danaher	Beckman Coulter	6,800	Rozwój, produkcja, sprzedaż produktów, które upraszczają, automatyzują i wprowadzają innowacje w złożonych testach biomedycznych	2011
Thermo Fisher	Immundiagnostics	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, oferującej produkty przed i po przeszczepie, obecnej 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 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.	Umocnienie pozycji w narzędziach do klinicznej kontroli jakości	2018
Quest Diagnostics	Oxford Immunotec US usługi laboratoryjne	b.d.	Usługi testowania w kierunku 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

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

Kupujący	Kupowany	Wartość (mln US\$)	Komentarz	Rok
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	Firma nieujawniona	b.d.	Rozszerzenie portfolio produktów odczynników genomowych	2019
Caris Life Sciences	Pharmatech	b.d.	Przedefiniowanie sposobu, w jaki firmy farmaceutyczne i biotechnologiczne identyfikują i szybko rejestrują pacjentów w precyzyjnych badaniach onkologicznych	2019
Ginkgo Bioworks	Warp Drive Bio platforma bioinformatyczna	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	Firma z siedzibą w UK	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	Synbiotics	b.d.	Uruchomienie CoSara Diagnostics	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
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 z 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

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

Kupujący	Kupowany	Wartość (mln US\$)	Komentarz	Rok
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 portfela testów Oncocyte, wzbogacenie oferty o różnorodne technologie i usługi farmaceutyczne	2020
Neogenomics	Dział onkologiczny Human Longevity	37	10 mln US\$ przychodów, backlog o wartości 15 mln US\$, 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	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, poprawa pozycji na rynku diagnostyki molekularnej i raka piersi	2021

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.phchd.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,

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 broniła 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. W II poł. 2021 r. Illumina zamknęła transakcję.

Przychody/ EBIT Graila w US GAAP wyniosły 12/ -931 mln US\$ w 2021 i 55/ -4 657 mln US\$ w 2022 (odpis wartości firmy w wysokości niemal 3,9 mld US\$). Biznes podstawowy Illuminy wygenerował przychody/ EBIT w wysokości 4 519/ 808 mln US\$ w 2021 i 4 553/ 481 mln US\$ w 2022 r.

...test Galleri,

Grail oferuje płynną biopsję – test Galleri – do wczesnego przesiewowego wykrywania nowotworów u osób bezobjawowych wskazujący miejsce występowania nowotworu. Test ten został wprowadzony na rynek jako test opracowany laboratoryjnie (LDT) w II kw. 2021 r. z ceną 949 US\$. Nie jest zaakceptowany przez FDA i obecnie nie jest refundowany. Musi być zamówiony przez licencjonowany podmiot świadczący usługi medyczne. Jest adresowany do pacjentów powyżej 50. roku życia z podwyższonym genetycznie ryzykiem nowotworu. Nie jest rekomendowany osobom poniżej 21. roku życia, kobietom w ciąży i osobom podczas leczenia onkologicznego.

Początkowo przeprowadzane były wczesne badania na niewielkiej liczbie pacjentów. Wykazały one zdolność testu do 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). 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. Test Galleri jest cały czas ulepszany. Jest to jedno z trzech badań przesiewowych obejmujących wiele nowotworów, a pozostałe dwa testy Graila to CancerSEEK i test PanSeer.

...wykrywanie fragmentów DNA w próbce krwi,

Test Galleri za pomocą sekwencjonowania nowej generacji określa metylację DNA, której różne wzorce są związane z określonymi nowotworami.

...badania w USA, Kanadzie,

W sierpniu 2016 r. Grail rozpoczął wieloośrodkowe (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 wieloośrodkowe (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 wieloośrodkowe badanie PATHFINDER, z udziałem 6 662 uczestników, które zakończył w styczniu 2022 r. Badanie prowadzone było w ramach wniosku US FDA *Investigational Device Exemption* w celu oceny wdrożenia Galleri w praktykę kliniczną. Pacjenci, powyżej 50. roku życia podzieleni byli na dwie kohorty: (i) 70% z podniesionym ryzykiem zachorowania na nowotwór, (ii) 30% bez podniesionego poziomu ryzyka zachorowania na nowotwór.

Wyniki, ogłoszone we wrześniu 2022, pokazały wykrycie sygnału nowotworu u 92 uczestników badania, z których u 35 zdiagnozowano raka. Spośród 35 potwierdzonych przypadków 71% miało typy nowotworu, na które nie ma rutynowych badań przesiewowych. Spośród nowotworów nienawrotowych wśród potwierdzonych przypadków 48% wykryto w stadium I lub II.

Czułość testu wyniosła 73% prawdziwie dodatnich wykrytych sygnałów. PPV dla MCED-E i MCED-Scr wynosiło odpowiednio 38% i 43%, z mniej niż 1% odsetkiem wyników fałszywie dodatnich dla obu wersji. Obie wersje MCED wykazały wysoki odsetek prawdziwie ujemnych wyników, przekraczający 99%. Naukowcy uważają, że udoskonalona wersja osiągnęła zamierzony cel, jakim było zmniejszenie liczby fałszywych trafień.

Rzeczywista analiza przeprowadzona przez Grail na 38 154 komercyjnych testach Galleri wykazała wskaźnik wykrywalności sygnału nowotworowego na poziomie 1,1%, w tym raka trzustki, przełyku, układu pokarmowego w stadium I, głowy i szyi w stadium II oraz raka odbytnicy.

...skuteczność

Badanie Pathfinder testu Galleri pokazało PPV, czyli pozytywną wartość predykcijną, wynoszącą 43% przy poprawionym teście wobec 38% dla jego poprzedniej wersji.

Wyniki pokazały, że włączenie testu do standardowego badania przesiewowego spowodowało podwojenie liczby wykrytych nowotworów w porównaniu z zastosowaniem tylko standardowych badań przesiewowych. Specyficzność testu (odsetek prawdziwie pozytywnego wyniku) wyniosła 99,5% dla zmodyfikowanego testu i 99,1% dla poprzedniej wersji.

Grail poinformował, że przeprowadzi badanie dowodowe w warunkach rzeczywistych, REFLECTION, w celu analizy wyników klinicznych badania 35 000 osób testem Galleri w USA (powinno trwać 3 lata i zakończyć się w 2026 r.).

...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 testem 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 testem Galleri, a także wszelkie inne badania, które mogą być pomocne. Wyniki tego badania pilotażowego mają być dostępne w 2023 r. Jeśli wyniki pokażą, że test wcześniej wykrywa nowotwory, w latach 2024-25 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 kilkanaście 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 przydatny 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 nie była znana czułość testu i nie były opublikowane naukowe prace na ten temat, co mogło kwestionować zasadność badań, a także poddawał w wątpliwość angażowanie w proces NHS zamiast National Screening Committee.
- ▲ Według Prof Lawrence'a Younga, 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.

llumina

llumina 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.

Kapitalizacja Illuminy według stanu na marzec 2023 r. przekracza 32 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 ogromnymi ilościami danych, czy Enancio, które zajmuje się bezstratną kompresją danych genomowych. Do największych akcjonariuszy Spółki należą Baillie Gifford (11%), Vanguard Group (8%) oraz BlackRock (5%).

Immunovia

Immunovia to firma diagnostyczna, która ma wizję zrewolucjonizowania diagnostyki krwi i zwiększenia przeżywalności pacjentów z nowotworem. Pierwszy produkt to IMMray™ PanCan-d, który według Spółki jest jedynym obecnie dostępnym testem krwi przeznaczonym specjalnie do wczesnego wykrywania raka trzustki. Komercjalizacja IMMray PanCan-d rozpoczęła się w sierpniu 2021 r. w USA. IMMray™ PanCan-d jest oferowany jako test laboratoryjny (LDT) wyłącznie przez Immunovia. Immunovia zainicjowała w 2016 r. prospektywny program walidacji klinicznej osób z grupy wysokiego ryzyka raka trzustki, obejmujący 23 ośrodki i 1 255 uczestników badania

z USA i Europy. Wyniki badania PanFAM-1 okazały się częściowo niejednoznaczne. Analiza czułości IMMray PanCan-d w badaniu PanFAM-1 została zakłócona przez nieoczekiwanie niską częstość występowania PDAC (0,2%) w kohorcie PanFAM-1, która była poniżej zarówno częstości występowania (1%) w tej grupie ryzyka obserwowanej w innych badaniach, jak i założonej w projekcie badania. Ponadto badanie było zaburzone pandemią COVID-19, która wpłynęła na rekrutację i monitorowanie pacjentów, niewystarczającą liczbę serii pobrań krwi i obrazowania dla każdego pacjenta, brak oceny jakości i dokładności wyników badań obrazowych.

Spółka pokazała 1,1 mln SEK przychodów w 2022, +36% r/r i straty w wysokości 168 mln SEK (156 mln SEK w 2021).

Immunovia jest spółką giełdową od 2015 r. notowaną na Nasdaq First North w Sztokholmie, a od kwietnia 2018 r. na Nasdaq w Sztokholmie. Siedziba firmy znajduje się w Lund w Szwecji. Kapitalizacja Immunovii wynosiła ok. 180 mln SEK (17 mln US\$) w marcu 2023, po znaczącym spadku od października 2020.

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 ulepszanego 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 10 różnych typów raka, w tym 7 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 test z krwi Oncoguard Liver wykorzystujący markery metylacji DNA i markery białkowe 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. Zapewnia 82% czułość we wczesnym stadium oraz ogólną 88% czułość i 87% swoistość.

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 neoadiuwantowej 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 2,0 mld US\$, +14% r/r, a strata netto 716 mln US\$, -10% r/r, w roku obrotowym 2021/22. W marcu 2023 kapitalizacja spółki wynosiła 12 mld US\$. Wśród największych akcjonariuszy Exact Sciences są Vanguard Group, ARK Investment Management, Wellington Management, BlackRock Fund Advisors.

Guardant Health

Guardant Health jest firmą zajmującą się onkologią precyzyjną, która oferuje testy krwi w kierunku wykrywania nowotworów przy zastosowaniu analityki zbiorów danych. Wprowadziła na rynek testy Guardant360, Guardant360 CDx, Guardant360 TissueNext, Guardant360 Response i GuardantOMNI dla pacjentów z rakiem w zaawansowanym stadium oraz Guardant Reveal dla chorych na raka we wczesnym stadium.

Guardant Health prowadzi 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, osób z wyższym ryzykiem zachorowania. Test z krwi LUNAR-2, którego skuteczność jest oceniana w prospektywnym, wielośrodkowym badaniu rejestracyjnym ECLIPSE, ma na celu wykrywanie nowotworu jelita grubego u osób w wieku 45-84. W grudniu 2021 do badania została zakwalifikowana docelowa liczba osób, 12 750. W 2022 Spółka zamierzała złożyć do FDA PMA, czyli wniosek o zatwierdzenie przed wprowadzeniem na rynek.

Spółka zakłada, że zwiększenie wskaźników badań przesiewowych do 80% w porównaniu z obecnymi poziomami mogłoby zmniejszyć liczbę osób, u których zdiagnozowano CRC o 22% do 2030 r. Obecnie aż jeden na trzech pacjentów nie przechodzi zalecanych badań przesiewowych ze względu na inwazyjne metody diagnozy – stosowane badania są czasochłonne, a w przypadku kolonoskopii inwazyjne. LUNAR-2 ma na celu poprawę wskaźników badań przesiewowych CRC poprzez zaoferowanie prostego badania krwi, które pokonuje bariery związane z obecnymi metodami testowania i ułatwia dostęp do badań przesiewowych większej liczbie osób i społeczności, w których dostęp może być ograniczony.

Guardant Health wypracował 374 mln US\$ przychodów, +30% r/r, w 2021 oraz wygenerował 406 mln US\$ straty netto, +60% r/r, ze względu na utrzymywanie wysokich wydatków na badania i rozwój. W marcu 2023 kapitalizacja spółki wynosiła 3 mld US\$, po znaczącym spadku od szczytu osiągniętego w 2021 r.

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 genomycznych 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 osiągnęło przychody w wysokości 460 mln US\$ i stratę 379 mln US\$ w 2021 r. W marcu 2023 r., kapitalizacja spółki wynosiła 380 mln US\$, a wśród największych akcjonariuszy są ARK Investment Management, Vanguard Group, BlackRock Fund Advisors, Nikko Asset Management.

Biocept

Biocept to firma zajmująca się diagnostyką molekularną. Oferuje komercyjne testy dla pacjentów z rakiem bazujące na opatentowanej metodologii izolowania materiału nowotworowego wydalanego z guza pierwotnego, takiego jak komórki nowotworowe płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF-TC) i wolne od komórek DNA (cfDNA). Wykorzystując test CNSide™ do analizy i badania CSF-TC i cfDNA pod kątem określonych biomarkerów, lekarze mogą być lepiej poinformowani o praktycznych informacjach molekularnych związanych z przerzutowym rakiem i opracować spersonalizowany plan leczenia. Firma jest notowana na Nasdaq od 2014 r., a jej kapitalizacja rynkowa w marcu 2023 r. wynosiła 8 mln US\$, po bardzo dużym spadku. Spółka zatrudniała 134 osób (28 w 2012), w styczniu ogłosiła redukcję zatrudnienia o 35%.

Biodesix	<p>Biodesix oferuje usługi badawcze w zakresie badań diagnostycznych, klinicznych, odkrywania, rozwoju i komercjalizacji diagnostyki. Ma w ofercie testy diagnostyczne z krwi w obszarze opieki nad pacjentami z nowotworem płuc – Nodify Lung składający się z dwóch testów proteomicznych i Biodesix Lung Reflex składający się z GeneStrat i VeriStrat. Spółka chciała osiągnąć przychody w wysokości 38-40 mln US\$ w 2022, po osiągnięciu 46/55 mln US\$ w 2020/2021. W marcu 2023 r. kapitalizacja spółki wyniosła 109 mln US\$, po bardzo istotnym spadku.</p>
Abbott Laboratories	<p>Abbott Laboratories odkrywa, opracowuje, produkuje, sprzedaje szeroką i zróżnicowaną gamę produktów i usług zdrowotnych. Oferta Spółki obejmuje produkty farmaceutyczne, odżywcze, diagnostyczne. 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 uzyskania znaczącego pozytywnego wpływu na jakość i koszty opieki zdrowotnej. Abbott wygenerował sprzedaż roczną w wysokości 44 mld US\$ w 2022, +1% r/r.</p>
BioMerieux	<p>BioMerieux projektuje, rozwija, produkuje i sprzedaje systemy w dziedzinie diagnostyki <i>in vitro</i> do zastosowań medycznych i przemysłowych. BioMerieux skupia się w swoich badaniach na biomarkerach, które będą miały zastosowanie w obszarach chorób zakaźnych, nowotworów i nagłych stanów sercowo-naczyniowych.</p>
Roche Holding	<p>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.</p>
Quest Diagnostics	<p>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.</p>
Freenome	<p>Freenome jest prywatną firmą biotechnologiczną, która zbudowała kompleksową platformę do wczesnego wykrywania nowotworu za pomocą rutynowego badania krwi. Główny projekt – test do badań przesiewowych w celu wykrywania jelita grubego i zmian przedrakowych jest obecnie na etapie badania klinicznego (PREEMPT CRC). Zakończyło ono rekrutację ponad 35 tys. osób w wieku 45-85 lat w maju 2022 r. Jest to perspektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne mające na celu walidację testu opartego na krwi do wczesnego wykrywania raka jelita grubego poprzez pobranie próbek krwi od uczestników o średnim ryzyku, którzy przejdą rutynową kolonoskopię przesiewową.</p> <p>W celu sfinansowania prac firma pozyskała 300 mln US\$ z emisji akcji serii D w grudniu 2021 r., a łączna wartość funduszy pozyskanych od 2014 r. przekroczyła 1 mld US\$. Wśród 50 inwestorów są Bain Capital Life Sciences, Perceptive Advisors, Fidelity Management & Research Company, Janus Henderson Investors, Roche, Polaris Partners.</p>
CirculoGene	<p>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 klinicytom i ich pacjentom w wyborze terapii celowanych monitorując skuteczność i nawroty.</p>
Ambry Genetics	<p>Ambry Genetics, firma należąca do Konica Minolta, jest liderem w branży testów genetycznych. Ambry, posiadająca akredytację CAP i licencję CLIA, może pochwalić się największym laboratorium sekwencjonowania genetycznego na świecie, a jako część REALM IDx ma dostęp do najbardziej kompletnego zestawu technologii diagnostycznych.</p>

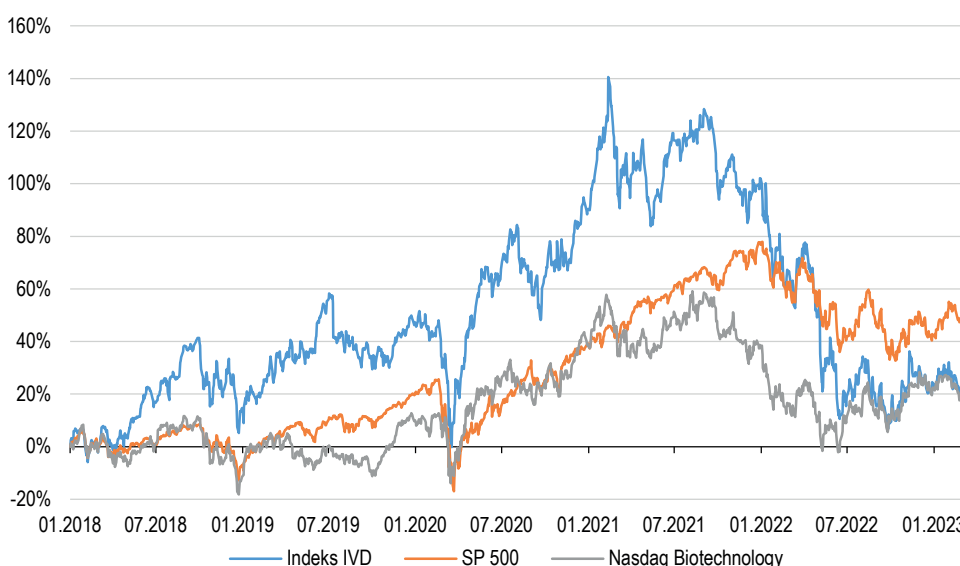
Cardiff Oncology

Trovagene, obecnie Cardiff Oncology, odchodzi od diagnostyki, aby zajmować się odkrywaniem leków. Zajmuje się płynną biopsją moczu (ctDNA). Trovera to opracowany i wprowadzony do praktyki test oceniający odpowiedź w leczeniu niedrobnokomórkowego nowotworu płuc.

Exosome Diagnostics

Exosome Diagnostics (przejęty przez Bio-techne) to podmiot z USA zajmujący się badaniem moczu w celu wykrycia RNA zawartego w pęcherzykach zwanych egzosomami uwalnianych przez komórki raka prostaty. W opracowaniu znajduje się również kilka testów do diagnozowania innych nowotworów na podstawie egzosomów uwalnianych przez inne komórki do krwi. Technologia, którą spółka stosuje to płynna biopsja z wykorzystaniem egzosomów. MedOncAlyzer 170 to pierwszy panel płynnej biopsji wykrywający wiele nowotworów jednocześnie. Test ocenia jednocześnie egzosomalne RNA (egzoRNA) i krążący DNA guza (ctDNA). Na rynku dostępny jest test z moczu wykrywający raka prostaty – ExoDx Prostate Test o czułości 92% i przewidywalnej wartości negatywnej 91%.

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		
	2023P	2024P	2025P	2023P	2024P	2025P	2023P	2024P	2025P	2023P	2024P	2025P
Illumina	157,9	67,9	43,8	55,0	36,0	26,2	91,3	52,7	37,9	7,0	6,1	5,4
Exact Sciences	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1.682,7	71,7	b.d.	b.d.	b.d.	5,0	4,4	3,8
Guardant Health	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	5,6	4,5	3,6
Biocept	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	1,0	b.d.	b.d.
Bio-Techne Corp	35,9	30,7	26,7	25,8	22,1	19,2	27,9	23,6	21,8	9,9	8,7	7,8
Biodesix	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2,5	1,9	1,5
BioMerieux	25,4	23,3	21,4	13,5	12,5	12,5	19,4	17,7	15,3	3,1	3,0	2,9
Quest Diagnostics	15,2	14,5	13,5	10,1	9,8	9,3	13,3	12,7	11,8	1,6	1,6	1,5
Invitae	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0,8	0,7	0,6
Abbott Laboratories	22,2	20,1	18,2	17,0	15,5	14,3	20,0	18,4	16,9	4,2	4,0	3,8
Thermo Fisher Scientific	23,2	20,6	18,1	20,0	18,1	16,2	22,2	19,9	18,0	4,7	4,3	4,0
Roche Holding	13,5	12,3	11,4	9,9	9,2	8,6	11,3	10,5	9,9	3,5	3,3	3,2
Agilent Technologies	23,6	21,3	19,0	19,4	17,5	16,2	20,8	19,1	17,3	5,6	5,2	4,9
Mediana	23,4	21,0	18,6	18,2	17,5	16,2	20,4	18,7	17,1	4,2	4,2	3,7

Źródło: Bloomberg, DM BOŚ SA

Tabela 3. Rynek wyrobów medycznych; porównanie rentowności

Spółka	marża EBITDA			marża EBIT			marża ZN		
	2023P	2024P	2025P	2023P	2024P	2025P	2023P	2024P	2025P
Illumina	13%	17%	21%	8%	12%	15%	4%	9%	12%
Exact Sciences	uj.	0%	6%	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.
Guardant Health	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.
Biocept	b.d.	b.d.	b.d.	uj.	b.d.	b.d.	uj.	b.d.	b.d.
Bio-Techne Corp	38%	40%	41%	36%	37%	36%	27%	28%	29%
Biodesix	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.
BioMerieux	23%	24%	23%	16%	17%	19%	12%	13%	13%
Quest Diagnostics	20%	21%	21%	16%	16%	17%	11%	11%	11%
Invitae	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.	uj.
Abbott Laboratories	26%	27%	28%	22%	23%	23%	19%	20%	21%
Thermo Fisher Scientific	26%	27%	28%	24%	25%	25%	20%	21%	22%
Roche Holding	39%	39%	41%	34%	35%	35%	26%	27%	28%
Agilent Technologies	30%	31%	32%	28%	29%	30%	24%	24%	25%
Mediana	26%	27%	28%	23%	24%	24%	20%	21%	21%

Źródło: Bloomberg, DM BOŚ SA

2.2. Wycena projektów

Podejmujemy próbę oszacowania wartości Spółki przyjmując pewne scenariusze. Zakładamy, że Spółka pozyska pieniądze z emisji akcji w kwocie zakładanej, gdyż w przeciwnym razie nie będzie mogła realizować projektów w pełni. Prognozujemy wartość kosztów do poniesienia, następnie szukamy wartości projektu PANURI, a w końcu MULTI-CANCER. Wydaje się, że jeśli wyniki badania w projekcie PANURI będą satysfakcjonujące, prawdopodobieństwo sukcesu w projekcie MULTI-CANCER będzie wyższe (przetestowana technologia).

Strona kosztowa – badania + funkcjonowanie Spółki

Zakładamy betę na poziomie 1 (mediana bet dla spółek IVD <1), premię za ryzyko na rynku akcji na poziomie 7,0% i stopę wolną od ryzyka w br. w wysokości 6,0% (spadek do 5,6% w 2027P). Przyjmujemy, że Spółka w 2023-25 wyda pozyskane z emisji 52 mln zł uwzględniając 31 mln zł na realizację projektu PANURI, 6 mln zł na projekt MULTI-CANCER, 11 mln zł na funkcjonowanie Spółki i 4 mln zł na ochronę patentową. Zakładamy, że Spółka będzie funkcjonowała kolejne 2 lata i ponosiła wydatki na ochronę patentową i utrzymanie działalności. Zdyskontowaną wartość kosztów do 2027 szacujemy na 50 mln zł.

Tabela 4. Urteste; DCF model kosztowy

(mln zł)	2023P	2024P	2025P	2026P	2027P
EBIT	-8,4	-18,2	-25,5	-6,2	-6,5
Amortyzacja	0,6	0,7	0,8	1,0	1,0
Zmiana kapitału pracującego	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
Wydatki inwestycyjne	-1,2	-1,3	-1,4	-1,6	-1,0
FCFF	-9,0	-18,9	-26,2	-6,9	-6,6
Bieżąca wartość FCFF	-50				

Źródło: DM BOŚ SA

Projekt PANURI...

Koszty badań w projekcie PANURI uwzględniliśmy powyżej. Spółka chce przeprowadzić badanie na próbie 2,5-3,5 tys. pacjentów, co ma kosztować 31 mln zł. Oznacza to koszt badania na pacjenta w wysokości 8,8-12,4 tys. zł (2-2,8 tys. US\$). Badanie kliniczne UroPanc (wczesna diagnostyka nowotworu trzustki z moczu), 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 mln funtów (<https://www.bartscancer.london/staff/professor-tatjana-crnogorac-jurcevic/>). Zatem koszt na pacjenta to ok. 553 US\$. Nie wiemy, czy są to pełne koszty, jednak założenia Spółki na tle szacowanych kosztów tego badania i liczby włączonych pacjentów wyglądają dość rozsądnie, w naszej opinii.

... wycena metodą rNPV,

Szacujemy, że wartość rynku diagnostyki molekularnej trzustki wynosiła w ub. r. ok. 0,6 mld US\$ po wzroście w latach 2013-21 z CAGR wynoszącym ponad 40%. Zakładamy mniejsze dynamiki wzrostu rynku w kolejnych latach. Prognozujemy maksymalną sprzedaż PANURI na ok. 360 mln US\$. Przy cenie testu wynoszącej 20 US\$, liczba testów, których sprzedaż zakładamy, może pozwolić na zbadanie do 4% populacji osób powyżej 50. roku życia w Europie i USA. Dla prawdopodobieństw sukcesu w wysokości 30%/ 40%/ 50% rNPV projektu (bez uwzględnienia kosztów badania, które Spółka chce ponieść) szacujemy na 251/ 334/ 418 mln zł, a uwzględniając sprzedaż tego projektu za oszacowane powyżej wartości, wspomniane koszty (w tym dla partnera wspierającego komercjalizację i podatek) i przychody z emisji akcji wartość Spółki na 204/ 268/ 332 mln zł. Marża operacyjna założona przez nas jest zbliżona do marż osiągniętych na rynku wyrobów medycznych (Tabela 3).

Tabela 5. Urteste; PANURI; Wycena projektu metodą rNPV

	2026P	2027P	2028P	2029P	2030P	2031P	2032P	...	2050P
Globalna wartość rynku diagnostyki molekularnej; trzustka (mln US\$)	1 924	2 341	2 733	3 052	3 257	3 420	3 591	-	8 641
Dynamika rynku diagnostyki molekularnej; trzustka	27%	22%	17%	12%	7%	5%	5%	-	5%
Sprzedaży Panuri/ 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
Wolne przepływy finansowe (mln US\$)	14	35	41	46	49	51	54	-	13
Opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln US\$)	12	28	33	37	40	42	44	-	10
Ważone prawdopodobieństwem opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln US\$)	5	11	13	15	16	17	17	-	4
Zdyskontowane ważone prawdopodobieństwem opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln US\$)	3	6	7	7	6	6	6	-	0
Zdyskontowane ważone prawdopodobieństwem opodatkowane wolne przepływy finansowe (mln zł)	13	29	30	29	28	26	25	-	1
Skumulowane prawdopodobieństwo sukcesu	40%	40%	40%	40%	40%	40%	40%	-	40%
rNPV projektu dla partnera (mln zł)	334								

Źródło: DM BOS SA

Tabela 6. Urteste; PANURI; Wartość projektu dla kupującego (bez kosztów badania klinicznego)

Prawdopodobieństwo sukcesu	30%	40%	50%
rNPV Panuri (mln zł)	251	334	418
rNPV Panuri (mln EUR)	53	71	89

Źródło: DM BOS SA

Tabela 7. Urteste; Wycena metodą części składowych przy założeniu komercjalizacji PANURI w 2026 r.; rNPV transakcji

Prawdopodobieństwo sukcesu	30%	40%	50%
rNPV PANURI po transakcji sprzedaży (mln zł)	203	266	330
Koszt funkcjonowania Spółki (mln zł)	-50	-50	-50
Przychody z emisji akcji (mln zł)	52	52	52
Prognozowana wartość kapitału akcyjnego po emisji akcji (mln zł)	204	268	332

Źródło: DM BOS SA

...analiza scenariuszowa zakładająca wpływy netto z transakcji

Spółka chce uzyskać ze sprzedaży projektu PANURI po uzyskanej certyfikacji minimum 100 mln EUR. Zakładając przychody w tej wysokości uzyskane w 2026 i uwzględniając wszystkie koszty (w tym dla Clairfield Partners, podatek), które Spółka poniesie do tego okresu oraz wpływy z emisji akcji w kwocie netto 52 mln zł (niezbędne do realizacji projektów) wyceniamy wartość Spółki na 237 mln zł. Analizę scenariuszową zakładającą wpływy w przedziale 40-200 mln EUR prezentujemy poniżej (Tabela 8).

Tabela 8. Urteste; Wycena zakładająca wpływy ze sprzedaży PANURI w 2026; Analiza scenariuszowa

	Minimalna wartość oczekiwana przez Zarząd									
Płatność z tytułu sprzedaży PANURI w 2026 (mln EUR)	40	60	80	100	120	140	160	180	200	
Płatność z tytułu sprzedaży PANURI w 2026 (mln zł)	188	282	376	470	564	658	752	846	940	
NPV Spółki (mln zł)	49	94	140	185	231	276	322	367	413	
Przychody z emisji akcji (mln zł)	52	52	52	52	52	52	52	52	52	
Wartość kapitału akcyjnego po emisji akcji (mln zł)	101	146	192	237	283	328	374	419	465	

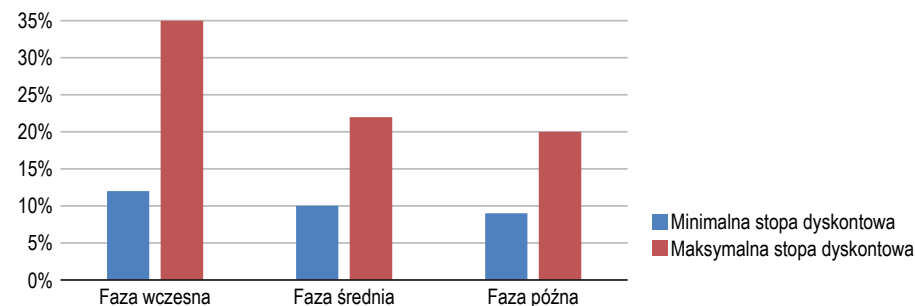
Źródło: DM BOS SA

...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 3. Stopy dyskontowe stosowane do wyceny spółek biotechnologicznych



Źródło: Biostrat & Avance

Biorąc pod uwagę, że projekt PANURI jest na wczesnym etapie rozwoju zakładamy wskaźniki na konserwatywnych poziomach i uzyskujemy wartość projektu netto po transakcji w wysokości 273 mln zł i wartość Spółki po emisji akcji z uwzględnieniem kosztów jej utrzymania i rozwoju w wysokości 275 mln zł.

Tabela 9. Urteste; Wycena metodą części składowych z uwzgl. metody wskaźnikowej

	Sprzedaż w roku bazowym do wyceny (mln US\$)	Rok bazowy do wyceny	Wskaźnik	Roczna stopa dyskontowa	Wycena (mln zł)
PANURI	359	2032	4	35%	273
Koszt funkcjonowania Spółki					-50
Przychody z emisji akcji					52
Prognozowana wartość kapitału akcyjnego					275

Źródło: DM BOS SA

Projekt MULTI-CANCER

W projekt MULTI-CANCER Spółka chce zainwestować 6 mln zł w latach 2023-25, co powinno zaowocować przeprowadzeniem badania klinicznego w okresie I kw. 2025 – połowa 2027, po komercjalizacji projektu PANURI. Zatem rozwój PANURI warunkuje kontynuację projektu MULTI-CANCER i jego finansowanie. Wydaje się, że jeśli Spółka sprzeda projekt PANURI, zastosowana technologia wykaże swoją użyteczność i będzie można sprzedać projekt MULTI-CANCER przed badaniami na większej populacji. Spółka obecnie oczekuje, że jest w stanie sprzedać PANURI przed certyfikacją za ponad 50 mln EUR.

W ramach MULTI-CANCER Spółka jak dotąd opracowała 9 prototypów testów – na nowotwory prostaty, płuca, wątroby, jelita grubego, nerki, trzonu macicy, jajnika, dróg żółciowych, żołądka (10 prototypów uwzględniając nowotwór trzustki, który analizujemy odrębnie w ramach projektu PANURI) i przeprowadziła eksperyment medyczny EASY-TEST w nowotworze prostaty. Ponieważ projekt MULTI-CANCER jest na wcześniejszym etapie zaawansowania niż PANURI, uważamy, że należy rozpatrywać scenariusze sukcesu w poszczególnych projektach, których nie jesteśmy w stanie szczegółowo określić na obecnym etapie. Wyjściowa wartość sprzedaży to 50 mln EUR za projekt, co dawałoby przy 9 projektach 450 mln EUR (naszym zdaniem nierealne założenie na teraz). Przy 10%/ 20%/ 30% sukcesie wystąpienia zdarzenia w postaci sprzedaży wszystkich testów w ramach projektu MULTI-CANCER w 2027 szacujemy rNPV projektu na 91/ 182/ 273 mln zł.

Poniżej (Tabela 11) prezentujemy wartość Urteste jako sumę części składowych zakładając sprzedaż projektów (PANURI w 2026, MULTI-CANCER w 2027), koszty działalności Spółki i przychody z emisji akcji w zakładanej wysokości.

Tabela 10. Urteste; Wartość Spółki przy założeniu komercjalizacji MULTI-CANCER w 2027 r.

Prawdopodobieństwo sukcesu	100%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Ważone prawdopodobieństwem wpływy per projekt w 2027 (mln EUR)	50	25	20	15	10	5	0
Projekt MULTI-CANCER; 9 testów (mln EUR)	450	225	180	135	90	45	0
rNPV per projekt dla Spółki (mln EUR)	21	11	9	6	4	2	0
rNPV MULTI-CANCER; 9 testów (mln EUR)	193	97	77	58	39	19	0
rNPV MULTI-CANCER; 9 testów (mln zł)	909	455	364	273	182	91	0

Źródło: DM BOŚ SA

Tabela 11. Urteste; Wartość firmy jako suma części składowych zakładając sprzedaż PANURI i MULTI-CANCER, koszty działalności, przychody z emisji akcji serii E (mln zł)

Wpływy z MULTI-CANCER (mln EUR)	Wpływy ze sprzedaży PANURI (mln EUR)					
	40	60	80	100	120	140
45	192	237	283	328	374	419
90	283	328	374	419	465	510
135	374	419	465	510	556	601
180	465	510	556	601	647	692
225	556	601	647	692	738	783

Źródło: DM BOŚ SA

3. Historia, akcjonariat, emisja akcji

- ▲ Spółka została założona w 2019 r., dwa lata później zadebiutowała na NewConnect, a w br. chce przejść na Rynek Główny GPW.
- ▲ Akcjonariuszami Spółki są Prof. dr hab. Adam Lesner, autorytet w zakresie badań nad enzymami proteolitycznymi i chemią peptydów, Dr Natalia Gruba, członek Rady Naukowej, chemik, doktor UG, opracowująca metody diagnostyczne wykorzystujące aktywności proteaz, Grzegorz Stefański, CEO, Tomasz Kostuch związany z branżą finansową, CFO.
- ▲ Emisja akcji jest potrzebna Spółce na przeprowadzenie badań w projekcie PANURI, prowadzenie projektu MULTI-CANCER, finansowanie kosztów ochrony patentowej, wynagrodzenie zespołu oraz utrzymania laboratorium do końca 2025. Urteste chce działać do końca 2025 bez kolejnych rund finansowania.

Historia Spółki

Tabela 12. Urteste; Historia

2019	Zawiązanie Spółki; pozyskanie Twiti Investments jako inwestora finansowego i 1. runda finansowania (0,5 mln zł) złożenie wniosku do UP RP o udzielenie patentu na wynalazek „Związek chemiczny – marker diagnostyczny nowotworu trzustki, sposób jego otrzymywania i zastosowanie w diagnostyce nowotworowej”.
2020	2. runda finansowania przez Twiti Investments (1,05 mln zł); rozpoczęcie eksperymentów badawczych FINDER i EASY TEST; złożenie do EUP wniosku o udzielenie patentu europejskiego na marker diagnostyczny raka prostaty i międzynarodowego zgłoszenia patentowego w trybie procedury PCT dotyczącego markera diagnostycznego raka trzustki.
2021	3. runda finansowania przez Twiti Investments (0,7 mln zł); sprzedaż udziałów przez Tridens Grzegorzowi Stefańskiemu i Tomaszowi Kostuchowi; rejestracja przekształcenia w spółkę akcyjną; 4. runda finansowania przez Twiti Investments (2,25 mln zł); złożenie do EUP międzynarodowego zgłoszenia patentowego w trybie procedury PCT dotyczącego markera diagnostycznego raka prostaty; IPO (akcje serii C) i rozpoczęcie notowania na rynku NewConnect; emisja warrantów serii A; opracowanie prototypu testu diagnostycznego na raka wątroby i płuc; złożenie zgłoszeń patentowych; raport końcowy z eksperymentu medycznego w projekcie EASY-TEST; konwersja warrantów serii A na akcje serii D.
2022	Raport końcowy z eksperymentu medycznego w projekcie PANURI; opracowanie prototypu testu diagnostycznego na nowotwór jelita grubego, nerki, trzonu macicy, nowotworu jajnika oraz złożenie zgłoszeń patentowych; uzyskanie ochrony patentowej od UPRP w projekcie PANURI; decyzja o przeprowadzeniu oferty publicznej akcji serii E oraz zmianie rynku notowań na rynek regulowany GPW.
2023	Zawarcie umowy z Clairfield Partners; opracowanie prototypu testu diagnostycznego na nowotwory dróg żółciowych i żołądka oraz złożenie zgłoszeń patentowych; uchwalenie polityki dywidendowej.

Źródło: Spółka, DM BOŚ SA

Zespół

Zespół Spółki to kilkanaście osób.

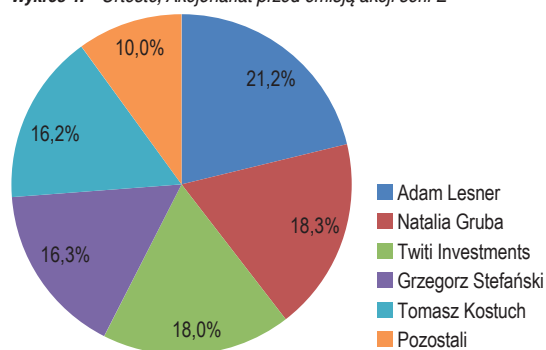
- ▲ Prof. dr hab. Adam Lesner, przewodniczący Rady Naukowej, jest autorytetem w zakresie badań nad enzymami proteolitycznymi i chemią peptydów. Od kilku lat głównym nurtem badawczym prof. Lesnera jest tworzenie testów diagnostycznych umożliwiających wczesne wykrywanie stanów chorobowych, w tym nowotworów, 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 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 1 000 razy, a obecny indeks Hirscha to 20.

- ▲ Dr Natalia Gruba, członek Rady Naukowej, chemik, doktor UG, opracowuje metody diagnostyczne wykorzystujące aktywności proteaz. Wyniki badań dr Gruby zostały opublikowane w pracach naukowych z tzw. listy filadelfijskiej, a indeks Hirscha wynosi 4. W dorobku naukowym dr Gruby znajdują się trzy patenty, w tym jeden zagraniczny oraz dwa zgłoszenia patentowe.
- ▲ Grzegorz Stefański, CEO, lekarz medycyny, jest menedżerem, innowatorem, od ponad 25 lat związanym z branżą farmaceutyczną i biotechnologiczną jako członek organów zarządzających spółek na różnym etapie rozwoju, od start-upów po spółki giełdowe (współzałożyciel, członek rady nadzorczej Mabionu). Grzegorz Stefański rozwijał i wprowadzał na rynek innowacyjne rozwiązania medyczne, w tym leki oryginalne, a jego głównymi obszarami zainteresowań są wyroby medyczne (szczególnie IVD), mikrobiota człowieka, komórki macierzyste, leki immunologiczne.
- ▲ Tomasz Kostuch, Członek Zarządu, to absolwent Politechniki Gdańskiej (Wydział Elektroniki) i Uniwersytetu Gdańskiego (Wydział Zarządzania) związany od 25 lat z branżą finansową. Tomasz Kostuch uczestniczył w realizacji wielu innowacyjnych projektów oraz wdrożeń nowoczesnych technologii, a od 10 lat zajmuje się doradztwem strategicznym oraz kreowaniem polityki finansowej spółek.

Akcjonariat

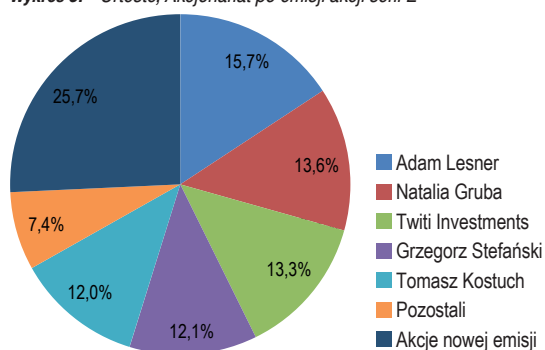
Obecnie głównymi akcjonariuszami Spółki posiadającymi 21%/ 18%/ 18%/ 16%/ 16% są Adam Lesner/ Natalia Gruba/ Twiti Investments/ Grzegorz Stefański/ Tomasz Kostuch. *Free float* wynosi 10%. Po emisji 395 286 akcji serii E udział wyżej wymienionych osób spadnie do 16%/ 14%/ 13%/ 12%/ 12%, a *free-float* wyniesie 33%.

Wykres 4. Urteste; Akcjonariat przed emisją akcji serii E



Źródło: Spółka

Wykres 5. Urteste; Akcjonariat po emisji akcji serii E



Źródło: Spółka

Emisje akcji...

Tabela 13. Urteste; Emisje akcji

Seria	Liczba akcji	Wartość emisji (mln zł)	Cena emisyjna (zł)
A*	1 000 000	2,3	2,3
B	24 588	2,3	91,5
C	95 200	9,5	100,0
D	20 492	0,0	0,1
E**	395 286	54,3	137,4
Razem	1 535 566	68,3	

*wartość emisji - wpływy do Spółki przed przekształceniem w spółkę akcyjną

**oczekiwana liczba akcji/ cena emisyjna

Źródło: DM BOS SA

W 2021 roku Spółka pozyskała 10 mln zł środków z emisji akcji serii C, które zostały przeznaczone głównie na zakup urządzeń pozwalających na efektywniejsze prowadzenie badań, dostosowanie pomieszczeń laboratorium, kolekcjonowanie próbek moczu, uzyskanie ochrony patentowej, procesy regulacyjny, zatrudnienie nowej kadry. Podczas emisji akcji serii C Spółka informowała o konieczności przeprowadzenia kolejnej emisji.

Spółka szacuje, że emisja akcji serii E powinna jej pozwolić pozyskać 54,3 mln zł (52,0 mln zł netto) z przeznaczeniem na:

- ▲ kontynuację i dokończenie prac związanych z projektem PANURI (31,0 mln zł),
- ▲ prowadzenie projektu MULTI-CANCER (6,0 mln zł),
- ▲ finansowanie kosztów ochrony patentowej do końca 2025 (4,0 mln zł),
- ▲ finansowanie wynagrodzeń zespołu oraz utrzymania laboratorium do końca 2025 (11 mln zł).

Środki te powinny umożliwić Urteste operowanie do końca 2025 bez kolejnych rund finansowania.

W przypadku pozyskania:

- ▲ ok. 52 mln zł Spółka zamierza w pełni zrealizować cele emisyjne,
- ▲ od 46 do 52 mln zł Spółka opóźni realizację projektu MULTI-CANCER,
- ▲ od 21 do 46 mln zł, Spółka zrealizuje MULTI-CANCER, opóźni PANURI,
- ▲ poniżej 21 mln zł – projekt PANURI zostanie odłożony w czasie, a pozostałe aktywności zostaną zrealizowane częściowo, co oznacza ryzyko opóźnień i kolejne rundy finansowania,
- ▲ braku finansowania do czerwca 2023 roku – Spółka nie będzie miała środków na pokrycie kosztów działalności bieżącej, co może skutkować wnioskiem o otwarcie procesu likwidacji; Spółka będzie szukała innych sposobów finansowania.

Program motywacyjny na lata 2022-26

W ramach programu motywacyjnego Spółka zaoferuje nieodpłatnie nie więcej niż 80 000 warrantów zamiennych na akcje serii F po cenie emisyjnej równej nominalnej, czyli 0,1 zł. Beneficjentami programu motywacyjnego mogą być członkowie Zarządu, kluczowi pracownicy i współpracownicy Spółki. Warunkiem ich objęcia jest:

- ▲ uzyskanie certyfikatu zgodności testu diagnostycznego na raka trzustki od jednostki notyfikowanej,
- ▲ zawarcie umowy, na bazie której podmiot trzeci poniesie wydatki, nabędzie prawa do jednego lub kilku projektów realizowanych przez Spółkę, obejmie akcje Spółki, która będzie opiewała na minimum:
 - 50 mln EUR, jeżeli zostanie podpisana przed datą uzyskania certyfikatu zgodności testu na raka trzustki,
 - 100 mln EUR, jeżeli zostanie podpisana po dacie uzyskania certyfikatu zgodności testu na raka trzustki.

Zgodnie z założeniami programu motywacyjnego, jeśli zostanie osiągnięty jeden z jego warunków, zaoferowanych zostanie nie więcej niż połowa warrantów, natomiast w przypadku spełnienia obu warunków przyznane zostaną wszystkie warranty.

Lock-up

Spółka zawarła z akcjonariuszami *lock-up* dotyczący 960 000 akcji serii A, a także wszystkich akcji serii B (24 588) oraz D (20 492). Łącznie *lock-up* obejmuje 88% akcji Spółki. Okres ograniczenia zbywalności akcji serii A oraz B trwa do 30 października 2023 r., a serii D do 21 czerwca 2023 r.

W przypadku dopuszczenia akcji Spółki do obrotu na rynku regulowanym ograniczenia zbywalności akcji serii A i B będą obowiązywać przez 12 miesięcy od dnia dopuszczenia akcji Spółki do obrotu na GPW. Jeśli akcje Spółki nie zostaną dopuszczone do obrotu na rynku regulowanym GPW do 31 sierpnia 2023, *lock-up* będzie obowiązywał do 30 października 2023 r.

Akcji serii F nie będzie można zbywać przez 6 miesięcy od momentu zapisania ich na rachunku papierów wartościowych.

4. Model biznesowy

- ▲ Spółka pracuje w modelu aktywów lekkich. Zatrudnia na umowę o pracę 6 osób, współpracuje z kolejnymi 10. Wynajmuje laboratorium dostosowane w ub. r. do jej potrzeb.
- ▲ Urteste planuje skorzystać z CDMO przy produkcji testów do badań rejestracyjnych, które zamierza zlecić do wykonania CRO.
- ▲ Spółka zamierza uzyskać certyfikat ISO zgodnie z normą 13485 nie później niż w momencie opracowania pierwszego z finalnych produktów, czyli PANURI, co ma się wydarzyć w III kw. 2023.
- ▲ W styczniu 2023 r. Spółka podpisała umowę z Clairfield Partners w celu znalezienia partnera/ nabywcy.
- ▲ Wszystkie wynalazki Spółki są zgłaszane do procedur patentowych.

Pracownicy	Kluczowymi aktywami Spółki jest wiedza pracowników oraz stosowane procesy technologiczne. Spółka zatrudnia 16 osób, w tym 6 na podstawie umowy o pracę.
Laboratorium	W 2022 r. Spółka zakończyła tworzenie nowego własnego laboratorium badawczego o powierzchni 250 m ² spełniającego wymogi jakościowe związane z projektowaniem wyrobu medycznego. W skład laboratorium wchodzi: laboratorium syntez chemicznych, laboratorium diagnostyczne, bank materiału biologicznego oraz powierzchnia biurowa. Jest ono zlokalizowane w podnajmowanym lokalu w Pruszczu Gdańskim.
Plany na 2023-25...	Spółka, w związku z charakterem swojej działalności, musi wdrożyć system ISO oraz zbudować strategię regulacyjną obejmującą cykl życia wyrobu.
... ISO,	Spółka planuje uzyskanie certyfikatu ISO zgodnie z normą 13485 do III kw. 2023 r., czyli momentu opracowania pierwszego z finalnych produktów, czyli testu na nowotwór trzustki (projekt PANURI).
... strategię regulacyjne	W 2022 roku Spółka zakończyła prace związane z budową strategii regulacyjnej na rynkach USA, UE i Wielkiej Brytanii. Wymagania prawne zostały zidentyfikowane. Określona została ścieżka oceny zgodności dla rynku Unii Europejskiej i brytyjskiego. Stworzono również dokumentację strategii regulacyjnej na rynek Stanów Zjednoczonych. Wynika z niej konieczność zatwierdzenia przez FDA ścieżki oceny zgodności, co będzie miało miejsce podczas bezpośrednich spotkań z przedstawicielami tej agencji.
Dostawcy	<p>Spółka, działając w modelu light asset, współpracowała/ współpracuje z kilkoma podmiotami.</p> <p>50bio.com to polski podmiot CRO prowadzący działalność w obszarze badań klinicznych, badań nieinterwencyjnych i badań wyrobów medycznych, zarządzania danymi i usług powiązanych z branżą farmaceutyczną, biotechnologiczną oraz urządzeniami medycznymi. Zakres zawartej ze Spółką umowy obejmował przygotowanie protokołu badania i dokumentacji, uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej, podpisanie umów z ośrodkami badawczymi, monitorowanie rekrutacji uczestników do badania oraz opracowanie raportu statystycznego i końcowego.</p> <p>Kolejnym podmiotem jest IQVIA, z którą Spółka buduje strategię regulacyjną i kliniczną, sporządza dokumentację badań klinicznych, przygotowuje System Zapewnienia Jakości. IQVIA prowadzi również działalność w zakresie samodzielnego inwestowania w podmioty technologiczne oraz w zakresie pośrednictwa w rozmowach z potencjalnymi partnerami do komercjalizacji.</p> <p>Współpraca Spółki z Nateo Vision, podmiotem polskim, obejmuje zaprojektowanie, stworzenie i wdrożenie systemu zapewnienia jakości zgodnie z PN-EN ISO 13485:2016. Nateo Vision specjalizuje się we wspieraniu producentów i dystrybutorów wyrobów medycznych w obszarach</p>

zapewnienia jakości oraz wymagań regulacyjnych, tj. walidacji, transferu projektów, klasyfikacji wyrobów, analizy ryzyka, tworzenia dokumentacji technicznej wyrobu medycznego, weryfikacji dokumentacji produktowej. Nateo Vision posiada wieloletnie doświadczenie zdobyte we współpracy z producentami w obszarze badań i rozwoju wyrobów *in vitro*, aplikacji technologii, serwisu i zapewnienia jakości reprezentowania firm w audytach zewnętrznych i prowadzenia audytów wewnętrznych oraz posiadania certyfikatów audytorskich jednostki notyfikowanej.

Zakres podpisania umowy z QARAD BV z Holandii obejmuje przeprowadzenie badania planu oceny wydajności, który został przygotowany przez Spółkę pod względem zgodności z regulacjami FDA oraz IVDR. Efektem finalnym prac będzie ocena potencjalnych niezgodności z wymaganiami FDA oraz IVDR, a także zaproponowanie możliwych działań zapewniających zgodność. QARAD jest podmiotem CRO oferującym swoim kontrahentom świadczenie usług konsultingowych w zakresie aspektów regulacyjnych, zapewnienia jakości, oceny badania wydajności na rynku diagnostyki *in vitro*.

Future Diagnostics Solutions BV z Holandii, z którym Spółka współpracuje, jest jednym z wiodących przedsiębiorstw typu CDMO na świecie działającym w branży opracowywania wyrobów medycznych do stosowania *in vitro*. FDS jest jednocześnie dostawcą usług i partnerem biznesowym firm biotechnologicznych na globalnym rynku IVD. Zakres usług świadczonych przez ten podmiot jest szeroki i obejmuje m.in. kreowanie, przeprowadzanie badań klinicznych, wytwarzanie oraz uzyskiwanie certyfikacji wyrobu medycznego.

W styczniu 2023 r. Spółka zawarła umowę z Clairfield Partners z siedzibą w Nowym Jorku. Przedmiotem umowy jest doradztwo w procesie nawiązania partnerstwa strategicznego w zakresie dotyczącym udzielenia licencji lub sprzedaży (przeniesienia praw) co do całości lub części posiadanej przez Spółkę własności intelektualnej i związanej z nią technologii.

Patenty

Spółka buduje własność intelektualną poprzez zgłoszenia patentowe. W maju 2022 r. uzyskała decyzję UP RP o udzieleniu patentu na wynalazek „Związek chemiczny – marker diagnostyczny nowotworu trzustki, sposób jego otrzymywania i zastosowanie w diagnostyce nowotworowej” opracowany w ramach projektu PANURI. Patent został udzielony na 20 lat, do 2039 r. W lutym 2023 Spółka złożyła w UP RP wniosek obejmujący przedmiotowe rozszerzenie wcześniejszego rozwiązania patentowego (okres ochrony wynosiłby 20 lat). Zgłoszenie patentowe dotyczące PANURI jest obecnie procedowane w fazach krajowych i regionalnych PCT w państwach generujących ok. 90% światowego PKB (państwa członkowskie UE, USA, Chiny, Hong Kong, Japonia, Turcja, Szwajcaria, Norwegia, Indie, Brazylia, Kanada, Rosja, Korea Południowa, Australia, Meksyk, Indonezja, Arabia Saudyjska, Tajlandia, Zjednoczone Emiraty Arabskie, Izrael, RPA, Singapur).

Zgłoszenia patentowe

Ponadto Spółka złożyła zgłoszenie patentowe:

- ▲ w trybie procedury PCT dotyczące nowotworu prostaty (czerwiec 2021),
- ▲ do UP RP dotyczące nowotworu wątroby (listopad 2021),
- ▲ do UP RP dotyczące nowotworu płuca (grudzień 2021),
- ▲ do UP RP dotyczące nowotworu jelita grubego (marzec 2022),
- ▲ do UP RP dotyczące nowotworu nerki (kwiecień 2022),
- ▲ do UP RP dotyczące nowotworu trzonu macicy (czerwiec 2022),
- ▲ do UP RP dotyczące nowotworu jajnika (wrzesień 2022),
- ▲ do UP RP dotyczące nowotworu dróg żółciowych (styczeń 2023),
- ▲ do UP RP dotyczące nowotworu żołądka (luty 2023).

Wykres 6. Urteste; Ochrona patentowa



Strategia patentowa Urteste zakłada ubieganie się o ochronę patentową w państwach generujących łącznie ok. 90% światowego PKB.

<p>Zgłoszenia planowane na 2023 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przewód <input type="checkbox"/> Piers <input type="checkbox"/> Białaczka <input type="checkbox"/> Chłoniak <input type="checkbox"/> Glejak 	<p>Zgłoszenia krajowe – pierwszeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Jelito grube <input type="checkbox"/> Nerka <input type="checkbox"/> Jajnik <input type="checkbox"/> Trzon macicy <input type="checkbox"/> Drogi żółciowe <input type="checkbox"/> Żółtek 	<p>Faza międzynarodowa PCT</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Płuco <input type="checkbox"/> Wątroba 	<p>Fazy krajowe i regionalne PCT</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Trzustka <input type="checkbox"/> Prostata 	<p>Przyznane patenty</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Trzustka – Patent PL
--	--	--	--	---

Źródło: Spółka

Dotacje

Dotychczas Spółka złożyła tylko jeden wniosek o przyznanie pomocy publicznej w kwocie 2,5 mln EUR w ramach programu ECI Accelerator 2022, jednak pomoc publiczna nie została przyznana.

5. Technologia

- ▲ 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.
- ▲ Technologia Spółki polega na oznaczaniu aktywności enzymów w moczu. Jej zaletą jest możliwość detekcji bardzo małych ilości enzymów. Odróżnia ją to od innych metod diagnostycznych wykorzystujących pomiar stężenia określonego enzymu i daje nadzieję na uzyskanie testów wysoce czułych i specyficznych. To z kolei powinno pozwolić na stosowanie w badaniach diagnostycznych i prognostycznych, a także przesiewowych.
- ▲ Badanie polega na przeprowadzeniu reakcji chemicznej próbki moczu z opracowanymi przez Spółkę reagentami (substratami) oraz odpowiednimi buforami wchodzącymi w skład testu. W próbkach pozytywnych dochodzi do rozpadu związków zawartych w testach. Za pomocą spektrofometru (analizatora) dokonuje się pomiaru zmiany absorbancji w czasie (widoczna w postaci zmiany barwy).

Aktywność enzymów w moczu

Technologia proponowana przez Spółkę polega na oznaczaniu aktywności enzymów w moczu. Jest to istotne, gdyż zdecydowana większość reakcji chemicznych w organizmie człowieka wymaga współdziałania enzymów.

Enzymy → Substraty → Produkty

Enzymy to białka katalizujące, czyli przyspieszające przebieg określonych reakcji chemicznych. Pod wpływem ich oddziaływania substraty ulegają przemianom w trakcie specyficznej reakcji chemicznej w inne produkty. Enzymy są wysoce selektywne wobec substratów, na które oddziałują, czyli wiele z nich katalizuje tylko jedną reakcję chemiczną przekształcającą substrat w produkt.

Proteinyzy – inne wydzielane przez zdrowe komórki, inne przez nowotworowe

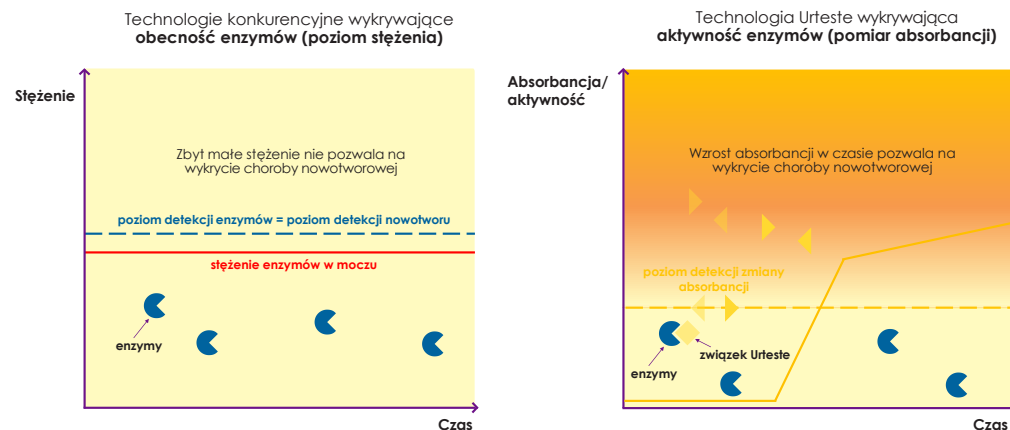
Wśród enzymów wyróżnia się grupę proteinaz, które katalizują rozpad białek na mniejsze fragmenty i w ten sposób regulują wiele procesów życiowych ludzkiego organizmu. Zdrowe komórki organizmu wydzielają grupę proteinaz, które różnią się od proteinaz wydzielanych przez komórki nowotworowe.

Każdy rodzaj nowotworu posiada unikalny profil aktywności enzymatycznej.

Detekcja bardzo małych ilości enzymów

Cechą technologii Spółki jest czułość detekcji, czyli zdolność wykrywania określonego rodzaju białka już przy małym stężeniu enzymu w nośniku. Odróżnia to ją od innych metod diagnostycznych wykorzystujących pomiar stężenia określonego białka.

Wykres 7. Urteste; Porównanie technologii



Źródło: Spółka

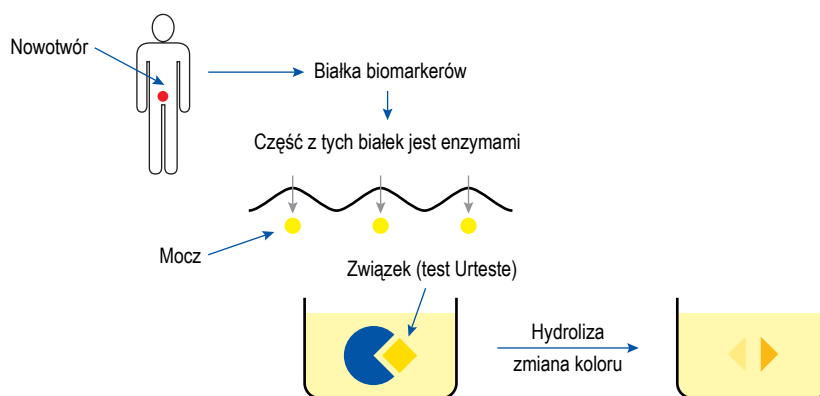
Dopasowanie substratu do aktywności enzymatycznej nowotworu

Kluczowym elementem technologii Spółki jest dopasowanie unikalnego związku (substratu), będącego podstawą testu diagnostycznego, do specyficznej aktywności enzymatycznej danego rodzaju nowotworu, co umożliwi selektywny rozpad substratu pod wpływem enzymów produkowanych przez dany nowotwór (substrat nie rozpada się w obecności innych enzymów).

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.

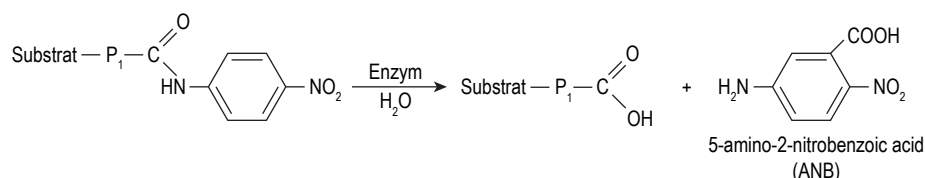
W teście Spółki w następstwie hydrolizy enzymatycznej związku (rozpadu enzymatycznego) dochodzi do uwolnienia cząsteczki chromoforu i wzrostu barwy próbki w czasie. Metoda pomiaru aktywności enzymów wykorzystuje naturalną właściwość enzymów polegającą na tym, że podczas reakcji enzymy nie zużywają się, dzięki czemu mierzony sygnał ulega wzmocnieniu.

Wykres 8. Schemat działania testów Urteste



Źródło: Spółka

Wykres 9. Substraty chromogeniczne



Źródło: Spółka

Testowanie

Przebieg diagnostyki z wykorzystaniem testów Spółki polega na:

- ▲ pobraniu próbki moczu,
- ▲ umieszczeniu w analizatorze badanej próbki, buforu oraz substancji aktywnej testu,
- ▲ dokonaniu właściwego pomiaru (ok. 2 godziny),
- ▲ otrzymaniu i analizie wyniku badania.

Badanie polega na przeprowadzeniu reakcji chemicznej próbki moczu z opracowanymi przez Spółkę reagentami (substratami) oraz odpowiednimi buforami wchodzącymi w skład testu. W próbkach pozytywnych dochodzi do rozpadu związków zawartych w testach. Za pomocą spektrometru (analizatora) dokonuje się pomiaru zmiany absorbancji w czasie (widoczna w postaci zmiany barwy).

6. Strategia i przewagi konkurencyjne

- ▲ **Strategia Urteste zakłada opracowanie testów diagnostycznych na szereg nowotworów i doprowadzenie do możliwości wprowadzenia ich na rynek. Spółka rozważa dwa sposoby komercjalizacji projektów, poprzez licencjonowanie (partnerstwo strategiczne) lub sprzedaż technologii (części technologii).**
- ▲ **Pozyskanie partnera w projekcie PANURI zaplanowane jest między III kw. 2023 a końcem 2025, a wprowadzenie testu na rynek na koniec 2025. Spółka chce uzyskać ze sprzedaży PANURI co najmniej 50 mln EUR w przypadku sprzedaży przed uzyskaniem certyfikacji lub co najmniej 100 mln EUR w przypadku sprzedaży po uzyskaniu certyfikacji.**
- ▲ **W projekcie MULTI-CANCER celem jest osiągnięcie gotowości do badań klinicznych do końca 2024 roku.**

Główne założenia strategii Spółki do roku 2027 obejmują:

- ▲ komercjalizację testów diagnostycznych będących na zaawansowanych etapach rozwoju, w szczególności projektu PANURI,
- ▲ opracowanie kolejnych testów diagnostycznych,
- ▲ rozwój w oparciu o współpracę z międzynarodowymi i doświadczonymi partnerami (schemat organizacji nisko kosztowej).

Umowa z Clairfield Partners

Urteste planuje pozyskanie partnera branżowego, który po zakończeniu badań klinicznych na skalę międzynarodową i uzyskaniu rejestracji testów kontynuowałby projekt samodzielnie w obszarach komercjalizacji, produkcji i dystrybucji. Jednak rozważa też pozyskanie partnera przed wejściem w fazę badań klinicznych, w zależności od potencjalnych rozmów. W styczniu br. Spółka podpisała umowę na wyłączność z Clairfield Partners z siedzibą w Nowym Jorku, której przedmiotem jest doradztwo w procesie nawiązania partnerstwa strategicznego, w tym przygotowanie do potencjalnej transakcji, identyfikację i selekcję potencjalnych nabywców technologii Spółki, wsparcie w *due diligence* oraz kształtowaniu strategii negocjacyjnej, koordynację procesu negocjacji oraz przygotowania dokumentacji transakcyjnej. Wynagrodzenie z tytułu realizacji usług obejmuje część stałą, rozłożoną na 12 miesięcznych płatności w 1 fazie (2 500 US\$ miesięcznie) i maksymalnie 6 miesięcznych płatności w 2 fazie (10 000 US\$ miesięcznie) realizacji umowy oraz część zmienną, którą jest wynagrodzenie prowizyjne (*success fee*) uzależnione od wartości przeprowadzonej transakcji (4% wartości transakcji, jeśli będzie ona do 30 mln US\$; 6% od nadwyżki ponad tę kwotę; nie mniej niż 450 000 US\$).

Ścieżki komercjalizacyjne

Zarząd rozważa dwa sposoby komercjalizacji projektów, poprzez licencjonowanie (partnerstwo strategiczne) lub sprzedaż technologii lub jej części.

W modelu licencjonowania Spółka spodziewa się płatności z góry (*upfront*), płatności związanych z osiągnięciem kamieni milowych, np. zgody urzędu na wprowadzenie wyrobu do obrotu (*milestones*) oraz udziału procentowego w bieżącej sprzedaży realizowanej przez partnera (*royalties*).

Przy sprzedaży technologii, jej części lub rozwiązań opartych na technologii transakcja miałaby charakter jednorazowej płatności, a nabywca przejąłby pełne prawa do całej technologii lub części rozwiązań na niej opartych. Wartość transakcji byłaby uzależniona od poziomu zaawansowania projektu.

PANURI, MULTI-CANCER

Pozyskanie partnera dla projektu PANURI zaplanowane jest między III kw. 2023 a końcem 2025, a wprowadzenie testu na rynek na koniec roku 2025. Spółka chce, zgodnie z programem motywacyjnym, uzyskać za sprzedaż praw do PANURI minimum:

- ▲ 50 mln EUR w przypadku sprzedaży przed uzyskaniem certyfikacji,

- ▲ 100 mln EUR w przypadku sprzedaży po uzyskaniu certyfikacji.

W projekcie MULTI-CANCER celem jest osiągnięcie gotowości do badań klinicznych do końca 2024 roku.

Kolejne testy

Według Spółki posiadane know-how oraz wyniki badań pozwolą jej w krótkim okresie na opracowanie kandydatów na kolejne testy diagnostyczne. Zarząd Urteste uważa, że będzie możliwe diagnozowanie wielu nowotworów przy pomocy jednego lub kilku wielofunkcyjnych testów.

Przewagi konkurencyjne

Głównych przewag konkurencyjnych Spółki upatrujemy:

- ▲ we wstępnie potwierdzonej użyteczności technologii Spółki (zewnętrzne CRO, jednak mała próbka) i jej uniwersalności (wiele testów),
- ▲ w atrakcyjności cenowej proponowanego testu (mniej skomplikowana technologia, co oznacza możliwość szerokiego stosowania w badaniach przesiewowych; cena potencjalnie do dwudziestu razy niższa od cen testów potencjalnie konkurencyjnych; obecnie dostępne testy diagnostyczne kosztują ponad 900 US\$ dla klienta końcowego),
- ▲ we własnym laboratorium chemiczno-diagnostycznym z bankiem materiału biologicznego,
- ▲ w strukturze akcjonariatu z pomysłodawcami technologii będącymi założycielami i istotnymi akcjonariuszami,
- ▲ w niskich kosztach funkcjonowania (możliwe ograniczenie miesięcznych kosztów z obecnego poziomu 0,5 mln zł do 0,2 mln zł).

Tabela 14. Urteste; Rozwiązania technologiczne w obszarze próbek moczu/ proteaz

	Urteste	Rozwiązanie koreańskie (Korea Institute of Material Science)	Rozwiązanie amerykańskie (Amplified Sciences)
Testowany materiał	Mocz	Mocz	Komórki guza po biopsji
Wykrywane cząsteczki	Proteazy związane z nowotworem	Niska masa cząsteczkowa (aminokwasy/inne)	Proteazy związane z nowotworem
Metoda detekcji	Absorbancja mierzona w czasie	Technika spektroskopowa polegająca na pomiarze promieniowania rozproszenia Ramana	Fluorescencja mierzona w czasie
Stosowane urządzenia	Spektrofotometr	Spektrometr Ramana	Fluorometer
Ilość próbki	Mikrolitry	Mikrolitry	Miligramy
Metodologia	Substraty chromogeniczne	Obserwacja	Substraty fluorogeniczne
Czas	Do 2 godzin	10-15 minut	Nieznany
Komentarz	-	Istotna zmiana diety	Bezpośrednia biopsja guza/ cysty; nieodpowiednie dla wczesnego stadium

Źródło: 3D plasmonic coral nanoarchitecture paper for label-free human urine sensing and deep learning-assisted cancer screening Biosens Bioelectron. 2023 Mar 15;224:115076. doi: 10.1016/j.bios.2023.115076. Epub 2023 Jan 9
 Translation of a Protease Turnover Assay for Clinical Discrimination of Mucinous Pancreatic Cysts Diagnostics2022 (Base)May 28;12(6):1343. doi: 10.3390/diagnostics12061343
 US patent application SYSTEMS COMPRISING SUBSTRATES AND METHODS OF USING THE SAME FOR DETECTION OF PANCREATIC CANCERS United States Patent Application 20220381784 DM BOŚ SA

7. Projekty Spółki

- ▲ Spółka pracuje nad dwoma projektami w obszarze IVD – PANURI i MULTI-CANCER. Opracowuje wysoko czułe i specyficzne testy służące do diagnostyki i monitorowania terapii nowotworów.
- ▲ Kluczowym projektem jest PANURI, w którym skupia się w obszarze diagnostyki *in vitro* nowotworu trzustki. Test PANURI, w wieloośrodkowym otwartym eksperymencie badawczym na 322 osobach (pacjenci z nowotworami trzustki, z zapaleniem trzustki, zdrowi ochotnicy) pokazał czułość i swoistość w grupie zdrowych osób markeru w wysokości odpowiednio 95,6% i 95,5%. W celu uzyskania certyfikacji w 2025 r. Spółka planuje badanie na 2,5-3,5 tys. osób w 30 ośrodkach w Europie i US.
- ▲ W projekcie EASY-TEST, włączonym do projektu MULTI-CANCER, Spółka uzyskała na próbie 164 uczestników czułość i swoistość w grupie zdrowych osób testu w wysokości odpowiednio 90,9% i 93,5%.
- ▲ Spółka obecnie identyfikuje 15 nowotworów jako cele diagnostyczne. W ramach projektu MULTI-CANCER opracowała testy na nowotwory jelita grubego, nerki, płuca, wątroby, dróg żółciowych, trzonu macicy, jajnika, żołądka. Badanie kliniczne w tym projekcie jest planowane na I kw. 2025 – poł. 2027.

Trzy projekty do marca 2022

Do marca 2022 Spółka pracowała nad trzema projektami mającymi wygenerować wyroby medyczne:

- ▲ PANURI – test do stosowania w nowotworze trzustki,
- ▲ EASY-TEST- test do stosowania w nowotworze prostaty,
- ▲ FINDER – projekt mający na celu poszukiwanie celów diagnostycznych, w ramach którego zidentyfikowano 15 celów: nowotwór trzustki, prostaty, jelita grubego, płuca, nerki, wątroby, dróg żółciowych, żołądka, przełyku, jajnika, trzonu macicy, piersi, białaczka, chłoniak, glejak.

Dwa projekty od kwietnia 2022

W związku z zakończeniem z sukcesem projektu FINDER w marcu, od kwietnia 2022 r. Spółka podzieliła swoje prace na dwa projekty:

- ▲ PANURI,
- ▲ MULTI-CANCER – jednoczesna diagnostyka wielu nowotworów zidentyfikowanych w ramach projektu FINDER z włączonym projektem EASY-TEST.

Tabela 15. Urteste; Zaawansowanie projektów

	Ewaluacja/ założenia	Projektowanie/ prototyp	Rozwój	Skuteczność analityczna i kliniczna	Certyfikacja/ rejestracja	Komercjalizacja
PANURI				Trzustka Prostata		
MULTI-CANCER	Białaczka Chłoniak Glejak	Przełyk Pierś	Wątroba Płuco Jelito grube Nerka Trzon macicy Jajnik Drogi żółciowe Żołądek			

Źródło: Spółka

7.1. PANURI

Moment diagnostyki kluczowy dla rokowań

Gruczolakorak przewodowy trzustki (PDAC), który stanowi około 90% wszystkich raków trzustki, jest agresywną chorobą i jednym z najbardziej śmiertelnych nowotworów. Częstość występowania jest prawie równa śmiertelności, a 5-letnie przeżycie wynosi tylko około 9%. Według GLOBOCAN na całym świecie notuje się ok. 460 000 nowych przypadków raka trzustki i ponad 430 000 zgonów rocznie. Częstość występowania PDAC stale wzrasta.

PDAC jest uważany za cichego zabójcę ze względu na, w dużej mierze bezobjawowy przebieg, późną prezentację kliniczną i szybką progresję. Mniej niż 20% pacjentów z PDAC jest diagnozowanych we wczesnych, resekcyjnych stopniach I i II. Jeśli PDAC zostanie wykryty, gdy choroba jest jeszcze zlokalizowana, 5-letnie przeżycie wynosi około 32%, ale może zbliżyć się do 70% po resekcji przypadkowo zdiagnozowanych guzów stopnia I. Szacuje się, że od zapoczątkowania mutacji do powstania nowotworu mija co najmniej 10 lat.

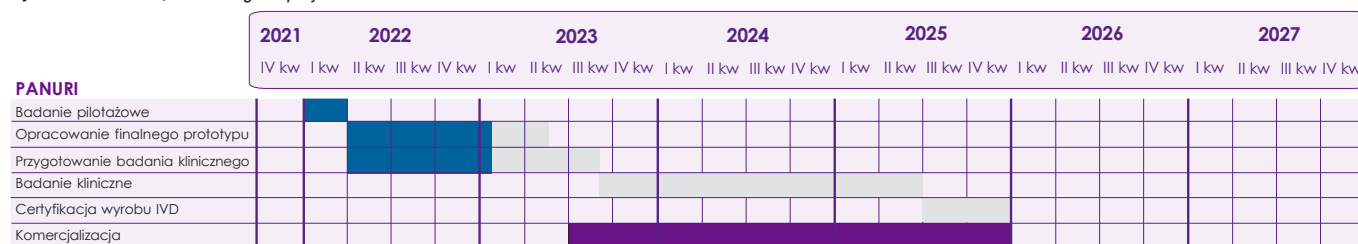
Trudności w diagnostyce

Do tej pory nie ma wiarygodnego, nieinwazyjnego testu przesiewowego, molekularnego lub obrazowego, który pozwoliłby na dokładne wykrycie PDAC na wcześniejszym etapie u pacjentów bezobjawowych. Konwencjonalne metody, takie jak tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny czy ultrasonografia endoskopowa są drogie i mają niską czułość i swoistość w wykrywaniu małych zmian przednowotworowych. Głębokie anatomiczne położenie trzustki sprawia, że wykrycie małych zlokalizowanych guzów jest mało prawdopodobne podczas rutynowego badania jamy brzusznej.

CA19-9

Badanie biomarkerów w płynach ustrojowych, takich jak surowica, osocze, mocz lub ślina jest minimalnie inwazyjne, stosunkowo niedrogie i może pozwolić na wcześniejszą diagnozę PDAC. Obecnie złotym standardem biomarkera surowicy dla PDAC jest antygen węglowodanowy 19-9 (CA19-9). Test został zatwierdzony przez FDA w 2002 roku. Zaleca się jednak stosowanie go wyłącznie do monitorowania i prognozowania rozwoju choroby, ponieważ skuteczność CA19-9 jako biomarkera diagnostycznego jest ograniczona przez słabą czułość i zwiększoną liczbę fałszywie dodatnich wyników w łagodnych i złośliwych chorobach dróg żółciowych. Ponadto CA19-9 nie jest zalecany jako marker przesiewowy ze względu na niską dodatnią wartość predykcyjną (0,5–0,9%).

Wykres 10. PANURI; Harmonogram projektu



Źródło: Spółka

Eksperyment badawczy

W ramach projektu PANURI Spółka prowadziła wieloośrodkowy otwarty eksperyment badawczy, którego celem była ocena skuteczności analitycznej i klinicznej testu do diagnostyki nowotworu trzustki. Wyniki zostały przedstawione w I kw. 2022 r.

W eksperymencie oceniono parametry czułości i swoistości testu oraz porównano te parametry do markera CA19-9 stosowanego u pacjentów z rakiem trzustki. Eksperyment był przeprowadzony w 13 ośrodkach medycznych przez niezależne CRO. Uczestniczyło w nim 322 uczestników w trzech grupach:

- ▲ grupa I – pacjenci z rakiem trzustki,
- ▲ grupa II – pacjenci z zapaleniem trzustki,
- ▲ grupa III – zdrowi ochotnicy.

Uzyskano:

- ▲ czułość wynoszącą 95,6%,
- ▲ swoistość wynoszącą 95,5% w grupie zdrowych osób.

Badanie wykazało korelację wyników PANURI z wynikami testu CA19-9 wynoszącą 67,6%. Stosunkowo niewielka korelacja wynika z faktu, iż czułość markera CA19-9 jest na niskim poziomie i wyniosła w badaniu PANURI 66,1%.

Marker CA19-9 ma czułość 79-81% i swoistość 82-90% w diagnozowaniu raka trzustki u pacjentów objawowych. Wysoki poziom CA19-9 jest zwykle związany z rakiem trzustki. Jednak inne nowotwory, takie jak rak jelita grubego, płuc i pęcherzyka żółciowego, mogą również powodować jego podwyższony poziom.

Poziom CA19-9 w surowicy nie odgrywa roli w badaniach przesiewowych populacji bezobjawowej z uwagi na występowanie fałszywych wyników, zarówno dodatnich, jak i ujemnych u pewnych grup pacjentów. Pacjenci tzw. negatywni dla Lewis blood group antygen nie są w stanie produkować antygenu CA19-9 nawet w obecności raka trzustki (co może dawać fałszywie ujemne wyniki). Ponadto mogą występować podwyższone wartości antygenu CA19-9 w przebiegu innych niż rak trzustki łagodnych i złośliwych chorób (np. w przebiegu żółtaczki obturacyjnej) powodując fałszywie dodatnie wyniki.

Przedoperacyjny poziom CA19-9 w surowicy dostarcza użytecznych informacji prognostycznych, ponieważ pacjenci z prawidłowym poziomem CA19-9 w surowicy (<37 U/ml) mają przedłużoną medianę przeżycia (32-36 miesięcy) w porównaniu z pacjentami z podwyższonym CA19-9 stężenie w surowicy (>37 U/ml) (12-15 miesięcy). Poziom CA 19-9 w surowicy <100 U/ml sugeruje prawdopodobną chorobę resekcyjną, podczas gdy poziomy >100 U/ml mogą sugerować nieoperacyjność lub chorobę przerzutową (według „Surowica CA19-9 jako biomarker raka trzustki — kompleksowy przegląd” <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3244191/>).

Podsumowując: jeśli CA19-9 < 37 U/ml – nowotworu może nie być, jeśli CA19-9 > powyżej 37 U/ml – może być nowotwór trzustki, wątroby, pęcherzyka żółciowego, płuc, okrężnicy lub żółądka.

Oprócz testu CA19-9 istnieją dwa inne, które jak dotąd nie zostały zaaprobowane przez urzędy rejestracyjne. Test Grail-Galleri bazuje na technologii analizy poziomu metylacji pozakomórkowego DNA. Test ten wykonywany jest z próbki krwi i rozwijany jako Laboratory Developed Test (LDT).

Test Immunovia-IMMray PanCan-d bazuje na mikromacierzy immunoproteomicznej biomarkerów białkowych występujących we krwi. Aktualnie rozwijany jest jako test typu LDT w USA. Jest to test monitorujący osoby zdrowe, których bliscy krewni mieli w przeszłości zdiagnozowanego raka trzustki.

Tabela 16. Wyniki badania czułości (odsetka wykrycia u osób faktycznie chorych) oraz swoistości (odsetka wykrycia braku nowotworu u osób zdrowych) dla projektu PANURI

	PANURI	CA19-9	Grail-Galleri	Immunovia IMMray-PanCan-d
Czułość (sensitivity)	95,6%	78,2%	76,3%	89-92%*
Swoistość (specificity)	95,5%	87,2%	99,5%	99%

*89% wrażliwość dla PDAC stopień I i II, 92% wrażliwość dla wszystkich stadiów PDAC

Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4419808/>; FDA: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf20/K200997.pdf

<https://www.galleri.com/hcp/clinical-evidence>, Randall E. Brand, et al. Detection of Early-Sage Pancreatic Ductal Adenocarcinoma From Blood Samples: Results of a Multiplex Biomarker Signature Validation Study. *Clinical and Translational Gastroenterology*, published online on 14 February 2022, Immunovia.com, Spółka: DM BOS SA

Tabela 17. Diagnostyka w nowotworze trzustki

Firma	Nazwa testu	Technologia	Materiał	Czułość	Specyficzność	Szacunkowy koszt	Status
Badania diagnostyczne IVD							
Urteste	Panuri	Aktywność enzymatyczna	Mocz	95,6%	95,5%	<50 EUR	Przed komercjalizacją
Różne	CA19-9	Biomarker białkowy	Krew	79-81%	82-90%	<100 EUR	Komercjalizacja (zdiagnozowani pacjenci)
UK Barts Cancer Institute	UroPanc	Biomarker białkowy	Mocz	>96,3%	>96,7%	b.d.	Przed komercjalizacją
Grail/ Illumina	Galleri	Krążące DNA guza	Krew	76,3%	99,5%	>900 EUR	Komercjalizacja w USA jako LTD, przed komercjalizacją w UE
Immunovia	IMMray PanCan-d	9 biomarkerów białkowych (w tym CA19-9)	Krew	92,0%	99,0%	897 US\$; możliwe niższe zależne od ilości osób w gospodarstwie domowym i dochodów	Komercjalizacja w USA jako LTD u pacjentów z wysokim ryzykiem z powodu rodzinnego występowania, wyniki dostarczane do lekarza w ciągu 5-7 dni roboczych, kontakt ze spółką jeśli pacjent spoza USA
Freenome	b.d.	Biopsja płynna z krwi, różne metody (genetyczne, metylomiczne, proteomiczne, transkryptomyczne)	Krew	b.d.	b.d.	b.d.	Prace nad rozpoczęciem badań klinicznych na 8 tys. pacjentów, termin zakończenia planowany na 2025
Badania obrazowe							
Różne	USG	USG jamy brzusznej	-	Zależy od rozmiaru guza	Zależy od rozmiaru guza	>100 EUR	Komercjalizacja
Różne	TK	Tomografia komputerowa	-	81,4%	43,0%	>1 000 EUR	Komercjalizacja
Różne	RM	Rezonans magnetyczny	-	89,5%	63,4%	>1 000 EUR	Komercjalizacja
Różne	EUS	USG endoskopowe	-	97,5%	90,3%	>2 000 EUR	Komercjalizacja
Badania obrazowe i biopsja							
Różne	US-FNA	USG jamy brzusznej z biopsją cienkoigłową	Tkanka	85,8%	90,5%	>2 000 EUR	Komercjalizacja
Różne	EUS-FNA	USG endoskopowe z biopsją cienkoigłową	Tkanka	84,0%	100,0%	>2 500 EUR	Komercjalizacja

Źródło: Dane spółek, DM BOŚ

Liczby osób uczestniczących w badaniach innych testów w celu uzyskania certyfikacji były wyższe niż w przypadku badania Spółki i wynosiły od kilkuset do kilku tysięcy osób. Spółka musi przeprowadzić badanie kliniczne na większej populacji.

Dalsze prace badawcze

Według Spółki wyniki z badania pilotażowego potwierdzają istotne możliwości diagnostyczne testu oraz jego efektywność w warunkach zbliżonych do rzeczywistych. Część próbek pozyskana w eksperymencie została zabezpieczona w laboratorium i zostanie użyta do dalszych badań. Raport i wnioski z badania pilotażowego zostaną użyte do dalszych prac związanych z weryfikacją i opracowaniem finalnego produktu, a także opracowaniem strategii rozwoju klinicznego.

Kolejnym etapem prac będzie przeprowadzenie badania działania zaprojektowanego wyrobu medycznego. Badanie kliniczne będzie częścią oceny działania wyrobu. Zaplanowano je jako zaślepienie, prospektywne, wielośrodkowe, mające na celu ocenę skuteczności testu PANURI w wczesnym wykrywaniu gruczolakoraka przewodowego trzustki (PDAC) w populacjach wysokiego ryzyka. Ocena końcowa określi m.in. czułość oraz specyficzność wyrobu medycznego oraz pokaże, czy jego stosowanie da efekt równy lub lepszy od referencyjnych standardowych procedur obrazowania służących do wczesnego wykrywania PDAC u bezobjawowych osób kwalifikowanych do grup wysokiego ryzyka.

Badanie ma zostać przeprowadzone na próbie pomiędzy 2,5 tys. a 3,5 tys. osób w ok. 30 ośrodkach zlokalizowanych w USA i Europie. Szczegółowe plany Spółki obejmują:

- ▲ kolekcjonowanie próbek biologicznych do weryfikacji analitycznej (od września 2022); we współpracy z CRO Spółka opracowała protokół zbierania próbek do weryfikacji analitycznej opracowywanego testu,
- ▲ certyfikacja Systemu Zarządzania Jakością dla wyrobów medycznych w celu minimalizacji luk w systemie i zapewnienia jakości oraz dokumentacji przyszłego wyrobu medycznego,
- ▲ nawiązanie współpracy z Future Diagnostics – CDMO (III kw. 2022),
- ▲ wykazanie znaczenia naukowego wyrobu medycznego,
- ▲ przygotowanie protokołu badania klinicznego (I półrocze 2023), którego efektem końcowym będzie *clinical performance evaluation report* obejmujący kliniczne aspekty działania testu, w tym czułość oraz specyficzność diagnostyczną,
- ▲ produkcja wyrobu medycznego na potrzeby badania klinicznego we współpracy z CDMO (I półrocze 2023),
- ▲ weryfikacja skuteczności analitycznej wyrobu poprzez walidację serii próbnych (II kw. 2023) poprzez przeprowadzenie badań obejmujących użycie serii produkcyjnych wyrobu medycznego zgodnie z jego wymaganiami i dostarczenie obiektywnych dowodów skuteczności analitycznej testu,
- ▲ badanie kliniczne (III kw. 2023 – II kw. 2025),
- ▲ certyfikacja wyrobu medycznego (III kw. 2025 – IV kw. 2025).

7.2. Projekt EASY-TEST

Realizacja projektu

W grudniu 2021 Spółka zakończyła wieloośrodkowy otwarty eksperyment badawczy, którego celem była ocena skuteczności analitycznej i klinicznej przyszłego wyrobu medycznego do diagnostyki nowotworu prostaty przy wykorzystaniu próbek moczu. Głównym kryterium włączenia do eksperymentu były wyniki badania PSA. Natomiast kryteriami wyłączenia były: współistniejące nowotwory (do 5 lat wstecz), infekcje dróg moczowych (w ciągu 6 tygodni przed dniem pobrania próbki moczu), radykalne leczenie prostaty, leczenie hormonalne, przyjmowanie inhibitora 5-alfa-reduktazy.

W eksperymencie badawczym miało uczestniczyć 165 osób, uczestniczyło 164. Próbkę moczu tych osób zostały zaślepienie. Pacjenci byli podzieleni na trzy kohorty:

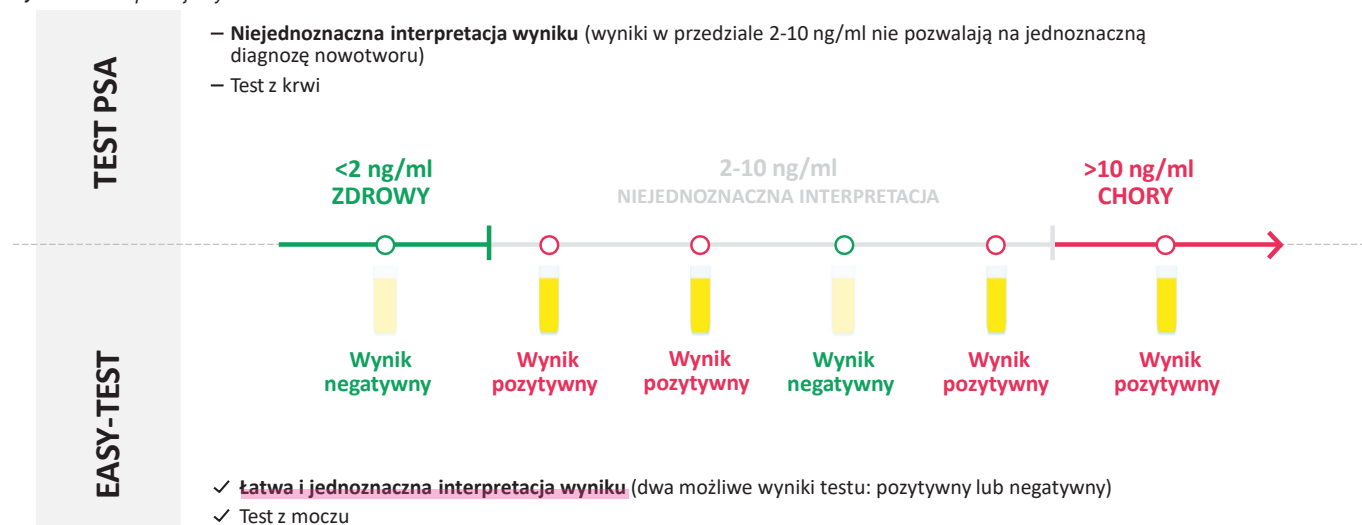
- ▲ I kohorta – 55 pacjentów chorych na nowotwór stercza z potwierdzeniem histopatologicznym,
- ▲ II kohorta – 55 pacjentów z chorobami nienowotworowymi stercza, jak zapalenie gruczołu krokowego, łagodny przerost gruczołu krokowego,
- ▲ III kohorta – 55 zdrowych ochotników.

W ramach pierwszorzędowych punktów końcowych test został oceniony pod kątem: (i) czułości oraz (ii) swoistości. W ramach drugorzędowych punktów końcowych została porównana czułość i swoistość EASY-TEST i PSA i wyliczona korelacja.

Eksperyment pokazał następujące parametry EASY-TESTU:

- ▲ 90,9% czułość,
- ▲ 93,5% swoistość w grupie zdrowych osób,
- ▲ 89,4% korelacja EASY-TEST i PSA.

Wykres 11. Interpretacja wyników testów



Źródło: Spółka

Tabela 18. Czulość testu PSA

Punkt odcięcia PSA (ng/mL)	Czulość (%)			
	Wiek 50 – 59 (131 przypadków/ 335 grupa kontrolna)	Wiek 60 – 69 (382 przypadków/ 771 grupa kontrolna)	Wiek 70 – 79 (345 przypadków/ 480 grupa kontrolna)	930 przypadków/ 1 690 grupa kontrolna
1	100	97	99	98
2	94	95	97	95
3	89	89	93	91
4	8	84	89	86
5	63	70	83	75
6	48	58	72	63
7	43	50	65	56
8	37	43	55	49
9	31	36	48	42
10	25	31	44	38
15	15	18	27	23
20	11	13	18	17

Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC137591/>

Tabela 19. Swoistość testu PSA

Punkt odcięcia PSA (ng/mL)	Swoistość (%)			
	Wiek 50 – 59 (131 przypadków/ 335 grupa kontrolna)	Wiek 60 – 69 (382 przypadków/ 771 grupa kontrolna)	Wiek 70 – 79 (345 przypadków/ 480 grupa kontrolna)	930 przypadków/ 1 690 grupa kontrolna
1	16	8	5	9
2	27	19	13	20
3	35	24	21	26
4	40	32	27	33
5	54	42	36	44
6	69	57	46	57
7	79	68	54	66
8	85	75	64	74
9	89	81	71	80
10	92	85	76	84
15	98	95	89	93
20	98	97	95	97

Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC137591/>

Tabela 20. Parametry testu PSA (930 przypadków/ 1 690 grupa kontrolna)

Punkt odcięcia PSA (ng/mL)	Czułość (%)	Swoistość (%)	PPV	NPV
1	98	9	37	91
2	95	20	39	88
3	91	26	40	84
4	86	33	41	81
5	75	44	42	76
6	63	57	45	74
7	56	66	48	73
8	49	74	51	72
9	42	80	53	71
10	38	84	56	71
15	23	93	67	69
20	17	97	78	68

 Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC37591/>

Korelacja testów EASY-TEST i PSA wynosiła w eksperymencie 89%. Wydaje się, że biorąc pod uwagę czułość i swoistość testu PSA nie są pożądane wyższe parametry. Szacuje się, że około 30% biopsji prostaty wykonanych na podstawie testu PSA nie powinno być nigdy wykonane.

Przyjmuje się, że u zdrowych osób PSA powinno sięgać pomiędzy 1,0 a 1,5 ng/ml. Przedziaty PSA pomiędzy 2 a 10 ng/ml są niejednoznaczne do interpretacji i przysparzają dużego problemu diagnostycznego. EASY-TEST ze względu na dwa możliwe wyniki testu – ujemny bądź dodatni – jest łatwiejszy do interpretacji niż test PSA i może być szczególnie atrakcyjny do stosowania u pacjentów mających PSA w przedziale 2-10 ng/ml, tak zwanej szarej strefie.

Spółka poinformowała, że analiza parametrów EASY-TEST potwierdza wstępną użyteczność testu w praktyce klinicznej.

7.3. Projekt FINDER

Projekt zakończony

Celem projektu, zakończonego w marcu 2022, było opracowanie testów do stosowania *in vitro* w diagnostyce onkologicznej. W ramach tego projektu Spółka zidentyfikowała 15 celów diagnostycznych, przygotowała koncepcje prototypów testów, opracowała protokoły eksperymentów, uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej, podpisała umowy z ośrodkiem klinicznym, zrekrutowała zaplanowaną grupę uczestników badania.

Ponadto Spółka opracowała prototypy i dokonała zgłoszeń patentowych testów na nowotwory:

- ▲ wątroby (listopad 2021),
- ▲ płuca (grudzień 2021),
- ▲ jelita grubego (marzec 2022)
- ▲ nerki (kwiecień 2022)
- ▲ trzonu macicy (czerwiec 2022),
- ▲ jajnika (wrzesień 2022),
- ▲ dróg żółciowych (styczeń 2023),
- ▲ żołądka (luty 2023).

7.4. Projekt MULTI-CANCER

Test opracowywany w ramach projektu MULTI-CANCER ma służyć do jednoczesnej diagnostyki kilkunastu rodzajów nowotworów, w pierwszej kolejności zidentyfikowanych w ramach projektu FINDER. Test na nowotwór trzustki rozwijany w ramach projektu PANURI nie jest włączony do projektu MULTI-CANCER, jednak w przyszłości może być.

Wykres 12. Urteste; MULTI-CANCER; Harmonogram projektu

	2021		2022				2023				2024				2025				2026				2027			
	IV kw	I kw	II kw	III kw	IV kw	I kw	II kw	III kw	IV kw	I kw	II kw	III kw	IV kw	I kw	II kw	III kw	IV kw	I kw	II kw	III kw	IV kw	I kw	II kw	III kw	IV kw	
MULTI-CANCER																										
Opracowanie prototypów testów oraz zgłoszenia patentowe																										
Opracowanie finalnego prototypu																										
Przygotowanie badania klinicznego																										
Badanie kliniczne																										
Certyfikacja wyrobu IVD																										

Źródło: Spółka

Harmonogram prac badawczych związanych z projektem MULTI-CANCER obejmuje:

- ▲ certyfikację Systemu Zarządzania Jakością,
- ▲ opracowanie kolejnych testów diagnostycznych (IV kw. 2023) przy wykorzystaniu próbek zebranych w ramach projektu FINDER oraz PANURI,
- ▲ nawiązanie współpracy z firmą CDMO (I kw. 2024),
- ▲ wykazanie znaczenia naukowego wyrobu medycznego (II kw. 2024),
- ▲ przygotowanie protokołu badania klinicznego (III kw. 2024),
- ▲ produkcję wyrobu medycznego na potrzeby badań klinicznych przez CDMO (III kw. 2024),
- ▲ weryfikację skuteczności analitycznej wyrobu poprzez walidację serii próbnych (III kw. 2024),
- ▲ badanie kliniczne (I kw. 2025 – poł. 2027),
- ▲ certyfikację wyrobu medycznego (II poł. 2027 – koniec 2027).

7.5. Pozostałe projekty

W przyszłości Spółka planuje: (i) wytypowanie grupy związków, które mogłyby mieć zastosowanie w kolejnych produktach medycznych służących diagnostyce i monitorowaniu leczenia nowotworów, (ii) identyfikację związków o istotnym potencjale rozwojowym przy pomocy serii badań laboratoryjnych, (iii) wykonanie testów krzyżowych, z wykorzystaniem próbek moczu pacjentów z różnymi typami nowotworów. Następnie, w odniesieniu do wytypowanej grupy związków, które pomyślnie przejdą testy krzyżowe, nastąpi: (i) przeprowadzenie wstępnej oceny spełnienia założeń projektowych potencjalnych produktów medycznych poprzez wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych, (ii) przeprowadzenie wstępnej oceny koncepcji skuteczności analitycznej i klinicznej, (iii) złożenie wniosków patentowych chroniących rozwiązania.

8. Wyniki i prognozy finansowe

- ▲ Grupa skupia się na rozwijaniu projektów innowacyjnych. Jak dotąd poniosła wydatki na projekty sięgające 5 mln zł. Pozyskanie finansowania jest niezbędne do kontynuowania prac Spółki. Uważamy, że w 2023 r. Spółka będzie musiała pozyskać finansowanie, żeby kontynuować swoją aktywność.

Nakłady

Nakłady inwestycyjne ponoszone do tej pory przez Spółkę dotyczyły zakupu wyposażenia laboratorium oraz były związane z prowadzonymi pracami badawczymi i rozwojowymi. W ramach prac badawczych i rozwojowych Spółka wydała 1/ 1/ 3 mln zł w 2020/ 21/ 22. W 2022 r. największe wydatki zostały poniesione na projekty MULTI-CANCER i PANURI.

Tabela 21. Urteste; Koszty projektów

(mln zł)	2020	2021	2022
Projekt PANURI	0,3	0,6	1,1
Projekt EASY-TEST	0,4	0,5	0,1
Projekt FINDER	0,3	0,3	0,1
Projekt MULTI-CANCER			1,3
Razem	1,0	1,4	2,6

Źródło: Spółka, DM BOŚ SA

Tabela 22. Urteste; Koszty działalności operacyjnej

(mln zł)	2020	2021	2022
Zużycie materiałów i energii	0,2	0,1	0,3
Koszty świadczeń pracowniczych	0,4	0,8	1,8
Usługi obce, w tym...	0,6	3,2	1,5
...wynagrodzenie w postaci akcji		1,9	
Amortyzacja	0,0	0,1	0,4
Pozostałe koszty	0,0	0,0	0,1
Razem	1,2	4,2	4,1

Źródło: Spółka, DM BOŚ SA

Wynik netto

W związku z przyspieszeniem realizacji projektów – wejściem w etap badań klinicznych – spodziewamy się większych wydatków w latach 2024-25. Zatem spodziewamy się powiększenia straty generowanej przez Spółkę, z 4 mln zł w 2022 do 17 mln zł w 2024 r. i 25 mln zł w 2025 r. Uważaliśmy, że w 2023 r. Spółka będzie musiała dokonać kolejnej rundy finansowania i wydaje się, że Spółka stara się realizować ten plan.

9. Sprawozdanie finansowe (MSSF nieskonsolidowane)

Tabela 23. Urteste; Bilans

(mln zł)	2020	2021	2022	2023P	2024P	2025P
Majątek trwały	0,1	1,4	2,1	2,7	3,3	3,9
– wartości niematerialne i prawne	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1
– rzeczowy majątek trwały	0,1	1,3	2,0	2,6	3,2	3,8
Majątek obrotowy	0,6	9,3	4,6	48,9	31,6	6,1
– zapasy	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1
– należności	0,2	0,8	1,1	1,2	1,3	1,4
– środki pieniężne	0,4	8,5	3,4	47,6	30,2	4,6
– pozostałe	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Należne wpłaty na kapitał podstawowy	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Aktywa	0,7	10,6	6,7	51,6	34,9	10,0
Kapitały własne	0,7	9,7	5,6	50,5	33,8	8,9
Zobowiązania	0,0	1,0	1,1	1,1	1,1	1,1
– długoterminowe	0,0	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5
– krótkoterminowe	0,0	0,4	0,6	0,6	0,6	0,7
Pasywa	0,7	10,6	6,7	51,6	34,9	10,0

Źródło: Spółka, DM BOŚ SA

Tabela 24. Urteste; Rachunek wyników

(mln zł)	2020	2021	2022	2023P	2024P	2025P
Przychody	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Wynik na pozostałej działalności operacyjnej	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
EBIT	-1,2	-4,2	-4,1	-8,4	-18,2	-25,5
EBITDA	-1,2	-4,1	-3,7	-7,8	-17,5	-24,6
Wynik na działalności finansowej	0,0	0,0	0,1	1,2	1,5	0,5
Zysk brutto	-1,2	-4,2	-4,1	-7,1	-16,7	-25,0
Podatek dochodowy	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Zysk netto	-1,2	-4,2	-4,1	-7,1	-16,7	-25,0

Źródło: Spółka, DM BOŚ SA

Tabela 25. Urteste; Przepływy pieniężne

(mln zł)	2020	2021	2022	2023P	2024P	2025P
Przepływy z działalności operacyjnej	-1,4	-2,5	-3,7	-7,9	-17,6	-24,8
Zysk netto	-1,2	-4,2	-4,1	-7,1	-16,7	-25,0
Amortyzacja	0,0	0,1	0,4	0,6	0,7	0,8
Zmiana w kapitale obrotowym	-0,1	-0,2	-0,2	-0,1	-0,1	-0,1
Pozostałe	0,0	1,9	0,1	-1,3	-1,6	-0,5
Przepływy z działalności inwestycyjnej	0,0	-0,7	-1,2	0,1	0,3	-0,9
Wydatki inwestycyjne	0,0	-0,7	-1,2	-1,2	-1,3	-1,4
Pozostałe	0,0	0,0	0,0	1,3	1,6	0,5
Przepływy z działalności finansowej	1,7	11,2	-0,2	52,0	0,0	0,0
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	1,7	11,2	-0,2	52,0	0,0	0,0
Zmiana stanu gotówki	0,3	8,1	-5,1	44,2	-17,4	-25,7

Źródło: Spółka, DM BOŚ SA

II

Otoczenie medyczne i rynkowe

10. Otoczenie rynkowe

- ▲ Choroba onkologiczna jest diagnozowana corocznie u 19 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) komórki nowotworu złośliwego, (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, ale 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, wartość światowego rynku biomarkerów nowotworowych wyniosła 12 mld US\$ w 2021 r. Rynek ten ma rosnąć w tempie 18% rocznie, by osiągnąć 28 mld US\$ w roku 2026 r.
- ▲ Wartość globalnego rynku płynnych biopsji wyniosła 4 mld US\$ w 2022 r. i ma wzrosnąć do 10 mld w 2027, z CAGR wynoszącym 18%

10.1. Onkologia

19 mln osób z nowotworem
diagnozowanych rocznie

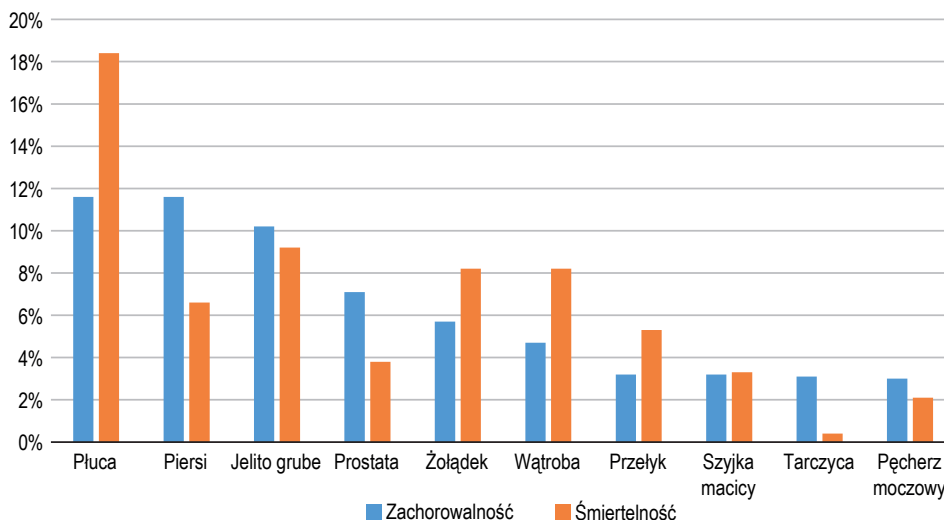
Co roku nowotwór jest diagnozowany u 19 mln i jest przyczyną śmierci 10 mln osób na świecie. 44 mln osób na świecie żyje dłużej niż 5 lat po takiej diagnozie. Jedna kobieta na 6 i jeden mężczyzna na 5 słyszą taką diagnozę w ciągu życia. Jedna na 11 kobiet i jeden na 8 mężczyzn umiera z tego powodu. Liczba 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 13. Najpowszechniej występujące nowotwory (jako % wszystkich przypadków)

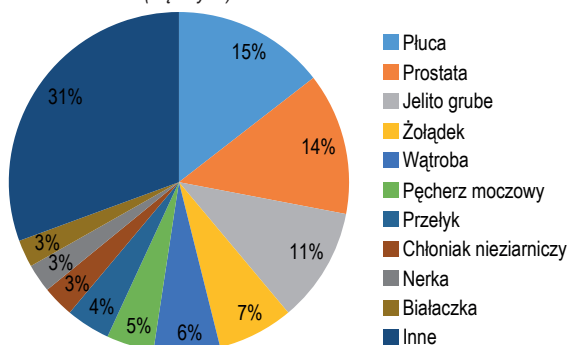


Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

Płeć

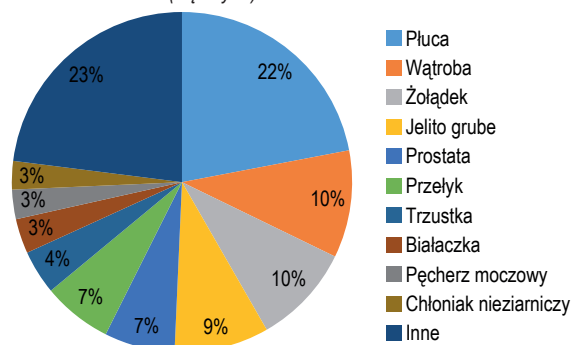
Mężczyźni najczęściej zapadają na nowotwór płuc, na drugim miejscu jest nowotwór prostaty. Innymi często wykrywanymi typami nowotworów są u nich nowotwory jelita grubego, żołądka i wątroby. Najgroźniejszym jest nowotwór płuc, a także wątroby i żołądka.

Wykres 14. Występowalność nowotworów na świecie w podziale na rodzaje nowotworów (mężczyźni)



Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

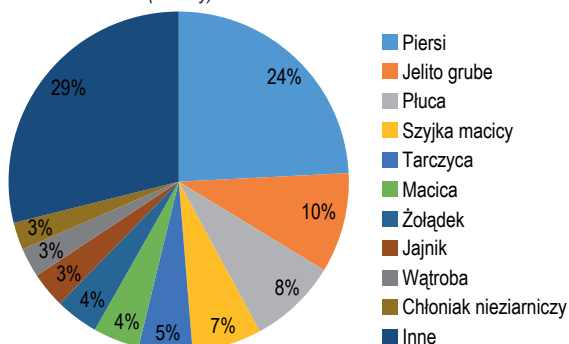
Wykres 15. Śmiertelność z powodu nowotworów na świecie w podziale na rodzaje nowotworów (mężczyźni)



Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

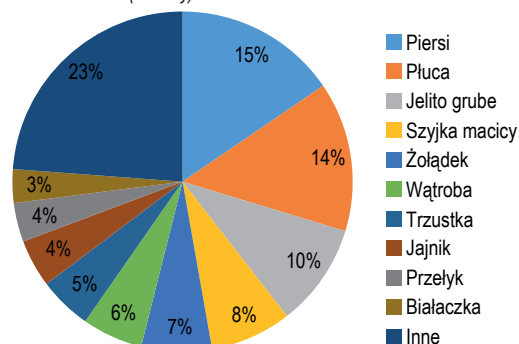
Wśród chorób nowotworowych dotyczących kobiety najczęściej występuje nowotwór piersi, odpowiadający również za największą liczbę zgonów. U kobiet często są też wykrywane nowotwory jelita grubego oraz płuc, które odpowiadają również za dość duży odsetek zgonów.

Wykres 16. Występowalność nowotworów na świecie w podziale na rodzaje nowotworów (kobiety)



Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

Wykres 17. Śmiertelność z powodu nowotworów na świecie w podziale na rodzaje nowotworów (kobiety)

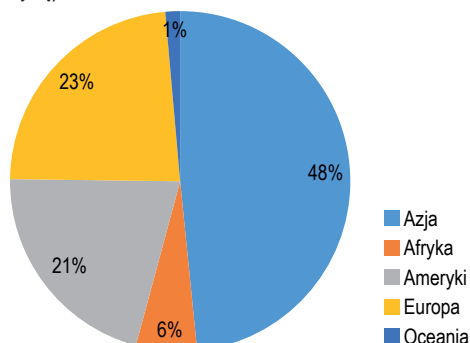


Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

Geografia

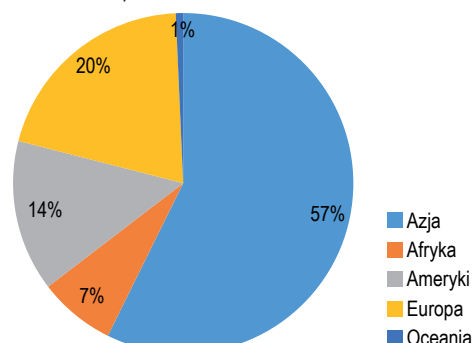
Około połowa stwierdzonych przypadków nowotworów przypada na kraje Azji. Jest to przede wszystkim konsekwencją dużego udziału mieszkańców tego kontynentu w światowej populacji (prawie 60%). Na Europę przypada ponad 20% wszystkich zachorowań i zgonów, pomimo iż jej udział w światowej populacji nie przekracza 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 18. Występowalność nowotworów na świecie



Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

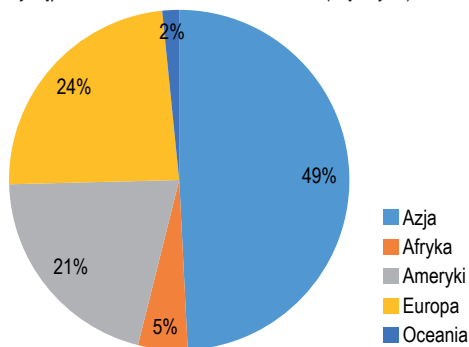
Wykres 19. Śmiertelność z powodu nowotworów na świecie



Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

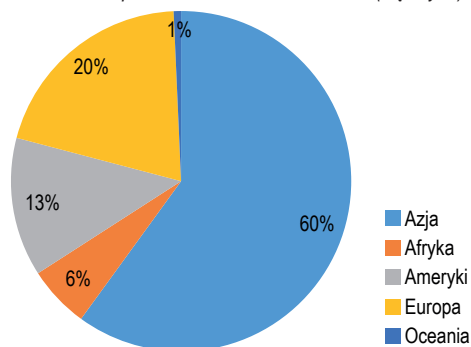
Zestawienie występowalności i różnicowania płciowego pokazuje, że w ponad 100 krajach, przede wszystkim w obu Amerykach, Australii, Afryce oraz znacznej części Europy, wśród mężczyzn dominuje nowotwór prostaty, podczas gdy w Azji najczęściej stwierdzany jest nowotwór płuc. Natomiast pod względem śmiertelności 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 20. Występowalność nowotworów na świecie (mężczyźni)



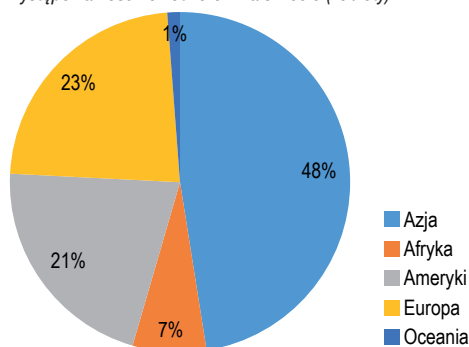
Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

Wykres 21. Śmiertelność z powodu nowotworów na świecie (mężczyźni)



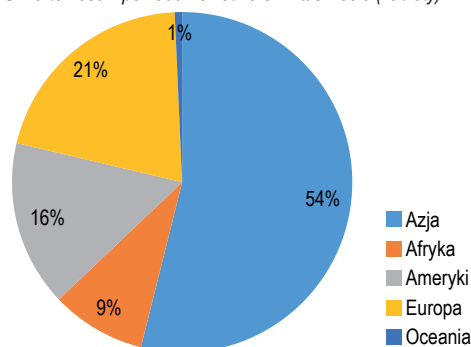
Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

Wykres 22. Występowalność nowotworów na świecie (kobiety)



Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

Wykres 23. Śmiertelność z powodu nowotworów na świecie (kobiety)

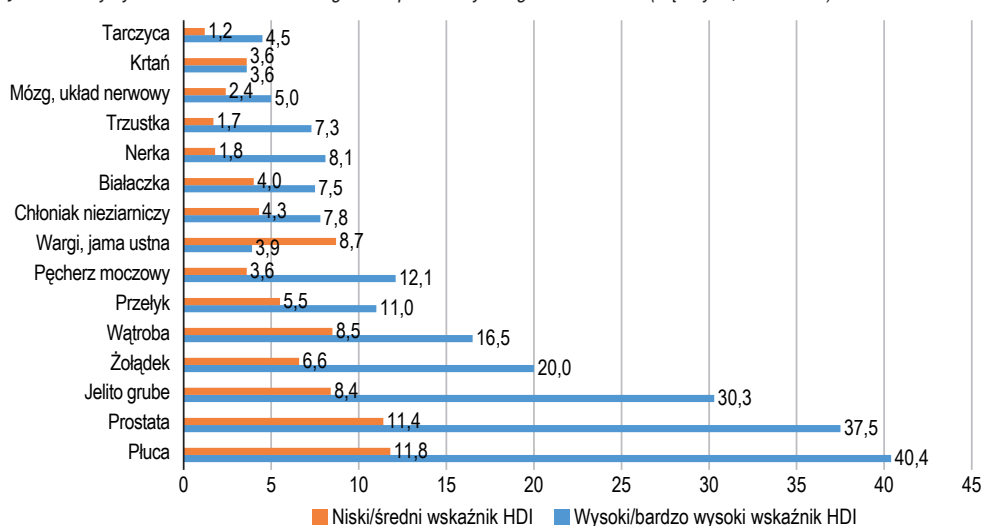


Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

HDI

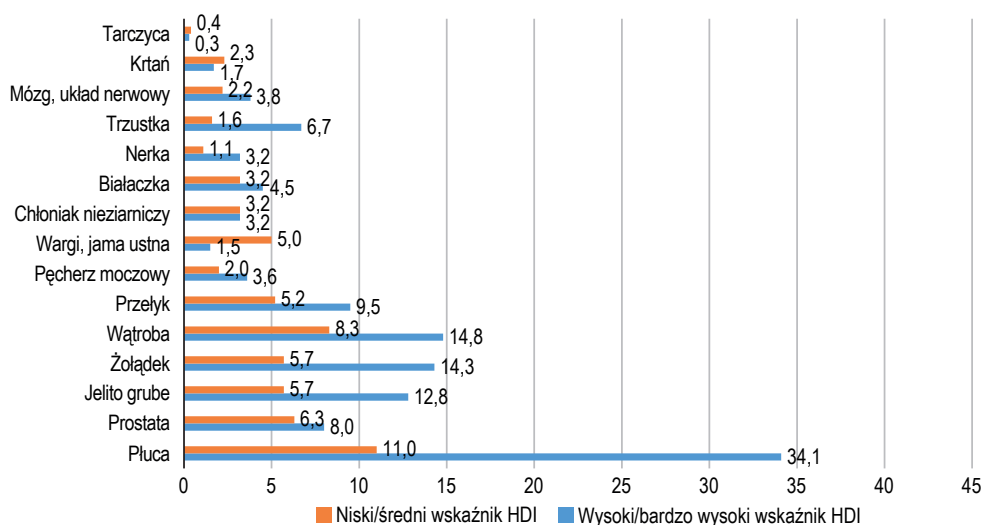
Stopień rozwinięcia społeczno-ekonomicznego poszczególnych krajów, mierzony wskaźnikiem HDI, ma duży wpływ na diagnostykę nowotworową. W krajach rozwiniętych wykrywa się 2-3 razy więcej przypadków tego typu choroby niż w krajach rozwijających się. Powodem jest relatywnie mniejsza zamożność krajów o niskim 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 24. Wykrywalność nowotworów w regionach podzielonych wg wskaźnika HDI (mężczyźni; na 100 000)



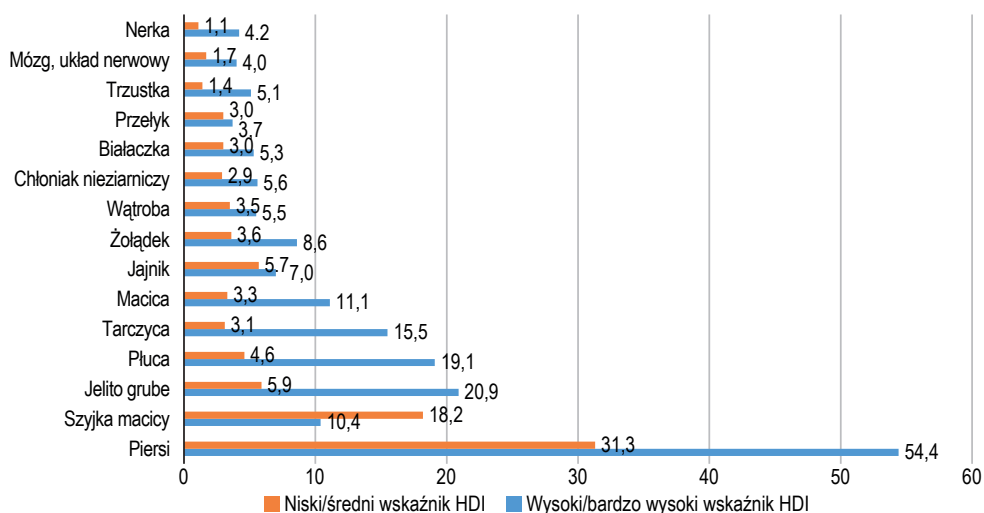
Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

Wykres 25. Śmiertelność z powodu nowotworów w regionach podzielonych wg wskaźnika HDI (mężczyźni; na 100 000)



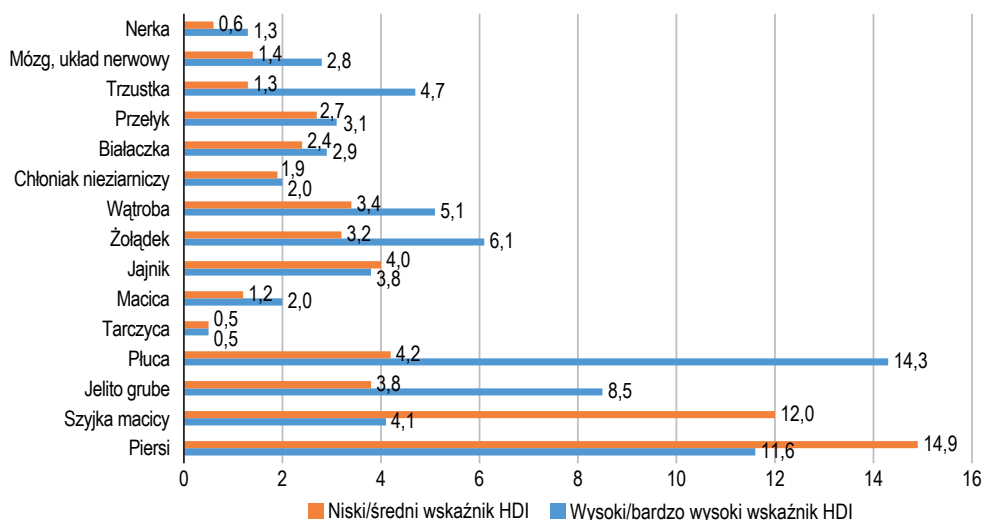
Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan, WHO

Wykres 26. Wykrywalność nowotworów w regionach podzielonych wg wskaźnika HDI (kobiety; na 100 000)



Źródło: Global Cancer Statistics, Globocan 2018

Wykres 27. 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.

10.2. Globalny rynek biomarkerów nowotworowych

Brak uniwersalnego markeru nowotworowego

Markery nowotworowe to substancje wytwarzane przez (i) komórki nowotworu złośliwego, (ii) prawidłowe komórki innych tkanek w odpowiedzi na proces nowotworzenia, (iii) komórki nowotworu niezłośliwego, (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 26. 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		
• Septyna 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- płodowy), 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 Leśniewskiego-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 podejrzeniu 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 pozanowotworowych (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: nabłoniakowi 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 cienkowsarstwowa LBC, alternatywa dla klasycznej cytologii; badanie cytologiczne jest istotne dla wczesnej diagnostyki chorób nowotworowych (m.in. układu moczowopłciowego, płuc, krtani, gardła i jamy ustnej); może być wykonywane dwojako, 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 mają największy udział w rynku biomarkerów nowotworowych i zapewne utrzymają tę pozycję 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 2023-27. 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 przez FDA jest ok. 18 białkowych biomarkerów nowotworowych. Chociaż są one stosowane w klinice, daleko im do ideału.

Tabela 27. Biomarkery białkowe stosowane w onkologii zatwierdzone przez FDA

Biomarker	Oficjalna nazwa genu	Zastosowanie kliniczne	Typ nowotworu	Materiał
α -fetoproteina (AFP)	AFP	ocena zaawansowania	nieseminomatyczny jądra	Serum
Ludzka gonadotropina kosmówkowa (hGC)	CGB	ocena zaawansowania	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 genomowych, 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 genomowych 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 bioptynów, 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.

10.3. 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:

- ▲ 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 zauważalnie wzrastał.

Richard Bryan – badanie moczu

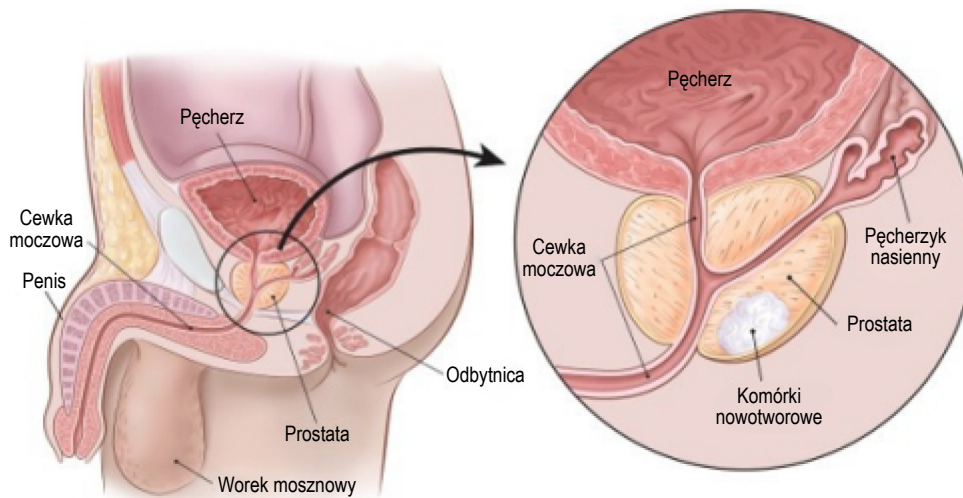
NHS szacuje, że około 1 na 10 osób obawia się zabiegów medycznych wykorzystujących igły lub zastrzyki, a uczucie niepokoju związanego z igłami jest powszechne. Według Richarda Bryana z University of Birmingham finansowanego przez Cancer Research UK, jednego z autorów „*Targeted deep sequencing of urothelial 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.”

10.4. Nowotwór prostaty

Częsty nowotwór

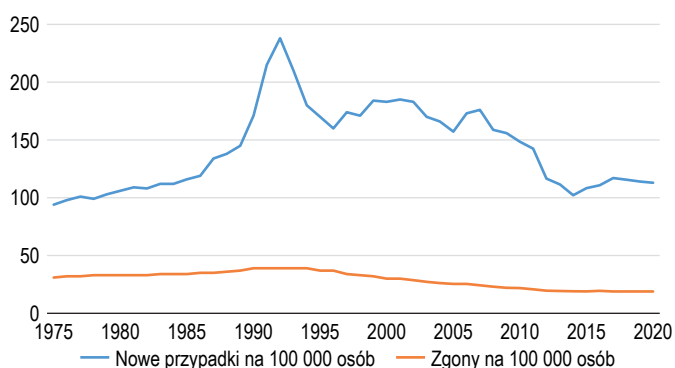
Jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów wśród mężczyzn jest obecnie nowotwór prostaty. Jest on najczęściej rozpoznawanym nowotworem w ponad połowie krajów świata. Wykrywalność nowotworu prostaty jest około 3 razy wyższa w krajach rozwiniętych (37,5 przypadki/ 100 tys. mieszkańców) niż w rozwijających 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 28. Schemat prostaty



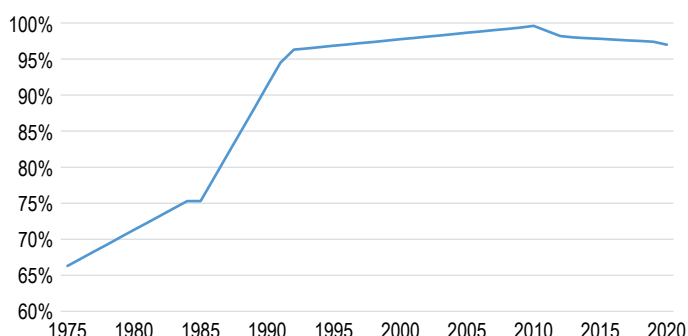
Źródło: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8793.00.pdf>

Wykres 29. USA; Nowotwór prostaty; Nowe przypadki/ zgony



Źródło: seercancer.gov, DM BOŚ SA

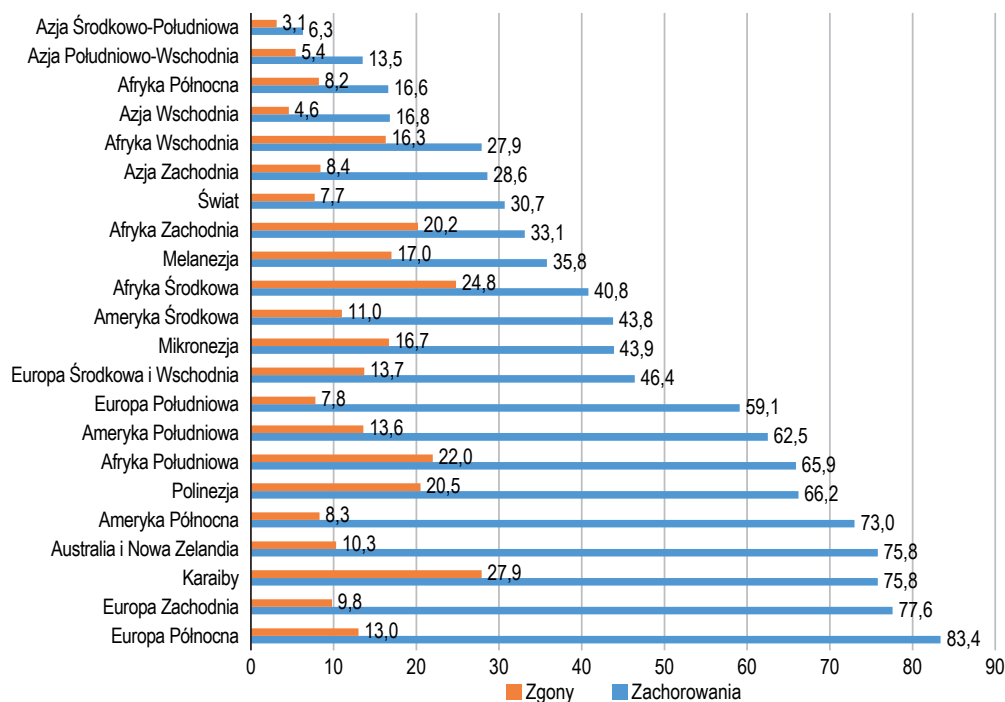
Wykres 30. USA; Nowotwór prostaty; 5-letni okres przeżywalności



Źródło: seercancer.gov, DM BOŚ SA

American Cancer Society założyło, że 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 będzie żyło 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 31. 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 nowotwór ten 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.

Słonności 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 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 28. *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 29. *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 30. 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 31. 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, ścianę 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 zwiększenie 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 zleczanych 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.

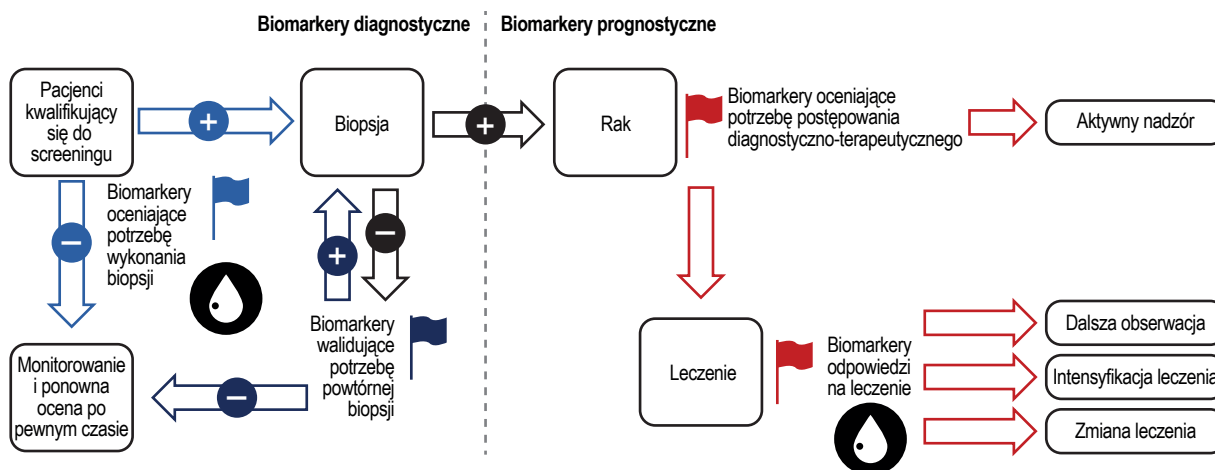
**Rodzaje dostępnych markerów
i testów**

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 32. 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 biomarkerów, 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 32. 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 radykalnego 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 radykalnego 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 radykalnego 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 radykalnego wśród wcześniej nieleczonych pacjentów z chorobą niskiego/ umiarkowanego ryzyka Pacjenci po RP z podejrzeniem przerzutów, zaawansowaną chorobą i ze wzrostem stężenia PSA

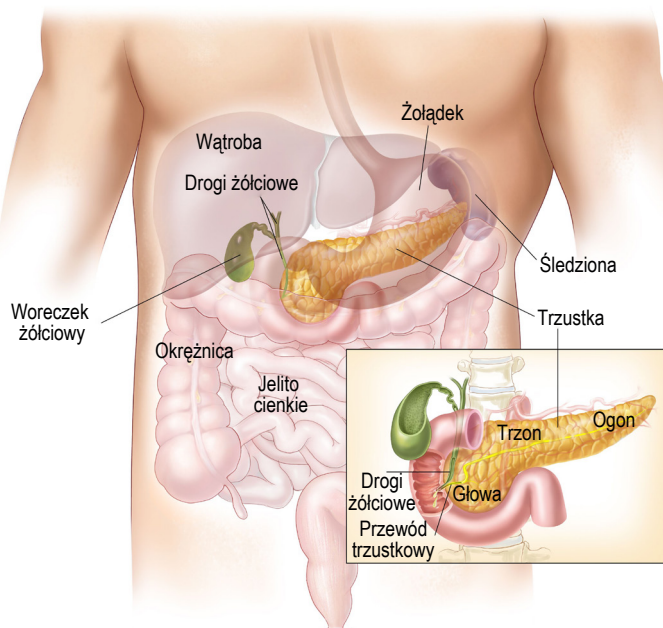
AS, aktywny nadzór (*active surveillance*); RP, radykalna prostatektomia; RT-PCR, reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją
Źródło: EAU, NCCN, Spółka

10.5. 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 33. Schemat trzustki



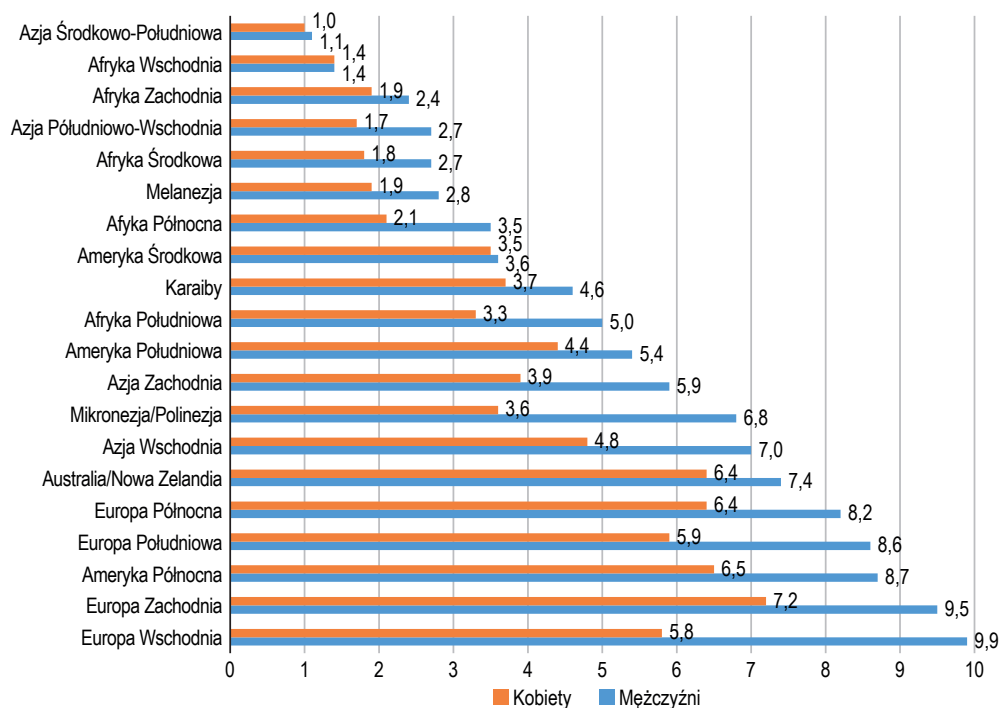
Źródło: National Cancer Institute

National Cancer Institute założyło, że 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% w porównaniu 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 dotyczy 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. Przypuszczalnie ma to związek z rozwojem społeczno-gospodarczym tych regionów.

Wykres 34. 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) chorych na 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 Lyncza – 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 Lyncha (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 i 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, przełyku, przy zapaleniu trzustki, marskości wątroby, cukrzycy czy żółtacze.

Nie spełnia on oczekiwań jako test przesiewowy, gdyż oznaczenie ma zbyt niską czułość (78%) i specyficzność (87%). Według Steinberg W et al. 1990, średnia czułość/ swoistość tego testu to 80%/ 86%. Antygen ten jest pochodną antygeny 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 cieplnego). 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 33. 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)	Sekwencjonowanie 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). Biomarkery (LYVE1, REG1B, TFF1) są testowane w badaniu klinicznym UroPanc o wartości 1,6 miliona funtów na 3 500 osobach, które rozpoczęło się w styczniu 2020 r. i ma trwać 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.

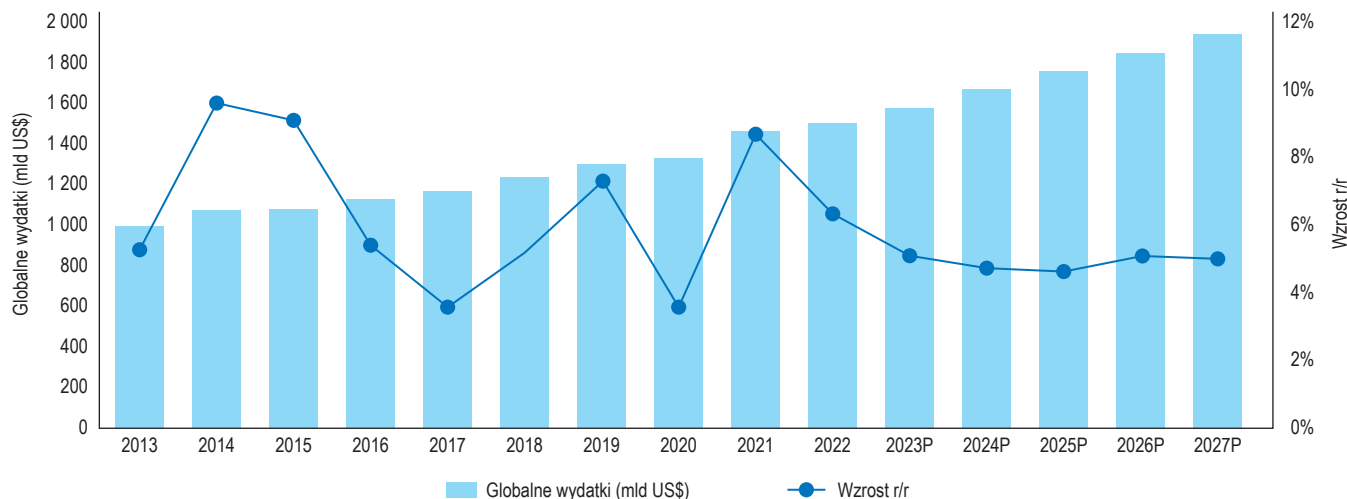
VOC wykrywane w moczu są analizowane przy użyciu urządzenia firmy Owlstone, które wykorzystuje technologię spektrometrii ruchliwości jonów (*ion mobility spectrometry*, IMS). Próbkę są początkowo zamrażane do temperatury -80 st. C, a następnie podgrzewane do 40 st. C. Powietrze z próbką jest wychwytywane i analizowane. Analiza jednej próbki (5 ml) trwa łącznie pięć minut. Próbki zawierające 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.

10.6. Wartość rynku onkologicznego/ diagnostycznego

8% CAGR dla rynku onkologicznego

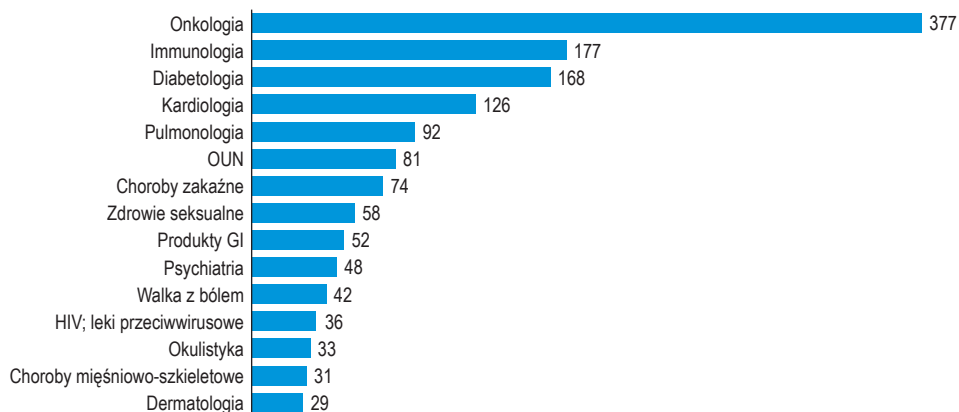
Wartość światowego rynku farmaceutycznego rokrocznie rośnie. IQVIA spodziewa się wartości globalnego rynku farmaceutycznego przekraczającej 1,9 bln US\$ w 2027 r., przy CAGR wynoszącym 3-6% wobec 6% w poprzedniej dekadzie. Największy udział w światowym rynku farmaceutycznym mają leki onkologiczne, których wartość jest szacowana na 0,4 bln US\$ w 2027 r., z 13-16% średnioroczną dynamiką wzrostu w latach 2023-27.

Wykres 35. Globalna konsumpcja leków



Źródło: IQVIA, DM BOS SA

Wykres 36. Globalna konsumpcja leków wg wskazania w 2026 (mld US\$)



Źródło: IQVIA, DM BOS SA

Rynek IVD

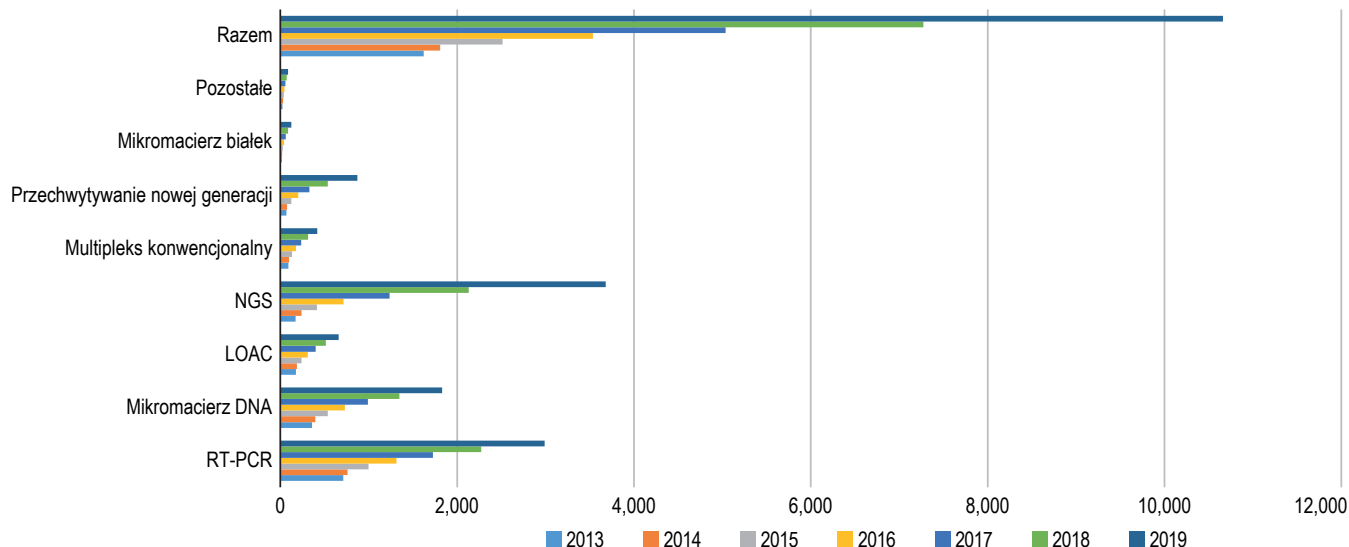
Zgodnie z szacunkami MarketsandMarkets światowy rynek IVD wynosił 116 mld US\$ w 2022 r. i wzrośnie do 145 mld US\$ w 2027 r., z CAGR wynoszącym 5%. Duży wpływ na ten rynek miała pandemia Covid-19. W dłuższym horyzoncie wzrost rynku jest stymulowany starzeniem się społeczeństw. Branża diagnostyczna sporo inwestuje w porównaniu z innymi branżami.

Rynek biomarkerów nowotworowych

Szacujemy, że światowy rynek biomarkerów nowotworowych wynosił 15 mld US\$ w 2022 r. Wartość rynku w najbliższych latach może rosnąć w tempie przekraczającym 15% rocznie. Globalny rynek płynnych biopsji wyniósł 4 mld US\$ w 2022 r. i ma wzrosnąć do 10 mld w 2027 r., z 2022-27 CAGR wynoszącym 18%.

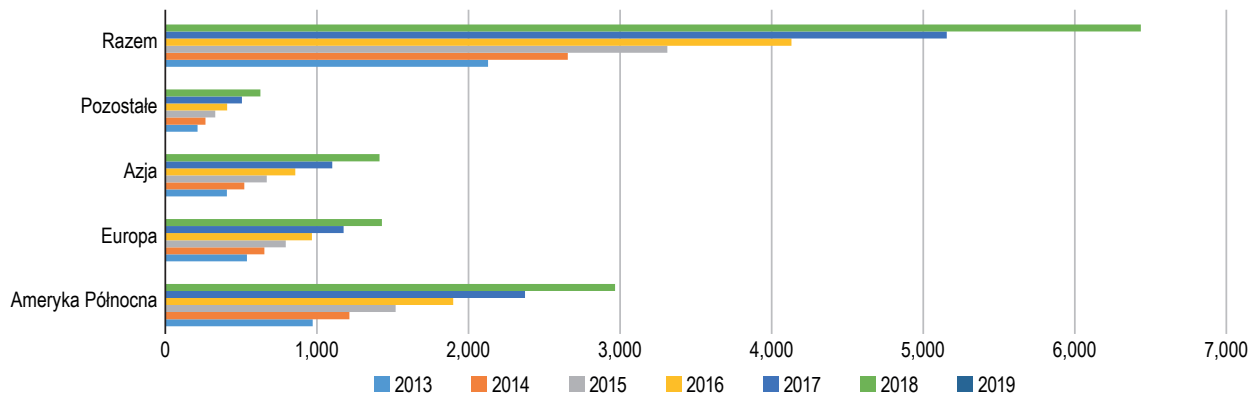
Wzrost ten będzie napędzany rosnącą liczbą zachorowań na raka, zwiększoną świadomością pacjentów w zakresie terapii onkologicznych oraz szybkim wzrostem rządowego i prywatnego finansowania rozwoju biomarkerów nowotworowych. Grand View Research zwraca też uwagę na wzrost liczby zatwierdzanych biomarkerów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

Wykres 37. Wielkość rynku globalnej diagnostyki onkologicznej według platformy technologicznej (mln US\$)



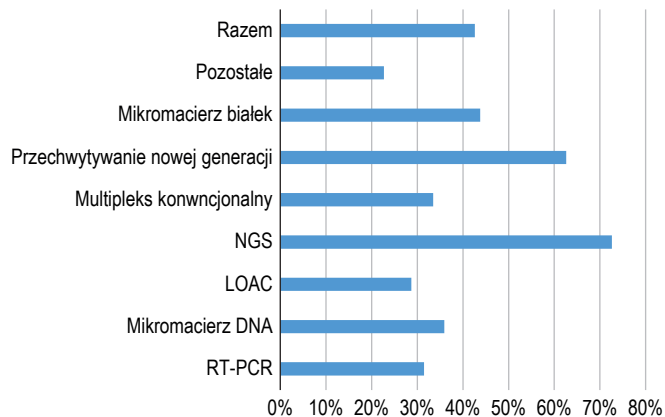
Źródło: Ju Hwan Seo, Joon Woo Lee and Daemyeong Cho, The market trend analysis and prospects of cancer molecular diagnostics kits

Wykres 38. Prognoza rynku diagnostyki raka opartej na platformie według regionu (mln US\$)



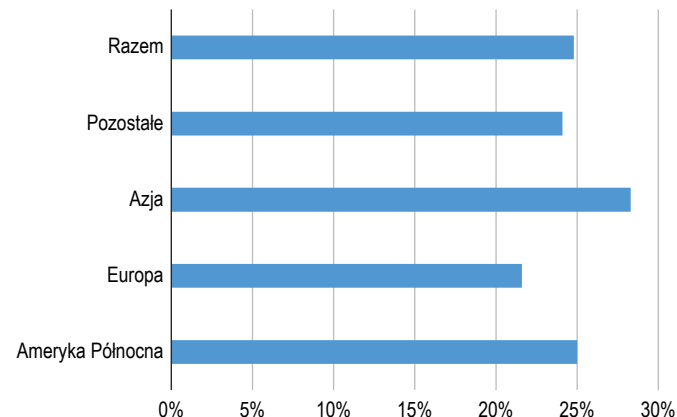
Źródło: Ju Hwan Seo, Joon Woo Lee and Daemyeong Cho, The market trend analysis and prospects of cancer molecular diagnostics kits

Wykres 39. 2013-19 CAGR rynku globalnej diagnostyki onkologicznej według platformy technologicznej



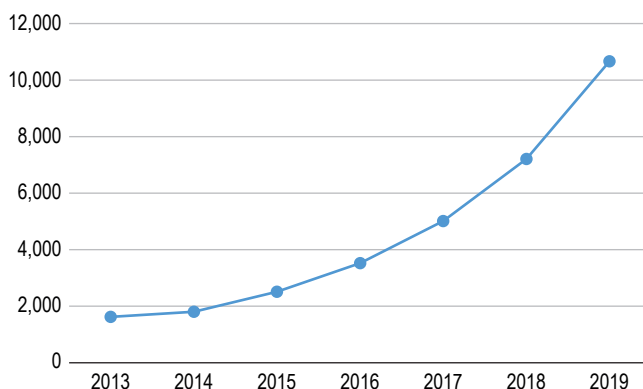
Źródło: Ju Hwan Seo, Joon Woo Lee and Daemyeong Cho, The market trend analysis and prospects of cancer molecular diagnostics kits

Wykres 40. 2013-19 CAGR rynku diagnostyki onkologicznej opartej na platformie według regionu



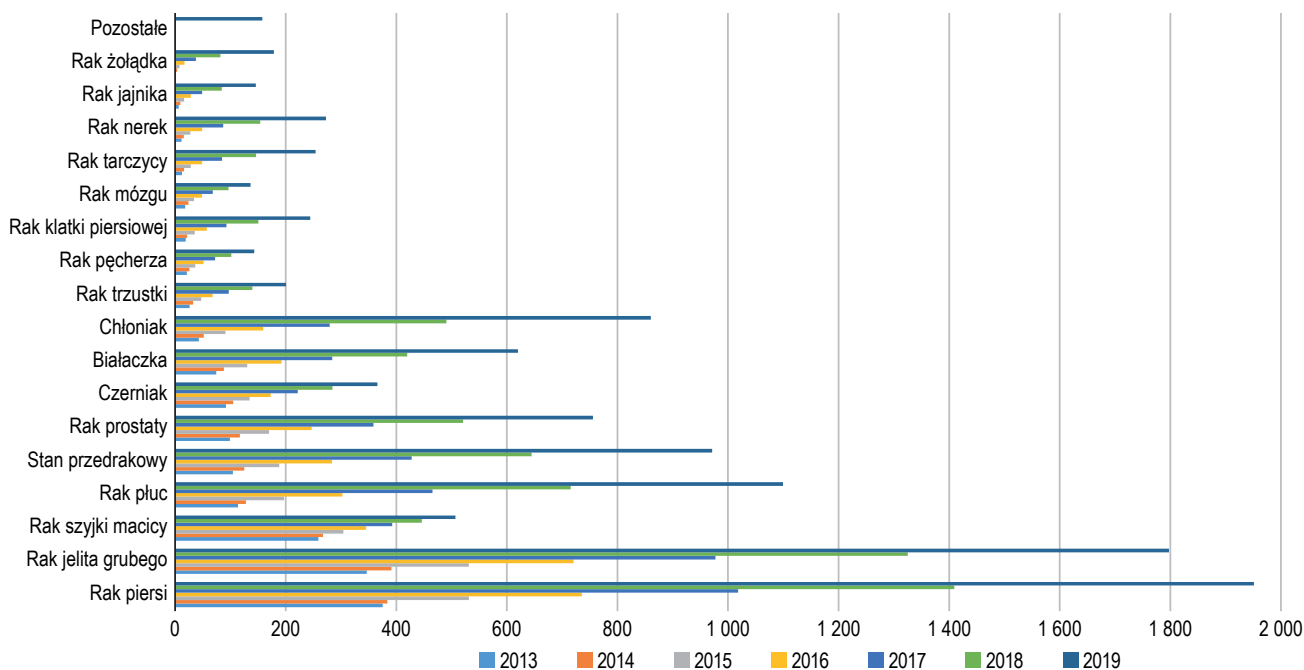
Źródło: Ju Hwan Seo, Joon Woo Lee and Daemyeong Cho, The market trend analysis and prospects of cancer molecular diagnostics kits

Wykres 41. Całkowita wielkość rynku globalnej diagnostyki molekularnej onkologicznej (mln US\$)



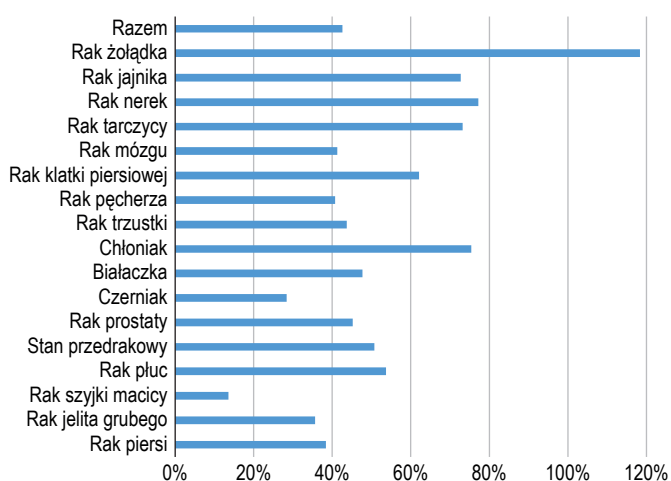
Źródło: Ju Hwan Seo, Joon Woo Lee and Daemyeong Cho; The market trend analysis and prospects of cancer molecular diagnostics kits

Wykres 42. Wielkość rynku globalnej diagnostyki molekularnej onkologicznej według typu nowotworu (mln US\$)



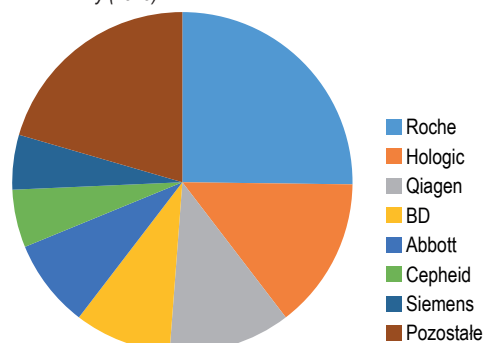
Źródło: Ju Hwan Seo, Joon Woo Lee and Daemyeong Cho; The market trend analysis and prospects of cancer molecular diagnostics kits

Wykres 43. 2013 – 2022 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, DM BOS SA

Wykres 44. Udziały w globalnym rynku urządzeń do diagnostyki molekularnej według firmy (2020)



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

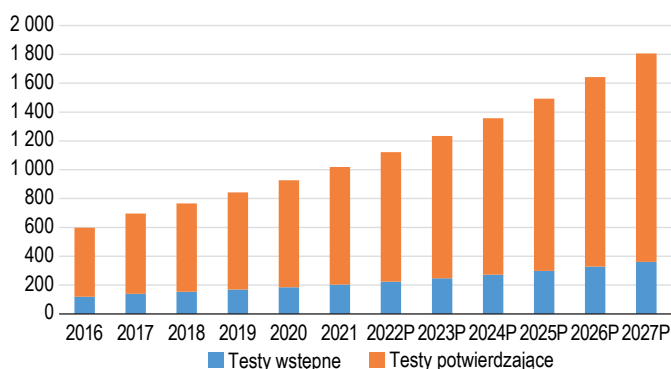
10% CAGR dla rynku nowotworu prostaty

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 2020-25. Alliedmarketresearch 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 2019-26.

13% CAGR dla rynku diagnostyki w kierunku nowotworu prostaty

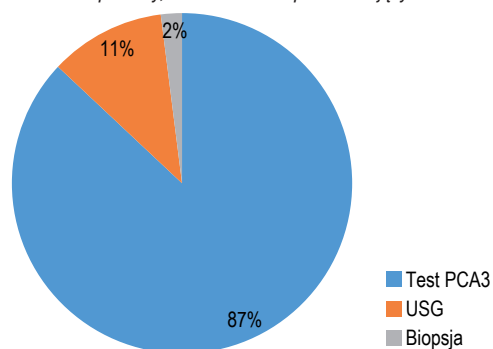
Według Grandviewresearch, wartość światowego rynku diagnostyki w kierunku nowotworów prostaty wyniosła 3,3 mld US\$ w 2019 r. i urośnie do 7,7 mld US\$ w 2027 r., z CAGR wynoszącym 13,2% w latach 2020-27. BioMed Central szacuje wartość światowego rynku diagnostyki molekularnej w nowotworze prostaty na 755,8 mln US\$ w 2019 r., po wzroście z 2013-19 CAGR wynoszącym 45,2%.

Wykres 45. USA; Rynek diagnostyki w kierunku nowotworu prostaty (mln US\$)



Źródło: Grandviewresearch, DM BOS SA

Wykres 46. Nowotwór prostaty; struktura badań potwierdzających



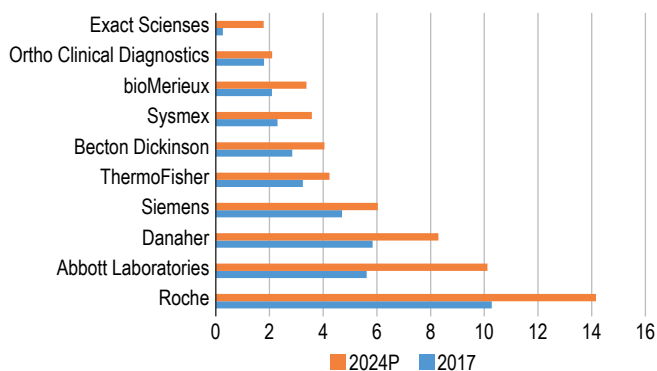
Źródło: Grandviewresearch, DM BOS SA

Gracze na rynku związanym z nowotworem prostaty

Do głównych graczy na rynku związanym z nowotworem prostaty należy 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 technologii 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.

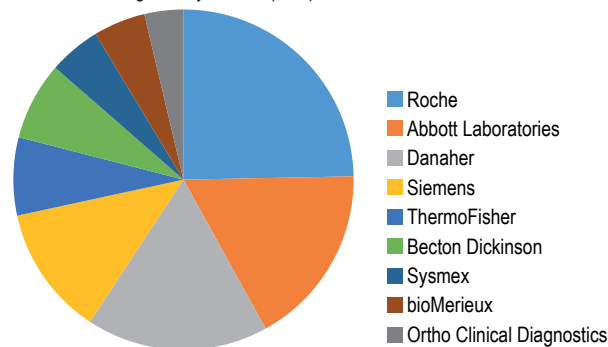
Na przykład w 2017 r. Roche wprowadził na rynek nowy biomarker raka, królicze monoklonalne pierwszorzędowe przeciwciała anti-p504 (SP116) do diagnostyki choroby. Biomarker służy do wykrywania racemazy α -metyloacylo-CoA w skrawkach tkanek umożliwiając łatwą identyfikację próbek różniących się morfologicznie, 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. Inne wstępne testy obejmują DRE (Digital Rectal Exam) i biomarkery.

Wykres 47. Globalni gracze rynku IVD (2017; 2024P) (mld US\$)



Źródło: Statista

Wykres 48. 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 wzrosła do 3,5 mld US\$ w 2025 r., z CAGR wynoszącym 7,5% w latach 2020-25. 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 2020-25. Według BioMed Central wartość światowego rynku diagnostyki molekularnej w nowotworze trzustki wyniosła 200,6 mln US\$ w 2019 r., po wzroście z 2013-19 CAGR wynoszącym 43,7%.

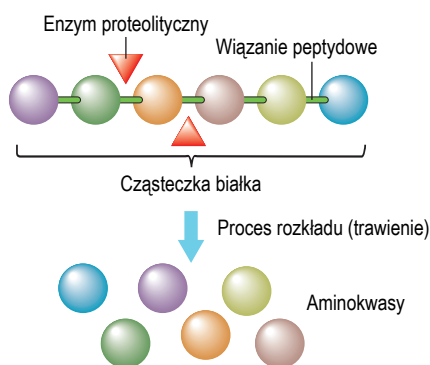
Nie ma jednego testu diagnostycznego, który mógłby stwierdzić nowotwór trzustki. Ostateczna diagnoza wymaga serii skanów obrazowych, badań krwi i biopsji, jednak są one zwykle wykonywane tylko wtedy, gdy występują objawy.

10.7. 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 49. Proteazy; schemat

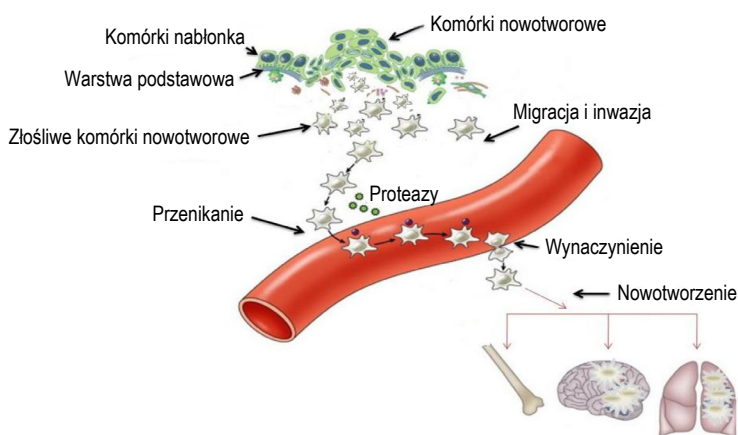


Źródło: <https://www.muscle-zone.pl/>

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 50. 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

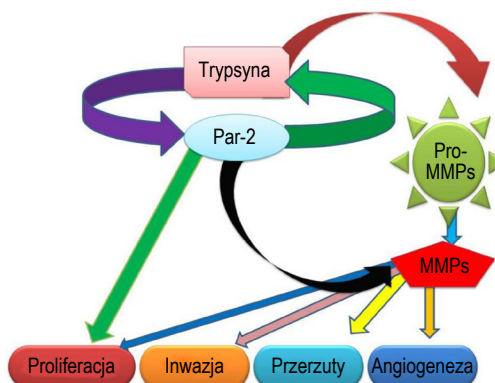
Proteazy aspartylowe tworzą grupę enzymów, które składają się z dwóch płatów oddzielonych szczeliną, zawierających miejsce katalityczne zbudowane z dwóch reszt aspartylowych. Katepsyna-D jest endoproteazą aspartylową, która jest wszechobecna w lizosomach. Główną funkcją Katepsyny-D jest degradacja białek 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

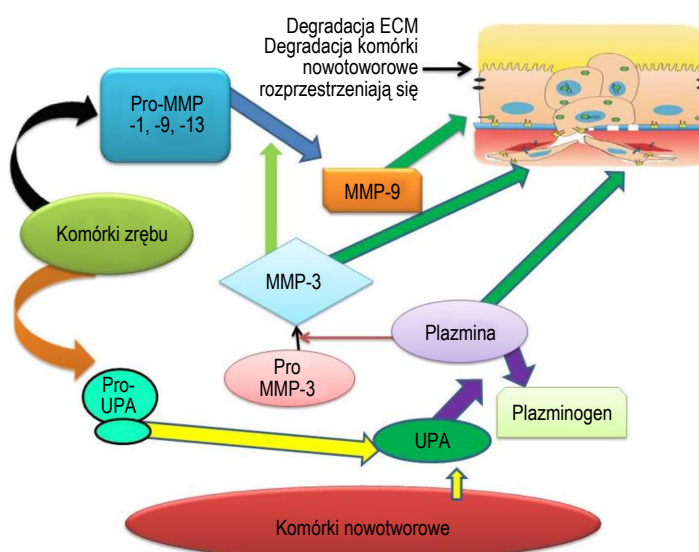
Proteazy treoninowe mają za zadanie eliminację białek komórkowych poprzez złożoną modyfikację zwaną poliubikwitynizacją. Jest to proces dodawania szeregu cząsteczek ubikwityny do innego białka w celu degradacji. Treonina 26S jest odpowiedzialna m.in. za przetwarzanie i degradację krótko i niektórych 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 płaszczą. Mimo że mechanizmy działania tego leku nie są w pełni wyjaśnione, wiadomo, że wywołuje on wiele procesów, które skutkują zaprogramowaną śmiercią komórek złośliwych.

Wykres 51. Matryca MMPs



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

Wykres 52. 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

Metaloproteinyzacy macierzy

Metaloproteinyzacy 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 α 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*).

11. 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

12. 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 oprocentowane 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 odroczonech.

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

Niniejszy dokument 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 2022 r. poz. 2254 z późn. zm., dalej jako „Ustawa o ofercie”).

Informacje zawarte w niniejszym dokumencie nie stanowią oferty sprzedaży ani zachęty do składania ofert kupna. Niniejszy dokument nie ma na celu reklamy, promowania czy zachęty do nabycia lub objęcia, zbycia lub subskrypcji jakichkolwiek papierów wartościowych ani innych instrumentów finansowych.

Jedynym prawnie wiążącym dokumentem zawierającym informacje o Urteste Spółka Akcyjna z siedzibą w Gdańsku (dalej jako „Spółka”) i ofercie publicznej papierów wartościowych emitowanych przez Spółkę (dalej jako „Oferta”) jest prospekt sporządzony na podstawie Rozporządzenia 2017/1129 oraz z uwzględnieniem przepisów Ustawy o ofercie oraz innych właściwych przepisów prawa, wraz z opublikowanymi suplementami i komunikatami aktualizującymi, przygotowany w związku z Ofertą. W związku z Ofertą w Polsce prospekt jest opublikowany i dostępny 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. 2022, poz. 1500 z późn. zm., dalej jako „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 jakiegokolwiek inwestycja jest odpowiednia w indywidualnej sytuacji klienta.

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

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

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

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

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

Powyższy raport został sporządzony w związku z Ofertą oraz dopuszczeniem i wprowadzeniem akcji w kapitale zakładowym Spółki do obrotu na rynku regulowanym prowadzonym przez Giełdę Papierów Wartościowych w Warszawie SA (dalej jako „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 trzecim 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: 21 marca 2023 r., godz. 8:15

Data pierwszego udostępnienia do dystrybucji raportu jest: 21 marca 2023 r., godz. 8:25

Źródła informacji: materiały Spółki, prospekt, 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 w związku z rejestracją w KDPW akcji emitowanych przez Urteste S.A. oraz dopuszczenia i wprowadzenia ich do obrotu na rynku regulowanym GPW w Warszawie S.A. Z tytułu wykonanych usług DM BOŚ SA otrzyma wynagrodzenie.

DM BOŚ SA zawarł również ze Spółką umowę o pełnienie funkcji Animatora Rynku dla Emitenta na Rynku NewConnect. Ponadto w ciągu ostatnich 12 miesięcy DM BOŚ S.A. świadczył Spółce usługi dotyczące wykonania określonych czynności przed KDPW związanych z rejestracją i wyrejestrowaniem warrantów subskrypcyjnych serii A oraz z rejestracją akcji serii D wydanych w zamian za warranty subskrypcyjne w depozycie KDPW oraz na wprowadzenie akcji Spółki obrotu na rynek NewConnect. Z tytułu wykonanych usług, o których mowa w akapicie powyżej DM BOŚ SA otrzymał 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

Wydział Analiz i Rekomendacji

Sobiesław Pająk, CFA
(Strategia, TMT)

Sylwia Jaśkiewicz, CFA
(Materiały budowlane,
Dobra konsumenckie,
Ochrona zdrowia i biotechnologia)

Tomasz Rodak, CFA
(Dobra konsumenckie, gry wideo)

Łukasz Prokopiuk, CFA
(Chemia, górnictwo, paliwa)

Michał Sobolewski, CFA, FRM
(Banki i finanse specjalne)

Jakub Viscardi
(Telekomunikacja,
Dobra podstawowe i konsumenckie,
dystrybutorzy IT, energetyka)

Maciej Wewiórski
(Deweloperzy mieszkaniowi
i nieruchomości, budownictwo)

Mikołaj Stepiń
młodszy analityk

Michał Zamel
asystent analityka

Copyright © 2023 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