

# Translace biomedicínského výzkumu do klinické medicíny

Komercializace výsledků výzkumu  
v biomedicíně a inovace v biomedicínských MSP

Ing. Petr Bažant, CSc., MBA  
ÚEM AV ČR, 602 632 124, bazant@biomed.cas.cz

# Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

## Obsah příspěvku

- Proč je současný model léčby neudržitelný
- Proč personalizovaná medicína, buněčná terapie
- Začínají inovační biomed společnosti
- Propast mezi výzkumem a klinickou praxí
- K managementu a marketingu začínajících inovačních firem
- Success stories - biomed firmy
- Inovační biomedicínské centrum ÚEM AV ČR a Bioinova, s.r.o.

# Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

## Resumé

Tradiční model vývoje masově vyráběných léků a obchodní model jejich distribuce užívaný farmaceutickým průmyslem se vyznačuje nesmírně vysokými náklady na vývoj a velmi nízkou nadějí na úspěch. Přitom tyto léky mají očekávané účinky pouze u 50% populace.

Výdaje na léky stoupají rychleji než HDP, tento v poslední době trvalý trend je vážným nebezpečím pro trvale udržitelný rozvoj v citlivém sektoru zdravotních služeb.

Vývojové, výrobní a distribuční modely nově vznikajících směrů, zvaných „personalizovaná medicína“ a zejména buněčná terapie a tkáňové inženýrství jsou srovnány s tradičními, dnes běžně používanými modely.

- Proč to takhle dále nepůjde

### Růst výdajů na zdravotní péči trvale předbíhá růst HDP

V rozvinutých zemích se na zdravotnictví běžně vydává 5 až 8 % HDP. V USA je to již 18% HDP. Z toho potom výdaje na léky představují 10 % až 20%, tedy 0,5 až 1,6 % HDP.

V západních zemích EU rostou výdaje na léky ročně 6 až 8 %, ve stejné době jsou odpovídající roční růsty HDP pouze kolem 2 %.

Tato čísla mají v České republice ještě nepříznivější poměr – HDP zde stagnuje.

## Nebezpečí pro trvale udržitelný rozvoj v ČR

Z celkových ročních výdajů v České republice na zdravotnictví 200 miliard CZK, dnes léky představují 22%.

V posledním desetiletí v České republice, podobně jako v EU-15, stoupají výdaje na zdravotnictví podstatně rychleji než HDP.

Uvedený trend je dlouhodobě neudržitelný, zvyšuje tlak na státní rozpočet, vláda se potom snaží bezvýchodnou situaci řešit přenášením nákladů na pacienty.

Nevyhnutelné zvyšování sociálních tlaků je (zatím jen) v některých členských státech EU ve stadiu radikalizace.

## Model masové produkce léků pod tlakem

Růst výdajů na léky je obtížné zastavit nebo omezit, protože je vnitřně spjat s vysokými náklady a vysokými riziky modelu masově vyráběných léků. Ten dnes ovládá drtivou většinu trhu s léky.

Farmaceutický průmysl také není ani připraven ani ochoten model masové produkce léků v blízké době opustit. Model též slouží jako účinná bariéra proti vstupu nových léčiv a procedur.

## Model masové produkce léků pod tlakem

Téměř 80% vyvíjených nových léků je vyřazováno v sítu klinických zkoušek.

Léky nakonec schválené pro masovou výrobu jsou typicky účinné dle očekávání pouze u 40 až 60% populace pacientů.

Velké farma firmy jsou se stávající situací spokojeny. Rozvinuté státy usilovně hledají alternativní směry dalšího vývoje medicínského výzkumu vedoucího účinnějším a levnějším léčebným postupům.

- Proč personalizovaná medicína, buněčná terapie a tkáňové inženýrství



## Personalizovaná medicína

Studium úlohy genů vedlo v 50. letech ke základům **farmakogenetiky**.

První kompletní přečtení lidského genomu v roce 2001 otevřelo dveře **farmakogenomice**, tyto obory nás zavádí do světa zdravotnické péče individualizované pro každého pacienta neboli personalizované medicíny.

Pharmacogenomics:  
The Right Drug to the Right Person

## Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

**farmakogenetika** se zabývá studiem jednotlivých genů, které se do farmakologických procesů zapojují (farmakogenetika),

**farmakogenomika** studuje celý lidský genom a jeho ovlivnění léčivým přípravkem (farmako-genomika). Proto vzniká až v době vývoje takových biotechnologických metod, které jsou schopny sledovat změny genové exprese nastalé v organismu po aplikaci léčiva.

<http://farmakogenomika.cz> )

## Buněčná terapie

**Buněčná terapie**, která je schopna iniciovat regenerativní proces vlastními prostředky organismu, přivádí moderní medicínu do další vývojové fáze.

## Tkáňové inženýrství

**Tkáňové inženýrství** je regenerace biologických tkání využívající živé buňky, podpůrné struktury (scaffolds) a/nebo biomolekuly.

(Scientific Committee on Medicinal Products and Medicinal Devices 2001)

## Příklady aplikačních oblastí tkáňového inženýrství

- Revaskularizace srdečního svalu implantací kmenových buněk
- Rekonstrukce kůže a chrupavek kultivovanými autologními buňkami
- Vakcína na bázi dendritických buněk aktivovaných proti specifickému tumoru
- Implantace nesmrtelných buněk produkujících opiáty pro zmírnění chronické bolesti
- Stabilní linie embryonických kmenových buněk – základ pro další výzkum.

# Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

## Porovnání obchodních modelů

Farmaceutický model	Model buněčné terapie
Globální	Lokální
Univerzální léčba	Vysoce personalizovaná léčba
Orientovaná na produkt	Orientovaná na služby
Marketing: léky a léčivé přípr.	Marketing technologií (licence)
Distribuce: zdrav. zásobování	Přímý kanál
Zkoušky in vivo	Zkoušky in vitro, in silico
Vysoké investice do R&D	Střední rozsah investic do R&D
Dlouhá doba vývoje produktu	Střední doba vývoje
Vysoká marže zisku	Nízká marže
Rozsáhlé trhy	Regionální tržní segmenty

## Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

### Počty klinických hodnocení – celkem, buněčná terapie, kmenové buňky, allogenní vs. autologní

Klinická hodnocení	USA	EU	Čína	Rusko	Austria	ČR	Celkem
<b>KH celkem</b>	72 294	42 198	13 973	2 902	2 905	2 328	154 294
z toho otevřených	20 335	14 559	6 019	644	795	539	48 098
<b>Buněčná terapie</b>	12 832	5 169	1 519	392	471	291	20 734
z toho otevřených	3 715	1 980	798	101	140	87	6 902
<b>Kmenové buňky</b>	3 720	1 976	786	99	77	86	4 817
z toho otevřených	962	511	247	14	32	17	1 931
<b>Autologní</b>	719	366	120	12	16	15	1 422
z toho otevřených	230	178	72	4	4	5	573
<b>Allogenní</b>	874	320	76	8	21	13	1 344
z toho otevřených	323	158	52	3	12	4	574

(www.clinicaltrials.gov)

# Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

## Autologní nebo allogenní použití kmenových buněk

Buněčná terapie	Autologní	Allogenní
Výhody	Bez rizika imunitní reakce Bez rizika přenosu patogenů od dárce	Jeden nebo omezený počet dárců Rozšíření výroby podle potřeb Produkty mohou být skladem
Nevýhody	Individuální operace Obtížné rozšíření výroby Různá kvalita buněk Riziko patogenů v procesu Dlouhá doba přípravy, Velmi vysoké náklady, komplikované postupy přípravy, složitá logistika Nedostupnost pro akutní potřebu	Allogenní buňky se musejí vyrovnat s případnou imunologickou reakcí příjemce

# Začínající inovační biomed společnosti



## Vyhlídky start-up firem

- Rizikový kapitál se rozhodne pro financování pouze u 0,6 % z celkové počtu nabídnutých podnikatelských záměrů
- 46% zdrojů investovaných do koncepce, vývoje, výroby a umístění na trh Selhání umístění nového produktu
- 10 % z podpořených start-up firem uspěje a vstoupí na akciový trh
- 60 % high-tech firem financovaných rizikovým kapitálem končí bankrotem
- Zbývajících 30 % končí akvizicí nebo v likvidaci.
- Zisky 10 % úspěšných start-up firem odpovídají ztrátám zbývajících 90 % méně úspěšných začínajících firem.

(Statistika USA, [www.sba.gov](http://www.sba.gov))

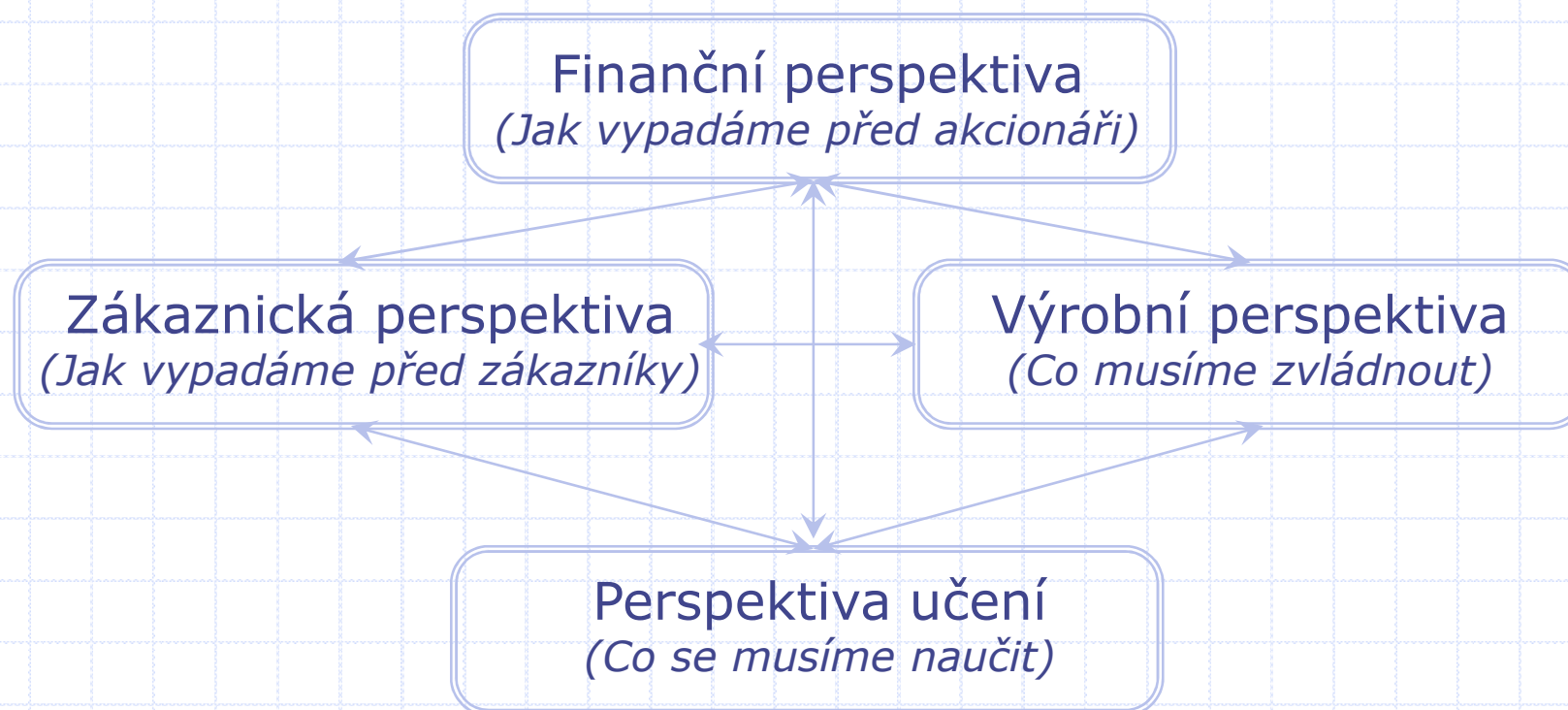
## Malé inovační biotech/biomed společnosti

V České republice, podobně jako v USA a v Evropě, tvoří většinu společností zaměřených na buněčnou terapii a tkáňové inženýrství malé, inovační, technologicky orientované firmy.

Většina inovačních biotech společností může být charakterizována jako firma s malými příjmy a vysokými výdaji na vývoj high-tech produktů. Firmy mají vážné finanční problémy, protože se nachází v dotačním vakuu mezi veřejnými a soukromými zdroji.

# Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

## Hodnocení začínající inovační firmy



# Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

## Správný směr ?

**příležitost na trhu** - co by firma měla dělat  
(identifikace příležitostí a rizik v okolí)

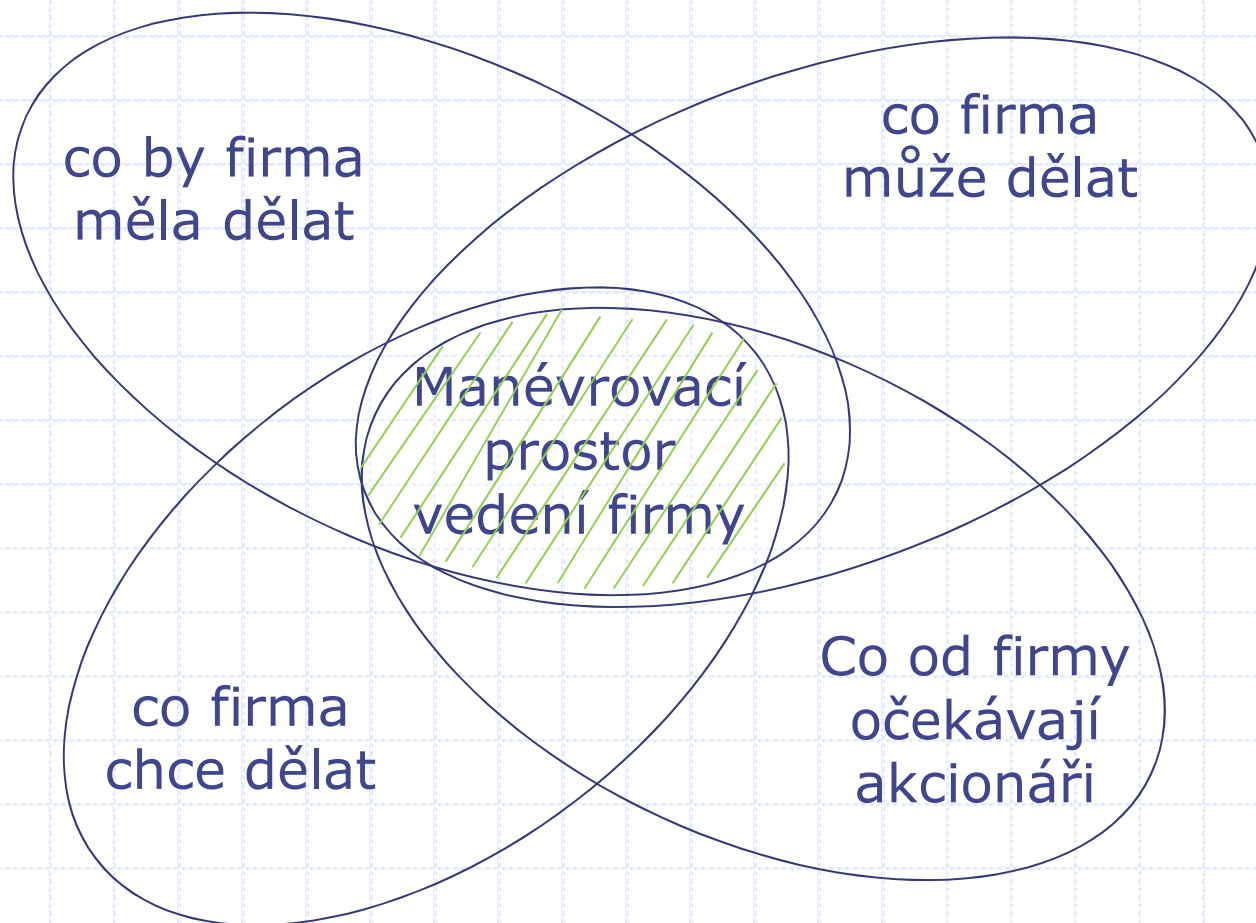
**kompetence firmy** - co firma může dělat  
(ocenění materiálních, technologických, finančních a lidských zdrojů)

**firemní hodnoty** - co firma chce dělat  
(ocenění personálních systémů hodnot a aspirací)

**povinnost k akcionářům** - co se od firmy očekává  
(průzkum neekonomické odpovědnosti ke společnosti)

# Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

## Správný směr ?



Propast  
mezi výzkumem a klinickou praxí



# Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

## Propast mezi výzkumem a klinickou praxí



**Pozor na tu propast! Ulice, ze které jde strach**

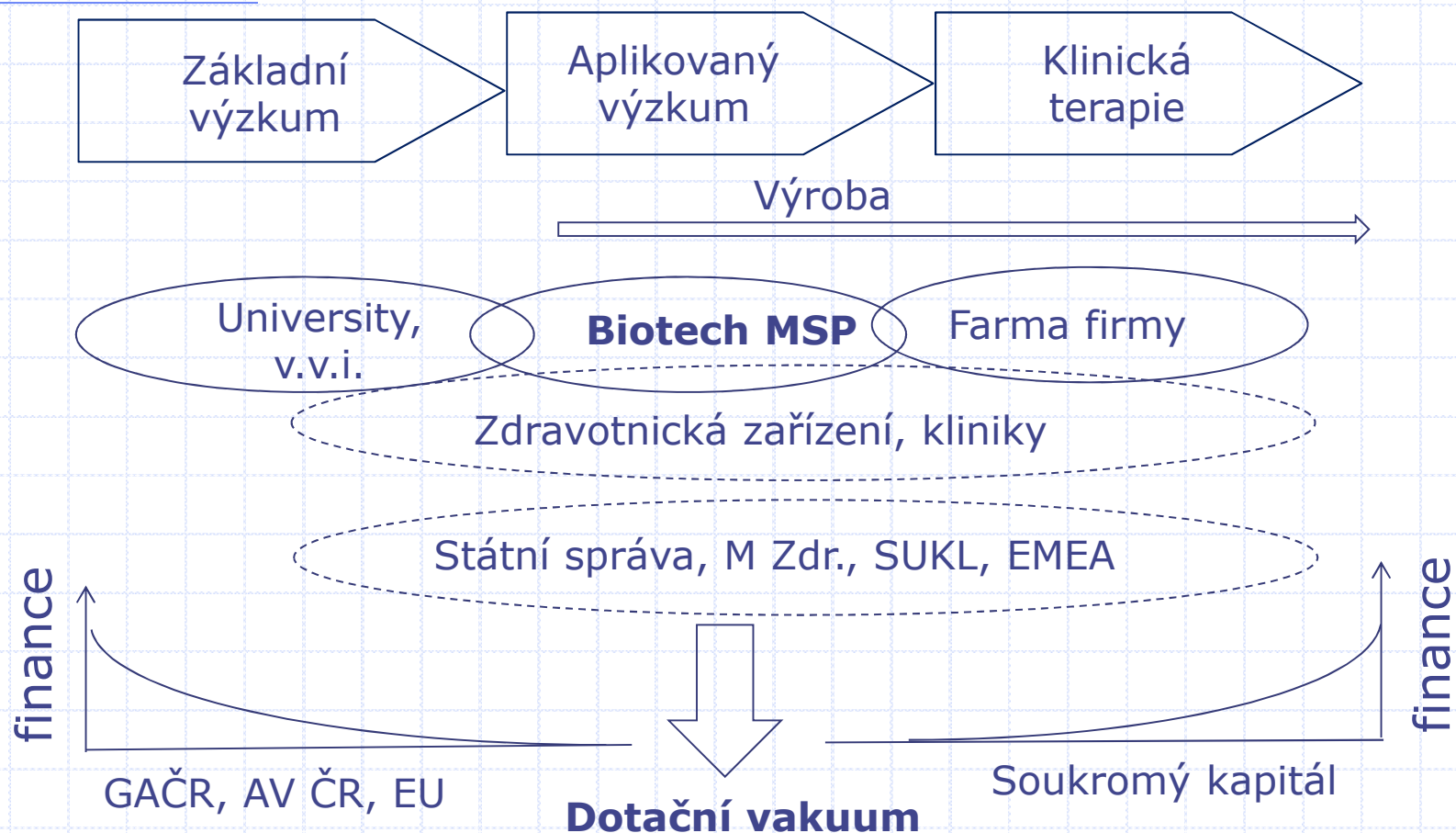
## Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

### Krátkozrakost ? Slepota? Nebo odklonění?

- Žádná z vlád ČR nebyla zatím schopna formulovat zaměření orientovaného základního výzkumu, vždy mají na starosti podstatnější věci.
- Veřejné finanční zdroje pro infrastrukturu základního výzkumu jsou každoročně snižovány. Tyto prostředky jsou naopak odkláněny do oblastí bez potenciálu a poptávky, nenávratně končí v profitech soukromých firem.
- Upřednostnění investic do aplikovaného výzkumu s „okamžitou návratností“ je hlavním současným důvodem zaostávání české vědy.

# Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

## Financování klinického hodnocení – zdroj příjmů MSP



(Podle The Global Commercialisation of UK Stem Cell Research 2005 UKTI/Nicola Perrin)

# Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

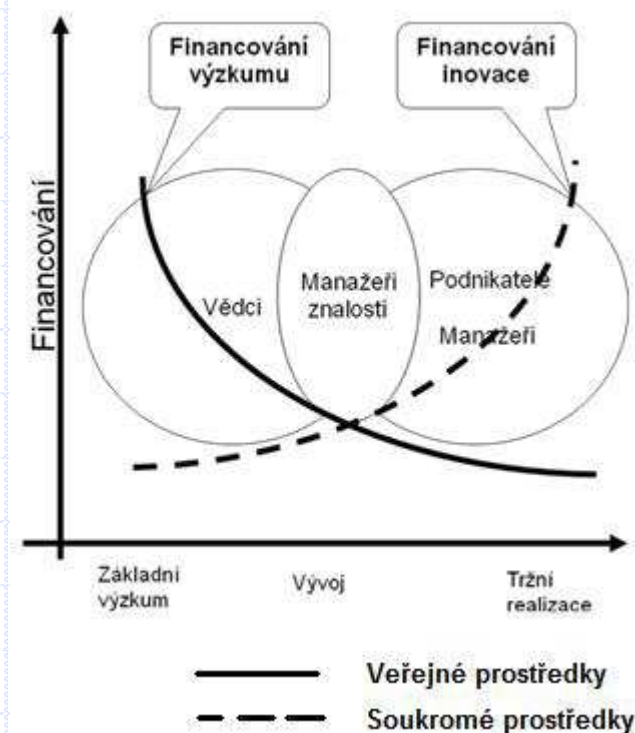
## Propast mezi vědou, výzkumem a inovacemi

Základní výzkum převážně financuje stát na VŠ a ve v.v.i.  
Výzkumná témata jsou převážně určována bottom-up.

Naopak inovace by měly být financovány z průmyslu a směřovány top-down.

Stát nikdy nedokáže formulovat poptávku, ani hodnotit kvalitu návrhů projektů.

V modelu doporučeném EU vzniká prostor pro „manažery znalostí“.



## Specifika výzkumu v biomedicíně

- Výstupy mohou umístěny na trh léčivých přípravků až po rozsáhlých klinických hodnocení a po schválení všemi členy EU.
- Lékařské zákroky v rámci klinického hodnocení nesmí být hrazeny pacientem ani zdravotní pojišťovnou.
- Pravděpodobnost neúspěchu klinického hodnocení je velmi vysoká.

### **Inovační cyklus ve VaV - na straně podnikatelské**

- Přípravu, rozhodnutí i realizaci inovací je nutno řídit na základě potřeb ze strany podnikatelů.
- Hledání inovačních příležitostí je standardní trvalá aktivita inovačních firem.
- Impulsem pro zahájení inovačního cyklu může být nový objev nebo technologie, benchmarking konkurence, demografická nebo jiná změna potřeb zákazníků.
- Řízení inovací je inherentním prvkem systému řízení podniku.

### Inovační cyklus - na straně výzkumné organizace

- Na straně veřejných výzkumných organizací musí též dojít ke změně přístupu – každá by měla mít valorizační skupinu, jejímž úkolem bude transfer technologií (TT):
- Vyhledávání výstupů s komerčním potenciálem
- Podpora spin-off firem – služby začínajícím firmám
- Školení vědeckých pracovníků (základy projektového managementu, ochrany duševního vlastnictví, ....)
- Vyhledání investorů a příležitostí pro prodej licencí a jiných užívacích práv

# Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

## Výzkumný projekt – investiční návratnost



("Attackers Advantage" Richard Foster)

# K managementu a marketingu začínajících inovačních firem

# Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

## Management inovačních start-up firem

- Orientace firmy: produkt, technologie (Abel)
- Kritérium úspěchu: penetrace
- Průzkum trhu: interview s vizionáři
- Podnikatelský plán je jen elegantní forma pro přesvědčování příbuzných, business angels, venture investorů a bank, výsledky jsou celkem nepředvídatelné
- Delegace kompetencí, kreativita, improvizace, experimentování, spojitě přizpůsobování a úpravy produktu, reakce na chyby, krátký rozhodovací proces, akcent na zpětnou vazbu od uživatelů – systém sběru poznatků, ...
- Financování: rizikovým kapitálem (žádný roční plán)
- Pozornost finančního řízení: cash flow (tedy ne P/L)

## Marketing inovačních spin-off firem

- Většina inovačních spin-off firem buduje konkurenční výhodu na základě unikátní znalosti nebo technologie - pro tyto produkty většinou zatím trhy neexistují, existuje jen latentní poptávka, trhy se příchodem nabídky postupně vytváří. Komunikace, školení, ..
- Je třeba počítat s gaussovským rozložením segmentů trhu z hlediska připravenosti nový produkt přijmout (podle Rogerse: inovátoři 3%, raní příjemci 16%, časná většina 33%, ..). Cílová skupina ...

# Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

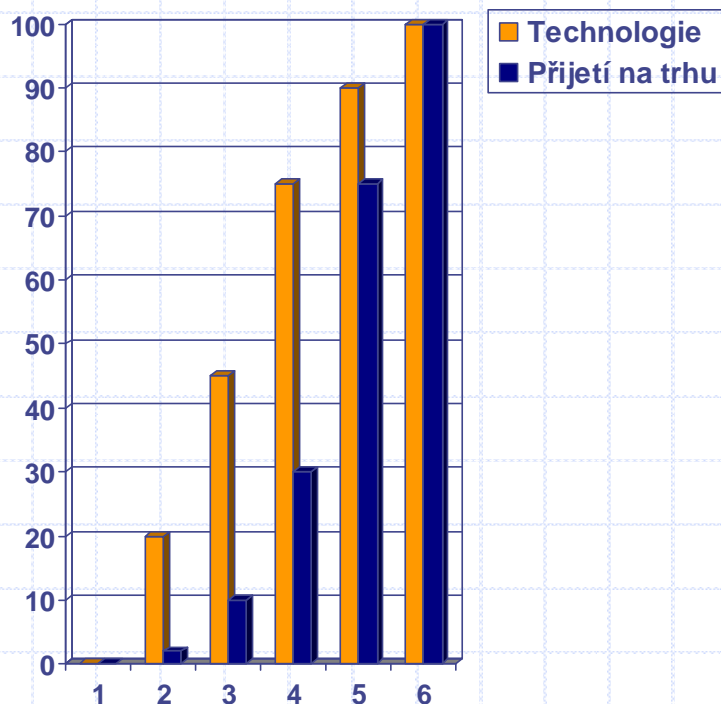
## Gaussovo rozložení zákazníků podle ochoty přijmout nové technologie – E. M. Rogers, 1957



Eric Tsai, 2009

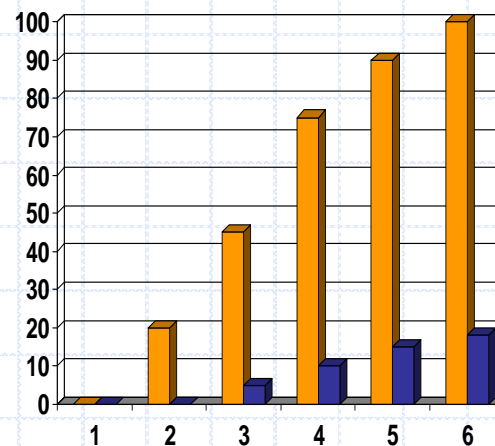
# Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

## Problém (ne) připravenosti zákazníků



Trh novou technologií akceptuje

65 % nových technologií



Trh novou technologií akceptuje pomalu

## Problém marketingu

- Firma musí prosekávat novou cestu džunglí, přežít na neznámém území, bez infrastruktury, ..
- na již existujícím trhu se rychle usazují konkurenti, přestože máte IP ochráněno;
- jedinou možností je být o krok napřed, to však stojí velké peníze, mnoho sil a hlavně velká rizika;
- jen se štěstím se udržíte na hladině přicházející vlny rostoucího trhu.

### Závěry pro marketingový mix start-up firem

- Je třeba volit produktové portfolio, které nemá přímé substituty (neléčitelné choroby)
- Prémiová cenová politika (nebo alternativní finanční zdroje ..)
- Přímý distribuční kanál; nové, vznikající trhy
- Komunikace s cílovou skupinou (školení, demonstrace, ..)
- Direct marketing na cílové trhy (výklenkové)
- Event marketing

## Success stories ? - biomed firmy

# Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

## Beike Biotech

- Beike Biotech (Shenyang, Čína) – léčba kmenovými buňkami: skleróza multiplex, poškození míchy a mozku, mozková obrna, neurodegenerativní choroby, ..
- Beike oznámilo, že „slepé děti částečně prohlédly“, cena jedné léčebné kúry je kolem 24000 USD.
- Již 6000 léčených pacientů z 59 zemí světa. 30 velkých partnerských nemocnic v Číně používá Beike postupy.
- Beike uvádí, že 70-80% pacientů je spokojeno s výsledkem léčby.
- Nezabývají se řízenými klinickými hodnoceními.
- V poslední době Beike otevřela před 2000 m<sup>2</sup> prostory pro zpracování a skladování kmenových buněk. 16 GMP provozů, 400 zaměstnanců.
- <http://www.youtube.com/watch?v=Jh9VvBh-1zg>, <http://beikebiotech.com/>, <https://www.facebook.com/beikebiotech>

## TheraVitae a VesCell

TheraVitae (Bangkok) komercializuje svoji terapii s názvem VesCell pro léčbu infarktu myokardu.

- Cena léčebné kúry je asi 37000 USD. TheraVitae má stovky pacientů. Řada z nich přijíždí z USA i ze západní Evropy – tzv. léčebná turistika.
- VesCell kultivuje pacientovy kmenové buňky v laboratořích TheraVitae v Israeli, kultivace trvá asi týden.
- TheraVitae nabízí léčbu kmenovými buňkami pro více než 100 nemocí a poškození.
- TheraVitae údajně prováděl neřízená klinická hodnocení, ale nemá žádnou certifikaci FDA ani EMEA.

## XCell

The closure of the XCell-Center in Dusseldorf follows an undercover investigation by *The Sunday Telegraph* into its controversial practices, which attracted hundreds of patients from the UK. The clinic charged patients up to £20,000 for stem cell injections into the back and brain despite a lack of scientific proof that the treatments actually worked.

**The Telegraph** 

08 May 2011

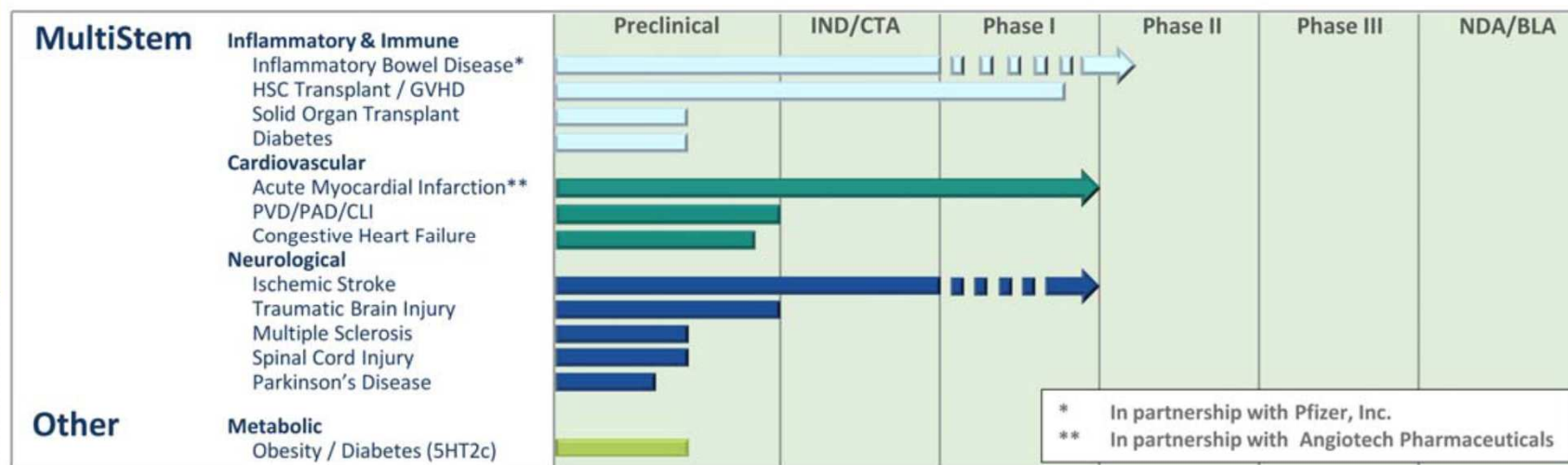


### Success story - Athersys

Firma Athersys v r. 2010 při výkonech 9 mil. USD a nákladech 20 mil. USD skončila s čistou ztrátou 11 mil. USD, podobně jako v předchozích letech, kumulovaná ztráta od založení v r. 1995 celkově činí 205 mil. USD. Athersys dokončila fázi I tří klinických hodnocení a jedno pokračuje ve fázi II. Řada dalších produktů je ve fázi preklinických zkoušek. Inovační aktivity firmy jsou financovány z emisí akcií, které bez problému v několika tranších prodala. Investoři totiž velmi dobře vědí, že vývoj léku nelze srovnávat s vývojem software nebo automobilu, nelze tedy ani stejným metrem srovnávat výsledky hospodaření různých firem.

# Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

## Athersys - výroční zpráva 2010



## Athersys - výroční zpráva 2010

**Risks Related To Our Business and Our Industry**  
***We have incurred losses since inception and we expect to incur significant net losses in the foreseeable future and may never become profitable.***

Since our inception in 1995, we have incurred significant losses and negative cash flows from operations. We have incurred net losses of \$18 million in 2008, \$15 million in 2009 and \$11 million in 2010. As of December 31, 2010, we had an accumulated deficit of \$205 million, and anticipate incurring additional losses for at least the next several years. ..

## IBC v kontextu českého veřejného výzkumu

- Podnikatelský inkubátor IBC byl vybudován v areálu AV ČR v Praze – Krči, má těsnou návaznost na Ústav experimentální medicíny AV ČR a na další pět biomedicínských ústavů AV ČR.
- IBC je v rámci AV ČR jediným podnikatelským inkubátorem pro inovační spin-off firmy, ty jsou považovány za nejúčinnější formou pro transfer nových vědeckých poznatků do praxe.
- IBC se profiluje jako specializovaný podnikatelský inkubátor pro výklenkový trh spin-off firem, které pro svoji výrobu potřebují kvalitní čisté prostory a zavedenou GMP.
- Produkty Bioinova jsou uvedeny na [www.bioinova.cz](http://www.bioinova.cz)

## Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

### **Bioinova, s.r.o.**

- Ústav experimentální medicíny AV ČR, v.v.i. založil – jako první veřejná výzkumná instituce v ČR - spolu se soukromými investory dceřinou společnost Bioinova, s.r.o.
- Dnes je Bioinova certifikovaným výrobcem buněčných léčivých přípravků.
- Bioinova je zadavatelem tří probíhajících klinických hodnocení.

Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

**Zahájení provozu IBC a Bioinova 7. října 2008**



6.11.2013

49

# Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

## Zahájení provozu IBC a Bioinova 7. října 2008



## Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

“Chceš-li postavit loď, nesmíš poslat muže, aby sehnali dřevo a připravovali nástroje ani nesmíš začít organizovat práci a rozdělovat úkoly, musíš ve svých mužích nejprve vzbudit touhu po nekonečných dálkách otevřeného moře.”

Antoine de Saint Exupéry, Citadela

# Personalizovaná medicína jako potenciál pro inovace

Otázky?  
Poznámky?  
Doplnění?



Děkuji za pozornost

Petr Bažant,  
[petr.bazant@bioinova.cz](mailto:petr.bazant@bioinova.cz)

