

הערות, תרומות, תיקונים והטרדות:

lga1@bezeqint.net

כל העושה שימוש בחומר הזה - שיהיה לו בהצלחה במבחן
ליאור גור אריה

הרצאה 1
27/10/2004

- הכרת תחומי פעילות עיקריים בביוטכ'
 - הבנת תהליכים עסקיים בתעשייה
 - מימון והשקעות בביוטכ'
 - תהליכי פיתוח והשפעתם הכלכלית
 - ניתוח אירועים פיננסיים בביוטכ'

ביוטכ' מורכבת ממס' תחומים :
 ביולוגיה, ביוכימיה, הנדסה ביוכימית, הנדסה כימית
 יש חברות שעוסקות בכל התחומים האלה ויש כאלה שרק בחלקם.
 מטרת הביוטכ': לקחת שטח מדעי ולהפוך אותו לטכנולוגיה המייצרת כסף, מקבלים מוצר שמייצר כסף.

תחומים בביוטכנולוגיה :

- בריאות- תרופות, דיאגנוסטיקה
- חקלאות- עמידות למזיקים, שיפור יבולים
- איכות הסביבה- פירוק נפט, פירוק פסולת אורגנית
- מזון- חומרים ממתיקים, אלכוהול
- תעשייה- מוצרי תסיסה
- תקשורת – dna chips

טכנולוגיות רפואיות health care

- ביוטכנולוגיה- חברות בתעשיית התרופות. (אינטרפארם, BTG).
- מכשור רפואי- סינטזה של הבנת תהליכים ביולוגיים ורפואיים ושיטות הנדסיות. (ביוסנס, מדינול).
- טכנולוגיית מידע רפואי. (קרדגרד)

שיטות בביוטכנולוגיה רפואית- מטרה היא להגיע לטיפולים רפואיים חדשים לטובת החולה.

- **פיתוח תרופות קטן מולקולריות.**
- **מערכת סריקה ריבוטיות HTS-** זיהוי אקראי של מולק' מחומרים שונים. הזיהוי הראשוני הוא אקראי ולא בהכרח על בסיס מדעי טהור. למשל her2 – רצפטור שמעורב בסרטן השד. יש ביטוי יתר של רצפטור זה שעובר פוספורילציה. כדי לטפל בזה צריך לחשוב איך חוסמים את פעולת הרצפטור. כדי למצוא חומרים מעכבים צריך מע' סריקה. שמים תאים בעלי ביטוי יתר של רצפטור זה והתאים מתחלקים. אם חומר מסוים גורם לעצירת החלוקה, סימן שמצאו חומר שמעכב את הרצפטור.
- **ייצור חלבונים רקומביננטיים** – זיהוי מקטע דנ"א המקודד לחלבון מסוים. רוצים לייצר אותו באופן תעשייתי.
- **הנדסת רקמות** – יצירה והחלפת רקמות פגועות. יש השתלות של רקמות עור, סחוס. יש דרכים לגרום לגוף לייצר את הרקמה in vivo.
- **ביואינפורמטיקה-** שילוב של מערכות מידע וניתוח גנים, הבנת תפקידם. המידע הזה אמור לעזור בפיתוח תרופות חדשות.
- **דיאגנוסטיקה-** זיהוי מוטציות על סמך בדיקות מי שפיר, דם, בעיקר לפי דנ"א.

- **תרפיה גנטית** - במקום להשתמש בתרופה שתתקן את הפגם הגנטי, פה פועלים ברמת הגן (החלפה, השתקה).

תחומים בביוטכנולוגיה תרופתית

- פיתוח תרופות מולקולריות
- חלבונים רקומביננטיים - אינסולין, הרטרופויטין.
- תרפיה תאית - השתלת תאים.
- נוגדנים - הרספטין.
- חיסונים רקומביננטיים - אנרגקס. רק החלבון שהוא דטרמיננטה אנטיגנית ולא נגיף שלם מוחלש, כך לא מסכנים בחשיפה למחלה.
- הנדסת רקמות - BMP. גורם גדילה שגורם לאינדוקציה של יצירת עצב באיזור הפגוע. גידול רקמה חדשה.
- תרפיה גנטית - CF. יש חסר של אנזים שמפרק כיח.

הנדסה גנטית

מזהים גן שמעניין אותנו, משבטים אותו לתא מארח, מגדלים את התאים בכמות מסויימת ומפיקים את החלבון מהתאים.
הכל מבוסס על כך שיש צורך באותו חלבון רקומביננטי, למשל אינסולין. חסר באינסולין גורם לסכרת.
פעם היו מפיקים אינסולין מגוף של חזיר או סוס. החולים נדבקו בכל מיני מחלות כתוצאה מזה. מאחר ונמצא הגן המקודד לאינסולין, מחדירים את הגן הזה לגנום של חיידק והחיידקים מייצרים אינסולין.

היום יש שיטות של הפקת חומרים בשיטה של גידול בתרביות תאים. מבודדים גן, מחדירים לתא, מרבים ומגדלים את התא, מפיקים את החומר מהתאים.

תעשיית פיתוח התרופות מתאפיינת בכמה פרמטרים. חוץ משיווק מוצרים צריך גם לדאוג לפתח מוצרים חדשים. צריך לחדש. אי אפשר למכור כל הזמן אותו דבר. צריך להשקיע הרבה במחקר ובפיתוח. זו התעשייה שמקיעה הכי הרבה כסף במו"פ. ע"מ לפתח תרופה חדשה מהתחלה עד לסוף צריך להשקיע מאות מיליוני דולרים.

שלבם בפיתוח תרופה :

- גילוי - מגדירים את המחלה, את היעד הביולוגי מה ידוע בתחום, על מה בדיוק צריך לעבוד.
- זיהוי חומר שעשוי לפתור את הבעיה - החומר פעיל רק במעבדה. עכשיו בודקים על יצורים חיים ומהן תופעות הלוואי. יש את השיקול של חומרת המחלה אל מול חומרת תופעות הלוואי.
- שיקול כלכלי - כמה חולים יש? האם יש מי שישלם על זה? לדוג' אפריקה, שם אין מי שיממן תרופות למחלות.
- כשסיימנו את השיקולים ניגשים לרשויות, מציגים להן את התיק והוא מאושר. רוב הרעיונות נופלים בשלב כלשהו בשלבי המחקר עד לאישור. בנוסף ההשקעה הכספית היא מאוד גדולה.
- בתרופות אין מדרג - לא מדרגים את התרופות כמו מוצרים שיווקיים אחרים אלא בודקים האם התרופה יעילה או לא. מתחילים עם הרבה רעיונות ובסופו של דבר מקבלים תרופה אחת.
- יש השקעה של המון כסף בביוטכ' למרות שאחוזי ההצלחה יחסית קטנים בגלל שכשמוצרים כן מצליחים - מדובר בהצלחה פנומנלית.
- רוב החברות ביוטכ' עדיין לא רווחיות.

ככל שפיתוח התרופה ואישורה מתקדם יותר, כך עולי שווי החברה. יש קשר ישיר בין ההתקדמות המדעית (פיתוח התרופה) לפרמטרים הכלכליים כמו מניות ושווי. יש שלבים שונים של התקדמות בתהליך פיתוח התרופה. שלב פרה קליני, phase 2, phase 3, בקשת אישור לתרופה, ל-FDA, אישור. ניתן לראות ציר של שווי החברה - ככל שמתקדמים בפיתוח - שווי החברה עולה. רוב החברות הביוטכנולוגיות נמצאות בשלב שלא חיות מרווחיהן, הצורך שלהן בגיוס כספים ממקורות חיצוניים קיים כל הזמן. בשנה שעברה גויסו מיליארדי דולרים (7.7).
הערכה: בשנת 2010 המכירות יגיעו ל-100 מיליארד דולר. אירועים גלובליים משפיעים על שווי התרופות ויכולת גיוס כספים. ה-FDA צריך לאשר שוק גם של תרופה חדשה (תרופה גנרית) שרשומה כפנט וגם תרופה שלא נחשבת כבר דבר כפנט והרבה חברות יכולות ליצר ולמכור אותה.
יש רווח גבוה יותר על תרופה גנרית מאשר על תרופה שכל חברה יכולה לשווק.
היום יש נטייה גוברת והולכת להגן על העבודה שלהם בעזרת פטנט ואז הם חושבים איך לשווק זאת. יש עלייה במס' הפטנטים שמוגשים בתחום.

התעשייה הכללית מתאפיינת ב:

- 1) אחוז גבוה בעלי תארים מתקדמים - תואר 1 זה מינימלי.
- 2) תעשייה עתירת ידע.
- 3) תעשייה עתירת סיכון.
- 4) מעל 80% מהחברות עדיין אינן רווחיות.
- 5) תעשייה הנישבת בעיני רבים כתעשיית העתיד.

התרופה הביוטכנולוגית הראשונה - אינסולין רקומביננטי. פותחה ע"י genetech אושרה לשימוש קליני ע"י ה-FDA בשנת 2000, נמכרה בלמעלה מ-10 מיליארד דולר. חברת אמג'ן הכי נחשבת בשוק - נסחרת בבורסה ב-70 מיליארד דולר.
היום יש 350 מוצרים ביוטכנולוגיים - תרופות וחיסונים. בארה"ב יש כ-1500 חברות ביוטק. בארץ יש כמה עשרות יש כל הזמן מגמת עלייה ברווחי החברות. המוצר המוביל של אמוג'ין וביוטק הוא EPO אלפא, פקטור שיעתוק המיועד למע' האריטרופויטית.

תהליך פיתוח התרופה

- זיהוי המטרה - תרופה לסרטן, כאב ראש, נשירת שיער.
 - נהפוך את המטרה הקלינית ונסה להתמקד בתהליך הביולוגי שלה. סרטן למשל - בגידול התאים מתחלקים בקצב בלתי נשלט, אנו רוצים לעכב את הפרוליפרציה הזו. זיהינו מטרה ביולוגית, נבדוק מה מאפיין את התאים. נגיד: over exp של פקטור מסויים שמופרש בעודף ומביא לחלוקת תאים. זיהינו מטרה ביולוגית.
 - חושבים וסוקרים את האפשרויות השונות שיכולות לפעול - יצירת מע' הבדיקה.
 - זיהוי חומרים שיש להם השפעה ובדיקתם.
- בד"כ שלבי הפיתוח מתחילים בזיהוי גנים וחלבונים מעורבים.

בשנת 2002 חברות תרופות מכרו בסכום של 200 מיליארד דולר. אם הן מצליחות כ"כ והן גופים רווחיים בתעשייה, איך נכנסו חברות הביוטקנו? מדוע התפתחו חברות אלו? הסתבר שבחברה גדולה יש בעיות בפיתוח של דברים חדשים.

הבדלים בין חברות

- (1) החברות הגדולות תרופתיות- כולן ארגונים גדולים מסורבלים והיררכיים. בחברות ביוטק יש תרבות ארגונית. חברות ביוטק צמחו מאקדמאים טריים וצעירים. צוות החשיבה והפיתוח, ברעיונות והתנגדות לרעיונות יתרמו למחשבה יצירתית. יש כאן יותר פתיחות מאשר בחברות התרופות הגדולות ובחברות הגדולות התרופתיות יש תבנית, קוד לבוש המשפיע על החשיבה. מבנה החברה וארגונה משפיע על היצירתיות.
- (2) הדיסיפלינה המדעית שרוב חברות התרופות הגיעו מהן- הכימיה. יש להן גם תפקיד בייצור כימיקלים ודשנים שלא קשורים לתרופות. הכימאים בחברות אלו הובילו את החברות. בשביל לאשר תרופה דרך ה-FDA לא צריך להבין את המנגנון הביולוגי לעומק. בזמן האחרון כן נוצר הצורך הזה. הביוטכנולוגיה באה מהפן הביולוגי, מתוך הבנת הביולוגיה יש יצור של תרופות.
- (3) יכולת פיננסית של החברות: חברות התרופות מאוד רווחיות ולכן יכולות להשקיע הרבה בפיתוח תרופות חדשות. לעומת זאת, רוב חברות הביוטק אינן רווחיות.
- (4) חברות התרופות צברו שנים של ידע וניסיון בנושא של ייצור ושיווק וחברות הביוטק לא יודעות איך להתמודד עם זה.

חברות התרופות עומדות בפני מצב בעייתי בפיתוח תרופות חדשות. יש להן בעיה של פקיעת הפטנטים של תרופות ישנות יותר. כשהפטנט נגמר, החברות הגנריות מחכות עם התרופה שמתבססת על הפטנט. עלויות הייצור הן זניחות ביחס למחיר התרופה. כל עוד מייצרים תרופה מיידית, יש תמחור לא לפי עלות אלא לפי הלקוח. אבל אם יש מתחרים, המחירים יורדים. אז בחברות הגדולות יש בעיה שמצד אחד לא תהיה להן בבלעדיות על תרופות קיימות ומצד שני הן לא מייצרות תרופות חדשות. המצב בשוק התרופות: חברות משקיעות הרבה כסף בפיתוח תרופות חדשות אל יש סער בין היכולת של חברות לפתח תרופות חדשות לבין הכספים המושקעים. איך פותרים את הפער הזה? זה יכול לבוא בכמה צורות:

- איחוד כוחות-מיזוג. בד"כ מדובר ב-2 חברות תרופות גדולות שיש ביניהן חפיפה. במקום לבזבז כסף על כפילויות בין 2 החברות, הכסף יושקע בפיתוח. כל חברה גם מגיעה עם הנדוניה שלה ואז מהמיזוג מקבלים חברה גדולה וחזקה יותר שמשווקת טווח רחב יותר של תרופות.
- שיתוף פעולה עם חברות הביוטק. השותפויות האלה מתמקדות בחלק המחקרי ומעט בפיתוח. חברה מסוימת – ג'נטק פיתחה את האינסולין וחברה אחרת שיווקה אותו. החברה המשווקת זו חברה שכבר היה לה ניסיון בשיווק אינסולין שהופק מגוויות וכו'. ג'נטק מקבלת כסף ובתרופה הבאה היא יכולה להיות עצמאית יותר כי היא צברה ניסיון. שלב הפיתוח מתבצע בעיקר ע"י חברה ביוטק, שלב הפיתוח זה שלב של שיתוף פעולה ושלב המסחר מתבצע ע"י חברת התרופות הגדולה.

לפעמים חברת תרופות גדולה שעובדת על פיתוח תרופה בונה את החברה הקטנה הביוטק' שגם עובדת בפיתוח תרופה זהה, על מנת שלא יהיו מתחרים. ישנו תשלום ראשוני שמגיע עם ההסכם. זהו תשלום עבור הגילוי שנעשה עד היום וישנם תשלומים נוספים במתכונת של אבני דרך, כאשר כל השג יביא לעוד תשלום. אם יש כישלון בשלב מסוים, היא לא משלמת כסף. ישנו שלב התמלוגים ובשלב זה השותפות באה לידי ביטוי באחוזים מהרווחים שחברת הביוטק מקבלת.

יכולה להיות גם עסקה גורפת- שחברת התרופות הגדולה יכולה ליצר את התרופה בכל השווקים ויכול להיות שחברת הביוטק תרצה לשמור לעצמה שווקים מסויימים בעולם. ניתן לראות בעסקאות הקלאסיות שככל שעובר יותר זמן, יש רווחים גבוהים יותר עבור חברת הביוטק כי חברת התרופות הגדולה מוכנה לשלם כסף עבור מוצרים שפותחו בחברת הביוטק. יש חברות תרופות עם צורות חשיבה שונות- יש חברות שמוכנות להשקיע בתרופה שנמצאת בשלב ראשוני יותר בפיתוח ומוכנות להסתכן. אם התרופה כבר נמצאת בשיווק אז חברת התרופות משלמת יותר כסף כי היא לא מסתכנת כבר בכך שהמחקר לא יצליח. גם בשלב המאוד ראשוני חברת התרופות מציעה הרבה כסף כי חברת הביוטק בעצם מציעה חלום וזה חלק שחברת התרופות לא מתמחה בו. בשלבים שאחרי זה המחקר והפיתוח החברות מציעות פחות כסף ואם מדובר בשלב מתקדם, אז עוד פעם החברות מוכנות להשקיע הרבה כסף. מרבית העסקאות מתבצעות בארה"ב.

נניח שמגלים במעבדה חלבון חדש שמצמיח מחדש כלי דם. במקום ניתוח מעקפים, אפשר להשתמש בחלבון. מה השלב הבא? צריך להכיר ישות- גוף משפטי שהוא חברה בע"מ. החברה זה גוף בפני עצמו בעל זכויות וחובות. אחת הזכויות: לחתום הסכמים, לשלם, לקבל דברים והיא מנותקת מבחינה זו מהבעלים שלה. לכן יכול להיות מצב שהחברה פושטת רגל אבל זה לא ישפיע מבחינה פיננסית על הבעלים שלה. החברה המערבית החליטה שכדי להזרים את הכלכלה קדימה צריך חברות בע"מ, שהבעלים יבינו שמה שקורה לחברה משפיע גם עליהם. במקרה הרגיל החברה היא גוף משפטי בפני עצמו. מי שגילה את החלבון רוצה ליהנות מפירות ההמצאה ולכן הוא יהיה בעל החברה- בעל המניות. מניה- מבטא את אחוז הבעלות בחברה. חברה שמנוהלת ע"י אדם אחד, יש לו 100% מהמניות. נניח שיש 100 מניות. אם יש 2 ממציאים לכל אחד יש 50 מניות.

50	ממציא א'
50	ממציא ב'

צריך כסף כדי להתחיל לעשות משהו- לצקת תוכן לתוך הישות. לכן צריך משקיעים- אנשים שלא דווקא מבינים בתחום אבל מעוניינים להשקיע. המשקיע מוכן לממן את הפעילות ובתמורה הוא יקבל מהרווחים- הוא לוקח מניות, למשל חצי מהחברה. חלוקת המניות עכשיו:

25	ממציא א'
25	ממציא ב'
50	משקיע

המנייה זה כלי המבטא בעלות בחברה. המשקיע מוכן להשקיע 100,000 דולר. שווי החברה 200,000 כי המשקיע קנה את חלקו ב-100,000 דולר. לחברה יש נכסים אינטלקטואליים – זה מה שיש לחברה להציע. עם הכסף שהושקע בחברה, החברה יכולה לדאוג לאינטרסים שלה. היא יכולה למשל לרשום פטנט- אין זכויות מסחריות למישהו אחרי שהמציא את אותו הדבר. יש אפשרות לחזור על הניסוי- לאושש אותו בתנאים שונים. על מנת לעבור לשלב הבא, יש תהליך של גיוס של עוד כסף. באים למשקיעים נוספים. נניח שמסכימים להביא למשקיעים 10% מהחברה ולוקחים בתמורה לכך 100,000 דולר- שווי החברה מיליון. כל אחד מבעלי המניות הנוכחים צריך לוותר על 10% מבעלותו בחברה ולכן:

20	ממציא א'
20	ממציא ב'
45	משקיע א'
10	משקיע ב'

שלב זה נקרא **דילול מניות**- מכניסים כסף לחברה כדי לאפשר לה לפעול ולעומת זאת נוגסים ב- % הבעלות על החברה.

כל חברה מנוהלת ע"י גוף שנקרא דירקטוריון/מועצת מנהלים. הוא מורכב מנציגי הבעלים. הזכות למנות דירקטור נקבעת ע"י אחוז הבעלות. זה שיש בבעלותו 50% רשאי למנות 2 דירקטורים. יש מינימום של 3 דירקטורים בדירקטוריון. יש לדירקטוריון זכות למנות מנכ"ל שאחראי לניהול היומיומי של החברה והוא מהווה את הזרוע הביצועית של הדירקטוריון. מותר שהמנכ"ל יהיה אחד מהדירקטורים או אחד מהבעלים.

הנכסים האינטלקטואליים שווים מיליון ועל השולחן יש 100,000. המיליון נקרא pre money. הוכחת היתכנות- הרעיון שהגו הוא אכן אמיתי, להוכיח למשל שזה עובד גם בבני אדם ולא רק בבע"ח. עכשיו רוצים להתחיל להשיג בנין, מעבדות וכו' וזה דורש הרבה כסף. הרבה סטארט אפים ביוטכנולוגיים לא מצליחים לעבור את המשוכה הזו. עכשיו רוצים לגייס עוד מיליון. נקבע את שווי החברה- נניח ש-10 מיליון. מצליחים לשכנע משקיע שהחברה שווה 10 מיליון והוא משקיע מיליון תמורת 10%.

היבטים כלכליים בביוטכנולוגיה

מה שמעניין את משקיע ב' זה להרוויח כסף תוך זמן קצר. הוא יכול ללכת למשקיע ג' ולהגיד לו שיש לו 10% מהחברה, שמשקיע ג' יתן לו מיליון ובתמורה יקבל את ה-10% של משקיע ב'. זה לא תורם לחברה ולכן הרבה פעמים מחליטים בעלי החברה שאסור להם למכור את חלקם בחברה עד שלב מסוים.

Exit – הפעולה של מכירת מניות של משקיע תמורת כסף.

הרבה פעמים חותמים הסכמים שבהם כובלים את הממציאים לחברה כי יש להם ידע לא רשום. בעקבות המשקיע השלישי:

ממציא א'	20
ממציא ב'	20
משקיע א'	40
משקיע ב'	10
משקיע ג'	10

ממציא א' - 20 מניות, ממציא ב' - 20 מניות, משקיע א' - 40, משקיע ב' - 10, משקיע ג' - 10. אם היו מההתחלה 500 מניות, כמות המניות של כל אחד הייתה גדלה פי 5 אבל היחס היה נשאר אותו דבר וזה לא היה משנה כלום. כמה שווה כל מניה? 100,000

שווי חברה = מס' מניות X שווי מניה

אם מחליטים להפוך את החברה מ-100 מניות ל-1000 מניות כדי שיהיה קל יותר לחלק רת המניות בין כולם, זה לא ישפיע על שווי החברה. מצב זה נקרא **split** – שימוש במס' גבוה יותר של מניות אבל אז ערך כל מניה יורד.

בהתחלה שווי החברה היה 200,000 ובגלל שלמשקיע היה 50% מהחברה היה לו 100,000. עכשיו יש לו 20% מהחברה ולכן יש לו 2 מיליון. כלומר גם אם חלקו קטן יותר בחברה, החלק שלו שווה יותר ממה שהיה בהתחלה.

הנפקה - החברה נותנת מניות ומרוויחה מזה כסף.

עד היום ההנפקה הייתה פרטית - לא הייתה חשיפה לציבור הרחב. השלב הבא הרבה פעמים זה הנפקה ציבורית.

הנפקה ציבורית - העברת חלק מהמניות לציבור הרחב, נעשית בבורסה לניירות ערך.

הבורסה לניירות ערך זה בעצם שוק שבהן חברות רבות מציעות את מרכולתן לציבור.

IPO – הצעה ראשונה לציבור לקנות מניות.

הגענו לשלב שהחברה שווה 10 מיליון ועכשיו צריך עוד 10 מיליון כי החברה רוצה לעבור לשלב מסיבי יותר במחקר. מציעים את המניות והברוקרים קונים את הבעלות שלהם בחברה. יש פה בעצם משקיע שנקרא "הציבור".

שווי החברה: 100 מיליון דולר ורוצים לגייס 20 מיליון - צריך לוותר על 20% מהבעלות:

ממציא א'	16
ממציא ב'	16
משקיע א'	32
משקיע ב'	8
משקיע ג'	8
ציבור	20

הציבור זה לאו דווקא אדם בודד.

החברה נשכרת - אפשר לקנות מניות ולמכור מניות. שווי החברה נקבע מדי יום,

כי שווי החברה = מס' מניות X מחיר מניה. מחיר המניה משתנה.

עליית מחיר המניה יכולה להתרחש כאשר יש אישור של ה-FDA.

ירידת מחיר מניה יכולה להתרחש כאשר אחד החולים בניסוי מת.

Private equity – ממון פרטי

ב-2003 היו כ-65 עסקאות של מימון פרטי שהיו בסך 12 מיליון דולר. ברגע שחברה מתחילה למשוך משקיע נותנת לו 10% או מסי' אחר של אחוזים מהחברה, ככל שהחברה מתקדמת, נצטרך להשקיע יותר כסף כדי לקחת אחוזים טובים. איך המשקיע ירוויח כסף? ארוע exit – המשקיע יוצא מהחברה וייהנה מהכסף ב-2 צורות:

- (1) הנפקה ציבורית בשוק ציבורי כמו בורסה.
- (2) מכירת החברה כולה.

המימון בא בכמה שלבים. בהתחלה צריך מעבדה קטנה, רישום פטנט ואח"כ שלב פיתוח ושלב הפצה. כך היזם מתחיל עם 100% ואח"כ אחוז מניותיו יורד לאחוזים בודדים. ככל שהחברה מתפתחת יותר, כל אחוז יהיה שווה יותר כסף ודילול היזם יהיה קטן יותר. מיהם אותם משקיעי הון סיכון? אפשר לומר שמה שמניע אותם זה תאוות בצע. בשנים האחרונות יש הרבה פעילות תאגידית- חברות גדולות משקיעות בקטנות. החברות מחליטות לקחת סיכון. השלב הראשון זה שלושת ה-F – שלושה סוגי משקיעים שזה משפחה, חברים וטיפשים. קרן הון סיכון זה חבורה של 5-6 חברות שונות.

Aquity – מימון של כסף תמורת מניות. מדובר על משקיע שנכנס לשותפות. זה לא הלוואה שזה שהקים את החברה צריך להחזיר לו כסף, אחרת הוא פושט רגל, אלא מדובר פה במישהו שיש לו חלק מהשליטה בחברה והוא גם מעורב במה שקורה שם. למה משקיע מקבל כל כך הרבה אחוזים? כי יש פה רמת אי ודאות גדולה מאוד. חסרה נזילות וכך אי אפשר ליישם את המרה- להזיז את החברה. המשקיע חי עם העובדה שמתוך 10 סטארט אפים רק אחד ימריא, 3 יצליחו להחזיק מעמד ו-6 האחרים יתמוטטו ולכן אם הוא כבר משקיע ולוקח סיכון הוא רוצה הרבה אחוזים.

בשנים האחרונות באירופה יש ירידה בהון סיכון. תזמון- מתי החברה צריכה את הכסף? צריך לגייס את הכסף מתי שאפשר לקבל אותו- מתי שמוצאים משקיע לוקחים את הכסף. מדובר בתהליך של 6 חודשים. היזם מקיף את עצמו בכמה שיותר יועצים משפטיים.

לפי מה המשקיע מחליט להשקיע דווקא בחברה זו? לפי התוכנית העסקית של החברה. 2 הדברים הקריטיים הם: (1) צוות שצריך לתת למשקיע ביטחון – הוא צריך לדעת מדובר באנשים שאפשר לבטוח בהם. (2) **intellectual property – IP** – קניין רוחני. המשקיע צריך לראות שיש לפחות פטנט אחד לחברה.

מוצרים- החברה מראה למשקיע שיש כמה מוצרים שהיא עובדת עליהם ולא רק אחד עיקרי. זה נותן ביטחון שאם במקרה המוצר העיקרי שלה נכשל אז יש עוד שיכולים להצליח. ארה"ב פתחה פער בינה לבין שאר העולם לגבי חברות הביוטכ'. כל החברות המסחריות באירופה ביחד בקושי עוברות את שווי 2 החברות המובילות בביוטכ' בארה"ב. מה מייחד את הביוטכ'?

הזמן שעובר מרגע הגילוי עד רגע השיווק. יש הרבה רשויות רגולטריות מעורבות. לא נותנים לשווק מוצר לפני שבודקים שהוא לא גורם נזק, כי מדובר פה בעניין של בריאות וזה לוקח הרבה זמן. אם החברה מוציאה מוצר מזיק, היא שרופה. לוקח כמה שנים לאשר מוצר ולשווקו- 8 עד 10 שנים. העלות של שיוך מוצר: 300 מיליון דולר.

1 מתוך 10,000 מולקולות שעובדים עליהן תשווק בסופו של דבר. מפת דרכים- לכל אורך הדרך יש יעדים ברורים וזה בשונה מחברת אינטרנט למשל שלא ידוע איך המוצר יתפתח.

בישראל: הבסיס המדעי מוכח. התעשייה מתקשה בשלב המסחור. יש פער בין הצלחת המדע ובין השיווק. אין מספיק מעבדות ואנשים, אין מספיק תמיכה ממשלתית. אין נציגות בארץ לחברות ביוטכ' גדולות בניגוד לחברות פלאפונים למשל. קשה לגייס כסף בגלל המצב הפוליטי והבטחוני. כל קרן סיכון בנויה מ-2 שכבות: GP ו-LP.

GP - מנהל כללי- מנהל את הכסף עבור LP. זהו השותף המנהלי- general partner. הוא מחליט לאן הולך הכסף עבור השותפים המוגבלים. הקרן גובה דמי ניהול ומזה יש תשלום משכורות, משרדים וכו'.

בין GP ל-LP יש ניגוד עניינים מובנה, כל אחד מנסה למשוך השקעות לכיוון אחר.

IRR- פיקוח על הקרן, בודקים פי כמה עלה שווי הקרן כל כמה זמן.

חלק מהקרן מושקע בחברות אחרות.

שוק מדעי החיים דורש פרמטרים מיוחדים: זמן, השקעה גדולה יותר. הבנה מדעית. זה הוביל ליצירת קרנות מיוחדות- קרנות שמושקעות רק בביוטכ' ולוקחים מדענים שיהיו אחראים על הקרן ויגידו איפה להשקיע.

היום יש בארץ בין 5 ל-10 קרנות מתמחות כאלה ופועלות הרבה חברות שמשקיעות רק בתחום הזה. משרד התעשייה והמסחר משקיע כסף.

מקורות מימון נוספים

רשת החממות- פרויקט קולט עלייה ומספק להם עבודה. הפך למקור מוצלח ויעיל לספק כסף ראשוני.

רשת של קרנות דו לאומיות

ארגון הגג האירופאי

רשת החממות- הוקמה בשנות ה-60 המוקדמות. חצי מהחממות הופרטו, כלומר משקיעים פרטיים משקיעים בחממות עצמן. הכנסת הפרויקט לחממה, המדינה תתחייב להשקיע 85% מהתקציב בתנאי שהיזם יצליח להביא את השאר וזה עוזר באופן ראשוני ליזם למימוש רעיונו. המדינה לא במטרה להרוויח, כי גם אם החברה התפתחה פי 100, המדינה תדרוש את אותו סכום מענק שהעניקה בראשונה ללא ריבית.

Angels המשקיעים בביוטכ' מגיעים בד"כ מתחום זה, בעולם יש כ-2 מיליון אנשים עשירים כאלו וקשה למצוא אותם. הם בד"כ משקיעים בין 100,000 ל-500,000. הם בד"כ עובדים בקבוצות ולא ביחידים, כי לא תמיד מי שמבין בתחום ישקיע בו.

סבב ההשקעה הממוצע בתחום עולה מ-2.5 ל-4.5 מיליון. גם כשמגייסים כסף רצוי שתהיה לפחות שנתיים שקט עד לגיוס הכלכלי הבא, כלומר שהחברה באמת תתעסק בכסף שקיבלה לתוצאות.

ההחלטה להשקיע מאוד מסובכת ומורכבת ולוקחת זמן, ולכן דרושה תוכנית עסקית.

תוכנית עסקית- מסמך רציני שמורה על ערך החברה, נכסיה ומטרותיה.

היזם לכן צריך להשקיע המון מחשבה בכתיבת הנייר הזה, כי זהו כרטיס הביקור של החברה, החזון שלה, על פיה יוחלט אם להשקיע בחברה או לא.

תוכנית זו נבדקת שורה שורה אפילו עד לבדיקת פרטי היזם (קורות חיים וכו').

המשקיע

הפקטורים למשקיע בביוטכ':

(1) סבלנות.

(2) בניית תיק נכסים של החברה, עוד מוצרים לשיווק.

(3) חיפוש חברות עם products רווחיים, חברה עם מוצר כלכלי מצליח ולא רק רעיון, כי רעיונות לא מספקים כסף.

(4) דרוש פטנטים.

(5) צריך שותפויות אסטרטגיות. דרושה התמקצעות במחקר ופיתוח, ולכן דרושה שותפות.

יועצים

כשהחברה רק מתחילה קשה לה להעמיס על עצמה עובדים ולכן רוכשת יועץ. כל חברה מקימה מועצת מנהלים (דירקטורים) ומייעצים למנכ"ל החברה במגוון נושאים. חברים אלה הם בעלי הקרנות בחברה. בד"כ יש קורולציה ישירה בין האחוזים לבין הייצוג במועצת המנהלים, כדי שיהיה ברור למנכ"ל מי בעל רוב האחוזים. כיזם או כמנכ"ל לחברים הללו יש אינטרס משל עצמם וזה לא תמיד כמו האינטרס של היזם.

SAB- יועצים שבניגוד למועצת המנהלים הם יועצים מדעיים מומחים לתחום.

בד"כ מתוגמלים עם אופציות, ובכך הם הופכים לשותפים, כך שאם רעיונותיהם מוצלחים האופציות הופכות למניות ומניות זה כסף. צריך יועץ שיהיה זמין לחברה תמיד.

היבטים כלכליים בביוטכנולוגיה

- הם חשובים בעיקר בנושא המימון, ע"י היועצים יש גישור ברמה גבוהה עם המשקיעים כלומר הם נותנים תשובות לכל השאלות והבירורים.
- רואי חשבון נותנים אמינות והחתימה של הדו"חות הכספיים של החברה, זה מאוד חשוב למשקיע, כי משקיע לא ישקיע אלא אם כן הוא יקבל דו"ח כספי חתום ע"י רואה חשבון חיצוני שלא קשור לחברה.
- עורכי פטנטים, צריך בקשה טובה שמוגשת בזמן.
- כותבי תוכניות עסקיות או יועצים להקמת אתר אינטרנט או יועצים לרכישת מדענים- מקב' אלו צריך להיזהר שלא יהיו המון יועצים. עדיף יועצים שמספקים קשרים כלכליים וחברתיים, כלומר עדיף יועץ שנותן ערך מוסף, מסתם יועצים כמו בדוגמא האחרונה.

מבנה החברה

קיום החברה קשור להרבה גופים :

- היזמים
- משקיעים מוקדמים
- משקיעים בהון סיכון
- שותפים אסטרטגיים

נניח שיש חברה שרוצים לקנות אותה ב-20 מיליון דולר. היזם קופץ על המציאה הזו, המשקיע הון סיכון לא מסכים כי לדעתו מחיר המכירה אינו מספק כי הוא השקיע בחברה לא מזמן 10 מיליון דולר. כאן נכנסים להסכמים משפטיים לגבי החלטות המשך החברה.

חוק החברות- נוטה לכיוון החוק האמריקני UCC . הוא מחלק את החברה ל-3 אגפים :

- מנכ"ל
- מועצת המנהלים (בעלת יותר השפעה)
- בעלי המניות

הנפקה בבורסה: מצד אחד יש לזה יתרון בזה שיש גיוס כספי ומצד שני חיסרון בעצם חשיפת החברה לציבור, חייבים בגילוי של מסמכים ומידע של החברה, שמעדיפים לשמור כחסויים. התהליכים הנ"ל דורשים מהחברה להתארגן בשביל גיוס ראשוני.

החברה צריכה רעיון ומתחילים לגייס כסף ראשוני ואז צריך תוכנית עסקית שצריכה לתאר את הרקע המדעי של ההמצאה, את מצב השוק של ההמצאה (אם זו תרופה, אז כמה חולים יש וכו'), כלומר מה הפוטנציאל הכלכלי של ההמצאה.

מספרים על המתחרים, אלמנט של תוכנית-מה הולכים לעשות עם הכסף.

צריך להביא אנשים עם רקע עסקי וניהולי שינהלו את ההמצאה בצורה מסחרית וכך קרנות ההון סיכון יתנו כסף כי יודעים שיש אנשי מקצוע עסקיים שמטפלים בעסק. המצע הטוב לא מספיק. צריך משהו שיהפוך את ההמצאה למוצר כלכלי ומסחרי.

כדי לצאת להנפקה בבורסה, זה תלוי בכמה פרמטרים. לדוגמא: רוב חברות הביוטכ' יוצאות להנפקה בבורסה כאשר ההמצאה נמצאת כבר בניסויים קליניים.

מהם שיקולי המשקיעים בחברות הייטק? זה תלוי באנשים שמנהלים את העסק שיש להם רקע עם הצלחות וזה לא משנה מה הוא פיתח לפני זה. העיקר שהאיש רציני.

כמו כן, הטכנולוגיה חשובה ומעניינת. מעמד תחרותי-יש לזה שוק, וכדאיות כלכלית, יכול להיות שהנישה קטנה (כלומר לתרופה מסוימת למחלה שפוגעת במעט אנשים) אבל יש מונופול וכך הם המרוויחים העיקריים.

יש קרן ממשלתית שממונה עליה המדען הראשי. זה גוף שתומך בחברות עתירות ידע, במידה ויש הצלחות, מחזירים את הכסף לקרן. צריך להגיש בקשה ע"מ לקבל את הכסף.

המדינה מבינה שיש חשיבות ראשונה לתשתיות וכדי שיהיה כסף היא נקראה לפרויקט חממה.

השלב הבא: הנפקה פרטית- פונים לגופים פרטיים לאו דווקא מקצועיים מאד ומציעים להם להשקיע בחברה. אלו הם גופים פיננסיים שמשקיעים בחברות שונות. לגופים כאלה מותר להשקיע חלק קטן מהכסף בתחומים "מסוכנים".

סוג נוסף של גיוס כסף: שיתופי פעולה אסטרטגיים. במקרים רבים הן מלווים לא רק בקניית מוצר מסוים אלא גם ברכישת בעלות של החברה הגדולה על הקטנה. "טבע" למשל גם עושה שיתופי פעולה וגם משקיעה כסף בחברות ביוטכ', בתחומים שרלוונטיים אליה. יש לה בעלות מסוימת על החברות.

הנפקה ציבורית- יוצאים החוצה לציבור בבורסה. הציבור קונה מניות והחברה היא סחירה וניתן לקנות ולמכור מניות לפי היצע וביקוש. מצד אחד זו דרך לגייס הרבה כסף, מצד שני החברה עוברת לשלב אחר לגמרי מבחינת החשיפה שלה. צריך לדווח על החברה ע"מ למנוע רמאויות וחוסר יושר כלפי אלה שקונים מניות.

תהליכים אלו דורשים התארגנות גם מצד החברה. כשהיא בשלב מוקדם מדי היא לא מוכנה לצאת לבורסה. בשלב ראשון היא צריכה רעיון ותוכנית בסיסית של החברה ואז מגייסים כסף וכו'.

אח"כ צריכים תוכנית עסקית- משהו ראשוני שהעלו על הכתב בעל עשרות עמ'. יש תיאור של הרקע המדעי. מה המצב כיום בשוק לגבי ההמצאה, פוטנציאל כלכלי של ההמצאה. מספרים קצת על המתחרים ותכניות לעתיד. בשלב זה פעמים רבות המשקיעים רוצים לראות לא רק מישהו מקצועי מבחינה מדעית אלא גם מקצועיות בתחום העסקי.

השלב הבא: קרנות הון סיכון. לשם גיוסם צריך לבנות מחסומים, להתרחב ולהעשיר את המוצר.

על מנת להנפיק את החברה לבורסה צריך משהו מעבר לרעיון. למשל אישור מה-FDA ע"מ לחקור בבני אדם.

כשקרנות הון סיכון באות להשקיע מה שמעניין אותן זה הצד העסקי ולא הטכנולוגיה. אם למנכ"ל יש הצלחות מוכחות אז קרנות הון סיכון מרגישות יותר בטוחות להשקיע. הן גם בודקות מה יש לחברה להציע מבחינה רעיונית- מה יש לה להציע ומה הפוטנציאל הכלכלי.

אסטרטגיה אחת זה להשקיע בשוק קטן כך שיש שליטה מלאה על השוק. למשל: תרופה למחלה לא שכיחה.

אסטרטגיה שנייה זו השקעה בשוק גדול כשיש איזשהו יתרון בשוק.

אסטרטגיה אחר היא השקעה בשוק בינוני וכך יש פחות תחרות.

חוץ מכל הנ"ל יש גם מערכת של כסף ממשלתי. במשרד התעשייה והמסחר יש את "המדען הראשי" - גוף שמשקיע בחברות מדעיות בראשית דרכן. כך הן תומכות ביצור מקומות עבודה, העלאת רמת ההשכלה. זוהי הלוואה אבל אם החברה פושטת רגל אין חובה להחזיר את הכסף. צריך להגיש בקשה לממשלה להשקיע בחברה. הממשלה לא תומכת באופן מלא. היא תשקיע רק אם יש גם משקיעים פרטיים.

אם החברה מרוויחה, צריך להחזיר את הכסף לממשלה. למדינה אין בעלות על החברה. המדינה הבינה שבביוטכ' יש חשיבות גדולה גם לתשתיות. אם יש רעיון ראשוני צריך המון כסף. רק המכשור עולה המון. לכן הבינו שצריך ליצור מסגרת שבה מקבלים תשתיות דרך המדינה וזה נקרא חממה. מקבלים מעבדה מוכנה, שירותי מזכירות וכו'. זה נועד לעזור לחברות שבתחילת דרכן להשקיע את הכסף שהן מצליחות לגייס בפיתוח עצמו.

כך החברות יכולות להתקדם בפחות לחץ. החממה לוקחת בעלות מסוימת על החברה. רוב החממות הן של הממשלה עם גופים פרטיים ביחד. יש גם חממות של גופים פרטיים בלבד. החממה מוגבלת בזמן. אם החברה לא מצליחה היא לא יכולה להשתמש יותר בחממה. החברה צריכה בשלב מסוים לספק לעצמה את התשתית.

תשקיף - כשמגייסים כסף בשלבים הראשונים מכינים תוכנית עסקית. כשיוצאים להנפקה בבורסה המהלך מורכב יותר ודורש מסמך "תשקיף" שמפרט מה החברה עושה ועל פי זה מוכרים את המניות. החוקים דורשים שזה יהיה מסמך שקוף - כלומר שיהיה שם פורמט לגבי ההוצאות אפילו המשכורת של המנכ"ל וזה כדי שהקונים ידעו איפה הם משקיעים. חברה בורסאית צריכה להגיש דו"ח עסקי כל רבעון.

חברת IMCL פיתחה נוגדן מונוקלונלי לטיפול בסרטן. ישנו גרף עם ציר של זמן וציר של שווי מניה. על כל מניה ניתן לקבל הרבה פרמטרים כמו המחיר הכי קטן/גבוה שלה, כמה מניות נסחרות. האם החברה מרוויחה, שווי השוק = מס' מניות X שווי מניה.

כדי להנפיק חברה בבורסה יש דרישות מסוימות מעבר לתשקיף, למשל:

- הון עצמי - החברה מראה שיש לה כבר סכום של 10 מיליון דולר למשל ממשקיעים שונים - שהיא שווה גם בלי הבורסה.
- מס' בעלי מניות
- שווי שוק או היקף הכנסות שנתי
- החברה מראה שהיא חיה ואמיתית

שלב הגילוי - ניסויים בחיות - < 3 שלבים עד אישור FDA

- FDA – חלק ממשד הבריאות האמריקאי, תפקידו לדאוג למזון ותרופות בטוחות. ארה"ב היא שוק התרופות הגדול ביותר בעולם, יש הרבה כדאיות לפיתוח תרופה שניתן יהיה למכור אותה בארה"ב. לאחר אישור FDA קל לאשר אותה גם במקומות אחרים. בדיקת תוצאות ניסויים בבע"ח – ניסויים פרוקליניים. שלב זה מסודר ומתועד, עם ביקורות מתאימות. ביצוע ניסיונות פרוקליניים לפני ניסויים באדם – שלב חובה. ערך חיי אדם גבוה יותר משל בע"ח לכן רוצים לראות קודם השפעה על בע"ח. יש ניסויים לבטיחות, בדיקת התגובות של בע"ח לתרופה. ניסויים ליעילות שהתרופה אכן עוזרת. יש מחלות שנמצאות רק בבני אדם ניתן באמצעים שונים לדמות אותן בבע"ח, השריה של המחלה, כגון טרשת עורקים. יש מחלות שאין להן מודל, כגון מחלות גנטיות שונות, ואז FDA לא ידרוש תוצאות preclinical.
- בניסויי בטיחות נבדקים נושאים של השפעת התרופה על הפוריות. בשנות ה-50 : "תלדומין" – תרופה נגד כאב ראש וחולשה, נולדו ילדים בלי גפיים. כשגילו את הקשר בין התרופה למחלה, ראו שהתוצאות חזרו על עצמן גם בבע"ח. לכן חייבים לקיים את הבדיקות ב-2 מינים שונים. אין הדמיה חד ממדית בים האדם לבעל החיים. צריך לבדוק מס' דורות וכו'. לכן הרבה חברות נמנעות מלהתנות את התרופה לנשים בהריון.
 - פרמקולוגיה – מה ההשפעה התרופתית של החומר, השפעה על הנשימה, על הדופק, על תנועתיות, על חם גוף. סידרה של בדיקות מקיפות.
 - פרמקוקינטיקה – איך החומר מתנהג בגוף החיה. היספגות בגוף, לאיזה איברים שונים בגוף הוא מגיע. זמן הישארות בגוף. כיצד התרופה מופרשת. בדיקת צורת המטן של התרופה. הדבר יעשה גם באדם.
 - בדיקת היווצרות נוגדנים כנגד התרופה. עלולה להיווצר תגובה דלקתית או שנקבל נוגדנים מנטרלים – ימסכו את המולקולה שנתנו והתרופה לא תפעל. אינטרס לשלוח את התופעה במהירות, גילוי שהתרופה אנטיגנית מאפשר מציאת אפיטופ היוצר את התגובה האנטיגנית.
 - בדיקת ריכוז מתאים, אומדן יחסי- מבוסס על חישובי שטח גוף ביחס לנפח.
 - הנסיונות יהיו קצרי טווח וארוכי טווח – ניסוי כרוני. פונקציה לניסוי הקליני שרוצים לעשות באדם. הניסוי צריך להיות ארוך טווח אם התרופה צריכה להינתן באופן כרוני.
 - האם התרופה גורמת לסרטן.
- קודם בודקים על חיות – non human primates – עכברים מכרסמים ואח"כ בקופים בגלל הדימיון בין קופים לאדם. יש מחלות בהן דווקא חזירים יותר מתאימים. לבסוף מוגשת בקשה לבחינה של תרופה נסיונית investigational new drug application. עובר על התיק – מאשר או מחייב ניסויים נוספים. התיק צריך להכיל ניסויי המשך לעתיד, FDA צריך לאשר גם אותם. לא רק חברות תרופות וביוטכנולוגיות יכולות להגיש בקשה לניסוי קליני, גם בתי חולים למשל.
- Double blind study – הרופא לא יודע מה הוא נותן והחולה לא יודע מה הוא מקבל. דוג' – חולי סרטן מחולקים ל-2, חלק יקבלו תרופה אמיתית וחלק יקבלו "פלבסבו" – תרופת דמה/תרופה נפוצה שיודעים את השפעותיה. מטרת הניסוי – בידוד השפעות התרופה האמיתית.
- כל חולה המשתתף בניסוי קליני חותם על טופס הסכמה informed consent – אחריות החולה, מה הולך להיות בניסוי, זכויות שלו.
- החברה מתחייבת לתת את התרופה עד השלב שהתרופה יוצאת לרשויות. אסור לשלם על השתתפות בניסוי, מוצאים דרכים עקיפות – על הזמן טרחה וכו'.

נסווי בטיחות נעשים על אנשים בריאים, לבדוק שאין תופעות לוואי קשות. קב' עיקריות- אסירים, סטודנטים (סיבות כלכליות).
לכל ניסוי קליני מוגש פרוטוקול- מה בודקים? איזה קב' אנשים – הגדרת האוכלוסייה. ילדים, מבוגרים, בדיקת תרופה ללב על חולי שפעת- האם יש/אין קשר וכו'...

Phase 1 trials

שלב ראשון בניסויים, בדיקת התרופה בקב' קטנה של אנשים בודדים עד עשרות. בודק בטיחות. טווח של ריכוזי התרופה בדיקה שלא היו תופעות לוואי ואם היו- מהן. הניסוי יעשה על אנשים בריאים. הנסיונות הם קצרים. צרופה שיוצעים מראש שיש לה תופעות לוואי קשות שיכולות להזיק לא נבצע את הניסוי על קב' זו אלא על אנשים חולים (כמו כימותרפיה).

Phase 2 trials

נבדוק על קב' גדולה יותר של נבדקים (100-300).
בדיקת בטיחות וגם יעילות התרופה. נעשה על קב' של חולים.
יש דרישה מה-FDA לעשות מעקב ארוך טווח.

Phase 3 trials

התרופה ניתנת באוכל גדולות יותר בהתאם לסוג המחלה (1000-3000).
יעילות, תופעות לוואי וכו'.

השלב הבא- הכנת תיק ל-FDA, הנקרא "NDA" = new drug application, בקשה לשימוש מסחרי בתרופה. FDA יכול לאשר שימוש בתרופה למרות שיש בה הרבה תופעות לוואי. דוגמה: מחלת "גושה"- הצטברות סובסטרט שומני. מבטאים אנזים להחלפת האנזים החסר. בעיה- צורת המתן. עירוי התרופה הוא חלבון. חברה אחרת המציאה מולקולה המעכבת את הסינטיזה של הסובסטרט כך שלא יצטבר ולא יצטרכו לקחת את החלבון בעירוי.
מולק'- ניתן לקחת דרך הפה. הבעיה- לתרופה היו מס' תופעות לוואי קשות בין היתר שלשולים. היתרון של המולק' התגמד לעומת החיסרון שלה.
FDA – אישר שימוש לחולים שמסיבה כלשהי אינם יכולים לקבל את התרופה האנזימטית בצורה של עירוי. (בגלל תופעה פסיכולוגית של התעלפות כשרואים מחטים).
EMA – גוף המרכז איחוד אירופאי, רשויות בריאות.
ביפן יש החמרה יותר מ-FDA, בקשה לחזרה על ניסויים.
אחת הדרישות של FDA- מולטיסנטר- לבצע את הניסוי במס' מרכזים כדי למנוע הטיה של ניסויים.
יש לא מעט מקרים שבהם נדרש שלב 4.

Phse 4 trials

נדרש מעקב למנוע תופעות, תרופות ארוכות טווח. שלב שלא תמיד יש בהתאם לתרופה ולסיכונה.

רופא יכול לתת תרופה מסוימת לשימוש שאים לו התניה ספציפית למחלה.
דוגמה: אספירין- לשיכוך כאבים כיום ניתנת לחולי לב.

'Off label use'

דינמיקה- דברים נבדקים ומדווחים כל הזמן.
לכל אורך ציר הזמן נוצרים ניסויים נוספים בחומר עצמו – יציבות בבקבוק.
Long term studies. דרושה במקביל לניסוי קליני
דוג' לדרישה אפשרית של ה-FDA - ביצוע ניסוי נוסף בקופים במשך 4 שנים.
משך התהליך הוא 4-7 שנים.
מ-250 נסיונות פרוקליניים, סטטיסטית – אחד יעבור את כל השלבים ויאושר.