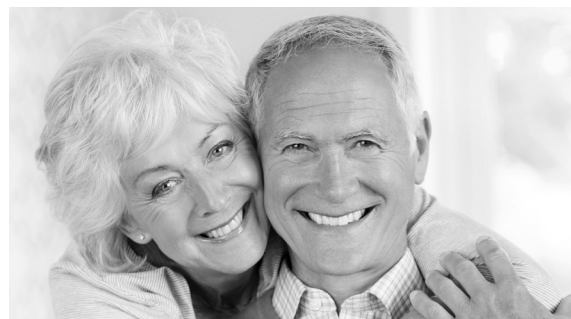


Empowering the body to fight vascular diseases



## Inbjudan till teckning av units i Annexin Pharmaceuticals AB (publ) inför planerad notering på Nasdaq First North

Observera att detta endast utgör ett kort utdrag ur prospektet och att varje beslut att investera i Annexin ska baseras på en bedömning av prospektet i sin helhet. Prospektet finns tillgängligt på [www.annexinpharma.com](http://www.annexinpharma.com). Frågor om teckning och betalning besvaras av emissionsinstitutet Aqurat Fondkommission AB.



# Bakgrund och motiv

Bolaget utvecklar den biologiska läkemedelskandidaten ANXV främst för akut behandling av patienter med hjärt- och kärlsjukdomar där det finns stora icke tillgodosedda medicinska behandlingsbehov.

## Annexin A5:s verkningsmekanismer

Annexin A5 är ett humant protein som anses vara en urgammal del av en försvarsmekanism mot olika skador i våra celler<sup>3-5</sup>. Denna försvarsförmåga räcker inte till i vissa akuta kärlsjukdomstillstånd<sup>6-8</sup> och en oförmåga att producera en tillräcklig mängd av Annexin A5 är dessutom kopplad till både kärlsjukdomar<sup>9,10</sup> och åldrande<sup>11</sup>. Annexin A5 har testats avseende säkerhet och effekter i ett stort antal sjukdomsmodeller både *in vitro* och *in vivo*<sup>12-15</sup>, varav flera studier genomfördes av ledande forskare oberoende av bolaget<sup>16-18</sup>. Eftersom Annexin A5 har en särskild förmåga att leta upp skadade celler och binda sig på dess yta används denna egenskap redan idag i patienter för radiologisk avbildning av cellskador och inflammation<sup>19,20,21</sup>.

Förutom att Annexin A5 omedelbart hittar skadade celler som en typ av missil eller "blodhund"<sup>22,23</sup> bygger det även en försvarssköld på cellernas yta<sup>24</sup>, samt återsluter det skadade cellmembranet<sup>25</sup> och minskar inflammationen<sup>13</sup>. Man kan säga att Annexin A5 visar på en tvåstegseffekt där det verkar omedelbart reparerande och långsiktigt anti-inflammatorisk på skadade celler, speciellt i våra blodkärl och i hjärtat.

## Annexins strategi

Annexins målsättning är partnerskap, utlicensiering eller försäljning efter klinisk fas I- eller fas IIa-studie. Ett fortsatt utvecklingsarbete till och med en klinisk effektstudie (fas IIa) skulle enligt styrelsen – efter nu förestående noteringsemission – kräva ytterligare kapitaltillskott om totalt cirka 50 MSEK.

Bolagets strategi är att påvisa ANXV:s effekt i patienter med sällsynta kärlsjukdomar, som till exempel central retinal venocclusion (*Central Retinal Vein Occlusion*, CRVO) eller sicklecellanemi (*Sickle Cell Disease*, SCD) på ett tids- och kostnadseffektivt sätt. CRVO är en kärlsjukdom i ögat där blodflödet i ögats ven blockeras. Detta kan

leda till akut eller progressivt tilltagande blindhet och kan drabba vem som helst. SCD är en ärftlig sjukdom där patienterna regelbundet råkar ut för smärtsamma sicklecellkriser som uppstår när sickleceller blockerar blodkärl i olika delar av kroppen.

Befintliga behandlingsalternativ för vanliga folksjukdomar som hjärtinfarkt (ACS), stroke och även perifer artärsjukdom (PAOD) lyckas inte minska dödligheten. Dessa sjukdomar kvarstår som den främsta dödsorsaken i hela världen. Efter ett decennium av uteblivna framgångar i flera stora kliniska prövningar på hjärt- och kärlsjukdomar<sup>29,30</sup> och med en ständigt växande och åldrande befolkning bedömer bolaget att läkemedelskandidater med helt nya behandlingsmekanismer, som till exempel ANXV, är intressanta för större aktörer.

Bolaget har säkerställt en optimerad *E. coli* cell-linje för storskalig tillverkning och påbörjat säkerhetsstudier. Bolaget avser att ansöka om klinisk fas I på friska frivilliga under tredje kvartalet 2017 samt planerar för kliniska effektstudier (fas IIa) på patienter med en sällsynt kärlsjukdom.

## Likvid från units (mars 2017)

Emissionslikviden efter avdrag för emissionskostnader planeras att fördelas enligt nedan:

- Produktion av protein till säkerhetsstudier, fas I- och fas IIa-studier: 35 %
- Säkerhetsstudie: 25 %
- Fas I-studie: 20 %
- Övriga kostnader såsom affärsutveckling, patent och löpande drift: 20 %

## Likvid från optionsinlösen (december 2017)

Emissionslikviden efter avdrag för emissionskostnader planeras att fördelas enligt nedan:

- Kostnader tillhörande genomförd produktion av protein till fas I- och fas IIa-studier: 15 %
- Fas I-studie: 40 %
- Övriga kostnader såsom affärsutveckling, patent och löpande drift: 45 %

## Erbjudandet i sammandrag

**Teckningstid:** 6 – 23 mars 2017.

**Teckningspost:** Minsta teckningspost är 60 units. Var och en unit består av fem (5) aktier samt två (2) teckningsoptioner av serie TO1.

**Teckningskurs:** 82,50 SEK per unit, det vill säga 16,50 SEK per aktie och teckningsoptionerna emitteras vederlagsfritt. Courtage utgår ej.

**Emissionsvolym:** Erbjudandet omfattar högst 3 300 000 aktier vilket vid full teckning inbringar cirka 54,5 MSEK. I det fall emissionen blir fulltecknad och samtliga 1 320 000 vidhängande teckningsoptioner nyttjas tillförs bolaget ytterligare cirka 21,8 MSEK vid lägsta "strike" (16,50 SEK/aktie), och cirka 30,4 MSEK vid högsta "strike" (23 SEK/aktie).

**Lägsta emissionsvolym:** Lägsta nivå för att genomföra emissionen är 49,5 MSEK.

**Antal aktier innan emission:** 2 870 244 aktier.

**Aktiens ISIN-kod:** SE0009664154.

**Värdering:** Cirka 47,4 MSEK (pre-money).

**Marknadsplats:** Första dag för handel med aktier och teckningsoptioner på First North beräknas bli den 19 april 2017.

**Garantiåtaganden:** Annexin har erhållit garantiåtaganden om 50 MSEK motsvarande cirka 92 % av den initiala emissionslikviden.

## Villkor för teckningsoptioner i sammandrag

**Teckningskurs:** Innehavare av teckningsoptioner äger rätt att, för varje teckningsoption, teckna en ny aktie till en teckningskurs som motsvarar 70 % av ett volymvägt genomsnitt av handelskursen för bolagets aktier under perioden 20 november – 1 december 2017. Teckningskursen kan dock inte understiga 16,50 SEK/aktie eller överstiga 23 SEK/aktie.

**Teckningstid:** Teckning av aktier med stöd av teckningsoptioner kan äga rum under perioden 4 – 15 december 2017.

**Teckningsoptionens ISIN-kod:** SE0009664196.

# VD-Ordet

## Läkemedelskandidat med potential att bli "First-in-Class"

Ett nytt och spännande bioteknikbolag med ett unikt koncept i utveckling siktar på att hjälpa miljontals människor i alla åldrar som lider av svåra och svårbotade hjärt- och kärlsjukdomar världen över.

Som VD är det speciellt glädjande att få hälsa Alla nya och gamla investerare – samt Alla andra intressenter – Varmt välkomna till Annexin Pharmaceuticals AB och vår planerade notering på Nasdaq First North.

Annexin Pharmaceuticals är verksam inom terapiområdet hjärt- och kärlsjukdomar – där det i dag trots framsteg fortfarande saknas effektiv medicinsk behandling för vissa patientgrupper och där det fortfarande finns en mycket stor marknadspotential.

Vår biologiska läkemedelskandidat ANXV, bygger på det kroppsegna försvarsproteinet Annexin A5. Vår kandidat är främst avsedd att akut behandla patienter med hjärt- och kärlsjukdomar där skador och inflammation i blodkärl spelar en avgörande roll. Annexin A5 uppvisar ovanliga egenskaper som till exempel sin förmåga att leta upp skadade celltyper på millisekunder. Det har lett till benämningar som "missil" och "blodhund". Annexin A5 kan bygga ett "plåster" eller fungera som "sköld" och reparerar skadan i våra blodkärl och på längre sikt är den anti-inflammatorisk. Därför kallas den även en del av cellernas "överlevnadskit" eller "safeguard".

Såvitt vi känner till finns det i dagsläget inga läkemedel som förebygger eller reparerar skador i blodkärlen på samma sätt som Annexin A5. Vi bedömer att läkemedelskandidaten ANXV har potential att bli *First-in-Class* (produkt med nya unika verkningsmekanismer som är den första i sitt slag på marknaden) för flera patientgrupper med kärlsjukdomar där det finns stora icke tillgodosedda medicinska behandlingsbehov.

Upptäckten att Annexin A5 har terapeutiska egenskaper gjordes på människa redan år 2004 av Dr. Anna Frostegård och Professor Johan Frostegård vid Karolinska Institutet. Båda är idag verksamma i bolaget.

Såvitt vi känner till finns det två konkurrenter som avser att utveckla Annexin A5 för behandling av indikationer utanför Bolagets fokusområde. Vår kunskap och våra samarbeten med andra forskningsgrupper inom området gör att vi är väl positionerade. Vi har under flera år byggt en mycket omfattande och bred patentportfölj som täcker indikationer, det vill säga behandlingar av olika typer av hjärt- och kärlsjukdomar. Vi har även investerat mycket tid och kapital för att kunna etablera en produktionsprocess av Annexin A5 och är idag såvitt vi känner till det enda bolaget i världen som har en etablerad och optimerad produktionsprocess för produktion av Annexin A5 i stor skala, vilket krävs för att gå in i säkerhetsstudier och kliniska studier med vår läkemedelskandidat ANXV. Vi har även ansökt om patent för produktionsprocessen. Att producera ett biologiskt läkemedel är inte bara tids- och kostnadskrävande utan det är också mycket svårt att finna ut hur man skall göra det i stor skala. Med



detta sammantaget är vår bedömning att Annexin Pharmaceuticals idag är världsledande på Annexin A5-fältet, både vad gäller kunskap i området och utveckling av Annexin A5 för behandling av olika hjärt- och kärlsjukdomar.

Vår läkemedelskandidat är främst avsedd att akut behandla patienter med hjärt- och kärlsjukdomar där skador och inflammation i blodkärl spelar en avgörande roll. Övertygande prekliniska data styrker vår tes och indikerar att det finns goda skäl för oss att förvänta positiva kliniska data när vi väl går in i människa senare under 2017.

Läkemedelskandidaten ANXV är avsedd att tillföras intravenöst till patienter med akuta skador i blodkärl där man kan förvänta minskad försvarsförmåga och där kroppseget Annexin A5 inte räcker till på grund av att cellerna blivit uttömda och inte hinner producera tillräcklig mängd Annexin A5 för den uppkomna skadan. Därigenom skulle man kunna förbättra kroppens egen förmåga att skydda och reparera blodkärlen och därmed minska lidande och förhoppningsvis dödlighet för flera patientgrupper med både sällsynta kärlsjukdomar och stora folksjukdomar som hjärtinfarkt.

Det finns även sällsynta – och mycket svåra – kärlsjukdomar som helt saknar fungerande behandlingsalternativ. Exempel på sällsynta kärlsjukdomar (s.k. *orphan diseases*) där Annexin A5 har visat avsevärd önskad effekt i prekliniska studier är CRVO och SCD. CRVO och SCD är kärlsjukdomar som behandlas akut på sjukhus och som vi har satt extra fokus på dessa indikationer för vidare studier i fas Ib eller fas IIa för att på det mest tids- och kostnadseffektiva sättet påvisa effektdata av behandlingsmekanismen som proteinet Annexin A5 besitter. Varken CRVO eller SCD är idag botbara utan all behandling syftar till att lindra symptomen.

Vi avser att ansöka om säriläkemedelsstatus (*Orphan Drug Designation*) för CRVO eller SCD i USA och EU under 2017. En godkänd ansökan skulle innebära kortare utvecklingstid och lägre utvecklingskostnader fram till effektdata i patienter jämfört med traditionell läkemedelsutveckling fram till marknadsgodkännande.

Vår säkerhetsstudie och fas I är planerad och designad att supportera både CRVO, SCD, ACS och PAOD, det vill säga när vi kommer fram till fas IIa har vi möjlighet att välja bland flera olika indikationer. Det ger en betydligt större handlingsfrihet för större aktörer att till exempel licensiera enskilda terapiområden, såsom ACS, området som bedöms ha den största marknadspotentialen men är också mest kapital- och tidskrävande för att genomföra kliniska studier. Denna strategi siktar framförallt på att öka möjligheten för framtida partners eller andra intressenter att kunna genomföra flera effektstudier för att utvidga godkända indikationer, s.k. *label expansion*.

Vår strategi är att riskminimera projektet så långt det går och därför bygger vår affärsmodell att på det mest tids- och kostnadseffektiva sätt påvisa effektdata i patient i fas Ib eller fas IIa på en sällsynt sjukdom, då det är regulatoriskt fördelaktigt och därefter ingå partnerskap, utlicensiering eller försäljning.

Detta sammantaget gör mig övertygad att vi inte bara är på rätt spår med vår forskning, utan att vi även har en stark position som det ledande Annexin A5-bolaget i världen, där vi någon gång i framtiden kan ha ett läkemedel på marknaden som förhoppningsvis kan hjälpa och rädda miljontals människor världen över, vilket vore helt underbart.

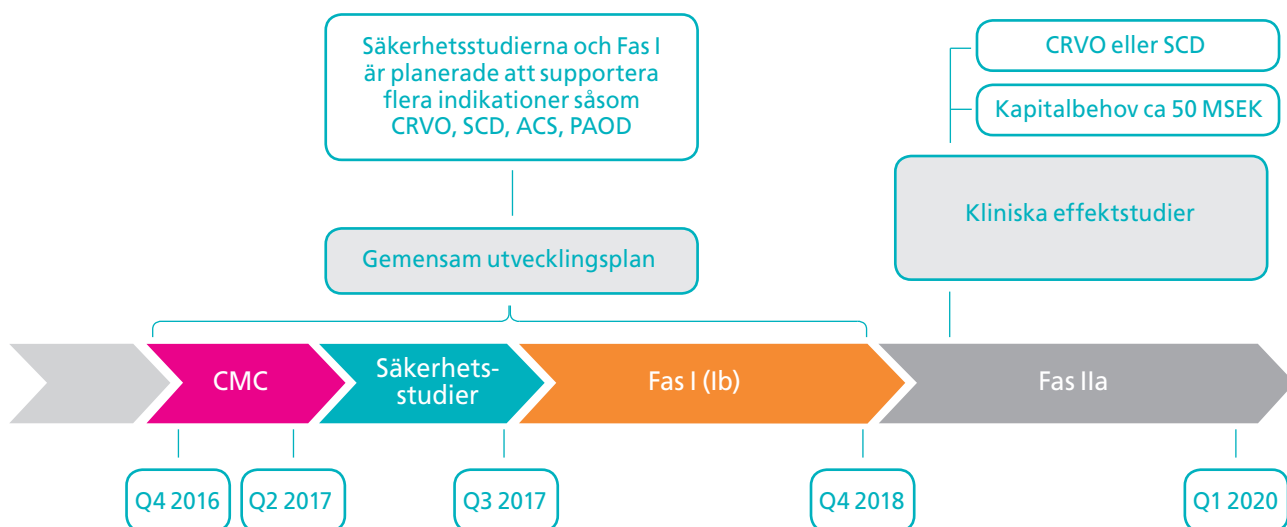
Vi har en mycket intensiv och spännande resa framför oss. Jag hoppas Ni också vill vara med.

**Annette Colin Lövgren** – VD, Annexin Pharmaceuticals AB (publ)

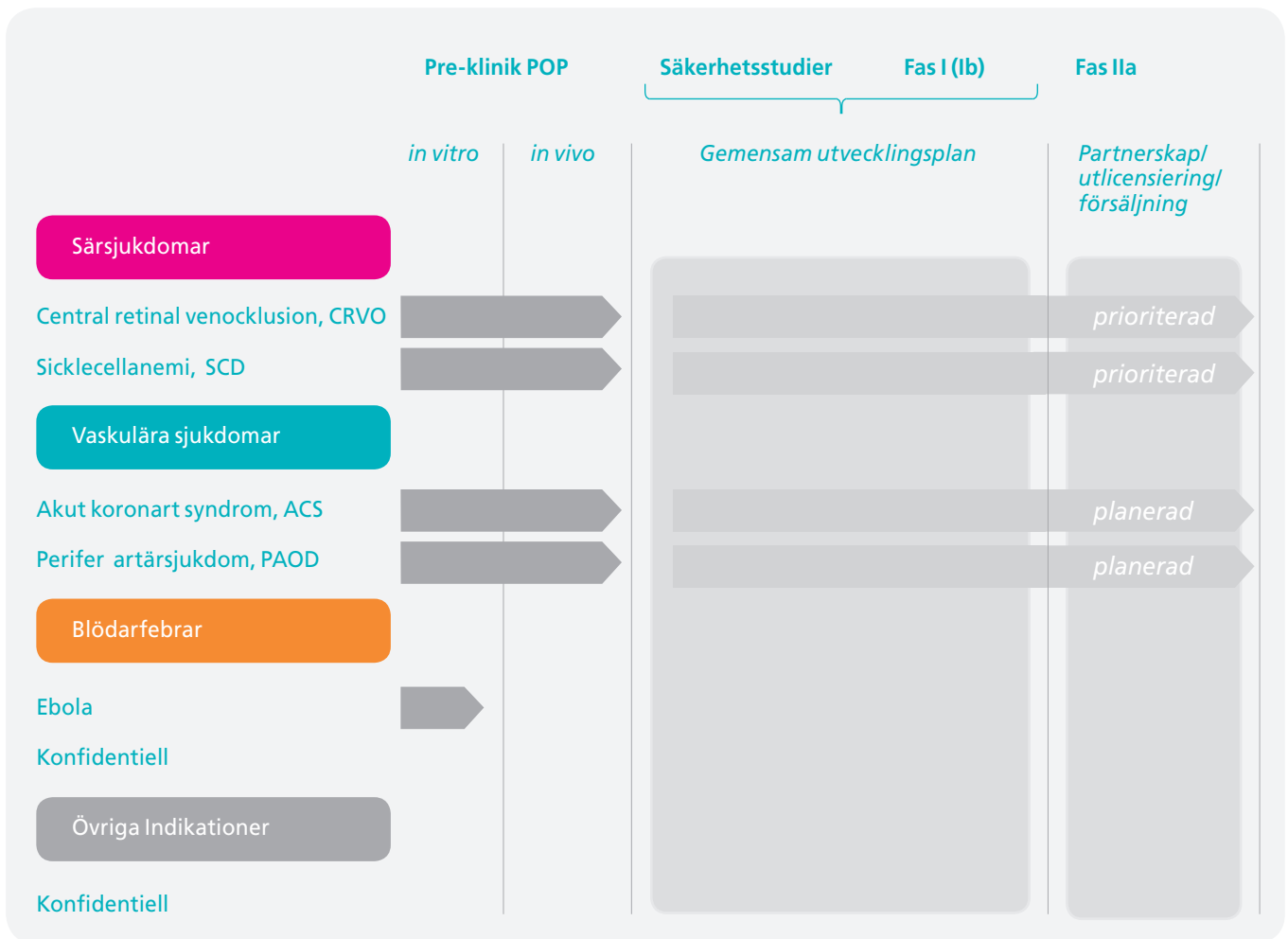
### Annexin i korthet

- Annexin A5 är ett kroppseget protein med låg förväntad säkerhetsrisk
- Annexin A5 har redan administrerats i människa på mer än 300 personer utan påvisade biverkningar
- Annexin A5 har en särskild förmåga att leta upp skadade celler och binda sig på dess yta och denna egenskap används redan idag i patienter för radiologisk avbildning av cellskador och inflammation
- Systemisk Annexin A5-behandling visar konsekvent och robust effekt i flera oberoende prekliniska modeller av olika sjukdomar (hjärt-/kärl-/sällsynta/sjuka/virus)
- I förhållande till klassisk läkemedelsutveckling, med icke kroppsegna substanser, bedöms bolagets projekt ha lägre risk, kortare utvecklingstid och lägre kostnad
- Sedan upptäckten 2004 har det investerats cirka 115 MSEK i Annexins projekt
- Unik verkningsmekanism med verkan på flera indikationer med gemensamma sjukdomsmekanismer – kärlskador och inflammation:
  - Sällsynta sjukdomar (CRVO, SCD mfl)
  - Kardiovaskulära sjukdomar
    - Akut koronart syndrom (ACS)
    - Perifer artärsjukdom (PAOD)
  - Virussjukdomar (ex Ebola)
- Bolaget bedömer att läkemedelskandidaten ANXV har potential att bli *First-in-Class* för flera patientgrupper där det finns stora icke tillgodosedda medicinska behandlingsbehov
- Annexin A5 har potentialen att bli standardbehandling för de prioriterade indikationerna CRVO och SCD (säriläkemedel)
- Potential att utvidga till andra sällsynta sjukdomar och potential på de stora marknaderna där det finns stora medicinska behov
- Gemensam safety/tox och fas I-studie för flera indikationer möjliggör "*label-expansion*" för en potentiell licenstagare
- Världens enda etablerade och optimerade cGMP-process för produktion av Annexin A5, såvitt bolaget känner till
- Produktionsprocessen är patentansökt
- Annexin A5 är en produkt med bevisad långvarig stabilitet (för ex lagring)
- Omfattande IP-portfölj
- Team med omfattande erfarenhet av Annexin A5, utveckling av biologiska läkemedel och kommersialisering

### Utvecklingsstrategi



## Prioriterade Indikationer



### Referenslista

- Gerke V, Moss SE. Annexins: from structure to function. *Physiol Rev* 2002; **82**(2): 331–71.
- Creutz CE, et al. Protection of the Membrane Permeability Barrier by Annexins. *Biochemistry* 2012; **51**(50): 9966–83.
- Draeger A, et al. Plasma membrane repair and cellular damage control: the annexin survival kit. *Biochem Pharmacol* 2011; **81**(6): 703–12.
- Sadoudi S, et al. AN IMBALANCE BETWEEN PLASMA ANNEXIN-A5 AND PHOSPHATIDYL-SERINE EXPRESSION IN ERYTHROCYTES PROMOTES VASCULAR INJURY DURING SICKLE CELL DISEASE. *Haematologica* 2016; **101**: 295–6.
- van Tits L, et al. Ratio of plasma oxidized low-density lipoprotein and annexin A5 positively relates to severity of cardiovascular disease. *Atherosclerosis Supplements* 2007; **8**(1): 85–.
- Rand JH, et al. Reduction of circulating annexin A5 Levels and resistance to annexin A5 anticoagulant activity in women with recurrent spontaneous pregnancy losses. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**(1): 182–8.
- Roldan V, et al. Prognostic value of annexin A5-1 C/T polymorphism in a long term follow-up after premature myocardial infarction. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007; **5**(4): 862–3.
- Roldan V, et al. [Annexin V levels in survivors of early myocardial infarction]. *Rev Esp Cardiol* 2002; **55**(12): 1230–4.
- Klement K, et al. Accumulation of annexin A5 at the nuclear envelope is a biomarker of cellular aging. *Mechanisms of Ageing and Development* 2012; **133**(7): 508–22.
- Ewing MM, et al. Annexin A5 prevents post-interventional accelerated atherosclerosis development in a dose-dependent fashion in mice. *Atherosclerosis* 2012; **221**(2): 333–40.
- Ewing MM, et al. Annexin A5 therapy attenuates vascular inflammation and remodeling and improves endothelial function in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; **31**(1): 95–101.
- Gu CP, et al. Recombinant Human Annexin A5 Can Repair the Disrupted Cardiomyocyte Adherens Junctions in Endotoxemia. *Shock* 2015; **44**(1): 83–9.
- Liu AQ, et al. Induction of Dendritic Cell-Mediated T-Cell Activation by Modified but Not Native Low-Density Lipoprotein in Humans and Inhibition by Annexin A5 Involvement of Heat

- Shock Proteins. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2015; **35**(1): 197–205.
- Burgmaier M, et al. AnxA5 reduces plaque inflammation of advanced atherosclerotic lesions in apoE(-/-) mice. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2014; **18**(10): 2117–24.
- Park JH, et al. Annexin A5 Increases Survival in Murine Sepsis Model by Inhibiting HMGB1-Mediated Proinflammation and Coagulation. *Molecular Medicine* 2016; **22**: 424–36.
- Arnold P, et al. Recombinant Human Annexin A5 Inhibits Proinflammatory Response and Improves Cardiac Function and Survival in Mice With Endotoxemia. *Critical Care Medicine* 2014; **42**(1): E32–E41.
- Kietselaer BL, et al. Noninvasive detection of plaque instability with use of radiolabeled annexin A5 in patients with carotid-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2004; **350**(14): 1472–3.
- Kenis H, et al. Annexin A5 Uptake in Ischemic Myocardium: Demonstration of Reversible Phosphatidylserine Externalization and Feasibility of Radionuclide Imaging. *Journal of Nuclear Medicine* 2010; **51**(2): 259–67.
- Laufer EM, et al. Annexin A5: an imaging biomarker of cardiovascular risk. *Basic Research in Cardiology* 2008; **103**(2): 95–104.
- Boersma HH, et al. Past, present, and future of annexin A5: From protein discovery to clinical applications. *Journal of Nuclear Medicine* 2005; **46**(12): 2035–50.
- Miyagi A, et al. High-speed atomic force microscopy shows that annexin V stabilizes membranes on the second timescale. *Nature Nanotechnology* 2016; **11**(9): 783–90.
- Oling F, et al. Trimers, dimers of trimers, and trimers of trimers are common building blocks of annexin A5 two-dimensional crystals. *Journal of Structural Biology* 2001; **133**(1): 55–63.
- Bouter A, et al. Annexin-A5 assembled into two-dimensional arrays promotes cell membrane repair. *Nature Communications* 2011; **2**.
- Charo IF, Taub R. Anti-inflammatory therapeutics for the treatment of atherosclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2011; **10**(5): 365–76.
- Tabas I, Glass CK. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science* 2013; **339**(6116): 166–72.



Empowering the body to fight vascular diseases



Annexin Pharmaceuticals AB (publ)  
Norr tullsgatan 6  
SE-113 29 Stockholm  
Sweden  
E-mail: [info@annexinpharma.com](mailto:info@annexinpharma.com)  
[www.annexinpharma.com](http://www.annexinpharma.com)