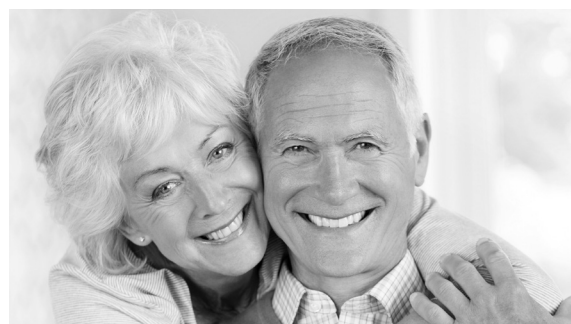




Empowering the body to fight vascular diseases



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



Viktig information

Vissa definitioner

Med "Annexin" eller "Bolaget" avses Annexin Pharmaceuticals AB (publ), organisationsnummer 556960-9539. Med "Prospektet" avses föreliggande prospekt. Med "Erbjudandet" avses erbjudandet till allmänheten i Sverige och institutionella investerare att teckna units i Annexin. Med "First North" avses Nasdaq First North.

Certified Adviser

Annexin har utsett Redeye AB till Certified Adviser för noteringen på First North.

Upprättande och registrering av Prospektet

Detta Prospekt har upprättats av Annexin i enlighet med lagen om handel med finansiella instrument (1991:980) samt Kommissionens förordning (EG) nr 809/2004 ("Prospektförordningen"). Tvist med anledning av detta Prospekt, Erbjudandet och därmed sammanhängande rättsförhållanden ska avgöras enligt svensk rätt och av svensk domstol exklusivt. Förutom vad som uttryckligen angivits i detta Prospekt har ingen finansiell information i Prospektet reviderats eller granskats av Bolagets revisor.

Prospektet har godkänts och registrerats av Finansinspektionen i enlighet med bestämmelserna i 2 kap. 25 och 26 §§ lagen (1991:980) om handel med finansiella instrument. Godkännandet och registreringen innebär inte att Finansinspektionen garanterar att sakuppgifterna i detta Prospekt är riktiga eller fullständiga. Annexin har inte vidtagit och kommer inte att vidta några åtgärder för att tillåta ett erbjudande till allmänheten i någon annan jurisdiktion än Sverige. Erbjudandet riktar sig inte till personer vars deltagande förutsätter att ytterligare prospekt upprättas eller registreras eller att någon annan åtgärd företas utöver vad som krävs enligt svensk rätt. Prospektet kommer inte att distribueras och får inte postas eller på annat sätt distribueras eller sändas till eller i något land där detta skulle förutsätta att några sådana ytterligare åtgärder företas eller där detta skulle strida mot lagar eller regleringar i det landet. De units, aktier och teckningsoptioner som omfattas av Erbjudandet har inte registrerats och kommer inte att registreras enligt United States Securities Act från 1933 i dess nuvarande lydelse, eller någon motsvarande lag i någon delstat i USA. Erbjudandet omfattar inte heller personer i Australien, Hong Kong, Japan, Kanada, Nya Zeeland, Singapore, Sydafrika eller något annat land där Erbjudandet eller distribution av Prospektet strider mot tillämpliga lagar eller regler, eller förutsätter att ytterligare prospekt upprättas, registreras eller att någon annan åtgärd företas utöver vad som krävs enligt svensk rätt.

En investering i värdepapper är förenad med vissa risker och investerare uppmanas att särskilt läsa avsnittet "Riskfaktorer". När investerare fattar ett investeringsbeslut måste de förlita sig på sin egen bedömning av Bolaget och Erbjudandet, inklusive föreliggande sakförhållanden och risker. Inför ett investeringsbeslut bör potentiella investerare anlit sina egna professionella rådgivare samt noga utvärdera och överväga investeringsbeslutet. Investerare får endast förlita sig på informationen i detta Prospekt samt eventuella tillägg till detta Prospekt. Ingen person är behörig att lämna någon annan information eller göra några andra uttalanden än de som finns i detta Prospekt. Om så ändå sker ska sådan information eller sådana uttalanden inte anses ha godkänts av Bolaget, Redeye AB eller Aqurat Fondkommission AB och ingen av dem ansvarar för sådan information eller sådana uttalanden.

Marknadsinformation och vissa framåtriktade uttalanden

Prospektet innehåller viss framåtriktad information och marknadsbedömningar som återspeglar styrelsens aktuella syn på marknaden, framtida händelser samt finansiell och operativ utveckling. Framåtriktad information är till sin natur förenad med såväl kända som okända risker och osäkerhetsfaktorer eftersom den är avhängig framtida händelser och omständigheter. Dessa uttalanden är väl genomarbetade, men läsaren uppmärksammas på att dessa, såsom alla bedömningar av framtiden, är förenade med osäkerhet. Styrelsen försäkrar att information från referenser och källhänvisningar i Prospektet har återgivits korrekt och att – såvitt styrelsen känner till och kan försäkra genom jämförelse med annan information som offentliggjorts av berörd part – inga uppgifter har utelämnats på ett sätt som skulle göra den återgivna informationen felaktig eller missvisande.

First North

First North är en alternativ marknadsplats som drivs av de olika börserna som ingår i Nasdaq Stockholm. Bolag på First North regleras av ett mindre omfattande regelverk som är anpassat för mindre bolag och regleras därför inte av de juridiska krav som ställs för handel på en reglerad marknad. En placering i ett bolag som handlas på First North är mer riskfylld än en placering i ett bolag som handlas på en reglerad marknad. Alla bolag vars aktier är upptagna till handel på First North har en Certified Adviser som övervakar att reglerna efterlevs. Nasdaq Stockholm handlägger ansökningar om upptagande till handel på First North.

Styrelsen avser i dagsläget inte verka för att Bolaget ska ansluta sig till någon annan marknadsplats. Information och kursutveckling avseende aktien kommer att finnas tillgängligt på First Norths hemsida (www.nasdaqomxnordic.com/firstnorth), där även information om teckningsoptionernas kursutveckling kommer att finnas tillgänglig.

Finansiell och legal rådgivare samt emissionsinstitut

Redeye AB är finansiell rådgivare och Advokatfirman Lindahl KB är legal rådgivare till Bolaget och har biträtt Bolaget i upprättandet av detta Prospekt. Då all information i Prospektet härrör från Annexin friskriver sig Redeye AB och Advokatfirman Lindahl KB från allt ansvar i förhållande till befintliga eller blivande aktieägare i Bolaget och avseende andra direkta eller indirekta ekonomiska konsekvenser till följd av investerings- eller andra beslut som helt eller delvis grundas på uppgifterna i detta Prospekt. Aqurat Fondkommission AB agerar emissionsinstitut i samband med Erbjudandet.

Offentliggörande

Prospektet finns tillgängligt på Bolagets hemsida (www.annexinpharma.com). Prospektet kan också nås på Finansinspektionens hemsida (www.fi.se), Redeyes hemsida (www.redeye.se) samt Aqurat Fondkommission AB:s hemsida (www.aqurat.se).

Innehållsförteckning

4	Sammanfattning
13	Risikfaktorer
19	Inbjudan till teckning av units i Annexin
20	Bakgrund och motiv
22	VD kommenterar
24	Villkor och anvisningar
27	Verksamhetsbeskrivning
43	Marknad och omvärld
47	Utvald finansiell information
51	Kommentarer till den finansiella informationen
53	Kapitalstruktur
54	Styrelse, ledande befattningshavare och revisor
56	Ägarförhållanden
57	Beskrivning av aktiekapitalet
59	Legal information och övriga upplysningar
62	Bolagsstyrning
64	Bolagsordning
65	Skattefrågor i Sverige
67	Villkor för teckningsoptioner av serie TO1
74	Ordlista
77	Referenser
79	Adresser

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 teckningskurs (16,50 SEK/aktie), och cirka 30,4 MSEK vid högsta teckningskurs (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.

Finansiell kalender

Delårsrapport januari – mars 2017:	15 maj 2017
Halvårsrapport januari – juni 2017:	16 augusti 2017
Delårsrapport januari – september 2017:	31 oktober 2017
Bokslutskommuniké för 2017:	31 januari 2018

Sammanfattning

Prospektsammanfattningar består av informationskrav uppställda i punkter numrerade i avsnitten A–E (A.1–E.7). Denna sammanfattning innehåller alla de punkter som krävs i en sammanfattning för aktuell typ av värdepapper och emittent. Eftersom vissa punkter inte är tillämpliga för alla typer av prospekt kan det dock finnas luckor i punkternas numrering. Även om det krävs att en punkt inkluderas i sammanfattningen för aktuella värdepapper och emittent är det möjligt att ingen relevant information kan ges rörande punkten. Informationen har då ersatts med en kort beskrivning av punkten tillsammans med angivelsen "ej tillämplig".

Avsnitt A – Introduktion och varningar

A.1 Introduktion och varningar	Denna sammanfattning bör betraktas som en introduktion till Prospektet. Varje beslut om att investera i de värdepapper som erbjuds ska baseras på en bedömning av Prospektet i sin helhet från investerarens sida. Om yrkande avseende uppgifterna i Prospektet anförts vid domstol kan den investerare som är kârändande i enlighet med medlemsstaternas nationella lagstiftning bli tvungen att svara för kostnaderna vid översättning av Prospektet innan de rättsliga förfarandena inleds. Civilrättsligt ansvar kan åläggas de personer som lagt fram sammanfattningen, inklusive översättningar därav, men endast om sammanfattningen är vilseledande, felaktig eller oförenlig med de andra delarna av Prospektet eller om den inte, tillsammans med andra delar av Prospektet, ger nyckelinformation för att hjälpa investerare i överbägandet att investera i de värdepapper som erbjuds.
A.2 Samtycke till finansiella mellanhänder	Ej tillämplig. Inga finansiella mellanhänder nyttjas för efterföljande återförsäljning eller slutlig placering av värdepapper.

Avsnitt B – Emittent

B.1 Firma	Annexin Pharmaceuticals AB (publ), (556960-9539), är ett publikt aktiebolag. Aktiens handelsbeteckning är ANNX och teckningsoptionens är ANNXT01.
B.2 Säte och bolagsform	Bolagets registrerade firma är Annexin Pharmaceuticals AB (publ). Bolagets organisationsnummer är 556960-9539 och Bolaget har sitt säte i Stockholms län. Bolaget bildades i Sverige 2014, enligt svensk rätt och bedriver verksamhet enligt svensk rätt. Bolaget är ett publikt aktiebolag och Bolagets associationsform regleras av aktiebolagslagen (2005:551).
B.3 Verksamhet	Annexin är ett bioteknikföretag som utvecklar den biologiska läkemedelskandidaten ANXV, som är ett rekombinant humant Annexin A5 – ett kroppseget protein för behandling av akuta hjärt- och kärlsjukdomar där det finns stora icke tillgodosedda medicinska behandlingsbehov. Våra blodkärl utsätts genom hela livet för skador, orsakade av till exempel härsknade fetter, stress och mikroorganismer, vilka kan leda till olika typer av hjärt- och kärlsjukdomar. Kroppen har en naturlig förmåga att delvis skydda sig från och reparera skador i blodkärlen genom det kroppsegna proteinet Annexin A5. Denna förmåga räcker inte till vid vissa kärlsjukdomar som oftast är åldersrelaterade. Genom att tillföra ANXV intravenöst ser Bolaget stora möjligheter att kunna återställa och förstärka kroppens egna förmåga att skydda och reparera blodkärlen och därmed förhoppningsvis minska lidande och dödlighet för stora patientgrupper. Annexin har en omfattande patentportfölj avseende behandling av sjukdomar som uppstår på grund av skador och inflammation i blodkärlen. Patentportfölj innehåller skydd för användning av Annexin A5 i ett flertal olika indikationer med både sällsynta sjukdomar – det vill säga <i>orphan diseases</i> – och stora folksjukdomar. Bolaget har även ansökt om patent på produktionsprocessen. Bolaget har säkerställt en optimerad <i>E. coli</i> 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.

B.4a Beskrivning av betydande trender i branschen

Annexin bedömer att det finns ett stort behov av och efterfrågan på innovativa läkemedel inom hjärt- och kärlsjukdomar och att efterfrågan kommer att växa i framtiden.

De senaste trenderna i läkemedelsbranschen är att *Big* och *Mid Pharma* tar allt färre risker, de har dramatiskt minskat egen forskning och utveckling och istället ökar de inlicensiering av läkemedelskandidater i tidiga utvecklingsstadier eller ingår partnerskap med mindre bioteknik- och läkemedelsbolag. Detta sker innan man når de mest kostsamma kliniska studierna för att minimera och fördela riskerna mellan parterna. Strukturen på affärer innehåller ofta en milstolpebaserad utbetalningsmodell och royalty på försäljningen.

Efter en tid av mindre affärsaktiviteter har, enligt The Wall Street Journals rapport, de större läkemedelsbolagen börjat investera igen och fusions- och förvävsaktiviteten har återvänt¹. De 10 största amerikanska bioteknik- och pharmabolagen hade mer än 150 miljarder USD (cirka 1,4 biljoner SEK) i kontanter och värdepapper per den 30 juni 2016. Dessa faktorer, tillsammans med låga räntor, minskar alternativkostnaden för att spendera stort på lovande läkemedelsutvecklingsprogram i tidiga faser med potential att bli storsäljande läkemedel. Så länge finansieringen är lättillgänglig förväntas efterfrågan på innovativa läkemedelsutvecklingsprogram och buden på mindre biotechbolag inte avta.

En analys bekräftar att de mest attraktiva bolagen för förvärv är de som utvecklar produkter inom kronisk inflammation, onkologi och just hjärt- och kärlsjukdomar².

B.5 Bolagsstruktur

Ej tillämplig. Annexin tillhör inte någon koncern.

B.6 Ägarstruktur

Det finns ett aktieslag. Varje aktie medför lika rätt till andel i Bolagets tillgångar och resultat samt berättigar till en röst på bolagsstämman.

Lägsta gränsen för anmälningspliktiga innehav uppgår till fem procent av samtliga aktier eller röstetalet av för samtliga aktier, så kallad flaggning. Nedan visas en aktieägartabell, där det tydligt framgår ägare med 3 % och däröver per den 28 februari 2017.

Aktieägare	Antal aktier	Andel aktier och röster, %
Mikael Lönn	630 000	22,0
Frostskog AB	342 324	11,9
Skogsmöllan AB	216 621	7,6
Dividend Sweden AB	144 000	5,0
Medirista AB	126 000	4,4
Magnus Claeson	108 000	3,8
Colinex Capital AB	90 000	3,1
Aduno AB	90 000	3,1
Övriga	1 123 299	39,1
Totalt antal aktier och andelar	2 870 244	100%

Frostskog AB samt Medirista AB ägs till 50 % av styrelseledamot Johan Frostegård samt 50 % av CSO/CMO Anna Frostegård. VD Annette Colin Lövgren äger 100 % av röster och kapital i Colinex Capital AB.

B.7 Utvald finansiell information

Nedan redovisas den historiska finansiella utvecklingen för Annexin Pharmaceuticals AB (publ) för räkenskapsåren 2015 och 2016. Informationen är hämtad från Annexins reviderade årsredovisningar vilka har införlivats i detta Prospekt genom hänvisning.

Annexin tillämpar Årsredovisningslagen och Bokföringsnämndens allmänna råd BFAR 2012:1 (K3). Resultatpåverkande rättningar i enlighet med BFAR 2012:1 har i årsredovisningen för 2016 gjorts för 2015 för att få en rättvisande bild av Bolaget och jämförelsetalen för det årets resultat, balans och kassaflöde. Rättade uppgifter för 2015 är således reviderade. Det har även gjorts rättningar av 2014 års siffror enligt samma regelverk vilket påverkat ingående balanser för 2015.

Resultaträkning i sammandrag

(TSEK)	2016 jan-dec	2015 jan-dec
Övriga rörelseintäkter	900	542
Totala intäkter	900	542
Övriga externa kostnader	-8 804	-4 090
Personalkostnader	-1 773	-1 429
Avskrivningar	-75	-30
Övriga rörelsekostnader	-31	-19
Totala rörelsekostnader	-10 683	-5 568
Rörelseresultat	-9 783	-5 025
Övriga ränteintäkter och liknande intäkter	0	0
Räntekostnader och liknande kostnader	-47	-3
Skatt	-	-
Årets resultat	-9 830	-5 029

B.7 Utvald finansiell information, forts.

Balansräkning i sammandrag

(TSEK)	2016	2015
Anläggningstillgångar		
Immateriella anläggningstillgångar	1 377	1 452
Omsättningstillgångar		
Varulager	6 247	852
Kortfristiga fordringar		
Övriga fordringar	1 236	52
Förutbetalda kostnader och upplupna intäkter	149	9
Summa kortfristiga fordringar	1 385	61
Kassa/Bank	14 450	781
Summa tillgångar	23 460	3 147
Eget kapital		
Aktiekapital	2 870	61
Överkursfond	29 818	7 086
Balanserad vinst eller förlust	-7 284	-2 255
Årets resultat	-9 830	-5 029
Totalt eget kapital	15 575	-136
Långfristiga skulder		
Långfristiga räntebärande skulder	729	1 000
Övriga långfristiga skulder	-	1 400
Totala långfristiga skulder	729	2 400
Kortfristiga skulder		
Leverantörsreskontra	4 139	781
Kortfristig räntebärande skuld	250	-
Övriga kortfristiga skulder	57	1
Upplupna kostnader	2 710	102
Totala kortfristiga skulder	7 157	883
Summa eget kapital och skulder	23 460	3 147

B.7 Utvald finansiell information, forts.

Kassaflödesanalys i sammandrag

(TSEK)	2016 jan–dec	2015* jan–dec
DEN LÖPANDE VERKSAMHETEN		
Rörelseresultat före finansiella poster	–9 783	–5 025
Avskrivningar och ej kassamässig poster	575	30
	–9 208	–4 995
Erlagd ränta	–47	–3
	–9 254	–4 998
Ökning/minskning varulager	–5 395	–752
Ökning/minskning övriga kortfristiga fordringar	–1 323	137
Ökning/minskning leverantörsskulder	3 358	552
Ökning/minskning övriga kortfristiga rörelseskulder	2 665	49
Kassaflöde från den löpande verksamheten	–9 949	–5 012
INVESTERINGSVERKSAMHETEN		
Investeringar i immateriella anläggningstillgångar	-	–207
Kassaflöde från investeringsverksamheten	-	–207
FINANSIERINGSVERKSAMHETEN		
Nyemission	27 031	3 166
Upptagna lån	-	1 000
Amortering av skuld	–21	-
Emissionsomkostnader	–3 391	-
Kassaflöde från finansieringsverksamheten	23 619	4 166
Årets kassaflöde	13 670	–1 053
Likvida medel vid årets början	781	1 834
Likvida medel vid årets slut	14 451	781

Bolaget har redovisat övriga rörelseintäkter om 900 TSEK (542) en ökning om 66 %, varav 700 TSEK (525) avser bidrag från Vinnova för forskningsstudier inom terapiområdet blodårfebrar. Under 2016 har Bolaget ökat intensiteten i utvecklingsprojekten och övriga externa kostnader har ökat till 8 804 TSEK (4 090), främst hänförligt till konsultkostnader för främst konsulter, kostnader för inhyrd VD samt produktionsstart. Personalkostnaderna uppgick till 1 773 TSEK (1 429).

Annexins balansomslutning uppgick per 2016-12-31 till 23 460 TSEK (3 147) varav kassa/bank uppgick till 14 450 TSEK (781), immateriella anläggningstillgångar i form av patent uppgick till 1 377 TSEK (1 452), lager i form av bland annat *master cell bank* uppgick till 6 248 TSEK (852) och kortfristiga fordringar och förutbetalda kostnader uppgick till 1 385 TSEK (61).

Totalt eget kapital uppgick till 15 575 TSEK (–136), varav 2 870 TSEK (61) var bundet. Soliditeten uppgick till cirka 66 % (neg). Långfristiga skulder uppgick till 729 TSEK (2 400) hänförliga till lån från Almi, där minskningen är hänförlig till en konvertering av Bolagets skuld till Frosts-kog AB och Medirista AB mot aktier i Annexin genom så kallad kvittningsemission om 1 400 TSEK, samt amortering av Almilånet som löper på 60 månader där första året var amorteringsfritt. Kortfristiga skulder uppgick till 7 157 TSEK (883) varav 250 TSEK (0) var del av det räntebärande lån Bolaget erhölet från Almi.

B.7 Utvald finansiell information, forts.	Verksamheten har sedan starten finansierats via nyemissioner, bidrag och tillskott från aktieägarna. Bolaget har hittills visat ett negativt kassaflöde beroende på omkostnader för personal, underleverantörer och konsulter relaterat till primära studier och produktion av ANXV samt kostnader för patenten. Kassaflödet från löpande verksamheten under 2016 uppgick till –9 950 TSEK (–5 012), kassaflödet från investeringsverksamheten uppgick till 0 (–207) och kassaflödet från finansieringsverksamheten uppgick till 23 619 TSEK (4 166) hänförlig till tre emissioner om totalt 27 031 TSEK justerat för emissionskostnader. Det har inte förekommit några väsentliga förändringar avseende Annexins finansiella ställning eller ställning på marknaden sedan 2016-12-31. Bolaget har rättat fel i 2014 års och 2015 års siffror för att ge en rättvisande bild av Bolaget. Rättelserna är gjorda enligt BFNAR 2012:1.
B.8 Proformaredovisning	Ej tillämplig då Bolaget inte genomfört några förvärv eller avyttringar som fordrar proformaräkenskaper.
B.9 Resultatprognos	Ej tillämplig. Bolaget tillämpar inte resultatprognoser.
B.10 Revisionsanmärkning	I årsredovisningen för 2016 finns följande text under rubriken "Upplysning av särskild betydelse": <i>Utan att det påverkar våra uttalanden ovan vill vi fästa uppmärksamhet på förvaltningsberättelsen och rubriken om finansiering och kapitalbehov. Av denna framgår att bolaget är i behov av ytterligare likviditet för att hantera bolagets lång- och kortfristiga finansiering. För att hantera likviditetsbehovet till bolagets fortsatta drift planerar bolaget att genomföra en större nyemission. Ifall denna emission ej kommer kunna genomföras enligt plan bedömer styrelsen att bolaget har goda möjligheter till alternativa finansieringsalternativ. För att säkerställa bolagets fortsatta drift är det av stor betydelse att finansieringen av verksamheten kommer kunna genomföras enligt något av dessa alternativ.</i>
B.11 Rörelsekapital	Styrelsen bedömer att Bolagets befintliga rörelsekapital inte är tillräckligt för att tillgodose de aktuella behoven under den kommande tolv månadersperioden. Likviditetsunderskottet i verksamheten för denna period uppgår till cirka 40 MSEK. Bolagets befintliga rörelsekapital räcker till april 2017. Mot bakgrund av detta har Annexin beslutat att genomföra den förestående emissionen om cirka 54,5 MSEK. Styrelsen beräknar att Bolaget i det fall den förestående emissionen blir fulltecknad kommer att ha kapital för att bedriva verksamheten fram till april 2018, och därefter vid fullt nyttjande av teckningsoptioner till och med fjärde kvartalet 2018. Annexin har, via skriftliga avtal, erhållit garantiåtaganden om 50 MSEK, motsvarande cirka 92 % av den initiala emissionsvolymen. Dessa åtaganden har dock inte säkerställts via förhandstransaktion, bankgaranti eller liknande. Om emissionen inte fulltecknas och i det fall en eller flera garantier inte skulle uppfylla sina åtaganden kommer Bolaget att undersöka alternativa finansieringsmöjligheter såsom ytterligare kapitalanskaffning, bidrag eller finansiering tillsammans med samarbetspartners alternativt driva verksamheten i lägre takt än beräknat, till dess att ytterligare kapital kan anskaffas. Om emissionen inte fulltecknas och i det fall samtliga alternativa finansieringsmöjligheter misslyckas finns en risk att Bolaget i väsentlig grad måste revidera utvecklingsplanerna, vilket kommer att försena projekten. I förlängningen finns risk att, i det fall alla finansieringsmöjligheter misslyckas, att Bolaget försätts i konkurs.

Avsnitt C – Värdepapper

C.1 Slag av värdepapper	Aktiens ISIN-kod är SE0009664154. Teckningsoptionens ISIN-kod är SE0009664196.
C.2 Valuta	Värdepapperna är utgivna i svenska kronor.
C.3 Aktier som är emitterade och inbetalda	Vid tidpunkten för Prospektets datering uppgick antal aktier till 2 870 244 stycken, med kvotvärde 1 SEK. Samtliga aktier är emitterade och fullt inbetalda.
C.4 Rättigheter	Varje aktie berättigar till en röst på Bolagsstämman. Bolagets samtliga aktier berättigar till utdelning. Rätt till utdelning tillfaller placerare på den av stämman fastställda avstämningsdagen för vinstutdelning är registrerade som aktieägare i den av Euroclear Sweden AB förda aktieboken. Beslut om vinstutdelning fattas av bolagsstämman och utbetalas genom Euroclear Sweden AB. Alla aktier medför lika rätt till vinstutdelning samt till eventuellt överskott vid likvidation. Vid bolagsstämma ger varje aktie i Bolaget en röst och varje röstberättigad får rösta för sitt fulla antal aktier utan begränsning. Alla aktier ger aktieägare samma företrädesrätt vid emission av teckningsoptioner och konvertibler till det antal aktier som de äger.

C.5 Eventuella inskränkningar	Ej tillämplig. Det föreligger inga inskränkningar att fritt överlåta aktier i Bolaget.
C.6 Marknadsplats	Ej tillämplig. Styrelsen i Annexin har ansökt om notering av aktierna och teckningsoptionerna på First North. Första handelsdag är beräknad till den 19 april 2017.
C.7 Utdelningspolitik	Annexin har hittills inte lämnat någon aktieutdelning. Någon aktieutdelning är inte heller planerad för de kommande åren utan blir först aktuell då Bolagets resultat och finansiella ställning så medger.

Avsnitt D – Huvudsakliga risker

D.1 Bolags-/Branschrelaterade risker	Nedan sammanfattas Annexins i dagsläget mest väsentliga bolags- och branschrelaterade risker. Prekliniska och kliniska studier: Om Bolaget eller dess samarbetspartners inte, via prekliniska och kliniska studier, i tillräcklig utsträckning kan påvisa att ett läkemedel är säkert och effektivt kan detta komma att föranleda uteblivna godkännanden från myndigheter och därmed utebliven kommersialisering samt reducerat eller uteblivet kassaflöde, vilket i sin tur kan påverka Bolagets verksamhet, resultat och finansiella ställning negativt. Framtida finansieringsbehov: Annexin kommer även i framtiden vara beroende av att kunna finansiera sina projekt. Om ytterligare externt kapital skulle komma att behöva anskaffas genom nyemission riskerar befintliga aktieägares innehav att bli utspädd. Det finns en risk att nytt kapital inte kan anskaffas när behov uppstår, att det inte kan anskaffas på för Bolaget fördelaktiga villkor eller att sådant anskaffat kapital inte skulle vara tillräckligt för att finansiera verksamheten enligt Bolagets utsatta plan, vilket kan medföra negativa effekter på Bolagets utveckling och investeringsmöjligheter. Patent: Annexins konkurrenskraft är i betydande omfattning beroende av att Annexins läkemedelskandidat har ett fullgott patentskydd. Det finns en risk för att Bolagets nuvarande eller framtida patentansökningar inte leder till patent, eller att godkända patent inte erbjuder tillräckligt omfattande skydd för Annexins läkemedelskandidat. Det finns också en risk för att patent inte kommer att medföra en konkurrensfördel och att konkurrenter kommer att kunna kringgå patent. Samarbeten: Annexin är och kan även i framtiden komma att vara beroende av samarbeten i samband med utvecklingen av läkemedelskandidaten, kliniska studier samt utlicensiering, tillverkning och försäljning av läkemedelskandidaten. Uteblivna samarbetsavtal eller partners som inte uppfyller Bolagets kvalitetskrav, kan komma att medföra minskade eller uteblivna intäkter för Annexin. Regulatoriska risker: Läkemedel är omgärdat av omfattande regleringar, bland annat avseende tillverkning, studier och rätt att marknadsföra produkter på respektive marknader. Dessa regleringar förändras dessutom från tid till annan. Det finns en risk att Annexin eller dess samarbetspartners inte kan uppfylla de villkor som myndigheter ställer eller kan komma att ställa för produktion, studier eller rätten att sälja och marknadsföra produkter. Nyckelpersoner och rekrytering: Annexins nyckelpersoner och konsulter har stor kompetens och lång erfarenhet inom Bolagets verksamhetsområde. Annexin är beroende av ett antal nyckelpersoner och en förlust av en eller flera av dessa personer kan medföra negativa konsekvenser för Bolagets verksamhet och resultat. Konkurrenter: Om en konkurrent lyckas lansera ett effektivt läkemedel för behandling av kärlskador kan detta komma att medföra risker i form av försämrade intäktsmöjligheter för Annexin. Ökad konkurrens kan innebära negativa försäljnings- och resultateffekter för Annexin i framtiden.
---	---

D.3 Aktierelaterade risker	Nedan sammanfattas Annexins i dagsläget mest väsentliga aktierelaterade risker. Marknadsintroduktion: Det är inte möjligt att förutse i vilken utsträckning investerarnas intresse i Annexin leder till en aktiv handel i Bolagets aktie eller hur handeln med aktien kommer att fungera framgent. Om en aktiv och likvid handel inte utvecklas, eller inte är varaktig, kan det innebära svårigheter för aktieägarna i Bolaget att avyttra aktier, snabbt eller överhuvudtaget. Därutöver kan marknadskursen efter Erbjudandets genomförande komma att skilja sig avsevärt från aktiekursen i Erbjudandet. En investering i värdepapper är alltid förenat med risker och risktagande. En investering i aktier kan komma att sjunka i värde och således finns det en risk att en investerare inte kommer att få tillbaka det investerade beloppet. Framtida utdelning: Annexin har hittills inte lämnat någon utdelning och eventuella överskott planeras att återinvesteras i Bolagets utveckling. Så länge inga utdelningar lämnas kommer en investerares avkastning enbart vara beroende av aktiekursens utveckling. Aktieägare med betydande inflytande: Aktieägare med större innehav har möjlighet att utöva ett väsentligt inflytande över Bolaget. En ägarkoncentration kan vara till nackdel för aktieägare som har andra intressen än huvudägare. Även andra ägare kan komma att inneha eller senare uppnå innehav av sådan storlek att det kan ha betydelse för inflytandet över Annexin.
-----------------------------------	---

Avsnitt E – Erbjudande

E.1 Emissionsintäkt och emissionskostnader	Fulltecknad emission tillför Annexin initialt cirka 54,5 MSEK före avdrag för emissions- och garantikostnader vilka totalt beräknas uppgå till cirka 10,5 MSEK, varav garantikostnader utgör cirka 4 MSEK. I det fall emissionen blir fulltecknad och samtliga 1 320 000 vidhängande teckningsoptioner nyttjas tillförs Bolaget ytterligare cirka 21,8 MSEK vid lägsta teckningskurs (16,50 SEK/aktie), och cirka 30,4 MSEK vid högsta teckningskurs (23 SEK/aktie) före avdrag för emissionskostnader, vilka beräknas uppgå till 0,65 – 0,95 MSEK. Under förutsättning att emissionen blir fulltecknad och samtliga teckningsoptioner nyttjas till högsta teckningskurs beräknas de totala emissionskostnaderna uppgå till cirka 11,5 MSEK.
E.2a Motiv och användning av emissionslikvid	Styrelsen bedömer att Bolagets befintliga rörelsekapital inte är tillräckligt för att tillgodose de aktuella behoven under den kommande tolv månadersperioden. Mot bakgrund av detta har Annexin beslutat att genomföra den förestående emissionen om cirka 54,5 MSEK samt upp till ytterligare cirka 30,4 MSEK genom teckningsoptioner. Likvid från units (mars 2017) Emissionslikviden (cirka 44 MSEK – efter avdrag för emissionskostnader och premieersättning för garantiåtagande om totalt cirka 10,5) planeras att fördelas enligt nedan: • Produktion av protein till säkerhetsstudier, fas I- och fas IIa-studier: 35 % • Säkerhetsstudier: 25 % • Fas I-studie: 20 % • Övriga kostnader såsom affärsutveckling, patent och löpande drift: 20 % Likvid från optionsinlösen (december 2017) Emissionslikviden (cirka 21,1 – 29,4 MSEK – efter avdrag för emissionskostnader om cirka 0,65 – 0,95 MSEK) 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 % Om emissionen inte fulltecknas och i det fall en eller flera garantier inte skulle uppfylla sina åtaganden kommer Bolaget att undersöka alternativa finansieringsmöjligheter såsom ytterligare kapitalanskaffning, bidrag eller finansiering tillsammans med samarbetspartners alternativt driva verksamheten i lägre takt än beräknat, till dess att ytterligare kapital kan anskaffas.

E.3 Erbjudandets villkor	Erbjudandet omfattar högst 3 300 000 aktier (lägst 3 000 000) och högst 1 320 000 teckningsoptioner (lägst 1 200 000) av serie TO1. Lägsta nivå för emissionens genomförande är 49,5 MSEK. Teckning sker i form av units. En unit består av fem (5) aktier samt två (2) teckningsoptioner av serie TO1. Teckningskursen är 82,50 SEK per unit, det vill säga 16,50 SEK per aktie och teckningsoptionen emitteras vederlagsfritt. Courtage utgår ej. Teckning av units ska ske under perioden från och med den 6 – 23 mars 2017. Minsta teckningspost är 60 units. 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. Teckning av aktier med stöd av teckningsoptioner kan äga rum under perioden 4 – 15 december 2017. Annexin har erhållit garantiåtaganden om 50 MSEK, motsvarande cirka 92 % av den initiala emissionsvolymen.
E.4 Intressen i Bolaget	Vissa av Annexins styrelseledamöter och ledande befattningshavare äger aktier (såväl direkt som indirekt) i Bolaget och har även lämnat garantiåtagande i emissionen. Det föreligger härutöver inte någon intressekonflikt inom förvaltnings-, lednings- och kontrollorgan eller hos andra personer i ledande befattningar i Annexin och det finns inte heller några andra fysiska eller juridiska personer med koppling till Erbjudandet som har ekonomiska eller andra relevanta intressen i Bolaget. Ett antal parter har utställt garantiåtaganden för vilka en ersättning om 8 % på garanterat belopp utgår. Redeye AB är finansiell rådgivare och Advokatfirman Lindahl KB är legal rådgivare till Bolaget och har biträtt Bolaget i upprättandet av detta Prospekt. Aqurat Fondkommission AB agerar emissionsinstitut med anledning av Erbjudandet. Redeye AB, Aqurat Fondkommission AB och Advokatfirman Lindahl KB erhåller en på förhand avtalad ersättning för utförda tjänster i samband med Erbjudandet. Redeye AB äger inga aktier i Bolaget, men ett fåtal anställda på Redeye AB äger ett begränsat antal aktier i Annexin. Personal på Redeye AB har även utställt garantiåtaganden för emissionen. Deras andel av garantiåtagandet understiger 2 % av det totala beloppet som är garanterat. Vidare är största ägare i Annexin, Mikael Lönn, även delägare i Redeye AB. För det fall intressekonflikter kommer att inträffa under utförandet av emissionen kommer Redeye omedelbart informera Bolaget. Därutöver har förutnämnda inga ekonomiska eller andra intressen i emissionen. Det bedöms inte föreligga några intressekonflikter mellan parterna som i enlighet med ovanstående har ekonomiska eller andra intressen i Erbjudandet.
E.5 Säljare av värdepapper och lock-up	Avtalad lock-up avser de personer i styrelse och ledning samt större ägare (enligt nedan) med innehav av aktier vid tidpunkten för noteringen samt eventuella aktier och teckningsoptioner som tecknas i samband med förestående emission. Lock-up omfattar 90 % av respektive persons/bolags innehav i Annexin under en period om 12 månader räknat från första handelsdag på First North. • Mikael Lönn • Frostskog AB (styrelseledamot Johan Frostegård och CMO/CSO Anna Frostegård) • Medirista AB (styrelseledamot Johan Frostegård och CMO/CSO Anna Frostegård) • Colinex Capital AB (VD Annette Colin Lövgren) • Ulf Björklund (styrelseledamot) • Gunilla Carlsson (styrelseledamot) • Carin Jakobson (CFO) Utan hinder av ovanstående får dock: – aktier avyttras enligt villkoren i ett offentligt erbjudande om köp av aktier samt – avyttring ske av tilldelade emissionsrätter och inlösenrätter. Om det finns synnerliga skäl, får Redeye medge ytterligare undantag. Inga fysiska eller juridiska personer erbjuder att sälja värdepapper i Erbjudandet.
E.6 Utspädning	Initial utspädning vid fulltecknad emission Vid fulltecknad emission ökar antalet aktier med 3 300 000 stycken, vilket motsvarar en initial utspädning om cirka 53,5 % (beräknat som nyemitterade aktier dividerat med det totala antalet aktier i Bolaget efter emissionen). Ytterligare utspädning vid fullt nyttjande av teckningsoptioner Härutöver emitteras vidhängande teckningsoptioner av serie TO1 som vid fullt nyttjande genererar en ökning om 1 320 000 aktier. Under förutsättning av fulltecknad emission, fullt nyttjande av teckningsoptioner och att det inte sker några andra förändringar avseende aktiekapitalet innan teckningsoptioner nyttjas kommer detta att motsvara en utspädning om ytterligare cirka 17,6 %.
E.7 Kostnader för investeraren	Ej tillämplig, inga kostnader åläggs investeraren. Under förutsättning att emissionen blir fulltecknad och samtliga teckningsoptioner nyttjas till högsta teckningskurs beräknas de totala emissionskostnaderna uppgå till cirka 11,5 MSEK, vilka åläggs Bolaget.

Riskfaktorer

En investering i värdepapper är förenad med risk. Ett antal faktorer utom Annexins kontroll, liksom ett flera faktorer vars effekter Bolaget kan påverka genom sitt agerande, kan komma att få negativ påverkan på Bolagets verksamhet, resultat och finansiella ställning, vilket kan medföra att värdet av Bolagets värdepapper minskar och att en aktieägare kan förlora hela eller delar av sitt investerade kapital. Inför ett eventuellt investeringsbeslut är det viktigt att noggrant analysera de riskfaktorer som bedöms vara av betydelse för Annexin och värdepappernas framtida utveckling. Redovisningen nedan gör inte anspråk på att vara fullständig och samtliga riskfaktorer kan av naturliga skäl inte förutses eller beskrivas i detalj, varför en samlad utvärdering även måste innefatta övrig information i Prospektet samt en allmän omvärldsbedömning. Nedan beskrivs de risker som bedöms vara av betydelse för Annexin, utan inbördes rangordning. Ytterligare riskfaktorer som för närvarande inte är kända eller som Bolaget för närvarande inte bedömer som väsentliga kan i framtiden få en väsentlig inverkan på Annexins verksamhet, resultat och finansiella ställning.

Verksamhets- och branschrelaterade risker

Inga historiska intäkter från försäljning

Annexin bildades 2014 och har sedan dess bedrivit forskning och utveckling av Annexin A5. Bolaget har ännu inte lanserat någon produkt på marknaden och har därför inte genererat några intäkter hänförliga till försäljning. Ytterligare studier behövs innan partnerskap, utlicensiering eller försäljning avseende projektet är aktuellt och godkännande från myndigheter krävs innan försäljning av läkemedel kan påbörjas. Det är svårt att utvärdera möjligheterna till partnerskap, utlicensiering och försäljning varför det finns en risk att intäkter uteblir, helt eller delvis, vilket kan påverka Bolagets verksamhet, resultat och finansiella ställning negativt.

Prekliniska och kliniska studier

Innan ett läkemedel kan lanseras på marknaden måste säkerhet och effektivitet vid behandling av människor säkerställas för varje enskild indikation, vilket visas genom prekliniska studier på djur och kliniska studier i människor. Läkemedelsbranschen i allmänhet och kliniska studier i synnerhet är förknippade med stor osäkerhet avseende förseningar och resultat i studierna. Utfall från prekliniska studier överensstämmer inte alltid med de resultat som uppnås vid kliniska studier och resultat från tidiga kliniska studier överensstämmer inte heller alltid med resultat i mer omfattande studier. Vid läkemedelsutveckling är det svårt att på förhand fastställa tids- och kostnadsaspekter. Således föreligger en risk att planerad läkemedelsutveckling blir mer kostnadskrävande än planerat. Det finns en risk att Annexins pågående och planerade studier inte kommer att indikera tillräcklig säkerhet och effekt för att Bolaget ska kunna erhålla nödvändiga myndighetstillstånd för att möjliggöra försäljning av läkemedel. Om Bolaget eller dess samarbetspartners inte, via kliniska studier, i tillräcklig utsträckning kan påvisa att ett läkemedel är säkert och effektivt kan detta komma att föranleda uteblivna godkännanden

från myndigheter och därmed utebliven kommersialisering samt reducerat eller uteblivet kassaflöde, vilket i sin tur kan påverka Bolagets verksamhet, resultat och finansiella ställning negativt.

Forskning och utveckling

Annexin avser att bedriva studier i både preklinisk och klinisk fas. Resultaten av sådana studier kan vara oförutsedda och oönskade och därmed är Bolagets prognostiserade kostnader relaterade till sådana studier förknippade med stor osäkerhet. Oförutsedda studieresultat kan därtill leda till att koncept och studier måste omprövas, vilket innebär att nya kompletterande studier kan komma att behöva utföras till betydande kostnader eller att studierna helt läggs ned. Detta kan medföra försenade lanseringar eller helt uteblivna registreringar av Bolagets läkemedelskandidat, vilket skulle inverka negativt på Bolagets tänkta expansionstakt, resultat och finansiella ställning.

Framtida finansieringsbehov

Annexin kommer även i framtiden vara beroende av att kunna finansiera sina projekt. Bland annat kommer Annexins planerade studier medföra betydande kostnader. Såväl storleken som tidpunkten för eventuella framtida kapitalbehov beror på ett antal faktorer, däribland framgång i studier, forskningsprojekt samt samarbetsavtal. Det finns en risk att Bolaget kommer söka möjligheter till finansiering, inklusive lånefinansiering. Om ytterligare externt kapital skulle komma att behöva anskaffas genom nyemission riskerar befintliga aktieägares innehav att bli utspädd. Det finns en risk att nytt kapital inte kan anskaffas när behov uppstår, att det inte kan anskaffas på för Bolaget fördelaktiga villkor eller att sådant anskaffat kapital inte skulle vara tillräckligt för att finansiera verksamheten enligt Bolagets utsatta plan, vilket kan medföra negativa effekter på Bolagets utveckling och investeringsmöjligheter. Annexin är således

beroende av att kapital framöver kan anskaffas i den utsträckning som erfordras. Eventuella förseningar avseende kliniska studier kan komma att innebära att kassaflöde genereras senare än planerat. För det fall Bolaget inte lyckas med kapitalanskaffningar när behov uppstår finns det risk för tillfälligt utvecklingsstopp eller att Bolaget tvingas bedriva verksamheten i lägre takt än önskat vilket kan leda till försenat eller uteblivet partnerskap eller utlicensiering. Det finns även risk för att Bolaget blir tvunget att väsentligt inskränka Bolagets planerade aktiviteter eller ytterst avbryta verksamheten.

Samarbeten

Annexin är och kan även i framtiden komma att vara beroende av samarbeten i samband med utvecklingen av läkemedelskandidaten, prekliniska och kliniska studier samt utlicensiering, tillverkning och försäljning av läkemedelskandidaten. Uteblivna samarbetsavtal eller partners som inte uppfyller Bolagets kvalitetskrav, kan komma att medföra minskade eller uteblivna intäkter för Annexin. Även en etablering av nya tillverkare kan bli mer kostsam eller ta längre tid än vad Bolaget beräknar. Det finns en risk att inga överenskommelser eller samarbeten uppnås eller att samarbetspartners inte uppfyller sina åtaganden på ett framgångsrikt sätt, vilket skulle kunna ha en negativ påverkan på Bolagets verksamhet, resultat och finansiella ställning.

Myndighetstillstånd och registrering

För att kunna marknadsföra och sälja läkemedel måste tillstånd erhållas och registrering ske hos berörd myndighet på respektive marknad, till exempel Food and Drug Administration ("FDA") i USA samt European Medicines Agency ("EMA") i Europa. För det fall inte nödvändiga tillstånd och registreringar kan erhållas från myndigheter avseende Bolagets läkemedelskandidat, kan Bolaget komma att påverkas negativt i form av reducerade eller uteblivna intäkter. De regler och tolkningar som gäller i dagsläget kan även komma att ändras framöver, vilket kan komma att påverka läkemedelskandidatens möjligheter att uppfylla olika myndighetskrav. Tillstånd och registreringar kan dras tillbaka efter att Bolaget eller dess samarbetspartners har erhållit dessa. Således kan även förändringar i regler och tolkningar samt indragna tillstånd och registreringar utgöra framtida riskfaktorer. Sammanfattningsvis kan myndighetsbeslut komma att påverka Annexins möjligheter till intäkter och därmed Bolagets finansiella ställning negativt.

Rekrytering av försökspersoner och patienter

Bolaget har för avsikt att ingå avtal med flera olika leverantörer av tjänster för kliniska prövningar vid kliniker och sjukhus. Ett viktigt inslag i dessa avtal är ombesörjandet av rekrytering av försökspersoner och patienter till de kliniska prövningarna. Omfattningen i rekryteringen har relativt stor inverkan på tidsplanen för de kliniska prövningarna. Skulle en eller flera av dessa leverantörer säga upp samarbetsavtalen och om dessa inte kan ersättas av avtal med andra leverantörer så kan det leda till förseningar av de kliniska studierna och därmed en försening av registrering av Bolagets läkemedels-

kandidat. En sådan försening kan i sin tur leda till ytterligare kostnader samt att förväntade intäkter skjuts på framtiden med negativ inverkan på Bolagets resultat och finansiella ställning.

Regulatoriska risker

Läkemedel är omgärdat av omfattande regleringar, bland annat avseende tillverkning, studier och rätt att marknadsföra produkter på respektive marknader. Dessa regleringar förändras dessutom från tid till annan. Det finns en risk att Annexin eller dess samarbetspartners inte kan uppfylla de villkor som myndigheter ställer eller kan komma att ställa för produktion, studier eller rätten att sälja och marknadsföra produkter. Tillstånd och registreringar kan dras tillbaka efter att Bolaget eller dess samarbetspartners har erhållit dessa. Förändringar i regler och tolkningar samt indragna tillstånd och registreringar utgör framtida riskfaktorer. Ovanstående kan påverka Annexins möjligheter att genomföra kliniska studier eller utlicensiera sitt projekt till en större aktör.

Biverkningar

Det finns en risk att de som deltar i kliniska studier med Annexins läkemedelskandidat eller på annat sätt kommer i kontakt med Annexins läkemedelskandidat/framtida produkter drabbas av biverkningar. Konsekvensen av eventuella biverkningar kan försena eller stoppa den fortsatta utvecklingen samt begränsa eller ytterst förhindra produkternas kommersiella användning. Detta kan påverka Annexins omsättning, resultat och finansiella ställning negativt. Det finns även en risk att Annexin kan komma att bli stämt av friska eller frivilliga försökspersoner som drabbas av biverkningar, varvid Bolaget kan komma att bli skadeståndsskyldigt. Detta skulle kunna påverka Bolagets verksamhet och finansiella ställning negativt.

Nyckelpersoner och rekrytering

Annexins nyckelpersoner och konsulter har stor kompetens och lång erfarenhet inom Bolagets verksamhetsområde. Annexin är beroende av ett antal nyckelpersoner och en förlust av en eller flera av dessa personer kan medföra negativa konsekvenser för Bolagets verksamhet och resultat. Förmågan att rekrytera och behålla kvalificerade medarbetare är av största betydelse för att säkerställa kompetensnivån i Bolaget.

Konkurrenser

Det råder hård konkurrens inom läkemedelsbranschen och det finns många företag, universitet och forskningsinstitutioner som bedriver forskning och utveckling av läkemedel. Det finns en risk att fler aktörer tillkommer och därmed kan konkurrensen öka ytterligare. Vidare kan företag med global verksamhet som i dagsläget arbetar med närliggande områden bestämma sig för att etablera sig inom Bolagets verksamhetsområde. Om en konkurrent lyckas lansera ett effektivt läkemedel för behandling av kärlskador kan detta komma att medföra risker i form av försämrade intäktsmöjligheter för Annexin. Ökad konkurrens kan innebära negativa försäljnings- och resultat-effekter för Annexin i framtiden.

Konjunkturutveckling

Externa faktorer såsom tillgång och efterfrågan, låg- och högkonjunkturer, inflation samt ränteförändringar kan bland annat ha inverkan rörelsekostnader och försäljningspriser. Dessa faktorer, vilka ligger utom Bolagets kontroll, kan påverka Bolagets framtida kostnader och intäkter negativt och kan således ha en negativ inverkan på Bolagets verksamhet.

Valutarisk

Delar av Annexins kostnader utbetalas idag huvudsakligen i Euro och det är även sannolikt att framtida intäkter och kostnader kan komma att inflyta i internationella valutor. Valutakurser kan väsentligen förändras vilket skulle kunna påverka Annexins kostnader och framtida intäkter negativt, vilket i sin tur skulle påverka Bolagets resultat och finansiella ställning.

Politisk risk

Risker kan uppstå genom förändringar av andra länders lagar, tullar, skatter och andra villkor. Bolaget kan också komma att påverkas negativt av politiska beslut och andra villkor, såväl inom Sverige som internationellt. Detta kan påverka Annexins möjligheter att genomföra kliniska studier eller att sälja projektet till en större aktör.

Patent och andra immateriella rättigheter

Annexins konkurrenskraft är i betydande omfattning beroende av att Annexins läkemedelskandidat har ett fullgott patentskydd.

Det finns en risk för att Bolagets nuvarande eller framtida patentansökningar inte leder till patent, eller att godkända patent inte erbjuder tillräckligt omfattande skydd för Annexins läkemedelskandidat.

Det finns också en risk för att patent inte kommer att medföra en konkurrensfördel och att konkurrenter kommer att kunna kringgå patent. Därutöver kan konkurrenter göra intrång i Annexins patenträttigheter. Vidare är det alltid en risk i denna typ av verksamhet att Bolaget kan komma att göra eller påstås göra intrång i patent innehavda av tredje part, och att Annexin inte kan hävda sina rättigheter fullt ut i en domstolsprocess eftersom det är svårt att med full säkerhet hävda ett patents giltighet då delar av olika patent kan komma att överlappa andra existerande patent. Om Bolaget tvingas försvara sina patenträttigheter kan detta medföra betydande kostnader, vid såväl positivt som negativt utfall, vilket kan komma att påverka Bolagets verksamhet, resultat och finansiella ställning negativt. Vidare är Annexin för utvecklingen av sina projekt beroende av ej patenterade företagshemligheter och know-how. Om Annexin inte kan skydda sina företagshemligheter och sin know-how kan värdet på Bolaget komma att påverkas negativt.

Produktansvar

Beaktat verksamhetens art är det relevant att beakta Annexins produktansvar, som (oavsett teknologins ursprung) uppstår då

Bolaget utvecklar och kommersialiserar produkter. Bolaget kommer vid varje planerad klinisk studie att behöva se över försäkringsskyddet och det kommer med stor sannolikhet, vid varje framtida planerad studie, att finnas begränsningar i försäkringsskyddets omfattning och dess beloppsmässiga gränser. Det finns därför en risk att Bolagets försäkringsskydd inte till fullo kan täcka eventuella framtida rättsliga krav, vilket skulle kunna påverka Annexins verksamhet och resultat negativt.

Förändringar i läkemedelsindustrin

Läkemedelsindustrin karaktäriseras av snabba förändringar inom teknologi och det sker regelbundet tekniska landvinningar och förbättring av industriell know-how. Därför kommer framtida framgång till stor del bero på Bolagets förmåga att anpassa sig till sådana externa faktorer, att diversifiera produktportföljen och att utveckla nya och konkurrenskraftigt prissatta produkter som möter kraven från den ständigt föränderliga marknaden. Om inte Bolaget kan få ut rätt pris för sina produkter kommer detta att ha en negativ inverkan på Bolagets resultat och finansiella ställning.

Prissättning av läkemedel

I Annexins affärsmodell ingår partnerskap, utlicensiering eller försäljning av projektet. Den generella utvecklingen av prissättning av läkemedel ligger utom Bolagets kontroll. I det fall prissättning av läkemedel generellt faller finns det en risk för att detta negativt kan komma att påverka Bolagets framtida intjäningsmöjligheter. Prissättningen för många läkemedelstyper bestäms i vissa länder på myndighetsnivå. Vid en lansering av läkemedel kan prissättning komma att regleras av myndigheter i flera länder och prissättningen ligger i dessa fall utanför Bolagets kontroll. Ju lägre prissättning ett läkemedel erhåller, desto sämre blir de framtida intäktsmöjligheterna för Annexin. Det finns således en risk för att prissättningen av läkemedel kan komma att bli lägre än vad styrelsen i Bolaget beräknar, vilket skulle kunna påverka Bolagets resultat och finansiella ställning negativt.

Krav och tvister

Som en följd av den normala verksamheten kan Annexin bli inblandat i tvister och rättsprocesser. Tvister och rättsprocesser kan vara tidskrävande, störa den löpande verksamheten, avse betydande belopp eller principiellt viktiga frågor samt medföra betydande kostnader och påverkar Bolagets verksamhet, resultat och finansiella ställning negativt.

Skatt

Verksamheten bedrivs i enlighet med Bolagets tolkning av gällande skattelagstiftning, skatteavtal och bestämmelser i de aktuella länderna samt berörda myndigheters krav. Om de skulle visa sig att Bolagets tolkning av dessa skatteregler eller berörda myndigheters tolkning av dessa eller deras administrativa praxis, inte är helt korrekt eller att sådana regler, tolkningar och praxis ändras, eventuellt med retroaktiv verkan, skulle det kunna förändra Bolagets nuvarande och tidigare skattesituation, vilket riskerar att inverka negativt på Bolagets finansiella ställning.

Underskottsavdrag

Annexin har ett preliminärt redovisat ackumulerat underskott per den 31 december 2016 om cirka 14,8 MSEK som Bolaget inte bokat upp något värde för. De ackumulerade underskotten kan i framtiden reducera eventuella skattepliktiga vinster som Bolaget gör och därmed minska den bolagsskatt som skulle uppstå för eventuella framtida vinster. Skatteeffekten av de ackumulerade underskotten skulle eventuellt kunna tillgångsföras i balansräkningen. Bolagets möjlighet att i framtiden nyttja det ackumulerade underskottet avgörs bland annat av framtida ägarförändringar i Annexin, vilket Bolaget inte har någon kontroll över. Om underskottsavdragen inte kan användas för att reducera framtida vinster betyder det att Bolagets skattekostnader blir högre.

Risker relaterade till aktien och Erbjudandet

Aktiens utveckling

En investering i värdepapper är alltid förenat med risker och risktagande. En investering i aktier kan komma att sjunka i värde och således finns det en risk att en investerare inte kommer att få tillbaka det investerade beloppet. Aktiekursens utveckling är beroende av en rad faktorer, varav en del är bolagsspecifika medan andra är generella och knutna till aktiemarknaden som helhet. Det är omöjligt för ett enskilt bolag att kontrollera alla de faktorer som kan komma att påverka dess aktiekurs, varför varje beslut om investering i aktier bör föregås av en noggrann analys.

Ingen offentlig handel har förekommit med Bolagets aktier

Det har inte förekommit någon offentlig handel i Annexins aktier före Erbjudandet. En investering i ett bolag vars aktier handlas på First North kan vara mer riskfylld än en investering i ett bolag vars aktier handlas på en reglerad marknad. Det är inte möjligt att förutse i vilken utsträckning investerarnas intresse i Annexin leder till en aktiv handel i Bolagets aktie eller hur handeln med aktien kommer att fungera framgent. Om en aktiv och likvid handel inte utvecklas, eller inte är varaktig, kan det innebära svårigheter för aktieägarna i Bolaget att avyttra aktier, snabbt eller överhuvudtaget. Vidare förekommer svårigheter att värdera bolag som bedriver läkemedelsforskning i tidiga skeden och således finns det en risk att marknadskursen efter Erbjudandets genomförande kan komma att skilja sig avsevärt från aktiekursen i Erbjudandet.

Framtida utdelning

Annexin har hittills inte lämnat någon utdelning och eventuella överskott planeras att återinvesteras i Bolagets utveckling. Så länge inga utdelningar lämnas kommer en investerares avkastning enbart vara beroende av aktiekursens utveckling.

Aktieägare med betydande inflytande

Johan Frostegård, Anna Frostegård samt Mikael Lönn innehar tillsammans, direkt och indirekt, före Erbjudandet, cirka 38,2 procent av aktierna och rösterna i Annexin och beräknas även efter Erbjudandet inneha en större andel av aktierna och rösterna

i Bolaget. Dessa aktieägare har därmed möjlighet att utöva ett väsentligt inflytande över Bolaget. Denna ägarkoncentration kan vara till nackdel för aktieägare som har andra intressen än dessa huvudaktieägare. Även andra ägare kan komma att inneha eller senare uppnå innehav av sådan storlek att det kan ha betydelse för inflytandet över Annexin.

Aktieförsäljning från befintliga aktieägare

Kursen på Annexins aktier kan komma att gå ner till följd av att befintliga aktieägare efter utgången av de så kallade lock-up-perioderna, under vilka Bolagets huvudägare åtagit sig att inte avyttra aktier eller teckningsoptioner i Bolaget, avyttrar aktier eller teckningsoptioner på aktiemarknaden efter Erbjudandets genomförande, eller att marknaden uppfattar att sådan försäljning kan bli aktuell. Sådana försäljningar kan försvåra för Annexin att ge ut aktier eller andra finansiella instrument i framtiden till det pris och vid den tidpunkt som Bolaget bedömer lämpligt.

Utspädning genom framtida nyemissioner

Bolaget kan i framtiden komma att genomföra nyemissioner av aktier och aktierelaterade instrument för att anskaffa kapital eller såsom likvid för förvärv av bolag och/eller verksamhet. Alla sådana emissioner kan minska det proportionella ägandet och röstandel samt vinst per aktie för innehavare av aktier i Bolaget. Vidare kan eventuella nyemissioner få en negativ effekt på aktiernas marknadspris.

Ökade kostnader till följd av listningen

Som noterat bolag måste Annexin följa regler som kan innebära en påfrestning på Bolagets resurser och öka dess kostnader. Dessa kostnader skulle kunna komma att påverka Annexins verksamhet, finansiella ställning och resultat negativt jämfört med historiskt redovisade kostnader.

Teckningsoptioner

I föreliggande Erbjudande utgörs instrumentet av så kallade units, som är ett "paket" med aktier och Teckningsoptioner. Teckningsoptionen medför en rätt att under en bestämd period i framtiden få köpa ett visst antal nyemitterade aktier i Bolaget till ett i förväg bestämt pris. Teckningsoptioner kan överlåtas och de Teckningsoptioner som ingår i det aktuella Erbjudandet avses att tas upp till handel på First North, förutsatt godkänd ansökan. En teckningsoption har ett värde bara om det förutbestämda priset understiger marknadspriset för den underliggande aktien vid tidpunkten teckningsoptionen utnyttjas för aktieteckning. Detta medför att sannolikheten för att teckningsoptioner kan bli helt värdelösa är större än för exempelvis aktier. Det finns således en risk att de teckningsoptioner som ingår som en del i de units som omfattas av Erbjudandet inte kommer att öka i värde eller att de inte representerar ett värde vid den tidpunkt de löper ut. Det finns risk att likviditeten i handeln med dessa Teckningsoptioner inte är tillräckligt god för att de ska kunna avyttras till för innehavaren acceptabla villkor.

First North

First North är en alternativ marknadsplats som drivs av de olika börserna som ingår i Nasdaq Stockholm. Bolag vars aktier handlas på First North är inte skyldiga att följa samma regler som bolag vars aktier handlas på en reglerad marknad, utan ett mindre omfattande regelverk anpassat till företrädesvis mindre bolag och tillväxtbolag. En placering i ett bolag vars aktier handlas på First North kan därför vara mer riskfylld än en placering i ett bolag vars aktier handlas på en reglerad marknad.

Ej säkerställda garantiåtaganden

Vissa investerare har genom garantiåtagande åtagit sig att teckna aktier i Erbjudandet motsvarande totalt 50 MSEK i det fall Erbjudandet inte fulltecknas. Dessa emissionsgarantier är inte säkerställda genom pantsättning, spärrmedel eller liknande arrangemang, vilket innebär en risk att någon eller några av dessa investerare inte kan uppfylla sina respektive åtaganden. Om hela eller delar av åtagandena inte infrias kan det medföra att Erbjudandet inte fulltecknas och att Bolaget därför får in mindre kapital är beräknat.



Inbjudan till teckning av units i Annexin

Den 3 mars 2017 beslutade styrelsen, med stöd av bemyndigande från årsstämman den 17 februari 2017, att genomföra en emission av units, bestående av aktier och teckningsoptioner, till allmänheten i Sverige och institutionella investerare. Erbjudandet genomförs för att tillföra Bolaget kapital för produktion av protein, säkerhetsstudier, klinisk fas I och inför noteringen av Bolagets aktie på First North.

Härmed inbjuds investerare, i enlighet med villkoren i detta Prospekt, att teckna units i Annexin. En (1) unit består av fem (5) aktier och två (2) teckningsoptioner. Teckningskursen per unit är 82,50 SEK, det vill säga 16,50 SEK per aktie. Teckningsoptionerna ges ut utan vederlag.

Emissionsvolym och emissionskostnader

Vid fullteckning i emissionen tillförs Bolaget initialt cirka 54,5 MSEK före avdrag för emissions- och garantikostnader vilka totalt beräknas uppgå till cirka 10,5 MSEK, varav garantikostnader utgör cirka 4 MSEK. Vid fullt nyttjande av teckningsoptionerna tillförs Bolaget ytterligare cirka 21,8 – 30,4 MSEK före avdrag för emissionskostnader, vilka beräknas uppgå till 0,65 – 0,95 MSEK.

Garantiåtaganden

Bolaget har erhållit skriftliga garantiåtaganden om 50 MSEK, motsvarande sammanlagt cirka 92 % av den initiala emissionsvolymen. För mer information om emissionsgarantier, se avsnittet "Legal information och övriga upplysningar" i detta Prospekt.

Notering på First North

Annexin har ansökt om notering på First North, vilket skapar en likviditet i handeln med aktier och teckningsoptioner för befintliga och nya aktieägare. Vidare skapar noteringen utökade möjligheter för en god marknadsföring av såväl Bolaget som dess forskning. Förutsatt att den förestående emissionen genomförs enligt plan och att Annexin erhåller godkännande för notering på First North beräknas första dag för handel bli den 19 april 2017.

Styrelsen för Annexin är ansvarig för innehållet i detta Prospekt. Härmed försäkras att styrelsen för Annexin har vidtagit alla rimliga försiktighetsåtgärder för att säkerställa att uppgifterna i Prospektet, såvitt styrelsen vet, överensstämmer med faktiska förhållanden och att ingenting är utelämnat som skulle kunna påverka dess innebörd. Styrelsen försäkras att information från referenser och källhänvisningar i Prospektet har återgivits korrekt och att – såvitt styrelsen känner till och kan försäkra genom jämförelse med annan information som offentliggjorts av berörd part – inga uppgifter har utelämnats på ett sätt som skulle göra den återgivna informationen felaktig eller missvisande.

Stockholm den 3 mars 2017
Annexin Pharmaceuticals AB (publ)
Styrelsen

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. Bolagets ambition är att bibehålla och stärka sin ledande position inom Annexin A5-området och att maximalt optimera värdet av ANXV-utvecklingsprogrammet innan partnerskap, utlicensiering eller försäljning av projektet.

Annexin A5:s verkningsmekanismer

Läkemedelskandidaten ANXV är ett humant rekombinant protein, Annexin A5, det vill säga ett mänskligt protein som produceras av en annan cell (*E. coli*) försedd med humant "rekombinant" DNA. Proteinet Annexin A5 anses vara en urgammal del av en försvarsmekanism mot olika skador i våra celler³⁻⁵. Denna försvarsförmåga räcker inte till i vissa akuta kärlsjukdomstillstånd⁶⁻⁸ och en oförmåga att producera en tillräcklig mängd av Annexin A5 är dessutom kopplad till både kärlsjukdomar^{9,10} och åldrande¹¹. Annexin A5 har testats avseende säkerhet och effekter i ett stort antal sjukdomsmodeller både *in vitro* och *in vivo*¹²⁻¹⁵, varav flera studier genomfördes av ledande forskare oberoende av Bolaget¹⁶⁻¹⁸. 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^{19,20,21}.

Annexin A5 uppvisar en anmärkningsvärd behandlingsmekanism. Förutom att Annexin A5 omedelbart hittar skadade celler som en typ av missil eller "blodhund"^{22,23} bygger det även en försvarssköld på cellernas yta²⁴, samt återsluter det skadade cellmembranet²⁵ och minskar inflammationen¹³. 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. Bolaget 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 där det finns stora icke tillgodosedda medicinska behandlingsbehov. Genom att tillföra ANXV ser Bolaget stora möjligheter att kunna fylla ett behandlingsslag där viktiga kärlsjukdomsmekanismer inte behandlas effektivt i nuläget. Tillförandet av ANXV förväntas att förbättra kroppens egen förmåga att skydda och reparera blodkärlen och hjärtat. Därmed skulle lidande och förhoppningsvis dödlighet i stora patientgrupper kunna minskas inom både sällsynta kärlsjukdomar och stora hjärt- och kärlsjukdomar, som till exempel hjärtinfarkt.

Annexins strategi

Bolagets ambition är att optimera värdet av ANXV-programmet före partnerskap, utlicensiering eller försäljning av programmet. Detta kan ske genom att i egen regi driva projektet delvis eller helt igenom kliniska prövningar till och med klinisk fas IIa.

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. Samtidigt ska värdet i ANXV-programmet optimeras, där resultat från både säkerhetsstudier och klinisk fas I-studie utgör viktiga moment för flera framtida parallella kliniska effektstudier (fas IIa) även på stora hjärt- och kärlsjukdomar eller andra sällsynta kärlsjukdomar.

Bristen på tillfredställande behandling för patienter med de sällsynta kärlsjukdomar som är i Annexins fokus ger enligt Bolaget en indikation om att marknaden för sÄrläkemedel (läkemedel för ovanliga sjukdomar) har god tillväxtpotential i både USA och Europa. Även från tillsynsmyndigheternas sida omfattas sÄrläkemedel av lagstiftning som främjar både utveckling och kommersialisering. Just produktkandidater för sällsynta sjukdomar har enligt Bolaget dessutom visat stor attraktionskraft för utlicensiering där flera affärer av stort värde har gjorts på senare tid²⁶.

Trots framsteg i forskning och behandling anser styrelsen att det fortfarande finns betydande brister för stora patientgrupper med akuta hjärt- och kärlsjukdomar där det saknas effektiv medicinsk behandling. Befintliga behandlingsalternativ för vanliga folksjukdomar som hjärtinfarkt, stroke och även perifer artärsjukdom (som leder till svåra cirkulationsproblem i benen) lyckas inte minska dödligheten. Dessa sjukdomar kvarstår som den främsta dödsorsaken i hela världen; under 2013 orsakade hjärt- och kärlsjukdomar 17,3 miljoner dödsfall i världen, vilket är mer än dubbelt så många som orsakas av cancer²⁷. Även i USA, med tillgång till de flesta behandlingsalternativen, dör fortfarande cirka 40 personer per timme till följd av hjärtinfarkt²⁸. Efter ett decennium av uteblivna framgångar i flera stora kliniska prövningar på hjärt- och kärlsjukdomar^{29,30} 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.

Bolagets affärsmodell bygger på att på mest tids- och kostnads-effektiva sätt påvisa effektdata i patient i fas Ib eller fas IIa och därefter ingå partnerskap, utlicensiering eller sälja projektet. Säkerhetsstudierna och fas I är planerad att supportera flera indikationer. Man kan säga att denna strategi siktar framförallt på att öka möjligheten för framtida partners eller andra intressenter att kunna genomföra flera effektstudier för att utvidga godkända indikationer, så kallad *label expansion*.

Ett antal steg har tagits för att implementera Bolagets strategi, till exempel en förstärkning av såväl styrelse som ledning. 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. Bolaget innehar en omfattande patentportfölj avseende behandling av sjukdomar som uppstår på grund av skador och inflammation i blodkärlen samt har ansökt om patent för produktionsprocessen.

Bolagets styrelse anser att det finns gedigna vetenskapliga, kliniska och kommersiella motiv att fortsätta intensivt utvecklingsarbete med ANXV. Mot ovanstående bakgrund beslutade styrelsen att genomföra en nyemission i november 2016 om 22,5 MSEK i syfte att kunna påbörja produktion av ANXV samt säkerhetsstudier (toxikologi).

Vidare är det angeläget att säkerställa ytterligare resurser för att kunna fortsätta utvecklingen på ett både tids- och kostnadseffektivt sätt. Befintliga medel per 31 december 2016 uppgick till cirka 14,5 MSEK och beräknas räcka till april 2017. Dessa medel kommer att användas till del av säkerhetsstudie, produktion av protein samt affärsutveckling, patent och löpande driftskostnader.

Styrelsen bedömer att Bolagets befintliga rörelsekapital inte är tillräckligt för att tillgodose de aktuella behoven under den kommande tolv månadersperioden. Mot bakgrund av detta har Annexin beslutat att genomföra den förestående emissionen om cirka 54,5 MSEK samt upp till ytterligare cirka 30,4 MSEK genom teckningsoptioner. Baserat på nuvarande strategi, utvecklingsplaner och omvärldsförhållanden förväntas nettolikviden från Erbjudandet vara tillräckligt för att finansiera Bolagets verksamhet åtminstone de kommande 12 månaderna.

Emissionslikvidens användning

Likvid från units (mars 2017)

Emissionslikviden (cirka 44 MSEK – efter avdrag för emissionskostnader och premieersättning för garantiåtagande om totalt cirka 10,5) planeras att fördelas enligt nedan:

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

Likvid från optionsinlösen (december 2017)

Emissionslikviden (cirka 21,1 – 29,4 MSEK – efter avdrag för emissionskostnader om cirka 0,65 – 0,95 MSEK) 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 %

Om emissionen inte fulltecknas och i det fall en eller flera garantier inte skulle uppfylla sina åtaganden kommer Bolaget att undersöka alternativa finansieringsmöjligheter såsom ytterligare kapitalanskaffning, bidrag eller finansiering tillsammans med samarbetspartners alternativt driva verksamheten i lägre takt än beräknat, till dess att ytterligare kapital kan anskaffas.

Garantiåtaganden

Annexin har erhållit skriftliga bindande garantiåtaganden om 50 MSEK, motsvarande cirka 92 % av den initiala emissionsvolymen. Se ytterligare information på sidan 59.

Framtida kapitalbehov

Användningen av kapitalet från den aktuella emissionen samt Bolagets framtida kapitalbehov kan bland annat komma att påverkas av krav från läkemedelsmyndigheter samt utfallet av produktionen av ANXV, säkerhetsstudierna och den kliniska fas I-studien. Detta kan medföra såväl merkostnader som förseningar och kapitalbehovet kan även påverkas av eventuella framtida strategiska beslut. 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 noteringsmission – kräva ytterligare kapitaltillskott om totalt cirka 50 MSEK.

VD kommenterar

”Ger kroppen kraft att bekämpa vaskulära sjukdomar”

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 celler 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.

Inom läkemedelsforskningen är intresset för Annexin A5 mycket stort och här står Annexin Pharmaceuticals väl positionerat. Det finns både prekliniska studier utförda av Bolaget men också av andra forskare som visar på Annexin A5:s anmärkningsvärda förmåga att just repara skadade och inflammerade kärl. Dessa påvisade 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. Vi är inte ensamma i området vad gäller intresset för forskning av Annexin A5, många har nu förstått att Annexin A5 har en ovanlig förmåga att skydda och repara skador.

Annexin A5 används ännu inte för behandling av någon sjukdom. Eftersom Annexin A5 har en särskild förmåga att leta upp skadade celler och binda sig på dess yta används denna egenskap redan hos patienter för radiologisk avbildning av just skadade och döende celler i blodkärl och hjärta och i samband med cancerbehandling. Med hjälp av radioaktivt märkt Annexin A5 genomfördes studier i Europa och USA på cirka 300 patienter, utan biverkningar. Det Annexin A5 som används för diagnostik, är märkt och mängden av protein som injicerades hos patienter väldigt liten och uppnår inte de doser som förväntas visa terapeutisk effekt. Ett annat område där läkemedelsindustrin hoppas kunna nyttja Annexin A5:s förmåga att vara målsökande protein är att använda det som verktyg att leverera läkemedel till skadade celler, så kallad *drug delivery*.

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 central retinal venokklusion (*Central Retinal Vein Occlusion*, CRVO) och sickle-cellkriser i sicklecellanemi (*Sickle Cell Disease*, SCD). CRVO är en kärlsjukdom i ögat där blodflödet i ögats ven blockeras, vilket kan leda till akut eller progressivt tilltagande blindhet och kan drabba vem som helst. SCD är en genetisk sjukdom där patienter regelbundet får smärtsamma sicklecellkriser som uppstår när sickleceller blockerar blodkärl i olika delar av kroppen. 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.

Detta innebär inte att vi utesluter att arbeta med breda terapiområden på stora marknader. Vanliga folksjukdomar, som

till exempel hjärtinfarkt och stroke, kvarstår som den viktigaste dödsorsaken i hela världen. I dag sker årligen cirka 18 miljoner dödsfall i världen orsakade av hjärt- och kärlsjukdomar, vilket är mer än dubbelt så många som orsakas av cancer och siffran växer. I Sverige är cirka 1,8 miljoner människor drabbade av hjärt- och kärlsjukdom. Det är också den vanligaste dödsorsaken i vårt land, 37 % enligt Hjärt Lungfonden.

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.

Biologiska sär läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar anses generera en starkare tillväxt än branschen som helhet, vilket givetvis gör vår forskning än mer aktuell. Vi avser att ansöka om sär läkemedelsstatus (*Orphan Drug Designation*) för CRVO eller SCD i USA och EU under 2017. Det innebär kortare utvecklingstid och lägre utvecklingskostnader fram till effektdata i patienter jämfört med traditionell läkemedelsutveckling fram till marknads godkännande.

Om positiva effektdata på patienter påvisas i någon av de sällsynta sjukdomarna i vårt fokus är vår bedömning att vår läkemedelskandidat ANXV även har goda förutsättningar att fungera på de övriga hjärt- och kärlsjukdomarna med skadade och inflammerade kärl. Vi avser att upprätthålla och vidareutveckla patentportföljen inom stora hjärt- och kärlsjukdomar, som till exempel hjärtinfarkt, akut koronart syndrom (*Acute Coronary Syndrome, ACS*) och perifer artärsjukdom i benen (*Peripheral Arterial Occlusive Disease, PAOD*).

Våra säkerhetsstudier 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. Vi har redan idag ett påvisat intresse från flera aktörer i branschen. Vi förväntar oss ett ökat intresse från *Big* och *Mid Pharma* för vårt projekt så snart som vi kan påvisa effektdata då marknadspotentialen för detta terapiområde, hjärt- och kärlsjukdomar är mycket stor. *Big* och *Mid Pharma* letar ständigt efter intressanta projekt för att fylla på sin pipeline och skapa tillväxt.

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)

Villkor och anvisningar

Erbjudandet

Befintliga aktieägare, allmänheten och professionella investerare inbjuds härmed att teckna units i Annexin Pharmaceuticals AB under perioden från och med den 6 mars till och med den 23 mars 2017 till en teckningskurs om 82,50 SEK per unit. En unit innehåller fem (5) stamaktier samt två (2) teckningsoptioner av serie TO1. En minsta teckningspost omfattar 60 units, det vill säga 300 aktier och 120 teckningsoptioner motsvarande 4 950 SEK. Emissionen omfattar maximalt 3 300 000 aktier – vilket vid full teckning inbringar 54 450 000 SEK – och 1 320 000 teckningsoptioner av serie TO1 (se kortfattade villkor nedan).

Teckningskurs

Teckningskursen är 82,50 SEK per unit, motsvarande en teckningskurs om 16,50 SEK per aktie. Teckningsoptionerna ges ut utan vederlag. Courtage utgår ej.

Teckningstid

Teckning av aktier ska ske under perioden 6 mars till och med den 23 mars 2017. Styrelsen förbehåller sig rätten att förlänga teckningstiden samt tiden för betalning.

Anmälan om teckning av units

Teckning av units ska ske genom ifyllandet och undertecknande av anmälningsedel och ska under teckningsperioden inges till Aqurat Fondkommission på nedanstående adress. Minsta teckningspost är 60 units därefter sker teckning i poster om 10 units.

Ifylld anmälningsedel ska vara Aqurat Fondkommission tillhanda senast klockan 15.00 den 23 mars 2017. Det är endast tillåtet att insända en (1) anmälningsedel per tecknare. För det fall fler anmälningsedlar insändes, kommer endast den senast inkomna att beaktas. Ofullständig eller felaktigt ifylld anmälningsedel kan komma att lämnas utan avseende.

Anmälningsedel insändes till:

Aqurat Fondkommission AB
Ärende: Annexin
Box 7461
103 92 Stockholm
Telefon: 08-684 05 800
Telefax: 08-684 08 801
Email: info@aquarat.se (inskannad anmälningsedel)
Observera att anmälan är bindande

Anmälningsedlar och Prospekt finns tillgängligt på Bolagets hemsida www.annexinpharma.com samt på Redeye AB:s och Aqurat Fondkommission AB:s respektive hemsidor (www.redeye.se, www.aqurat.se).

Den som anmäler sig för teckning av aktier och teckningsoptioner måste ha ett VP-konto eller en depå hos bank eller annan förvaltare till vilken leverans av aktier och teckningsoptioner kan ske. Personer som saknar VP-konto eller depå måste öppna VP-konto eller depå hos bank eller värdepappersinstitut innan anmälningssedeln inlämnas till Aqurat. Observera att detta kan ta viss tid.

Observera att den som har en depå eller konto med specifika regler för värdepapperstransaktioner exempelvis **investeringssparkonto (ISK)** eller **kapitalförsäkringskonto (KF)**, måste kontrollera med den bank/förvaltare som för kontot, om, och i så fall hur, förvärv av värdepapper inom ramen för Erbjudandet är möjligt. Anmälan ska i så fall göras i samförstånd med den bank/förvaltare som för kontot.

Tilldelning

Beslut om tilldelning av units till tecknare fattas av styrelsen i Bolaget i samråd med Redeye AB, varefter investerare kommer meddelas eventuell tilldelning per post genom utskick av avräkningsnota. Målet med tilldelningen kommer främst vara att skapa en bred aktieägarbas för att möjliggöra en regelbunden och likvid handel med aktierna och teckningsoptionerna på First North. Meddelande utgår endast till de som erhållit tilldelning. Om anmälan har skett direkt via förvaltare, delges information om tilldelning av förvaltaren i enlighet med respektive förvaltares rutiner. Besked om tilldelning beräknas ske under vecka 13, 2017. Följande principer, i ordningsföljd, kommer att tillämpas vid tilldelning:

- i den mån det är möjligt, och för att uppnå maximal spridning, kommer styrelsen tillse att varje tecknare erhåller lägst 1 post/tecknare,
- skapa investeringsutrymme för parter som, enligt styrelsens bedömning, särskilt kan bidra med strategiska värden till Bolaget,
- prioritera de som ingått emissionsgarantier i samband med Erbjudandet,
- prioritera Redeye AB:s premiummedlemmar.

I händelse av överteckning i Erbjudandet kan tilldelning komma att utebli eller ske med ett lägre antal units än vad anmälan avser, varvid tilldelning kan komma att ske helt eller delvis genom slumpmässigt urval. Tilldelningen är inte beroende av när under anmälningsperioden anmälan inges.

Betalning

Full betalning för tilldelade aktier och teckningsoptioner ska erläggas kontant senast tre (3) bankdagar efter utfärdandet av avräkningsnotan. Aktier som ej betalas i tid kan komma att överlåtas till annan. Ersättning kan krävas av de som ej betalat tecknade aktier.

Leverans av aktier och teckningsoptioner

Snarast möjligt efter att emissionen registrerats hos Bolagsverket,

vilket beräknas ske vecka 14 2017, kommer aktierna och teckningsoptionerna att levereras till det VP-konto eller depå hos bank eller annan förvaltare som angivits på anmälningssedeln. I samband med detta erhåller tecknaren en VP-avi med bekräftelse på att inbokning av värdepapper skett på dennes VP-konto. Innehavare vilka har sitt innehav registrerat på en depå hos bank eller annan förvaltare erhåller information från respektive förvaltare.

Villkor för fullföljande

Lägsta nivå för emissionens genomförande är 49,5 MSEK. Erbjudandet är härutöver inte villkorat av på förhand fastställda omständigheter och styrelsen, i samråd med Redeye AB, förbehåller sig rätten att fatta beslut om att förlänga teckningstiden och flytta fram likviddagen samt fatta beslut om att inte fullfölja emissionen i det fall händelser inträffar som enligt styrelsens och Redeye AB:s bedömning har så betydande negativ inverkan på Bolaget eller på noteringsprocessen att det bedöms som olämpligt att genomföra Erbjudandet. Sådana omständigheter inkluderar men är inte begränsat till att marknadsutsikterna för Bolagets verksamhet drastiskt förändras till det sämre eller att Bolaget skulle upptäcka förhållanden inom verksamheten som bedöms i väsentlig grad försämrade förutsättningarna för Erbjudandet. Beslut om att förlänga teckningstiden ska ske senast den 23 mars 2017, kl. 15:00, det vill säga sista teckningsdagen för Erbjudandet. Om så skulle ske kommer detta att meddelas på Bolagets hemsida och genom separat pressmeddelande. Erbjudandet kan avbrytas fram till leverans av aktier har genomförts, vilket beräknas ske i vecka 14, 2017. Eventuell redan inbetald likvid återbetalas.

Garantiåtaganden

Annexin har erhållit garantiåtaganden motsvarande cirka 92 % av den initiala emissionsvolymen.

Restriktioner avseende deltagande i Erbjudandet

På grund av restriktioner i värdepapperslagstiftningen i USA, Kanada, Australien, Hongkong, Singapore, Sydafrika, Schweiz, Nya Zeeland och Japan riktas inte Erbjudandet att teckna aktier till personer eller andra med registrerad adress i något av dessa länder.

Aktieägare bosatta utanför Sverige

Aktieägare bosatta utanför Sverige som äger rätt att teckna aktier i emissionen, kan vända sig till Aqurat Fondkommission på telefon enligt ovan för information om teckning och betalning.

Rätt till utdelning

De nya aktierna medför rätt till utdelning första gången på den avstämningsdag för utdelning som infaller närmast efter det att emissionen har registrerats på Bolagsverket och aktierna införts i aktieboken hos Euroclear Sweden AB ("Euroclear"). Eventuell utdelning betalas ut efter beslut av bolagsstämman. Utbetalningen

ombesörjes av Euroclear eller för förvaltarregistrerat innehav i enlighet med respektive förvaltares rutiner. Rätt till utdelning tillfaller den som på den av bolagsstämman fastställda avstämningsdagen var registrerad som aktieägare i den av Euroclear förda aktieboken.

Tillämplig lagstiftning

Aktierna ges ut under aktiebolagslagen (2005:551) och regleras av svensk rätt.

Aktiebok

Bolaget är ett till Euroclear anslutet avstämningsbolag. Bolagets aktiebok med uppgift om aktieägare hanteras och kontoförs av Euroclear med adress Euroclear Sweden AB, Box 191, SE-101 23 Stockholm, Sverige.

Offentliggörande av utfall i Erbjudandet

Resultatet av Erbjudandet kommer att offentliggöras genom ett pressmeddelande under vecka 13 2017.

Notering

Styrelsen för Bolaget har ansökt om notering av Bolagets aktier och teckningsoptioner på First North. Kortnamnet för aktien kommer vara ANNX och med ISIN-kod SE0009664154. Kortnamnet för teckningsoptionen kommer vara ANNXT01 och med ISIN-kod SE0009664196. Under förutsättning att ansökan om notering godkänns är preliminär första dag för handel 19 april 2017.

Certified Adviser

Bolaget har anlitat Redeye AB som Certified Adviser i anledning av den planerade noteringen på First North.

Villkor för teckningsoptioner i sammandrag

Innehavare av teckningsoptioner äger rätt att, för varje teckningsoption, teckna en ny stamaktie 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. Teckning av aktier med stöd av teckningsoptioner kan äga rum under perioden 4 – 15 december 2017.

Övrigt

Samtliga aktier som erbjuds i denna emission kommer att nyemitteras. Det finns därför inga fysiska eller juridiska personer som erbjuder att sälja värdepapper i denna emission.



Verksamhetsbeskrivning

Om Bolaget

Annexin Pharmaceuticals AB (publ) är ett bioteknikföretag, baserat i Stockholm, som registrerades och startade sin verksamhet 2014. Bolaget utvecklar den biologiska läkemedelskandidaten ANXV, ett rekombinant humant protein Annexin A5. Detta protein anses vara ett uråldrigt kroppseget försvarsprotein och uppvisar flera unika egenskaper^{3,4}. Förutom att Annexin A5 omedelbart hittar skadade celler bygger proteinet även en sköld i form av ett skyddande lager på cellytan och läker det skadade cellmembranet³¹ samtidigt som det minskar inflammationen^{13,25,32}. Annexin A5 har på så sätt en tvåstegseffekt där det verkar omedelbart reparerande och långsiktigt anti-inflammatorisk, speciellt i våra blodkärl och i hjärtat. Denna försvarsförmåga räcker inte till i vissa akuta kärlsjukdomstillstånd^{6,33} och en oförmåga att producera Annexin A5 är kopplat till både kärlsjukdomar och åldrandet¹¹.

Genom att tillföra Annexin A5 och därigenom förbättra kroppens egen förmåga att skydda och reparera celler i kärlsystemet ser Bolaget stora möjligheter att kunna fylla ett behandlingsgap där viktiga kärlsjukdomsmekanismer i nuläget inte behandlas effektivt. Bolagets ledning anser att ANXV har potential för breda terapiområden. Behandling med ANXV är främst avsedd för akut behandling hos patienter med sällsynta kärlsjukdomar och även de med stora hjärt- och kärlsjukdomar där skador och inflammation i blodkärl spelar avgörande roll. ANXV är avsedd för intravenös behandling på sjukhus. Bolaget bedömer att ANXV har potential att bli *First-in-Class* för flera patientgrupper där det finns stora icke tillgodosedda medicinska behandlingsbehov (s.k. *high unmet medical need*).

Bolagets verksamhet baseras på tidigare upptäckter av Professor Johan Frostegård och Dr. Anna Frostegård på Karolinska Institutet där betydelsen av Annexin A5 för patienter med hjärt- och kärlsjukdomar beskrevs för första gången 2005³⁴. Sedan dess har Annexin A5:s anmärkningsvärda sätt att fungera och dess positiva effekter bekräftats av Bolaget^{12,13,15,35,36} och andra oberoende världsledande Annexin A5-expert och forskargrupper i ett flertal prekliniska *in vitro*- och *in vivo*-studier^{14,16,17,25}.

Med fokus på sällsynta sjukdomar (Orphan Diseases)

Bolaget driver ANXV-utvecklingsprogrammet i egen regi med målet att minimera risker och maximera värdet innan partnerskap, utlicensiering eller försäljning av projektet. Annexins strategi är att genomföra en klinisk effektstudie på ett tids- och kostnadseffektivt sätt hos patienter med de sällsynta kärlsjukdomarna (beskrivs nedan) där sannolikheten att påvisa effekt på patienter bedöms vara högst. Samtidigt avser Bolaget att bibehålla och stärka Annexins position genom att underlätta den framtida utvecklingen av ANXV för bredare terapiområden. Annexin avser att uppnå detta mål genom att driva säkerhetsstudier samt klinisk fas I-studie som kan vara till grund för genomförande av framtida kliniska studier vid flera tilltänkta indikationer.

Annexin A5 har visat avsevärd önskad effekt i prekliniska studier vid central retinal venokklusion (CRVO)³⁷ samt sicklellkriser i sicklecellanemi (SCD)^{6,38} – två akuta kärlsjukdomar som behandlas på sjukhus. 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 sicklecell-kriser som uppstår när sickleceller blockerar blodkärl i olika delar av kroppen. Eftersom det är sällsynta sjukdomar bedömer Bolaget både tidsramarna och kostnaderna för att ta ANXV till första marknads-godkännande i en av de ovan nämnda sällsynta kärlsjukdomarna vara mindre än för ett traditionellt läkemedelsprojekt.

Beslutet om vilken av de två sällsynta sjukdomarna som kommer att prioriteras av Bolaget kommer att tas under 2017 och kommer att baseras på analys av nuvarande strategi, resultat av säkerhetsstudier och omvärldsförhållanden där andra aktörers pågående kliniska studier i sen fas kan påverka konkurrenslandskap främst i SCD³⁹. Bolaget avser att ansöka om sällskemedelsstatus (*Orphan Drug Designation*) för ANXV i CRVO eller SCD i USA och EU under 2017.

Samtidigt avser Bolaget att upprätthålla och vidareutveckla sin patentportfölj som ledningen anser vara avgörande för att kunna använda ANXV i breda terapiområden på stora marknader och stora folksjukdomar som till exempel hjärtinfarkt (akut koronart syndrom, ACS) och perifer artärsjukdom i benen (*Peripheral Arterial Occlusive Disease*, PAOD). Denna strategi siktar framförallt på att öka möjligheten för framtida partners/licenstagare/köpare att kunna genomföra flera kliniska effektstudier (fas IIa) för att utvidga godkända indikationer, så kallad *label expansion*.

Utöver utvecklingsprogrammet vid de ovan nämnda indikationerna driver Bolaget ett forskningsprojekt avseende blödarfebrar, som är akuta smittsamma sjukdomar vilka orsakas av virus (till exempel ebola) och har stor påverkan på blodkärlssystemet. Detta projekt är delvis finansierat med bidrag från Vinnova.

Gedigen grund för framtida utveckling

Trots att Annexin i nuläget är verksamt i de tidigare faserna av läkemedelsutveckling, har dock väsentliga milstolpar passerats i form av omfattande prekliniska studier, etablering av en optimerad cell-linje (*E. coli*) för storskalig GMP-produktion där läkemedelskandidaten dessutom har visat lång hållbarhet. Mot bakgrund av att ANXV är baserat på det kroppsegna proteinet Annexin A5 och de starka prekliniska resultat som pekar på önskvärd effekt av proteinet i de tilltänkta indikationerna^{6,13,40}, anser ledningen att detta väsentligt bidrar till att minimera utvecklingsriskerna.

Bolagets utvecklingsprogram ANXV har sedan upptäckten 2004 finansierats genom nyemissioner från privatpersoner och forskningsanslag om cirka 115 MSEK. Annexin har idag 3 heltidsanställda som arbetar tillsammans med ett brett nätverk av externa mycket erfarna konsulter.

Annexin har en erfaren styrelse och ledning, ledande expertis inom Annexin A5-området, utvecklad tillverkningsprocess för storskalig produktion, en stabil biologisk läkemedelskandidat (ANXV i injektions-/infusionsvätska), omfattande patentportfölj, prekliniska

resultat, vilket skapar en möjlighet för Bolaget att fortsätta i framkanten av utvecklingen inom sina fokusområden.

Annexins ledning anser att Bolaget befinner sig på en marknad där det finns en betydande chans att lyckas bland de befintliga behandlingarna och de kandidater som befinner sig i olika utvecklingsstadier, trots flera aktörers uteblivna framgångar och viss försiktighet. Vidare anser Bolagets ledning att Annexin kan dra fördel av:

- **Generellt ökad efterfrågan på nya behandlingsalternativ avsedda för patienter med hjärt- och kärlsjukdomar.** Biologiska molekyler med helt nya behandlingsmekanismer som Annexin A5 med *First-in-Class*-potential förväntas att få en stor attraktionskraft för stora och medelstora läkemedelsbolag. Till detta kommer en ständigt växande åldrande befolkning och det faktum att även om de stora hjärt- och kärlsjukdomarna numera kommer senare i åldern än förr representerar de fortfarande den största dödsorsaken i västvärlden^{27,28}.
- **Förväntad generell tillväxt av biologiska läkemedel och behandlingar för sällsynta sjukdomar.** Detta reflekteras i FDA:s senaste godkännanden där det under 2015 är 47 % av godkända läkemedel (21 av 45) som är avsedda för behandling av sällsynta sjukdomar⁴¹.
- **Möjlighet att kunna genomföra de första kliniska effektstudierna på patienter med en sällsynt kärlsjukdom.** Bolaget anser att detta kan resultera i kortare utvecklingstid och mindre utvecklingskostnader fram till effektdata i patienter kan påvisas jämfört med traditionell läkemedelsutveckling, vilket i sin tur kan innebära minskade utvecklingsrisker och kortare tider för marknadsgodkännande. Bolaget bedömer att ANXV-programmet har stora möjligheter att attrahera stora och medelstora läkemedelsbolag för att ingå ett partnerskap, utlicensiering eller försäljningsavtal efter att effektdata på patienter har demonstrerats, det vill säga efter genomförd *Proof-of-Concept*-studie på patient.
- **Redan etablerad och optimerad tillverkningsprocess för storskalig produktion och specifik know-how.** Detta är en kostnadskrävande aktivitet som är kopplad till stora risker i just biologiska läkemedelsutvecklingsprogram. Annexin A5, i likhet med de flesta biologiska substanser, är komplicerat att tillverka och det är speciellt tids-, kunskaps- och kapitalkrävande att optimera tillverkningsprocessen till en så kallad GMP-process tillämpad för storskalig produktion. Bolaget har redan uppnått denna milstolpe och det finns idag såvitt Bolaget känner till inga begränsningar förutom den sedvanliga risken, att kunna producera ANXV-material för säkerhetsstudier och för framtida kliniska studier, samt att ytterligare skala upp tillverkningsprocessen före lansering/marknadsintroduktion. Bolaget har ansökt om patentskydd för tillverkningsprocessen.

- **Strategi att optimera värdet i ANXV-programmet genom effektiv hantering av resurser och immateriella rättigheter.**

Företag som utvecklar biologiska läkemedel, särskilt för sällsynta sjukdomar, kan ofta erhålla utökat eller förlängt patentskydd på de viktigaste marknaderna, vilket kan öka det kommersiella värdet av ANXV väsentligt.

- **Bolaget har en ledande position inom Annexin A5-området som stärks löpande och det råder ett ökat intresse för Annexin A5 och dess användning.**

Såvitt Bolaget känner till finns det två konkurrenter som avser att utveckla Annexin A5 som behandling inom indikationer utanför Bolagets fokusområde^{42,43}. Dessutom uppvisar ett ökande antal forskningspublikationer Annexin A5:s särskilda behandlingspotential^{14,17,44-48}.

Historik

Annexin Pharmaceuticals AB (publ) grundades 2014. Bolagets utvecklingsprogram baseras på en tidigare upptäckt av Professor Johan Frostegård och Dr. Anna Frostegård vid Karolinska Institutet, Stockholm. De arbetade med Annexin A5 och fann under 2004 att det hade effekt på den inflammatoriska komponenten i samband med experimentell åderförkalkning i blodkärl³⁴. De föreslog att Annexin A5 kunde utvecklas som behandling vid åderförkalkning^{34,49}. 2005 köpte Athera Biotechnologies AB (inom Karolinska Development) projektet och investerade substantiellt belopp på forskning och utveckling av Annexin A5 och utveckling av produktionsprocessen samt påbörjade en patentportfölj.

Rättigheterna till Annexin A5-projektet ägdes av Athera Biotechnologies AB till och med 2013 då programmet fokuserade på preklinisk forskning och utveckling inom stora hjärt- och kärlsjukdomar. År 2013 beslöt huvudägaren av strategiska skäl att avyttra projektet. Därav fick Medirista AB (ägd av Johan och Anna Frostegård) möjligheten att förvärva rättigheterna inklusive 4 patentfamiljer.

Milstolpar i Annexins historia:

2016

I april genomförs en nyemission av nya aktier på 1,5 MSEK riktad till såväl nya som befintliga aktieägare. Bolagets styrelse utser i juni Annette Colin Lövgren till ny verkställande direktör. Bolagets styrelse fattar beslut om att söka notering av Bolagets aktier på alternativ marknadspåls. Två nyemissioner genomförs varav den första i augusti om 3 MSEK samt en kvittningsemission om 1,9 MSEK, följd av en i november som tillför Bolaget ytterligare 22,5 MSEK. I oktober tecknas avtal med ny CFO, Carin Jakobson. Avtal med Accelera Srl, Italien, (kontraktslaboratorium) tecknas för genomförande av säkerhetsstudier och dessa studier påbörjas. Cell-linje (*E. coli*) optimeras för storskalig tillverkning hos Richter-Helm BioLogics GmbH & Co KG, Tyskland, samt avtal tecknas för tillverkning av ANXV i stor skala. Annexin tillverkar ny *master cell bank* i november. I december sker tillverkning av ANXV för säkerhetsstudier. Nya indikationer och terapiområden speciellt i sällsynta kärlsjukdomar identifieras. Under

året har patent i patentfamilj ANX02 godkänts i Singapore, patent i patentfamilj ANX03 godkänts i Japan, USA, Sydkorea och Sydafrika samt patent i patentfamilj ANX04 godkänts i Europa.

2015

Nya patent godkänns i januari (patentfamilj ANX02 i Australien). I mars tecknar Annexin uppdragsavtal med Försvarets Forskningsinstitut för studier av ANXV:s effekt på blödarfeber. Annexin tecknar ett uppdragsforskningsavtal i maj med en organisation för studier av ANXV:s effekt på ebolavirus. I juni tecknas ett uppdragsforskningsavtal med Deutsches Primatenzentrum i Göttingen för studier av ANXV:s inverkan på infektionsprocessen för ebolavirus. Bolaget erhåller 500 000 SEK i forskningsstöd från Vinnova för studier av ANXV som potentiellt läkemedel för blödarfeber. Vidare godkänns Annexins patentfamilj ANX04 av europeiska patentverket. Bolaget ingår uppdragsforskningsavtal med National University of Singapore för studier av ANXV för behandling av denguefeber. I september godkänns Annexins patentfamilj ANX01 i Kanada och i december förvärvar Bolaget en patentfamilj (ANX05) som skyddar användningen av Annexin A5 inom andra inflammatoriska/autoimmuna sjukdomar.

2014

Annexin Pharmaceuticals AB bildas och förvärvar projektet från Medirista AB. Frostskog AB blir huvudägare av Annexin Pharmaceuticals AB med drygt 80 % av aktierna. Styrelsen tar nya strategiska beslut avseende tillverkningsprocessen, patentportfölj och framtida indikationer.

Affärsmodell och strategi

Annexins affärsmodell bygger på att kunna bibehålla och stärka sin ledande position inom utveckling av den biologiska läkemedelskandidaten ANXV samt att minimera utvecklingsrisker och maximalt optimera värdet av ANXV-programmet innan partnerskap, utlicensiering eller försäljning. Trots att Bolaget är i ett tidigt utvecklingsstadium i en högriskbransch bedömer Bolaget att god avkastning kan uppnås givet att följande strategiska målsättningar uppfylls:

- att bibehålla och stärka sin ledande position genom att behålla en stark ledning och nyckelpersoner med specifika kunskaper som kan vara avgörande för att kunna hantera resurser, kunskap och immateriella rättigheter på ett effektivt sätt.
- att uppnå Bolagets mål att minimera utvecklingsrisker genom att driva de första kliniska effektstudierna (fas IIa) på patienter med sällsynt kärlsjukdom där sannolikheten att påvisa effektdata bedöms vara högst, då det är mest tids- och kostnadseffektivt. Exempel på sådana sällsynta kärlsjukdomar där Annexin A5 har visat tydlig önskvärd effekt i prekliniska studier är central retinal venoklusion (CRVO)³⁷ samt sicklecellkriser i sicklecellanemi (SCD)^{6,38}. Båda är akuta kärlsjukdomar som behandlas på sjukhuset och här finns ett stort icke tillgodosett medicinskt behov. Möjligheten till genomförande av klinisk fas Ib i patienter med CRVO utvärderas för närvarande och bedöms preliminärt som god.

Bolaget bedömer att både tidsramarna och kostnaderna för att ta ANXV till första marknadsgodkännande vid en av de ovan nämnda sällsynta sjukdomarna kommer att vara mindre än för ett traditionellt läkemedelsprojekt och därmed också minskade utvecklingsrisker. Dessutom kan ofta företag som utvecklar biologiska läkemedel och de läkemedel som är avsedda för behandling av patienter med sällsynta sjukdomar ofta erhålla utökat eller förlängt patentskydd på de viktigaste marknaderna, vilket kan öka det kommersiella värdet av Bolagets ANXV-program väsentligt.

Bolagets strategi omvärderas löpande i relation till tänkta indikationer. Baserat på Annexin A5:s egenskaper, ANXV:s profil och prekliniska *in vitro*- och *in vivo*-resultat bedömer Bolagets ledning att den största sannolikheten att påvisa effekt på patienter på ett tids- och kostnadseffektivt sätt finns vid två sällsynta sjukdomar: CRVO och SCD. Beslutet om vilken av dessa indikationer/patientgrupper som kommer att väljas för kliniska effektstudier (fas IIa) kommer att tas under 2017. Detta beslut kommer att baseras på resultat av säkerhetsstudier, pågående utvärdering av möjligheten att genomföra fas Ib i patienter med CRVO samt omvärldsanalys där andra aktörers pågående kliniska studier i sen fas kan påverka konkurrenslandskapet.

Bolaget avser att ansöka om särsläkemedelsstatus (s.k. *Orphan Drug Designation*) för användning av ANXV för CRVO eller SCD i USA och EU under 2017.

- att optimera värdet av ANXV-programmet före partnerskap, utlicensiering eller försäljning genom effektivt nyttjande och hantering av kunskap, resurser och immateriella rättigheter. Annexin siktar på att uppnå detta mål genom att driva säkerhetsstudier (pivotala) samt klinisk fas I på ett sätt som bedöms vara fullt tillräckliga för att kunna lägga grunden för att även genomföra framtida kliniska studier i flera andra tilltänkta indikationer och eventuellt marknadsgodkännande. Sådana studier skulle kunna genomföras av större aktörer, som stora och medelstora läkemedelsbolag. Samtidigt som de första kliniska effektstudierna (fas IIa) planeras i ett attraktivt segment med biologiska särsläkemedel.

Milstolpar i Annexins utvecklingsstrategi

Preklinisk utveckling

Ett flertal prekliniska studier på Annexin A5:s effekter i hjärt- och kärl-sjukdomsmodeller har genomförts mellan åren 2005 – 2016 som tyder på önskvärd effekt.

Tillverkning-CMC

Produktion av en optimerad cell-linje (ny *master cell bank*) samt delar av ANXV till säkerhetsstudierna producerades under november och december 2016 och finansierades genom kapital från nyemission under hösten 2016.

Säkerhetsstudier

Inför kliniska prövningar med ANXV kommer, i enlighet med gällande internationella riktlinjer, omfattande säkerhetsstudier att genomföras i två djurslag. Ett välrenommerat kontraktslaboratorium Accelera Srl. kommer att genomföra dessa studier och en tidsplan har utarbetats för att möta behovet av dokumentation i god tid inför den planerade kliniska studien. Målet är att dessa säkerhetsstudier ska vara till grund också för ett eventuellt marknadsgodkännande. Dokumentationen kan dock, i ett senare skede, behöva kompletteras med studier i djur som undersöker eventuella effekter på fertilitet och fosterutveckling. Säkerhetsstudierna påbörjades i december 2016. Säkerhetsstudier är designade så att de förväntas att supportera fas I och fas IIa på följande indikationer: akut CRVO, sicklecellkriser i SCD, hjärtinfarkt (ACS), perifer artärsjukdom (PAOD) och blodarfeber.

Fas I

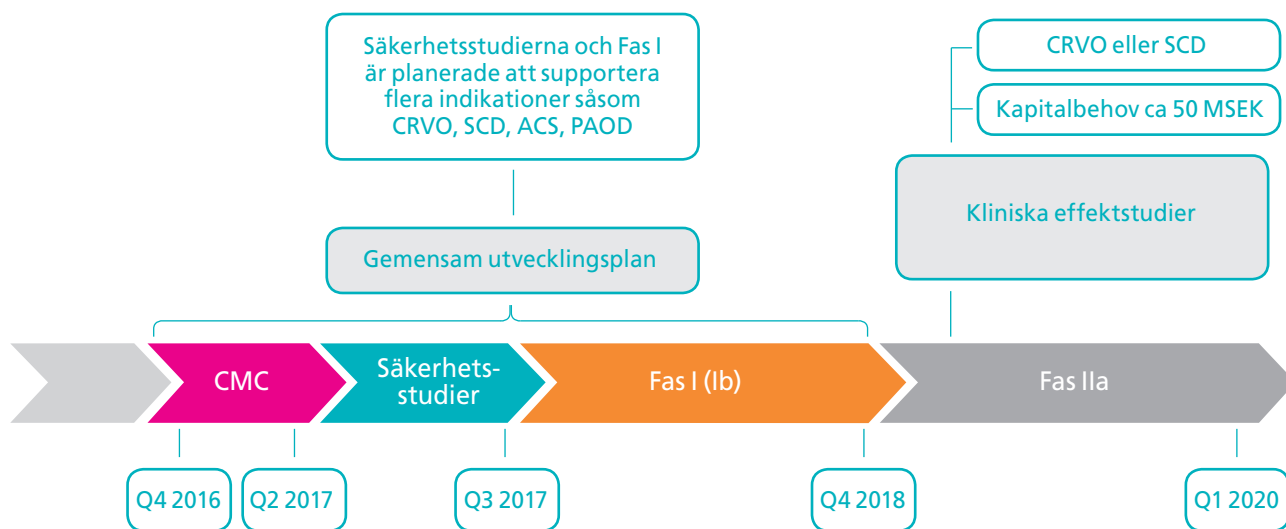
GMP-produktion och start av fas I-studie planeras under våren respektive hösten 2017. Inför kliniska effektstudier (fas IIa) kommer i enlighet med gällande internationella riktlinjer från tillsynsmyndigheter en fas I-studie på friska frivilliga att genomföras. Ett välrenommerat kontraktsforskningsföretag i Sverige kommer att genomföra dessa studier i två delmoment där ANXV kommer att studeras, dels genom engångsdos i stegrad styrka och därefter upprepade doser med stegrad styrka. En tidsplan är utarbetad för att förbereda nödvändig dokumentation för kommande kliniska effektstudier (fas IIa). Målet är att kommande fas I-studie ska kunna vara till grund för genomförandet av framtida kliniska studier i flera andra tilltänkta indikationer och eventuellt marknadsgodkännande. Det kan även finnas möjlighet att genomföra en så kallad fas Ib där en liten grupp av patienter studeras under kort tid. Denna möjlighet utvärderas för närvarande i CRVO och bedöms preliminärt vara god. Sådan fas I-studie skulle i så fall, enligt Bolagets bedömning, pågå till och med fjärde kvartalet 2018.

Fas IIa

Bolaget planerar att genomföra kliniska effektstudier (fas IIa) – så kallad *Proof-of-Concept* – i patienter med en av de två sällsynta kärl-sjukdomarna CRVO eller SCD, där det finns ett stort icke tillgodosett medicinskt behov. Patienter som lider av dessa tillstånd behandlas akut på sjukhus. Annexin A5 har visat avsevärd och önskad effekt i prekliniska studier vid båda dessa akuta kärlsjukdomar^{6,37,38,50}.

Beslutet om vilken av dessa patientgrupper som kommer att väljas för kliniska effektstudier (fas IIa) kommer att tas under 2017. Detta beslut kommer att baseras på resultat av säkerhetsstudier, pågående utvärdering av möjligheten att genomföra fas Ib i patienter med CRVO samt omvärldsanalys där några kliniska studier i sen fas är pågående och kan påverka konkurrenslandskapet. Sådan fas IIa-studie i patienter med en av dessa indikationer skulle i så fall, enligt ledningens bedömning, pågå till och med första kvartalet 2020.

Bolagets utvecklingsstrategi



Partnerskap/Utlicensiering/Försäljning

Bolaget avser att ingå partnerskap, genomföra utlicensiering eller försäljning av projektet till *Big* eller *Mid Pharma*, vilka har resurser att genomföra ytterligare nödvändiga kliniska studier och kommersialisering av ANXV. Bolaget avser att fortsätta med sin aktiva affärsutveckling.

Sammanfattat består Annexins strategi av följande element:

- **Fokus på kärlsjukdomar där det finns ett stort icke tillgodosett medicinskt behandlingsbehov.**
- **Genomföra den första kliniska effektstudien i patienter med en sällsynt kärlsjukdom innan partnerskap/utlicensiering eller försäljning av projektet.**

Målet är att genomföra de första kliniska effektstudierna (fas IIa) helt eller delvis i egen regi, för att öka möjligheterna att avtal om partnerskap, utlicensiering eller försäljning kan ingås med fördelaktiga villkor för Bolaget. Vid en samlad bedömning förväntas tidsramarna och kostnaderna för att ta läkemedelskandidaten ANXV till första marknadsgodkännande i en av de ovan nämnda sällsynta sjukdomarna vara mindre än för ett traditionellt läkemedelsprojekt.

- **Bibehålla och stärka Bolagets ledande position i Annexin A5-fältet.** Målet är att fortsätta att upprätthålla och bredda Annexins patentportfölj på ett effektivt sätt genom att använda Bolagets omfattande Annexin A5-specifika och kliniska expertis och när så anses lämpligt ilicensiera eller förvärva nya Annexin A5-teknologier. Detta för att underlätta framtida utveckling av ANXV för breda terapiområden där det finns ett stort icke tillgodosett behandlingsbehov.

Styrkor och konkurrensfördelar

Annexin anser att Bolaget har ett flertal styrkor och konkurrensfördelar som kan möjliggöra att Annexin bibehåller och ytterligare stärker sin position inom terapiområdet för hjärt- och kärlsjukdomar som är baserat på Annexin A5, samt uppnår sitt mål med att ge bra avkastning på investeringar i detta projekt. Detta måste bedömas mot bakgrund av det tidiga utvecklingsstadiet som Bolagets program befinner sig tillsammans med övriga risker i avsnittet "Riskfaktorer" i detta Prospekt.

Bolagets styrkor och konkurrensfördelar inkluderar följande:

- Ledningsgrupp med gedigen erfarenhet och expertis inom biologisk läkemedelsutveckling samt ledande kunskap i Annexin A5-fältet
- Biologisk läkemedelskandidat med ovanlig behandlingsmekanism och potential för breda användningsområden och att bli *First-in-Class* som säräkemedel för sällsynta sjukdomar och för stora folkkärlsjukdomar
- Biologisk läkemedelskandidat baserad på kroppseget protein
- Starka vetenskapliga, kliniska och kommersiella motiv bakom Annexins utvecklingsprogram
- Möjlighet att minska tid och kostnader genom att genomföra de första kliniska effektstudierna (fas IIa) i patienter med sällsynt kärlsjukdom där det finns ett stort medicinskt behandlingsbehov
- Planer att genomföra säkerhetsstudier samt klinisk fas I på ett sätt som även kommer att vara till grund för att genomföra framtida kliniska studier vid flera tilltänkta indikationer
- Verksamt på en marknad som förväntas visa god tillväxt
- Avsevärd portfölj av patent och en långsiktig patentstrategi
- Exklusivt ägd tillverkningsprocess och know-how för att tillverka ANXV i stor skala
- Läkemedelsforskningen visar på ett både stort och ökat intresse för Annexin A5 och dess användning

Se ytterligare information nedan.

Erfarenheter inom biologisk läkemedelsutveckling samt ledande kunskap i Annexin A5-fältet

Annexins ledning och styrelse har erfarenhet och expertis av alla tillhörande steg i biologisk läkemedelsutveckling, erfarenhet av tillsynsmyndighetskrav (till exempel FDA och EMA), kliniska frågeställningar, global affärsutveckling och finansiering samt ledande vetenskaplig expertis inom Annexin A5-fältet. Ledningen har dokumenterad förmåga att hantera ett välbalanserat nätverk av externa konsulter.

Potential att bli *First-in-Class* för sällsynta sjukdomar och för stora folkhäls sjukdomar

I dagsläget finns inget läkemedel som förebygger eller reparerar skador i blodkärlen på det sätt som Annexin A5 gör. Annexin A5 har i flera experimentella studier visat på en stark förmåga att reparera skadade celler, minska inflammation i blodkärlen och gynnsamt påverka blodflöde. Genom att tillföra försvarsproteinet Annexin A5 ser Bolaget stora möjligheter att kunna förbättra kroppens egen förmåga att skydda och reparera blodkärlen i akuta sjukdomstillstånd och därmed minska lidande och förhoppningsvis dödlighet för stora patientgrupper. I fokus är både sällsynta sjukdomar, som CRVO eller SCD samt stora folksjukdomar, som hjärt- och kärlsjukdomar. Baserat på samlad omvärldsbedömning, anser Bolagets ledning att ANXV har en potential att bli *First-in-Class* för flera kärlsjukdomar.

Biologisk läkemedelskandidat baserad på kroppseget protein

Användningen av proteiner, så kallade biologiska läkemedel, för behandling av sjukdomar har ökat markant sedan introduktionen av det första proteinläkemedlet för omkring 30 år sedan. Ett exempel är användning av insulin (rekombinant humant insulin) vid diabetes eller behandling med tumörnekrosfaktor (TNF)-hämmare vid reumatiska sjukdomar. Idag används över 100 olika sorters proteinläkemedel såsom hormoner, enzymer och antikroppar. Proteinläkemedel anses ha flera fördelar jämfört med syntetiska läkemedel; dels genom att de har specifika och komplexa funktioner som inte kan framställas kemiskt och därmed har lägre risk att störa andra funktioner i kroppen, dels är Annexin A5 ett protein som kroppen redan känner igen, vilket minskar risken för oönskade immunreaktioner⁵¹. Enligt en studie var dessutom den genomsnittliga tiden för utveckling och godkännande av proteinläkemedel ett år snabbare än för traditionella läkemedel⁵². Även vad gäller immateriella rättigheter omfattas biologiska läkemedel av lagstiftning som främjar kommersialisering.

Det finns flera stora globala biotechaktörer – som till exempel Genentech, Amgen och Novo Nordisk – som började sin verksamhet med att utveckla och kommersialisera och har uppnått stor framgång genom just läkemedel baserade på kroppsegna proteiner för medicinska behandlingar. Därutöver har de traditionella stora läkemedelsbolagen ansett sig vara tvungna att vända sig mer till biologiska läkemedel speciellt i samband med stor framgång med proteinläkemedel i cancerbehandling. Till exempel köpte AstraZeneca

företaget Medimmune i syfte att ta in biologiska kandidater i sin produktportfölj. Pfizer meddelade i ett pressmeddelande i juni 2016 att de investerar mer än \$ 200 miljoner (cirka 1,8 miljarder SEK) i en toppanläggning som möjliggör för produktion av högkvalitativa, komplexa biologiska läkemedel och vacciner⁵³.

Flera diagnostikkandidater baserat på Annexin A5 har redan testats i flera hundra patienter för avbildning (diagnostik) av cellskador utan några negativa tolerabilitets- eller säkerhetsobservationer^{20,54}. Det ska beaktas att Annexin A5 som användes för avbildning är förändrat med en färgsubstans samt att mängden av protein som injicerades i patienter har varit betydligt lägre än den planerade terapeutiska dosen i Bolagets utvecklingsprogram.

Starka vetenskapliga, kliniska och kommersiella motiv

Annexin A5 har testats avseende säkerhet och effekter i ett stort antal sjukdomsmodeller både *in vitro* och *in vivo*, flera studier genomfördes av ledande forskare oberoende av Bolaget. Dock är det inte bara sjukdomsmodeller som forskarna använt för att testa Annexin A5. De viktigaste resultaten kommer från studier med celler från patienter med just de sjukdomar som Bolaget är fokuserat på – CRVO³⁷, SCD^{6,38} och hjärtinfarkt (ACS)¹⁵. Denna typ av resultat anses av många forskare vara av högre relevans än de som uppkommer i djurstudier. Samtidigt finns det studier i patienter som påvisar att minskad mängd Annexin A5 samt behov av högre mängd Annexin A5 är kopplat till de sjukdomar som Bolaget prioriterar högst^{6,55}.

Möjlighet att minska tid och kostnader

Annexin bedömer att både tidsramarna och kostnaderna för att ta ANXV till första marknadsgodkännande vid en av de ovan nämnda sällsynta sjukdomarna, där sannolikheten att påvisa effektdata på ett tids- och kostnadseffektivt sätt bedöms vara högst, är lägre än för ett traditionellt läkemedelsprojekt.

Pivotala säkerhetsstudier samt klinisk fas I

Bolagets ambition är att bibehålla värdet där både säkerhetsstudier och klinisk fas I-studie är planerade med målet att ligga till grund för flera parallella kliniska effektstudier (fas IIa) på hjärt- och kärlsjukdomar och sällsynta kärlsjukdomar i framtiden.

Verksamt på en marknad som förväntas visa god tillväxt

Bolaget utvecklar en läkemedelskandidat inom ett mycket attraktivt marknadssegment både ur kliniska, regulatoriska och affärsmässiga perspektiv. Bristen på tillfredställande behandling av patienter med sällsynta och vanliga hjärt- och kärlsjukdomar som Annexin fokuserar på leder till att marknaden kan förväntas att visa en god tillväxt i både USA och Europa. Lagstiftningen för sällsynta läkemedel i flera marknader främjar både utvecklingen och kommersialiseringen av sällsynta läkemedel vilket Bolaget delvis är inriktat på. Produktkandidater för sällsynta sjukdomar har visat stor attraktionskraft för utlicensiering där flera affärer av stort värde har gjorts den senaste tiden.

Avsevärd portfölj av patent och en långsiktig patentstrategi

Annexin bedömer att ledningen innehar en avsevärd know-how samt att Bolaget har en stark position med en omfattande patentportfölj och en långsiktig patentstrategi. För närvarande har Bolaget 10 patentfamiljer med 17 (se tabell sidan 40) godkända patent i de marknadsområden som Bolaget anser vara viktiga för kommersialisering av ANXV och flera patentansökningar avseende användning av Annexin A5 ("försvarsproteinet") för behandling av sjukdomar som uppstår på grund av skador och inflammation i blodkärlen. Bolaget har även ansökt om patent på tillverkningsprocessen.

Exklusivt ägd tillverkningsprocess och know-how för att tillverka Annexin A5 i stor skala

Tillverkningsprocessen av Bolagets biologiska läkemedelskandidat ANXV är redan etablerad och optimerad för storskalig produktion. Detta är en kostnadskrävande aktivitet som är kopplad till stora risker i just biologiska läkemedels utvecklingsprogram. Annexin A5, som de flesta biologiska substanser, är svår att tillverka och det är speciellt tids-, kunskaps- och kapitalkrävande att optimera tillverkningsprocessen till en så kallad GMP-process tillämpad för storskalig produktion. Bolaget har redan nått denna milstolpe och det finns idag inga kända begränsningar förutom sedvanliga risker, att kunna producera ANXV-material för säkerhetsstudier och för framtida kliniska studier. Bolaget har ansökt om patentskydd för tillverkningen.

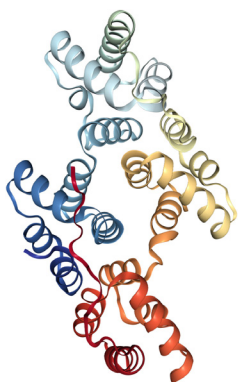
Läkemedelsforskningen visar på ett både stort och ökat intresse för Annexin A5 och dess användning

Såvitt Bolaget känner till finns det två konkurrenter som avser att utveckla Annexin A5 för behandling av indikationer utanför Bolagets fokusområde^{17,43}. Det finns även ett ökande antal av forskningspublikationer som uppvisar Annexin A5:s särskilda behandlingspotential^{45,46,48,56}. Annexin bedömer sig ha en stark position inom området, då det enligt Bolaget inte finns jämförbara know-how utanför Bolaget.

Försvarsproteinet – Annexin A5

Annexin A5 är ett uråldrigt protein som har till uppgift att skydda och reparera celler

Våra blodkärl har i sitt innersta ett mycket viktigt cellager, detta cellager kallas endotelet och består av endotelceller. En vuxen människa har upp till två trillioner endotelceller⁵⁷. Dessa endotelceller utgör gränsskiktet mellan blodet och resten av blodkärlsväggen och utsätts för skadliga ämnen genom hela livet, till exempel härska fett, mikroorganismer och stress. Skador på endotelet bidrar bland annat till sjukdomar som hjärtinfarkt, stroke, perifer artärsjukdom i benen och mer sällsynta tillstånd som CRVO eller SCD.



Figur 1. Struktur av Annexin A5, Bild: RCSB Protein Data Bank, <http://www.rcsb.org/pdb/ngl/ngl.do?pdbid=1AVR&bionumber=1> (PDB: 1AVR), NGL⁷⁴.

Kroppen har en naturlig förmåga att skydda sig mot sådana skador och reparera blodkärlen. Där är proteinet Annexin A5 av största betydelse⁵. Proteinets Annexin A5 anses vara en urgammal del av en försvarsmekanism mot olika skador i våra celler. Strukturen av annexiner har inte ändrats något väsentligt på åtminstone 1 200 miljoner år³, vilket är intressant med tanke på att livet i form av den sortens celler anses ha uppstått för 1 500 miljoner år sedan. Annexin A5 finns i alla celler men i större mängd i endotelet i våra blodkärl och hjärtat. Studier visar att cellernas minskade förmåga att producera

Annexin A5 eller att mängden protein inte räcker till för att reparera den uppkomna skadan är direkt kopplad till både åldrande och sjukdomar.

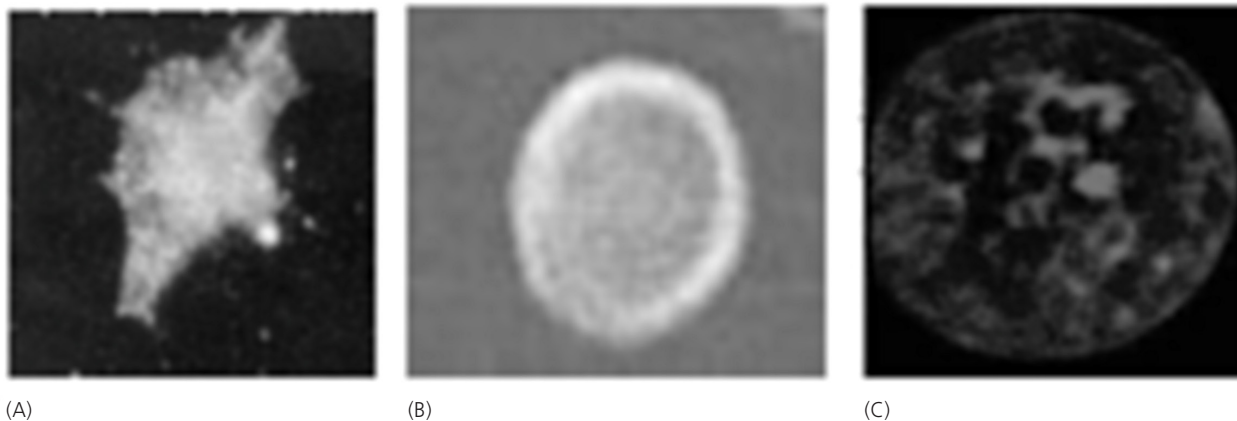
Försvarsproteinet Annexin A5 verkar på flera nivåer

Under 2004 upptäckte Professor Johan Frostegård och Dr. Anna Frostegård vid Karolinska Institutet att Annexin A5 hade betydelse för kärlsjukdomar såsom hjärtinfarkt och stroke⁵⁸. Deras och andras forskning har sedan dess visat att proteinet verkar både omedelbart och mera långsiktigt på flera nivåer.

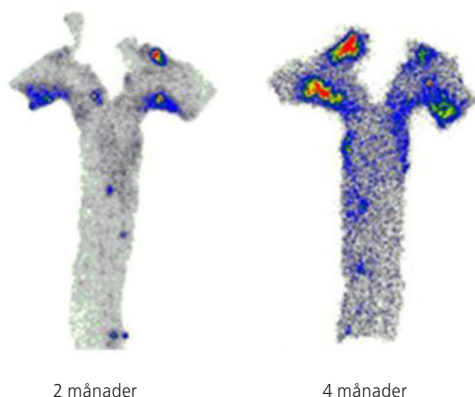
Annexin A5 uppvisar flera anmärkningsvärda behandlingsmekanismer. Det har en förmåga att hitta skadade och döende celler mycket snabbt genom de specifika molekylära mönster på cellytan som uppstår vid skador och sjukdomstillstånd, till exempel fosfatidylserin (PS)^{3,22}. Flera *in vitro*- och *in vivo*-studier i sjukdomsmodeller och hjärtpatienter visar att när Annexin A5 injiceras¹⁹ finner det skadade cellytor genast²³ och bygger en sorts sköld på cellytan inom några sekunder och förblir bundet under några timmar. Obundet Annexin A5 utsöndras av till största delen av njurarna.

Förutom att Annexin A5 omedelbart hittar skadade celler och bygger en sköld på cellytan återsluter det även det skadade cellmembranet och lugnar ner ett överaktivt immunförsvar inne i blodkärlen vilket leder till en anti-inflammatorisk effekt. Därigenom har Annexin A5 en tvåstegseffekt: först omedelbart reparerande och därefter långsiktigt anti-inflammatorisk på skadade celler, speciellt i våra blodkärl och hjärtat.

Proteinets uppvisar ovanliga egenskaper som till exempel sin förmåga att leta upp skadade cellytor vilket lett till benämningar som "blodhund", "missil", samt "plåster" eller "sköld". Annexin A5 har testats avseende säkerhet och effekter i ett stort antal sjukdomsmodeller både *in vitro* och *in vivo*, där flera studier genomfördes av ledande forskare oberoende av Bolaget. Studier har visat att en låg halt av Annexin A5 är direkt kopplad till ökad risk för tidig hjärtinfarkt före 45 års ålder¹⁰ eller otillräcklig mängd i pågående sicklellcellkris vid SCD^{6,55}.



Figur 2. Annexin A5 i frisk (A), skadad (B)⁵⁹ och på ytan av en skadad cell (C). Bild: Tzima et al, Biochem Soc Trans. 1997 Nov;25(4):S596.



Figur 3. Färgat Annexin A5 binder till skadade områden i kroppspulsådern i möss som fått västerländsk diet, efter 2 och 4 månader. Rött indikerar områden där Annexin A5 binder som mest, blått därefter och vid grått binder Annexin A5 inte alls. Bild: Kamkar et al, Journal of Nuclear Medicine.

ANXV är avsett 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.

Såvitt Bolaget känner till finns det i dagsläget inga läkemedel som förebygger eller reparerar skador i blodkärlen på samma sätt som Annexin A5. Annexin bedömer att ANXV har potential att bli *First-in-Class* för flera patientgrupper med kärlsjukdomar där det finns stora icke tillgodosedda medicinska behandlingsbehov.

Klinisk användning av Annexin A5

Annexin A5 används ännu inte för behandling av någon sjukdom. Eftersom Annexin A5 har en särskild förmåga att leta upp skadade celler och binda sig på dess yta används denna egenskapen redan hos patienter för radiologisk avbildning av just skadade och döende celler i blodkärl och hjärta och i samband med cancerbehandling,

där proteinets egenskaper att söka sig till och färga skadade celler nyttjas. Med hjälp av radioaktivt märkt Annexin A5 genomfördes studier i Europa och USA på cirka 300 patienter, utan negativa biverkningar^{60–63}. Det Annexin A5 som används för diagnostik, är märkt och mängden av protein som injicerades hos patienter väldigt liten och förväntas inte uppnå de doser som förväntas visa terapeutisk effekt. Ett annat område där läkemedelsindustrin hoppas kunna nyttja Annexin A5:s förmåga att vara målsökande protein är att använda det som verktyg att leverera läkemedel till skadade celler, så kallad *drug delivery*⁶⁴.

Forskning och utveckling kring Annexin A5

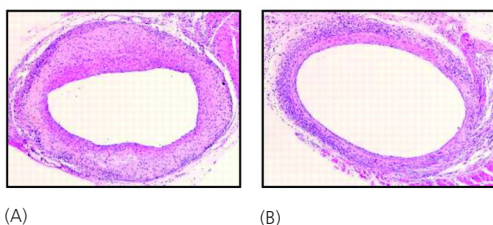
Studier visar att Annexin A5:

- Spelar en skyddande roll vid inflammation och ruptur av äderförkalkningsplack, två faktorer som anses kunna leda till hjärtinfarkt, stroke och komplikationer i cirkulationen i benen^{12,13,15,35}.
- Uppvisar en mycket tydlig önskvärd effekt när det används som behandling mot kärlskador och kärlinflammation i djurmodeller^{12,13,16}.
- Har dämpande effekter på ett överaktivt immunförsvar inne i blodkärlen vilket leder till en anti-inflammatorisk effekt som har direkt betydelse i kärlsjukdomar¹⁵.
- Har visat sig vid akut behandling kunna avbryta den pågående sicklecellkrisen i djurmodell av sjukdomen⁶.
- Har visat avsevärd önskad effekt i studier av blodceller från patienter med CRVO³⁷.
- Vid tillförande av Annexin A5 reparerar upp till 85% av makroskopiskt skadade celler²⁵.

Bolaget samverkar med ett flertal forskargrupper i ett forskningsprojekt i ett tidigt stadium som går ut på att testa användning av ANXV i sjukdomar som orsakas av smittsamma virus, som exempelvis ebola. Dessa sjukdomar är kopplade med omfattande skador i hela blodkärlssystemet. Annexins forskningsprojekt inriktas på att samtidigt attackera virusens spridning och förbättra patientens eget försvar (endotel-, koagulations- och immunologibaserat) för att minska lidande och förhoppningsvis dödlighet. I övrigt avser Bolaget att forska på ANXV:s effekt vid behandling av andra sällsynta blodkärlssjukdomar till exempel hemolytiska sjukdomar där mindre kärl är påverkade.

Bolaget har ambitionen att samarbeta med världsledande experter inom Annexin A5 och så kallade *key opinion leaders* inom de kliniska områden som är av Bolagets intresse. Bolaget har redan etablerat ett omfattande nätverk av rådgivare:

- Professor Chris Reutelingsperger, Chef för "Biochemistry of Apoptosis" vid Cardiovascular Research Institute (CARIM) vid Maastricht Universitet, Holland – *expertisområde: Annexin A5*.
- Professor Dan Atar, Chef för Kardiologi vid Oslo universitetssjukhus, Norge – *expertisområde: Kliniska studier i hjärtinfarkt (ACS)*.
- Dr. Ron Balm, Chef för vaskulär kirurgi och Dr. Mark Koelmaij, på Amsterdam Medical Center, Holland – *expertisområde: PAOD*.



Figur 4. Effekt av behandling på inflammerat kärl efter 3 veckor på mus, med placebo (A) och med Annexin A5 (B)¹³. Bild: 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.

Bolagets läkemedelskandidat

Bolaget utvecklar den biologiska läkemedelskandidaten ANXV som är ett rekombinant humant protein Annexin A5. ANXV utvecklas för att finnas som en intravenös lösning för akut behandling på sjukhus. Läkemedelskandidaten har påvisat bra stabilitet i form av långvarig hållbarhet.

Generellt om läkemedelsutvecklingens olika faser

Före kommersialisering av läkemedel måste läkemedelskandidater genomgå omfattande prekliniska och kliniska studier för att påvisa läkemedelskandidatens säkerhet och effekt. Sådana studier är reglerade av tillsynsmyndigheternas krav.

Prekliniska studier

Preklinisk fas avser studier där olika typer av tester och experiment genomförs i laboratorium. Det kan exempelvis ske *in vitro*, det vill säga genom provrörsförsök, eller *ex vivo*, det vill säga på levande celler eller vävnad från djur eller från den mänskliga kroppen. Prekliniska studier kan även genomföras *in vivo* (i kroppen) på levande djur som fungerar som modeller av sjukdomsförlopp. Här undersöks läkemedelskandidatens potential och effekter för att fastställa om det är en lovande kandidat som tas vidare i utvecklingen.

Ibland görs ytterligare experiment för att förbättra de önskade egenskaperna och ta bort de dåliga (kandidatoptimering). I nästa steg genomförs säkerhetsstudier där farmakologin undersöks, det vill säga läkemedelskandidatens egenskaper, omsättning i kroppen, potentiell giftig effekt och interaktioner med andra läkemedel. Det är dock möjligt att utveckla en kandidat för kliniska studier utan detaljerad kunskap om alla delar av denna effekt.

Kliniska studier

Läkemedelskandidaten övergår till tester på människor först när det finns förutsättningar att uppnå ett säkert resultat. Om myndigheterna (landets etiska kommitté och läkemedelsverk) godkänner de prekliniska resultaten och kommande studieupplägg kan man starta kliniska studier. Vid sällsynta sjukdomar kan myndigheterna som FDA och EMA ge läkemedelskandidaten så kallad sär-läkemedelsstatus (*Orphan Drug Designation*) vilket ger kortare tid till marknads-godkännande och ytterligare marknadsexklusivitet även efter utgången av patent.

Kliniska studier genomförs i:

Fas I

Studier på frivilliga friska personer där tolererbarhet studeras genom en upptrappning av läkemedelsdosen. Genom fas I-studien fastställs vilken dos som är säker att använda vid behandling i den kommande fas II-studien. I vissa fall genomförs fas I-studier på frivilliga patienter (fas Ib).

Fas II

När olika doser provas och säkerheten utvärderas hos patienter med aktuell sjukdom görs ofta en uppdelning i IIa och IIb (olika omfattande studier) där de mindre omfattande studierna genomförs för att studera behandlingseffekten och uppnå så kallad *Proof-of-Concept*. Ibland testas olika doser av läkemedlet utan jämförelse med placebo och med fokus på läkemedlets omsättning i kroppen och säkerhet. I andra fall adderas sedan studier av effekten av vald dos mot placebo, vilken således är ett så kallat blindtest. I ytterligare fall kan effekten även jämföras med redan godkända läkemedel.

Fas III

Den sista kliniska studien avser mer omfattande studier av behandlingseffekten på ett stort antal patienter. En framgångsrik fas III-studie resulterar i den dokumentation som krävs för att kunna registrera substansen som läkemedel. I en fas III-studie jämförs läkemedelskandidaten antingen mot placebo eller mot etablerad behandling med godkända läkemedel.

Sjukdomar i fokus

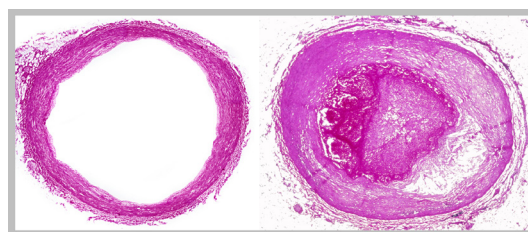
Bolaget bedömer att ANXV har potential att bli ett så kallat *First-in-Class*-läkemedel för flera hjärt- och kärlsjukdomar. Bolaget planerar att testa ANXV i klinisk fas IIa-effektstudie (*Proof-of-Concept*) i patienter och har definierat två sällsynta sjukdomar där det finns stark vetenskaplig bakgrund som tyder på att kunna förvänta en positiv effekt på patienter. De sjukdomar som är i fokus är central retinal venocclusion (CRVO) och sicklecellanemi (SCD). I övrigt forskar Bolaget på ANXV:s effekt vid behandling av andra blodkärlssjukdomar, där mindre kärl är påverkade samt virussjukdomar – så kallade blödarfebrar – där hela kärlsystemet är påverkat.

Hjärt- och kärlsjukdomar

Hjärt- och kärlsjukdomar är ett samlingsbegrepp som rör de sjukdomar som drabbar hjärtat och/eller blodkärl, de medelstora kärlen och är den vanligaste dödsorsaken i Sverige och i de flesta industrialiserade länder²⁷. Vanliga exempel är hjärtinfarkt eller stroke. Dessa sjukdomar orsakas ofta av åderförkalkning. Befintliga behandlingar omfattar livsstilsförändringar, blodtryckssänkande läkemedel, acetylsalicylsyra och kolesterolsänkande läkemedel. Kirurgi kan användas för att öppna, reparera eller byta ut skadade blodkärl.

Akut koronart syndrom – patienter med NON STEMI hjärtinfarkt (Acute Coronary Syndrome, ACS)

Det finns fortfarande ett stort behov av ett läkemedel som kan lindra eller förhindra hjärtinfarkt. Inflammation i blodkärl i samband med åderförkalkning kan uppstå på flera ställen i kroppen och vid dessa sjukdomstillstånd finns det ingen anti-inflammatorisk medicinsk behandling. Flera studier pekar på att Annexin A5 binder till och stabiliserar områden med åderförkalkning som är på väg att brista och därför kan förväntas att begränsa skadorna på hjärtmuskeln vid hjärtinfarkt^{15,16,48}.



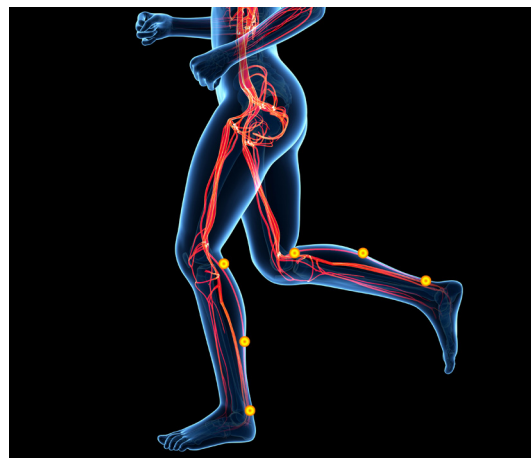
Figur 5. Förändringar i blodkärl (åderförkalkning) som leder till hjärt- och kärlsjukdomar. Bild: ScienceSource.com.



Perifer artärsjukdom

(Peripheral Arterial Occlusive Disease, PAOD)

PAOD är vanligt förekommande hos äldre personer och innebär att patienten har förträngda blodkärl främst underbenen. De vanligaste symptomen i tidiga stadier av sjukdomen är smärta eller kramper i vadmuskeln i benet som uppstår vid motion, vilket kan leda till outhärdlig smärta som avtar när man vilar. Allvarligare smärta inträffar när artärocklusion är så kritisk att det inte finns tillräckligt med blod och syretillförseln till de nedre extremiteterna även vid vila. Här finns det risk för amputation. Det finns idag få mediciner med någon effekt för att behandla sjukdomen och inga som hämmar inflammationen även om till exempel statiner ofta används. Annexin A5 har visat önskvärd effekt i flera *in vitro* och *in vivo*-modeller som kan anses vara relevant för PAOD^{12,13}.

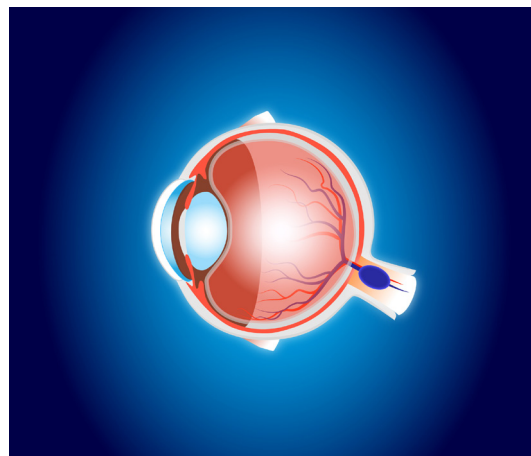


Sällsynta sjukdomar

Central retinal venocklusion

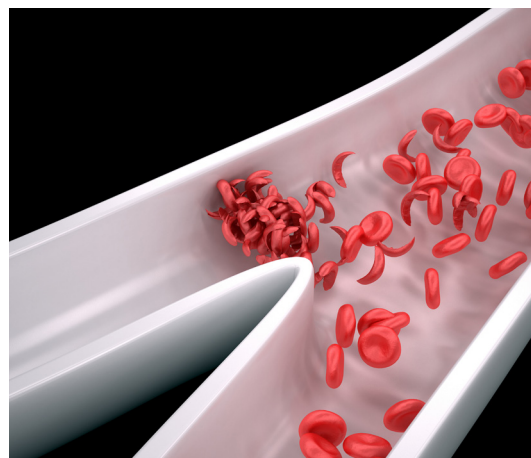
(Central Retinal Vein Occlusion, CRVO)

Central retinal venocklusion 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, vanligtvis personer över 50 år, utan påvisbar orsak. CRVO är inte orsakad av en riktig blodpropp som kan behandlas med antikoagulantia läkemedel. Det finns ett stort, icke tillgodosett, medicinskt behov för den grupp av patienter som drabbas av akut CRVO. Annexin A5 har visat sig bryta en sådan blockering under *ex vivo*-försök med blodceller från patienter med CRVO³⁷.



Sicklecellanemi (Sickle Cell Disease, SCD)

SCD är en ärftlig sjukdom som drabbar de röda blodkropparna, vilket i sin tur resulterar i försämrad blodförsörjning, organskador och för tidig död. Sicklecellpatienter råkar regelbundet ut för smärtsamma sicklecellkriser som uppstår när sickleceller blockerar blodkärl i olika delar av kroppen. Sådana kriser kräver intensivvård med smärtlindring. I dagsläget finns ingen behandling som kan förhindra eller bryta dessa attacker. Annexin A5 har visat sig kunna bryta den pågående sicklecellkrisen i djurmodell av sjukdomen⁶. Om ANXV visar effekt på SCD-patienter vid sicklecellkris, skulle det fylla ett stort medicinskt behov.



Blödarfebrar

Många blödarfebrar orsakade av virus, som till exempel ebola, drabbar hela kärlsystemet och har en hög dödlighet. Detta beror delvis på att viruset framkallar en kraftig inflammation som förstör blodkärlens väggar. Efter en till två veckor efter sjukdomens utbrott kan kroppen hamna i chock och riskerar att dö. En svårkontrollerad spridning i stadsmiljöer (av till exempel ebola) utgör ett hot mot samhällen såväl i Afrika som i övriga delar av den industrialiserade världen. Annexin A5 har visat lovande egenskaper i *in vitro*-experiment med ebolavirus. Annexins forskningsprojekt inriktas på att samtidigt attackera virusens spridning och förbättra patientens eget försvar (endotel-, koagulations- och immunologibaserat) för att minska lidande och dödlighet.

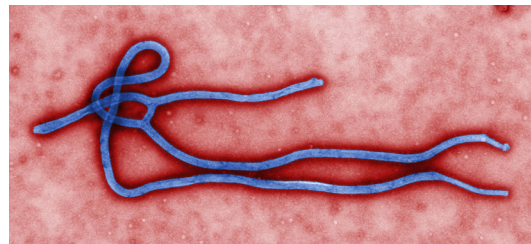
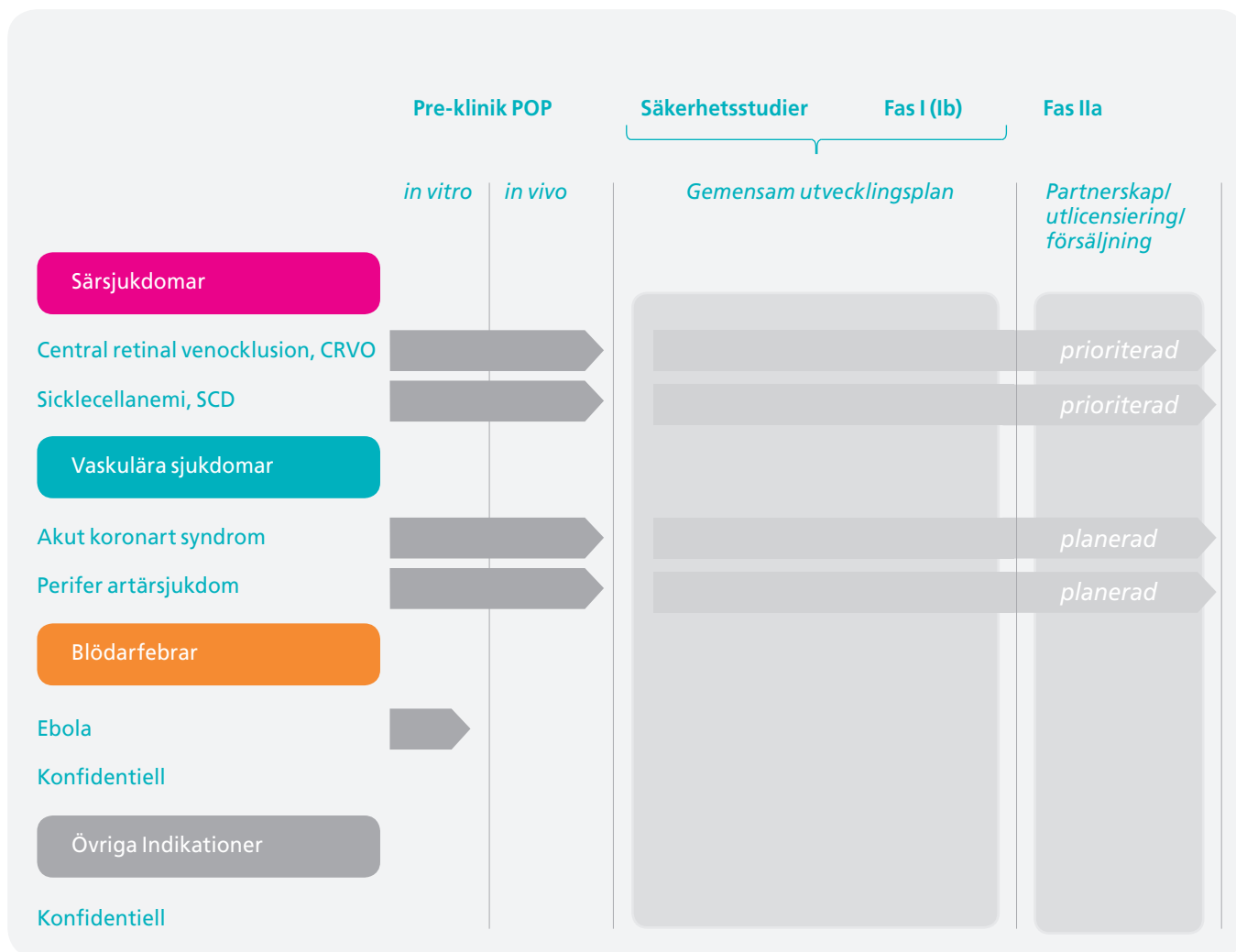


Bild: Centers for Disease Control and Prevention, https://phil.cdc.gov/phil/details_linked.asp?pid=10816. Foto: Cynthia Goldsmith.

Prioriterade Indikationer



Tillverkning

Bolagets läkemedelskandidat ANXV är ett rekombinant humant protein Annexin A5 som produceras av *E. coli*. Tillverkningsprocessen är komplicerad och innefattar flera steg av rening och filtrering till färdig produkt. För att tillverka läkemedelskandidaten behövs en cell-linje (*master cell bank*). Tillverkningen för prekliniska studier omfattas inte av lika höga krav som inför kliniska studier. För att producera material till kliniska studier krävs att kontraktstillverkaren har ett godkänt kvalitetssystem enligt lagstadgade krav. Först inför kliniska studier behövs storskalig tillverkning, där varje led i den storskaliga tillverkningen omfattas av GMP-krav. Bolaget har storskalig tillverkning efter dessa GMP-riktlinjer. Bolaget har sedan många år valt att samarbeta med en välrenommerad kontraktstillverkare som är specialiserad på utveckling och produktion av biologiska läkemedel, Richter-Helm Biologics GmbH & Co KG i Tyskland. I november 2016 producerades en ny *master cell bank* och i december 2016 producerades proteinet Annexin A5 hos Richter-Helm Biologics GmbH & Co KG i Tyskland till att genomföra säkerhetsstudier.

Immateriella rättigheter

Annexin bedömer att Bolaget har en omfattande patentportfölj och långsiktig strategi för att stärka Bolagets position. Annexin har en mycket omfattande patentportfölj med ett antal beviljade patent och flera inlämnade patentansökningar avseende användning av ANXV för behandling av sjukdomar som uppstår på grund av skador och inflammation i blodkärlen. Bolaget har även ansökt om patent på tillverkningsprocessen. Eftersom ANXV är baserat på Annexin A5

som är en naturligt förekommande substans är det inte möjligt att patentera, varför patentering istället inriktas på ANXV:s tillverkning och användningsområde.

Annexins patentportfölj är en viktig tillgång för Bolaget och innebär hinder för konkurrenter att göra intrång i Bolagets patenterade områden. Enligt styrelsens bedömning är patentskydd dock inte en förutsättning för att kunna saluföra läkemedel baserat på Bolagets läkemedelskandidat, men patentskydd ger Bolaget ensamrätt och därmed marknadsfördelar under patentens löptid.

Annexin söker regelbundet patentskydd för innovationer i syfte att säkra grundläggande kommersiella rättigheter. Patentering söks löpande som stödjer där möjligheterna till framgång med patentansökan betraktas som goda samtidigt som den kommersiella potentialen bedöms vara tillräckligt stor för att motivera kostnaden för patentansökan. Bolaget har sedan lång tid ett samarbete med den ledande brittiska internationella patentbyrån Potter Clarkson LLC i Nottingham, Storbritannien. När patent beviljats görs löpande bevakning av patentets fortlevnad och eventuella intrång i patentskyddet, samt en omvärldsbevakning av eventuella konkurrerande patentansökningar från andra parter.

Utöver egna patentansökningar analyserar Bolaget möjligheter att förvärva rättigheter till andras patent. Andra parter kan inneha patent som antingen begränsar möjligheterna för Bolaget att utnyttja rättigheterna inom ramen för sitt eget patentskydd, eller som innebär

Annexins patentfamiljer är samlade i tabellen nedan:

Annexins patentfamiljer

Patentfamilj	Fokus på	Status			Förfaller
		Europa*	USA	Andra marknader*	
ANX01	Användning av Annexin A5 för att förhindra ruptur av aterosklerotiska plack och atherothrombos	1 patent	inaktiv	3 patent ^{1,2,3}	2025
ANX02	Användning av Annexin A5 för behandling av kärlsjukdomar	1 patent	1 patent 2 ansökningar	3 patent ^{1,6,7}	2027
ANX03	Användning av Annexin A5 för att förhindra och behandla kärlförträngning vid hjärt- och kärlsjukdomar	1 patent	1 patent 1 ansökan	5 patent ^{1,4,7,8,9} 4 ansökningar ^{2,5,6,8}	2028
ANX04	Användning av Annexin A5 för att förhindra organskada vid operation	1 patent	1 ansökan		2031
ANX05	Användning av Annexin A5 för behandling av autoimmuna och inflammatoriska sjukdomar	1 ansökan	2 ansökningar		2029
ANX06	Användning av Annexin A5 för att förhindra och behandla kärlskador vid blodårfebrar	1 ansökan	1 ansökan		2028
ANX08	Tillverkningsprocess av ANXV	1 ansökan (PCT-EP)	1 ansökan (PCT-US)		2035
ANX09	Användning av Annexin A5 för behandling av andra virus-sjukdomar	1 ansökan	1 ansökan		2036
ANX10	Användning av Annexin A5 (konfidentiellt)	1 ansökan			2036
ANX11	Användning av Annexin A5 (konfidentiellt)	1 ansökan			2037

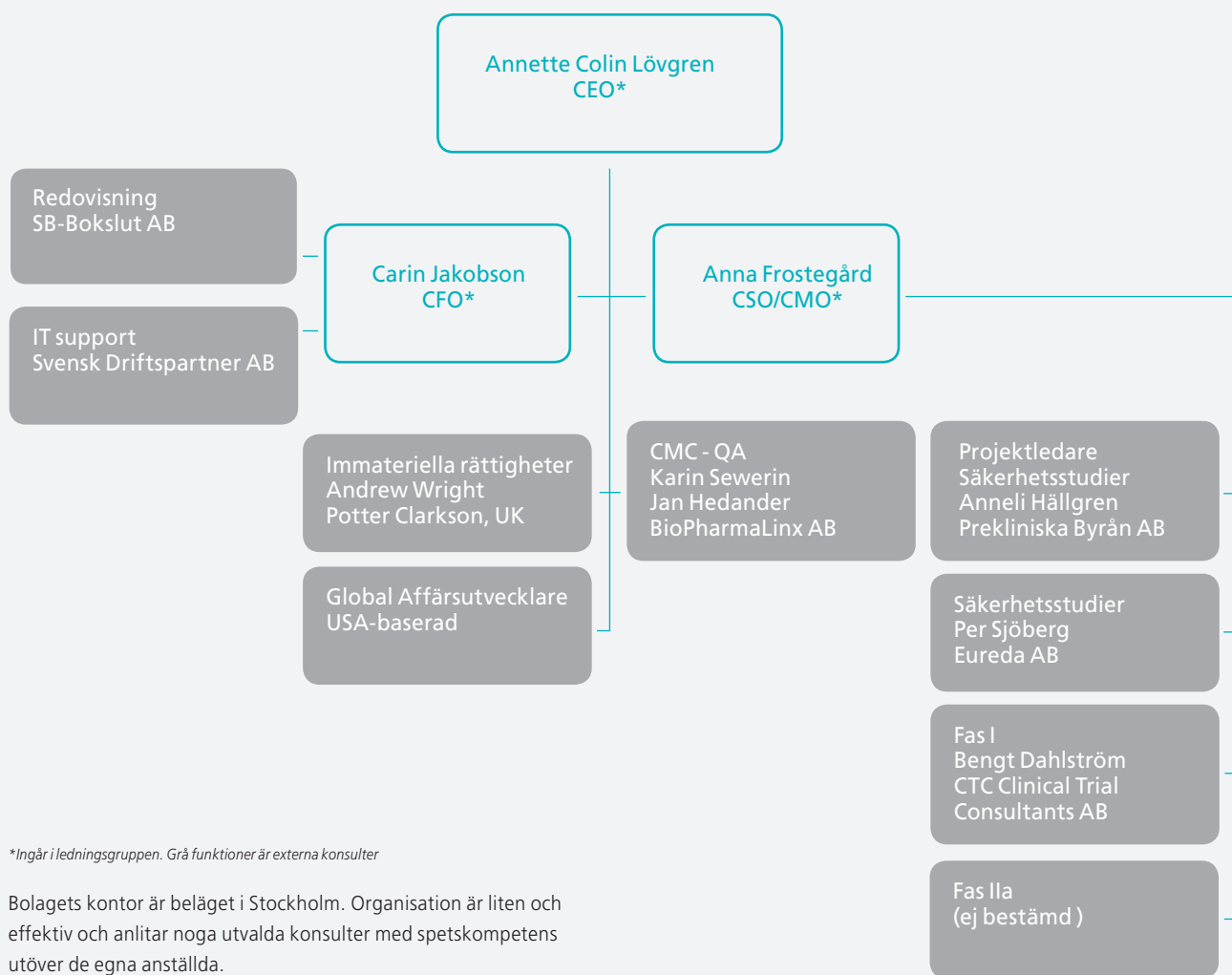
*Inkluderar följande länder i Europa: Storbritannien, Tyskland, Frankrike, Spanien, Italien, Österrike, Belgien, Danmark, Finland, Norge, Sverige, Schweiz, Ungern, Tjeckien, Polen, Irland, Turkiet
Andra marknader: Australien¹, Kanada², Kina³, Japan⁴, Brasilien⁵, Sydafrika⁶, Singapore⁷, Mexico⁸ och Sydkorea⁹

ett nytt rättighetsutrymme för Bolaget. Förvärv av patent genomförs endast om det anses vara av tillräckligt kommersiellt värde.

Utöver patentskydd söker Bolaget andra typer av rättighetsskydd. I läkemedelsindustrin förekommer så kallad marknadsexklusivitet, dels för sälläkemedel (*Orphan Drugs*), dels för innovativa biologiska substanser (biologics). I USA kan FDA medge marknadsexklusivitet för sälläkemedel under en tid om upp till 7 år för en viss indikation

och marknadsexklusivitet för innovativa biologiska substanser under en tid om upp till 12 år för en viss indikation. Bolaget bedömer att båda dessa typer av marknadsexklusivitet kan komma i fråga för dess kandidat och avser att aktivt söka erhålla sådan marknads-exklusivitet vid lämpliga tillfällen från tid till annan. I Europa kan EMA medge marknadsexklusivitet för sälläkemedel under en tid om upp till 10 år för en viss indikation och marknadsexklusivitet för innovativa substanser under en tid om upp till 11 år för en viss indikation.

Organisation





Marknad och omvärld

Marknad

Hjärt- och kärlsjukdomar

Akut koronart syndrom – patienter med NON STEMI hjärtinfarkt (ACS)

Cirka 70 % av patienter med hjärtinfarkt har non-STEMI (utan så kallade ST-höjningar på EKG). I hela världen får årligen mer än 4 miljoner människor non-STEMI hjärtinfarkt⁶⁵.

En nyutkommen rapport av Centre for Economic and Business Research redovisar kostnadsberäkningar avseende europeisk ekonomi till följd av hjärt- och kärlsjukdom (CVD)⁶⁶. Denna rapport prognostiserar att hjärt- och kärlsjukdomar kommer att orsaka över 1,1 miljoner dödsfall i sex europeiska länder i Västeuropa fram till 2020 och kosta över € 122 miljarder (cirka 1,2 biljoner SEK) fram till 2020. Utan någon ny behandling kommer exempelvis Storbritanniens sjukvårdssystem att få se kostnadsökningar på 22 %, till 18,3 miljarder engelska pund (cirka 205 miljarder SEK) fram till 2020.

Den nu gällande standardsjukvården är inte optimal för alla patienter med akut kranskärlssjukdom. Det finns en signifikant risk att non-STEMI-patienter får en fullt utvecklad hjärtinfarkt. Effektiv behandling med ANXV förväntas enligt Bolaget förbättra behandlingsresultatet efter den första sjukhusvistelsen och reducera risken för ny infarkt (reinfarkt) vilken normalt är hög vid non-STEMI (15–25 %) efter utskrivning, samt förväntas minska risken för långtidsmortalitet (tvåårs-mortaliteten är 30 %) ⁶⁵.

Befintliga behandlingar omfattar livsstilsförändringar, blodtryckssänkande läkemedel, acetylsalicylsyra och kolesterolsänkande läkemedel. Kirurgi kan användas för att öppna, laga eller byta ut skadade blodkärl. Det finns fortfarande ett stort behov av ett läkemedel som kan lindra eller förhindra hjärtinfarkt. Inflammation i blodkärl i samband med åderförkalkning kan uppstå på flera ställen i kroppen och vid dessa sjukdomstillstånd finns det ingen antiinflammatorisk medicinsk behandling. Marknadspotentialen för ett effektivt läkemedel för ACS bedöms till över \$ 10 miljarder (cirka 90 miljarder SEK) per år bara i USA⁶⁷.

Perifer artärsjukdom (PAOD)

I USA bedöms cirka 2 miljoner människor lida av PAOD, en siffra som förväntas öka till 3 – 3,5 miljoner till år 2020. I EU finns omkring 3 miljoner människor som lider av PAOD, vilka förväntas öka till 4 miljoner till år 2030. Förutom det lidande som drabbar patienterna, är samhällskostnaderna för behandling och vård mycket höga. Idag finns det inget specifikt läkemedel med god effekt, dock används kirurgiska ingrepp för vissa patienter. Marknadspotentialen för ett effektivt läkemedel i USA bedöms till över \$ 1 miljard (cirka 9 miljarder SEK) per år⁶⁸.

Sällsynta kärlsjukdomar

Central retinal venocklusion (CRVO)

CRVO är en sällsynt sjukdom (Orphan Disease) och drabbar över 16 miljoner människor spritt världen över, med cirka 100 000 CRVO-patienter i USA, vilken räknas som den viktigaste marknaden och därefter Europa med 140 000 patienter⁶⁹. I dagsläget finns det inga behandlingar som påverkar orsaken till CRVO, nämligen tilltäppning i venen i näthinnan. Man behandlar komplikationer av CRVO med så kallade anti-VEGF-medel som syftar till att förhindra växt av nya störande blodkärl i näthinnan, eller kortikosteroider mot inflammation som injiceras eller implanteras direkt i ögat. Kostnader för en anti-VEGF-injektion uppgår till cirka SEK 9 000⁷⁰. Det testas även till exempel laserbehandling. Dessa behandlingar har ökat chanser till synförbättring dock har ingetdera positiv effekt i det akuta läget. Marknaden är beräknad att öka med 16 – 18 % per år. Bolagets bedömning är att marknadspotentialen uppgår till cirka \$ 0,7 miljarder (cirka 6 miljarder SEK) för USA och Europa per år.

Sicklecellanemi (SCD)

SCD är en sällsynt sjukdom (Orphan Disease) som drabbar 25 miljoner människor, största delen i Afrika, Asien och Mellanöstern och cirka 100 000 i USA samt 50 000 i Europa. Utöver patienternas lidande är det en mycket kostsam sjukdom för samhället, då den kräver att patienten blir inlagd på intensivvård i 4 – 5 dagar vid varje attack. För denna sjukdom finns det idag inget läkemedel som kan avbryta attacken. Vanliga behandlingsalternativ inkluderar blodtransfusioner, hydroxyurea och behandling av symptom genom syrgas, vätska, febernedsättande/smärtstillande läkemedel, antibiotika, andningsgymnastik, bronkdilaterare och antikoagulantia, allogen stamcellstransplantation och genterapi är i utvecklingsfas. Marknadspotentialen för ett effektivt läkemedel bedöms till över \$ 2 miljarder (cirka 18 miljarder SEK) per år i USA och EU^{71,72}.

Virussjukdomar

Blödarfebrar

Blödarfebrar orsakade av virus som ebola eller dengue är en global utmaning som belyses av till exempel denguefebernens snabba utbredning under de senaste årtionden (300 miljoner insjuknade och 50 000 döda per år). Många blödarfebrar har en skrämmande hög dödlighet med en svårkontrollerad spridning i stadsmiljöer (till exempel ebola) och utgör ett hot mot samhällen såväl i Afrika som i övriga delar av den industrialiserade världen. Det senaste utbrottet av ebola i Västafrika där 11 323 människor dog uppskattas vara det största och mest komplexa utbrottet sedan ebola upptäcktes år 1976⁷³. Sedan sjukdomen upptäcktes har det rapporterats över 30 utbrott och dödligheten har varierat mellan 25 – 90 % vilket medfört enorma ekonomiska satsningar världen över för att minska spridningen.

Detta är en väldigt speciell marknad och storleken svårbedömd då ebola är klassad som biologisk substans med högsta risken, riskklass 4 och potentiella köpare för ebola-behandling är huvudsakligen statliga och militära organisationer.

Konkurrenter

Bolagets huvudsakliga konkurrenter är bolag inom Annexin A5-fältet. Det finns två konkurrenter som avser att utveckla Annexin A5 för behandling av sjukdomar utanför Bolagets fokusområde. Såvitt Bolaget känner till finns det ingen som varken kan eller har någon storskalig produktion uppsatt av Annexin A5. Därutöver har Bolaget ansökt om patent för produktion av Annexin A5 i PCT. I andra hand är Bolagets konkurrenter de som utvecklar läkemedelskandidater inom samma behandlingsområden som Annexin.

Annexin A5-fältet

Lawson Health Research Institute (Kanada) och Yabao Pharmaceutical Group (Kina)

Lawson Health Research Institute finns i Ontario, Kanada och har ansökt om patentskydd för användningen av Annexin A5 vid behandling av sepsis (blodförgiftning). Yabao (ett publikt läkemedelsföretag i Kina) har förvärvat exklusiva rättigheter från Lawson för utveckling och försäljning av Annexin A5 på denna indikation i Kina, Taiwan, Hong Kong, medan Lawson innehar rättigheterna på de övriga marknaderna⁴².

MosaMedix, Holland

MosaMedix B.V. fokuserar sin verksamhet på användning av modifierade annexiner främst inom onkologi.

Stanford University, USA

Efter att ha varit verksam i Annexin A5-diagnostik fältet tillsammans med AAA Inc, har Stanford University lämnat in en patentansökan avseende användning av Annexin A5 inom onkologi⁴³.

Specifika indikationer

Läkemedelskandidaten ANXV förväntas att kunna fylla behandlingsgapet där viktiga sjukdomsmekanismer inte behandlas effektivt idag. Annexin bedömer att inget av nuvarande behandlingsalternativ och konkurrerande kandidater i olika utvecklingsfaser går att jämföra med Bolagets kandidat ANXV, då mekanismen skiljer sig avsevärt.

Central retinal venocklusion

Bolag som är aktiva på marknaden är Regeneron, Novartis, Roche och Bayer. De godkända läkemedel som påverkar bildning av nya blodkärl inne i ögat är Eylea (Bayer) och Lucentis® (Novartis) är båda i form av injektionsvätska som ska injiceras direkt i ögat. Ozurdex från

Allergan är ett implantat som innehåller kortikosteroid och används för sina anti-inflammatoriska effekter. Dessa läkemedel är avsedda för att behandla nedsatt syn till följd av ödem sekundärt till retinal venocklusion (RVO). Dock har ingen av dessa i dagsläget något godkänt läkemedel mot CRVO som hjälper i det akuta stadiet. ANXV förväntas att kunna visa önskvärd effekt på akut CRVO vid systemisk användning, det vill säga intravenös infusion.

Sicklecellanemi

Exempel på bolag aktiva inom denna indikation är Pfizer, Novartis, Cellegene, Shire, Global Blood Therapeutics, Bluebird Bio. Dessa bolag utvecklar olika typer av läkemedelskandidater och behandlingsmetoder som till exempel siktar på att förbättra hemoglobin, hematopoetisk stamcellstransplantation och gentterapi.

Akut koronart syndrom – patienter med NON STEMI hjärtinfarkt (ACS)

På den här marknaden finns det många aktörer, allt från *Big Pharma* till små forskningsbolag. Ledande aktörer på denna marknad är Sanofi och Novartis. Andra stora aktörer är Pfizer, Merck, Bayer och AstraZeneca⁶⁷.

Perifer artärsjukdom

I denna indikation finns det flera aktörer som utvecklar endovaskulär utrustning för kirurgiska ingrepp. Merck, Shire, Sanofi är ledande avseende läkemedelsutveckling inom denna indikation⁶⁸.

Blödarfebrar

Det finns inga godkända vaccin mot eller läkemedel för behandling av ebola. För närvarande finns det cirka 100 kandidater i olika faser av utvecklingen, varav cirka 40 vaccinkandidater och 60 behandlingskandidater. De absolut flesta är i tidigt forskningsstadium, bara en kandidat befinner sig i fas III, två i fas II och sex i fas I. Om ett framgångsrikt och billigt vaccin blev godkänt skulle färre patienter vara i behov av akut behandling. Bolaget har identifierat två väsentliga konkurrenter i ebola-fältet. MChE-F4Pharma (Wien, Österrike) som utvecklar en fibrinderiverade peptid FX06. Kandidaten är i klinisk utveckling för behandling av kärlläckage. Peregrine Pharmaceuticals (USA) som utvecklar en IgG3 monoklonal antikropp Bavituximab mot fosfatidylserine (PS). Peregrine Pharmaceuticals har visat prekliniska data med Bavituximab som har förmåga att binda till viruspartiklar och virusinfekterade celler från fem olika grupper av virus, som orsakar blödarfeber, inkluderande ebola. Till detta kommer att Peregrine rapporterade att Bavituximab i kombination med det antivirala läkemedlet Ribavirin förbättrade överlevnad med upp till 50 % jämfört med enskilt läkemedel som enda behandling, i flera modeller av blödarfeber.

Beskrivning av betydande trender i branschen

Annexin bedömer att det finns ett stort behov av och efterfrågan på innovativa läkemedel inom hjärt- och kärlsjukdomar och att efterfrågan kommer att växa i framtiden.

De senaste trenderna i läkemedelsbranschen är att *Big* och *Mid Pharma* tar allt färre risker, de har dramatiskt minskat egen forskning och utveckling och istället ökar de inlicensiering av läkemedelskandidater i tidiga utvecklingsstadier eller ingår partnerskap med mindre bioteknik- och läkemedelsbolag. Detta sker innan man når de mest kostsamma kliniska studierna för att minimera och fördela riskerna mellan parterna. Strukturen på affärer innehåller ofta en milstolpe-baserad utbetalningsmodell och royalty på försäljningen.

Efter en tid av mindre affärsaktiviteter har, enligt The Wall Street Journals rapport, de större läkemedelsbolagen börjat investera igen och fusions- och förvärvsaktiviteten har återvänt¹. De 10 största amerikanska bioteknik- och pharmabolagen hade mer än 150 miljarder USD (cirka 1,4 biljoner SEK) i kontanter och värdepapper per den 30 juni 2016. Dessa faktorer, tillsammans med låga räntor, minskar alternativkostnaden för att spendera stort på lovande läkemedelsutvecklingsprogram i tidiga faser med potential att bli storsäljande läkemedel. Så länge finansieringen är lättillgänglig förväntas efterfrågan på innovativa läkemedelsutvecklingsprogram och buden på mindre biotechbolag inte avta.

En analys bekräftar att de mest attraktiva bolagen för förvärv är de som utvecklar produkter inom kronisk inflammation, onkologi och just hjärt- och kärlsjukdomar².



Utvald finansiell information

I nedanstående avsnitt redovisas den historiska finansiella utvecklingen för Annexin för räkenskapsåren 2015 och 2016. Informationen är hämtad från Annexins reviderade årsredovisningar vilka har införlivats i detta Prospekt genom hänvisning. Resultatpåverkande rättningar i enlighet med BFNAR 2012:1 har i årsredovisningen för 2016 gjorts för 2015 för att få en rättvisande bild av Bolaget och jämförelsetalen för det årets resultat, balans och kassaflöde. Rättade uppgifter för 2015 är således reviderade. Det har även gjorts rättningar av 2014 års siffror enligt samma regelverk vilket påverkat ingående balanser för 2015. Se nedan för detaljer.

Översikten har även kompletterats med en uppställning över eget kapital och nettoskultsättning per den 31 december 2016. Efter den finansiella översikten följer kommentarer om den finansiella utvecklingen. Dessa kompletteringar har upprättats i det specifika syftet att ingå i detta Prospekt och har inte reviderats av Bolagets revisor.

Informationen nedan ska läsas tillsammans med avsnittet "Kommentarer till den finansiella informationen". Förutom ovan nämnda årsredovisningar har ingen information i detta Prospekt reviderats eller översiktligt granskats av revisor. Annexin tillämpar Årsredovisningslagen och Bokföringsnämndens allmänna råd BFNAR 2012:1 (K3).

Annexin bedriver forskning och utveckling och förbereder just nu inför kliniska studier. Bolaget har än så länge inte redovisat några intäkter från verksamheten, vilket bör beaktas när räkenskaperna nedan betraktas.

Resultaträkning i sammandrag

(TSEK)	2016 jan-dec	2015 jan-dec
Övriga rörelseintäkter	900	542
Totala intäkter	900	542
Övriga externa kostnader	-8 804	-4 090
Personalkostnader	-1 773	-1 429
Avskrivningar	-75	-30
Övriga rörelsekostnader	-31	-19
Totala rörelsekostnader	-10 683	-5 568
Rörelseresultat	-9 783	-5 025
Övriga ränteintäkter och liknande intäkter	0	0
Räntekostnader och liknande kostnader	-47	-3
Skatt	-	-
Årets resultat	-9 830	-5 029

Balansräkning i sammandrag

(TSEK)	2016	2015
Anläggningstillgångar		
Immateriella anläggningstillgångar	1 377	1 452
Omsättningstillgångar		
Varulager	6 247	852
Kortfristiga fordringar		
Övriga fordringar	1 236	52
Förutbetalda kostnader och upplupna intäkter	149	9
Summa kortfristiga fordringar	1 385	61
Kassa/Bank	14 450	781
Summa tillgångar	23 460	3 147
Eget kapital		
Aktiekapital	2 870	61
Överkursfond	29 818	7 086
Balanserad vinst eller förlust	-7 284	-2 255
Årets resultat	-9 830	-5 029
Totalt eget kapital	15 575	-136
Långfristiga skulder		
Långfristiga räntebärande skulder	729	1 000
Övriga långfristiga skulder	-	1 400
Totala långfristiga skulder	729	2 400
Kortfristiga skulder		
Leverantörsreskontra	4 139	781
Kortfristig räntebärande skuld	250	-
Övriga kortfristiga skulder	57	1
Upplupna kostnader	2 710	102
Totala kortfristiga skulder	7 157	883
Summa eget kapital och skulder	23 460	3 147

Kassaflödesanalys i sammandrag

(TSEK)	2016 jan-dec	2015 jan-dec
DEN LÖPANDE VERKSAMHETEN		
Rörelseresultat före finansiella poster	-9 783	-5 025
Avskrivningar och ej kassamässig poster	575	30
	-9 208	-4 995
Erlagd ränta	-47	-3
	-9 254	-4 998
Ökning/minskning varulager	-5 395	-752
Ökning/minskning övriga kortfristiga fordringar	-1 323	137
Ökning/minskning leverantörsskulder	3 358	552
Ökning/minskning övriga kortfristiga rörelseskulder	2 665	49
Kassaflöde från den löpande verksamheten	-9 949	-5 012
INVESTERINGSVERKSAMHETEN		
Investeringar i immateriella anläggningstillgångar	-	-207
Kassaflöde från investeringsverksamheten	-	-207
FINANSIERINGSVERKSAMHETEN		
Nyemission	27 031	3 166
Upptagna lån	-	1 000
Amortering av skuld	-21	-
Emissionsomkostnader	-3 391	-
Kassaflöde från finansieringsverksamheten	23 619	4 166
Årets kassaflöde	13 670	-1 053
Likvida medel vid årets början	781	1 834
Likvida medel vid årets slut	14 451	781

Förändring eget kapital i sammandrag

(TSEK)	Aktie- kapital	Överkurs- fond	Balanserad vinst	Årets resultat
IB värde	54	3 923	-	-2 255
Registrerad emission från 2014	3	-	-	-
Nyemission under året	4	3 163	-	-
Disposition enligt bolagsstämmbeslut	-	-	-2 255	2 255
Årets resultat	-	-	-	-5 029
Vid årets slut 2015-12-31	61	7 086	-2 255	-5 029
Nyemission under året	2 809	22 732	-	-
Disposition enligt bolagsstämmbeslut	-	-	-	-
Årets resultat	-	-	-5 029	5 029
Vid årets slut 2016-12-31	2 870	29 818	-7 284	-9 830

Nyckeltal och utvalda finansiella poster

	2016	2015
Intäkter (TSEK)	900	542
Rörelsekostnader (TSEK)	-10 683	-5 567
Rörelseresultat (TSEK)	-9 783	-5 025
Resultat före skatt (TSEK)	-9 830	-5 028
Immateriella tillgångar (TSEK)	1 377	1 452
Materiella tillgångar (TSEK)	-	-
Likvida medel (TSEK)	14 450	781
Eget kapital (TSEK)	15 575	-136
Kortfristiga skulder (TSEK)	7 107	883
Långfristiga skulder (TSEK)	729	2 400
Totala tillgångar (TSEK)	23 460	3 147
Kassaflöde från den löpande verksamheten (TSEK)	-9 950	-5 012
Kassaflöde (TSEK)	13 669	-1 053
Utdelning (TSEK)	-	-
Medelantal anställda (st)	2	3

Dessa har inte reviderats av Bolagets revisor.

Definitioner

Kassaflödet: Förändring av kassan under året

Kommentarer till den finansiella informationen

Intäkter och rörelseresultat

Jämförelse mellan perioderna 1 januari till den 31 december 2015 och 1 januari till den 31 december 2016.

Bolaget har redovisat övriga rörelseintäkter om 900 TSEK (542) en ökning om 66 %, varav 700 TSEK (525) avser bidrag från Vinnova för forskningsstudier inom terapiområdet blödarfebrar (Annexvir 2) övriga intäkter är hänförliga till valutakursförändringar. Under 2016 har Bolaget ökat intensiteten i utvecklingsprojekten och övriga externa kostnader har ökat till 8 804 TSEK (4 090), främst hänförligt till konsultkostnader för främst konsulter, kostnader för inhyrd VD samt produktionsstart. Personalkostnaderna uppgick till 1 773 TSEK (1 429). Antalet medarbetare har för 2016 minskat med i genomsnitt en person från 2015. Avskrivningarna på patent ökade till 75 TSEK (30) – ökningen är hänförligt till patentinköp under 2015. Resultatet för 2016 var –9 830 TSEK (–5 029). Ökningen är en följd av de ökade kostnaderna.

Balansräkning

Jämförelse mellan perioderna 1 januari till den 31 december 2015 och 1 januari till den 31 december 2016.

Annexins balansomslutning uppgick per 2016-12-31 till 23 460 TSEK (3 147) varav kassa/bank uppgick till 14 450 TSEK (781), immateriella anläggningstillgångar i form av patent uppgick till 1 377 TSEK (1 452), lager i form av bland annat *master cell bank* uppgick till 6 248 TSEK (852) och kortfristiga fordringar och förutbetalda kostnader uppgick till 1 385 TSEK (61).

Totalt eget kapital uppgick till 15 575 TSEK (–136), varav 2 870 TSEK (61) var bundet. Soliditeten uppgick till cirka 66 % (neg). Långfristiga skulder uppgick till 729 TSEK (2 400) hänförliga till lån från Almi, där minskningen var hänförlig till en konvertering av Bolagets skuld till Frostskog AB och Medirista AB mot aktier i Annexin genom så kallad kvittningsemission om 1 400 TSEK, samt amortering av Almilånet som löper på 60 månader där första året var amorteringsfritt. Kortfristiga skulder uppgick till 7 157 TSEK (883) varav 250 TSEK (0) var del av det räntebärande lån Bolaget erhållit från Almi. Kortfristiga skulder bestod främst av leverantörsskulder och upplupna kostnader där ökningen främst är hänförlig till ökade leverantörsskulder hänförliga till de forskningsstudier som pågår samt produktionskostnader.

Kassaflöde

Jämförelse mellan perioderna 1 januari till den 31 december 2015 och 1 januari till den 31 december 2016.

Verksamheten har sedan starten finansierats via nyemissioner, bidrag och tillskott från aktieägarna. Bolaget har hittills visat ett negativt kassaflöde beroende på omkostnader för personal, underleverantörer och konsulter relaterat till primära studier och produktion av ANXV samt kostnader för patenten. Kassaflödet från löpande verksamheten under 2016 uppgick till –9 950 TSEK (–5 012), kassaflödet från investeringsverksamheten uppgick till 0 (–207) och kassaflödet från finansieringsverksamheten uppgick till 23 619 TSEK (4 166) hänförlig till tre emissioner om totalt 27 031 TSEK justerat för emissionskostnader, se detaljer nedan.

Rättelse av fel

Bolaget har rättat fel i 2014 års och 2015 års siffror för att ge en rättvisande bild av Bolaget. Rättelserna är gjorda enligt BFNAR 2012:1.

Under 2015 har Bolaget aktiverat kostnader för egen tid relaterad till forskning och utveckling om 282 TSEK. Dock har kriterierna för att göra denna aktivering inte uppfyllts och detta har därmed rättats vilket har påverkat resultatet för 2015 negativt och samtidigt minskat den immateriella tillgången. Vad gäller kostnader för patent har Bolaget aktiverat även dessa direkt i balansräkningen, dessa uppfyllde inte heller kraven för aktivering vilket gjort att detta rättats och påverkat Annexins resultat för 2015 med 1 111 TSEK, där avskrivningarna påverkats positivt om 384 TSEK och övriga externa kostnader negativt om 1 496 TSEK. Rättningen har även minskat den immateriella tillgången med motsvarande belopp.

Bolaget hade även under 2015 klassificerat inköpet av sin *master cell bank* som en materiell tillgång. Den har i sin tur skrivits av. Bolagets *master cell bank* är att betrakta som lager och har därmed omklassificerats så, vilket haft en resultatmässig påverkan på avskrivningarna. Rättningen som gjorts har minskat kostnaderna med 85 TSEK, samtidigt som materiella anläggningstillgångar minskat och lager ökat med totalt 852 TSEK. Råvarukostnader har omklassificerats till övriga externa kostnader utan resultateffekt. Totalt har rättningarna påverkat resultatet om 1 308 TSEK vilket minskat det egna kapitalet med motsvarande belopp.

Liknande justeringar har gjorts av redovisningen för 2014 vilket påverkat resultatet för det året om 983 TSEK vilket även detta påverkat det egna kapitalet negativt.

Tillsammans gjorde dessa rättningar av fel för räkenskapsåren 2014 och 2015 att Bolaget redovisar negativt eget kapital för 2015. Då felaktigheterna upptäcktes gjordes bedömningen att ingen kontroll-balansräkning behövde göras då beslutet om emission var taget och sådan process igångsatt.

Finansiella resurser och finansiell struktur

Bolagets egna kapital uppgick per den 2016-12-31 till 15 575 TSEK (-136) och Bolagets soliditet var 66 % (neg). Under 2016 har Bolaget genomfört fem emissioner. I juni slutfördes en kvittningsemission om 1 524 TSEK och 2 033 aktier, där aktiekapitalet ökade med 2 TSEK. Som konsekvens av ändring av firma, där Bolaget registrerats som publikt genomfördes en fondemission om 507 TSEK under juni där aktiens kvotvärde ändrades från 1 kr per aktier till 9 kr per aktie, vilket inte påverkade antalet aktier. I augusti slutfördes en riktad nyemission om 3 000 TSEK och 30 000 aktier där aktiekapitalet ökades med 270 TSEK och en kvittningsemission om 1 900 TSEK och 38 000 aktier där aktiekapitalet ökades med 342 TSEK. I november genomfördes en riktad nyemission om 22 507 TSEK fördelat på 187 559 aktier där totala aktiekapitalet ökades med 1 688 TSEK. Totalt har aktiekapitalet ökat med 2 809 TSEK och antalet aktier med 257 592 till 318 916 stycken.

Rörelsekapital

Styrelsen bedömer att Bolagets befintliga rörelsekapital inte är tillräckligt för att tillgodose de aktuella behoven under den kommande tolv månadersperioden. Likviditetsunderskottet i verksamheten för denna period uppgår till cirka 40 MSEK. Bolagets befintliga rörelsekapital räcker till april 2017. Mot bakgrund av detta har Annexin beslutat att genomföra den förestående emissionen om cirka 54,5 MSEK.

Styrelsen beräknar att Bolaget i det fall den förestående emissionen blir fulltecknad kommer att ha kapital för att bedriva verksamheten fram till april 2018, och därefter vid fullt nyttjande av teckningsoptioner till och med fjärde kvartalet 2018. Annexin har, via skriftliga avtal, erhållit garantiåtaganden om 50 MSEK, motsvarande cirka 92 % av den initiala emissionsvolymen. Dessa åtaganden har dock inte säkerställts via förhandstransaktion, bankgaranti eller liknande.

Om emissionen inte fulltecknas och i det fall en eller flera garantier inte skulle uppfylla sina åtaganden kommer Bolaget att undersöka alternativa finansieringsmöjligheter såsom ytterligare kapitalanskaffning, bidrag eller finansiering tillsammans med samarbetspartners alternativt driva verksamheten i lägre takt än beräknat, till dess att ytterligare kapital kan anskaffas.

Om emissionen inte fulltecknas och i det fall samtliga alternativa finansieringsmöjligheter misslyckas finns en risk att Bolaget i väsentlig grad måste revidera utvecklingsplanerna, vilket kommer att försena projekten. I förlängningen finns risk att, i det fall alla finansieringsmöjligheter misslyckas, att Bolaget försätts i konkurs.

Investeringar

Annexins huvudsakliga investeringar består av immateriella tillgångar såsom patent. Under 2016 uppgick Bolagets totala investeringar till 0 TSEK (907). Då Bolaget ännu är i en forskningsfas aktiveras inte eget arbete eller patentkostnader. Under 2017 och fram till dateringen av detta Prospekt* gjorde Annexin inga investeringar (*baseras på oreviderade räkenskaper).

Pågående och framtida beslutade investeringar

Annexin har inga pågående väsentliga investeringar eller framtida investeringar som styrelsen har gjort klara åtaganden om. Bolaget avser att finansiera eventuella nya investeringar genom befintliga likvida medel och nyemissioner.

Materiella anläggningstillgångar

Annexin innehar inga befintliga och planerar inte heller för några materiella anläggningstillgångar eller leasade tillgångar av väsentlig betydelse. Per den 31 december 2016 uppgick Annexins materiella anläggningstillgångar till 0 TSEK (0).

Revisorernas granskningsberättelse

I årsredovisningen för 2016 finns följande text under rubriken "Uppllysning av särskild betydelse":

Utan att det påverkar våra uttalanden ovan vill vi fästa uppmärksamhet på förvaltningsberättelsen och rubriken om finansiering och kapitalbehov. Av denna framgår att bolaget är i behov av ytterligare likviditet för att hantera bolagets lång- och kortfristiga finansiering. För att hantera likviditetsbehovet till bolagets fortsatta drift planerar bolaget att genomföra en större nyemission. Ifall denna emission ej kommer kunna genomföras enligt plan bedömer styrelsen att bolaget har goda möjligheter till alternativa finansieringsalternativ. För att säkerställa bolagets fortsatta drift är det av stor betydelse att finansieringen av verksamheten kommer kunna genomföras enligt något av dessa alternativ.

Kapitalstruktur

Eget kapital och nettoskuldsättning

Tabellen nedan återger information om Bolagets egna kapital och skuldsättning per den 31 december 2016. Annexins nettoskuld-sättningsgrad (räntebärande skulder dividerat med totalt eget kapital) uppgick per den 31 december 2016 till 6,3 %. Bolaget har inga kända eventalförpliktelser. Nettoskuldsättnings Tabellen inkluderar både räntebärande och icke räntebärande skulder.

Eget kapital

(SEK)	2016-12-31
(A) Aktiekapital	2 870
(B) Övrigt tillskjutet kapital	29 818
(C) Balanserat resultat	
(D) Minoritetsintresse	-
(E) Summa eget kapital; (A)+(B)+(C)+(D)	32 688
Kortfristiga skulder	
(A) Mot säkerhet <i>företagsinteckning om 1 000 TSEK</i>	250
(B) Mot borgen	-
(C) Blancokrediter	6 907
(D) Summa kortfristiga skulder; (A)+(B)+(C)	7 107
Långfristiga skulder	
(A) Mot säkerhet (del av företagsinteckning om 1 000 TSEK se ovan)	729
(B) Mot borgen	-
(C) Blancokrediter	-
(D) Summa långfristiga skulder; (A)+(B)+(C)	729

Nettoskuldsättning

(SEK)	2016-12-31
(A) Kassa	14 451
(B) Likvida medel	-
(C) Lätt realiserbara värdepapper	-
(D) Summa likviditet; (A)+(B)+(C)	14 451
(E) Kortfristiga fordringar	1 385
(F) Kortfristiga bankkulder	
(G) Kortfristig del av långfristiga skulder*	250
(H) Andra kortfristiga skulder	6 907
(I) Summa kortfristiga skulder; (F)+(G)+(H)	7 157
(J) Netto kortfristig skuldsättning; (I)-(E)-(D)	-8 679
(K) Långfristiga banklån*	729
(L) Emitterade obligationer	-
(M) Andra långfristiga lån	-
(N) Långfristig skuldsättning; (K)+(L)+(M)	729
(O) Nettoskuldsättning; (J)+(N)	-7 950

*Del av lån från Almi mot företagsinteckning om 1 000 TSEK.

Uppställningen avseende eget kapital och nettoskuldsättning har upprättats i det specifika syftet att ingå i detta Prospekt och har inte reviderats av Bolagets revisor.

Skatt

Annexin har ett preliminärt redovisat ackumulerat underskott per den 31 december 2016 om 14,8 MSEK. Bolaget har emellertid inte bokat upp något värde avseende underskotten. Bolagets möjlighet att i framtiden, helt eller delvis, utnyttja det ackumulerade underskottet avgörs bland annat av framtida ägarförändringar i Annexin, vilket Bolaget inte har någon kontroll över samt framtida vinster.

Begränsning i användandet av kapital

Det finns såvitt styrelsen i Annexin känner till inga begränsningar avseende användande av kapital.

Väsentliga förändringar

Det har inte förekommit några väsentliga förändringar avseende Annexins finansiella ställning eller ställning på marknaden sedan 2016-12-31.

Styrelse, ledande befattningshavare och revisor

Enligt Annexins bolagsordning ska styrelsen bestå av lägst tre och högst sju ledamöter, med lägst noll och högst sju suppleanter. Annexins styrelse består av fyra ordinarie styrelseledamöter vilka utgörs av Philip Siberg (styrelseordförande), Ulf Björklund, Gunilla Carlsson och Johan Frostegård. Samtliga valdes vid årsstämman den 17 februari 2017 och uppdraget för samtliga styrelseledamöter gäller fram till slutet av årsstämman 2018.

Styrelse



Philip Siberg – Styrelseordförande

Siberg, född 1973, med "Master of Science" från Kungliga Tekniska Högskolan (KTH) har gedigen erfarenhet som entreprenör, VD och investerare inom medicinteknik och life science. Siberg är styrelseledamot och styrelseordförande i Annexin sedan 2016.

Andra pågående uppdrag: VD i Coala-Life AB, VD och suppleant i Longmeadow Farm AB samt styrelseordförande i Senzime AB (publ).

Tidigare uppdrag de senaste fem åren: VD och koncernchef i Stille AB (publ), VD för Acacia Designs BV, VD för CMA Microdialysis AB samt VD och styrelseordförande i Dipylon Medical AB.

Aktieinnehav i Bolaget: 0.

Oberoende i förhållande till Bolaget och dess ledande befattningshavare: Ja.

Oberoende i förhållande till större aktieägare: Ja.



Ulf Björklund – Styrelseledamot

Björklund, född 1956, med "Master of Science" i farmaci från Uppsala universitet har mer än 30 års erfarenhet från läkemedelsindustrin (huvudsakligen i ledande befattningar). Björklund är styrelseledamot i Annexin sedan 2016.

Andra pågående uppdrag: Styrelseordförande i LipUm AB samt styrelseledamot i TIKOMED AB, UB-consulting AB och WntResearch AB.

Tidigare uppdrag de senaste fem åren: VD och styrelseledamot i Aprea AB (nu Aprea Therapeutics AB) samt styrelseledamot i OxyPharma AB och ProNoxis AB.

Aktieinnehav i Bolaget: 9 000 aktier, motsvarande 0,3 %.

Oberoende i förhållande till Bolaget och dess ledande befattningshavare: Ja.

Oberoende i förhållande till större aktieägare: Ja.



Gunilla Carlsson – Styrelseledamot

Carlsson, född 1963, är före detta politiker med lång erfarenhet av inrikes-, EU- och internationell politik och förhandling och var tidigare ledamot i svenska riksdagen, Europaparlamentet samt minister för internationellt utvecklingsarbete 2006 – 2013. Carlsson är styrelseledamot i Annexin sedan 2015.

Andra pågående uppdrag: Styrelseledamot i Boxholms Skogar AB, Hirundo Consulting AB och NGS Group Aktiebolag (publ), och oberoende styrelseledamot i den globala vaccinalliansen Gavi.

Tidigare uppdrag de senaste fem åren: Styrelseledamot i Industrial and Financial Systems, IFS Aktiebolag (publ), Nordiskt Psykiatricentrum AB och Wasaskog AB.

Aktieinnehav i Bolaget: 0.

Oberoende i förhållande till Bolaget och dess ledande befattningshavare: Ja.

Oberoende i förhållande till större aktieägare: Ja.



Johan Frostegård – Styrelseledamot

Professor Frostegård, född 1959, är enhetschef för immunologi och kronisk sjukdom vid Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet, Stockholm. Professor Frostegård leder en grupp på 10 – 15 forskningsmedarbetare. Han är specialist i internmedicin och reumatologi och är seniorkonsult vid institutionen för akutvård vid Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge. Professor Frostegård är uppfinnare i cirka 20 TBC patentansökningar, flera beviljade och omkring 140 TBC ursprungliga vetenskapliga publikationer och flera böcker. Frostegård är styrelseledamot i Annexin sedan 2016.

Andra pågående uppdrag: Styrelseordförande i Medirista Biotechnologies AB, suppleant i Frostsog AB och Medirista AB samt innehavare av enskild firma Johan Frostegårds Kreationer.

Tidigare uppdrag de senaste fem åren: -

Aktieinnehav i Bolaget: Indirekt 8,2 % genom Frostsog AB och Medirista AB (som äger 342 324 respektive 126 000 aktier i Annexin).

Oberoende i förhållande till Bolaget och dess ledande befattningshavare: Nej.

Oberoende i förhållande till större aktieägare: Nej.

Ledande befattningshavare



Annette Colin Lövgren – VD

Colin Lövgren, född 1965, med utbildning inom Business Administration, marknadsföring och juridik från Lunds Universitet och har mer än 25 års erfarenhet från ledande befattningar som VD, CFO, Operativ chef, Koncerncontroller och Skattechef, varav 12 år inom Life Science. Annette har varit involverad i flera företagsförvärv- och avyttringar samt börsnoteringar och har arbetat med och för både Venture Capital, Private Equity och Börsbolag. Colin Lövgren är VD i Annexin sedan juni 2016.

Andra pågående uppdrag: Styrelseledamot i Colinex Capital AB och AnnRoy Executive Consulting AB samt bolagsman för Stall Piantini Handelsbolag.

Tidigare uppdrag de senaste fem åren: Styrelseordförande i Basunera AB, styrelseledamot i HIF Service Aktiebolag, Observe Medical Nordic AB (nu Navamedic Medtech AB), "officer" i Stille Surgical Inc., VD i Stille AB (publ) samt suppleant i Stille Incentive AB.

Aktieinnehav i Bolaget: Indirekt 3,1 % genom Colinex Capital AB som äger 90 000 aktier.



Anna Frostegård – Chief Scientific och Medical Officer

Frostegård, född 1973, är internationellt utbildad Leg.Läk. "Doctor of Medicine" summa cum laude och "Doctor of Philosophy" inom experimentell medicin från Karolinska Institutet. Frostegård har varit Assistant Professor på Enheten för Immunologi och Kronisk Sjukdom vid IMM, Karolinska Institutet och har mer än 10 års erfarenhet inom överföringen av akademiska upptäckter till utveckling av biologiska läkemedel. Frostegård är en av uppfinnarna och är medgrundare av Annexin, expert på Annexin A5, kärlinflammation och hjärtkärlsjukdomar. Frostegård är Chief Scientific and Medical Officer (CSO/CMO) i Annexin sedan 2016.

Andra pågående uppdrag: VD och styrelseledamot i Medirista Biotechnologies AB samt styrelseledamot i Frostsog AB och Medirista AB.

Tidigare uppdrag de senaste fem åren: Styrelseordförande i AnnexinVet AB (nu Sista versen 20587 AB) samt styrelseledamot i Annexin Pharmaceuticals AB och Sputnik Ekonomisk förening.

Aktieinnehav i Bolaget: Indirekt 8,2 % genom Frostsog AB och Medirista AB (som äger 342 324 respektive 126 000 aktier i Annexin).



Carin Jakobson – Chief Financial Officer

Jakobson, född 1974, med Magisterexamen med inriktning mot företagsekonomi från Linné-universitetet har mer än 10 års erfarenhet från ledande befattningar som ekonomi- och finanschef, administrativ chef och businesscontroller. Jakobson har varit involverad i flera företagsförvärv och avyttringar, och inom olika branscher bland annat från Life Science, Telecom och Service. Hon har arbetat med både stora och små börsbolag och Private Equity. Senaste uppdrag var på Sivers IMA (publ), Stille AB (publ) och Relacom Group. Jakobson är Chief Financial Officer (CFO) i Annexin sedan 2017.

Andra pågående uppdrag: Inga pågående uppdrag.

Tidigare uppdrag de senaste fem åren: Styrelsesuppleant i Stille Incentive AB.

Aktieinnehav i Bolaget: 9 000 aktier, motsvarande 0,3 %.

Revisor

Öhrlings PricewaterhouseCoopers AB omvaldes till revisor på årsstämman den 17 februari 2017 för tiden intill slutet av årsstämman 2018. Magnus Lagerberg, auktoriserad revisor och medlem i branschorganisationen FAR är huvudansvarig revisor. För den period som täcks av den historiska finansiella informationen i Prospektet var, fram till och med den extra bolagsstämman den 2 december 2016 Lenny Persson (Baker Tilly Malmö Lund KB), auktoriserad revisor och medlem i branschorganisationen FAR, huvudansvarig revisor och Chiou Yen Jimmy Do, auktoriserad revisor och medlem i branschorganisationen FAR, revisorssuppleant. Skälet till revisorsbytet var Bolagets planer att ta upp Bolagets aktier till handel på Nasdaq First North, samt att Bolaget ändrade säte till Stockholm.

Övriga upplysningar avseende styrelsen och ledande befattningshavarna

Styrelseledamot Johan Frostegård och CSO/CMO Anna Frostegård är gifta. I övrigt föreligger inga familjeband mellan styrelseledamöterna och/eller de ledande befattningshavarna.

Styrelseledamöterna och de ledande befattningshavarna kan nås via Bolagets adress Norrtullsgatan 6, 113 29 Stockholm.

Under de senaste fem åren har ingen styrelseledamot eller ledande befattningshavare (i) dömts i något bedrägerirelaterat mål, (ii) varit inblandade i någon konkurs*, likvidation eller konkursförvaltning, (iii)

varit föremål för sanktioner eller anklagats av myndigheter eller organ som agerar för vissa offentliga yrkesgrupper under offentlig rätt, eller (iv) meddelats domstolsföreläggande om näringsförbud.

* Dock var Gunilla Carlsson 2015-02-05 till 2015-06-18 styrelseledamot i Nordiskt Psykiatricentrum AB, vars konkurs inleddes 2015-08-17.

Det finns inga avtal mellan Annexin Pharmaceuticals AB (publ) och någon styrelseledamot eller ledande befattningshavare som ger denne rätt till någon förmån efter det att uppdraget avslutats utöver vad som framgår under rubriken "Ersättning till styrelse, ledande befattningshavare och revisor".

Det förekommer inga särskilda överenskommelser med större aktieägare, kunder, leverantörer, förvaltnings-, lednings- och kontrollorgan eller andra parter där styrelsemedlemmar eller andra ledande befattningshavare ingår i.

Några av Bolagets styrelseledamöter, ledande befattningshavare och huvudägare har i den aktuella emissionen lämnat garantiåtaganden. Lämnade garantiåtaganden beskrivs närmare under avsnittet "Garantiåtaganden" i detta Prospekt. Att vissa av styrelseledamöterna och de ledande befattningshavarna har ekonomiska intressen i Bolaget genom aktieinnehav framgår av uppräkningsdelen ovan. För information om vissa närståendetransaktioner mellan Annexin och styrelseledamöter eller ledande befattningshavare, se rubriken "Transaktioner med närstående" i avsnittet "Legal information och övriga upplysningar".

Ägarförhållanden

Per den 28 februari 2017 hade Annexin 97 aktieägare. Såvitt styrelsen känner till föreligger inte några aktieägaravtal eller andra överenskommelser mellan aktieägare som kan komma att leda till att kontrollen över Bolaget förändras.

Aktieägare	Antal aktier	Andel aktier och röster, %
Mikael Lönn	630 000	22,0
Frostskog AB	342 324	11,9
Skogsmöllan AB	216 621	7,6
Dividend Sweden AB	144 000	5,0
Medirista AB	126 000	4,4
Magnus Claeson	108 000	3,8
Colinex Capital AB	90 000	3,1
Aduno AB	90 000	3,1
Övriga	1 123 299	39,1
Totalt antal aktier och andelar	2 870 244	100%

Frostskog AB och Medirista AB ägs till 50 % av styrelseledamot Johan Frostegård samt 50 % av CSO/CMO Anna Frostegård. VD Annette Colin Lövgren äger 100 % av röster och kapital i Colinex Capital AB.

Det finns inga avtal eller andra överenskommelser som reglerar att aktieägare inte kan slå sig samman och gemensamt påverka beslut i Annexin. Därmed finns det inga garantier för att sådan eventuell uppkommen kontroll inte kan komma att missbrukas.

Utfästelse om lock-up

Avtalad lock-up avser de personer i styrelse och ledning samt större ägare (enligt nedan) med innehav av aktier vid tidpunkten för noteringen samt eventuella aktier och teckningsoptioner som tecknas i samband med förestående emission. Lock-up omfattar 90 % av respektive persons/bolags innehav i Annexin under en period om 12 månader räknat från första handelsdag på First North.

- Mikael Lönn
- Frostskog AB (styrelseledamot Johan Frostegård och CMO/CSO Anna Frostegård)
- Medirista AB (styrelseledamot Johan Frostegård och CMO/CSO Anna Frostegård)
- Colinex Capital AB (VD Annette Colin Lövgren)
- Ulf Björklund (styrelseledamot)
- Gunilla Carlsson (styrelseledamot)
- Carin Jakobson (CFO)

Utan hinder av ovanstående får dock:

- aktier avyttras enligt villkoren i ett offentligt erbjudande om köp av aktier samt
- avyttring ske av tilldelade emissionsrätter och inlösenrätter.

Om det finns synnerliga skäl, får Redeye medge ytterligare undantag.

Beskrivning av aktiekapitalet

Aktien och aktiekapitalet

Enligt bolagsordningen ska aktiekapitalet utgöra lägst 2 500 000 SEK och högst 10 000 000 SEK, fördelat på lägst 2 500 000 aktier och högst 10 000 000 aktier. Före Erbjudandet uppgår aktiekapitalet i Bolaget till 2 870 244 SEK och fördelas på 2 870 244 aktier. Varje aktie har ett kvotvärde om 1,00 SEK. Aktierna är utgivna i SEK och har emitterats i enlighet med bestämmelserna i aktiebolagslagen (2005:551).

Annexins aktie är inte föremål för erbjudanden som lämnats till följd av budplikt, inlösenrätt eller lösningsskyldighet. Inget offentligt uppköpserbjudande avseende Annexins aktier har förekommit.

Utspädning

Erbjudandet kommer, vid fullteckning, medföra att antalet aktier i Annexin ökar med 3 300 000 aktier till 6 170 244 aktier, vilket motsvarar en ökning om cirka 105 %. För de aktieägare som avstår att teckna aktier i Erbjudandet uppkommer, vid fulltecknad emission, en initial utspädningseffekt motsvarande cirka 53,5 %, beräknat som nyemitterade aktier dividerat med det totala antalet aktier i Bolaget efter emissionen. Härutöver emitteras vidhängande teckningsoptioner av serie TO1 som vid fullt nyttjande genererar en ökning om 1 320 000 aktier. Under förutsättning av fulltecknad emission, fullt nyttjande av teckningsoptioner och att det inte sker några andra förändringar avseende aktiekapitalet innan teckningsoptioner nyttjas kommer detta att motsvara en utspädning om ytterligare cirka 17,6 %.

Anslutning till Euroclear Sweden

Annexin är anslutet till Euroclear Swedens (Box 191, 101 23 Stockholm) kontobaserade värdepapperssystem, varför inga fysiska aktiebrev utfärdas. Aktierna i Bolaget är fram till dess att de

upptas till handel på First North inte föremål för någon organiserad handel. Samtliga till aktien knutna rättigheter tillkommer den som är registrerad i den av Euroclear förda aktieboken.

Vinstutdelning och rösträtt

Samtliga aktier är emitterade och fullt inbetalda. Varje aktie berättigar till en (1) röst på Bolagets bolagsstämma. Varje röstberättigad aktieägare får vid bolagsstämma rösta för fulla antalet av denne ägda och företrädde aktier. Aktieägare har normalt företrädesrätt till teckning av nya aktier, teckningsoptioner och konvertibla skuldebrev i enlighet med aktiebolagslagen, såvida inte bolagsstämman eller styrelsen med stöd av bolagsstämmans bemyndigande beslutar om avvikelse från aktieägarnas företrädesrätt.

Varje aktie ger lika rätt till andel av Bolagets tillgångar och vinst. Vid en eventuell likvidation av Bolaget har aktieägare rätt till andel av överskott i förhållande till det antal aktier som aktieägaren innehar. Inga begränsningar föreligger avseende aktiernas överlåtbarhet.

ISIN-kod och handelsbeteckning

Aktiens ISIN-kod är SE0009664154 (handelsbeteckning ANNX) och teckningsoptionens ISIN-kod är SE0009664196 (handelsbeteckning ANNXTO1).

Utdelningspolitik

Annexin har hittills inte lämnat någon aktieutdelning. Någon aktieutdelning är inte heller planerad för de kommande åren utan blir först aktuell då Bolagets resultat och finansiella ställning så medger. I det fall aktieutdelning blir aktuell kommer Bolagets styrelse att beakta faktorer som verksamhetens tillväxt och lönsamhet, rörelsekapital- och investeringsbehov, finansiell ställning och andra faktorer vid fastställande av ett eventuellt utdelningsförslag.

Aktiekapitalets utveckling

År	Händelse	Kvotvärde	Tillfört AK	Tillfört aktier	Totalt aktiekapital	Totalt aktier
2014	Bildning	1,0	50 000	50 000	50 000	50 000
2014	Nyemission	1,0	2 250	2 250	52 250	52 250
2014	Nyemission	1,0	1 916	1 916	54 166	54 166
2014	Nyemission	1,0	3 364	3 364	57 530	57 530
2015	Nyemission	1,0	3 152	3 152	60 682	60 682
2015	Nyemission	1,0	642	642	61 324	61 324
2016	Kvittning	1,0	2 033	2 033	63 357	63 357
2016	Fondemission	9,0	506 856	-	570 213	63 357
2016	Kvittning	9,0	342 000	38 000	912 213	101 357
2016	Nyemission	9,0	270 000	30 000	1 182 213	131 357
2016	Nyemission	9,0	1 688 031	187 559	2 870 244	318 916
2017	Split	1,0	0	0	2 870 244	2 870 244
2017	Emission*	1,0	3 300 000	3 300 000	6 170 244	6 170 244
2017	Optioner*	1,0	1 320 000	1 320 000	7 490 244	7 490 244

* Erbjudandet som beskrivs i detta Prospekt under förutsättning av att emissionen blir fulltecknad och samtliga vidhängande teckningsoptioner nyttjas.

Beslut om vinstutdelning fattas av bolagsstämman. Utbetalningen ombesörjes av Euroclear. Rätt till utdelning tillfaller den som vid, av bolagsstämman, fastställd avstämningsdag är registrerad som aktieägare i den av Euroclear förda aktieboken.

Utestående teckningsoptioner och konvertibler

Inga utestående incitamentsprogram finns vid upprättandet av detta Prospekt och det finns inte heller några konvertibla eller utbytbara värdepapper eller värdepapper förenade med rätt till teckning av annat värdepapper.

Det förestående Erbjudandet innebär emellertid att Bolaget emitterar högst 1 320 000 teckningsoptioner berättigande till teckning av totalt 1 320 000 aktier i Bolaget. 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. Teckning av aktier med stöd av teckningsoptioner kan äga rum under perioden 4 – 15 december 2017. Fullständiga villkor för teckningsoptioner av serie TO1 framgår av avsnittet "Villkor för teckningsoptioner av serie TO1" i detta Prospekt.

Bemyndiganden

Årsstämman den 17 februari 2017 beslutade att bemyndiga styrelsen att inom ramen för den bolagsordning som är gällande när styrelsen först utnyttjar bemyndigandet, vid ett eller flera tillfällen under tiden fram till nästa årsstämma, med eller utan företrädesrätt för aktieägarna, fatta beslut om emission av aktier, teckningsoptioner och/eller konvertibler. Betalning ska kunna ske kontant, genom apport, genom kvittning eller eljest förenas med villkor. Avvikelse från aktieägarnas företrädesrätt ska kunna ske i syfte att stärka Bolagets kapitalbas eller bredda ägandet i Bolaget inför en notering av Bolagets aktier eller för att i övrigt stärka Bolagets finansiella ställning. Emission i enlighet med bemyndigandet ska ske på marknadsmässiga villkor.

Per dagen för offentliggörande av Prospektet har styrelsen nyttjat bemyndigandet avseende totalt 3 300 000 aktier och 1 320 000 teckningsoptioner i samband med Erbjudandet.

Utöver ovanstående bemyndigande och beslutet avseende aktuell emission finns inga rättigheter eller skyldigheter angående beslutad men ej genomförd ökning av aktiekapitalet eller åtagande om att öka aktiekapitalet.

Legal information och övriga upplysningar

Allmän bolagsinformation

Bolagets firma är Annexin Pharmaceuticals AB (publ) och verksamheten bedrivs i enlighet med aktiebolagslagen (2005:551). Annexin, med organisationsnummer 556960–9539, är ett svenskt publikt aktiebolag som bildades den 3 februari 2014 och registrerades hos Bolagsverket den 5 februari 2014. Bolaget bildades i Sverige och har sitt säte i Stockholms län, Stockholms Kommun. Bolaget ingår inte i någon koncern och har inte några aktieinnehav. Huvudkontorets adress är Norrtullsgatan 6, 113 29 Stockholm.

Väsentliga avtal

Leverantörsavtal

Bolaget har ett ramavtal för tjänster med Accelera S.r.l ("Accelera") avseende utförandet av kliniska studier som en del i utvecklingen av Bolagets läkemedelskandidat. Under ramavtalet har även sex stycken så kallade study agreements ingåtts, vilka reglerar bland annat datum för när respektive planerad studie ska vara utförd samt ersättning för respektive studie. Avtalen, inklusive avtalens uppsägningstid och löptid, regleras i enlighet med italiensk rätt.

Bolaget har även ett ramavtal med Richter-Helm BioLogics GmbH & Co KG ("Richter-Helm") avseende utveckling och tillverkning av Annexin A5-protein. Avtalet löper till dess skyldigheterna under avtalet är uppfyllda med sex månaders uppsägningstid. Vidare har enskilda avtal ingåtts under ramavtalet med Richter-Helm som reglerar enskilda delprojekt.

Finansieringsavtal

Bolaget har erhållit ett så kallat innovationslån från Almi Företagspartner Skåne AB uppgående till 1 000 000 SEK med företagsinteckning till samma belopp som säkerhet sedan 2015. Lånet löper med kredittid om 60 månader med en räntesats om 8,87 % och krav på månatlig amortering.

Garantiåtaganden

Annexin har erhållit garantiåtaganden om 50 MSEK, motsvarande cirka 92 % av den initiala emissionsvolymen. Nedan presenteras samtliga åtaganden, vilka skriftligen har avtalats per mars 2017.

De garantiåtaganden som lämnats kan endast tas i anspråk vid otillräcklig teckning i Erbjudandet. För garantiåtaganden utgår premieersättning om 8 % av respektive garants maximala åtagande, vilket motsvarar totalt 4 MSEK. Dessa åtaganden har inte säkerställts via förhandstransaktion, bankgaranti eller liknande. Samtliga garantiåtagare kan nås via Bolaget.

Namn	Garanti- åtagande (SEK)	Andel av garanti (%)
LMK Venture Partners AB	12 000 000	24,00
Mikael Lönn	10 000 000	20,00
Dividend Sweden AB	4 350 000	8,70
Aduno AB	4 000 000	8,00
Magnus Claesson	3 000 000	6,00
Capensor Capital AB	2 900 000	5,80
Björn Tedeman	2 000 000	4,00
Modelio Equity AB	1 100 000	2,20
Rune F Löderup	1 000 000	2,00
Göran Ofsén	1 000 000	2,00
Michael Zhan	1 000 000	2,00
Björn Fahlén	900 000	1,80
Biehl Invest AB	600 000	1,20
FEAT Invest AB	600 000	1,20
Lars Irstad	577 500	1,16
Leevest Capital Ltd	500 000	1,00
David Särnegård	500 000	1,00
Birgitta Andersson	500 000	1,00
Henric Gustafsson	500 000	1,00
Andreas Blomqvist	500 000	1,00
Fredrik Fagerberg	500 000	1,00
Niclas Löwgren	400 000	0,80
Oscar Molse	400 000	0,80
Mikael Rosencrantz	300 000	0,60
Frans Wehtje	247 500	0,50
Roland Borbring	200 000	0,40
Dan Höxter	125 000	0,25
O. Ehrenkrona	100 000	0,20
Gunilla Carlsson (styrelseledamot)	100 000	0,20
Colinex Capital AB (Annette Colin Lövgren – VD)	100 000	0,20

Prissättning av units

Det finns inga vedertagna värderingsmodeller för bolag som Annexin. Annexins styrelse har i samråd med Redeye AB fastställt prissättningen av units i detta Erbjudande baserat på en bedömning av Bolagets verksamhet, dess potentiella marknad, investeringar som gjorts hittills i Annexin samt i viss mån hur jämförbara noterade bolag prissätts. Värderingen i den nu aktuella emissionen har fastställts till cirka 47,4 MSEK (pre-money). Värderingen baseras i huvudsak på nedanstående faktorer.

Verksamheten

Bolagets biologiska läkemedelskandidat ANXV, som är ett humant rekombinant protein, Annexin A5, är främst avsedd för akut behandling av patienter med skador och inflammation i blodkärlen. Annexin A5 har testats avseende säkerhet och effekter i ett stort antal sjukdomsmodeller både *in vitro* och *in vivo*, varav flera studier genomfördes av ledande forskare oberoende av Bolaget. Dock är det inte bara sjukdomsmodeller som forskarna använt för att testa Annexin A5. De viktigaste resultaten kommer från studier med celler från patienter med just de sjukdomar som Bolaget är fokuserat på – CRVO³⁷, SCD^{6,38} och hjärtinfarkt (ACS)¹⁵. 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. Med hjälp av radioaktivt märkt Annexin A5 genomfördes studier i Europa och USA på cirka 300 patienter, utan negativa biverkningar⁶⁰⁻⁶³. Bolaget har etablerat och optimerat en cell-linje för storskalig tillverkning av Annexin A5. Produktionsprocessen är patentansökt. Dessutom har Bolaget en omfattande patentportfölj för behandling av sjukdomar som uppstår på grund av skador och inflammation i blodkärlen. Ansökningsgrundande säkerhetsstudier pågår med ANXV, och Bolaget planerar att påbörja klinisk fas I-studie på patienter med en sällsynt kärlsjukdom under fjärde kvartalet 2017. Med ett kroppseget protein, ANXV, med en ny mekanism, lovande prekliniska data, etablerad storskalig produktion och en omfattande IP-portfölj bedömer styrelsen att Bolaget har en stor potential till en rimlig risk. Med detta sammantaget är styrelsens bedömning att Annexin Pharmaceuticals AB (publ) idag är ett världsledande bioteknikföretag inom Annexin A5-området, för behandling av olika hjärt- och kärlsjukdomar.

Marknadspotential

Trots framsteg i forskning och behandling anser styrelsen att det fortfarande finns betydande brister för stora patientgrupper med akuta hjärt- och kärlsjukdomar där det saknas effektiv medicinsk behandling. Befintliga behandlingsalternativ för vanliga folksjukdomar som hjärtinfarkt, stroke och även perifer artärsjukdom (som leder till svåra cirkulationsproblem i benen) lyckas inte minska dödligheten. Dessa sjukdomar kvarstår som den främsta dödsorsaken i hela världen; under 2013 orsakade hjärt- och kärlsjukdomar 17,3 miljoner dödsfall i världen, vilket är mer än dubbelt så många som orsakas av cancer²⁷. Även i USA, med tillgång till de flesta behandlingsalternativen, dör fortfarande cirka 40 personer per timme till följd av hjärtinfarkt²⁸.

Efter ett decennium av uteblivna framgångar i flera stora kliniska prövningar på hjärt- och kärlsjukdomar 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. Bristen på tillfredställande behandling för patienter med de sällsynta kärlsjukdomar som är i Annexins fokus ger enligt Bolaget en indikation om att marknaden för särsläkemedel

(läkemedel för ovanliga sjukdomar) har god tillväxtpotential i både USA och Europa. Även från tillsynsmyndigheternas sida omfattas särsläkemedel av lagstiftning som främjar både utveckling och kommersialisering. Just produktkandidater för sällsynta sjukdomar har enligt Bolaget dessutom visat stor attraktionskraft för utlicensiering där flera affärer av stort värde har gjorts på senare tid.

Bolagets affärsmodell bygger på att på det mest tids- och kostnads-effektiva sätt påvisa effektdata i patient i fas Ib eller fas IIa och därefter ingå partnerskap, utlicensiering eller sälja projektet. Säkerhetsstudier och fas I är planerad att supportera flera indikationer. Denna strategi siktar framförallt på att öka möjligheten för framtida partners eller andra intressenter att kunna genomföra flera effektstudier för att utvidga godkända indikationer, så kallad *label expansion*.

Investeringar och nyemissioner

Sedan upptäckten 2004 har det investerats cirka 115 MSEK i Annexins projekt. Annexin Pharmaceuticals avslutade under april 2016 en emission av nya aktier på 1,5 MSEK riktad till såväl nya som befintliga aktieägare till en teckningskurs om cirka 83,33 SEK/aktie. Under augusti 2016 avslutades en nyemission om 3,0 MSEK till kursen 11,11 SEK/aktie och en kvittningsemission om 1,9 MSEK till kursen 5,55 SEK/aktie. En riktad nyemission om 22,5 MSEK till främst nya ägare avslutades i december 2016 till kursen 13,33 SEK/aktie. Att den riktade nyemissionen genomfördes till en lägre värdering än nu förestående emission av units (cirka 47,4 MSEK pre-money och till en teckningskurs om 16,50 SEK) motiveras av att Bolaget sedan den riktade nyemissionen kommit längre avseende förberedelser inför den kliniska fas 1-studien, producerat ny bättre *master cell bank*, påbörjat säkerhetsstudier och producerat nytt protein för studien. Dessutom innebär den riktade nyemissionen en högre inlåsningsrisk för investeraren (risken att ingen organiserad handel blir av).

Valutaomräkningar

I Prospektet presenteras belopp som anges i utländska valutor tillsammans med en valutaomräkning till kursen 9 SEK (USD), 9,5 SEK (EUR) och 11,2 SEK (GBP).

Försäkringar

Styrelsen bedömer att Annexins försäkringsskydd är tillräckligt för Bolagets nuvarande verksamhet och ändamål. Behovet kommer att ses över kontinuerligt.

Twister och rättsliga förfaranden

Annexin har inte varit part i några rättsliga förfaranden eller skiljeförfaranden (inklusive ännu icke avgjorde ärenden eller sådana som Bolaget är medvetet om kan uppkomma) under de senaste 12 månaderna, som nyligen haft eller skulle kunna få betydande effekter på Annexins finansiella ställning eller lönsamhet.

Transaktioner med närstående

Styrelseledamot Johan Frostegård och CSO/CMO Anna Frostegård äger 50 % vardera i Medirista AB, organisationsnummer 556758-5715 ("Medirista"). Medirista äger samtliga aktier i Frostskog AB, organisationsnummer 556966-3619 ("Frostskog"). Vidare äger Frostskog 11,9 procent av aktierna i Annexin.

Under 2014 förvärvade Annexin patenträttigheter, en cellbank och viss dokumentation av Medirista för en köpeskilling om 700 000 SEK. Vidare förvärvade Annexin under 2015 patenträttigheter av Frostskog för en köpeskilling om 907 247 SEK. Medirista och Frostskog har under 2016 deltagit i en kvittningsemission i Annexin och kvittade därmed sin respektive fordran om 700 000 SEK mot aktier i Bolaget.

Annette Colin Lövgren arbetade under perioden 1 juni 2016 till 31 december 2016 som konsult för Annexin, med en ersättning om 230 000 SEK per månad. Sedan den 29 juni 2016 är Annette Colin Lövgren VD i Bolaget och hon tillträdde sin anställning i Bolaget den 1 januari 2017. Annette Colin Lövgren har under 2016 deltagit i en kvittningsemission i Annexin och kvittade därmed 500 000 SEK av sin fordran mot aktier i Bolaget.

Transaktioner med närstående har genomförts på marknadsmässiga villkor. Förutom vad som nämns ovan har inga transaktioner med närstående ägt rum under 2015 eller 2016.

Intressen och intressekonflikter

Vissa av Annexins styrelseledamöter och ledande befattningshavare äger aktier (såväl direkt som indirekt) i Bolaget och har även lämnat garantiåtagande i emissionen. Aktieinnehav för respektive person presenteras närmare under avsnittet "Styrelse, ledande befattningshavare och revisor" i detta Prospekt. Det föreligger härutöver inte någon intressekonflikt inom förvaltnings-, lednings- och kontrollorgan eller hos andra personer i ledande befattningar i Annexin och det finns inte heller några andra fysiska eller juridiska personer med koppling till Erbjudandet som har ekonomiska eller andra relevanta intressen i Bolaget. Ett antal parter har utställt garantiåtaganden för vilka en ersättning om 8 % på garanterat belopp utgår, se vidare under rubriken "Garantiåtaganden" ovan.

Redeye AB är finansiell rådgivare och Advokatfirman Lindahl KB är legal rådgivare till Bolaget och har biträtt Bolaget i upprättandet av detta Prospekt. Aqurat Fondkommission AB agerar emissionsinstitut med anledning av Erbjudandet. Redeye AB, Aqurat Fondkommission AB och Advokatfirman Lindahl KB erhåller en på förhand avtalad ersättning för utförda tjänster i samband med Erbjudandet. Redeye AB äger inga aktier i Bolaget, men ett fåtal anställda på Redeye AB äger ett begränsat antal aktier i Annexin. Personal på Redeye AB har även utställt garantiåtaganden för emissionen. Deras andel av garantiåtagandet understiger 2 % av det totala beloppet som är garanterat. Vidare är största ägare i Annexin, Mikael Lönn, även

delägare i Redeye AB. För det fall intressekonflikter kommer att inträffa under utförandet av emissionen kommer Redeye omedelbart informera Bolaget. Därutöver har förutnämnda inga ekonomiska eller andra intressen i emissionen. Det bedöms inte föreligga några intressekonflikter mellan parterna som i enlighet med ovanstående har ekonomiska eller andra intressen i Erbjudandet.

Handlingar som hålls tillgängliga för inspektion

Annexins bolagsordning, årsredovisningar och revisionsberättelser för räkenskapsåren 2015 – 2016 finns tillgängliga i elektronisk form på Bolagets hemsida (www.annexinpharma.com). Kopior av handlingarna kan under hela Prospektets giltighetstid erhållas från eller granskas på Bolagets kontor (med adress Norrtullsgatan 6, 113 29 Stockholm) på ordinarie kontorstid under vardagar.

Införlivande genom hänvisning

Annexin tillämpar redovisningsprinciper enligt Årsredovisningslagen och Bokföringsnämndens allmänna råd BFNAR 2012:1 (K3). Fullständig historisk finansiell information, inklusive redovisningsprinciper, noter och revisionsberättelser har via hänvisning till årsredovisningen för 2015 och 2016 införlivats i Prospektet. Via hänvisning införlivade dokument har reviderats av Annexins revisor. Via hänvisning till detta Prospekt införlivade dokument ska läsas som en del av Prospektet och finns tillgängliga på Annexins kontor (Norrtullsgatan 6, 113 29 Stockholm) och hemsida (www.annexinpharma.com).

Från årsredovisningen för 2015 införlivas resultaträkning (sidan 4), balansräkning (sidan 5–6), noter (sidan 7–10) och revisionsberättelse (onummerad sida 11). Från årsredovisningen för 2016 införlivas resultaträkning (sidan 5), balansräkning (sidan 6–7), kassaflöde (8), noter (sidan 9–13) och revisionsberättelse (sidan 15–17). De delar av den finansiella informationen som inte har införlivats genom hänvisning är antingen inte relevanta för en investerare eller återfinns på annan plats i Prospektet.

Bolagsstyrning

Lagstiftning och bolagsordning

Annexin bildades i Sverige och är ett publikt aktiebolag som regleras av svensk lagstiftning, främst genom den svenska aktiebolagslagen (2005:551). Bolaget kommer därtill att tillämpa de regler och rekommendationer som följer av listningen av Bolagets aktie på Nasdaq First North. Förutom lagstiftning samt regler och rekommendationer är det bolagsordningen som ligger till grund för styrningen av Bolagets verksamhet. Bolagsordningen anger bland annat var styrelsen har sitt säte, verksamhetsinriktning, gränser avseende aktiekapital och antal aktier och förutsättningar för att få delta vid bolagsstämma. Den senaste registrerade bolagsordningen antogs vid extra bolagsstämma den 17 februari 2017. Bolagsordningen framgår i sin helhet i avsnittet "Bolagsordning".

Svensk kod för bolagsstyrning

Svensk kod för bolagsstyrning ("Koden") ska tillämpas av bolag vars aktier är upptagna till handel på en reglerad marknad. Koden behöver i dagsläget inte tillämpas av bolag vars aktier är noterade på Nasdaq First North. Den är således inte bindande för Annexin, men utgör en viktig del av Bolagets riktlinjer för bolagsstyrning. För det fall Koden blir bindande för Annexin kommer Bolaget att tillämpa den.

Bolagsstämma

Enligt aktiebolagslagen (2005:551) är bolagsstämman Bolagets högsta beslutsfattande organ. På bolagsstämma utövar aktieägarna sin rösträtt i nyckelfrågor, exempelvis fastställande av resultat- och balansräkningar, disposition av Bolagets resultat, beviljande av ansvarsfrihet för styrelsens ledamöter och verkställande direktör, val av styrelseledamöter och revisorer samt ersättning till styrelsen och revisorerna.

Årsstämma måste hållas inom sex månader från utgången av räkenskapsåret. Utöver årsstämman kan kallelse även ske till extra bolagsstämma. Enligt bolagsordningen sker kallelse till bolagsstämma genom annonsering i Post- och Inrikes Tidningar och genom att kallelsen hålls tillgänglig på Bolagets webbplats. Att kallelse har skett ska samtidigt annonseras i Svenska Dagbladet.

Rätt att delta i bolagsstämma

Aktieägare som vill delta i en bolagsstämma ska dels vara införd i den av Euroclear förda aktieboken fem vardagar före stämman, dels anmäla sig hos Bolaget för deltagande i bolagsstämman senast den dag som anges i kallelsen till stämman. Aktieägare kan närvara vid bolagsstämman personligen eller genom befullmäktigat ombud och får åtföljas av högst två biträden. Vanligtvis är det möjligt för aktieägare att anmäla sig till bolagsstämman på flera olika sätt, vilka närmare anges i kallelsen till stämman. Aktieägare är berättigad att rösta för samtliga aktier som aktieägaren innehar i Bolaget.

Valberedning

Valberedningen ska inför årsstämman 2018 bestå av representanter för de tre röstmässigt största aktieägarna eller ägargrupperna i

Annexin (härmed avses såväl direktregistrerade aktieägare som förvaltarregistrerade aktieägare), enligt den av Euroclear förda aktieboken per den 30 september 2017. Om någon av dessa aktieägare väljer att avstå från rätten att utse en representant övergår rätten till den aktieägare som, efter dessa aktieägare, har det största aktieinnehavet. Det åligger Bolagets styrelseordförande att sammankalla valberedningen. Valberedningens sammansättning och hur den kan kontaktas ska offentliggöras på Bolagets hemsida.

Om väsentliga förändringar sker i ägandet efter den 30 september 2017 kan valberedningen, om den finner så erforderligt, besluta att erbjuda ny ägare plats i valberedningen i enlighet med principerna ovan. Förändringar i valberedningens sammansättning ska offentliggöras på Annexins hemsida.

Styrelsen

Styrelsen är det näst högsta beslutsfattande organet efter bolagsstämman. Enligt aktiebolagslagen (2005:551) ansvarar styrelsen för Bolagets organisation och förvaltningen av Bolagets angelägenheter, vilket innebär att styrelsen bland annat har ansvar för att fastställa mål och strategier, säkerställa rutiner och system för utvärdering av uppsatta mål, kontinuerligt utvärdera den finansiella ställningen och resultatet samt att utvärdera den operativa ledningen. Styrelsen ansvarar också för att säkerställa att årsredovisningar och delårsrapporter upprättas i rätt tid. Dessutom utser styrelsen verkställande direktör.

Styrelseledamöter utses vanligen av årsstämman för den period som avslutas vid nästkommande årsstämma. Enligt Annexins bolagsordning ska de styrelseledamöter som väljs av bolagsstämman vara lägst tre och högst sju stycken med lägst noll och högst sju suppleanter.

Styrelsen följer en skriftlig arbetsordning som revideras årligen och antas av det konstituerande styrelsemötet varje år. Arbetsordningen styr bland annat styrelsens praxis, funktioner och arbetsfördelningen mellan styrelseledamöterna och den verkställande direktören. Vid det konstituerande styrelsemötet antar styrelsen även instruktioner för den verkställande direktören, inklusive instruktioner för finansiell rapportering.

För närvarande består Bolagets styrelse av fyra ordinarie ledamöter, utan suppleanter, som presenteras i avsnittet "Styrelse, ledande befattningshavare och revisor".

Revisions- och ersättningsutskott

Bestämmelser om inrättande av revisionsutskott återfinns i aktiebolagslagen (2005:551) och omfattar i detta avseende endast bolag vars aktier är upptagna till handel på en reglerad marknad. Bestämmelserna om inrättande av ersättningsutskott återfinns i Koden, vilken, som konstaterats ovan, inte är obligatorisk för Annexin. Styrelsen har i förevarande fall gjort bedömningen att det mot bakgrund

av verksamhetens omfattning och Bolagets storlek i dagsläget inte är motiverat att inrätta särskilda utskott avseende revisions- och ersättningsfrågor utan att dessa frågor behandlas inom styrelsen.

Intern kontroll och revision

Enligt aktiebolagslagen (2005:551) har styrelsen det övergripande ansvaret för att Bolagets organisation är utformad så att bokföringen, medelsförvaltningen och Bolagets ekonomiska förhållanden i övrigt kontrolleras på ett betryggande sätt. Annexins interna kontrollstruktur har som utgångspunkt arbetsfördelningen mellan styrelsen och verkställande direktören. En regelbunden rapportering och granskning av ekonomiskt utfall sker i såväl de operativa enheternas ledningsorgan som i styrelsen.

Enligt Annexins bolagsordning ska lägst en eller högst två auktoriserade revisorer och en auktoriserad revisorssuppleant eller ett registrerat revisionsbolag utses av bolagsstämman. Revisor och eventuell revisorssuppleant väljs årligen på årsstämma för tiden intill dess nästa årsstämma har hållits.

Revisorn granskar Annexins årsredovisning och bokföring samt styrelsens och verkställande direktörens förvaltning. Nuvarande revisor presenteras under rubriken "Revisor" i avsnittet "Styrelse, ledande befattningshavare och revisor".

Den verkställande direktören

Verkställande direktören ansvarar för den löpande förvaltningen. Åtgärder som med hänsyn till omfattningen och arten av Bolagets verksamhet är av osedvanligt slag eller stor betydelse faller utanför den löpande förvaltningen och ska därför beredas och föredras styrelsen för beslut. Verkställande direktörens arbete och roll samt arbetsfördelningen mellan styrelsen och verkställande direktören framgår av en av styrelsen fastställd skriftlig instruktion (så kallad VD-instruktion). Styrelsen utvärderar löpande verkställande direktörens arbete.

Den verkställande direktören och de övriga ledande befattningshavarna presenteras i avsnittet "Styrelse, ledande befattningshavare och revisor".

Ersättning till styrelse, ledande befattningshavare och revisor

Ersättning till styrelseledamöter

Arvoden och övrig ersättning till styrelseledamöter, inklusive ordföranden, fastställs på bolagsstämma. Vid årsstämman den 17 februari 2017 beslutades att styrelsearvode ska utgå med totalt 375 000 SEK, varav 150 000 SEK till styrelseordföranden och 75 000 SEK till var och en av de övriga tre styrelseledamöterna. Styrelseledamöter har inte rätt till några förmåner efter att deras styrelseuppdag har upphört.

Ersättning till revisor

Revisorns arvode fastställs på bolagsstämma. Vid årsstämman den 17 februari 2017 beslutades att arvode ska utgå enligt godkänd räkning.

Ersättning under räkenskapsåret 2016

För räkenskapsåret 2016 har arvode om 37 500 SEK utgått till styrelsen. För revisionsarbete under räkenskapsåret 2016 uppgick arvodet till totalt 105 175 SEK, varav 55 000 SEK avser revisionsarbete till Öhrlings PricewaterhouseCoopers AB (som valdes på en extra stämma den 2 december 2016) och 50 175 SEK avser övrig konsultation till tidigare revisor, Baker Tilly Malmö Lund KB fram till den extra stämman den 2 december 2016.

I tabellen nedan presenteras en översikt över ersättningen till den verkställande direktören och övriga ledande befattningshavare för räkenskapsåret 2016.

Anställningens upphörande och avtal om ersättningar efter avslutat uppdrag

Den verkställande direktörens anställningsavtal innefattar en ömsesidig uppsägningstid om sex månader. Övriga ledande befattningshavare har anställningsavtal med en ömsesidig uppsägningstid om tre till sex månader eller i enlighet med gällande lagstiftning. Anställningsavtalen för den verkställande direktören och Bolagets övriga ledande befattningshavare innehåller en change of control-klausul som utlöses när någon, direkt eller indirekt, förvärvar eller kontrollerar mer än 50 % av aktierna i Bolaget och som då ger den anställde, vid uppsägning, rätt till 12 månadslöner.

Befattning (TSEK)	Grundlön/Arvode	Rörlig lön	Pension ¹	Övriga förmåner	Summa
VD ²	1 495 ³	-	-	-	1 495
Tidigare VD	266	-	-	-	266
Övriga ledande befattningshavare	727	-	123	-	850
Totalt:	2 488	-	123	-	2 611

1) Totala avsatta eller upplupna belopp för pensioner och liknande förmåner efter avträdande av tjänst till nuvarande befattningshavare uppgick till 0 SEK per den 31 december 2016.

2) Annette Colin Lövgren tillträdde som VD i Bolaget den 29 juni 2016. Thomas Andersson var VD i Bolaget fram till den 29 juni 2016. Annette Colin Lövgrens arvode avser erhållet arvode under perioden 1 juni 2016–31 december 2016 som konsult för Annexin, se avsnittet "Transaktioner med närstående" för mer information.

3) Avser konsultarvode för 6,5 månader.

Bolagsordning

Annexin Pharmaceuticals AB (publ)

(Org.nr 556960-9539)

1. Bolagets firma

Bolagets firma är Annexin Pharmaceuticals AB (publ) och är ett publikt bolag.

2. Styrelsens säte

Styrelsen ska ha sitt säte i Stockholms kommun, Stockholms län.

3. Bolagets verksamhet

Föremålet för bolagets verksamhet ska vara att utveckla läkemedel och medicintekniska produkter; att äga och förvalta aktier och andelar inom området för medicin, bioteknik, läkemedel och medicinteknik; samt bedriva därmed förenlig verksamhet.

4. Räkenskapsår

Bolagets räkenskapsår ska vara kalenderår.

5. Aktiekapitalet

Aktiekapitalet utgör lägst 2 500 000 kronor och högst 10 000 000 kronor.

6. Antal aktier

Antalet aktier ska vara lägst 2 500 000 SEK och högst 10 000 000.

7. Styrelse

Styrelsen ska bestå av lägst tre och högst sju ledamöter med lägst noll och högst sju suppleanter. Styrelsen väljs årligen och uppdraget som styrelseledamot gäller till slutet av den första årsstämma som hålls efter det år då styrelseledamoten utsågs.

8. Revisorer

För granskning av bolagets årsredovisning och bokföring samt styrelsens och verkställande direktörens förvaltning utses lägst en eller högst två auktoriserade revisorer och en auktoriserad revisors-suppleant eller ett registrerat revisionsbolag.

9. Sammankallande av bolagsstämma

Bolagsstämma ska hållas i Stockholm. Kallelse till bolagsstämma ska ske genom annonsering i Post- och Inrikes Tidningar samt på bolagets webbplats. Samtidigt som kallelse sker ska bolaget genom annonsering i Svenska Dagbladet upplysa om att kallelse har skett.

Aktieägare får delta i bolagsstämma endast om aktieägaren är upptagen i utskrift eller annan framställning av hela aktieboken avseende förhållandena fem vardagar före stämman, dels gör anmälan till bolaget senast den dag som anges i kallelsen till stämman. Sistnämnda dag får inte vara söndag, annan allmän helgdag, lördag, midsommarafton, julafton eller nyårsdagen och ej infalla tidigare än femte vardagen före stämman.

10. Ärenden på årsstämma

På årsstämma ska följande ärenden behandlas:

1. Val av ordförande vid stämman.
2. Upprättande och godkännande av röstlängd.
3. Val av en eller två justeringsmän.
4. Godkännande av dagordning.
5. Prövning av om stämman blivit behörigen sammankallad.
6. Framläggande av årsredovisningen och revisionsberättelsen samt, i förekommande fall, koncernredovisning och koncernrevisionsberättelse.
7. Beslut om:
 - a) Fastställande av resultat- och balansräkning samt, i förekommande fall, koncernresultaträkningen och koncernbalansräkningen.
 - b) Dispositioner beträffande bolagets vinst eller förlust enligt den fastställda balansräkningen.
 - c) Ansvarsfrihet åt styrelseledamöter och verkställande direktör.
8. Fastställande av arvoden åt styrelsen och revisor.
9. Val av styrelse samt revisor och eventuell revisorssuppleant.
10. Annat ärende som ankommer på stämman enligt aktiebolagslagen eller bolagsordningen.

11. Aktieslag

Aktierna ska utgöras av stamaktier.

12. Avstämningsförbehåll

Bolagets aktier ska vara registrerade i ett avstämningsregister enligt lagen (1998:1479) om värdepapperscentraler och kontoföring av finansiella instrument.

--oOo--

Antagen på årsstämma 2017-02-17

Skattefrågor i Sverige

Nedan följer en sammanfattning av vissa skattekonsekvenser som kan uppkomma för investerare som deltar i Erbjudandet. Sammanfattningen är baserad på gällande lagstiftning och är endast avsedd som allmän information. Sammanfattningen gäller endast i Sverige obegränsat skattskyldiga fysiska personer och svenska aktiebolag om inte annat anges. Sammanfattningen omfattar exempelvis inte värdepapper som innehas av handelsbolag eller kommanditbolag, eller som innehas som lagertillgångar i näringsverksamhet; de särskilda regler som kan bli tillämpliga på innehav i bolag som är eller tidigare har varit fåmansföretag eller på aktier som har förvärvats med stöd av så kallade kvalificerade andelar i fåmansföretag; eller aktier eller andra delägar rättigheter som förvärvats via ett så kallat investeringssparkonto eller kapitalförsäkring och som omfattas av särskilda regler om schablonbeskattning. Särskilda skatteregler gäller för vissa typer av skattskyldiga, exempelvis investmentföretag och försäkringsföretag. Beskattningen av varje enskild aktieägare beror på dennes speciella situation. Varje investerare bör därför rådfråga en skatterådgivare för att få information om de särskilda konsekvenser som kan uppstå i det enskilda fallet, inklusive tillämpligheten och effekten av utländska regler och skatteavtal. Avsikten är att aktierna och teckningsoptionerna av serie TO1 i Bolaget ska noteras på First North.

Fysiska personer

Kapitalvinstbeskattning

För fysiska personer som är obegränsat skattskyldiga i Sverige beskattas kapitalvinster i inkomstslaget kapital. Skattesatsen i inkomstslaget kapital är 30 %.

Kapitalvinst respektive kapitalförlust beräknas som skillnaden mellan försäljningspriset efter avdrag för försäljningsutgifter och de avyttrade aktiernas omkostnadsbelopp. Med delägar rättigheter avses bland annat aktier och teckningsoptioner. Omkostnadsbeloppet för alla aktiernas av samma slag och sort beräknas gemensamt med tillämpning av genomsnittsmetoden. Aktier och teckningsoptioner utgör inte delägar rättigheter av samma slag och sort vid tillämpning av genomsnittsmetoden. Det kan nämnas att BTA (betalda tecknade aktier) inte anses vara av samma slag som nyemitterade aktier förrän beslut om nyemission registrerats vid Bolagsverket. Vid försäljning av marknadsnoterade aktier får omkostnadsbeloppet alternativt bestämmas enligt schablonmetoden till 20 % av försäljningsersättningen efter avdrag för försäljningsutgifter.

Kapitalförlust på noterade aktier och andra noterade delägar rättigheter (förutom andelar i värdepappersfonder eller specialfonder som endast innehåller svenska fordringsrätter, så kallade räntefonder) ska dras av i sin helhet samt kapitalförluster på svenska aktiebolag och utländska juridiska personer som inte är onoterade ska dras av med fem sjättedelar mot kapitalvinster på sådana tillgångar under samma beskattningsår. Till den del avdrag inte kan göras enligt ovan får kapitalförlust på noterade aktier dras av med 70 % och kapitalförlust på onoterade aktier dras av till fem sjättedelar mot andra inkomster av kapital.

Uppkommer underskott i inkomstslaget kapital medges reduktion av skatten på inkomst av tjänst och näringsverksamhet samt fastighets-skatt och kommunal fastighetsavgift. Skattereduktion medges med 30 % av den del av underskottet som inte överstiger 100 000 SEK och med 21 % av det återstående underskottet. Underskott kan inte sparas till senare beskattningsår.

Investeraravdrag

Investeraravdrag innebär att en fysisk person som förvärvar andelar i ett företag av mindre storlek när det bildas eller vid en nyemission kan få dra av hälften av kostnaden för andelarna i inkomstslaget kapital. För att investeraravdrag ska kunna göras krävs bl.a. att medeltalet anställda i koncernen understiger 50 samt att antingen nettoomsättningen eller balansomslutningen uppgår till högst 80 miljoner SEK. Dessutom får andelar i Bolaget inte vara upptagna till handel på en reglerad marknad eller en motsvarande marknad utanför EES. Bolaget får inte heller ägas till 25 % eller mer av offentliga ägare.

Det ställs även en rad särskilda krav på investeraren, exempelvis att han/hon är skattskyldig i Sverige för kapitalvinst på andelarna, att investeraren eller någon närstående inte har mottagit en värdeöverföring från Bolaget överstigande ett särskilt beräknat jämförelsebelopp, att investeraren har betalat andelarna kontant. Avdrag kan göras med högst 650 000 SEK per person och år, vilket motsvarar ett förvärv av andelar om 1 300 000 SEK. Investerarnas sammanlagda betalning för andelar i ett och samma bolag får uppgå till högst 20 miljoner SEK per år.

Under vissa förutsättningar kan en skyldighet för investeraren att återföra investeraravdraget till beskattning uppstå.

Utdelning

Utdelning på noterade aktier beskattas med 30 %. För fysiska personer som är obegränsat skattskyldiga i Sverige innehålls normalt preliminär skatt på utdelningar med 30 % av Euroclear eller, beträffande förvaltarregistrerade aktier, av förvaltaren.

Aktiebolag

Kapitalvinstbeskattning och utdelning

Onoterade aktier

Onoterade aktier som innehas som kapitaltillgångar av svenska aktiebolag beskattas enligt reglerna om näringsbetingade andelar, vilket innebär att kapitalvinst och utdelning på sådana aktier typiskt sett är skattefria medan nedskrivningar och kapitalförluster inte är avdragsgilla. Om noterade aktier upphör att vara näringsbetingade (t.ex. i samband med marknadsnotering) får innehavaren som utgångspunkt tillgodogöra sig marknadsvärdet vid denna tidpunkt som skattemässigt anskaffningsvärde.

Noterade aktier

Reglerna om näringsbetingade andelar kan tillämpas på noterade aktier om innehavaren äger 10 % eller mer av röstetalet för samtliga aktier eller i undantagsfall om innehavet betingas av innehavarens rörelse. För att utdelning och kapitalvinst på noterade aktier ska undantas beskattning krävs även att aktierna varit näringsbetingade för innehavaren under en sammanhängande tid om ett år. Detta krav kan uppfyllas retroaktivt vid utdelning.

Kapitalvinst och utdelning på aktier som inte anses näringsbetingade samt teckningsoptioner beskattas i inkomstlaget näringsverksamhet med 22 %. Kapitalvinster och kapitalförluster beräknas på samma sätt som har beskrivits ovan avseende fysiska personer. Avdragsgilla kapitalförluster på aktier och andra delägarätter får endast dras av mot skattepliktiga kapitalvinster på sådana delägarätter. En sådan kapitalförlust kan även, om vissa villkor är uppfyllda, kvittas mot kapitalvinster i bolag inom samma koncern, under förutsättning att koncernbidragsrätt föreligger mellan bolagen. En kapitalförlust som inte kan utnyttjas ett visst år får sparas och kvittas mot skattepliktiga kapitalvinster på aktier och andra delägarätter under efterföljande beskattningsår utan begränsning i tiden.

Teckningsoptioner

Utnyttjande av teckningsoptioner

Om en teckningsoption utnyttjas för teckning av nya aktier utlöses ingen beskattning. Anskaffningsvärdet på optionen övergår till aktien. Anskaffningsutgiften för en nytecknad aktie utgörs av anskaffningsutgiften för teckningsoptionen ökad med emissionskursen. För teckningsoptioner som förvärvats på marknaden utgör vederlaget anskaffningsutgift.

Fysiska personer

Om teckningsoptionen inte utnyttjas under optionstiden förfaller den och blir därmed värdelös. Skattemässigt anses den då avyttrad och förlusten är avdragsgill. Avdrag för outnyttjad teckningsoption medges i inkomstlaget kapital vid löptidens slut. I dessa fall sätts försäljningsintäkten till 0 SEK. Omkostnadsbeloppet består av erlagd premie.

Juridiska personer

För juridiska personer medges avdrag enligt samma regler som för aktier, se ovan avsnitt "Kapitalvinstbeskattning och utdelning".

Avyttring av teckningsoptioner

Aktieägare som inte har för avsikt att utnyttja teckningsoptioner kan avyttra dem. En sådan avyttring utlöser kapitalvinstbeskattning. Omkostnadsbeloppet för teckningsoptionerna beräknas enligt genomsnittsmetoden. Schablonmetoden får användas om teckningsoptionerna är marknadsnoterade.

Aktieägare som är begränsat skattskyldiga i Sverige

Kapitalvinstbeskattning

Innehavare av aktier och teckningsoptioner som är begränsat skattskyldiga i Sverige och vars innehav inte är hänförligt till ett fast driftställe i Sverige kapitalvinstbeskattas normalt inte i Sverige vid avyttring av sådana värdepapper. Innehavarna kan emellertid bli föremål för beskattning i sin hemviststat.

Enligt en särskild skatteregel kan emellertid fysiska personer som är begränsat skattskyldiga i Sverige bli föremål för svensk beskattning vid avyttring av aktier om de vid något tillfälle under avyttringsåret eller något av de tio föregående kalenderåren har varit bosatta eller stadigvarande vistats i Sverige. Tillämpligheten av denna regel kan begränsas av skatteavtal mellan Sverige och andra länder.

Utdelning

För aktieägare som är begränsat skattskyldiga i Sverige och som erhåller utdelning på aktier i ett svenskt aktiebolag uttas normalt svensk kupongskatt med 30 %. Skattesatsen är dock i allmänhet reducerad genom skatteavtal som Sverige har ingått med andra länder. Flertalet av Sveriges skatteavtal möjliggör nedsättning av den svenska skatten till avtalets skattesats direkt vid utdelningstillfället. I Sverige verkställs avdraget för kupongskatt normalt av Euroclear, eller beträffande förvaltarregistrerade aktier, av förvaltaren. I de fall 30 % kupongskatt innehållits vid utbetalning till en person som har rätt att beskattas enligt en lägre skattesats eller för mycket kupongskatt annars innehållits, kan återbetalning begäras hos Skatteverket före utgången av det femte kalenderåret efter utdelningen.

Villkor för teckningsoptioner av serie TO1

1. Definitioner

I dessa villkor ska följande benämningar ha den innebörd som anges nedan:

”**Aktie**” eller ”**Aktier**” betyder aktie eller aktier i Bolaget.

”**Aktiebolagslagen**” betyder aktiebolagslagen (2005:551).

”**Bankdag**” betyder dag som inte är lördag, söndag eller annan allmän helgdag eller som beträffande betalning av skuldebrev inte är likställd med allmän helgdag i Sverige.

”**Bolaget**” betyder Annexin Pharmaceuticals AB (publ), org.nr 556960-9539.

”**Euroclear**” avser Euroclear Sweden AB eller annan central värdepappersförvaltare enligt lagen (1998:1479) om kontoföring av finansiella instrument.

”**Kontoförande institut**” betyder bank eller annan som medgettts rätt att vara kontoförande institut enligt lagen (1998:1479) om kontoföring av finansiella instrument och hos vilken Optionsinnehavare öppnat konto avseende Teckningsoptioner.

”**Optionsinnehavare**” avser innehavare av Teckningsoption.

”**Teckning**” betyder nyteckning av Aktier i Bolaget, i enlighet med 14 kap. Aktiebolagslagen i enlighet med nedanstående villkor.

”**Teckningskurs**” betyder den kurs till vilken Teckning av nya Aktier med utnyttjande av Teckningsoption kan ske.

”**Teckningsoption**” betyder rätt att teckna nya Aktier i Bolaget mot betalning i pengar enligt dessa villkor.

2. Teckningsoptioner

Antalet Teckningsoptioner uppgår till högst 1 320 000 stycken.

3. Avstämningsregister och kontoförande institut

Teckningsoptionerna ska registreras av Euroclear i ett avstämningsregister enligt lagen (1998:1479) om kontoföring av finansiella instrument varför inga fysiska optionsbevis kommer att utges.

4. Teckning

Optionsinnehavare har rätt att under tiden från och med den 4 december 2017 till och med den 15 december 2017, eller den tidigare dag som följer av punkt 6 nedan, för varje Teckningsoption påkalla Teckning av en (1) ny Aktie i Bolaget till en Teckningskurs per Aktie 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.

Omräkning av Teckningskursen, liksom det antal nya Aktier som varje Teckningsoption berättigar till Teckning av, kan äga rum i de fall som framgår av punkt 6 nedan. Teckningskursen får dock aldrig understiga Aktiens kvotvärde.

Anmälan om Teckning sker genom skriftlig anmälan till Bolaget, eller till Kontoförande institut anvisat av Bolaget, varvid Optionsinnehavaren, på fastställd och av Bolaget eller Kontoförande institut tillhandahållen anmälningssedel, ska ange det antal Aktier som önskas tecknas. Vederbörligen ifylld och undertecknad anmälningssedel ska tillställas Bolaget eller Kontoförande institut på den adress som anges i anmälningssedeln så att den kommer Bolaget eller Kontoförande institut till handa inom den period Teckning enligt första stycket ovan får påkallas. Anmälan om Teckning är bindande och kan inte återkallas.

Har Bolaget eller Kontoförande institut inte mottagit Optionsinnehavarens skriftliga anmälan om Teckning inom den tid som anges i första stycket ovan, upphör rätten till Teckning.

Betalning för tecknade Aktier ska erläggas inom fem (5) Bankdagar efter det att anmälan om Teckning ingivits till Bolaget, eller till Kontoförande institut anvisat av Bolaget, till ett av Bolaget eller av Kontoförande institut angivet bankkonto.

Efter Teckning verkställs tilldelning av Aktier genom att de nya Aktierna upptas som interimskt i den av Euroclear förda aktieboken. Sedan registrering skett hos Bolagsverket blir registreringen av de nya Aktierna i Bolagets aktiebok, slutgiltig. Som framgår av punkt 6 nedan kan tidpunkten för sådan slutgiltig registrering i vissa fall komma att senareläggas.

5. Utdelning på ny aktie

Aktie, som utgivits efter Teckning, medför rätt till vinstutdelning första gången på den avstämningsdag för utdelning, som infaller närmast efter det att de nya Aktierna registrerats hos Bolagsverket och införts i den av Euroclear förda aktieboken.

6. Omräkning i vissa fall

Om Bolaget, innan Teckningsoptionerna har utnyttjats, vidtar vissa nedan uppräknade åtgärder ska följande gälla beträffande omräkning:

6.1. Fondemission

Genomför Bolaget en fondemission, ska Teckning, där anmälan om Teckning görs på sådan tid att den inte kan verkställas senast på tionde kalenderdagen före bolagsstämma som beslutar om fondemissionen, verkställas först sedan stämman beslutat om denna. Aktier som tillkommit på grund av Teckning verkställd efter emissionsbeslutet registreras interimistiskt på avstämningskonto, vilket innebär att de inte har rätt att delta i emissionen. Slutlig registrering på avstämningskonto sker först efter avstämningsdagen för emissionen.

Vid Teckning som verkställs efter beslutet om fondemission tillämpas en omräknad Teckningskurs liksom ett omräknat antal Aktier som varje Teckningsoption ger rätt att teckna. Omräkningen utförs av Bolaget, genom styrelsen, enligt följande formler:

$$\begin{aligned} \text{omräknad Teckningskurs} &= \frac{\text{föregående Teckningskurs} \times \text{antalet Aktier före fondemissionen}}{\text{antalet Aktier efter fondemissionen}} \\ \text{omräknat antal Aktier som varje Teckningsoption berättigar till} &= \frac{\text{föregående antal Aktier som varje Teckningsoption gav rätt till} \times \text{antalet Aktier efter fondemissionen}}{\text{antalet Aktier före fondemissionen}} \end{aligned}$$

Den enligt ovan omräknade Teckningskursen och det omräknade antal Aktier som varje Teckningsoption ger rätt att teckna fastställs av Bolaget, genom styrelsen, snarast möjligt efter bolagsstämans beslut om fondemission, men tillämpas först efter avstämningsdagen för emissionen.

6.2. Sammanläggning eller uppdelning av Aktier

Genomför Bolaget en sammanläggning eller uppdelning (split) av Aktierna, ska punkt 6.1 ovan äga motsvarande tillämpning, varvid, som avstämningsdag ska anses den dag då sammanläggning respektive uppdelning, på Bolagets begäran, sker hos Euroclear.

6.3. Nyemission

Genomför Bolaget en nyemission enligt 13 kap. Aktiebolagslagen, med företrädesrätt för aktieägarna att teckna nya Aktier mot kontant betalning eller betalning genom kvittning, ska följande gälla beträffande rätten till deltagande i emissionen för Aktie som tillkommit på grund av Teckning:

1. Beslutas emissionen av styrelsen under förutsättning av bolagsstämmans godkännande eller med stöd av bolagsstämmans bemyndigande, ska i beslutet om emissionen anges den senaste dag då Teckning ska vara verkställd för att Aktie, som tillkommit genom Teckning, ska medföra rätt att delta i emissionen.
2. Beslutas emissionen av bolagsstämman, ska Teckning, som påkallas på sådan tid att Teckning inte kan verkställas senast på tionde kalenderdagen före den bolagsstämma som beslutar om emissionen, verkställas först sedan Bolaget verkställt omräkning enligt denna punkt 6.3. Aktier, som tillkommit på grund av sådan Teckning, upptas interimistiskt på avstämningskonto vilket innebär att de inte har rätt att delta i emissionen.

Vid Teckning som verkställs på sådan tid att rätt till deltagande i nyemissionen inte uppkommer tillämpas en omräknad Teckningskurs och ett omräknat antal Aktier som belöper på varje Teckningsoption. Omräkningen utförs av Bolaget, genom styrelsen, enligt följande formler:

$$\begin{aligned} \text{omräknad Teckningskurs} &= \frac{\text{föregående Teckningskurs} \times \text{Aktiens genomsnittliga marknadskurs under den i emissionsbeslutet fastställda teckningstiden (Aktiens genomsnittskurs)}}{\text{Aktiens genomsnittskurs ökad med det på grundval därav framräknade teoretiska värdet på teckningsrätten}} \\ \text{omräknat antal Aktier som varje Teckningsoption berättigar till} &= \frac{\text{föregående antal Aktier, som varje Teckningsoption berättigar till} \times (\text{Aktiens genomsnittskurs ökad med det på grundval därav framräknade teoretiska värdet på teckningsrätten})}{\text{Aktiens genomsnittskurs}} \end{aligned}$$

Aktiens genomsnittskurs ska anses motsvara genomsnittet av det för varje handelsdag under teckningstiden framräknade medeltalet av den under dagen noterade högsta och lägsta betalkursen för Aktien enligt Nasdaq Stockholms officiella kurslista. I avsaknad av notering av betalkurs ska i stället den som slutkurs noterade köpkursen ingå i beräkningen. Dag utan notering av vare sig betalkurs eller köpkurs ska inte ingå i beräkningen.

Det teoretiska värdet på teckningsrätten framräknas enligt följande formel:

$$\text{teckningsrättens värde} = \frac{\text{det antal nya Aktier som högst kan komma att utges enligt emissionsbeslutet} \times (\text{Aktiens genomsnittskurs} - \text{teckningskursen för den nya Aktien})}{\text{antalet Aktier före emissionsbeslutet}}$$

Uppstår härvid ett negativt värde, ska det teoretiska värdet på teckningsrätten bestämmas till noll.

Vid beräkning enligt ovanstående formel ska bortses från aktier som innehas av Bolaget.

Den enligt ovan omräknade Teckningskursen och omräknat antal Aktier fastställs av Bolaget, genom styrelsen, två Bankdagar efter teckningstidens utgång och ska tillämpas vid Teckning som verkställs därefter.

Under tiden till dess att omräknad Teckningskurs och omräknat antal Aktier fastställts, verkställs Teckning endast preliminärt, varvid helt antal Aktier som varje Teckningsoption före omräkning berättigar till Teckning av, upptas interimistiskt på avstämningskonto. Dessutom noteras särskilt att varje Teckningsoption efter omräkning kan berättiga till ytterligare Aktier. Slutlig registrering på avstämningskontot sker sedan den omräknade Teckningskursen fastställts.

6.4. Emission enligt 14 kap. eller 15 kap. Aktiebolagslagen

Genomför Bolaget – med företrädesrätt för aktieägarna och mot kontant betalning eller betalning genom kvittning – en emission enligt 14 kap. eller 15 kap. Aktiebolagslagen ska, beträffande rätten till deltagande i emissionen för Aktie som utgivits vid teckning med utnyttjande av Teckningsoption bestämmelserna i punkt 6.3 första stycket 1 och 2 ovan äga motsvarande tillämpning.

Vid Teckning som verkställs på sådan tid att rätt till deltagande i emissionen inte uppkommer tillämpas en omräknad Teckningskurs och ett omräknat antal Aktier som belöper på varje Teckningsoption. Omräkningen utförs av Bolaget, genom styrelsen, enligt följande formler:

omräknad Teckningskurs	=	$\frac{\text{föregående Teckningskurs} \times \text{Aktiens genomsnittliga marknadskurs under den i emissionsbeslutet fastställda teckningstiden (Aktiens genomsnittskurs)}}{\text{Aktiens genomsnittskurs ökad med teckningsrättens värde}}$
omräknat antal Aktier som varje Teckningsoption berättigar till	=	$\frac{\text{föregående antal Aktier, som varje Teckningsoption berättigar till} \times (\text{Aktiens genomsnittskurs ökad med teckningsrättens värde})}{\text{Aktiens genomsnittskurs}}$

Aktiens genomsnittskurs beräknas i enlighet med vad i punkt 6.3 ovan angivits.

Teckningsrättens värde ska anses motsvara genomsnittet av det för varje handelsdag under teckningstiden framräknade medeltalet av den under dagen noterade högsta och lägsta betalkursen för teckningsrätten enligt Nasdaq Stockholms officiella kurslista. I avsaknad av notering av betalkurs ska i stället den som slutkurs noterade köpkursen ingå i beräkningen. Dag utan notering av vare sig betalkurs eller köpkurs ska inte ingå i beräkningen.

Den enligt ovan omräknade Teckningskursen och omräknat antal Aktier fastställs av Bolaget, genom styrelsen, två Bankdagar efter teckningstidens utgång och ska tillämpas vid Teckning som verkställs därefter.

Vid Teckning som verkställs under tiden till dess att omräknad Teckningskurs och omräknat antal Aktier fastställts, ska bestämmelserna i punkt 6.3 sista stycket ovan äga motsvarande tillämpning.

6.5. Erbjudande till aktieägarna

Skulle Bolaget i andra fall än som avses i punkterna 6.1 – 6.4 ovan lämna erbjudande till aktieägarna att, med företrädesrätt enligt principerna i 13 kap. 1 § Aktiebolagslagen, av Bolaget förvärva värdepapper eller rättighet av något slag eller besluta att, enligt ovan nämnda principer, till aktieägarna utdela sådana värdepapper eller

rättigheter utan vederlag ska vid teckning av aktier som påkallas på sådan tid att därigenom erhållen aktie inte medför rätt för Optionsinnehavaren till deltagande i erbjudandet tillämpas en omräknad Teckningskurs och ett omräknat antal Aktier. Omräkningen ska utföras av Bolaget, genom styrelsen, enligt följande formler:

omräknad Teckningskurs	=	$\frac{\text{föregående Teckningskurs} \times \text{Aktiens genomsnittliga marknadskurs under den i emissionsbeslutet fastställda teckningstiden (Aktiens genomsnittskurs)}}{\text{Aktiens genomsnittskurs ökad med värdet av rätten till deltagande i erbjudandet (inköpsrättens värde)}}$
omräknat antal Aktier som varje Teckningsoption berättigar till	=	$\frac{\text{föregående antal Aktier, som varje Teckningsoption berättigar till} \times (\text{Aktiens genomsnittskurs ökad med inköpsrättens värde})}{\text{Aktiens genomsnittskurs}}$

Aktiens genomsnittskurs beräknas i enlighet med vad i punkt 6.3 ovan angivits.

För det fall att aktieägarna erhållit inköpsrätter och handel med dessa ägt rum, ska värdet av rätten till deltagande i erbjudandet anses motsvara inköpsrättens värde. Inköpsrättens värde ska härvid anses motsvara genomsnittet av det för varje handelsdag under anmälningstiden framräknade medeltalet av den under dagen noterade högsta och lägsta betalkursen för inköpsrätterna enligt Nasdaq Stockholms officiella kurslista. I avsaknad av notering av betalkurs ska i stället den för sådan dag som slutkurs noterade köpkursen ingå i beräkningen. Dag utan notering av vare sig betalkurs eller köpkurs ska inte ingå i beräkningen.

För det fall aktieägarna inte erhållit inköpsrätter eller eljest sådan handel med inköpsrätter som avses i föregående stycke inte ägt rum, ska omräkning av Teckningskursen och antal Aktier ske med tillämpning så långt som möjligt av de principer som anges ovan i denna punkt 6.5, varvid följande ska gälla. Om notering sker av de värdepapper eller rättigheter som erbjuds aktieägarna, ska värdet av rätten till deltagande i erbjudandet anses motsvara genomsnittet av det för varje handelsdag under 25 handelsdagar från och med första dag för notering framräknade medeltalet av den under dagen noterade högsta och lägsta betalkursen vid affärer i dessa värdepapper eller rättigheter vid marknadsplatsen, i förekommande fall minskat med det vederlag som betalats för dessa i samband med erbjudandet. I avsaknad av notering av betalkurs ska i stället den som slutkurs noterade köpkursen ingå i beräkningen. Dag utan notering av vare sig betalkurs eller köpkurs ska inte ingå i beräkningen. Vid omräkning av Teckningskursen och antal Aktier enligt detta stycke, ska nämnda period om 25 handelsdagar anses motsvara den i erbjudandet fastställda anmälningstiden enligt första stycket ovan i denna punkt 6.5. Om sådan notering inte sker ska värdet av rätten till deltagande i erbjudandet så långt möjligt fastställas med ledning av den marknadsvärdesförändring avseende Bolagets Aktier som kan bedömas ha uppkommit till följd av erbjudandet.

Den enligt ovan omräknade Teckningskursen och omräknat antal Aktier fastställs av Bolaget, genom styrelsen, snarast möjligt efter erbjudandetidens utgång och ska tillämpas vid Teckning som verkställs därefter.

Vid Teckning som verkställs under tiden till dess att omräknad Teckningskurs och omräknat antal Aktier fastställts, ska bestämmelserna i punkt 6.3 sista stycket ovan äga motsvarande tillämpning.

6.6. Företrädesrätt för Optionsinnehavare vid emissioner

Genomför Bolaget – med företrädesrätt för aktieägarna – en nyemission enligt 13 kap., eller en emission enligt 14 kap. eller 15 kap. Aktiebolagslagen, äger Bolaget besluta att ge samtliga Optionsinnehavare samma företrädesrätt som enligt beslutet tillkommer aktieägarna. Därvid ska varje Optionsinnehavare, oaktat att Teckning inte verkställts, anses vara ägare till det antal Aktier som Optionsinnehavaren skulle ha erhållit, om Teckning verkställts efter den Teckningskurs som gällde vid tidpunkten för emissionsbeslutet.

Skulle Bolaget besluta att till aktieägarna rikta ett sådant erbjudande som avses i punkt 6.5. ovan, ska vad i föregående stycke sagts äga motsvarande tillämpning, dock att det antal Aktier som Optionsinnehavaren ska anses vara ägare till i sådant fall ska fastställas efter den Teckningskurs som gällde vid tidpunkten för beslutet om erbjudandet.

Om Bolaget skulle besluta att ge Optionsinnehavarna företrädesrätt i enlighet med bestämmelserna i denna punkt 6.6, ska någon omräkning enligt punkterna 6.3, 6.4 eller 6.5 ovan av Teckningskursen och det antal Aktier som belöper på varje Teckningsoption inte äga rum.

6.7. Kontant utdelning

Beslutas om kontant utdelning till aktieägarna innebär att dessa erhåller utdelning som, tillsammans med övriga under samma räkenskapsår utbetalda utdelningar, överstiger femton (15) procent av Aktiens genomsnittskurs under en period om 25 handelsdagar närmast före den dag då styrelsen för Bolaget offentliggör sin avsikt att till bolagsstämman lämna förslag om sådan utdelning, ska, vid Teckning som påkallas på sådan tid att därigenom erhållen Aktie inte medför rätt till erhållande av sådan utdelning, tillämpas en omräknad Teckningskurs och ett omräknat antal Aktier som varje Teckningsoption berättigar till. Omräkningen ska baseras på den del av den sammanlagda utdelningen som överstiger femton (15) procent av Aktiernas genomsnittskurs under ovan nämnd period ("extraordinär utdelning"). Omräkningen utförs av Bolaget, genom styrelsen, enligt följande formler:

$$\text{omräknad Teckningskurs} = \frac{\text{föregående Teckningskurs} \times \text{Aktiens genomsnittliga marknadskurs under en period om 25 handelsdagar räknat fr.o.m. den dag då Aktien noteras utan rätt till extraordinär utdelning (Aktiens genomsnittskurs)}}{\text{Aktiens genomsnittskurs ökad med den extraordinära utdelning som utbetalas per Aktie}}$$

$$\text{omräknat antal Aktier som varje Teckningsoption berättigar till} = \frac{\text{föregående antal Aktier som varje Teckningsoption berättigar till} \times \text{Aktiens genomsnittskurs ökad med den extraordinära utdelningen som utbetalas per Aktie}}{\text{Aktiens genomsnittskurs}}$$

Aktiens genomsnittskurs ska anses motsvara genomsnittet av det för varje handelsdag under respektive period om 25 handelsdagar framräknade medeltalet av den under dagen noterade högsta och lägsta betalkursen för Aktien enligt Nasdaq Stockholms officiella kurslista. I avsaknad av notering av betalkurs ska i stället den som slutkurs noterade köpkursen ingå i beräkningen. Dag utan notering av vare sig betalkurs eller köpkurs ska inte ingå i beräkningen.

Den enligt ovan omräknade Teckningskursen och omräknat antal Aktier fastställs av Bolaget, genom styrelsen, två Bankdagar efter utgången av ovan angiven period om 25 handelsdagar och ska tillämpas vid Teckning som verkställs därefter.

Vid Teckning som verkställs under tiden till dess att omräknad Teckningskurs och omräknat antal Aktier fastställts, ska bestämmelserna i punkt 6.3 sista stycket ovan äga motsvarande tillämpning.

6.8. Minskning av aktiekapitalet med återbetalning till aktieägarna

Om Bolagets aktiekapital skulle minskas med återbetalning till aktieägarna, vilken minskning är obligatorisk, tillämpas en omräknad Teckningskurs och ett omräknat antal Aktier som varje Teckningsoption berättigar till vid Teckning som verkställs på sådan tid att aktier som tillkommer genom Teckning inte ger rätt delta i minskningen. Omräkningen utförs av Bolaget, genom styrelsen, enligt följande formler:

$$\text{omräknad Teckningskurs} = \frac{\text{föregående Teckningskurs} \times \text{Aktiens genomsnittliga marknadskurs under en tid av 25 handelsdagar räknat fr.o.m. den dag då Aktierna noteras utan rätt till återbetalning (Aktiens genomsnittskurs)}}{\text{Aktiens genomsnittskurs ökad med det belopp som återbetalas per Aktie}}$$

$$\text{omräknat antal Aktier som varje Teckningsoption berättigar till} = \frac{\text{föregående antal Aktier som varje Teckningsoption berättigar till} \times \text{Aktiens genomsnittskurs ökad med det belopp som återbetalas per Aktie}}{\text{Aktiens genomsnittskurs}}$$

Aktiens genomsnittskurs beräknas i enlighet med vad i punkt 6.3 angivits.

Vid omräkning enligt ovan och där minskningen sker genom inlösen av Aktier, ska i stället för det faktiska belopp som återbetalas per Aktie ett beräknat återbetalningsbelopp användas enligt följande:

<i>det faktiska belopp som återbetalas per inlöst Aktie minskat med Aktiens genomsnittliga marknadskurs under en period om 25 handelsdagar närmast före den dag då Aktien noteras utan rätt till deltagande i minskningen (Aktiens genomsnittskurs)</i>	
beräknat belopp per Aktie	= $\frac{\text{det antal Aktier i Bolaget som ligger till grund för inlösen av en Aktie minskat med talet 1}}{\text{det antal Aktier i Bolaget som ligger till grund för inlösen av en Aktie minskat med talet 1}}$

Aktiens genomsnittskurs beräknas i enlighet med vad som angivits i punkt 6.3 ovan.

Den enligt ovan omräknade Teckningskursen och omräknat antal Aktier fastställs av Bolaget, genom styrelsen, två Bankdagar efter utgången av den angivna perioden om 25 handelsdagar och ska tillämpas vid Teckning som verkställs därefter.

Vid Teckning som verkställs under tiden till dess att omräknad Teckningskurs och omräknat antal Aktier fastställts, ska bestämmelserna i punkt 6.3 sista stycket ovan äga motsvarande tillämpning.

Om Bolagets aktiekapital skulle minskas genom inlösen av Aktier med återbetalning till aktieägarna, vilken minskning inte är obligatorisk, men där, enligt Bolagets bedömning, minskningen med hänsyn till dess tekniska utformning och ekonomiska effekter är att jämställa med minskning som är obligatorisk, ska omräkning av Teckningskursen och antal Aktier ske med tillämpning så långt möjligt av de principer som anges ovan i denna punkt 6.8.

6.9. Likvidation

Beslutas att Bolaget ska träda i likvidation enligt 25 kap. Aktiebolagslagen får, oavsett likvidationsgrunden, Teckning därefter inte påkallas. Rätten att påkalla Teckning upphör i och med likvidationsbeslutet, oavsett att detta inte må ha vunnit laga kraft.

Senast två månader innan bolagsstämman tar ställning till fråga om Bolaget ska träda i frivillig likvidation enligt 25 kap. 1 § Aktiebolagslagen, ska kända Optionsinnehavare genom skriftligt meddelande enligt punkt 9 nedan underrättas om den avsedda likvidationen. I meddelandet ska erinras om att Teckning inte får påkallas, sedan bolagsstämman fattat beslut om likvidation.

Skulle Bolaget lämna meddelande om avsedd likvidation enligt ovan, ska Optionsinnehavare – oavsett vad som i punkt 4 ovan sägs om tidigaste tidpunkt för påkallande av Teckning – äga rätt att påkalla Teckning från den dag då meddelandet lämnats, förutsatt att Teckning kan verkställas senast på tionde kalenderdagen före den bolagsstämma vid vilken frågan om Bolagets likvidation ska behandlas.

6.10. Fusionsplan enligt 23 kap. 15 § Aktiebolagslagen

Skulle bolagsstämman godkänna fusionsplan enligt 23 kap. 15 § Aktiebolagslagen, varigenom Bolaget ska uppgå i annat bolag, får Teckning inte därefter påkallas.

Senast två månader innan Bolaget tar slutlig ställning till fråga om fusion enligt ovan, ska kända Optionsinnehavare genom skriftligt meddelande enligt punkt 9 nedan underrättas om fusionsavsikten. I meddelandet ska en redogörelse lämnas för det huvudsakliga innehållet i den avsedda fusionsplanen samt ska Optionsinnehavarna erinras om att Teckning inte får påkallas, sedan slutligt beslut fattats om fusion i enlighet med vad som angivits i första stycket ovan.

Skulle Bolaget lämna meddelande om avsedd fusion enligt ovan, ska Optionsinnehavare – oavsett vad som i punkt 4 ovan sägs om tidigaste tidpunkt för påkallande av Teckning – äga rätt att påkalla Teckning från den dag då meddelandet lämnats om fusionsavsikten, förutsatt att Teckning som kan verkställas senast på tionde kalenderdagen före den bolagsstämma vid vilken fusionsplanen, varigenom Bolaget ska uppgå i annat bolag, ska godkännas.

6.11. Fusionsplan enligt 23 kap. 28 § Aktiebolagslagen

Upprättar Bolagets styrelse en fusionsplan enligt 23 kap. 28 § Aktiebolagslagen ska följande gälla.

Äger ett svenskt aktiebolag samtliga aktier i Bolaget och offentliggör Bolagets styrelse sin avsikt att upprätta en fusionsplan enligt i föregående stycke angivet lagrum, ska Bolaget för det fall att sista dag för Teckning enligt punkt 4 ovan infaller efter sådant offentliggörande, fastställa en ny sista dag för påkallande av Teckning ("slutdagen"). Slutdagen ska infalla inom 60 dagar från offentliggörandet.

Om offentliggörande sker i enlighet med vad som anges ovan, ska Optionsinnehavare – oavsett vad som i punkt 4 ovan sägs om tidigaste tidpunkt för påkallande av Teckning – äga rätt att påkalla Teckning fram till slutdagen. Bolaget ska senast fyra veckor före slutdagen genom meddelande enligt punkt 9 nedan erinra Optionsinnehavarna om denna rätt samt att Teckning inte får påkallas efter slutdagen.

6.12. Inlösen av minoritetsaktier

Blir Bolagets aktier föremål för tvångsinlösen enligt 22 kap. Aktiebolagslagen ska följande gälla.

Äger en aktieägare ("majoritetsaktieägaren") ensam eller tillsammans med dotterföretag aktier representerande så stor andel av samtliga aktier i Bolaget att majoritetsägaren, enligt vid var tid gällande lagstiftning, äger påkalla tvångsinlösen av återstående aktier och offentliggör majoritetsägaren sin avsikt att påkalla sådan tvångsinlösen, ska vad som anges i 22 kap. Aktiebolagslagen gälla.

6.13. Delning enligt 24 kap. 1 § andra stycket 1 Aktiebolagslagen

Om bolagsstämman skulle besluta om delning enligt 24 kap. 1 § andra stycket 1 Aktiebolagslagen, genom att godkänna delningsplan, varigenom samtliga Bolagets tillgångar och skulder övertas av ett eller flera andra bolag och Bolaget därvid upplöses utan likvidation, får anmälan om Teckning inte ske därefter.

Senast två månader innan Bolaget tar slutlig ställning till fråga om delning enligt ovan, ska Optionsinnehavarna genom skriftligt meddelande underrättas om den avsedda delningen. I meddelandet ska en redogörelse lämnas för det huvudsakliga innehållet i den avsedda delningsplanen samt ska Optionsinnehavarna erinras om att anmälan om Teckning inte får ske, sedan slutligt beslut fattats om delning eller sedan delningsplanen undertecknats av aktieägarna.

Om Bolaget lämnar meddelande om avsedd delning enligt ovan, ska Optionsinnehavaren, oavsett vad som i punkt 4 ovan sägs om tidigaste tidpunkt för Teckning, äga rätt att påkalla Teckning från den dag då meddelandet lämnats, förutsatt att Teckning kan verkställas senast på tionde kalenderdagen före den bolagsstämma vid vilken delningsplanen ska godkännas respektive den dag då aktieägarna ska underteckna delningsplanen.

6.14. Delning enligt 24 kap. 1 § andra stycket 2 Aktiebolagslagen

Genomför Bolaget en s.k. partiell delning enligt 24 kap. 1 § andra stycket 2 Aktiebolagslagen, genom vilken en del av Bolagets tillgångar och skulder övertas av ett eller flera andra bolag utan att Bolaget upplöses, ska en omräknad Teckningskurs och omräknat antal Aktier tillämpas. Omräkningen utförs av Bolaget, genom styrelsen, enligt följande formler:

omräknad Teckningskurs	=	$\frac{\text{föregående Teckningskurs} \times \text{Aktiens genomsnittliga marknadskurs under en tid av 25 handelsdagar räknat fr.o.m. den dag då Aktierna noteras utan rätt till del av delningsvederlag (Aktiens genomsnittskurs)}}{\text{Aktiens genomsnittskurs ökad med det delningsvederlag som utbetalas per Aktie}}$
omräknat antal Aktier som varje Teckningsoption berättigar till	=	$\frac{\text{föregående antal Aktier som varje Teckningsoption berättigar till} \times \text{Aktiens genomsnittskurs ökad med det delningsvederlag som utbetalas per Aktie}}{\text{Aktiens genomsnittskurs}}$

Aktiens genomsnittskurs beräknas i enlighet med vad som angivits i punkt 6.3 ovan.

För det fall delningsvederlaget utgår i form av aktier eller andra värdepapper som är föremål för marknadsnotering ska värdet av det delningsvederlag som utges per aktie anses motsvara genomsnittet av det för varje handelsdag under ovan angiven period om 25 börsdagar

framräknade medeltalet av den under dagen noterade högsta och lägsta betalkursen för Aktien vid sådan marknadsplats. I avsaknad av notering av betalkurs ska i stället den som slutkurs noterade köpkursen ingå i beräkningen.

För det fall delningsvederlag utgår i form av aktier eller andra värdepapper som inte är föremål för marknadsnotering ska värdet av delningsvederlaget, så långt möjligt, fastställas med ledning av den marknadsvärdesförändring avseende Bolagets aktier som kan bedömas ha uppkommit till följd av att delningsvederlaget utgivits.

Den enligt ovan omräknade Teckningskursen och omräknat antal Aktier fastställs av Bolaget, genom styrelsen, två Bankdagar efter utgången av ovan angiven period om 25 handelsdagar och ska tillämpas vid Teckning som verkställs därefter.

Om Bolagets Aktier inte längre är föremål för marknadsnotering, ska omräknad Teckningskurs och omräknat antal Aktier fastställas i enlighet med i denna punkt angivna principer. Omräkningen ska utföras av Bolaget, genom styrelsen, och ska göras med utgångspunkten att värdet av Teckningsoptionen ska förbli oförändrat.

Vid Teckning som verkställs under tiden till dess att omräknad Teckningskurs och omräknat antal Aktier fastställts, ska bestämmelserna i punkt 6.3 sista stycket ovan äga motsvarande tillämpning.

Innehavarna ska inte kunna göra gällande någon rätt enligt dessa villkor gentemot det eller de bolag som vid partiell delning övertar tillgångar och skulder från Bolaget.

6.15. Återinträde av teckningsrätt

Oavsett vad under punkterna 6.9 till 6.14 ovan sagts om att Teckning inte får påkallas efter beslut om likvidation, godkännande av fusionsplan eller delningsplan eller utgången av ny slutdag vid fusion, eller delning, ska rätten att påkalla Teckning åter inträda för det fall att likvidationen upphör respektive fusionen eller delningen inte genomförs.

6.16. Rätt att justera vid oskäligt resultat

Genomför Bolaget åtgärd som avses i denna punkt 6 och skulle, enligt Bolagets bedömning, tillämpning av härför avsedd omräkningsformel, med hänsyn till åtgärdens tekniska utformning eller av annat skäl, inte kunna ske eller leda till att den ekonomiska compensation som Optionsinnehavare erhåller i förhållande till aktieägarna inte är skälig, ska Bolagets styrelse genomföra omräkningen av Teckningskursen och antalet Aktier på sätt Bolaget finner ändamålsenligt i syfte att omräkningen av Teckningskursen och antalet Aktier leder till ett skäligt resultat. Omräkningen ska ha som utgångspunkt att värdet av Teckningsoptionerna ska lämnas oförändrat.

6.17. Avrundning m.m.

Vid omräkning enligt ovan ska Teckningskurs avrundas till helt öre, varvid ett halvt öre ska avrundas uppåt, samt antalet Aktier avrundas till två decimaler. För den händelse behov uppkommer att omräkna valuta från utländsk valuta till svenska kronor eller från svenska kronor till utländsk valuta ska styrelsen, med beaktande av gällande valutakurs, fastställa omräkningskursen.

6.18. Konkurs

För den händelse Bolaget skulle försättas i konkurs, får Teckning inte därefter påkallas. Om emellertid konkursbeslutet hävs av högre rätt, får Teckning återigen påkallas.

7. Särskilt åtagande av Bolaget

Bolaget förbinder sig att inte vidta någon i punkt 6 ovan angiven åtgärd som skulle medföra en omräkning av Teckningskursen till ett belopp understigande Aktiernas kvotvärde.

8. Förvaltare

För Teckningsoptioner som är förvaltarregistrerade enligt lagen om kontoföring av finansiella instrument (1998:1479) ska vid tillämpningen av dessa villkor förvaltaren betraktas som Optionsinnehavare.

9. Meddelanden

Meddelanden rörande Teckningsoptionerna ska tillställas varje Optionsinnehavare och annan rättighetshavare som är antecknad på konto i Bolagets avstämningsregister.

10. Ändring av villkor

Bolaget äger besluta om ändring av dessa villkor i den mån lagstiftning, domstolsavgörande eller myndighetsbeslut så kräver eller om det i övrigt, enligt Bolagets bedömning, av praktiska skäl är ändamålsenligt eller nödvändigt och Optionsinnehavarnas rättigheter inte i något väsentligt avseende försämras.

11. Sekretess

Bolaget får inte obehörigen till tredje man lämna uppgift om Optionsinnehavare.

Bolaget har rätt till insyn i det av Euroclear förda avstämningsregistret över Optionsinnehavare och att i samband därmed erhålla uppgifter avseende bland annat namn, person- eller organisationsnummer, adress och antal innehavda Teckningsoptioner för respektive Optionsinnehavare.

12. Tillämplig lag och forum

Svensk lag gäller för Teckningsoptionerna och därmed sammanhängande rättsfrågor. Tvist i anledning av Teckningsoptionerna ska avgöras av allmän domstol med Stockholms tingsrätt som första instans eller sådan annan domstol som Bolaget skriftligen godkänner.

13. Ansvarsbegränsning

Ifråga om de åtgärder som enligt dessa villkor ankommer på Bolaget, Kontoförande institut och/eller Euroclear gäller – beträffande Euroclear med beaktande av bestämmelserna i lagen om kontoföring av finansiella instrument – att ansvarighet inte kan göras gällande för skada, som beror av svenskt eller utländskt lagbud, svensk eller utländsk myndighetsåtgärd, krigshändelse, strejk, blockad, bojkott, lockout eller annan liknande omständighet. Förbehållet ifråga om strejk, blockad, bojkott och lockout gäller även om Bolaget, Kontoförande institut eller Euroclear vidtar eller är föremål för sådan konfliktåtgärd.

Inte heller är Bolaget, Kontoförande institut och/eller Euroclear skyldigt att i andra fall ersätta skada som uppkommer, om Bolaget, eller i förekommande fall Kontoförande institut eller Euroclear, varit normalt aktsamt. Bolaget, Kontoförande institut och Euroclear är inte i något fall ansvarigt för indirekt skada.

Föreligger hinder för Bolaget, Kontoförande institut och/eller Euroclear att vidta åtgärd enligt dessa villkor på grund av omständighet som anges i första stycket, får åtgärden skjutas upp till dess hindret har upphört.

Ordlista

Akut koronart syndrom (*Acute Coronary Syndrome, ACS*)

De kliniska symptom som orsakas av plötslig förändring i blodflödet i kranskärl på grund av blodproppsbildning, såsom vid hjärtinfarkt.

Ateroskleros

Åderförkalkning som är en fokal process i artärväggens innersta lager och drabbar företrädesvis stora och medelstora artärer. Den börjar tidigt i livet och man kan se förstadier redan i ungdomsåren. Ligger bakom > 90 % av alla hjärtinfarkter, de flesta fall av ischemiska slaganfall och perifer artärsjukdom (PAOD).

Annexin A5

Annexin kommer från grekiskan Annex och betyder hålla ihop. Annexin A5 är ett kroppseget protein "försvarsprotein" med flera unika egenskaper, tillhör Annexin-familjen av proteiner. Den skyddar och reparerar cellytan från olika typer av skador. Utöver det visar den på antiinflammatoriska effekter.

ANXV

Bolagets läkemedelskandidat som är ett humant rekombinant protein, Annexin A5.

Big Pharma

En term som omfattar de största traditionella aktörerna inom läkemedelsindustrin, särskilt de som anses ha ett kraftfullt inflytande.

Biologiskt läkemedel

Läkemedel som framställs med biotekniska metoder, t.ex. rekombinanta proteiner

Bioteknik

Användning av levande celler eller komponenter från celler för att framställa eller modifiera produkter som används inom exempelvis hälsovård.

Blödarfeber

Blödarfeber (Viral Hemorrhagic Fevers – VHF) är allvarliga virussjukdomar men sällsynta i Europa. Flertalet är sjukdomar till exempel ebola som kan överföras mellan djur och människa. Samtliga virus ger upphov till en febersjukdom med varierande inslag av blödning.

Central retinal venocklusion (*Central Retinal Vein Occlusion, CRVO*)

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, vanligtvis personer över 50 år, utan påvisbar orsak.

CFO

Chief Financial Officer – Ekonomi- och finanschef.

CMC

En förkortning av "Chemistry Manufacturing and Controls" vilket syftar på hur tillverkning av en läkemedelssubstans och produkt med alla analyser och kontroller som ingår går till med god kvalitet för att säkerställa en industriell produktion.

CRO

En förkortning av "contract research organisation" Bolag som är verksamma med uppdragsforskning och service inom läkemedelsutveckling.

CSO / CMO

Chief Scientific Officer – Forskningschef.

Chief Medical Officer – Medicinsk Chef.

Djurmodell

En sjukdom eller skada framkallas i djur, för att efterlikna likvärdigt tillstånd eller sjukdom i människa, så att effekten av Bolagets läkemedelskandidat kan testas.

Ebola

Ebola är en virussjukdom som orsakar en så kallad blödarfeber med symtom som diarréer, kräkningar, klåda, njur- och leversvikt. Några av de som insjuknar kan börja blöda i inre organ och till exempel genom näsan, öronen, i tandköttet och ögonen.

EMA

Den europeiska läkemedelsmyndigheten, European Medicines Agency.

Endotelceller

Det lager av celler som täcker blodkärlens insida. Endotelet utgör alltså gränsskiktet mellan blodet och resten av blodkärlsväggen.

Endovaskulär

Ett kirurgiskt ingrepp som utförs inuti aorta med hjälp av en tunn slang kallad levereringskateter. Till skillnad från öppen kirurgi, vilket innebär ett långt snitt i buken, kräver endovaskulär kirurgi endast två små snitt i lumsken.

Ex vivo

Vetenskapliga försök eller kliniska provningar i cell eller vävnadsprover (utanför kroppen). Detta i motsats till analyser och försök som görs i den levande kroppen (*in vivo*).

E. coli

Escherichia coli är en vanlig tarmbakterie hos människor och djur, varav de flesta är harmlösa, men några få varianter kan orsaka diarré-sjukdomar. Vid läkemedelsutveckling förs DNA som kodar för ett speciellt protein (som Annexin A5) in i exempelvis en *E. coli*-cell. Cellen använder hela sitt maskineri och producerar det eftersökta proteinet (och kallas då rekombinant protein) som sedan renas fram och kan användas som läkemedel.

Fas (I, II och III)

De olika stadierna för studier av ett läkemedels effekt i människa. Se även "klinisk studie". Fas I undersöker säkerhet i friska människor, fas II undersöker effekt i patienter med aktuell sjukdom och fas III är en större studie som verifierar tidigare uppnådda resultat. I utvecklingen av nya läkemedel där olika doser prövas och säkerheten utvärderas hos patienter med aktuell sjukdom görs ofta en uppdelning av fas II i IIa och IIb. I fas IIa som är öppen, testas olika doser av läkemedlet utan jämförelse med placebo och med fokus på läkemedlets omsättning i kroppen och säkerhet. I fas IIb adderas sedan studier av effekten av vald dos(er) mot placebo, vilken således är "blindad".

Ibland kan preliminära studier av potentiell terapeutisk fördel utföras i fas I som ett sekundärt mål (Fas Ib). Sådana studier utförs i allmänhet i senare faser, men kan vara lämpliga när läkemedelsaktivitet är lätt mätbar med en kort varaktighet av läkemedelsexponering på patienter i detta tidiga skede.

FDA

Den amerikanska läkemedelsmyndigheten, Food and Drug Administration.

First-in-Class

Produkt med nya och unika verkningsmekanismer är mest effektiva för viss sjukdomsbehandling och som är den första i sitt slag på marknaden.

Fosfatidylserin

Fosfatidylserin (förkortat PS) är en fosfolipid och är en komponent i cellmembranet. Den spelar en viktig roll i cellcykelsignalering. Annexin A5 känner PS och binder till den.

GMP

Good Manufacturing Practice (god tillverkningsssed) är regler framtagna av myndigheter och läkemedelsindustrin som beskriver hur läkemedelsindustrin ska tillverka mediciner så att patienten alltid kan vara säker på att de får rätt produkt och med hög kvalitet. Reglerna styr tillverkning, inklusive packning, av läkemedel, livsmedel och hälsokost.

Hematopoetisk

Relaterat till blodstamceller.

Hydroxyurea

En medicin som används i sicklecellsanemi, kronisk myeloid leukemi, livmoderhalscancer och polycytemia vera.

Indikation

I medicinska sammanhang är det symptom, sjukdomstillstånd eller liknande som kräver behandling.

In vitro

Vetenskapliga försök i provrör.

In vivo

Vetenskapliga försök eller kliniska provningar i levande människor eller djur. Detta i motsats till analyser och försök som görs utanför den levande kroppen, till exempel i provrör.

Key opinion leaders

Opinionsledare inom sitt medicinska område.

Klinisk studie

En undersökning i friska eller sjuka människor för att studera säkerhet och effekt av ett läkemedel eller en behandlingsmetod. Kliniska studier delas upp i olika faser. Dessa faser benämns fas I, fas II, fas III. Fas II brukar indelas i tidig fas (fas IIa) och en senare fas (fas IIb). Se även "Fas (I, II och III)".

Kontraktforskningslaboratorium

Företag som på uppdrag utför olika typer av forskning, vilket kan vara enklare studier i forskningssyfte eller så kallade regulatoriska toxikologiska studier.

Kortikosteroider

Kortikosteroider är ett slags hormon med en lång rad immunologiska och inflammationshämmande effekter, vilket gör att kortikosteroider har fått en mycket omfattande användning som läkemedel.

Label expansion

Utvidgar användning till fler sjukdomsindikationer.

Läkemedelskandidat

En viss bestämd substans som utses under preklinisk fas. Läkemedelskandidaten är den substans som sedan prövas i människa i kliniska studier som ännu inte har erhållit marknadsgodkännande.

Master cell bank

En cellbank är ett lager av celler med specifika genomet som är framtagna för användning vid tillverkning av läkemedel.

Mid Pharma

En term som omfattar de medelstora aktörerna inom läkemedelsindustrin.

MSEK

Miljoner svenska kronor.

Non-STEMI hjärtinfarkt

En icke-ST-höjningsinfarkt (utan förändringar på EKG) som uppstår i de flesta fall på grund av en ruptur eller fissur i ett aterosklerotiskt plack i kranskärlet.

Onkologi

Är läran om tumörsjukdomar. Det är även en medicinsk specialitet som fokuserar på tumörsjukdomar och dess behandling.

Orphan Disease

En ovanlig eller sällsynt sjukdom en så kallad Särssjukdom.

Orphan Drug Designation

En ovanlig sjukdom som kan ge en läkemedelskandidat särsläkemedel så kallad "Orphan Drug Designation" från myndigheter. Om ett bolag erhåller denna särsläkemedelsstatus innebär det att tiden för marknadsgodkännande förkortas och att Bolagets produkt ges marknadsexklusivitet på respektive marknad utöver befintliga patent (till exempel 7 år i USA och 10 år i Europa). Dessutom ger särsläkemedelsstatus rätt till betydande stöd från de regulatoriska myndigheterna i förhållande till kliniska studier.

Perifer artärsjukdom

(Peripheral Arterial Occlusive Disease, PAOD)

Perifer artärsjukdom är vanligt förekommande hos äldre personer och innebär att patienten har förträngda blodkärl (främst underbenen).

Pivotala

Ansökningsgrundande.

Preklinisk

Den del av läkemedelsutvecklingen som äger rum innan en läkemedelskandidat provas på människor.

Pre-money

Teckningskursen i Erbjudandet gånger antal aktier före Erbjudandet.

Progressiv

Gradvis/kontinuerligt ökande/framåtskridande.

Proof-of-Concept

Studie som demonstrerar effekt på patienter med aktuell sjukdom.

Protein

En molekyl som består av en kedja av >50 aminosyror som sitter ihop med peptidbindningar till en kort kedja. Proteiner skiljer sig från peptider enbart genom att de är större; gränsen mellan peptid och protein brukar dras vid 50 aminosyror så att insulin med sina 51 aminosyror räknas som det minsta proteinet.

Rekombinant

DNA som kodar för ett speciellt protein (som Annexin A5) förs in i levande cell som till exempel *E.coli*. Cellen använder hela sitt maskineri och producerar det eftersökta proteinet (kallas rekombinant protein) som sedan renas fram och kan användas som läkemedel. Framställningen är komplicerad vilket leder till dyra läkemedel.

Sicklecellanemi

(Sickle Cell Disease, SCD)

Sicklecellanemi är en ärftlig sjukdom som påverkar de röda blodkropparnas form och stabilitet. De röda blodkropparnas form och

sönderfall leder till skador i blodkärlens väggar som i sin tur resulterar i försämrad blodförsörjning och organskador. Patienterna med sickle-cellanemi råkar regelbundet ut för smärtsamma sicklecellkriser som uppstår när sickleceller blockerar blodkärl i olika delar av kroppen.

Sjukdomsmodell

En sjukdom eller skada framkallas i celler eller djur, för att efterlikna likvärdigt tillstånd eller sjukdom i människa, så att effekten av en läkemedelskandidat kan testas.

Stroke

Stroke kallas även slaganfall och det finns två huvudtyper av stroke; ischemisk och hemorragisk (blödning). Ischemisk stroke orsakas till exempel av stopp i ett av hjärnans blodkärl med påföljande syrebrist i omgivande vävnad.

Särsläkemedel

Läkemedel avsedda för behandling av sällsynta sjukdomar. Vid sällsynta sjukdomar kan myndigheterna som FDA och EMA ge läkemedelskandidaten så kallad särsläkemedelsstatus (*Orphan Drug Designation*) vilket ger kortare tid till marknadsgodkännande och ytterligare marknadsexklusivitet även efter utgången av patent.

Terapi

Behandling av hälsoproblem, såväl av somatiska (kroppsliga) som psykiska som psykosociala besvär.

TNF-hämmare

TNF-hämmare (eller TNF-blockerare) är biologiska läkemedel som blockerar effekten av TNF som är ett av de första signalämnena som produceras när kroppen aktiveras i en inflammation. Utgör grundbehandling i flera inflammatoriska sjukdomar som till exempel reumatoid artrit.

Toxikologistudier

Initiala säkerhetsstudier som genomförs i djurmodell i syfte att testa substansens säkerhet innan klinisk fas I-studie.

TSEK

Tusen svenska kronor.

Uppdragsforskningsavtal

Annexin har med olika universitet så kallade uppdragsforskningsavtal. Dessa innebär att Bolaget köper forskning och innehar rättigheter till resultaten för till exempel patent eller publikation.

Vinnova

Vinnova är Sveriges innovationsmyndighet. Uppgiften är att främja hållbar tillväxt genom att förbättra förutsättningarna för innovation och att finansiera behovsmotiverad forskning.

Referenser

- Grant C. Big Pharma's Big Checkbooks Drive Biotech Resurgence. *The Wall Street Journal*. 2016
- Giniatullina A, et al. Building for big pharma. *Nat Biotechnol* 2013; **31**(4): 284–7.
- 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**.
- Insights LEKE. Raising Orphans: How Pharma Can Capture Value while Treating Rare Diseases. L.E.K. Consulting; 2014.
- Townsend N, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016; **37**(42): 3232–45.
- Mozaffarian D, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016; **133**(4): e38–360.
- 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.
- Bouter A, et al. Review: Annexin-A5 and cell membrane repair. *Placenta* 2015; **36**: S43–S9.
- Rand JH, et al. Antiphospholipid antibodies promote coagulation by disrupting the crystal structure of the annexin A5 anticoagulant shield over phospholipid bilayers: Morphologic and functional evidence. *Blood* 2002; **100**(11): 55A–A.
- Gonzalez-Conejero R, et al. A common polymorphism in the annexin V Kozak sequence (-1C>T) increases translation efficiency and plasma levels of annexin V, and decreases the risk of myocardial infarction in young patients. *Blood* 2002; **100**(6): 2081–6.
- Cederholm A, et al. Decreased binding of annexin v to endothelial cells: a potential mechanism in atherothrombosis of patients with systemic lupus erythematosus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; **25**(1): 198–203.
- Wan M, et al. Oxidized but not native cardiolipin has pro-inflammatory effects, which are inhibited by Annexin A5. *Atherosclerosis* 2014; **235**(2): 592–8.
- Domeij H, et al. Annexin A5 inhibits atherogenic and pro-inflammatory effects of lysophosphatidylcholine. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* 2013; **106**: 72–8.
- Wautier MP, et al. Red blood cell phosphatidylserine exposure is responsible for increased erythrocyte adhesion to endothelium in central retinal vein occlusion. *J Thromb Haemost* 2011; **9**(5): 1049–55.
- Camus SM, et al. Circulating cell membrane microparticles transfer heme to endothelial cells and trigger vasoocclusions in sickle cell disease. *Blood* 2015; **125**(24): 3805–14.
- Pfizer Announces Enrollment Of First Patient In Phase 3 Trial In Sickle Cell Disease. 2015. PR
- Liu AQ, et al. Induction of Dendritic Cell-Mediated T Cell Activation by Ldlx and Inhibition by Annexin A5. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2014; **21**: S31–S.
- Shelley S. The business of orphan drugs is booming Aug 2015.
- Institute YPAECPWLHR. 2015 (accessed 27 january 2016).
- Blankenberg F, inventor The Board of Trustees of the Leland Stanford Junior University, assignee. Use of Annexin V as a method to block tumor induced immunosuppression of the innate immune response. USA. 2016.

44. Kenis H, et al. Annexin A5: Shifting from a diagnostic towards a therapeutic realm. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2007; **64**(22): 2859–62.
45. Carmeille R, et al. Annexin-A5 promotes membrane resealing in human trophoblasts. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Cell Research* 2015; **1853**(9): 2033–44.
46. Carmeille R, et al. Membrane repair of human skeletal muscle cells requires Annexin-A5. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Cell Research* 2016; **1863**(9): 2267–79.
47. Friedman KA, et al. A Potential Role of Annexin A5 in Inflammatory Bowel Disease. *Modern Pathology* 2013; **26**: 149A–50A.
48. Schutters K. Annexin A5: Shifting from molecular imaging to therapeutic agent in cardiovascular diseases. Maastricht, Holland: University of Maastricht; 2013.
49. Cederholm A, Frostegard J. Annexin A5 in cardiovascular disease and systemic lupus erythematosus. *Immunobiology* 2005; **210**(10): 761–8.
50. Camus SM, et al. Erythrocyte microparticles can induce kidney vaso-occlusions in a murine model of sickle cell disease. *Blood* 2012; **120**(25): 5050–8.
51. Leader B, et al. Protein therapeutics: a summary and pharmacological classification. *Nat Rev Drug Discov* 2008; **7**(1): 21–39.
52. Reichert JM. Trends in development and approval times for new therapeutics in the United States. *Nat Rev Drug Discov* 2003; **2**(9): 695–702.
53. Pfizer starts construction on \$200M biologics plant in Massachusetts 20 Jun 2016, PR
54. Belhocine TZ, et al. Tc-99m-Annexin A5 quantification of apoptotic tumor response: a systematic review and meta-analysis of clinical imaging trials. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2015; **42**(13): 2083–97.
55. van Tits LJ, et al. Plasma annexin A5 and microparticle phosphatidylserine levels are elevated in sickle cell disease and increase further during painful crisis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2009; **390**(1): 161–4.
56. Bedrood S, et al. Annexin A5 Directly Interacts with Amyloidogenic Proteins and Reduces Their Toxicity. *Biochemistry* 2009; **48**(44): 10568–76.
57. Bianconi E, et al. An estimation of the number of cells in the human body. *Ann Hum Biol* 2013; **40**(6): 463–71.
58. Cederholm A, Von Landenberg P, Frostegard J. Decreased annexin A5 binding to endothelium is associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus and inhibited by IVIG. *Atherosclerosis Supplements* 2006; **7**(3): 29–.
59. Tzima E, et al. Annexin V relocates to the periphery of activated platelets following thrombin activation: an ultrastructural immunohistochemical approach. *Cell Biol Int* 1999; **23**(9): 629–35.
60. D'Arceuil H, et al. 99mTc annexin V imaging of neonatal hypoxic brain injury. *Stroke* 2000; **31**(11): 2692–700.
61. Narula J, et al. Annexin-V imaging for noninvasive detection of cardiac allograft rejection. *Nat Med* 2001; **7**(12): 1347–52.
62. Belhocine TZ, et al. (99m)Tc-Annexin A5 quantification of apoptotic tumor response: a systematic review and meta-analysis of clinical imaging trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; **42**(13): 2083–97.
63. Kusters DHM, et al. Molecular Imaging to Identify the Vulnerable Plaque-From Basic Research to Clinical Practice. *Molecular Imaging and Biology* 2012; **14**(5): 523–33.
64. Chen HH, et al. Cytoprotective nanoparticles by conjugation of a polyhis tagged annexin V to a nanoparticle drug. *Nanoscale* 2015; **7**(6): 2255–9.
65. BPBM. Non ST-elevation myocardial infarction. 2016.
66. CEBR. The economic cost of cardiovascular disease from 2014–2020 in six European economies, 2014.
67. Research G. Global Cardiovascular Disease Market to 2022-Sanofi and Novartis to Become Market Leaders as Praluent and Entresto Drive Revenue Growth, 2016.
68. Global Industry Analysis I. Peripheral Arterial Disease (PAD), 2012.
69. Rogers S, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010; **117**(2): 313–9 e1.
70. Läkemedelsförmånsverket TT-o. Lucentis (ranibizumab) hälsoekonomiskt kunskapsunderlag, 2012.
71. CANACCORDGenuity, Report 2014.
72. Research GV. Report, 2016.
73. CDC. Ebola Outbreak in West Africa-Reported Cases Graphs, 2016.
74. RCSB PDB, <http://www.rcsb.org/pdb/ngl/ngl.do?pdbid=1AVR&bionumber=1>, hämtad 2017-02-05. AS Rose, AR Bradley, Y Valasatava, JM Duarte, A Prlic and PW Rose. *Web-based molecular graphics for large complexes*. ACM Proceedings of the 21st International Conference on Web3D Technology (Web3D '16): 185-186, 2016. doi:10.1145/2945292.2945324. AS Rose and PW Hildebrand. *NGL Viewer: a web application for molecular visualization*. Nucl Acids Res (1 July 2015) 43 (W1): W576-W579 first published online April 29, 2015. doi:10.1093/nar/gkv402.

Adresser

Annexin Pharmaceuticals AB (publ)

Norrtullsgatan 6
113 29 Stockholm
info@annexinpharma.com
www.annexinpharma.com

Finansiell rådgivare

Redeye AB
Box 7141
103 87 Stockholm
08 5450 1330
www.redeye.se

Legal rådgivare

Advokatfirman Lindahl KB
Mäster Samuelsgatan 20
Box 1065
101 39 Stockholm
08 527 70 800
www.lindahl.se

Emissionsinstitut

Aqurat Fondkommission AB
Box 7461
103 92 Stockholm
08 684 05 800
www.aqurat.se



Empowering the body to fight vascular diseases



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