



PledPharma

## Prospekt för upptagande till handel på Nasdaq Stockholm

PledPharma AB (publ)

[www.pledpharma.se](http://www.pledpharma.se)

Finansiell rådgivare

**Pareto**  
Securities

## VIKTIG INFORMATION

### Definitioner

Med "**PledPharma**" eller "**Bolaget**" avses PledPharma AB (publ), org. nr. 556706–6724, eller, beroende på sammanhanget, den koncern i vilken PledPharma AB (publ) är moderbolag. Med "**Prospektet**" avses föreliggande noteringsprospekt. Med "**Pareto**" avses Pareto Securities AB, org. nr. 556206–8956. Med "**Euroclear**" avses Euroclear Sweden AB, 556112–8074. Hänvisning till "**SEK**" avser svenska kronor, hänvisning till "**EUR**" avser euro, hänvisning till "**USD**" avser amerikanska dollar och hänvisning till JPY avser japanska yen. Med "**T**" avses tusen, med "**M**" avses miljoner och med "**Mdr**" avses miljarder.

### Godkännande och registrering av Prospektet

Detta Prospekt har upprättats med anledning av upptagande till handel av aktierna i PledPharma på Nasdaq Stockholm. Prospektet har godkänts och registrerats av Finansinspektionen i enlighet med bestämmelserna i EU:s prospektförordning (EU 2017/1129) ("**Prospektförordningen**"). Godkännande och registrering innebär inte att Finansinspektionen garanterar att sakuppgifterna i Prospektet är riktiga eller fullständiga.

Prospektet finns tillgängligt på Bolagets webbplats, ([www.pledpharma.se](http://www.pledpharma.se) och på Finansinspektionens webbplats, ([www.fi.se/sv/vara-register/prospektregistret/](http://www.fi.se/sv/vara-register/prospektregistret/)). Information på Bolagets webbplats och på andra webbplatser som nämns i Prospektet är inte införlivad i Prospektet och utgör inte en del av Prospektet i vidare mån än som framgår av Prospektet. Offentliggörande av Prospektet innebär inte att informationen häri är aktuell och uppdaterad vid någon annan tidpunkt än per datumet för Prospektet, att ingen förändring har skett avseende Bolagets verksamhet, eller att informationen i Prospektet är korrekt vid något senare datum än per datumet för Prospektet. Tilläggsprospekt kommer endast tas fram och registreras i den mån skyldighet därtill föreligger.

För Prospektet gäller svensk rätt. Tvist med anledning av detta Prospekt, upptagandet till handel vid Nasdaq Stockholm och därmed sammanhängande rättsförhållanden ska avgöras av svensk domstol exklusivt, varvid Stockholms tingsrätt ska utgöra första instans.

### Vissa jurisdiktioner

Prospektet har upprättats med anledning av ansökan om upptagande till handel av aktierna i PledPharma på Nasdaq Stockholm och innehåller inte något erbjudande om att teckna aktier eller på annat sätt förvärva aktier eller andra finansiella instrument i Bolaget, vare sig i Sverige eller någon annan jurisdiktion. Ingen åtgärd har vidtagits, eller kommer att vidtas, av PledPharma för att tillåta ett erbjudande till allmänheten i någon jurisdiktion i samband med upptagandet till handel. Aktierna i PledPharma har inte registrerats och kommer inte att registreras enligt United States Securities Act av 1933 i gällande lydelse eller hos någon värdepappersmyndighet i någon delstat i USA och får inte erbjudas, förvärfvas, säljas eller på annat sätt överföras, direkt eller indirekt, i eller till USA. Prospektet, marknadsföringsmaterial eller övrigt till Prospektet hänförligt material får inte offentliggöras, publiceras eller distribueras i USA, Kanada, Japan, Australien, Hongkong, Schweiz, Singapore, Sydafrika eller Nya Zeeland eller annat land där sådan åtgärd förutsätter registreringsåtgärder eller andra åtgärder utöver de som följer av svensk rätt eller där detta skulle strida mot tillämpliga lagar eller regleringar. Personer som mottar exemplar av detta Prospekt måste informera sig om och följa sådana restriktioner. Åtgärder i strid med restriktionerna kan utgöra brott mot tillämplig värdepapperlagstiftning.

### Framåtriktad information och marknads- och branschinformation

Prospektet innehåller framåtriktad information som återspeglar PledPharmas aktuella syn på framtida händelser samt finansiell och operativ utveckling. Ord som "avses", "bedöms", "förväntas", "kan", "planerar", "uppskattar" och andra uttryck som innebär indikationer eller förutsägelser avseende framtida utveckling eller trender, och som inte är grundade på historiska fakta, utgör framåtriktad information. Framåtriktad information är till sin natur förenad med såväl kända som okända risker och osäkerhetsfaktorer eftersom den är avhängig framtida händelser och omständigheter. Framåtriktad information utgör inte någon garanti avseende framtida resultat eller utveckling och verkligt utfall kan komma att väsentligen skilja sig från vad som uttalas i framåtriktad information. Faktorer som kan medföra att PledPharmas framtida resultat och utveckling avviker från vad som uttalas i framåtriktad information innefattar, men är inte begränsade till, de som beskrivs i avsnittet "Riskfaktorer". Framåtriktad information i detta Prospekt gäller endast per dagen för Prospektets offentliggörande. PledPharma lämnar inga utfästelser om att offentliggöra uppdateringar eller revideringar av framåtriktad information till följd av ny information, framtida händelser eller liknande omständigheter annat än vad som följer av tillämplig lagstiftning. Prospektet innehåller viss marknads- och branschinformation som kommer från tredje man. Även om informationen har återgivits korrekt och PledPharma anser att källorna är tillförlitliga har PledPharma inte oberoende verifierat denna information, varför dess riktighet och fullständighet inte kan garanteras. Såvitt PledPharma känner till och kan förvissa sig om genom jämförelse med annan information som offentliggjorts av dessa källor har dock inga uppgifter utelämnats på ett sätt som skulle kunna göra den återgivna informationen felaktig eller missvisande.

### Presentation av finansiell information

Viss finansiell och annan information som presenteras i Prospektet har avrundats för att göra informationen lättillgänglig för läsaren. Följaktligen överensstämmer inte siffrorna i vissa kolumner exakt med angiven totalsumma. Detta är fallet då belopp anges i tusen-, miljon- eller miljardtal och förekommer särskilt i avsnitten "Finansiell översikt", "Kommentarer till den finansiella utvecklingen" samt i de årsredovisningar och delårsrapporter som införlivats genom hänvisning. Förutom när så uttryckligen anges har ingen information i Prospektet granskats eller reviderats av Bolagets revisor.

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

VIKTIG INFORMATION.....	2
INNEHÅLLSFÖRTECKNING .....	3
SAMMANFATTNING.....	4
RISKFÄKTORER.....	11
BAKGRUND OCH MOTIV.....	24
VERKSAMHETSBESEKRVNING.....	27
LÄKEMEDELSTUTVECKLING OCH REGULÄTORISK ÖVERSIKT.....	38
PROJEKTPORTFÖLJ .....	41
MARKNADSÖVERSIKT .....	64
UTVALD HISTORISK FINANSIELL INFORMATION.....	70
OPERATIONELL OCH FINANSIELL ÖVERSIKT.....	77
KAPITALSTRUKTUR OCH ANNAN FINANSIELL INFORMATION .....	84
AKTIEKAPITAL OCH ÄGARFÖRHÅLLÄNDEN.....	87
STYRELSE, LEDÄNDE BEFÄTTNINGSHÄVÄRE OCH REVISOR .....	94
BOLAGSSTYRNING .....	101
LEGALÄ FRÄGOR OCH KOMPLETTERÄNDE INFORMATION .....	110
VISSÄ SKÄTTEFRÄGOR I SVERIGE .....	119
BOLAGSORDNING.....	122
ORDLISTÄ.....	124
ÄDRESSER OCH KONTÄKTUPPGIFTER.....	130

### Värdepappret i sammandrag och preliminär tidplan

LEI-kod	549300RZCKGWRUBPMY22
ISIN-kod för aktien	SE0003815604
Kortnamn för aktien	PLED
Beräknad sista dag för handel på Nasdaq First North Growth Market	30 oktober 2019
Beräknad första dag för handel på Nasdaq Stockholm	31 oktober 2019

### Finansiell kalender

Bokslutskommuniké	18 februari 2020
Ärsredovisning	Vecka 14 2020
Ärsstämma	23 april 2020

## SAMMANFATTNING

### INLEDNING OCH VARNINGAR

Detta Prospekt avser emittenten PledPharma AB (publ), org. nr. 556706-6724, med adress Grev Turegatan 11C, 114 46 Stockholm. PledPharmas identifieringskod för juridiska personer (LEI-kod) är 549300RZCKGWRUBPMY22. Aktiernas ISIN-kod är SE0003815604 och handlas under kortnamnet PLED.

Detta Prospekt har upprättats i anledning av upptagande till handel av aktier i PledPharma AB (publ) på Nasdaq Stockholm. Finansinspektionen, Box 7821, 103 97 Stockholm, är behörig myndighet enligt EU:s prospektförordning (Europaparlamentets och rådets förordning 2017/1129). Prospektet godkändes av Finansinspektionen den 29 oktober 2019.

Denna sammanfattning bör betraktas som en introduktion till Prospektet. Varje beslut om att investera i värdepapperen ska baseras på en bedömning av hela Prospektet från investerarens sida. En investerare kan förlora hela eller delar av det investerade kapitalet.

Om talan väcks i domstol angående informationen i Prospektet kan den investerare som är kärende enligt nationell rätt bli tvungen att stå för kostnaderna för översättning av prospektet innan de rättsliga förfarandena inleds.

Civillrättsligt ansvar kan endast 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 när de överväger att investera i sådana värdepapper.

### NYCKELINFORMATION OM EMITTENTEN

#### Vem är emittent av värdepappren?

PledPharma AB (publ) är ett svenskt publikt aktiebolag, som bildades i Sverige och registrerades hos Bolagsverket den 3 juli 2006. Bolaget regleras av, och verksamheten bedrivs i enlighet med, aktiebolagslagen (2005:551). Bolaget har sitt säte i Stockholms kommun, Stockholms län. Bolagets identifieringskod för juridiska personer (LEI-kod) är 549300RZCKGWRUBPMY22.

PledPharma är ett läkemedelsutvecklingsbolag, fokuserat på att förbättra behandlingen av allvarliga sjukdomstillstånd med stort medicinskt behov där alternativa behandlingar saknas. Bolagets längst framskridna projekt, PledOx®, utvecklas för att förebygga nervskador i samband med cellgiftsbehandling. Ett globalt fas III-program påbörjades i november 2018. Bolagets andra projekt, Aladote®, utvecklas för att minska risken för akut leverskada i samband med paracetamolförgiftning. En proof of principle-studie i patienter med paracetamolförgiftning har framgångsrikt genomförts och utgör nu grunden för den fortsatta utvecklingen.

Av nedanstående tabell framgår information avseende större aktieägare i Bolaget per den 30 september 2019 med därefter kända förändringar.

Namn	Andel av kapital (%)	Andel av röster (%)	Antal aktier
Staffan Persson	21,11%	21,11%	11 303 314
Peter Lindell	13,30%	13,30%	7 117 379
Fjärde AP-fonden	5,98%	5,98%	3 200 000

Avanza Pension	3,75%	3,75%	2 010 041
Nordnet Pensionsförsäkring	3,13%	3,13%	1 675 828
Thomas Eldered	1,69%	1,69%	905 144
Carl Rosvall	1,55%	1,55%	831 999
Thord Wilkne	1,31%	1,31%	700 000
Alfred Berg Fonder	1,31%	1,31%	699 783
Handelsbanken Fonder	1,30%	1,30%	697 591
<b>Totalt (10 största aktieägarna)</b>	<b>54,44%</b>	<b>54,44%</b>	<b>29 141 079</b>
Totalt antal ägare	3 775		
Totalt antal aktier	53 533 321		

Såvitt Bolagets styrelse känner till finns inga aktieägaravtal eller andra avtal mellan Bolagets aktieägare som syftar till att gemensamt påverka Bolaget. Bolagets styrelse känner inte heller till några avtal eller motsvarande som kan leda till att kontrollen över Bolaget väsentligen förändras.

Bolagets styrelse består av Håkan Åström (ordförande), Marie Ekström Trägårdh, Sten Nilsson, Gunilla Osswald och Elisabeth Svanberg. Nicklas Westerholm är Bolagets verkställande direktör. Andra ledande befattningshavare i Bolaget är Yilmaz Mahshid som är finanschef, Jacques Näsström som är forskningschef (på konsultbasis), Stefan Carlsson som är medicinsk chef och Christian Sonesson som är Vice President för produktstrategi och produktutveckling.

Bolaget revisor är det registrerade revisionsbolaget BDO Mälardalen AB (Box 6343, 102 35 Stockholm). Huvudansvarig revisor är auktoriserade revisorn Jörgen Lövgren.

## Finansiell nyckelinformation för emittenten

*Finansiell information i sammandrag.*

### Resultaträkning

	2018	2017	2016	1 jan - 30 sep 2019	1 jan - 30 sep 2018
Totala intäkter, MSEK	28.2	13.9	1.0	65.520	17.114
Rörelseresultat, MSEK	-92.5	-88.1	-38.4	-49.357	-69.477
Nettoreultat, MSEK	-85.0	-87.9	-38.2	-38.416	-62.866
Resultat per aktie, SEK	-1.7	-1.8	-1.3	-0.8	-1.3

### Balansräkning

MSEK	31 dec 2018	31 dec 2017	31 dec 2016	30 sep 2019
Totala tillgångar	242.0	315.4	396.7	291.3
Totalt eget kapital	219.4	303.7	389.6	267.9

### Kassaflödesanalys

MSEK	2018	2017	1 jan - 30 sep 2019	1 jan - 30 sep 2018
Kassaflöde från den löpande verksamheten	-82.0	-86.6	-33.9	-61.1
Kassaflöde från finansieringsverksamheten	0.7	2.1	86.8	0.7
Periodens kassaflöde	-81.4	-84.5	52.9	-60.4
Likvida medel vid periodens slut	229.9	309.5	286.8	250.3

## **Specifika nyckelrisker för emittenten**

Nedan sammanfattas de mest väsentliga riskfaktorer som är specifika för emittenten och som anges i prospektet.

### *Utveckling av läkemedel är riskfyllt och resurskrävande*

Bolagets värde är kopplat till potentialen i Bolagets läkemedelsutvecklingsprojekt och Bolagets framtida värdeutveckling är i hög grad beroende av att de läkemedelskandidater som är under utveckling erhåller marknadsgodkännande och kan kommersialiseras på ett framgångsrikt sätt. Att utveckla ett nytt läkemedel fram till och med ansökan om och godkännande av registrering är en kapitalkrävande, komplicerad och riskfylld process där betydande finansiella resurser investeras i produkter och projekt som kanske aldrig leder till ett godkänt läkemedel. Endast ett litet antal av de läkemedelskandidater som är föremål för preklinisk och klinisk utveckling blir en godkänd produkt som kan lanseras på marknaden. Bolaget kan besluta att lägga ned utvecklingen av en läkemedelskandidat till följd av att det inte kan påvisas att läkemedelskandidaten har avsedd effekt eller att den har för stora biverkningar. Bolagets utvecklingsprojekt kan också bli mindre attraktiva att slutföra som en konsekvens av den produktutveckling som bedrivs av Bolagets konkurrenter. Det finns en risk att ett eller båda av Bolagets läkemedelsprojekt läggs ned i såväl tidiga som sena utvecklingsfaser och att Bolagets läkemedelskandidater inte kommer att leda till färdiga läkemedel som kan lanseras på en kommersiell marknad, vilket kan leda till att Bolagets förmåga att generera intäkter väsentligt försämras eller att intäkter helt uteblir. Nedlagda utvecklingsprojekt kan också göra att Bolagets andra läkemedelskandidater framstår som mindre attraktiva för potentiella samarbetspartners, vilket kan försvåra utvecklingen och kommersialiseringen av dessa. Om Bolagets läkemedelsprojekt läggs ned finns det således en risk att PledPharma inte kan fortsätta sin verksamhet i nuvarande form eller att PledPharma, i sista hand, måste lägga ner sin verksamhet.

### *Kliniska prövningar*

Innan tillstånd kan erhållas att lansera någon av Bolagets läkemedelskandidater måste Bolaget eller Bolagets samarbetspartners visa att de håller hög kvalitet, är säkra och ger förväntad effekt genom tillräckliga och väl kontrollerade prekliniska och kliniska studier. Bolaget har för närvarande två läkemedelskandidater i klinisk utveckling, PledOx® och Aladote®. Störningar och förseningar i Bolagets kliniska studier kan innebära väsentligt ökade kostnader för Bolaget, vilket i kombination med försenade eller uteblivna intäkter kan medföra ett ökat kapitalbehov för att kunna genomföra planerade utvecklingsaktiviteter. Det finns också en risk att de kliniska prövningar som genomförs av Bolaget leder till otillfredsställande eller otillräckliga resultat, och att någon eller båda av PledPharmas läkemedelskandidater av säkerhets- och/eller effektivitetsskäl inte anses vara tillräckligt bra för att kunna godkännas och lanseras, vilket kan medföra att Bolaget måste genomföra ytterligare studier till betydande kostnader eller att Bolaget beslutar att avbryta utvecklingen av den aktuella läkemedelskandidaten. Detta kan medföra att Bolagets förmåga att generera intäkter väsentligt försämras samt påverka värdet av Bolagets projektportfölj negativt. Det finns också en risk att nedlagda utvecklingsprojekt innebär att PledPharma inte kan fortsätta sin verksamhet i nuvarande form eller att PledPharma, i sista hand, måste lägga ner sin verksamhet.

### *Marknadsgodkännande och regulatoriska krav*

Per dagen för Prospektet bedöms de huvudsakliga marknaderna för Bolagets läkemedelskandidater vara USA, Europa och delar av Asien. För att få marknadsföra och sälja ett läkemedel krävs att läkemedlet erhåller godkännanden från och registreras av relevanta myndigheter i de jurisdiktioner där läkemedlet ska lanseras, till exempel den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA, den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA samt den japanska läkemedelsmyndigheten PDMA. Om de läkemedelskandidater som utvecklas av Bolaget eller dess samarbetspartners inte godkänns kan de inte lanseras, vilket skulle innebära att Bolagets förmåga att generera intäkter väsentligt försämras. Myndigheterna kan också ställa krav på utökade studier och ytterligare dokumentation eller villkora godkännandet av att uppföljande studier genomförs. Sådana krav kan leda till väsentligt ökade kostnader och förseningar i projekt eller till och med nedläggning av projekt på grund av ohanterligt höga utvecklingskostnader.

Genomförandet av kliniska studier kräver tillstånd från myndigheter och etiska kommittéer. Om PledPharma inte erhåller sådana tillstånd kan detta innebära ökade kostnader för Bolaget samt att planerade studier försenas eller inte alls kan genomföras. Detta kan få en väsentlig negativ påverkan på Bolagets möjligheter att genomföra sina utvecklingsprojekt enligt plan och kan leda till att Bolaget avbryter utvecklingen av en läkemedelskandidat.

Bristande efterlevnad av tillämpliga regelverk kan innebära att Bolaget blir föremål för sanktioner från myndigheter i form av till exempel sanktionsavgifter och verksamhetsrestriktioner, försämra Bolagets anseende och påverka efterfrågan på Bolagets produkter negativt. Vidare kan förändringar i tillämpliga regelverk innebära ökade kostnader för Bolaget samt försvåra utvecklingen av befintliga och nya läkemedelskandidater.

### *Beroende av samarbetspartners*

PledPharma är inte och bedömer inte att Bolaget kommer att vara i en position att på egen hand globalt kunna lansera eller marknadsföra Bolagets produkter på de stora läkemedelsmarknaderna. För att kunna utnyttja läkemedelskandidaternas fulla potential bedömer Bolaget att det är nödvändigt att Bolaget ingår avtal med samarbetspartners för kommersialisering av produkterna. Möjligheten att ingå sådana avtal är bland annat beroende av PledPharmas trovärdighet som en potentiell partner och kvaliteten på Bolagets läkemedelskandidater. Det finns en risk att sådana avtal inte kan ingås eller endast kan ingås på för Bolaget suboptimala villkor. Potentiella samarbetspartners kan ställa krav på att kompletterande studier utförs på Bolagets produkter, vilket kan innebära förseningar och ökade kostnader för Bolaget. Om PledPharma inte lyckas ingå samarbetsavtal för kommersialisering av Bolagets läkemedelskandidater kan det ha en väsentligt negativ inverkan på Bolagets möjligheter att framgångsrikt lansera läkemedelskandidaterna på en global marknad vilket kan medföra att Bolagets förmåga att generera intäkter väsentligt försämras.

### *Konkurrens och marknadsacceptans*

För att PledPharma ska kunna kommersialisera sina läkemedelskandidater på ett framgångsrikt sätt är Bolaget beroende av att produkterna erhåller marknadsacceptans bland läkare, branschorganisationer eller andra aktörer i den medicinska världen. Det finns också en risk att Bolagets konkurrenter utvecklar produkter som är effektivare, säkrare och/eller billigare än Bolagets läkemedelskandidater, vilket kan påverka efterfrågan på Bolagets produkter. Konkurrenterna kan också ha högre tillverknings- och

distributionskapacitet och bättre förutsättningar för att sälja och marknadsföra sina produkter än PledPharma och dess samarbetspartners, vilket kan medföra att produkter som tas fram av Bolagets konkurrenter får en fördel på marknaden. Om Bolaget och/eller dess samarbetspartner(s) inte förmår att effektivt konkurrera på marknaden kan Bolagets förmåga att generera intäkter väsentligt försämrats.

#### *Kapitalbehov, resultatsvängningar och ej regelbundet återkommande intäktskällor*

PledPharma har inte några godkända produkter på marknaden och erhåller därför inga intäkter från produktförsäljning vilket innebär att det är nödvändigt för Bolaget att finansiera sin verksamhet på annat sätt. Även om dagens finansiella ställning bedöms vara tillräcklig för att kunna genomföra POLAR-programmet med PledOx® till avläsning av primärresultatet och att initiera och genomföra nästa studie med Aladote® förutsatt att studien kan genomföras enligt Bolagets nuvarande studieplan, kommer PledPharma framgent att vara i behov av ytterligare finansiering för vidareutveckling, lansering och kommersialisering av PledOx® och Aladote®. Det finns en risk att kapital inte kan anskaffas på fördelaktiga villkor, eller överhuvudtaget, vilket kan leda till att utvecklingen av Bolagets läkemedelskandidater försenas eller inte kan genomföras i önskad omfattning. Om PledPharma inte kan erhålla nödvändig finansiering finns det en risk att PledPharma inte kan fortsätta sin verksamhet i nuvarande form eller att PledPharma, i sista hand, måste lägga ner sin verksamhet.

#### *Immateriella rättigheter*

PledPharmas förutsättningar att nå framgång är till stor del beroende av Bolagets förmåga att erhålla immaterialrättsligt skydd, huvudsakligen patentskydd, för Bolagets läkemedelskandidater på strategiskt viktiga marknader som till exempel USA, EU, Japan och Kina. Om patentskyddet för Bolagets läkemedelskandidater försvagas eller ifrågasätts kan det ha en väsentlig negativ inverkan på Bolagets förmåga att kommersialisera läkemedelskandidaterna, inleda samarbeten beträffande den omtvistade läkemedelskandidaten eller andra läkemedelskandidater samt att kunna anskaffa kapital.

Om Bolagets läkemedelskandidater gör, eller påstås göra, intrång i patent eller andra immateriella rättigheter som innehas av en tredje part kan PledPharma tvingas försvara sig mot sådana anklagelser i rättsliga processer. Om PledPharma befins göra intrång i rättigheter som innehas av en tredje part kan det medföra allvarliga konsekvenser i form av begränsningar av PledPharmas möjligheter att utveckla och kommersialisera sina läkemedelskandidater samt skyldighet att betala skadestånd och royalties eller att PledPharma behöver skaffa en licens mot en extra kostnad. Det finns också en risk att PledPharma tvingas att inleda rättsliga processer för att avvärja patentintrång och försvara sitt patentskydd. Utfallet i tvisten kan leda till att PledPharmas patentskydd minskar eller upphör. Rättsliga processer avseende immateriella rättigheter är ofta tidskrävande och förenade med avsevärda kostnader. Sådana tvister kan också medföra att det blir mindre attraktivt att utveckla och kommersialisera Bolagets läkemedelskandidater, vilket kan påverka Bolagets möjligheter att ingå avtal med kommersiella samarbetspartners, väsentligt försämma Bolagets förmåga att generera intäkter samt påverka Bolagets förmåga att anskaffa kapital.



## **NYCKELINFORMATION OM VÄRDEPAPPREN**

### **Värdepapprens viktigaste egenskaper**

#### *Information om värdepappren*

Aktier i PledPharma AB (publ), med kortnamn PLED och ISIN SE0003815604. Bolaget har ett aktieslag. PledPharmas aktier har utgivits enligt svensk rätt (aktiebolagslagen (2005:551)) och är denominerade i svenska kronor (SEK). Det totala antalet utgivna aktier uppgår till 53 533 321 aktier, envar med ett kvotvärde om ca 0,0526 SEK. Det föreligger inga inskränkningar i rätten att fritt överlåta värdepapperen.

#### *Rättigheter som sammanhänger med värdepappren*

Nedan redovisas vissa rättigheter som är kopplade till aktierna. Dessa rättigheter kan förändras genom en ändring av bolagsordningen.

Aktieägare som vill delta i förhandlingarna vid bolagsstämman, ska dels vara upptagen i utskrift eller annan framställning av hela aktieboken avseende förhållandena fem vardagar före stämman, dels göra anmälan till bolaget senast den dag som anges i kallelsen till stämman. Varje aktie berättigar till en (1) röst på bolagsstämman. Varje röstberättigad får vid bolagsstämman rösta för det fulla antalet av honom ägda och företrädda aktier utan begränsning i rösträtten.

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 avvikelser från aktieägarnas företrädesrätt.

Om bolagsstämman beslutar att utdelning ska ske, tillfaller rätt till utdelning den som vid av bolagsstämman fastställd avstämningsdag är registrerad som aktieägare i den av Euroclear förda aktieboken. Samtliga aktier medför lika rätt till andel i Bolagets tillgångar och vinst samt till eventuellt överskott vid likvidation.

Vid insolvens har innehavare av aktier i Bolaget endast rätt till den del av bolagets tillgångar som återstår sedan övriga fordringsägare fått fullt betalt för sina fordringar.

#### *Utdelningspolicy*

PledPharma är i en fas där man prioriterar klinisk utveckling av läkemedelskandidater varför någon utdelning inte bedöms bli aktuell under de närmsta åren.

### **Var kommer värdepappren handlas?**

PledPharmas styrelse har ansökt om att Bolagets aktier ska upptas till handel på Nasdaq Stockholm. Den 16 oktober 2019 meddelades att Nasdaq Stockholms bolagskommitté beslutat att PledPharma uppfyller Nasdaq Stockholms noteringskrav och att Bolagets ansökan kommer att godkännas, förutsatt att sedvanliga villkor uppfylls före upptagandet till handel på Nasdaq Stockholm. Första dag för handel på Nasdaq Stockholm förväntas bli den 31 oktober 2019.

### **Vilka nyckelrisker är specifika för värdepappren?**

Nedan sammanfattas de mest väsentliga riskfaktorer som är specifika för värdepapperen och som anges i prospektet.

#### *Fluktuationer i kursen för Bolagets aktier*

Handel med värdepapper är alltid förenat med risk och risktagande. Kursen på Bolagets aktier påverkas bland annat av Bolagets verksamhet, rörelseresultat, framtidsutsikter,

analytikers och investerares förväntningar samt av uppfattningar på aktiemarknaden. Bolagets värdeutveckling är i hög grad beroende av att de läkemedelskandidater som är under utveckling erhåller marknadsgodkännande och kan kommersialiseras på ett framgångsrikt sätt. Motgångar inom ramen för den kliniska utvecklingen (såsom otillfredsställande och/eller otillräckliga resultat från kliniska prövningar) eller i samband med marknadsgodkännande och kommersialisering kan få stor negativ inverkan på aktiekursen. Vidare är kursen beroende av flera faktorer som PledPharma inte kan påverka och som inte behöver vara relaterade till Bolagets verksamhet eller framtidsutsikter., till exempel det ekonomiska klimatet i allmänhet, marknadsräntor, kapitalflöden, politisk osäkerhet eller marknadsbeteenden samt övriga riskfaktorer som beskrivs i Prospektet.

#### *Framtida försäljning och nyemissioner kan späda ut innehavet för befintliga aktieägare*

PledPharmas aktiekurs kan sjunka om det sker omfattande försäljning av aktier, i synnerhet vid försäljningar som genomförs av Bolagets styrelseledamöter, ledande befattningshavare eller större aktieägare. Bolagets största aktieägare Staffan Persson och Peter Lindell äger aktier motsvarande cirka 21% respektive 13% av det totala antalet aktier i Bolaget. Bolaget kommer att vara i behov av ytterligare finansiering för att kunna utveckla och lansera sina läkemedelskandidater. Bolaget kan i framtiden komma att besluta om nyemission av aktier eller andra värdepapper för att anskaffa kapital, vilka kan minska det proportionella ägandet och röstandelen för innehavare av aktier i Bolaget samt vinst per aktie i Bolaget samt få negativ effekt på aktiernas marknadspris.

### **NYCKELINFORMATION OM UPPTAGANDE TILL HANDEL PÅ REGLERAD MARKNAD**

#### **På vilka villkor och enligt vilken tidsplan kan jag investera i detta värdepapper?**

PledPharmas styrelse har ansökt om att Bolagets aktier ska upptas till handel på Nasdaq Stockholm. Första dag för handel på Nasdaq Stockholm förväntas bli den 31 oktober 2019.

#### **Varför upprättas detta prospekt?**

Prospektet har upprättats med anledning av upptagande till handel av aktierna i PledPharma på Nasdaq Stockholm.

Noteringen av Bolagets aktier på Nasdaq Stockholms huvudmarknad är ett viktigt steg i PledPharmas fortsatta utveckling och tillväxt. Bolaget betraktar listbytet som ett naturligt steg som återspeglar mognaden i dess verksamhet ur ett kapitalmarknadsperspektiv genom att aktien i större utsträckning görs tillgänglig för såväl svenska som utländska institutionella investerare. Börsnoteringen medför även en kvalitetsstämpel för PledPharma och den läkemedelsutveckling Bolaget bedriver.

## **RISKFAKTORER**

*En investering i aktier är alltid förenad med risk. Ett antal faktorer utanför Bolagets kontroll, liksom ett flertal faktorer vars effekter Bolaget kan påverka genom sitt agerande, kan komma att få en negativ påverkan på Bolagets verksamhet, resultat och finansiella ställning, vilket kan medföra att värdet på Bolagets aktier minskar och att en aktieägare kan förlora hela eller delar av sitt investerade kapital.*

*I avsnittet Riskfaktorer anges de risker som, enligt Bolagets bedömning, dels är specifika för Bolaget, dels väsentliga för att en potentiell investerare ska kunna fatta ett välgrundat investeringsbeslut. Riskfaktorerna presenteras i kategorier utifrån riskernas egenskaper. I varje kategori nämns de, enligt Bolagets bedömning, mest väsentliga riskfaktorerna inom den aktuella kategorin först. I övrigt presenteras inte riskfaktorerna i någon särskild rangordning.*

*Vid en bedömning av Bolagets framtida utveckling är det viktigt att beakta och bedöma dessa riskfaktorer. Ägande av aktier är alltid förenat med risk och den som överväger att förvärva aktier i Bolaget uppmanas därför att, utöver den information som ges i Prospektet, göra sin egen bedömning av nämnda och potentiella tillkommande riskfaktorer och deras betydelse för Bolagets framtida utveckling. Vid osäkerhet gällande riskbedömningen bör råd inhämtas från kvalificerade rådgivare.*

### **Risker relaterade till utveckling och regulatoriskt godkännande av Bolagets läkemedelskandidater**

*Utveckling av läkemedel är riskfyllt och resurskrävande*

PledPharmas strategi är att utveckla läkemedelsprojekt i klinisk fas fram till marknadsgodkännande. Bolaget utvecklar två läkemedelskandidater som båda är i klinisk fas – PledOx® för förebyggande av nervskador i samband med cellgiftsterapi och Aladote® för att reducera leverskador till följd av paracetamolförgiftning. Bolagets värde är kopplat till potentialen i Bolagets läkemedelsutvecklingsprojekt och Bolagets framtida värdeutveckling är i hög grad beroende av att de läkemedelskandidater som är under utveckling erhåller marknadsgodkännande och kan kommersialiseras på ett framgångsrikt sätt.

Att utveckla ett nytt läkemedel fram till och med ansökan om och godkännande av registrering är en kapitalkrävande, komplicerad och riskfylld process där betydande finansiella resurser investeras i produkter och projekt som kanske aldrig leder till ett godkänt läkemedel. Endast ett litet antal av de läkemedelskandidater som är föremål för preklinisk och klinisk utveckling blir en godkänd produkt som kan lanseras på marknaden. Sannolikheten för att framgångsrikt nå marknaden ökar när projektet avancerar genom läkemedelsutvecklingsfaserna. Riskerna förblir emellertid avsevärda ända fram till och med resultat från klinisk fas III, samtidigt som kostnaderna ökar i snabbare takt när projektet genomgår de senare kliniska faserna.

Bolaget kan besluta att lägga ned utvecklingen av en läkemedelskandidat till följd av att det inte kan påvisas att läkemedelskandidaten har avsedd effekt eller att den inte har en accepterad säkerhetsprofil. Bolagets utvecklingsprojekt kan också bli mindre attraktiva att slutföra som en konsekvens av den

produktutveckling som bedrivs av Bolagets konkurrenter. Det finns en risk att Bolagets läkemedelsprojekt läggs ned i såväl tidiga som sena utvecklingsfaser och att Bolagets läkemedelskandidater inte kommer att leda till färdiga läkemedel som kan lanseras på en kommersiell marknad. Om utvecklingen av en eller båda av Bolagets läkemedelskandidater avbryts kan detta leda till att Bolagets förmåga att generera intäkter väsentligt försämras eller att intäkter helt uteblir. Nedlagda utvecklingsprojekt kan också göra att Bolagets andra läkemedelskandidater framstår som mindre attraktiva för potentiella samarbetspartners, vilket kan försvåra utvecklingen och kommersialiseringen av dessa. Om Bolagets läkemedelsprojekt läggs ned finns det således en risk att PledPharma inte kan fortsätta sin verksamhet i nuvarande form eller att PledPharma, i sista hand, måste lägga ner sin verksamhet.

### *Kliniska prövningar*

Innan tillstånd kan erhållas att lansera någon av Bolagets läkemedelskandidater måste Bolaget eller Bolagets samarbetspartners visa att de håller hög kvalitet, är säkra och ger förväntad effekt genom tillräckliga och väl kontrollerade prekliniska och kliniska studier. Antalet prekliniska och kliniska studier som krävs varierar beroende på läkemedelskandidat, indikation, prekliniska och kliniska resultat och de regulatoriska regler som gäller för den specifika läkemedelskandidaten. De kliniska prövningarnas omfattning (och därmed också kostnaderna) ökar ju längre fram i den kliniska utvecklingen som en läkemedelskandidat befinner sig.

Bolaget har för närvarande två läkemedelskandidater i klinisk utveckling, PledOx® och Aladote®. Bolaget och dess samarbetspartner Solasia har under 2018 inlett ett globalt Fas III-program innefattande två kliniska studier avseende PledOx®. Under 2018 slutfördes framgångsrikt en så kallad proof of principle-studie i Fas Ib/IIa avseende Aladote® och nästkommande studies design är under färdigställande.

Det är svårt att förutse utfallet av kliniska prövningar. Resultaten från kliniska studier i människa överensstämmer inte alltid med resultaten från prekliniska studier. Vidare överensstämmer inte alltid resultaten från mer omfattande kliniska studier med resultat som erhållits i mindre kliniska studier som genomförts i tidigare faser. Det finns därmed en risk att Bolagets kliniska prövningar misslyckas även om Bolagets läkemedelskandidater uppvisat goda resultat i tidigare prekliniska och kliniska studier.

Under den kliniska utvecklingen kan det visa sig att läkemedelskandidaterna inte har tillräcklig effekt eller att de visar sig ha oönskade eller oväntade biverkningar, toxicitet eller andra negativa egenskaper. Detta kan störa, påverka, försena eller stoppa ett marknadsgodkännande samt förhindra eller begränsa läkemedelskandidaternas kommersiella användning. Störningar och förseningar i Bolagets kliniska studier kan innebära väsentligt ökade kostnader för Bolaget, vilket i kombination med försenade eller uteblivna intäkter kan medföra ett ökat kapitalbehov för att kunna genomföra planerade utvecklingsaktiviteter. Det finns också en risk att de kliniska prövningar som genomförs av Bolaget leder till otillfredsställande eller otillräckliga resultat, och att någon eller båda av PledPharmas läkemedelskandidater av säkerhets- och/eller effektivitetsskäl inte anses vara tillräckligt bra för att kunna godkännas och lanseras, vilket kan medföra att Bolaget måste genomföra ytterligare studier till betydande kostnader eller att Bolaget beslutar att avbryta utvecklingen av den aktuella

läkemedelskandidaten. Detta kan medföra att Bolagets förmåga att generera intäkter väsentligt försämras samt påverka värdet av Bolagets projektportfölj negativt. Det finns också en risk att nedlagda utvecklingsprojekt innebär att PledPharma inte kan fortsätta sin verksamhet i nuvarande form eller att PledPharma, i sista hand, måste lägga ner sin verksamhet.

Läkemedelskandidaten PledOx®, den produkt som PledPharma utvecklar inom cancerområdet och som är Bolagets längst framskridna projekt, har till syfte att minska nervskador orsakade av mitokondriell dysfunktion. Vid cellgiftsbehandling uppstår störning i cellernas mitokondrier, kroppens kraftverk. Cellernas egna skydd räcker inte till mot de reaktiva syreföreningar som bildas på grund av cellgiftsbehandlingen vilket leder till nervskador. Medan hypotesen är att PledOx® skyddar nervcellerna, finns det en risk att PledOx® även kan skydda cancercellerna från cytostatikan och därmed hämmar själva cancerbehandlingen. Om PledOx® visar sig ha en sådan oönskad effekt kan det påverka Bolagets möjligheter att erhålla marknadsgodkännande för läkemedelskandidaten samt förhindra eller begränsa läkemedelskandidatens kommersiella användning, vilket kan medföra att Bolagets förmåga att generera intäkter väsentligt försämras.

#### *Marknadsgodkännande och regulatoriska krav*

Per dagen för Prospektet bedöms de huvudsakliga marknaderna för Bolagets läkemedelskandidater vara USA, Europa och delar av Asien. För att få marknadsföra och sälja ett läkemedel krävs att läkemedlet erhåller godkännanden från och registreras av relevanta myndigheter i de jurisdiktioner där läkemedlet ska lanseras, till exempel den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA, den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA samt den japanska läkemedelsmyndigheten PDMA. För att erhålla ett sådant marknadsgodkännande måste Bolagets läkemedelskandidater genomgå en omfattande prövningsprocess.

Det finns en risk att relevanta myndigheter inte godkänner de läkemedelskandidater som utvecklas av Bolaget eller dess samarbetspartners och att dessa produkter därför inte kan lanseras, vilket skulle innebära att Bolagets förmåga att generera intäkter väsentligt försämras. Myndigheterna kan också ställa krav på utökade studier och ytterligare dokumentation av en läkemedelskandidat innan godkännandet lämnas eller villkora godkännandet av att uppföljande studier genomförs efter att läkemedlet lanserats. Sådana krav kan leda till väsentligt ökade kostnader och förseningar i projekt eller till och med nedläggning av projekt på grund av ohanterligt höga utvecklingskostnader.

PledPharma bedriver och kommer även i framtiden bedriva prekliniska och kliniska studier avseende dess läkemedelskandidater i flera olika länder. För att bedriva kliniska studier krävs tillstånd av olika myndigheter såsom till exempel svenska Läkemedelsverket, European Medicines Agency (EMA) och U.S. Food and Drug Administration (FDA) samt lokala etiska kommittéer. Det finns en risk för att PledPharma inte kommer kunna erhålla eller förnya sådana tillstånd i den takt och omfattning som PledPharma planerat, vilket kan innebära ökade kostnader för Bolaget samt att planerade studier försenas eller inte alls kan genomföras. Detta kan få en väsentlig negativ påverkan på Bolagets möjligheter att genomföra sina utvecklingsprojekt enligt plan och kan leda till att Bolaget avbryter utvecklingen av en läkemedelskandidat.

Om PledPharma inte efterlever de regelverk som är tillämpliga vid utveckling av läkemedel eller, vad avser eventuella framtida produkter, försäljning och marknadsföring av läkemedel, kan Bolaget bli föremål för sanktioner från myndigheter i form av till exempel sanktionsavgifter och verksamhetsrestriktioner och Bolaget kan vidare tvingas avbryta kliniska studier i förtid. Brister i regelefterlevnad kan också försämra Bolagets anseende och påverka efterfrågan på Bolagets produkter negativt.

Vidare kan de regelverk och krav som gäller för PledPharmas verksamhet komma att förändras över tiden, vilket kan medföra att Bolaget behöver vidta omfattande åtgärder i syfte att säkerställa att relevanta regelverk följs. Det finns också en risk att Bolaget inte lyckas leva upp till de förändrade kraven. Förändringar i regelverk kan således innebära ökade kostnader för Bolaget samt försvåra utvecklingen av befintliga och nya läkemedelskandidater.

### *Produktion*

För att PledPharma och dess samarbetspartners ska kunna genomföra kliniska prövningar avseende Bolagets läkemedelskandidater krävs tillgång till läkemedlet i tillräcklig kvantitet och av erforderlig kvalitet. Bolaget har ingen egen tillverkning, vilket medför att Bolaget är beroende av kontraktstillverkare och underleverantörer för tillverkning av den mängd prövningsläkemedel som behövs för genomförandet av kliniska prövningar. För dessa produkter gäller stränga kvalitetskrav, såsom god tillverkningssed (GMP) och god distributionssed (GDP). Det finns en risk att de kontraktstillverkare som anlitas av Bolaget inte levererar i tid eller i enlighet med de kvalitetskrav som följer av parternas avtal eller tillämpliga lagar och regler, vilket kan innebära förseningar och/eller ökade kostnader för Bolagets kliniska studier.

PledPharma har upplevt leveransproblem i förhållande till en tidigare anlita kontraktstillverkare. I februari 2018 meddelade PledPharma att den aktuella leverantören inte levererat studieläkemedel enligt plan, vilket medförde att starten av PledPharmas globala Fas III-program avseende PledOx® försenades.

Bolagets avtal med Solasia innebär ett åtagande för Bolaget att leverera prövningsläkemedel som ska användas i den del av den kliniska Fas III-programmet som genomförs i Asien. Bolaget är därmed beroende av att Bolagets kontraktstillverkare och underleverantörer presterar enligt avtal för att Bolaget ska kunna uppfylla sina åtaganden i förhållande till Solasia. Om dessa åtaganden inte uppfylls kan Bolaget bli ersättningsskyldigt. Detta kan i sin tur också påverka Bolagets intäkter från licensavtal och framtida kommersialisering.

### *Nyckelpersoner och rekryteringsbehov*

För att PledPharma framgångsrikt ska kunna utveckla sina läkemedelsprojekt krävs en organisation med stor kompetens och erfarenhet inom områden som klinisk läkemedelsutveckling, regulatoriska strategier och frågor samt CMC (kemi, tillverkning och kontroll av den aktiva läkemedelssubstanten och produkten). Under 2017 förstärkte PledPharma organisationen med ytterligare resurser och kompetens inför den fortsatta kliniska utvecklingen genom rekrytering av ny VD, CFO, medicinsk chef samt chef för produktstrategi och utveckling (VP Product Strategy and Development).

PledPharma är ett litet bolag som i hög grad är beroende av ledande befattningshavare och andra nyckelpersoner som besitter kompetens och erfarenhet som är av väsentlig betydelse för Bolaget. Det är även avgörande för PledPharmas framtida utveckling att en hög kompetensnivå kan säkerställas även fortsättningsvis genom att attrahera och behålla kvalificerade medarbetare. Det råder hård konkurrens om erfaren personal inom Bolagets verksamhetsområde och många av PledPharmas konkurrenter har avsevärt större finansiella resurser än Bolaget vilket kan leda till att erforderlig personal inte kan rekryteras, eller endast kan rekryteras på för Bolaget suboptimala villkor. Om Bolaget skulle förlora nyckelpersoner eller om Bolaget inte framöver kan fortsätta att behålla och rekrytera kvalificerade medarbetare skulle detta kunna leda till förseningar eller avbrott i Bolagets projekt samt ökade kostnader.

#### *Rekrytering av patienter*

PledPharma har ingått och har för avsikt att ingå avtal med flera olika leverantörer av tjänster för kliniska prövningar vid kliniker och sjukhus. Om en eller flera av dessa leverantörer säger upp sitt avtal med Bolaget och dessa inte inom rimlig tid kan ersättas av avtal med andra leverantörer som erbjuder motsvarande kvalitet så kan det leda till förseningar av Bolagets kliniska prövningar. En sådan försening kan i sin tur leda till ytterligare kostnader för Bolaget samt att förväntade intäkter senareläggs.

Ett viktigt inslag i dessa avtal är ombesörjandet av rekrytering av patienter till de kliniska prövningarna. Omfattningen i rekryteringen har betydande inverkan på tidplanen för de kliniska prövningarna. Patientrekrytering inom området cancerbiverkningsbehandling är en utmaning då huvudfokus hos patient och behandlande läkare är att behandla och bota cancer. Om patienter inte kan rekryteras i den omfattning som krävs eller om patientrekryteringen tar längre tid än planerat så kan det leda till förseningar av Bolagets kliniska prövningar. En sådan försening kan i sin tur leda till ytterligare kostnader för Bolaget samt att förväntade intäkter senareläggs.

#### *Återkallande av sär läkemedelsstatus*

PledPharmas läkemedelskandidat Aladote® har beviljats sär läkemedelsstatus (Orphan Drug Designation, ODD) i mars 2019 av FDA i USA. Sär läkemedelsstatus är avsett att uppmuntra utvecklingen av läkemedel för sällsynta sjukdomar och små patientgrupper, bland annat genom att ge skattelättnader relaterade till utvecklingskostnader, och marknadsexklusivitet under en viss tid efter det att en kandidat har godkänts, exempelvis upp till sju års marknadsexklusivitet i USA. Sär läkemedelsstatus kan således vara mycket fördelaktigt för utveckling och lansering av en ny läkemedelsprodukt.

Det finns en risk att sär läkemedelsstatusen återkallas före ett eventuellt marknadsgodkännande om de villkor som krävs för att bevilja denna status inte längre anses vara uppfyllda. Om sär läkemedelsstatusen återkallas erhåller Bolaget inte längre de fördelar som är förknippade med sådan status, vilket kan försämra Bolagets utsikter för en lyckad utveckling och kommersialisering av Aladote® till exempel till följd av ökad konkurrens på grund av utebliven marknadsexklusivitet.

## **Risker relaterade till utlicensiering och kommersialisering av Bolagets läkemedelskandidater**

### *Beroende av samarbetspartners*

Det är av väsentlig betydelse för PledPharmas framtida lönsamhet och finansiella ställning att de läkemedelskandidater som Bolaget utvecklar kommersialiseras på ett framgångsrikt sätt. Kommersialisering av Bolagets läkemedelskandidater kan exempelvis ske genom samarbeten eller genom utlicensiering av rättigheterna till en tredje part eller genom försäljning av samtliga rättigheter kopplade till läkemedelskandidaten.

PledPharma är inte och bedömer inte att Bolaget kommer att vara i en position att på egen hand globalt kunna lansera eller marknadsföra Bolagets produkter på de stora läkemedelsmarknaderna. För att kunna utnyttja läkemedelskandidaternas fulla potential bedömer Bolaget att det är nödvändigt att Bolaget ingår avtal med samarbetspartners för kommersialisering av produkterna. Möjligheten att ingå sådana avtal är bland annat beroende av PledPharmas trovärdighet som en potentiell partner och kvaliteten på Bolagets läkemedelskandidater.

Det finns en risk att sådana avtal inte kan ingås eller endast kan ingås på för Bolaget suboptimala villkor. Potentiella samarbetspartners kan vidare för att ingå avtal ställa krav på att kompletterande studier utförs på Bolagets produkter, vilket kan innebära förseningar och ökade kostnader för Bolaget. Om PledPharma inte lyckas ingå samarbetsavtal för kommersialisering av Bolagets läkemedelskandidater kan det ha en väsentligt negativ inverkan på Bolagets möjligheter att framgångsrikt lansera läkemedelskandidaterna på en global marknad vilket kan medföra att Bolagets förmåga att generera intäkter väsentligt försämras.

### *Konkurrens och marknadsacceptans*

För att PledPharma ska kunna kommersialisera sina läkemedelskandidater på ett framgångsrikt sätt är Bolaget beroende av att produkterna erhåller marknadsacceptans bland läkare, branschorganisationer eller andra aktörer i den medicinska världen. Om efterfrågan på Bolagets produkter är låg kan Bolagets förmåga att genereras intäkter väsentligt försämras.

Det finns också en risk att Bolagets konkurrenter utvecklar produkter som är effektivare, säkrare och/eller billigare än Bolagets läkemedelskandidater, vilket kan försämra Bolagets konkurrenskraft och minska efterfrågan på Bolagets läkemedelskandidater och leda till att Bolagets förmåga att generera intäkter väsentligt försämras.

PledPharma är ett litet bolag vilket medför att Bolagets konkurrenter kan ha tillgång till större ekonomiska, tekniska och personella resurser än PledPharma. Konkurrenterna kan därför ha bättre förutsättningar för att bedriva klinisk utveckling och processer för regulatoriskt godkännande och därigenom lansera konkurrerande produkter snabbare än PledPharma. Konkurrenterna kan också ha högre tillverknings- och distributionskapacitet och bättre förutsättningar för att sälja och marknadsföra sina produkter än PledPharma och dess samarbetspartners. Detta kan medföra att produkter som tas fram av Bolagets konkurrenter får en fördel på marknaden. Om Bolaget och/eller dess



samarbetspartner(s) inte förmår att effektivt konkurrera på marknaden kan Bolagets förmåga att generera intäkter väsentligt försämrans.

#### *Prissättning och beroende av ersättningssystem*

Om Bolagets läkemedelskandidater erhåller marknadsgodkännande kommer Bolagets framtida intäkter vara beroende av försäljningsvolymerna av samt försäljningspriset på de läkemedel som kommersialiseras av Bolaget eller dess samarbetspartners. Konkurrenssituationen och prissättningen inom läkemedelsbranschen är hård och den generella prisutvecklingen på läkemedel ligger utanför Bolagets kontroll. Vidare fastställs läkemedelspriser i vissa fall av myndigheter eller försäkringsbolag. Det finns en risk att det slutliga priset på läkemedlet blir lägre än förväntat, vilket kan påverka Bolagets framtida intäkter och resultat samt göra det mindre attraktivt att kommersialisera Bolagets läkemedelskandidater.

Nya läkemedel är ofta dyra till följd av de betydande investeringar som gjorts under den långa utvecklingsprocessen. Kostnaderna för läkemedel finansieras eller subventioneras vanligen genom offentliga eller privata ersättningssystem. Det råder ett ökat tryck för att minska samhällets kostnader för läkemedel och det finns en risk att nuvarande system för att finansiera, subventionera och prissätta läkemedel förändras ytterligare. För att erhålla finansiering eller subventionering krävs i ökande omfattning att ett läkemedel, utöver klinisk effekt, även ska ha en positiv effekt ur ett hälsoekonomiskt perspektiv. Huruvida Bolagets läkemedel omfattas av subventioner och ersättningssystem eller inte kan ha en väsentlig påverkan på efterfrågan på Bolagets produkter och därmed påverka Bolagets framtida intäkter och resultat.

#### *Förändring i läkemedelsindustrin och behandling av cancer*

Läkemedelsindustrin karaktäriseras av förändringar inom teknologi och det sker regelbundet vetenskapliga och tekniska landvinningar och förbättring av industriell know-how. PledPharmas eventuella framgångar kan således komma att bero på Bolagets förmåga att anpassa sig till sådana externa faktorer, diversifiera produktportföljen och utveckla nya och konkurrenskraftigt prissatta produkter som möter kraven från den ständigt föränderliga marknaden. Det kan inte heller uteslutas att framtida tekniska landvinningar, i form av till exempel nya behandlingsstrategier och läkemedel för behandling av cancer, gör att Bolagets för tillfället eller i framtiden planerade produkter förlorar sitt kommersiella värde. Om Bolaget tvingas ändra strategi och inriktning till följd av förändringar på den marknad där Bolaget är verksamt kan detta vara förenat med stora utmaningar, vara tidskrävande och innebära väsentliga kostnader för Bolaget.

Bolagets längst framskridna läkemedelskandidat PledOx® utvecklas för att förebygga nervskador i samband med cellgiftsbehandlingar baserade på oxaliplatin för patienter med tjock- och ändtarmscancer. Behandling av cancer förändras över tid baserat på nya innovationer, behandlingsmetoder och läkemedel. Cellgiftsterapi är idag en del av standardbehandlingen för många typer av cancer. Dock har den uppmärksammade behandlingsformen immunonkologi (IO), där IO-läkemedel aktiverar kroppens eget immunförsvar för att bekämpa cancer, visat positiva effekter vid t.ex. lymfom, leukemi och melanom. Idag har få tjock- och ändtarmscancerpatienter de specifika mutationer för vilka IO-läkemedlen är speciellt effektiva. Framtida innovationer och

behandlingsmetoder inom cancerbehandlingsområdet kan dock leda till att användningen av cellgiftsterapi inom nuvarande eller potentiella framtida indikationer för PledOx® minskar, vilket kan leda till en reducerad marknad för produkten. Detta kan i sin tur medföra att det kommersiella värdet av PledOx® och att Bolagets förmåga att generera intäkter väsentligt försämras.

### **Risker relaterade till Bolagets finansiering och finansiella ställning**

#### *Kapitalbehov, resultatsvängningar och ej regelbundet återkommande intäktskällor*

Bolaget har inte några godkända produkter på marknaden och erhåller därför inga intäkter från produktförsäljning. Fram till en eventuell kommersiell lansering av Bolagets läkemedelskandidater förväntas Bolagets huvudsakliga intäkter bestå av licensintäkter enligt Bolagets avtal med Solasia och eventuella framtida avtal med andra samarbetspartners. Licensavtalen kan innebära en rätt till större engångsersättningar, till exempel i samband med att avtalet ingås eller om definierade milstolpar uppnås. Licensintäkterna är dock inte att betrakta som regelbundet återkommande intäkter då de som regel endast utfaller vid en eller ett par tillfällen baserat på i förväg uppsatta mål. Bolagets verksamhet är därmed av en sådan art att den inte har ett jämnt inflöde av intäkter, vilket innebär att Bolagets intäkter och resultat kan komma att variera kraftigt mellan olika perioder. Med undantag för första kvartalet 2019 har PledPharma alltsedan verksamheten startade redovisat ett negativt rörelseresultat och kassaflödet från den löpande verksamheten förväntas att vara övervägande negativt till dess att PledPharma genererar återkommande licensintäkter eller intäkter från produktförsäljning. Det är således nödvändigt för Bolaget att finansiera sin verksamhet på annat sätt än genom kassaflöde från den löpande verksamheten.

PledPharma kommer även fortsättningsvis att behöva betydande kapital för att genomföra den kliniska utvecklingen av Bolagets läkemedelskandidater i den takt och omfattning som Bolaget anser är i Bolagets och dess aktieägares intressen. Både omfattningen och tidpunkten för PledPharmas framtida kapitalbehov kommer att bero på ett flertal faktorer, däribland kostnader för pågående och framtida prekliniska och kliniska studier och resultatet från dessa studier, såväl som möjligheten att ingå samarbets- eller licensavtal och marknadsmottagandet av eventuella produkter. Även om dagens finansiella ställning bedöms vara tillräcklig för att kunna genomföra POLAR-programmet med PledOx® till avläsning av primärresultatet och att initiera och genomföra nästa studie med Aladote®, kommer PledPharma framgent att vara i behov av ytterligare finansiering för vidareutveckling, lansering och kommersialisering samt för att erhålla tillsynsmyndigheters godkännanden av PledOx® och Aladote®. Vidare kommer PledPharma även vara i behov av ytterligare finansiering för att vidareutveckla möjligheterna med PledOx® i relation till andra indikationer. Sådan ytterligare finansiering kan ske till exempel genom upptagande av lån eller genom emissioner av aktier eller andra värdepapper till Bolagets nuvarande aktieägare såväl som till nya investerare. Om utgifterna för POLAR-programmet till avläsning av primärresultatet eller nästa studie med Aladote® visar sig bli högre än förväntat kan dagens finansiella ställning vara otillräcklig för att avsluta studien.

Både tillgången till samt villkoren för ytterligare finansiering påverkas av ett flertal faktorer såsom marknadsförhållanden, den generella tillgången på kapital samt PledPharmas kreditvärdighet och kreditkapacitet. Även störningar och osäkerhet på kredit- och kapitalmarknaderna kan begränsa tillgången till ytterligare kapital.

Det finns en risk att kapital inte kan anskaffas på fördelaktiga villkor, eller överhuvudtaget, vilket kan leda till att utvecklingen av Bolagets läkemedelskandidater försenas eller inte kan genomföras i önskad omfattning. Bolaget kan också behöva acceptera en dyrare finansieringslösning eller emissioner med betydande rabatt och/eller stor utspädningseffekt. Om PledPharma inte kan erhålla nödvändig finansiering finns det en risk att PledPharma inte kan fortsätta sin verksamhet i nuvarande form eller att PledPharma, i sista hand, måste lägga ner sin verksamhet.

#### *Valutakursförändringar*

PledPharma har sitt säte i Sverige och redovisningsvalutan i Bolagets räkenskaper är svenska kronor (SEK). PledPharma bedriver verksamhet internationellt och har omfattande inköp i främst EUR och USD. PledPharmas huvudsakliga intäkter består för närvarande av licensintäkter enligt Bolagets avtal med Solasia. Dessa intäkter erhålls i JPY. PledPharmas rörelsekostnader uppstår framförallt i EUR och SEK, men även till viss del i USD. Valutaflöden i samband med köp och försäljning av varor och tjänster i andra valutor än SEK ger upphov till en så kallad transaktionsexponering. Per balansdagen 2018 skulle en förändring i valutakursen med tio procent EUR/SEK påverka kostnaderna med ca 1 MSEK.

### **Legala och övriga verksamhetsrelaterade risker**

#### *Immateriella rättigheter*

PledPharmas förutsättningar att nå framgång är till stor del beroende av Bolagets förmåga att erhålla immaterialrättsligt skydd, huvudsakligen patentskydd, för Bolagets läkemedelskandidater på strategiskt viktiga marknader som till exempel USA, EU, Japan och Kina. Förutsättningarna för att patentskydda medicinska och medicintekniska uppfinningar är generellt sett svårbedömda och omfattar komplexa juridiska och tekniska frågor. Det finns en risk att PledPharma kommer att utveckla produkter som inte kan patenteras, att ingivna patentansökningar inte kommer att leda till beviljade patent eller beviljas med begränsat skyddsomfång, att beviljade patent inte kommer att kunna vidmakthållas eller att beviljade patent inte kommer att utgöra tillräckligt skydd för PledPharmas produkter. Vidare kan invändningar eller andra ogiltighetsanspråk mot patent som beviljats PledPharma komma att göras efter godkännande av patenten. Det finns vidare en risk att beviljade patent inte kommer att medföra en konkurrensfördel för Bolagets produkter eller att konkurrenter kommer att kunna kringgå Bolagets patent. Om patentskyddet för Bolagets läkemedelskandidater försvagas, ifrågasätts eller inte anses vara tillräckligt starkt kan det medföra att det blir mindre attraktivt att utveckla och kommersialisera Bolagets läkemedelskandidater, vilket kan påverka Bolagets möjligheter att ingå avtal med kommersiella samarbetspartners, väsentligt försämra Bolagets förmåga att generera intäkter samt påverka Bolagets förmåga att anskaffa kapital.

Det finns också en risk att Bolagets läkemedelskandidater gör, eller påstås göra, intrång i patent eller andra immateriella rättigheter som innehas av en tredje part. PledPharma kan tvingas försvara sig mot sådana anklagelser i rättsliga processer. Om PledPharma befinns göra intrång i rättigheter som innehas av en tredje part kan det medföra att Bolaget behöver skaffa en licens till sådana rättigheter till extra kostnader för att kunna fortsätta utveckla och kommersialisera sina läkemedelskandidater. Ett intrång kan också leda till allvarliga konsekvenser i form av begränsningar av PledPharmas möjligheter att utveckla och kommersialisera sina läkemedelskandidater samt skyldighet att betala skadestånd och royalties.

Vidare föreligger det risk för att PledPharmas konkurrenter ansöker om patent på teknologi som Bolaget redan gjort anspråk på eller annars gör intrång i PledPharmas patenträttigheter. PledPharma kan tvingas att inleda rättsliga processer för att avvärja patentintrång och försvara sitt patentskydd. Det finns också en risk att utfallet i processen leder till att PledPharmas patentskydd minskar eller upphör.

Rättsliga processer avseende immateriella rättigheter är ofta tidskrävande och förenade med avsevärda kostnader. Sådana tvister kan också medföra att det blir mindre attraktivt att utveckla och kommersialisera Bolagets läkemedelskandidater, vilket kan påverka Bolagets möjligheter att ingå avtal med kommersiella samarbetspartners, väsentligt försämra Bolagets förmåga att generera intäkter samt påverka Bolagets förmåga att anskaffa kapital.

#### *Produktansvar och försäkring*

PledPharmas verksamhet är förknippad med risker kopplade till produktansvar, vilket är oundvikligt i samband med forskning och utveckling, prekliniska studier, kliniska studier samt produktion, marknadsföring och försäljning av läkemedelskandidater och läkemedel. Reglerna om produktansvar innebär att PledPharma kan bli skadeståndsskyldigt för sak- och personskador som orsakas av Bolagets läkemedelskandidater. Ett sådant ansvar kan till exempel aktualiseras om en försöksperson drabbas av en allvarlig biverkning inom ramen för en klinisk prövning som genomförs av Bolaget eller dess samarbetspartners.

PledPharma har vid tidpunkten för detta Prospekt tecknat en produktansvarsförsäkring som omfattar Bolagets pågående kliniska studier. Det finns en risk att ett lämpligt försäkringsskydd för produktansvar vid en eventuell kommersialisering inte kan erhållas till en acceptabel kostnad eller att sådant försäkringsskydd överhuvudtaget inte kan erhållas. Det finns också en risk att en tecknad produktansvarsförsäkring inte fullt ut täcker eventuella anspråk mot PledPharma.

Produktansvarsanspråk kan leda till betydande kostnader för rättsprocesser och skadestånd. Vidare kan sådana krav leda till betydande negativ publicitet och försämra Bolagets och produktens anseende, vilket kan påverka Bolagets möjligheter att erhålla marknadsgodkännande och kommersialisera produkten.

#### *Sekretess*

PledPharma är beroende av att know-how och andra företagshemligheter kan hållas hemliga. Detta gäller särskilt för information om uppfinningar som ännu inte patentsökts och know-how och annan känslig information som inte kan

skyddas genom patent eller andra immateriella rättigheter. Det finns en risk att någon som har tillgång till konfidentiell information sprider eller annars använder denna på ett sätt som skadar Bolaget, till exempel genom att Bolagets går miste om den konkurrensfördel som informationen medför i jämförelse med konkurrenter eller att Bolaget går miste om möjligheterna att ansöka om patentskydd för en uppfinning. Detta kan medföra att det blir mindre attraktivt att utveckla och kommersialisera Bolagets läkemedelskandidater.

#### *IT-system och IT-säkerhet*

PledPharma är beroende av en effektiv och oavbruten drift hos olika IT-system för att driva sin verksamhet. Ett betydande haveri eller annan störning i IT-systemen (till exempel till följd av ett virusangrepp eller överbelastningsattacker) kan påverka förmågan att bedriva verksamheten i stort, och kan innebära förseningar och ökade kostnader i Bolagets forsknings- och utvecklingsarbete.

Bolaget är också beroende av att upprätthålla en hög nivå av informationssäkerhet för att säkerställa att Bolagets information kan hållas konfidentiell och inte utnyttjas av obehöriga. Det finns en risk för att obehöriga bereder sig tillgång till Bolagets information genom dataintrång. Det finns även en risk för att anställda och andra partners inte agerar i enlighet med Bolagets instruktioner och riktlinjer för att upprätthålla en adekvat IT- och informationssäkerhet.

Brister i Bolagets IT- och informationssäkerhet kan medföra att Bolaget bryter mot åtaganden och skyldigheter enligt tillämpliga lagar och regler (till exempel tillämplig dataskyddslagstiftning) eller avtal som Bolaget har ingått. Sådana brister kan medföra konsekvenser i form av sanktioner och skadeståndsansvar och kan också skada Bolagets anseende.

#### *Skatterelaterade risker*

PledPharma har ett kvarstående skattemässigt underskott från tidigare år som per den 31 december 2018 uppgick till cirka 428 MSEK. En ägarförändring i Bolaget kan innebära begränsningar i rätten att utnyttja underskottet, helt eller delvis. Möjligheten att utnyttja det skattemässiga underskottet i Bolaget kan även begränsas av framtida förändringar av skattelagstiftningen. Om PledPharma inte kan utnyttja det ackumulerade underskottet för avdrag mot framtida vinster kan detta innebära en ökad skattekostnad för Bolaget.

### **Risker relaterade till Bolagets värdepapper**

#### *Fluktuationer i kursen för Bolagets aktier*

Handel med värdepapper är alltid förenat med risk och risktagande. En potentiell investerare bör vara medveten om att en investering i Bolagets aktier är förknippad med en hög grad av risk och att aktiekursen kan komma att utvecklas i ogynnsam riktning. Kursen på Bolagets aktier påverkas bland annat av Bolagets verksamhet, rörelseresultat, framtidsutsikter, analytikens och investerares förväntningar samt av uppfattningar på aktiemarknaden. Som beskrivs i avsnittet "*Utveckling av läkemedel är riskfyllt och tidskrävande*" ovan är Bolagets värdeutveckling i hög grad beroende av att de läkemedelskandidater som är under utveckling erhåller marknadsgodkännande och kan kommersialiseras på ett framgångsrikt sätt. Motgångar inom ramen för den kliniska utvecklingen

(såsom förseningar eller otillfredsställande och/eller otillräckliga resultat från kliniska prövningar) eller i samband med marknadsgodkännande och kommersialisering kan få stor negativ inverkan på aktiekursen.

Vidare är kursen beroende av flera faktorer som PledPharma inte kan påverka. Sådana faktorer kan vara bland annat det ekonomiska klimatet i allmänhet, marknadsränder, kapitalflöden, politisk osäkerhet eller marknadsbeteenden samt övriga riskfaktorer som beskrivs i Prospektet. Värdepappersmarknaden kan även från tid till annan uppvisa betydande fluktuationer avseende pris och volym som inte behöver vara relaterade till Bolagets verksamhet eller framtidsutsikter. Även om Bolagets verksamhet skulle komma att utvecklas positivt kan investerare göra en kapitalförlust vid avyttring av aktier.

#### *Framtida försäljning och nyemissioner kan späda ut innehavet för befintliga aktieägare*

PledPharmas aktiekurs kan sjunka om det sker omfattande försäljning av aktier, i synnerhet vid försäljningar som genomförs av Bolagets styrelseledamöter, ledande befattningshavare eller större aktieägare. Bolagets största aktieägare Staffan Persson och Peter Lindell äger aktier motsvarande cirka 21% respektive 13% av det totala antalet aktier i Bolaget.

Som nämnts i avsnittet "*Kapitalbehov*" ovan kommer Bolaget att vara i behov av ytterligare finansiering för att kunna utveckla och lansera sina läkemedelskandidater. Bolaget kan i framtiden komma att besluta om nyemission av aktier eller andra värdepapper för att anskaffa kapital. Nyemissioner av aktier och andra värdepapper kan minska det proportionella ägandet och röstandelen för innehavare av aktier i Bolaget samt vinst per aktie i Bolaget och nyemissioner kan få negativ effekt på aktiernas marknadspris.

#### *Utdelning*

Enligt svensk lag beslutar bolagsstämman om utdelning. Utdelning får ske endast om det finns utdelningsbara medel hos PledPharma och under förutsättning att sådant beslut framstår som försvarligt med hänsyn till de krav som verksamhetens art, omfattning och risker ställer på storleken av eget kapital i Bolaget samt Bolagets konsolideringsbehov, likviditet och finansiella ställning. Vidare kan aktieägare som huvudregel inte besluta om högre utdelning än vad som föreslagits eller godkänts av styrelsen. Med undantag för aktieägarminoritetens rätt att begära utdelning enligt aktiebolagslagen kan, om bolagsstämman inte beslutar om utdelning i enlighet med ovanstående, aktieägare inte ställa krav avseende utdelning och Bolaget har inget åtagande att betala någon utdelning. Det finns många risker som kan komma att påverka Bolagets verksamhet negativt och det finns därför en risk för att Bolaget inte kommer att kunna generera resultat som möjliggör utdelning i framtiden eller att bolagsstämman inte fattar beslut om någon utdelning.

PledPharma är i en fas där man prioriterar klinisk utveckling av läkemedelskandidater varför någon utdelning inte bedöms bli aktuell under de närmsta åren.

*Vissa utländska aktieägare är förhindrade från att utnyttja sin företrädesrätt*

Vissa aktieägare som är bosatta i eller har en adress registrerad i vissa andra jurisdiktioner än Sverige, däribland aktieägare i USA, kan vara förhindrade från att utnyttja sin företrädesrätt avseende de aktier de äger i Bolaget vid framtida nyemissioner såvida inte en registreringsåtgärd eller motsvarande åtgärder enligt tillämplig lag i respektive jurisdiktion vidtagits avseende sådana aktier eller ett undantag från krav på registrering eller motsvarande enligt tillämplig lag i respektive jurisdiktion är tillämplig.

## BAKGRUND OCH MOTIV

PledPharma är ett läkemedelsutvecklingsbolag, fokuserat på att förbättra behandlingen av allvarliga sjukdomstillstånd med stort medicinskt behov där alternativa behandlingar saknas. Bolaget utvecklar idag läkemedel baserade på PLED-teknologi och har för närvarande två pågående projekt i klinisk utvecklingsfas, PledOx® och Aladote®.

PledOx® utvecklas för att kunna erbjuda patienter, som behandlas för sin cancer, skydd mot de nervskador som ofta uppkommer i samband med cellgiftsterapi. Idag saknas godkänd förebyggande och botande behandling för nervskador från cellgiftsbehandling. PledPharmas pågående kliniska utvecklingsprogram för PledOx® är inriktat på nervskador som orsakats av det platinumbaserade cellgiftet oxaliplatin (som bland annat ingår i cellgiftskombinationen FOLFOX) som främst används vid behandling av tjock- och ändtarmscancer. Resultaten från en avslutad fas IIb-prövning (PLIANT) i patienter med metastaserad (spridd) tjock- och ändtarmscancer som behandlades med cellgiftskombinationen FOLFOX indikerar att de individer som erhöll PledOx® hade en lägre risk än placebogruppen att drabbas av perifera nervskador. Studien visade en statistiskt signifikant reduktion av förekomsten av patientrapporterade kroniska symtom av nervskador (vilket utgjorde en av flera sekundära effektparametrar i studien) upp till sex månader efter avslutad behandling. Reduktionen av förekomsten av läkarrapporterade känselnervskador (primär effektparameter) var inte statistiskt signifikant och därmed uppnåddes inte studiens primära effektparameter, men reduktion i denna storleksordning bedöms vara kliniskt relevant. Ett globalt fas III-program med tjock- och ändtarmscancerpatienter påbörjades under fjärde kvartalet 2018.

Aladote® utvecklas för att minska akut leverskada i samband med paracetamolförgiftning. Överdoserering av paracetamol/acetaminophen är en av de vanligaste orsakerna till läkemedelsförgiftning. Den befintliga behandlingen vid paracetamolförgiftning är som effektivast om den ges inom åtta timmar efter överdosering av paracetamol. För patienter som anländer till sjukhus senare än så saknas idag ett väl fungerande behandlingsalternativ och det finns ett stort medicinskt behov att erbjuda en fullgod behandling för de patienter som kommer in sent till sjukhuset. En proof of principle-studie i patienter med paracetamolförgiftning för att begränsa risken för akut leversvikt har framgångsrikt slutförts. Studiens primära syfte – att dokumentera läkemedelskandidaten Aladotes® säkerhet och tolerabilitet – har uppfyllts. Sekundära målsättningar inkluderade mätning av explorativa biomarkörer för prediktion av leverskada och resultaten indikerar en positiv signal av reducerad paracetamolinducerad leverskada i patienter behandlade med Aladote®. Resultat från studien för Aladote® stödjer fortsatt utveckling av Aladote® som en ny behandling för att minska leverskador till följd av paracetamolförgiftning. Aladote® är beviljad sällskapsläkemedelsstatus (Orphan Drug Designation, ODD) i USA.

PledPharma fokuserar i huvudsak på läkemedelsutveckling i kliniska faser fram till marknadsgodkännande av läkemedelsmyndigheter. Bolagets kommersiella målgrupp är läkemedelsbolag och regionala återförsäljare med utbyggd distribution. PledPharma inledde ett samarbete i slutet av 2017 med det japanska läkemedelsbolaget Solasia Pharma K.K. vad gäller utvecklingen och



kommersialiseringen av PledOx® i Japan, Kina, Hong Kong, Macao, Sydkorea och Taiwan. Värdet av samarbetsavtalet uppgår till 9,3 miljarder JPY (motsvarande ca 828 MSEK baserat på växlingskursen mellan japanska yen och svenska kronor den 23 oktober 2019) och ersättningen är kopplad till fördefinierade milstolpar under den fortsatta utvecklingen och kommersialiseringen av PledOx®. Solasia har utöver detta även förbundit sig att betala royaltyersättning på potentiell framtida försäljning av PledOx® i de ovan nämnda länderna.

Den 9 oktober 2019 ingick PledPharma och Solasia ett tilläggsavtal som innebär att Solasias exklusiva licens utvidgas till att omfatta behandling och förebyggande av cellgiftsinducerad neuropati (CIPN) vid behandling av samtliga cellgifter och samtliga cancertyper. Tilläggsavtalet innebär att PledPharma har rätt till engångsbetalningar samt möjlighet att erhålla ytterligare utvecklingsrelaterade och regulatoriska milstolpsbetalningar om upp till totalt cirka 160 MSEK baserat på växlingskursen mellan japanska yen och svenska kronor den 23 oktober 2019).

I maj 2019 genomförde Bolaget en kapitalanskaffning om 91 MSEK före emissionskostnader. Kapitalanskaffningen syftar till att finansiera en accelererad klinisk utveckling av Aladote®, indikationsexpansion av PledOx® inom cellgiftsinducerad perifer neuropati (CIPN) orsakad av taxaner samt förberedelser för marknadsansökan för PledOx® inom oxaliplatin-inducerad CIPN.

Noteringen av Bolagets aktier på Nasdaq Stockholms huvudmarknad är ett viktigt steg i PledPharmas fortsatta utveckling och tillväxt. Bolaget betraktar listbytet som ett naturligt steg som återspeglar mognaden i dess verksamhet ur ett kapitalmarknadsperspektiv genom att aktien i större utsträckning görs tillgänglig för såväl svenska som utländska institutionella investerare. Börsnoteringen medför även en kvalitetsstämpel för PledPharma och den läkemedelsutveckling Bolaget bedriver.

Mot bakgrund härav har styrelsen för PledPharma ansökt om upptagande till handel av Bolagets aktier på Nasdaq Stockholms huvudmarknad. Nasdaq Stockholms bolagskommitté har den 16 oktober 2019 meddelat att PledPharma uppfyller Nasdaq Stockholms noteringskrav och att Bolagets ansökan kommer att godkännas, förutsatt att sedvanliga villkor uppfylls före upptagandet till handel på Nasdaq Stockholm. Handeln i Bolagets aktier på Nasdaq Stockholm beräknas påbörjas omkring den 31 oktober 2019.

*Prospektet har godkänts av Finansinspektionen, som behörig myndighet enligt Prospektförordningen<sup>1</sup>. Finansinspektionen godkänner detta prospekt enbart i så måtto att det uppfyller de krav på fullständighet, begriplighet och konsekvens som anges i Prospektförordningen och godkännandet bör inte betraktas som något slags stöd för den emittent som avses i detta Prospekt eller som något slags stöd för kvaliteten på de värdepapper som avses i Prospektet. Investerare bör göra sin egen bedömning av huruvida det är lämpligt att investera i dessa värdepapper.*

---

<sup>1</sup> Förordning (EU) 2017/1129.

*Styrelsen för PledPharma är ansvarig för innehållet i Prospektet.<sup>2</sup> Härmed försäkras att enligt styrelsens kännedom överensstämmer den information som ges i Prospektet med sakhållandena och har ingen uppgift som sannolikt skulle kunna påverka dess innebörd utelämnats.*

Stockholm den 29 oktober 2019

PledPharma AB (publ)

Styrelsen

---

<sup>2</sup> Styrelsen består per dagen för Prospektet av Håkan Åström, Marie Ekström Trädgårdh, Sten Nilsson, Gunilla Osswald och Elisabeth Svanberg.

## **VERKSAMHETSBESKRIVNING**

### **PledPharma i korthet**

PledPharma är ett läkemedelsutvecklingsbolag, fokuserat på att förbättra behandlingen av allvarliga sjukdomstillstånd med stort medicinskt behov där alternativa behandlingar saknas. Bolagets längst framskridna projekt, PledOx®, utvecklas för att förebygga nervskador i samband med cellgiftsbehandlingar baserade på oxaliplatin. Ett globalt fas III-program påbörjades i november 2018. Bolagets andra projekt, Aladote® utvecklas för att minska risken för akut leverskada i samband med paracetamolförgiftning. En proof of principle-studie i patienter med paracetamolförgiftning har framgångsrikt genomförts och utgör nu grunden för den fortsatta utvecklingen.

Aktien i PledPharma (STO:PLED) är listad på Nasdaq First North Growth Market. Erik Penser Bank är Certified Adviser (telefonnummer 08-463 83 00, e-post certifiedadviser@penser.se). Bolagets verksamhetsföremål framgår av § 3 i bolagsordningen.

### **Vision**

PledPharmas vision är att vara ett erkänt effektivt och produktivt nordiskt läkemedelsutvecklingsbolag med en stark ambition att skapa värde för patienter, samhälle och aktieägare genom att utveckla en portfölj av unika produkter för behandling såväl av allvarliga sjukdomar som nischsjukdomar med betydande medicinska behov.

### **Affärsidé**

PledPharma ska möta medicinska behov där behandlingar saknas genom att utveckla och kommersialisera läkemedel fram till registrering tillsammans med strategiska partners.

### **Mål**

PledPharmas mål är att skapa värde för patienter, samhälle och aktieägare genom att utveckla nya effektiva behandlingar mot handikappande och livshotande sjukdomstillstånd.

PledPharmas primära affärs mål är att i strategiska partnerskap:

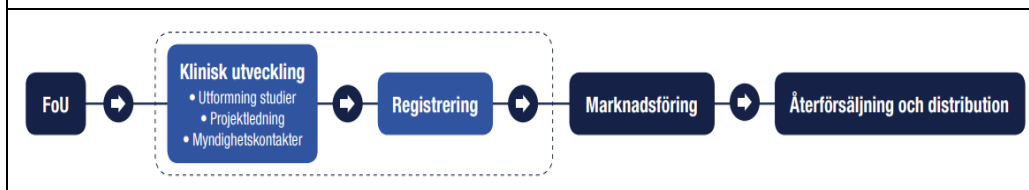
- framgångsrikt utveckla PledOx® fram till marknadsregistrering 2022 för kommersialisering därefter;
- framgångsrikt utveckla Aladote® fram till marknadsregistrering 2024 för kommersialisering därefter; och
- optimera potentialen/värdet av PledOx® och Aladote®.

PledPharmas finansiella mål är att långsiktigt skapa ökat värde för aktieägarna.

### **Affärsmodell och strategi**

PledPharma fokuserar i huvudsak på läkemedelsutveckling i kliniska faser fram till marknadsgodkännande av läkemedelsmyndigheter. Bolagets kommersiella målgrupp är läkemedelsbolag och regionala återförsäljare med utbyggd distribution.

**FIGUR 1: PLEDPHARMAS PLATS I VÄRDEKEDJAN**



Bolaget fokuserar på projekt i klinisk utvecklingsfas. Projekten väljs ut baserat på ett flertal kriterier, där de viktigaste är medicinskt behov, vetenskaplig rational, möjlig utvecklingsplan samt marknadspotential. Att potentiella behandlingar ligger inom områden med låg konkurrens anses vara en fördel. Projekten kan antingen utgå från befintliga PLED-substanser eller nya substanser genom förvärv.

Med ett litet antal projekt i klinisk utveckling kan PledPharma dedicera varje projekt den uppmärksamhet och de resurser som krävs för ett framgångsrikt utvecklingsarbete. Bolaget har ett entreprenöriellt förhållningssätt och driver projekten på ett resurseffektivt sätt med en egen expertorganisation med lång erfarenhet inom läkemedelsutvecklingsarbete. Samarbete sker med olika partners vars resurser utnyttjas för dedikerade projekt, bland annat kontraktsforskningsbolag, kontraktstillverkare och legala rådgivare (patent mm).

Licens- och royaltyintäkter förväntas utgöra de huvudsakliga intäkterna för Bolaget genom strategiska partnerskap. Licensintäkter sker typiskt sett vid inledande av ett samarbete och vid definierade milstolpar och är av engångskaraktär. Royaltyintäkter uppstår då läkemedlet börjat säljas på marknaden. Dessa intäkter är återkommande till sin natur och sker i normalfallet så länge som det finns patentskydd och/eller så länge som försäljningen pågår.

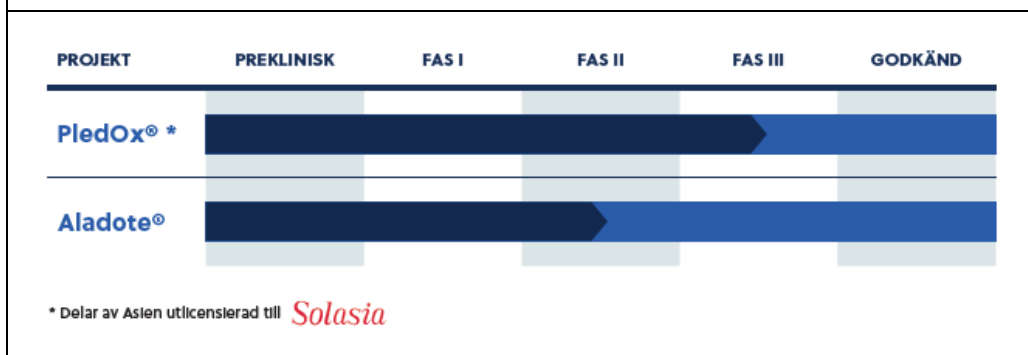
I nuvarande utvecklingssituation avses verksamheten finansieras huvudsakligen via eget kapital och utlicensiering av projekt till kommersiella partners.

Marknadsföring mot presumtiva partners sker främst genom relationsbyggande på olika affärs- och vetenskapliga konferenser. Bolaget deltar på så kallade partnering-konferenser där bolag med läkemedelskandidater får tillfälle att möta presumtiva partners som oftast utgörs av representanter för etablerade läkemedelsbolag med försäljningsorganisation eller återförsäljare med egen distribution och försäljningsorganisation.

### **Sammanfattning av PledPharmas projektportfölj**

PledPharma utvecklar idag läkemedel baserade på PLED-teknologi och har för närvarande två pågående projekt i klinisk utvecklingsfas, PledOx® och Aladote®. Nedan följer en sammanfattning av Bolagets produktportfölj. För mer information om Bolagets läkemedelskandidater se avsnittet "Projektportfölj" nedan.

**FIGUR 2: STATUS I PLEDPHARMAS PÅGÅENDE PROJEKT**



### PledOx®

PledOx® är en läkemedelskandidat med potential att utvecklas för att kunna erbjuda patienter som behandlas för sin cancer skydd mot de nervskador som ofta uppkommer i samband med cellgiftsterapi. Denna typ av biverkningar leder ofta till att den ordinerade cellgiftsdosen måste reduceras eller i värsta fall till att behandlingen måste avbrytas,<sup>3</sup> vilket försämrar möjligheterna till optimal cancerbehandling. Det är dessvärre vanligt att cellgifterna ger bestående nervskador.<sup>4</sup> Patienter kan till exempel få besvär och obehag i händer och fötter, problem med känslan under resten av sitt liv samt svårt med balansen med risk för fallskador.<sup>5</sup> PledOx® är enligt Bolagets bedömning first in class<sup>6</sup> och det finns ett stort medicinskt behov då det idag saknas godkänd förebyggande och botande behandling för nervskador från cellgiftsbehandling. PledPharmas pågående kliniska utvecklingsprogram för PledOx® är inriktat på nervskador som orsakats av det platinumbaserade cellgiftet oxaliplatin (som bland annat ingår i cellgiftskombinationen FOLFOX) som främst används vid behandling av tjock- och ändtarmscancer.

Resultaten från en avslutad fas IIb-prövning (PLIANT) i patienter med metastaserad (spridd) tjock- och ändtarmscancer som behandlades med cellgiftskombinationen FOLFOX har publicerats och indikerar att de individer som erhöll PledOx® hade en lägre risk än placebogruppen att drabbas av perifera

<sup>3</sup> Ewertz M. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives. *Acta Oncol.* 2015; 54(5):587-91

<sup>4</sup> Park SB et al. Long-term neuropathy after oxaliplatin treatment: challenging the dictum of reversibility. *Oncologist.* 2011;16(5):708-16.

<sup>5</sup> Tanay M et al. The experience of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adult cancer patients: A qualitative thematic synthesis. 2016; doi: 10.1111/ecc.

<sup>6</sup> Hershman DL et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(18):1941-67. En sökning på fas 3 eller 4 studier och CIPN på <https://clinicaltrials.gov/> resulterar i åtta kliniska studier, varav majoriteten är kommenterade i Hershman et al. 2014. Bara en av dessa studier gäller förebyggande av CIPN (som är indikationen för PledOx), men den studien gäller fysisk träning. Detta bekräftades också av FDA vid möte i oktober 2015, då de meddelade att det finns fyra läkemedel under utveckling för behandling av redan uppkommen CIPN, men ingen förebyggande behandling.

nervskador.<sup>7</sup> Resultaten visade på en statistisk signifikant reduktion av förekomsten av patientrapporterade kroniska symtom av nervskador (vilket utgjorde en av flera sekundära effektparametrar i studien) upp till sex månader efter avslutad behandling. Reduktionen av förekomsten av läkarrapporterade känselnervskador (primär effektparameter) var inte statistiskt signifikant och därmed uppnåddes inte studiens primära effektparameter, men reduktionen bedöms vara kliniskt relevant. Detta är första gången man i en kontrollerad klinisk prövning lyckats visa att cellgiftsorsakade nervskador på ett kliniskt betydelsefullt sätt kunnat förebyggas utan att effekten av cancerbehandlingen till synes påverkades negativt. Ett globalt fas III-program med tjock- och ändtarmscancerpatienter som får cellgifter påbörjades under fjärde kvartalet 2018.

### **Aladote®**

Aladote® är en, enligt Bolagets bedömning, first in class-läkemedelskandidat med potential att minska akut leverskada i samband med paracetamolförgiftning. Överdoserering av paracetamol är en av de vanligaste orsakerna till läkemedelsförgiftning. När stora mängder paracetamol bryts ner i levern, bildas den skadliga metaboliten NAPQI, som kan orsaka akut leverskada som i sin tur kan medföra behov av levertransplantation och i värsta fall resultera i dödsfall.

Avsiktlig överdosering av paracetamol är en av de vanligaste metoderna vid självmordsförsök i vissa delar av Europa, bland annat i Storbritannien. Flera länders myndigheter har reagerat på den ökande trenden genom att försöka minska användandet och begränsa tillgängligheten av paracetamol. Den befintliga behandlingen vid överdosering (N-acetylcystein, NAC) är som effektivast om den ges inom åtta timmar efter intag av paracetamol. För patienter som anländer till sjukhus senare än så, och för de patienterna med höga överdoseringar, finns behov av ett mer effektivt behandlingsalternativ.

En proof of principle-studie för att minska risken för akut leversvikt i patienter med paracetamolförgiftning har framgångsrikt slutförts vid Royal Infirmary of Edinburgh.<sup>8</sup> Studiens primära syfte – att dokumentera läkemedelskandidatens säkerhet och tolerabilitet – har uppfyllts. Sekundära målsättningar inkluderade explorativa biomarkörer för prediktion av leverskada och biomarkörerna indikerar att den paracetamolinducerade leverskadan kan begränsas i patienter som behandlas med Aladote®. Aladote® är beviljad särsläkemedelsstatus (Orphan Drug Designation, ODD) i USA.

### **Organisation**

PledPharma har en liten men, enligt Bolagets bedömning, för ändamålet effektiv och erfaren organisation med ett kunskapsintensivt nätverk inom läkemedelsutveckling. Bolaget har idag nio anställda och anlitar även konsulter och samarbetspartners i takt med behov av specifik kompetens.

---

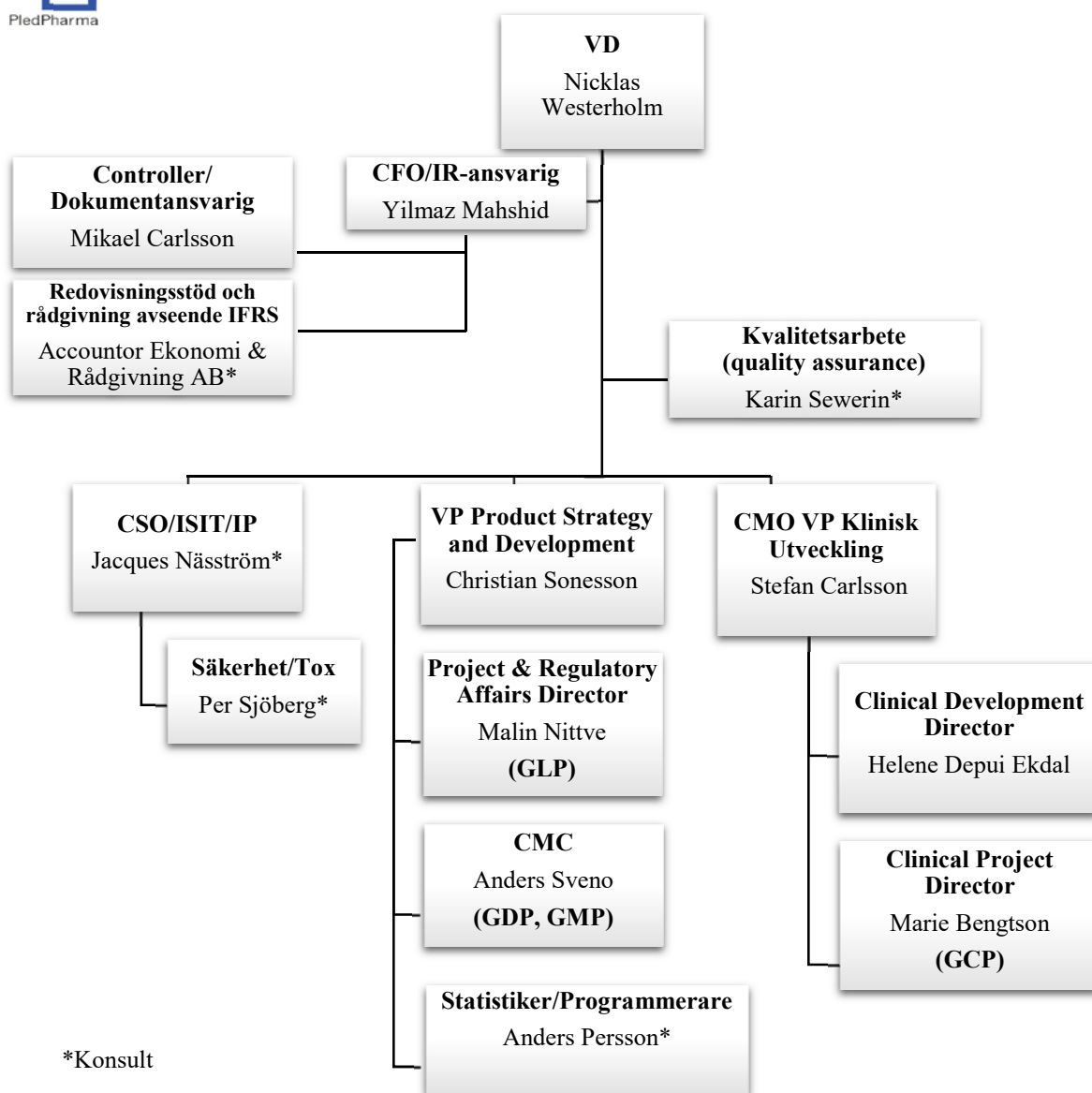
<sup>7</sup> Glimelius B. et al. Persistent prevention of CIPN using calmagofodipir (PledOx): Results from a placebo-controlled randomized phase II study (PLIANT) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 10018)

<sup>8</sup> Dear J., et al. Randomised open label exploratory, safety and tolerability study with calmagofodipir in patients treated with the 12-h regimen of N-acetylcysteine for paracetamol overdose—the PP100–01 for Overdose of Paracetamol (POP) trial: study protocol for a randomised controlled trial. *Dear and The POP Trial Investigators Trials* (2019) 20:27.

Organisationsschemat nedan visar operativa funktioner som täcks av anställda samt konsulter som jobbar nära och regelbundet med PledPharma. Utöver dessa finns även vetenskapliga råd, juridisk expertis och patentombud tätt knutna till Bolaget. All tillverkning av den aktiva läkemedelssubstansen (API), produktion av slutprodukt, prekliniska studier, säkerhetsfarmakologiska studier samt utförandet av kliniska studier och alla övriga steg som erfordras för att ta en produkt fram till och igenom kliniska studier bedrivs på kontraktbasis via partners.



## Organisationsschema, augusti 2019



<b>FIGUR 4: GENOMSNITTLIGT ANTAL ANSTÄLLDA (JAN-DEC)</b>		
<b>2018</b>	<b>2017</b>	<b>2016</b>
8	5	4

### **Strategi för forskning och utveckling**

Verksamheten bedrivs med en egen expertorganisation med hög kompetens inom läkemedelsutvecklingsarbete som arbetar tillsammans med key opinion leaders, vetenskapliga råd, strategiska partners och kontraktorsforskningsorganisationer (CROs), bland annat för att genomföra kliniska prövningar. PledPharma avser att arbeta med partners för marknadsföring, försäljning och distribution av framtida godkända produkter. Bolaget söker patent löpande vid vetenskapliga upptäckter som bedöms vara relevanta och skyddsvärda.

### **Patent och varumärken**

Immateriella rättigheter, och särskilt patent, är mycket viktiga för Bolagets verksamhet. PledPharma har en aktiv patentstrategi för att skydda calmangafodipir och nuvarande och framtida läkemedelskandidater som innehåller calmangafodipir som aktiv läkemedelssubstans. Strategin har utvecklats i nära och långvarigt samarbete med Bolagets externa amerikanska patentombud.

Bolagets strategi innebär att man strävar efter att erhålla ett brett patentskydd genom dels patent som skyddar den specifika aktiva substansen eller läkemedelskandidaten, dels patent med en bredare omfattning avseende koncept och behandlingsmetoder. Bolaget strävar också efter att erhålla ett brett geografiskt patentskydd i de jurisdiktioner som bedöms vara de huvudsakliga marknaderna för Bolagets läkemedelskandidater, vilket inkluderar viktiga marknader som USA, Kina, Japan, Frankrike, Spanien, Italien och Storbritannien. Bolaget arbetar aktivt med att stärka patentskyddet för Bolagets nuvarande och framtida läkemedelskandidater. PledPharma följer vidare noga utvecklingen kring sina immateriella rättigheter inom alla relevanta områden och följer också konkurrerande teknologier och företag.

Bolaget har en patentportfölj som omfattar beviljade patent och pågående patentansökningar inom fem olika patentfamiljer (en patentfamilj är en grupp av patent och patentansökningar i olika länder som har samma ursprung). Bolagets mest väsentliga patentfamilj (patentfamilj 3) är ett substanspatent för calmangafodipir, som är den aktiva läkemedelssubstansen i Bolagets läkemedelskandidater. Bolagets övriga patentfamiljer omfattar olika koncept och behandlingsmetoder som är avsedda att bredda patentskyddet för Bolagets produktkandidater. De första fyra patentfamiljerna är av relevans för PledOx®, medan patentfamiljerna 2, 3 och 5 är av relevans för Aladote®.

Den amerikanska patentmyndigheten har beslutat att inte godkänna Bolagets amerikanska patentansökningar inom patentfamilj 2 och patentfamilj 4. PledPharma har överklagat patentmyndighetens beslut och en prövningsprocess



pågår. Se avsnittet ”Legala frågor och kompletterande information – Immateriella rättigheter” för mer information om prövningen.

PledPharma har varumärkesskydd för PledOx® sedan 2010 och för Aladote® sedan 2015.

Av tabellen nedan framgår en sammanställning av status, geografisk omfattning och utgångstid för patent och varumärken i PledPharmas IP-portfölj.

**FIGUR 5: IP-PORTFÖLJ**

Patent	Utgångstid	Land										
		AU	CA	CN	EU	IL	JP	KR	MX	RU	US	ZA
1. Compounds for use in the treatment of cancer	2028	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2. Pharmaceutical composition and therapeutic methods employing a combination of a manganese complex compound a non-manganese complexed form of the compound	2030	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3. Calmangafodipir, a new chemical entity, and other mixed metal complexes, methods of preparation, composition, and methods of treatments	2032	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
4. Cancer treatment methods	2033	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
5. Methods and formulations for treatment of acute liver failure and other hepatotoxic conditions	2037	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Varumärken</b>												
PledOx®		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Aladote®			✓	✓					✓	✓		

LANDKODER - AU: Australien, CA: Kanada, CN: Kina, EU: Tyskland, Frankrike, Storbritannien, Italien, Spanien, Sverige, IL: Israel, JP: Japan, KR: Sydkorea, MX: Mexico, RU: Ryssland, US: USA, ZA| Sydafrika

✓ Godkänt ○ Publicerad ansökan

## Historik

### 2019

- Tilläggsavtal ingås med den japanska partnern Solasia som innebär dels att Solasias exklusiva licens utvidgas till att omfatta behandling och förebyggande av cellgiftsinducerad neuropati (CIPN) vid behandling av samtliga cellgifter och samtliga cancertyper, dels att PledPharma har rätt till engångsbetalningar samt möjlighet att erhålla ytterligare utvecklingsrelaterade och regulatoriska milstolpsbetalningar om upp till totalt cirka cirka 1,8 miljarder JPY, motsvarande cirka 160 MSEK (baserat på växlingskursen mellan japanska yen och svenska kronor den 23 oktober 2019).
- Patienter inkluderas i det globala fas III-programmet för PledOx® i Europa
- Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA beviljar sär-läkemedelsstatus (Orphan Drug Designation, ODD) för Aladote® i USA
- PledPharma erhåller en milstolpsersättning om 600 MJPY (ca 49 MSEK) från den japanska partnern Solasia i samband med att den första asiatiska patienten har inkluderats i det globala fas III-programmet för PledOx®
- Designen av det globala fas III-programmet för PledOx®, POLAR, presenteras på de vetenskapliga konferenserna

Gastrointestinal Cancers Symposium och American Society of Clinical Oncology (ASCO)

- Resultaten från proof of principle-studien för Aladote® visar att Aladote® är säkert och tolerabelt när det ges tillsammans med NAC vid paracetamolförgiftning och att behandlingen potentiellt kan reducera paracetamolinducerad leverskada. Studieresultaten presenteras på "58th Annual Meeting of the Society of Toxicology" och "The International Liver Congress".
- PledPharma genomför en riktad nyemission av 4 866 665 nya aktier och tillförs ca 91 miljoner kronor före emissionskostnader. Syftet med nyemissionen är att finansiera en accelererad klinisk utveckling av Aladote®, inleda arbetet med en indikationsexpansion av PledOx® inom cellgiftsinducerad perifer neuropati (CIPN) orsakad av taxaner samt förbereda marknadsansökan för PledOx® inom oxaliplatin-inducerad CIPN.

**2018**

- Första patienten i globala fas III-programmet för PledOx® inkluderas i USA
- Studieläkemedel till det globala fas III-programmet för PledOx® levereras
- Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA godkänner PledPharmas ansökan om en produktspecifik dispens för pediatrika studier (kliniska studier med barn) med PledOx®
- PledPharma utser ett vetenskapligt råd för Aladote® och har sitt första möte med fokus på design av nästkommande studie
- Proof of principle-studien för Aladote® färdigrekryteras
- PledPharma meddelar att en fördröjd leverans av studieläkemedel till fas III-programmet för PledOx® försenar starten av fas III-programmet
- Japanska läkemedelsmyndigheten (PMDA) godkänner en expansion av det globala fas III-programmet till att också inkludera japanska patienter
- Positiva resultat kommuniceras från SUNCIST-studien där PledOx® gavs till kaukasiska och japanska friska frivilliga försökspersoner
- Substanspatent för PledOx® och Aladote® (calmangafodipir) godkänns i Europa

**2017**

- Avtal ingås med det japanska läkemedelsföretaget Solasia Pharma K.K. som åtagit sig att betala upp till 9,3 miljarder JPY (ca 828 MSEK baserat på växlingskursen mellan japanska yen och svenska kronor den 23 oktober 2019) för

rätten att utveckla och kommersialisera PledOx® i vissa delar av Asien. PledPharma har dessutom rätt till royaltys på framtida försäljning av produkten

- Det globala kliniska fas III-programmet för PledOx® godkänns av läkemedelsmyndigheterna FDA i USA och EMA i EU
- Proof of principle-studie i fas Ib/IIa med Aladote® i patienter som oavsiktligt eller avsiktligt överdoserat paracetamol inleds
- PledPharma förstärker företagsledningen med ytterligare resurser och kompetens inför den fortsatta kliniska utvecklingen och kommersialiseringen av PledOx® och Aladote® genom rekrytering av ny VD, CFO, medicinsk chef (Chief Medical Officer) och chef för produktstrategi och produktutveckling (VP Product Strategy and Development).

## 2016

- PledPharma genomför en företrädesemission om ca 400 MSEK för att finansiera fortsatt egen utveckling av PledOx®
- Resultat från PLIANT-studien för PledOx® presenteras på ASCO
- Scientific Advice-möte avseende PledOx® hålls med EMA
- Uppföljningsdata i PLIANT-studien indikerar att PledOx® inte påverkar effekten av cancerbehandlingen negativt

## 2015

- End of phase II-möte (avslutningsmöte för studien) avseende PledOx® hålls med FDA
- Fördjupade uppföljningsdata från PLIANT-studien visar att PledOx® reducerar cellgiftsinducerad neuropati med ca 75 procent baserat på patientrapporterad neuropati (sekundär effektparameter). Minskningen var statistiskt signifikant.
- Primärresultat från PLIANT-studien avseende PledOx® presenteras. Resultaten visade en reduktion av förekomsten av läkarrapporterade känselnervskador (primär effektparameter) som dock inte var statistiskt signifikant. Därmed uppnåddes inte studiens primära effektparameter. Reduktionen av förekomsten av läkarrapporterade känselnervskador bedöms dock vara kliniskt relevant.
- Substanspatent för PledOx® och Aladote® (calmangafodipir) godkänns i USA

## 2014

- PledPharma presenterar ett nytt projekt inom överdosering av paracetamol – Aladote®
- PLIANT-studien fullrekryteras

- Data Safety Monitoring Board (en särskild extern, oberoende säkerhetskommitté/expertgrupp), som bedömer om PLIANT-studien måste avbrytas i förtid på grund av biverkningar, meddelar att tredje och sista säkerhetsanalysen passerats utan anmärkning
- 2013**
- Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA godkänner PLIANT-studien
  - De första patienterna behandlas i PLIANT-studien
  - Bolagets patent "Compounds for use in the treatment of cancer" (patentfamilj 1) godkänns i USA
  - Resultat från MANAMI-studien erhålls
  - Rekryteringsperioden blir längre än planerat i del 1 av PLIANT-studien
- 2012**
- PLIANT-studien godkänns av Läkemedelsverket
  - Patentansökan för calmangafodipir lämnas in internationellt
- 2011**
- Calmangafodipir, den aktiva läkemedelssubstansen i Bolagets läkemedelskandidater PledOx® och Aladote®, upptäcks
  - PledPharma knoppas av från moderbolaget Accelerator Nordic AB
  - PledPharma noteras på Nasdaq First North Growth Market
  - Mangafodipir för MRI-användning inte längre kommersiellt tillgänglig, vilket tvingar PledPharma att tillverka egen produkt som försenar och fördyrar slutförandet av MANAMI-studien
- 2010**
- Resultat från MANFOL-studien presenteras
  - Patentansökan på ny komposition av PLED-substanser lämnas in internationellt
- 2009**
- Läkemedelsverket godkänner PledPharmas ansökan om klinisk studie (MANAMI) på patienter med akut hjärtinfarkt
- 2008**
- Bolagets patentansökan "Compounds for use in the treatment of cancer" (patentfamilj 1) lämnas in internationellt
- 2007**
- PledPharma licensierar in patent för användning av PLED-läkemedel
  - Läkemedelsverket godkänner PledPharmas ansökan om klinisk studie (MANFOL) på patienter med tjocktarmscancer

**2006**

- PledPharma AB bildas

**1994**

- De första prekliniska studierna för att undersöka kardiovaskulära effekter av mangafodipir publiceras

## LÄKEMEDELSUTVECKLING OCH REGULATORISK ÖVERSIKT

### De olika faserna vid läkemedelsutveckling

För att få marknadsföra och sälja ett läkemedel måste detta registreras och godkännas hos myndigheter som ställer höga krav på dokumenterad effekt och säkerhet. Processen att nå fram till ett färdigt läkemedel inom klinisk utveckling är noga reglerad och tar ofta tio till tolv år att genomföra. PledPharma har kompetens inom varje steg i läkemedelsutvecklingen från tidig formulering, genom de olika utvecklingsfaserna till marknads godkännande.

#### Preklinisk fas

Den prekliniska fasen föregås av en explorativ fas där olika läkemedelssubstanser studeras och utvecklas i laboratorium. I detta skede kan forskarna utnyttja kemiska, biologiska eller IT-baserade sjukdomsmodeller för att studera hur olika läkemedelssubstanser uppträder och fungerar tillsammans med andra. Denna fas övergår successivt till preklinisk fas där enskilda läkemedelssubstanser väljs ut för närmare studier, både i laboratorium och i djurmodeller. Den prekliniska fasen syftar till att välja ut en läkemedelskandidat för vilken en ansökan inlämnas om att få genomföra kliniska studier på människa.

Innan en läkemedelskandidat får prövas på människa måste en ansökan skickas in till berörda läkemedelsmyndigheter, vilket i Sverige är Läkemedelsverket. I USA benämns klinisk prövningsansökan "Investigational New Drug" (IND) och i EU "Clinical Trial Application" (CTA). Ansökan skickas in i de länder där den kliniska prövningen ska genomföras. Förutom ett godkännande från läkemedelsmyndigheter måste företaget söka och få godkännande från respektive länders lokala eller nationella etiska kommittéer.

IND-/CTA-ansökningarna innehåller dokumentation från den prekliniska fasen och beskriver också hur de kliniska studierna ska genomföras. Företagets ansökan och vetenskapliga dokumentation granskas av oberoende medicinska experter som bedömer om prövningen kan påbörjas, eller om ytterligare dokumentation behövs. Regler för genomförande av kliniska läkemedelsprövningar har tillkommit för att det ska vara säkert för medverkande försökspersoner samt för att generera data som är tillförlitlig och utvärderingsbar (Good Clinical Practice, ICH-GCP). Detta gäller såväl i USA och EU samt i flera länder i övriga världen.

Om ansökan beviljas börjar en lång och komplex process (som ofta tar ca sju år) av kliniska studier, innan företaget kan ansöka hos myndigheterna om att få produkten godkänd för försäljning.

#### Klinisk fas

Studier på människor genomförs vanligtvis på sjukhus eller vårdcentral. Dessa kliniska studier delas generellt in i tre faser – I, II och III, även om skillnaden mellan olika faser ofta är flytande. Det förekommer också att de olika studiefaserna kombineras i form av Fas I/II- eller Fas II/III-studier. Vidare är antalet försökspersoner generellt mindre i kliniska studier avseende sällsynta sjukdomar (så kallade Orphan Drug-indikationer).

För att studierna ska kunna tolkas objektivt anges redan i förväg resultatmått för hur de bör utvärderas. Hur studieprogrammet för ett visst läkemedel ska utformas utvärderas kontinuerligt och myndighetsgodkännande krävs för varje enskild

delstudie. Fas I genomförs normalt på 20 – 100 friska frivilliga individer. Huvudsyftet är att identifiera säkra doser och upptäcka eventuella biverkningar. Här studeras också hur läkemedlet fungerar i kroppen. Fas I-studier kan ta ett halvt till ett år att färdigställa. Först i fas II ges kandidatläkemedlet till sjuka individer och i detta läge blir också testgruppen större, vanligtvis 100 – 500 personer. Fas II-studier är vanligen placebokontrollerade. Här är målet att visa så kallat *proof of principle* – det vill säga att läkemedlet uppvisar medicinsk effekt. Här fortsätter man även att studera biverkningar och lämpliga dosnivåer. Denna fas kan ta några år att färdigställa. I fas III ges kandidatläkemedlet till större grupper om ca 500 – 5 000 patienter. Studierna ger nu ett statistiskt underlag. I detta skede är studierna vanligen placebo-kontrollerade, patienterna som får läkemedlet väljs ut slumpmässigt och varken läkare eller patient vet vem som får vad. Patienterna övervakas regelbundet för att bekräfta att läkemedlet har avsedd effekt och för att studera biverkningar. Fas III kan ta ca ett till fyra år att genomföra beroende på storleken på studien och sjukdomsindikation.

Parallellt med kliniska studier genomförs även studier över toxicitet, långa säkerhetsutvärderingar, dosformer, planer för fullskalig produktion, förpackningsdesign och förberedelser för att ansöka om godkännande. Ett kliniskt studieprogram kan när som helst avbrytas till följd av oönskade biverkningar eller utebliven effekt. Endast en mindre del av de läkemedelskandidater för vilka kliniska studier startar når fram till registreringsfas.

### **Registreringsfas**

Efter ett framgångsrikt kliniskt utvecklingsprogram sammanställs resultaten i en ansökan som inlämnas till läkemedelsmyndigheterna i respektive land. I Europa kan den europeiska läkemedelsmyndigheten European Medicines Agency (EMA) utfärda en rekommendation om godkännande som underlättar registreringsprocessen i respektive land.

Den normala granskningstiden för en ansökan tar i genomsnitt ett år. Granskningen kan medföra att läkemedlet blir godkänt, får avslag eller att myndigheterna kräver att ytterligare studier ska genomföras. Ett godkännande kan även medföra att myndigheterna godkänner en mer begränsad indikation än den som ursprungligen var tänkt. När myndighetsgodkännande finns på plats kan läkemedlet marknadsföras och säljas.

För produkter där det medicinska behovet är stort, och där data som genererats under utvecklingsfaserna är mycket övertygande, så har U.S. Food and Drug Administration (FDA) flera möjligheter till en accelererad granskningsprocedur. Dessa procedurer inkluderar fast track status (snabbspår, ges för att påskynda utvecklingen och utvärderingen av vissa preparat för att behandla allvarliga sjukdomar eller ta fram läkemedel mot sjukdomar som saknar behandlingsalternativ), accelererat godkännande, breakthrough therapy designation (ger vissa fördelar såsom en snabbare handläggningstid hos myndigheten) samt prioriterad granskning. Säriläkemedel (orphan drugs) och läkemedel där det inte finns några behandlingsalternativ brukar ofta kvalificera sig för någon av dessa procedurer.

## **Särläkemedel (Orphan Drugs)**

På flera viktiga marknader, såsom i EU/EES och USA, finns en särskild reglering avseende läkemedel som är avsedda för sällsynta och livshotande eller allvarligt funktionshindrande sjukdomstillstånd där tillfredsställande behandling saknas, så kallade särläkemedel eller Orphan Drugs. Särläkemedelsstatus är avsett att uppmuntra utvecklingen av läkemedel för sällsynta sjukdomar och små patientgrupper, bland annat genom att ge skattelättnader relaterade till utvecklingskostnader, och marknadsexklusivitet under en viss tid efter det att en kandidat har godkänts, exempelvis upp till sju års marknadsexklusivitet i USA. Särläkemedelsstatus kan således vara mycket fördelaktigt för utveckling och lansering av en ny läkemedelsprodukt.

Ett läkemedel kan erhålla särläkemedelsstatus efter ansökan hos berörd myndighet. Särläkemedelsstatusen kan dock återkallas om de villkor som krävs för att bevilja denna status inte längre anses vara uppfyllda.

Bolagets läkemedelskandidat Aladote® har erhållit särläkemedelsstatus i USA. Bolaget bedömer att Aladote® inte kommer att beviljas särläkemedelsstatus i Europa på grund av för stor incidens inom patientpopulationen med överdosering av paracetamol.



## PROJEKTPORTFÖLJ

PledPharma utvecklar läkemedel baserade på PLED-teknologi och har för närvarande två pågående projekt i klinisk utvecklingsfas, PledOx® och Aladote®.

### Vetenskaplig bakgrund

Såväl PledOx® som Aladote® är baserade på PLED-substanser (Pyridoxyl EtylDiamin) som efterliknar det kroppsegna skyddet mot fria syreradikaler, enzymet mangansuperoxiddismutas (MnSOD). Fria syreradikaler bildas genom kemiska reaktioner i kroppens celler och kan vid för höga nivåer skada mitokondriernas funktion och leda till cellskada. Kunskap om kroppens skyddssystem i cellerna har gett nya ledtrådar för att behandla och förebygga cellskador som orsakats av syrebaserade fria radikaler. År 1969 upptäcktes det kroppsegna enzymet superoxidismutas (SOD), som bryter ned skadliga superoxidradikaler,  $O_2^-$ .

Enzymet mangansuperoxiddismutas (MnSOD) finns i alla cellers kraftverk – mitokondrierna – och skyddar cellen mot skadliga superoxidradikaler,  $O_2^-$ . Upp till två procent av allt syre som mitokondrierna konsumerar omvandlas till superoxidradikaler som en biprodukt vid cellernas energiproduktion. Dessa superoxidradikaler och järn ingår i sin tur i bildandet av den reaktiva syreradikalen  $\bullet OH$ , hydroxylradikalen, som bland annat kan skada cellens arvs massa (DNA) och därmed cellens förmåga att reproducera sig. Effektivt omhändertagande av superoxidradikaler är nödvändigt för att förhindra bildandet av de skadligare hydroxylradikalerna och peroxynitrit. MnSOD är ett av kroppens snabbaste enzymer och bryter effektivt ned superoxidradikaler. Under mitokondriell dysfunktion överskrider bildandet av superoxidradikaler ofta cellernas egen förmåga att oskadliggöra dem.

Såväl PledOx® som Aladote® innehåller den aktiva läkemedelssubstansen calmangafodipir som är en löslig liten enzymliknande molekyll som relativt enkelt tas upp i en cell (LowMEM, Low Molecular Enzyme Mimetics). Genom att efterlikna det kroppsegna enzymet mangansuperoxiddismutas (MnSOD) förstärker calmangafodipir cellernas egna skydd mot fria syreradikaler vilka annars kan skada mitokondriernas funktion och leda till cellskada.

Calmangafodipir är en vidareutveckling av kontrastmedlet mangafodipir. Manganet i mangafodipir efterliknar kroppens eget enzym, MnSOD, vilket har en skyddande effekt mot vävnadsskador orsakade av mitokondriell dysfunktion. Halten av manganjoner har reducerats i calmangafodipir i jämförelse med föregångaren mangafodipir för att minska risken för ackumulering i hjärnan vid långtidsexponering. Calmangafodipir har i experimentella studier visat sig minska de skadliga biokemiska processerna som leder till mitokondriell dysfunktion, en biokemisk process där reaktiva syreföreningar ökar benägenhet att bilda nya kemiska föreningar som skadar celler och organ.

PLED-substanser som mangafodipir och calmangafodipir har i möss visat sig skydda mot allvarliga biverkningar av flera för cancerbehandling vanliga cellgifter som doxorubicin, oxaliplatin, 5-fluoruracil och paklitaxel. Substanserna har i möss visat sig skydda mot minskningen av vita blodkroppar och biverkan i form av nervskadan neuropati orsakad av oxaliplatin. Dessa cellskyddande effekter

uppnås utan till synes att PLED-substanserna har negativ påverkan på anticancereffekten. Tvärtom har det prekliniskt visat sig att PLED-substanserna förstärker anticancer-effekten av cellgifter. PLED-substanser har i möss även visat sig skydda mot akut leversvikt orsakad av paracetamol (Acute Liver Failure, ALF).

### **PledOx® – utvecklas för att förebygga kemoterapiinducerade nervskador**

PledOx® utvecklas för att kunna erbjuda patienter som genomgår cancerbehandling med oxaliplatiner skydd mot de nervskador som ofta uppkommer i samband med cellgiftsterapi. Denna typ av biverkningar kan leda till att den ordinerade cellgiftsdosen måste reduceras eller i värsta fall till att behandlingen måste avbrytas,<sup>9</sup> vilket försämrar möjligheterna till optimal cancerbehandling. Det är dessvärre vanligt att cellgifterna ger bestående nervskador som bland annat kan ta sig uttryck i stickningar och känselbortfall i händer och fötter. Behandlingen kan också ge balanssvårigheter med åtföljande risk för fallskador.<sup>10</sup> PledOx® är enligt Bolagets bedömning first in class och det finns ett stort medicinskt behov då det idag saknas såväl förebyggande som botande behandling för nervskador från cellgiftsbehandling. Ett globalt fas III-program med tjock- och ändtarmscancerpatienter som får cellgifter påbörjades under fjärde kvartalet 2018.

### **SAMMANFATTNING AV PLEDOX®**

- PledPharmas läkemedelskandidat, PledOx® (calmangafodipir), är en vidareutveckling av kontrastmedlet mangafodipir som fram till och med 2012 har använts på fler än 240 000 patienter vid MRI (magnetkameraundersökning).
- Manganet i mangafodipir efterliknar kroppens eget enzym, MnSOD (mangansuperoxiddismutas) vilket har en skyddande effekt mot vävnadsskador orsakade av mitokondriell dysfunktion.
- Halten av manganjoner har reducerats i calmangafodipir i jämförelse med föregångaren mangafodipir för att minska risken för ackumulering i hjärnan vid långtidsexponering. Calmangafodipir har patenterats och planeras att registreras som ett nytt läkemedel (NCE – New Chemical Entity/NAS – New Active Substance).
- PledOx® adresserar en etablerad cellgiftsbehandling (oxaliplatinbaserad) där det uppstår störning i cellernas mitokondrier, kroppens kraftverk med en viktig roll i ämnesomsättningen. Cellernas egna skydd (MnSOD) räcker inte till mot de reaktiva syre- och kväveföreningar som bildas på grund av cellgiftsbehandlingen, vilket leder till nervskador. Genom att efterlikna det kroppsegna enzymet

---

<sup>9</sup> Ewertz M. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives. *Acta Oncol.* 2015; 54(5):587-91.

<sup>10</sup> Tanay M et al. The experience of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adult cancer patients: A qualitative thematic synthesis. 2016; doi: 10.1111/ecc.

MnSOD förstärker PledOx® cellernas egna skydd och har därför förmågan att förebygga biverkningarna i form av nervskador.

- Vid behandling av cancer med cellgiftsbehandlingar baserade på oxaliplatin kan olika biverkningar tillstå på grund av cellgiftet. En av de vanligaste biverkningarna är att sensoriska nerver påverkas i framför allt händer och fötter (CIPN – Cellgiftsinducerad perifer neuropati). Patienten kan uppleva stickningar och/eller domningar i händer och fötter. Omfattningen är stor, 40 – 60 procent av de cellgiftsbehandlade får denna typ av nervskada under och upp till tre månader efter behandlingen. Sju år efter behandling har 20 – 30 procent fortfarande symtom såsom känselbortfall i händer och fötter. Utöver smärtor påverkas finmotoriken och känseln i händerna och risken för fallskador ökar. PledOx® har i kliniska prövningar visat sig effektivt kunna minska nervskador. Biverkningarna är få eller inga.
- PledOx® globala kliniska fas III-program är godkänt av läkemedelsmyndigheterna FDA i USA, EMA i EU samt PMDA i Japan. Patienter är inkluderade i Europa, USA och Asien.
- Idag saknas godkända förebyggande och behandlande läkemedel mot cellgiftsinducerad perifer neuropati.

### *Behandling av cancer <sup>11</sup>*

Cellgiftsterapi (även kallat cytostatika eller kemoterapi) innebär att patienten behandlas med läkemedel som slår mot alla celler i kroppen som delar sig snabbt, inklusive tumörceller. Vid behandling med cellgifter går tumörceller in i programmerad celdöd, vilket bromsar tumörens tillväxt. Cellgifter används vid många tumörsjukdomar, bland annat som behandling före och efter kirurgi för att döda de cancerceller som inte kan avlägsnas kirurgiskt. Många av dagens cellgifter påverkar även normala celler, vilket leder till biverkningar och begränsar de doser som kan ges till patienten. Vanliga biverkningar är nervskador, påverkan på benmärgen som förändrar blodbilden negativt, illamående, utmattning och hårfall.

### *Behandling av tjock- och ändtarmscancer <sup>12</sup>*

Patienter med tjock- och ändtarmscancer klassificeras i fyra olika stadier utifrån tumörens lokalisering och i vilken utsträckning den spritt sig (metastaserat) till andra delar av kroppen. Kirurgi är förstahandsbehandling vid stadium 1 och 2. Cellgiftsbehandling används från stadium 2, i syfte att minska risken för återfall, och vid stadium 3 och 4 för att behandla lokalt spridd eller metastaserande sjukdom. Möjligheten att överleva sjukdomen är god i tidiga stadier, men låg i stadium 4. Det är därför viktigt att upptäcka cancer tidigt. För högriskpatienter i stadium 2 samt patienter i stadium 3 är förstahandsalternativet kirurgi följt av cellgiftsterapi med FOLFOX (en kombination av folinat, 5-FU och oxaliplatin) eller CAPOX (en kombination av capecitabin och oxaliplatin). För patienter med

---

<sup>11</sup> <https://www.cancerfonden.se/om-cancer>

<sup>12</sup> <https://www.cancerfonden.se/om-cancer>

metastaserad (spridd) cancer i stadium 4 är cellgiftsterapi förstahandsalternativet tillsammans med bevacizumab. Med FOLFOX/CAPOX som bas har nya kombinationer satts samman, vilka visat sig kunna förlänga överlevnaden. Två av de mest använda cellgiftsterapierna är FOLFOX6 och CAPOX med eller utan antikroppen Avastin®.

Stadium	Karakteristika
1	Tumören är begränsad till tarmväggen
2	Tumören har växt igenom tarmväggen
3	Spridning till lymfkörtlar i närheten av tumören
4	Tumören har vuxit över till organen intill tarmen eller spridit sig och bildat metastaser i andra delar av kroppen

### *Biverkningar*

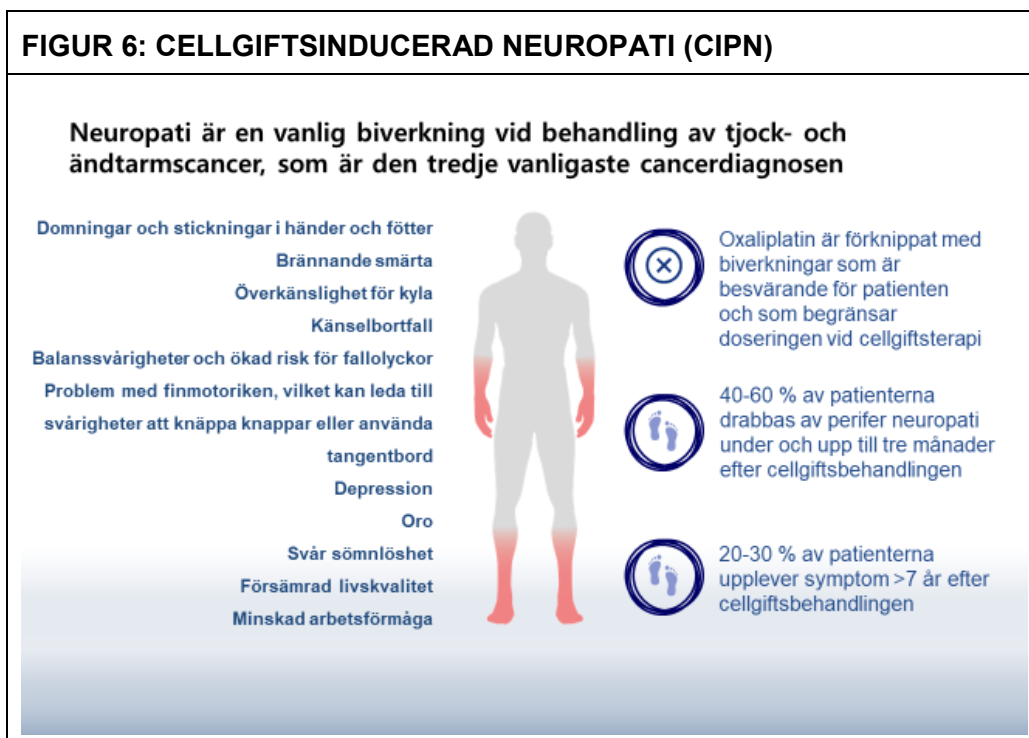
Nackdelen med FOLFOX-behandling är att den är förknippad med biverkningar såsom neuropatier (känselförstörningar) och då framförallt CIPN (cellgiftsinducerad perifer neuropati), minskning av antalet trombocyter (blodplättar) och vita blodkroppar (neutrofila granulocyter). Studier visar att upp till hälften av de patienter som behandlas med FOLFOX får svåra biverkningar. Dessa kvarstår ofta efter avslutad behandling och kan i vissa fall leda till livslånga handikappande besvär. Dessutom leder biverkningarna många gånger till att cellgiftsbehandlingen måste förskjutas, avbrytas i förtid eller att dosen måste reduceras. Detta kan leda till en försämrad effekt av behandlingen.

### *Vad är cellgiftsinducerad perifer neuropati?*

Perifer neuropati är symtom orsakade av skador på nerver längst ut i armar och ben. Dessa nerver kallas perifera nerver. De skickar förnimmelser (känselförelser) till hjärnan och kontrollerar förflyttning av våra armar och ben.

Vissa cellgifter, t.ex. oxaliplatin och andra läkemedel som används för att behandla cancer, kan skada perifera nerver. Detta kallas cellgiftsinducerad perifer neuropati (CIPN) och kan vara en invalidiserande biverkan av cancerbehandlingen. Nästan alla patienter drabbas. Hos många är den övergående, men upp till drygt 20 – 30 procent av patienterna får bestående problem såsom känselbortfall och smärta i händer och fötter vilket leder till att risken för fallskador är hög. Patienterna kan även få svårigheter med finmotorik, vilket till exempel gör det svårt att knäppa knappar och skriva på en dator, samt bli överkänsliga mot kyla.

**FIGUR 6: CELLGIFTSINDUCERAD NEUROPATI (CIPN)**



Symtom på nervskador tenderar att börja längst bort från huvudet för att sedan flytta sig inåt över tiden. I de flesta fall kommer patienter att märka symtom på cellgiftsinducerad perifer neuropati (CIPN) i fötterna och i händerna. Besvären kan börja i tårna, för att sedan sprida sig till anklarna och benen. På samma sätt kan symtomen flytta sig upp från fingrarna till händer och armar.<sup>13</sup> Patienter drabbas oftast på båda sidor av kroppen på samma sätt. Patienten kan drabbas av CIPN när som helst efter att cellgiftsbehandlingen påbörjas och symtomen förvärras ofta under behandlingen.

Neuropati är den vanligaste anledningen till att behandlingar med oxaliplatin måste avbrytas i förtid och en så stor andel av patienterna som 40 procent kan få dosbegränsande neuropatier (stadium 2 eller högre) under själva cellgiftsbehandlingen.<sup>14</sup> Andelen patienter som uppvisar neuropati ökar till upp till 60 procent eller mer efter avslutad behandling.<sup>15</sup> Sju år efter behandling har 20 – 30 procent fortfarande symtom såsom känselfall i händer och fötter. De nervskaderelaterade biverkningarna gör att cancerbehandlingen i flera fall måste minskas i antal doser eller avbrytas, vilket försämrar möjligheterna till optimal behandling.

Det finns idag inga godkända läkemedel för att förebygga och behandla cellgiftsinducerad neuropati. Befintliga behandlingsalternativ är enbart symtomlindrande och har en generell ångestdämpande och/eller smärtlindrande verkan. Bland dessa läkemedel återfinns duloxetine, gabapentin, pregabalin

<sup>13</sup> Park SB et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. CA Cancer J Clin. 2013;63(6):419-37.

<sup>14</sup> Loprinzi et al 2013 JCI

<sup>15</sup> Ventzel et al. 2015 Pain

samt tricykliska antidepressiva läkemedel. Bolagets läkemedelskandidat PledOx<sup>®</sup> är avsedd att förebygga cellgiftsinducerad neuropati.

### *Symtom på CIPN*

Vilka symtom eller tecken som uppkommer av cellgiftsinducerad perifer neuropati (CIPN) beror främst på vilka nerver som är inblandade. De vanligaste symtomen är följande.

- Känselbortfall – domningar i händer och fötter
- Problem med balansen
- Smärta (kontinuerlig eller i intervaller)
- Brännande känsla
- Stickningar ("myrkrypningar") eller elektrisk/chockliknande smärta
- Problem med finmotoriken, t.ex. att knäppa en skjorta, skriva, plocka upp eller hålla saker
- Överkänslighet för kyla eller värme
- Överkänslighet för beröring eller tryck
- Muskelsvaghet

### *Cellgifter som vanligen ger biverkningar i form av CIPN <sup>16</sup>*

- Platinabaserade läkemedel – framförallt oxaliplatin, men även cisplatin och karboplatin
- Taxaner – främst paklitaxel, men i viss mån även docetaxel och cabazitaxel
- Bortezomib och carfilzomib

### *Cellgifter som i viss utsträckning ger biverkningar i form av CIPN <sup>17</sup>*

- Epotiloner, såsom ixabepilon
- Växtalkaloider, såsom vinblastin, vinkristin, vinorelbin och etoposid (VP-16)
- Talidomid , lenalidomid , pomalidomid och eribulin

---

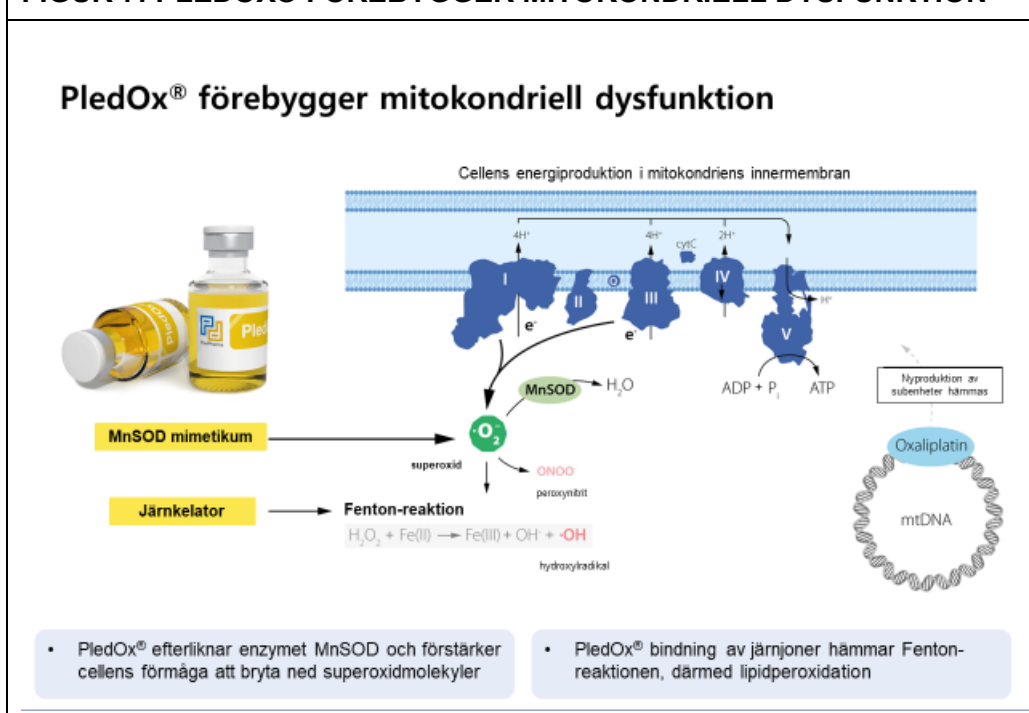
<sup>16</sup> <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/peripheral-neuropathy>

<sup>17</sup> <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/peripheral-neuropathy>

## Verkningsmekanism och behandlingsstrategi för PledOx®

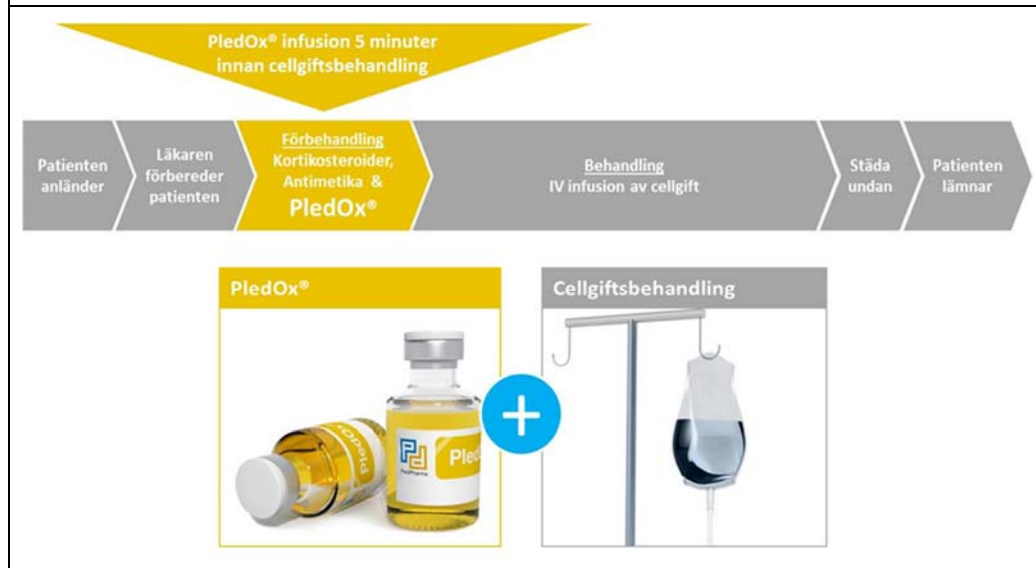
Vid vissa cellgiftsbehandlingar uppstår en störning i cellernas mitokondrier. Cellernas egna skydd (MnSOD) räcker inte till mot de reaktiva syre- och kväveföreningar som bildas på grund av cellgiftsbehandlingen, vilket leder till nervskador. Den aktiva läkemedelssubstansen i PledOx®, calmangafodipir, efterliknar efterlikna det kroppsegna enzymet mangansuperoxiddismutas (MnSOD), förstärker PledOx® cellernas egna skydd och har därför potential att förebygga biverkningarna i form av nervskador. PledOx® har i fas IIb-studien PLIANT visat potential att minska skadeverkningarna på nerverna i händer och fötter som orsakas av den mitokondriella dysfunktion som uppstår till följd av cellgiftsbehandlingen.

**FIGUR 7: PLEDOX® FÖREBYGGER MITOKONDRIELL DYSFUNKTION**



PledOx® har potential att bli standardbehandling för att förebygga nervskador som orsakas av cellgifter och ges som en förbehandling i samband med cellgiftsterapi. Patienten ges PledOx® via dropp strax innan cellgiftsbehandlingen påbörjas. Den utgör ingen extra belastning för patienten då det sker i samband med den sedan länge etablerade förebyggande premedicineringen som verkar antiinflammatoriskt (kortikosteroider) och motverkar illamående (antiemetika).

**FIGUR 8: PLEDOX® HAR POTENTIAL ATT BLI STANDARDBEHANDLING FÖR ATT FÖREBYGGA NERVSKADOR AV CELLGIFTSBEHANDLING**



### *Kliniska resultat*

Resultaten från en avslutad fas IIb-prövning (PLIANT) i patienter med metastaserad (spridd) tjock- och ändtarmscancer som behandlades med cellgiftskombinationen FOLFOX indikerar att de individer som erhöll PledOx® hade en lägre risk än placebogrupperna att drabbas av perifera nervskador. Resultaten visade en reduktion av förekomsten av läkarrapporterad neuropati (primär effektparameter) jämfört med placebo som dock inte var statistiskt signifikant. Därmed uppnåddes inte studiens primära effektparameter. Reduktionen av förekomsten av läkarrapporterade känselnervskador bedöms dock vara kliniskt relevant. Uppföljningsdata avseende patientrapporterad förekomst av neuropati jämfört med placebo visade en statistiskt signifikant och kliniskt relevant minskning.

Detta är första gången man i en kontrollerad klinisk prövning lyckats förebygga patientrapporterade cellgiftsorsakade nervskador på ett kliniskt betydelsefullt sätt och anses värdefullt för möjligheten att lyckas i det pågående globala Fas III-programmet (POLAR) där patientrapporterade symtom efter avslutad behandling kommer att utgöra primär effektparameter.

### PLIANT-studiens upplägg

PLIANT var en randomiserad dubbelblindad placebokontrollerad fas IIb-studie med tre parallella grupper, där patienter med avancerad tjock- och ändtarmscancer erhöll cellgiftsterapi (FOLFOX6) i upp till åtta behandlingscykler och antingen PledOx® i dosen 2 µmol/kg, 5 µmol/kg eller placebo. Ett fåtal patienter erhöll PledOx® i dosen 10 µmol/kg. Studien genomfördes vid ett trettiotal centra i Europa och USA och inkluderade totalt 173 patienter. Syftet med studien var att undersöka om förbehandling med PledOx® minskar frekvensen och svårighetsgraden av biverkningar relaterade till FOLFOX-behandling. Den primära effektparametern var förekomsten av läkarrapporterad neuropati



(känslstörningar), vilket utvärderades varannan vecka under de första 16 veckorna. Sekundära effektparametrar var bland annat patientrapporterad neuropati, förändringar i antalet neutrofila granulocyter (en typ av vita blodkroppar) och trombocyter (blodplättar). Dessutom monitorerades patienterna för att säkerställa att PledOx®-behandlingen inte försämrade effekten av cellgiftsterapin. Studien innefattade även ett antal uppföljningstillfällen för att mäta förekomsten av neuropati, progressionsfri överlevnad och total överlevnad.

#### PledOx® reducerar cellgiftsorsakade nervskador på ett kliniskt betydelsefullt sätt

I fas IIb-prövningen PLIANT behandlades patienter med PledOx® i syfte att minska risken för nervskador i samband med cellgiftsbehandling av metastaserad (spridd) tjock- och ändtarmscancer med oxaliplatin. Studieresultaten på patientrapporterad förekomst av moderat och allvarlig neuropati jämfört med placebo visar en statistiskt signifikant och kliniskt relevant minskning. Ingen till synes negativ påverkan på cancerteffekten av cellgiftsterapin observerades.

Resultaten från fas IIb-prövningen (PLIANT) i patienter med metastaserad (spridd) tjock- och ändtarmscancer som behandlades med cellgiftskombinationen FOLFOX indikerar att de individer som erhöll PledOx® hade en lägre risk än placebogruppen att drabbas av perifera nervskador. PledOx® hade 38% effekt (oddskvot=0,62; p=0,16) med avseende på läkarrapporterade känselnervskador (primär effektparameter) jämfört med placebogruppen. Detta var inte statistiskt signifikant och därmed uppnåddes inte studiens primära effektparameter, men en skillnad i denna storleksordning bedöms vara kliniskt relevant. Vid uppföljning efter avslutad cellgiftsbehandling hade PledOx® 77 procent effekt (oddskvot=0,23; explorativ analys: p=0,014) med avseende på patientrapporterad förekomst av moderat och allvarlig neuropati jämfört med placebo (vilket utgjorde en av de sekundära effektparametrarna i studien). Detta anses värdefullt för möjligheten att lyckas i de kommande POLAR-studierna där patientrapporterade symtom efter avslutad behandling kommer utgöra primär effektparameter.

Vid uppföljning efter avslutad cellgiftsbehandling var den patientrapporterade förekomsten och intensiteten av neuropati statistiskt signifikant lägre.

Läkemedelsmyndigheterna i USA, Japan och Europa kräver att man i framtida registreringsstudier använder patientrapporterade symtom som underlag för bedömningen av behandlingens effekt, eftersom den mätmetoden bedöms mer tillförlitlig än att överlåta till den behandlande läkaren att skatta patientens besvär.

**FIGUR 9: RAPPORTERADE SYMTOM FRÅN NERVSKADA (LEONARD SKALAN) – PLIANTSTUDIEN**

**Sammanfattning av utfall av effektparametrar avseende neuropati i Fas IIb-studien PLIANT**

PLIANT-studien: 173 patienter med metastaserad tjock- och ändtarmscancer behandlades med PledOx® eller placebo tillsammans med cellgiftskombinationen FOLFOX (oxaliplatin)

Typ av CIPN-förekomst	Dosering jämfört med placebo (del av studie*)	2 µmol/kg (2a+2b)	5 µmol/kg (2b)	2+5+10 µmol/kg (2a+2b)
Läkarrapporterad förekomst (primär effektparameter)	OSSS oddskvot under behandlingscykel 1 till 8§ (nominellt p-värde)	0,78 (p=0,31)	0,68 (p=0,25)	0,62 (p=0,16)
Patientrapporterad förekomst	Leonard PRO, oddskvot vid FU2* (explorativ analys; nominellt p-värde)	0,38 (p=0,15)	0,12 (p=0,018)	0,23 (p=0,014)

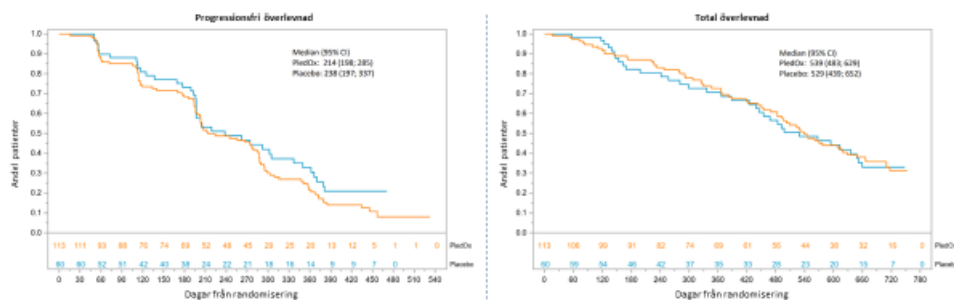
\* I den inledande delen av studien, 2a, randomiserades patienter till tre grupper: placebo, 2 µmol/kg eller 10 µmol/kg. Efter att den högre dosen ändrats från 10 µmol/kg till 5 µmol/kg randomiserades majoriteten av patienterna till placebo, 2 µmol/kg eller 5 µmol/kg i den andra delen av studien, 2b.

§ Prövaren rapporterade neuropati av nivå 2 eller högre jämfört med placebo.

\* Andel patienter som skattade nivå 3 eller högre på antingen domningar, stickningar eller brännande smärta/obehag med kalla händer eller fötter vid det andra uppföljningsbesöket, FU2, (sex månader efter sista dosering), vilket är cirka tio månader efter första dosering för majoriteten av de patienter som rapporterade FU2.

**FIGUR 10: PROGRESSIONSFRI ÖVERLEVAD OCH TOTAL ÖVERLEVAD – PLIANT-STUDIEN**

**Progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) från fas IIb-studien (PLIANT)**



**Kommentar**

- Ingen negativ påverkan av PledOx® på cellgiftsbehandlings antitumöreffekt (PFS)

**Kommentar**

- Ingen negativ påverkan av PledOx® på cellgiftsbehandlings antitumöreffekt (OS)

Uppföljningsdata från PLIANT-studien visade att den progressionsfria överlevnaden (PFS) och totala överlevnaden (OS) 48 veckor efter avslutad

behandling inte till synes skiljer sig mellan de patienter som erhöll PledOx® och placebogrupperna (se bild ovan). Dessa resultat är i linje med tidigare rapporterade tumörmätningar under cellgiftsbehandlingen, där PledOx® inte förefaller uppvisa någon negativ inverkan på cellgiftsbehandlingens anticancereffekt. Bilden nedan visar progressionsfri överlevnad och den totala överlevnaden i PLIANT-studien.

Det konstaterades dessutom att behandling med PledOx® inte i sig resulterade i några allvarliga biverkningar.

Studieresultat har presenterats vid de vetenskapliga kongresserna ASCO (American Society of Clinical Oncology)<sup>18</sup> och MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer)<sup>19</sup> samt publicerats i den vetenskapliga tidskriften *Acta Oncologica*<sup>20</sup>.

#### *Globalt fas III-program (POLAR)*

PledOx® globala kliniska fas III-program POLAR har godkänts av läkemedelsmyndigheterna FDA i USA, EMA i EU samt PMDA i Japan. Patienter har sedan november 2018 inkluderats i Europa, USA och Asien.

För att möjliggöra en expansion av POLAR-studierna till att inkludera asiatiska patienter initierades i december 2017 fas I-studien SUNCIST för att utvärdera säkerhet, tolerabilitet och farmakokinetik av PledOx® i 24 japanska och 24 kaukasiska friska frivilliga försökspersoner som randomiseras till att behandlas med singeldos PledOx® (2-, 5- eller 10 µmol/kg) eller placebo.

Efter genomförande av SUNCIST-studien kommunicerades positiva resultat i februari 2018. Resultaten visade att PledOx® hade en gynnsam säkerhetsprofil och god tolerabilitet i japanska friska frivilliga försökspersoner. Resultaten möjliggjorde en expansion av fas III-programmet till att även omfatta asiatiska patienter.

Det globala fas III-programmet för PledOx® består av två dubbelblinda, randomiserade, placebo-kontrollerade studier, POLAR-M och POLAR-A, som inkluderar totalt 700 patienter.

POLAR-M inkluderar 420 patienter med metastaserande tjock- och ändtarmscancer (stadium 4), då tumören har spridit sig till andra organ (exempelvis lever och lungor) och som skall behandlas i första linjens behandling med cellgifter. I studien jämförs PledOx® i doserna 2 µmol/kg respektive 5 µmol/kg med placebo. Bolaget bedömer att patientrekryteringen i POLAR-M kommer att slutföras under andra kvartalet 2020.

Den primära effektparametern är patientens upplevelse av sina symtom på perifera nervskador. Det sker nio månader efter första behandlingen då

---

<sup>18</sup> Glimelius B. et al. Persistent prevention of CIPN using calmagafodipir (PledOx): Results from a placebo-controlled randomized phase II study (PLIANT) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 10018)

<sup>19</sup> Glimelius B et al. Prevention of neuropathy using calmagafodipir (PledOx®): Results from a phase I study and a placebo-controlled randomized study (PLIANT) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Supportive Care Cancer* 2015; 23 (Suppl 1): S384-5.

<sup>20</sup> "Persistent prevention of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy using calmagafodipir (PledOx®): a placebo-controlled randomised phase II study (PLIANT)", *Acta Oncologica*, <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0284186X.2017.1398836>

patienterna får göra en skattning enligt FACT/GOG-NTx-mätsskalan som är en upplevelsebaserad och validerad patientrapporterad metod.

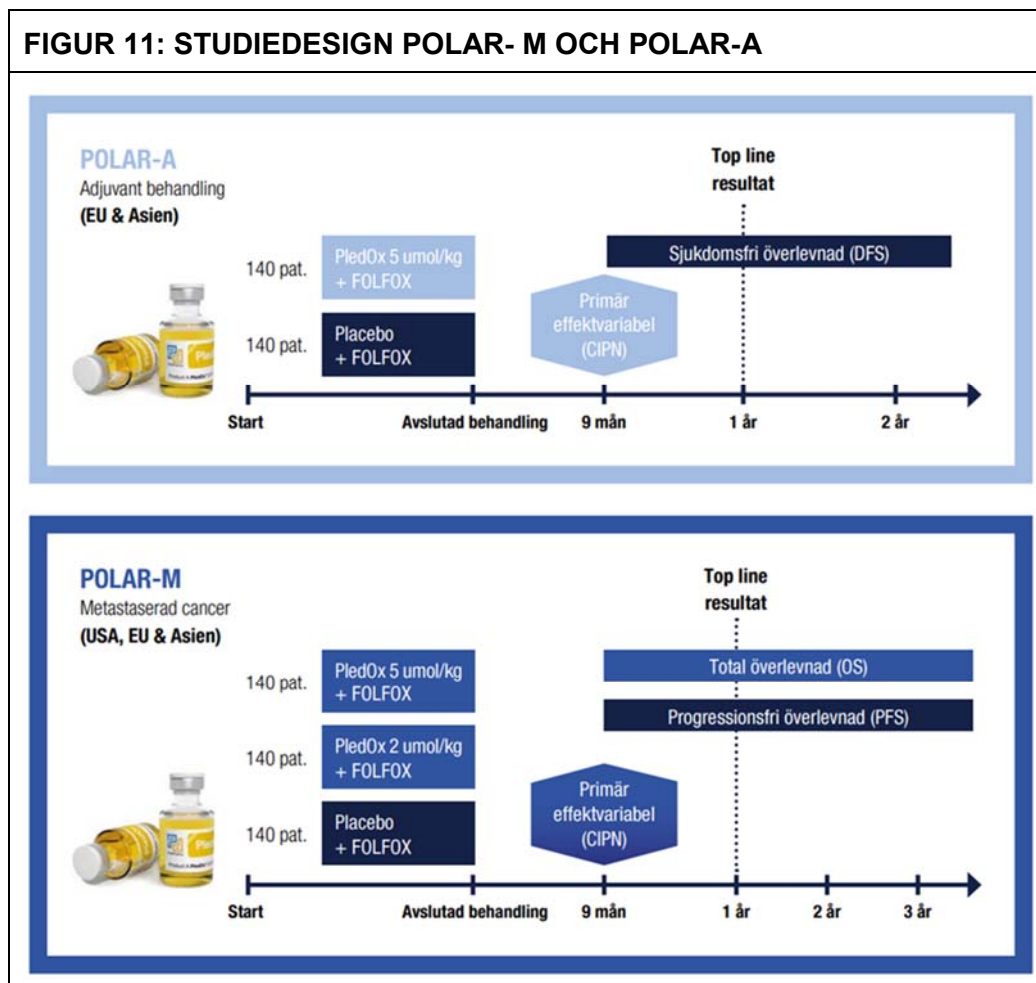
Utfall av total överlevnad och progressionsfri överlevnad, dvs. då tumören inte utvecklats, följs också för att säkerställa att PledOx® inte har någon negativ effekt på själva cellgiftsbehandlingen.

POLAR-A inkluderar 280 patienter som genomgår adjuvant cellgiftsbehandling mot tjock- och ändtarmscancer och genomförs i Asien och Europa. Behandlingen består av kirurgi följt av adjuvant cellgiftsterapi med bl.a. FOLFOX, dvs. som tilläggsbehandling för att förhindra återväxt. I studien jämförs PledOx® i dosen 5 µmol/kg med placebo. Bolaget bedömer att patientrekryteringen i POLAR-A kommer att slutföras innan utgången av 2019.

Den primära effektparametern är även här patientens upplevelse av sina symtom på perifera nervskador. Det sker nio månader efter den första behandlingen då patienterna får göra en skattning enligt ovan. Bolaget följer även patienternas totala överlevnad och progressionsfria överlevnad (POLAR-M) samt sjukdomsfri överlevnad (POLAR-A). Det sker för att säkerställa att PledOx® inte har någon negativ effekt på själva cellgiftsbehandlingen.

Under fas III-programmet avser PledPharma också att samla hälsoekonomiska data för användning i samband med en eventuell framtida ansökan om marknadsgodkännande.

**FIGUR 11: STUDIEDESIGN POLAR- M OCH POLAR-A**



Designen av PledOx® fas III-program, POLAR, har presenterats på den vetenskapliga konferensen Gastrointestinal Cancers Symposium<sup>21</sup> och ASCO 2019.

PledPharma avser att ansöka om marknadsgodkännande baserat på resultaten från POLAR-programmet hos relevanta läkemedelsmyndigheter, såsom EMA, FDA och PMDA. Därutöver avser Bolaget att inleda diskussioner med relevanta läkemedelsmyndigheter avseende en indikationsexpansion för CIPN med taxaner.

#### *Indikationsexpansion för taxaner*

PledOx® bedöms, enligt Bolaget, ha stor potential att i framtiden användas även vid behandling av andra cancersjukdomar vilka behandlas med andra cellgifter (exempelvis övriga platiner och taxaner) som också orsakar nervskador (CIPN). PledOx® skulle på så sätt kunna erbjuda fler patienter en tumörbehandling med färre biverkningar och bibehållen livskvalitet.

Bolaget har initierat prekliniska studier för en indikationsutvidgning av PledOx® inom CIPN som orsakats av cellgiftsbehandling med taxaner. Taxaner har betydande användning i klinisk praxis, till exempel som behandling av bröst- och äggstockscancer. Det finns ett stort medicinskt behov motsvarande det som gäller vid CIPN som orsakas av oxaliplatinbaserad cellgiftsbehandling, eftersom såväl förebyggande som effektivt symptomlindrande behandlingar saknas. Bolaget bedömer också att indikationsutvidgning inom CIPN som orsakas av taxaner är en kommersiellt intressant möjlighet att öka marknadspotentialen för PledOx®.

#### *Strategi för kommersialisering av PledOx®*

PledPharmas kommersiella målgrupper är läkemedelsbolag och regionala återförsäljare med utbyggd distribution, där intäkter från PledOx® avses att skapas främst genom licensavtal för pågående projekt samt royaltys vid kommersialisering efter ett marknadsgodkännande.

Avtalet med japanska Solasia är ett exempel på licensiering och avtal om royaltys vid kommersialisering. Ett exklusivt licensavtal tecknades i november 2017 för PledOx® i Japan, Kina, Hong Kong, Macau, Sydkorea samt Taiwan. Licensintäkterna om upp till 9,3 miljarder JPY (motsvarande ca 828 MSEK baserat på växlingskursen mellan japanska yen och svenska kronor den 23 oktober 2019) är fördelade på en initial ersättning och delbetalningar kopplade till fördefinierade milstolpar under den fortsatta utvecklingen, regulatoriska processen och kommersialiseringen. PledPharma har även rätt till royaltys på framtida försäljning av produkten. Solasia har också åtagit sig att till fullo finansiera expansionen av det globala fas III-programmet i Asien.

Den 9 oktober 2019 ingick PledPharma och Solasia ett tilläggsavtal som innebär att Solasias exklusiva licens utvidgas till att omfatta behandling och förebyggande av cellgiftsinducerad neuropati (CIPN) vid behandling av samtliga

---

<sup>21</sup> 2019 -The Global POLAR program: Calmangafodipir used on top of modified FOLFOX6 (5-FU/FA and oxaliplatin) to prevent chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN). Prof. Per Pfeiffer från Odense universitetssjukhus och PledPharmas Chief Medical Officer Stefan Carlsson.

cellgifter och samtliga cancertyper. Tilläggsavtalet innebär att PledPharma har rätt till engångsbetalningar samt möjlighet att erhålla ytterligare utvecklingsrelaterade och regulatoriska milstolpsbetalningar om upp till totalt cirka 1,8 miljarder JPY, motsvarande cirka 160 MSEK (baserat på växlingskursen mellan japanska yen och svenska kronor den 23 oktober 2019).

Bolaget avser att initiera diskussioner med potentiella kommersiella partners för PledOx®, såväl i större regioner (EU och US) som i mindre regioner.

### **Aladote® – utvecklas för att minska risken för akut leverskada vid paracetamolförgiftning**

Läkemedelskandidaten Aladote® utvecklas för att minska leverskador till följd av paracetamolförgiftning. Överdoserering av paracetamol är en av de vanligaste orsakerna till läkemedelsförgiftning. När alltför stora mängder paracetamol bryts ner i levern, bildas den skadliga metaboliten NAPQI, som kan orsaka akut leversvikt som i sin tur kan medföra behov av levertransplantation och i värsta fall resultera i dödsfall.

Avsiktlig överdosering av paracetamol är en av de vanligaste metoderna vid självmordsförsök i vissa delar av Europa, bland annat i Storbritannien. Flera länders myndigheter har reagerat på den ökande trenden genom att försöka minska användandet och begränsa tillgängligheten av paracetamol. Den befintliga behandlingen vid överdosering (N-acetylcystein, NAC) är som effektivast om den ges inom åtta timmar efter intag av paracetamol. För patienter som anländer till sjukhus senare än så, och för de patienterna med höga överdoseringar, finns behov av ett mer effektivt behandlingsalternativ. Aladote® är enligt Bolagets bedömning en first in class-läkemedelskandidat och det finns ett stort medicinskt behov i och med att det saknas en fullgod behandling för de patienter som kommer in sent till sjukhuset. Aladote® är beviljad sär-läkemedelsstatus (Orphan Drug Designation, ODD) av FDA och en fas Ib/IIa proof of principle-studie har genomförts med positiva resultat. Bolaget bedömer att Aladote® inte kommer att beviljas sär-läkemedelsstatus i Europa på grund av för stor incidens av paracetamolförgiftning.

### **SAMMANFATTNING ALADOTE®**

- Aladote® innehåller den aktiva läkemedelssubstanten calmangafodipir som är en löslig liten enzymliknande molekyl som relativt enkelt tas upp i en cell (LowMEM, Low Molecular Enzyme Mimetics).
- Calmangafodipir har i experimentella studier visat sig minska de skadliga biokemiska processerna som leder till mitokondriell dysfunktion, en biokemisk process där reaktiva syreföreningar ökar benägenheten att bilda nya kemiska föreningar som skadar celler och organ.
- Vid en paracetamolförgiftning uttöms levercellens egna lager av aminosyran glutation. Genom att efterlikna det kroppsegna enzymet mangan superoxid-dismutas (MnSOD) förstärker Aladote® cellernas egna skydd och har därför förmågan att förebygga celledöd.

- Aladote® utvecklas för att minska leverskador till följd av paracetamolförgiftning.
- En proof of principle-studie (fas Ib/IIa) avseende Aladote® har genomförts. Resultaten från studien visade att det primära syftet med studien, att dokumentera läkemedelssubstansens säkerhet och tolerabilitet har uppfyllts. Dessutom uppnåddes även de sekundära studiemålen, där explorativa biomarkörer indikerar reducerad leverskada hos paracetamolförgiftade patienter som behandlas med Aladote®.
- Aladote® beviljades särsläkemedelsstatus (Orphan Drug Designation, ODD) i USA i mars 2019.
- Idag finns det inga produkter på marknaden eller i klinisk fas, som är avsedd för behandling av högriskpatienter med höga doser av paracetamol eller för de patienter som kommer in sent till sjukhuset.

### *Paracetamolförgiftning en av de vanligaste läkemedelsförgiftningarna*

Paracetamol (acetaminophen) är det mest använda läkemedlet i världen vid behandling av feber och smärttillstånd och finns tillgängligt både i receptfria, t.ex. Alvedon och Panodil, och receptbelagda varianter. Samtidigt är paracetamol ett av de läkemedel som oftast överdoseras – avsiktligt eller oavsiktligt. Överdoser av paracetamol kan bland annat leda till akut leverskada, som i sin tur kan medföra behov av levertransplantation och i värsta fall resultera i dödsfall.

Avsiktlig överdosering av paracetamol är en av de vanligaste metoderna vid självmordsförsök i vissa delar av Europa, t.ex. Storbritannien, och i vissa åldersgrupper, t.ex. bland ungdomar i åldern 10 – 19 år, där flickor dominerar. Problemet med överdosering av paracetamol finns över hela världen. Flera länders myndigheter har reagerat på den ökande trenden genom att försöka minska användandet och begränsa tillgängligheten av paracetamol.

Oavsiktlig överdosering beror ofta på att paracetamol ingår i flera kombinationsprodukter samt vid ovarsam användning för smärtlindring. Paracetamol kan ge skadliga effekter redan vid ett intag av drygt 7 g, dvs. 14 stycken 500 mg tabletter, vilket är mindre än vad ett vanligt paket med t.ex. Alvedon innehåller. Det lömska med paracetamolförgiftning är att preparatet allmänt anses som det skonsammaste av smärtläkemedlen och att det kan vara svårt att till en början veta att man oavsiktligt överdoserat, eftersom skillnaden mellan normal och skadlig dos är liten. Samtidigt kan symtomen vara ganska diffusa eller helt utebli under det första dygnet efter förgiftning. Överdoser av paracetamol kan bland annat leda till akut leversvikt, som i sin tur kan medföra behov av levertransplantation och i värsta fall resultera i dödsfall.

I Sverige har antalet samtal om misstänkta överdoseringar med paracetamol till Giftinformationscentralen ökat med 21 procent mellan 2015 och 2017, enligt en kartläggning som Läkemedelsverket har gjort.<sup>22</sup> Majoriteten av samtalen gällde

---

<sup>22</sup> Fortsatta problem med paracetamolförgiftningar, 2018-03-15 <https://www.lakemedelsvarlden.se/forgiftningar-med-paracetamol-fortsatt-problem/>

paracetamol med fördröjd frisättning; en produkt som under 2018 blev indragen. Som följd av detta minskade antalet samtal till Giftinformationscentralen under 2018 med drygt nio procent jämfört med året före.<sup>23</sup> Sjukvården rapporterade 1 697 fall av akut förgiftning på grund av överdos av paracetamol under 2018. Ungefär 25 procent av de patienter som överdoserat paracetamol kommer in till sjukhuset senare än åtta timmar efter överdosen.

Även i resten av världen är paracetamolförgiftning ett växande problem. Se vidare om detta i avsnittet "*Paracetamol är världens mest sålda läkemedel*".

### *Om akut leversvikt*

Det finns olika orsaker till akut leversvikt men en av de vanligaste orsakerna är överdosering av paracetamol.<sup>24</sup> Paracetamol under den kritiska dosgränsen omsätts och bryts ner i levern och utsöndras via urinen. När alltför stora mängder paracetamol bryts ner i levern, bildas den skadliga nedbrytningsprodukten (metaboliten) NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinone imine), som kan orsaka akut leversvikt (ALF, Acute Liver Failure). Forskning tyder på att mitokondriell dysfunktion spelar en viktig roll i sjukdomsförloppet. Paracetamol bidrar till reaktiva syreföreningar som skadar celler och organ. Akut leversvikt karakteriseras av massiv celldöd av leverceller, ett tillstånd som uppstår när leverns lager av aminosyran glutation utarmats, och den giftiga nedbrytningsprodukten av paracetamol (NAPQI) inte längre kan utsöndras via njurarna vilket orsakar en kraftig mitokondriell dysfunktion. Akut leversvikt är ett mycket allvarligt och vårdkrävande tillstånd med dödlighet om inte behandling ges.

Paracetamol kan ge skadliga effekter redan vid ett intag av drygt 7 g vilket är mindre än vad ett vanligt paket med t.ex. Alvedon innehåller. Svält, uttorkning (vätskebrist), medicinering med enzyminducerande läkemedel samt kronisk hög alkoholkonsumtion är faktorer som ökar risken för förgiftning. Även långvarig subakut överdosering kan ge förgiftning.<sup>25</sup>

Paracetamol bryts ned i levern och utsöndras i urinen. Levermetabolismen sker på två sätt:

- En större del binder direkt till exempelvis glutation (en tripeptid som består av aminosyrorna glycin, cystein och glutaminsyra) och en mindre del oxideras av cytokrom-P-450-systemen, bland annat till den giftiga metaboliten NAPQI. Vid normala doser bildar NAPQI ett ofarligt komplex med glutation och komplexet utsöndras därefter i urinen.
- Ny forskning tyder på att mitokondriell dysfunktion spelar en viktig roll i den senare delen av sjukdomsförloppet.

---

<sup>23</sup> Indragning av Alvedon 665 minskade förgiftningar, 2019-01-23 <https://www.lakemedelsvarlden.se/indragning-minskade-forgiftningar-med-paracetamol/>

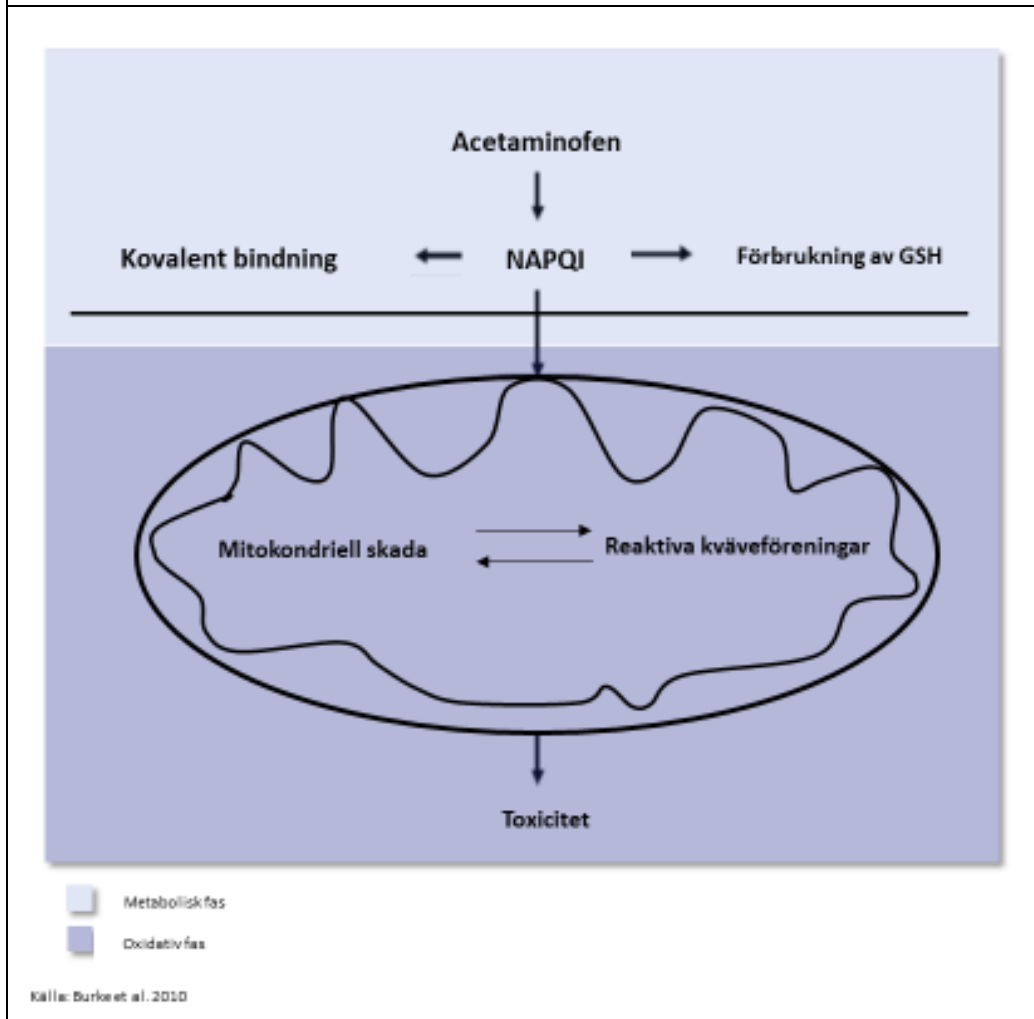
<sup>24</sup> <http://www.propublica.org/article/tylenol-mcneil-fda-behind-the-numbers>

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)62303-X/fulltext?rss=yes](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)62303-X/fulltext?rss=yes)

<sup>25</sup> FASS



**FIGUR 12: ALADOTE® HAR POTENTIAL ATT REDUCERA AKUT LEVERSKADA VID PARACETAMOLÖVERDOS**



### Symtom

Initiala symtom saknas ofta helt, men buksmärter, illamående och kräkningar kan uppträda inom några timmar och fortsätta under ett till två dygn. Hos patienter som intagit en toxisk dos och som inte i tid behandlas med en antidot uppträder efter ett och ett halvt till två dygn tecken på levercellskada som i regel kulminerar efter tre till fyra dagar. Laktatstegring (ökad mjölksyra på grund av en syrefattigare miljö) och hypokalemi (låg halt av kaliumjoner i blodet) kan ses, framför allt under första dygnet. Njurskada kan förekomma sekundärt till leversvikt och är i undantagsfall det enda symtomet. Vid extremt höga koncentrationer av paracetamol har medvetslöshet i kombination med acidosis (akut, skadlig sänkning av blodets pH-värde) observerats.

Vid misstanke om paracetamolförgiftning är blodprov nödvändigt att utvärdera skadan på levern och mäta plasmakoncentrationen av paracetamol. Röntgenundersökningar som ultraljud och datortomografi kan utföras och ibland behöver man ta vävnadsprover på levern. Utan att mäta koncentrationen av paracetamol i blodet är det svårt att diagnostisera paracetamolförgiftning.

Förändringarna i både symtom och laboratorieprover är mycket blygsamma tidigt i förloppet. Därför kan förgiftningen få mycket allvarliga konsekvenser – om förgiftningen förblir obehandlad kan den i värsta fall leda till ett behov av akut levertransplantation eller till dödsfall.

#### *Behandling av paracetamolförgiftning och akut leversvikt*

Då symtomen tidigt i förloppet är blygsamma är utredningen av bakgrunden till symtomen viktigast för att ställa diagnosen paracetamolförgiftning.

Dagens etablerade behandling vid överdosering av paracetamol sker med N-acetylcystein (NAC). Behandlingen kan initieras redan vid misstanke om paracetamolförgiftning, ofta innan läkaren har ett provsvar. NAC stimulerar bildningen av glutation och fyller på leverns glutationlager och kan därmed ta hand om en större andel av de giftiga nedbrytningsprodukterna (NAPQI-metaboliten) av paracetamol. Behandlingen är som effektivast om den ges inom åtta timmar efter överdoseringen. För patienter som anländer till sjukhus senare än så, och för de patienterna med höga överdoseringar, finns behov av ett mer effektivt behandlingsalternativ.

Ges NAC inom åtta timmar efter intag uppnås ett nästan fullständigt skydd mot leverskada.<sup>26</sup> Problemet med NAC-behandlingen är att dess effekt gradvis avtar och efter 15 timmar är motmedelseffekten mer eller mindre borta. Det finns för närvarande inga läkemedel tillgängliga för effektiv behandling i senare skeden.

#### *Verkningsmekanism och behandlingsstrategi för Aladote®*

Den aktiva läkemedelssubstansen i Aladote®, calmangafodipir, har i experimentella studier visat sig minska de skadliga biokemiska processerna som leder till mitokondriell dysfunktion, en biokemisk process där reaktiva syreföreningar ökar benägenheten att bilda nya kemiska föreningar som skadar celler och organ. Vid en paracetamolförgiftning uttöms levercellens egna lager av aminosyran glutation. Genom att efterlikna det kroppsegna enzymet mangansuperoxiddismutas (MnSOD) förstärker Aladote® cellernas egna skydd och har därför förmågan att förebygga celledöd.

#### *Kliniska resultat*

En proof of principle fas Ib/Ila-studie slutfördes i juni 2018. Det primära syftet med studien var att utvärdera säkerheten och tolerabiliteten av Aladote® i kombination med dagens standardbehandling med NAC. Dessutom studerades ett flertal biomarkörer för leverskada. Studieresultaten visade att Aladote® är säkert och tolerabelt när det ges tillsammans med NAC. Resultaten indikerar också att Aladote® kan minska leverskador i den aktuella patientpopulationen. Detta baseras på analyser av de fördefinierade explorativa biomarkörerna Keratin-18 (K18) och microRNA-122 (miR-122) vilka utgjorde sekundära studiemål i en jämförelse mellan patienter behandlade med Aladote® i kombination med NAC och en kontrollgrupp som endast erhöll NAC.<sup>27</sup>

---

<sup>26</sup> Överdoseringsinformation, antidoter mot paracetamol, acetylcystein i FASS för förskrivare 2014

<sup>27</sup> ILC 2019: Phase 1 study demonstrates that superoxide dismutase mimetic, calmangafodipir, is well tolerated and may reduce liver injury after paracetamol overdose

**FIGUR 13: RESULTAT – SÄKERHET OCH TOLERABILITET****Aladote® visar säkerhet och tolerabilitet i kombination med NAC**

Incident	Enbart NAC	NAC + 2 µmol/kg Aladote	NAC + 5 µmol/kg Aladote	NAC + 10 µmol/kg Aladote
Alla incidenter (adverse events)	6 (100 %)	6 (100 %)	6 (100 %)	6 (100 %)
Allvarliga incidenter (serious adverse events)	2 (33 %)	4 (67 %)	2 (33 %)	3 (50 %)
Allvarliga incidenter som uppkommer inom sju dagar	1 (17 %)	1 (17 %)	1 (17 %)	2 (33 %)

Ingen incident eller allvarlig incident är troligen eller konstaterat relaterad till Aladote®

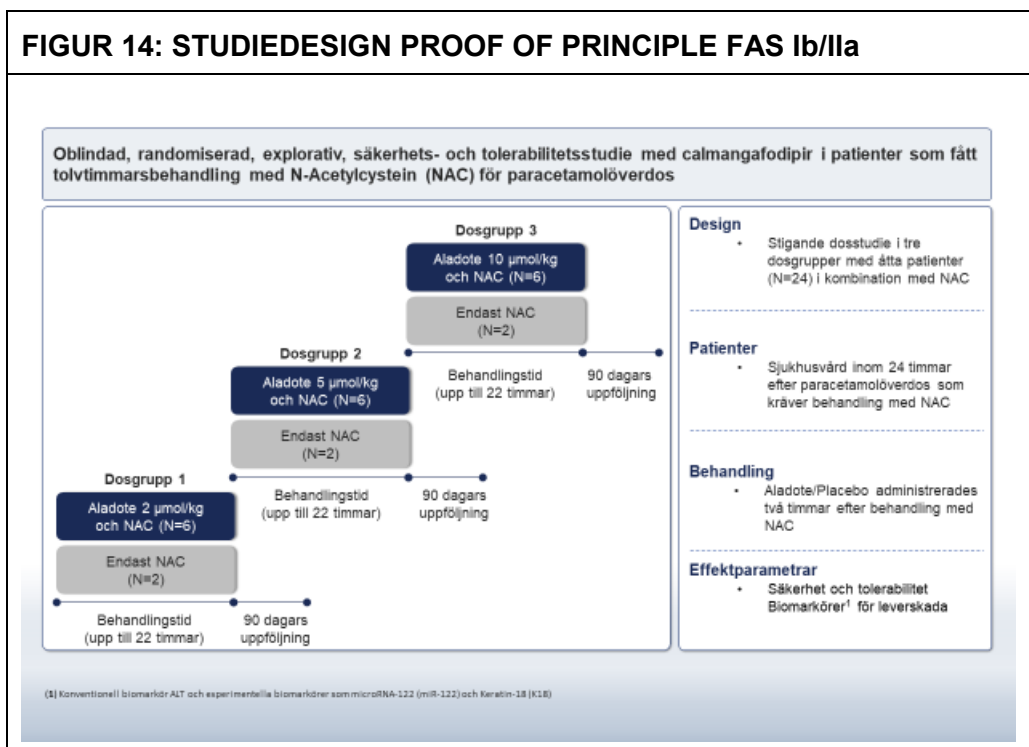
Proof of principle fas Ib/Ila studiens upplägg

Det primära syftet med studien var att utvärdera säkerheten och tolerabiliteten av Aladote® i kombination med dagens standardbehandling N-acetylcystein (NAC). Dessutom studerades ett flertal biomarkörer för leverskada. Totalt 24 patienter fördelades mellan tre olika dosgrupper om åtta patienter vardera. I varje dosgrupp behandlades sex patienter med en kombination av Aladote® och NAC, och två patienter behandlades med enbart NAC.

Studieresultaten visade att Aladote® är säkert och tolerabelt när det ges tillsammans med NAC. Resultaten indikerar också att Aladote® kan minska leverskador i den aktuella patientpopulationen. Detta baseras på analyser av de fördefinierade explorativa biomarkörerna Keratin-18 (K18) och microRNA-122 (miR-122) vilka utgjorde sekundära mål i studien i en jämförelse mellan patienter behandlade med Aladote® i kombination med NAC och en kontrollgrupp som endast erhöll NAC.

K18 och miR-122 stöds båda som explorativa biomarkörer när det gäller läkemedelsinducerad leverskada i kliniska prövningar av den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) såväl som av USA:s Food and Drug Administration (FDA).

**FIGUR 14: STUDIEDESIGN PROOF OF PRINCIPLE FAS Ib/IIa**

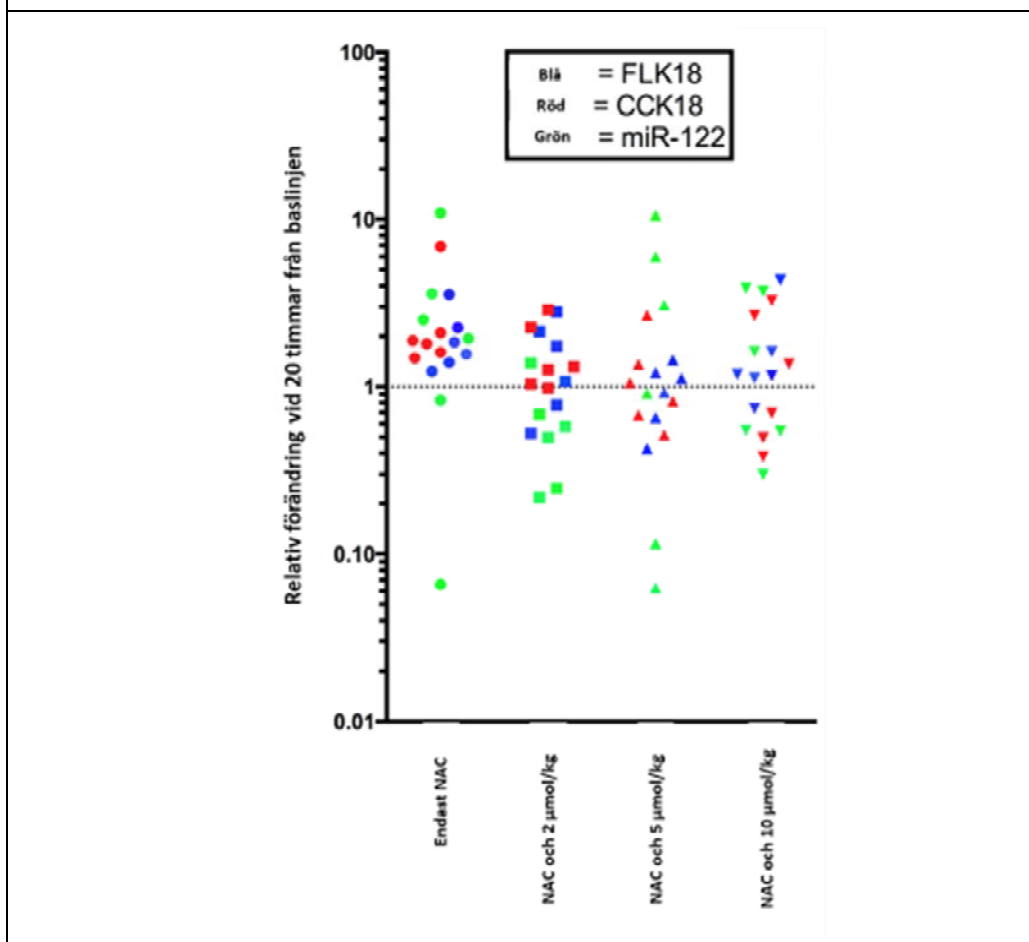


### Aladote® – resultat stödjer fortsatt utveckling

Studiens primära syfte – att dokumentera läkemedelskandidatens säkerhet och tolerabilitet – har uppfyllts. Sekundära målsättningar inkluderade explorativa biomarkörer för prediktion av leverskada och resultaten av dessa indikerar en positiv signal av reducerad paracetamolinducerad leverskada i patienter behandlade med Aladote®.

- Aladote® är säkert och tolerabelt när det ges tillsammans med NAC till följd av paracetamolförgiftning
- Aladote®-behandling kan potentiellt reducera paracetamol-inducerad leverskada
- Biomarkörer för leverskada:
  - Alla patienter behandlade med endast NAC hade en ökning av båda isoformerna av K18, som korrelerar med levercellöd
  - K18 (patienter med minskade nivåer från start av behandling till 20 timmar: n (%)): Endast NAC: 0 (0 %); NAC+Aladote: 6 (33 %)
  - CCK18 (patienter med minskade nivåer från start av behandling till 20 timmar: n (%)): Endast NAC: 0 (0 %); NAC+Aladote: 7 (39 %)
  - miR-122 (patienter med minskade nivåer från start av behandling till 20 timmar: n (%)): Endast NAC: 2 (33 %); NAC+Aladote: 11 (61 %)
- Patienter i behov av ytterligare NAC-behandling efter den planerade 12-timmars NAC-behandlingen, n (%): Endast NAC: 3 (50 %); NAC+Aladote: 2 (11 %)

**FIGUR 15: RESULTAT – BIOMARKÖRER FÖR LEVERSKADA**



Studieresultaten för Aladote® fas Ib/IIa har presenterats på globala toxikologikonferensen "58th Annual Meeting of the Society of Toxicology" samt den vetenskapliga konferensen "The International Liver Congress".

#### *Kliniskt utvecklingsprogram*

Syftet med nästkommande studie är att undersöka och bekräfta läkemedlets effekt och komma fram till i vilken dos det framtida läkemedlet ska ges till patienter.

#### *Regulatorisk process för Aladote®*

Aladote® beviljades sär-läkemedelsstatus (Orphan Drug Designation, ODD) hos den amerikanska läkemedelsmyndigheten, FDA, i mars 2019. Det medför möjlighet till gynnsammare villkor både avseende kostnad och godkännandetid. Vidare får Bolaget bl.a. ytterligare dedikerat stöd från FDA under läkemedelsutvecklingen samt sju års marknadsexklusivitet. Förslag på design av nästkommande studie har arbetats fram tillsammans med PledPharmas externa vetenskapliga råd. Ansökan och regulatoriska dokument lämnades in i maj 2019. Ett möte är planerat med FDA under fjärde kvartalet 2019 för rådgivning och diskussion om nästkommande Aladote®-studie samt vägen fram till ett möjligt

marknadsgodkännande. Råd från den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, förväntas vid samma tidpunkt.

### *Strategi för kommersialisering av Aladote®*

PledPharmas kommersiella målgrupper är främst läkemedelsbolag och regionala återförsäljare med utbyggd distribution, där intäkter från Aladote® avses att skapas främst genom licensavtal för pågående projekt samt royaltys vid kommersialisering efter ett marknadsgodkännande. Om förutsättningar finns kan PledPharma eventuellt marknadsföra läkemedlet i egen regi i en region eller delar av en region.

Bolaget avser att initiera diskussioner med potentiella kommersiella partners för Aladote®, såväl i större regioner (EU och USA) som i mindre regioner.

### **Tillverkning och CMC**

*"Chemistry, Manufacturing and Control"* (CMC) är den del av utvecklingen av ett läkemedel som beskriver kemin för den aktiva läkemedelssubstansen (API, active pharmaceutical ingredient), ingående hjälpämnen och det färdiga läkemedlet, hur tillverkningen sker och hur alla steg kontrolleras alltifrån råvaror, mellansteg till slutgiltig produkt. Under fas I och II utvecklas och förfinas såväl tillverkningsprocesserna som de metoder som används för kontroll av ingående komponenter och processer.

För fas I och II är det inte ovanligt med småskalig och manuell produktion. Ingående ämnen som API och hjälpämnen ska vara av den kvalitet som fastställts av de läkemedelsmyndigheter i de länder som studier ska bedrivas eller produkten ska marknadsföras i. Tillverkningen ska ske efter noggrant upprättade protokoll där eventuella avvikelser noggrant följs upp och utvärderas, med avseende på eventuell kvalitetspåverkan. Tillverkade läkemedel ska uppfylla förbestämda kvalitetskrav (specifikationer), i linje med gällande regelverk (t.ex. ICH och farmakopéer) och kunna visas vara stabila under minst den tid som den kliniska studien pågår. Läkemedel kan ha olika krav på hur det ska förvaras, vanligen brukar läkemedel förvaras vid rumstemperatur, men det är inte ovanligt med kyl- eller frysförvaring, för att erhålla önskad livslängd (shelf life) på produkten.

Inför fas III-studier ska kemin, tillverkningsprocesser och kontrollmetoder vara etablerade och nära de finala kraven för en marknadsförd produkt. Tillverkningsprocesserna för fas III har vanligtvis endast mindre skillnader jämfört med den tänkta kommersiella processen och syftar till att reproducerbart kunna leverera läkemedel mot de uppställda kvalitetskraven. För läkemedel som ska användas i stora kliniska program med stor konsumtion av studieläkemedel så kan tillverkningen till fas III ske redan i kommersiell skala. Inför kommersiell fas så skall data från minst tre representativa tillverkningssatser för både API och finalt läkemedel vara framme innan registreringsansökan kan skickas in till myndigheterna. Dessutom måste tillverkningsprocesser och tillhörande analysmetoder (för råvaror, API, hjälpämnen och produkt) vara validerade enligt de riktlinjer och krav som berörda läkemedelsmyndigheter har upprättat.

PledPharma har valt Cambrex, Sverige, för kommersiell tillverkning av den aktiva läkemedelssubstansen i Bolagets läkemedelskandidater – calmangafodipir. API

till de kliniska studierna har tillverkats av AMRI, USA och inför final processutveckling samt uppskalning till kommersiell produktion avser PledPharma att flytta tillverkningen till Cambrex. Den formulerade läkemedelsprodukten som används i klinisk fas är en injektabil produkt som förvaras fryst, vilket innebär en extra komplexitet för ett registrerat läkemedel. Tillverkare av läkemedelsprodukten i klinisk fas är Recipharm, Sverige/Italien. För kommersiell fas har PledPharma för avsikt att vidareutveckla formuleringen av PledOx® för att undvika frysförvaring. PledPharma har etablerat ett samarbete med ett globalt läkemedelsföretag för vidareutveckling av den kommersiella läkemedelsformuleringen. Val av kontraktstillverkare för kommersiell tillverkning av det finala läkemedlet pågår och förväntas vara avslutat under 2019. Efter överföring av processer och metoder (så kallad tech transfer), planeras tillverkning av API och produkt för stabilitetsstudier följt av processvalideringsstudier. Strategin är att den produkt som tillverkas under processvalideringsfasen också ska kunna användas som kommersiell produkt när registreringsansökan blivit godkänd.

För Aladote®-projektet så används, precis som för PledOx®, calmangafodipir som API. Samma strategi runt tillverkningen gäller även för detta projekt. När det gäller den finala läkemedelsformuleringen så pågår utvecklingsarbete för att identifiera en produkt som är lämplig för den indikationen som Aladote® riktar sig mot. När beslut om kommersiell formulering tagits kommer också arbetet med att identifiera framtida tillverkare för Aladote® att initieras. Tillverkare av produkten för kliniska studier är Recipharm, Sverige/Italien.

Såväl Cambrex som de företag som utvärderas för kommersiell tillverkning av det finala läkemedlet är internationellt väletablerade kontraktstillverkare med gedigen erfarenhet och kompetens för såväl utveckling som kommersiell tillverkning.

## MARKNADSÖVERSIKT

### Marknadsöversikt PledOx®

#### *Förekomst av cancer*

Cancer är en av de vanligaste sjukdoms- och dödsorsakerna bland vuxna och speciellt bland äldre individer. Den globala försäljningen av cancerläkemedel uppskattades till över 120 MdrUSD 2018, vilket gör cancerområdet till det största enskilda sjukdomsområdet på läkemedelsmarknaden.<sup>28</sup> De vanligaste formerna av cancer är lungcancer, bröstcancer och tjock- och ändtarmscancer.<sup>29</sup> Enligt WHO Globocan 2018 så uppskattades antalet nya cancerfall (incidensen) till 18,1 miljoner individer under 2018. Dödligheten var samma år beräknad till 9,6 miljoner individer. Denna incidens förväntas fortsätta öka. Ökningen av antalet cancerfall drivs av faktorer såsom en växande andel äldre i befolkningen och skiftande socioekonomiska förhållanden i snabbväxande ekonomier, där cancer nu kan förknippas tydligare till livsstilsval snarare än fattigdom. Samtidigt som incidensen ökar, ökar även antalet människor som lever med cancer (prevalensen) tack vare tidigare diagnos och bättre behandlingar, vilket innebär att antalet människor med en cancerdiagnos blir högre. Utöver det mänskliga lidandet medför cancer stora kostnader för samhället. WHO uppskattar att den globala ekonomiska kostnaden för cancer är mer än 1 160 MdrUSD.<sup>30</sup>

PledOx® utvecklas för att förebygga cellgiftsinducerad neuropati (CIPN) hos patienter med tjock- och ändtarmscancer, den tredje vanligast förekommande cancerformen med ökande antal drabbade. Nya fall av tjock- och ändtarmscancer uppgår årligen till 1,8 miljoner enligt WHO Globocan, 2018. Antalet insjuknade varierar i olika regioner av världen. Ca 53 procent av alla fall av tjock- och ändtarmscancer diagnostiseras i västländerna, men antalet ökar i de asiatiska länderna. Trenden är en fortsatt ökning med ca 60 procent fram till 2030 beroende på att befolkningen blir äldre samt en ökad utbredning av riskfaktorer för att utveckla tjock- och ändtarmscancer, såsom diabetes och fetma.

#### *Behandling av cancer*

Cellgifter, även kallade cytostatika eller kemoterapi, är läkemedelsbehandling mot cancer som slår mot alla celler i kroppen som delar sig snabbt, såsom tumörceller. Vid behandling med cellgifter går tumörceller in i programmerad celledöd vilket bromsar tumörens tillväxt. Cellgifter används vid många tumörsjukdomar, bland annat som behandling före och efter kirurgi, för att döda de cancerceller som inte kan avlägsnas kirurgiskt. Värden av alla cellgifter uppgick 2017 till 109 MdrUSD globalt, där de sju största marknaderna (USA, EU<sup>31</sup> samt Japan) svarade för 81 MdrUSD. Den globala marknaden för cellgifter förväntas växa till 200 MdrUSD år 2022.<sup>32</sup>

---

<sup>28</sup> GlobalData, October 2018

<sup>29</sup> WHO Latest Global Cancer Data, 2018-09-12 <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>

<sup>30</sup> WHO – Cancer, 2018-09-12 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

<sup>31</sup> Storbritannien, Tyskland, Frankrike, Spanien och Italien.

<sup>32</sup> DCAT Value Chain Insights – Strong Growth for the Oncology-Drug Market, 2018-06-06 <https://dcatvci.org/5476-strong-growth-for-the-oncology-drug-market>



Ett område som fått mycket uppmärksamhet under de senaste åren är området för immunonkologi (IO) och de positiva effekter man ser på överlevnad för vissa tumörtyper (framförallt lymfom, leukemi och melanom) med så kallade toleransbrytande läkemedel (check point inhibitors). Denna typ av läkemedel lyckas aktivera kroppens eget immunförsvar för att bekämpa cancer. Hittills har dock tjock- och ändtarmscancer visat sig vara svårbehandlad med dessa nya läkemedel. Endast en mindre undergrupp, som bara utgör ca 10 procent av alla tjock- och ändtarmscancer, svarar på dessa nya läkemedel.<sup>33</sup>

### *Behandling av tjock- och ändtarmscancer*

Behandling av tjock- och ändtarmscancer innefattar ofta cellgiftsbehandling med cellgiftskombinationerna FOLFOX och CAPOX. Oxaliplatin som ingår i både FOLFOX och CAPOX är förknippat med biverkningar såsom neuropatier (känselförstörningar) och minskning av blodplättar (trombocyter) och vita blodkroppar (neutrofila granulocyter). Studier visar på att 15 – 40 procent av de patienter som behandlas med oxaliplatin får svåra biverkningar under själva behandlingen vilket medför att behandlingen måste förskjutas, avbrytas i förtid eller att dosen måste sänkas.<sup>34</sup> Biverkningar uppstår även efter avslutad behandling med FOLFOX/CAPOX så att den andel patienter som drabbas ökar till totalt ca 50 procent.<sup>35</sup> Sju år efter behandling har ca 20 – 30 procent fortfarande symtom såsom känselbortfall i händer och fötter. Det finns således ett stort medicinskt behov av att minska biverkningarna av cellgiftsbehandlingen, framförallt ur ett livskvalitetsperspektiv, men även för att ge möjlighet att optimera behandlingsresultatet av cellgiftsterapi.

Oxaliplatin används framförallt vid tjock- och ändtarmscancer men andra cellgifter, såsom andra platiner och taxaner och då framförallt paklitaxel, ger också neuropatier. Dessa andra cellgifter används i stor utsträckning även vid andra vanliga cancersjukdomar som bröstcancer och lungcancer med uppskattningsvis 2,1 miljoner nya fall var, årligen.

### *Potentiell mångmiljardmarknad i USD*

Ungefär 700 000 patienter i USA, EU5 och Japan behandlas idag med läkemedel mot tjock- och ändtarmscancer, varav ca 225 000 patienter behandlas med en cellgiftsbehandling innehållande oxaliplatin. Antalet behandlingscykler med oxaliplatin uppskattas idag till ca 1,5 miljoner årligen i USA, EU5 och Japan. Den marknadsundersökning som Bolaget genomförde under 2018 med läkare och betalare i USA och EU<sup>36</sup> indikerar en potential för prissättning av PledOx® på omkring 1 000 USD per behandlingscykel. Nivåerna varierar nationellt beroende på ersättningssystem; via försäkring, offentlig vård eller en blandning därav.

---

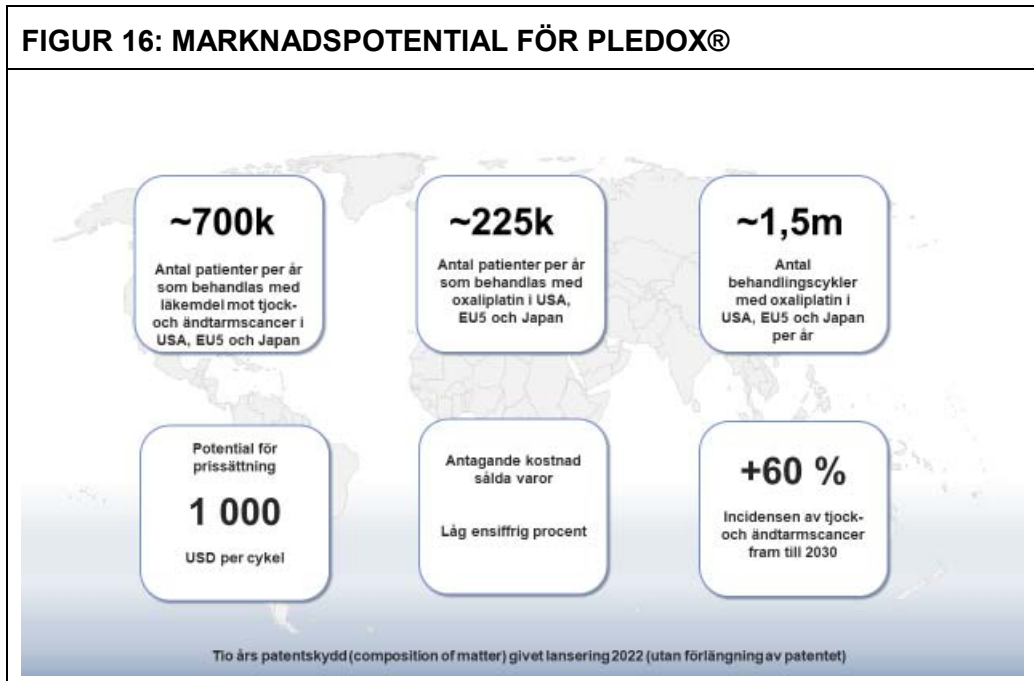
<sup>33</sup> Le DT et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 2015;372(26):2509-20.

<sup>34</sup> Loprinzi CL et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/Alliance). J Clin Oncol. 2014; 32(10):997-1005.

<sup>35</sup> Seretny M et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. Pain. 2014 (12):2461-70; Pachman DR et al. Clinical Course of Oxaliplatin-Induced Neuropathy: Results From the Randomized Phase III Trial N08CB (Alliance). J Clin Oncol. 2015; 33(30):3416-22.

<sup>36</sup> Storbritannien, Tyskland och Frankrike.

**FIGUR 16: MARKNADSPOTENTIAL FÖR PLEDOX®**



Då PledOx® är avsett att ingå i varje behandlingscykel har läkemedelskandidaten en potential att bli en så kallad blockbuster, dvs. ett läkemedel med en försäljning överstigande en miljard USD årligen.

PledOx® bedöms, enligt Bolaget, att ha stor potential att i framtiden användas även vid behandling av andra cancersjukdomar, vilka behandlas med andra cellgifter (exempelvis övriga platiner och taxaner) som också orsakar nervskador (CIPN). PledOx® skulle på så sätt kunna erbjuda fler patienter en tumörbehandling med färre biverkningar och bibehållen livskvalitet. Bolaget har initierat prekliniska studier för en indikationsutvidgning av PledOx® inom CIPN som orsakats av cellgiftsbehandling med taxaner.

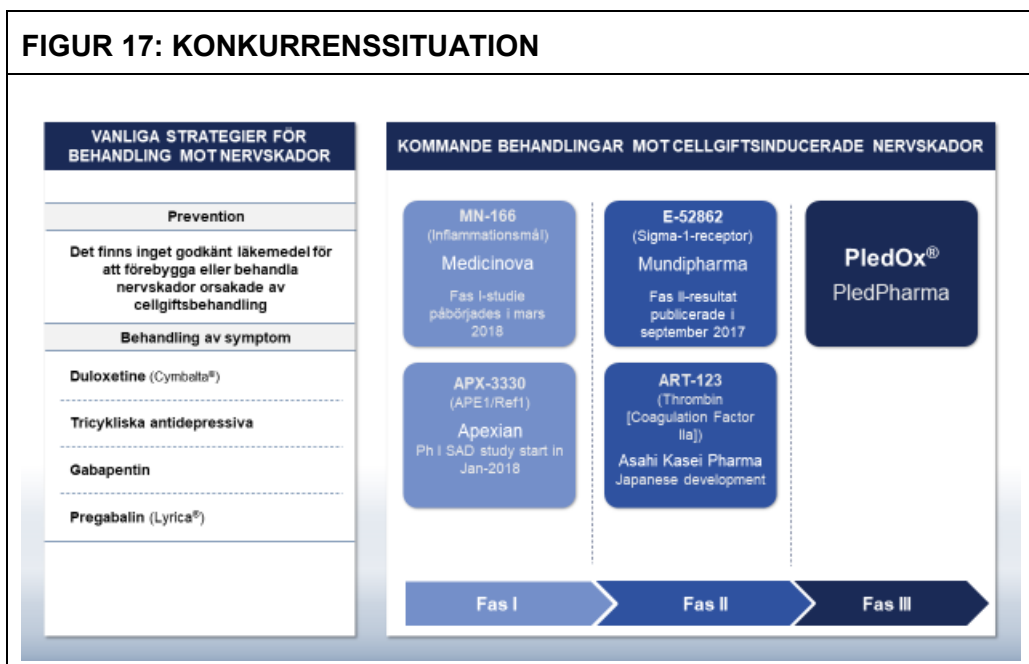
I dagsläget finns ingen konkurrent till PledOx® i klinisk fas III som Bolaget känner till. Gällande neuropati hos patienter med tjock- och ändtarmscancer finns två läkemedelskandidater i fas II:

- ART-123, en pågående lokal studie (Asahi Kasei Pharma i Japan)
- E-52862, har rapporterat fas II-resultat (Mundipharma)

samt två i fas I:

- MN-166, pågående fas I-studie (Mediconova)
- APX-3330, fas I-studie påbörjad jan 2018 (Apexian)

**FIGUR 17: KONKURRENSSITUATION**



### Marknadsöversikt – Aladote®

*Paracetamol är världens mest sålda läkemedel*

Paracetamol (acetaminophen) är världens till antalet mest sålda läkemedel. Under 2012 uppgick användningen av paracetamol till 150 miljarder doser, varav 19 miljarder i USA som är den största enskilda marknaden. Paracetamol är också ett av de läkemedel som oftast överdoseras – avsiktligt eller oavsiktligt. Överdoser av paracetamol kan bland annat leda till akut leverskada, som i sin tur kan medföra behov av levertransplantation och i värsta fall resultera i dödsfall.

Under 2012 sjukhusbehandlades ca 1 500–2 000 personer för paracetamolöverdos i Sverige. Mellan 2010 och 2017 ökade antalet samtal om paracetamolförgiftning till Giftinformationscentralen med 70 procent. Storbritannien hade under 00-talet flest antal drabbade i Europa med dubbelt så många förgiftade i förhållande till mängden sålda läkemedel innehållande paracetamol.<sup>37</sup> 105 000 fall av paracetamolförgiftning inträffar årligen i Storbritannien. 89 000 personer söker årligen vård vid paracetamolförgiftning i USA.

Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA har vid flera tillfällen beskrivit paracetamolförgiftning som ett växande problem och olika åtgärder såsom begränsad tillgänglighet, minskad tablettstyrka eller mindre förpackningar, har föreslagits för att minska risken för förgiftningar. Även i Sverige har åtgärder vidtagits genom att begränsa försäljning av högre doser i dagligvaruhandeln.

<sup>37</sup> Gulmez et al, 2015, publicerat i "The British Journal of Clinical Pharmacology"

**FIGUR 18: INCIDENS PARACETAMOLÖVERDOS (POD), EU5 OCH USA – SJUKHUSBESÖK 2018**

- Storbritannien: 105 000
- USA: 89 000
- Frankrike: 26 000
- Tyskland: 26 000
- Spanien: 16 000
- Italien: 9 000

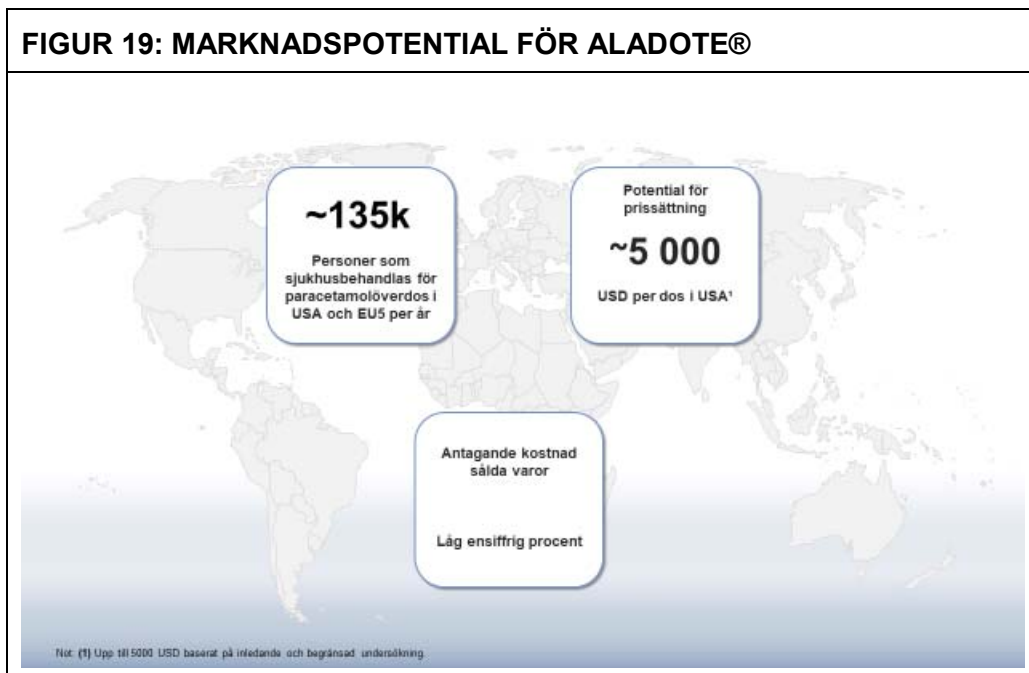


#### *Marknadspotential för Aladote®*

PledPharma genomförde i början av 2019 en initial marknadsundersökning med läkare och betalare i USA och EU3 med hjälp av etablerade marknadsundersökningsaktörer. Marknadsundersökningen indikerar en potential för prissättning av Aladote® på upp till 5 000 USD per dos per patient i USA. Nivåerna varierar nationellt beroende på ersättningssystem; via försäkring, offentlig vård eller en blandning därav.

I dagsläget finns det inga produkter på marknaden eller i klinisk fas som Bolaget känner till, som är avsedd för behandling av högriskpatienter med höga doser av paracetamol eller de patienter som söker vård mer än åtta timmar efter överdosering. Aladote® är beviljad sälläkemedelsstatus (Orphan Drug Designation, ODD) av FDA vilket medför bland annat sju års marknadsexklusivitet.

**FIGUR 19: MARKNADSPOTENTIAL FÖR ALADOTE®**



### Prissättning och ersättningsystem

Bolagets antagande om framtida försäljningspris för PledOx® och Aladote® bygger på Bolagets genomförda marknadsundersökning bland läkare och betalare (t.ex. försäkringsbolag) i USA och EU3. Konkurrenssituationen inom läkemedelsbranschen är dock hård och den generella prisutvecklingen på läkemedel ligger utanför Bolagets kontroll. På vissa marknader är prissättningen av läkemedel dessutom reglerad. Det slutliga försäljningspriset för Bolagets läkemedelskandidater, om de godkänns, kan således avvika från Bolagets nuvarande antagande.

Nya läkemedel är ofta dyra till följd av de betydande investeringar som gjorts under den långa utvecklingsprocessen. Kostnaderna för läkemedel finansieras eller subventioneras därför vanligen genom offentliga eller privata ersättningsystem.

Det råder ett ökat politiskt tryck för att minska samhällets kostnader för läkemedel, vilket kan leda till förändringar i prissättnings- och ersättningsystemen för nya läkemedel.

## UTVALD HISTORISK FINANSIELL INFORMATION

Nedanstående utvalda historiska finansiella information för räkenskapsåren 2018, 2017 och 2016 är hämtad från Bolagets reviderade konsoliderade finansiella rapporter som har reviderats av BDO Mälardalen AB ("BDO"). Den utvalda historiska finansiella informationen för perioden januari – september 2019 och 2018 är hämtad från Bolagets oreviderade konsoliderade finansiella rapport för perioden januari – september 2019 (med jämförelseinformation för motsvarande period 2018) som har översiktligt granskats av BDO. Bolagets reviderade och oreviderade finansiella rapporter för aktuella perioder har upprättats i enlighet med International Financial Reporting Standards (IFRS) såsom de antagits av EU. Bolagets oreviderade konsoliderade finansiella rapport för perioden januari – september 2019 har upprättats på samma grunder som de reviderade konsoliderade finansiella rapporterna. Ingen annan information i Prospektet har granskats eller reviderats av Bolagets revisor.

Följande information bör läsas tillsammans med avsnittet "Operationell och finansiell översikt" och Bolagets fullständiga finansiella rapporter för räkenskapsåren 2018, 2017 och 2016 samt finansiella rapport för perioden januari – september 2019, med tillhörande noter, som har införlivats i Prospektet genom hänvisning.

### Koncernens rapport över totalresultat i sammandrag

Belopp i TSEK	Ej reviderad <sup>38</sup>		Reviderad <sup>39</sup>		
	1 jan – 30 sep		1 jan – 31 dec		
	2019	2018	2018	2017	2016
<b>Intäkter</b>					
Försäljningsintäkter	65 509	17 113	28 211	13 585	-
Övriga rörelseintäkter	11	2	2	302	1 026
	<b>65 520</b>	<b>17 114</b>	<b>28 212</b>	<b>13 886</b>	<b>1 026</b>
<b>Rörelsens kostnader</b>					
Projektkostnader	-85 974	-59 607	-83 855	-76 974	-19 513
Övriga externa kostnader	-10 175	-8 734	-11 325	-12 849	-13 162
Kostnader för ersättning till anställda	-15 818	-13 846	-20 034	-10 895	-6 357
Av- och nedskrivningar av anläggningstillgångar	-156	-	0	0	0
Övriga rörelsekostnader	-2 755	-4 404	-5 511	-1 266	-356
	<b>-49 357</b>	<b>-69 477</b>	<b>-92 514</b>	<b>-88 097</b>	<b>-38 363</b>
<b>Resultat från finansiella poster</b>					
Ränteintäkter	10 947	6 611	7 511	163	140
Räntekostnader och liknande resultatposter	-6	0	-1	0	0
<b>Resultat efter finansiella poster</b>	<b>-38 416</b>	<b>-62 866</b>	<b>-85 003</b>	<b>-87 935</b>	<b>-38 223</b>
<b>Resultat före skatt</b>	<b>-38 416</b>	<b>-62 866</b>	<b>-85 003</b>	<b>-87 935</b>	<b>-38 223</b>

<sup>38</sup> Hämtade från Bolagets oreviderade konsoliderade finansiella rapport för perioden 1 januari – 30 september 2019 (med jämförelseinformation för motsvarande period 2018) som översiktligt har granskats av BDO.

<sup>39</sup> Hämtade från Bolagets reviderade konsoliderade finansiella rapporter för räkenskapsåren som avslutades den 31 december 2018, 2017 och 2016.

Erhållet koncernbidrag	-	-	-	-	-
Skatt	-	-	-	-	-
<b>Periodens resultat</b>	<b>-38 416</b>	<b>-62 866</b>	<b>-85 003</b>	<b>-87 935</b>	<b>-38 223</b>
<b>Rapport över totalresultat</b>					
Övrigt totalresultat	-	-	-	-	-
<b>Totalresultat för perioden</b>	<b>-38 416</b>	<b>-62 866</b>	<b>-85 003</b>	<b>-87 935</b>	<b>-38 223</b>

## Koncernens rapport över finansiell ställning i sammandrag

	Ej reviderad <sup>40</sup>		Reviderad <sup>41</sup>		
	30 sep		31 dec		
<i>Belopp i TSEK</i>	2019	2018	2018	2017	2016
<b>TILLGÅNGAR</b>					
<b>Anläggningstillgångar</b>					
Materiella anläggningstillgångar	176	-	-	-	-
<b>Summa anläggningstillgångar</b>	<b>176</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Omsättningstillgångar</b>					
Kundfordringar	1 853	374	9 444	2 566	-
Övriga fordringar	601	733	624	1 436	1 602
Förutbetalda kostnader och upplupna intäkter	1 899	2 866	2 093	1 836	1 093
Kassa och bank	286 748	250 267	229 876	309 531	393 998
<b>Summa omsättningstillgångar</b>	<b>291 100</b>	<b>254 241</b>	<b>242 037</b>	<b>315 368</b>	<b>396 693</b>
<b>SUMMA TILLGÅNGAR</b>	<b>291 276</b>	<b>254 241</b>	<b>242 037</b>	<b>315 368</b>	<b>396 693</b>
<b>EGET KAPITAL OCH SKULDER</b>					
Aktiekapital	2 818	2 561	2 561	2 561	2 561
Övrigt tillskjutet kapital	705 278	618 598	618 597	617 944	615 861
Balanserat resultat inklusive periodens resultat	-440 213	-379 661	-401 797	-316 794	-228 860
<b>Summa eget kapital</b>	<b>267 882</b>	<b>241 499</b>	<b>219 362</b>	<b>303 711</b>	<b>389 562</b>
<b>Långfristiga skulder</b>	<b>117</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Kortfristiga skulder</b>					
Leverantörsskulder	2 909	6 814	15 174	5 972	4 678
Övriga skulder	1 481	1 089	1 205	733	470
Upplupna kostnader och förutbetalda intäkter	18 887	4 840	6 296	4 953	1 983

<sup>40</sup> Hämtade från Bolagets oreviderade konsoliderade finansiella rapport för perioden 1 januari – 30 september 2019 (med jämförelseinformation för motsvarande period 2018) som översiktligt har granskats av BDO.

<sup>41</sup> Hämtade från Bolagets reviderade konsoliderade finansiella rapporter för räkenskapsåren som avslutades den 31 december 2018, 2017 och 2016.

Summa kortfristiga skulder	23 277	12 742	22 675	11 657	7 131
<b>SUMMA EGET KAPITAL OCH SKULDER</b>	<b>291 276</b>	<b>254 241</b>	<b>242 037</b>	<b>315 368</b>	<b>396 693</b>

## Koncernens rapport över kassaflöde i sammandrag

Belopp i TSEK	Ej reviderad <sup>42</sup>		Reviderad <sup>43</sup>		
	1 jan - 30 sep		1 jan - 31 dec		
	2019	2018	2018	2017	2016
<b>Den löpande verksamheten</b>					
Resultat efter finansiella poster	-38 416	-62 866	-85 003	-87 935	-38 223
Justeringar för poster som inte ingår i kassaflödet	-3 865	-1 161	-1 700	-	-
<b>Kassaflöde från den löpande verksamheten före förändringar av rörelsekapital</b>	<b>-42 281</b>	<b>-64 027</b>	<b>-86 703</b>	<b>-87 935</b>	<b>-38 223</b>
Ökning/minskning kortfristiga fordringar	10 546	1 864	-6 273	-3 143	-436
Ökning/minskning leverantörsskulder	-12 265	842	9 202	1 294	2 912
Ökning/minskning övriga kortfristiga rörelseskulder	10 077	243	1 765	3 232	-367
<b>Kassaflöde från den löpande verksamheten</b>	<b>-33 922</b>	<b>-61 079</b>	<b>-82 009</b>	<b>-86 551</b>	<b>-36 115</b>
<b>Investeringsverksamheten</b>					
Investeringar i materiella anläggningstillgångar	-	-	-	-	-
<b>Kassaflöde från investeringsverksamheten</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Finansieringsverksamheten</b>					
Nyemission/optionsemision	91 258	655	655	2 083	405 555
Emissionskostnader	-4 323	-	-	-	-25 803
Leasingskuld amortering	-162	-	-	-	-
<b>Kassaflöde från finansieringsverksamheten</b>	<b>86 774</b>	<b>655</b>	<b>655</b>	<b>2 083</b>	<b>379 753</b>
<b>Periodens kassaflöde</b>	<b>52 851</b>	<b>-60 424</b>	<b>-81 335</b>	<b>-84 468</b>	<b>343 638</b>
Likvidamedel vid periodens början	229 876	309 531	309 531	393 998	50 360
Förändring likvida medel	52 851	-60 424	-81 355	-84 468	343 638
Kursdifferenser i likvida medel	4 021	1 161	1 700	-	-
<b>Likvida medel vid periodens slut</b>	<b>286 748</b>	<b>250 267</b>	<b>229 876</b>	<b>309 531</b>	<b>393 998</b>

<sup>42</sup> Hämtade från Bolagets oreviderade konsoliderade finansiella rapport för perioden 1 januari – 30 september 2019 (med jämförelseinformation för motsvarande period 2018) som översiktligt har granskats av BDO.

<sup>43</sup> Hämtade från Bolagets reviderade konsoliderade finansiella rapporter för räkenskapsåren som avslutades den 31 december 2018, 2017 och 2016.



## Nyckeltal och definitioner

### Nyckeltal och data per aktie

Nyckeltalen nedan, såvitt avser räkenskapsåren 2018, 2017 och 2016, är hämtade från Bolagets reviderade konsoliderade finansiella rapporter per och för räkenskapsåren som avslutades den 31 december 2018, 2017 och 2016. Vad avser perioderna den 1 januari – 30 september 2019 respektive den 1 januari – 30 september 2018, har nyckeltalen hämtats från Bolagets översiktligt granskade delårsrapport för perioden den 1 januari – 30 september 2019.

### Nyckeltal som definieras enligt IFRS<sup>44</sup>

<i>Belopp i TSEK om inget annat anges</i>	1 jan - 30 sep		1 jan - 30 dec		
	2019	2018	2018	2017	2016
Resultat per aktie före utspädning	-0,8	-1,3	-1,7	-1,8	-1,3
Resultat per aktie efter utspädning	-0,8	-1,3	-1,7	-1,8	-1,3
Antal aktier vid periodens slut	53 533 321	48 666 656	48 666 656	48 666 656	48 666 656
Genomsnittligt antal aktier under perioden	50 974 743	48 666 656	48 666 656	48 666 656	29 722 216

### Alternativa nyckeltal som inte definieras enligt IFRS<sup>45</sup>

<i>Belopp i TSEK om inget annat anges</i>	1 jan - 30 sep		1 jan - 30 dec		
	2019	2018	2018	2017	2016
Soliditet, %	92%	95 %	91 %	96 %	98 %
Eget kapital per aktie före utspädning	5,0	5,0	4,5	6,2	8,0
Eget kapital per aktie efter utspädning	5,0	5,0	4,5	6,2	8,0

### *Användning av nyckeltal som inte definieras enligt IFRS*

Föregående tabell innehåller vissa alternativa finansiella nyckeltal som inte definieras enligt IFRS. Dessa alternativa finansiella nyckeltal ska inte bedömas fristående eller anses ersätta prestationsnyckeltal som har beräknats enligt IFRS. Vidare bör sådana nyckeltal, såsom Bolaget har definierat dem, inte jämföras med andra nyckeltal med liknande namn som används av andra bolag. Detta beror på att ovannämnda nyckeltal inte alltid definieras på samma sätt och andra bolag kan räkna fram dem på ett annat sätt än Bolaget. För en beskrivning av beräkningarna av nyckeltal som inte definieras enligt IFRS och motiveringen för användandet, se avsnittet "Definitioner av alternativa nyckeltal som inte definieras enligt IFRS" nedan.

<sup>44</sup> Nyckeltal som definieras enligt IFRS och som presenteras i Bolagets reviderade historiska finansiella information per och för de tre räkenskapsår som avslutades den 31 december 2018, 2017 och 2016 samt i den översiktligt granskade delårsrapport per och för niomånadersperioden som avslutades 30 september 2019 (med jämförelsesiffror per och för niomånadersperioden som avslutades den 30 september 2018), vilka har införlivats i Prospektet genom hänvisning.

<sup>45</sup> Alternativa nyckeltal som inte definieras enligt IFRS som presenteras i Bolagets oreviderade konsoliderade finansiella rapport för perioden 1 januari – 30 september 2019 (med jämförelseinformation för motsvarande period 2018) samt från reviderade konsoliderade finansiella rapporter för räkenskapsåren som avslutades den 31 december 2018, 2017 och 2016.

Följande tabell visar avstämningen av alternativa nyckeltal vilka är hämtade från den oreviderade konsoliderade finansiella rapporten för perioden den 1 januari – 30 september 2019 (med jämförelseinformation för motsvarande period 2018) samt från reviderade konsoliderade finansiella rapporter för räkenskapsåren som avslutades den 31 december 2018, 2017 och 2016.

## Avstämningar av alternativa nyckeltal som inte definieras enligt IFRS

	1 jan - 30 sep		1 jan - 30 dec		
	2019	2018	2018	2017	2016
A Eget kapital, TSEK	267 882	241 499	219 362	303 711	389 562
B Balansomslutning, TSEK	291 276	254 241	242 037	315 368	396 693
<b>A/B Soliditet, %</b>	<b>92%</b>	<b>95 %</b>	<b>91 %</b>	<b>96 %</b>	<b>98 %</b>
A Eget kapital, TSEK	267 882	241 499	219 362	303 711	389 562
B Antal aktier vid periodens slut, tusental	53 533	48 667	48 667	48 667	48 667
<b>A/B Eget kapital per aktie före utspädning, SEK</b>	<b>5,0</b>	<b>5,0</b>	<b>4,5</b>	<b>6,2</b>	<b>8,0</b>
A Eget kapital, TSEK	267 882	241 499	219 362	303 711	389 562
B Antal aktier vid periodens slut efter utspädning, tusental	53 533	48 667	48 667	48 667	48 667
<b>A/B Eget kapital per aktie efter utspädning, SEK</b>	<b>5,0</b>	<b>5,0</b>	<b>4,5</b>	<b>6,2</b>	<b>8,0</b>

## Definitioner av nyckeltal som inte definieras enligt IFRS

Nyckeltal	Definition	Motivering för användande
<i>Soliditet</i>	Periodens utgående eget kapital dividerat med periodens utgående balansomslutning	Bolaget använder sig av det alternativa nyckeltalet soliditet då det visar hur stor del av balansomslutningen som utgörs av eget kapital och har inkluderats för att investerare ska kunna bedöma Bolagets kapitalstruktur
<i>Eget kapital per aktie före utspädning</i>	Eget kapital dividerat med antal aktier före utspädning vid utgången av perioden	Bolaget anser att nyckeltalet ger investerare en bättre förståelse för historisk avkastning per aktie justerat för förändringar i antalet aktier under perioden
<i>Eget kapital per aktie efter utspädning</i>	Eget kapital dividerat med antal aktier efter utspädning vid utgången av perioden	Bolaget anser att nyckeltalet ger investerare en bättre förståelse för historisk avkastning per aktie justerat för förändringar i antalet aktier under perioden

## **Handlingar som införlivas genom hänvisning**

PledPharmas finansiella rapporter för räkenskapsåren 2018, 2017 och 2016 samt för perioden januari – september 2019 utgör en del av Prospektet och ska läsas som en del därav. Dessa finansiella rapporter framgår i PledPharmas årsredovisningar för räkenskapsåren 2018, 2017 och 2016 samt i PledPharmas delårsrapport för perioden januari – september 2019, där följande avsnitt härmed införlivas genom hänvisning:

- Årsredovisningen 2018<sup>46</sup>: Förvaltningsberättelse (s. 26 – 31), Fem år i sammandrag (s. 32), Resultaträkning & rapport över totalresultatet (s. 33), balansräkning (s. 34), Kassaflödesanalys (s. 35), Förändringar i eget kapital (s. 36), Noter (s. 37-47), Styrelsens försäkran (s. 48) samt Revisionsberättelse (s. 56-57).

<sup>46</sup> [https://www.pledpharma.se/wp-content/uploads/pledpharma\\_arsredovisning\\_2018.pdf](https://www.pledpharma.se/wp-content/uploads/pledpharma_arsredovisning_2018.pdf)

- Årsredovisningen 2017<sup>47</sup>: Förvaltningsberättelse (s. 30 – 34), Fem år i sammandrag (s. 35), Resultaträkning & rapport över totalresultatet (s. 36), balansräkning (s. 37-38), Kassaflödesanalys (s. 39), Förändringar i eget kapital (s. 40), Nyckeltalsdefinitioner (s. 40), Noter (s. 42-54), Styrelsens försäkran (s. 55) samt Revisionsberättelse (s. 56-58).
- Årsredovisningen 2016<sup>48</sup>: Förvaltningsberättelse (s. 29 – 33), Fem år i sammandrag (s. 34), Resultaträkning & rapport över totalresultatet (s. 35), balansräkning (s. 36-37), Kassaflödesanalys (s. 38), Förändringar i eget kapital (s. 39), Nyckeltalsdefinitioner (s. 40), Noter (s. 41-54), Styrelsens försäkran (s. 55) samt Revisionsberättelse (s. 56-58).
- Delårsrapport avseende perioden januari – september 2019<sup>49</sup>: Resultaträkning & rapport över totalresultatet (s. 8), balansräkning (s. 9), koncernens kassaflöde (s. 10), Förändringar i eget kapital (s. 11), Koncernens nyckeltal (s. 11), Nyckeltalsdefinitioner (s. 12), Noter (s. 15-17), Styrelsens försäkran (s. 19) samt Revisions granskningsrapport (s. 20).

De delar av ovan angivna dokument som inte införlivas genom hänvisning är antingen inte relevanta för investeraren eller omfattas av andra delar av Prospektet.

---

<sup>47</sup> <https://www.pledpharma.se/wp-content/uploads/PledPharma-Årsredovisning-2017-final.pdf>

<sup>48</sup> <https://www.pledpharma.se/wp-content/uploads/PledPharma-Årsredovisning-2016-FINAL-1-hemsida.pdf>

<sup>49</sup> [https://www.pledpharma.se/wp-content/uploads/Q3\\_19\\_rapport\\_Sv\\_final.pdf](https://www.pledpharma.se/wp-content/uploads/Q3_19_rapport_Sv_final.pdf)

## OPERATIONELL OCH FINANSIELL ÖVERSIKT

Nedanstående information ska läsas tillsammans med avsnitten "Utvald historisk finansiell information", "Kapitalstruktur, skuldsättning och annan finansiell information" samt Bolagets fullständiga finansiella information för räkenskapsåren 2018, 2017 och 2016, med tillhörande noter, samt Bolagets finansiella rapport för perioden januari – september 2019 (med jämförelseinformation för motsvarande period 2018). Informationen nedan innehåller framåtblickande uttalanden som omfattas av diverse risker och osäkerheter. Bolagets verkliga resultat kan skilja sig väsentligt från de som förutspås i dessa framåtblickande uttalanden på grund av många olika faktorer, däribland, men inte begränsat till, de som beskrivs i avsnittet "Riskfaktorer".

### Översikt

PledPharma är ett läkemedelsutvecklingsbolag, fokuserat på att förbättra behandlingen av allvarliga sjukdomstillstånd för vilka det föreligger ett stort medicinskt behov och där alternativa behandlingar saknas. Bolagets längst framskridna projekt, PledOx®, utvecklas för att förebygga nervskador i samband med cellgiftsbehandling. Ett globalt fas III-program pågår. Aladote® utvecklas för att minska risken för akut leverskada i samband med paracetamolförgiftning. En proof of principle-studie i patienter med paracetamolförgiftning har framgångsrikt genomförts och utgör nu grunden för den fortsatta utvecklingen. Bolagets intäkter förväntas bestå av försäljningsintäkter och/eller milstolpsbetalningar och royaltysättning från försäljning från samarbetspartners.

### Väsentliga faktorer som påverkar resultatet

PledPharmas resultat har påverkats, och kommer att påverkas, av ett antal faktorer varav vissa ligger utanför Bolagets kontroll. Nedan beskrivs de huvudsakliga faktorer som Bolaget bedömer har påverkat verksamhetens resultat under den period som berörs i Prospektet och som kan förväntas påverka PledPharmas resultat.

#### *Utlicensering, samarbeten och övriga intäkter*

I november 2017 ingick PledPharma ett exklusivt licensavtal med Solasia för PledOx® i Japan, Kina, Hong Kong, Macau, Sydkorea samt Taiwan. PledPharma har hittills erhållit 700 MJPY, motsvarande ca 56 MSEK, i ersättning enligt licensavtalet i form av en inledande betalning om 100 MJPY och en milstolpsersättning om 600 MJPY. Samarbetet har genererat huvuddelen av Bolagets intäkter hittills. Den 9 oktober 2019 ingick PledPharma och Solasia ett tilläggsavtal som innebär att Solasias exklusiva licens utvidgas till att omfatta behandling och förebyggande av cellgiftsinducerad neuropati (CIPN) vid behandling av samtliga cellgifter och samtliga cancertyper. Tilläggsavtalet innebär att PledPharma har rätt till engångsbetalningar samt möjlighet att erhålla ytterligare utvecklingsrelaterade och regulatoriska milstolpsbetalningar om upp till totalt cirka 1,8 miljarder JPY, motsvarande cirka 160 MSEK (baserat på växlingskursen mellan japanska yen och svenska kronor den 23 oktober 2019). För en närmare beskrivning av samarbetet, se avsnittet "Projektportfölj – Strategi för kommersialisering av PledOx®" och "Legala frågor och kompletterande

*information – Väsentliga avtal*". PledPharma är och kommer även fortsättningsvis att vara beroende av licens- och samarbetsavtal kring utvecklingen av produktkandidater respektive kommersialisering av dessa på olika marknader för att generera intäkter.

Framöver kommer Bolaget att sträva efter att generera intäkter från licens- och samarbetsavtal genom en kombination av inledande betalningar, milstolpsersättningar samt royaltybetalningar. PledPharma kan därutöver vara berättigad till ersättning för utförda tjänster och för nedlagda kostnader, till exempel för genomförda studier och för upprätthållande av patentskydd. Samtliga intäkter, förutom ersättning för utförda tjänster och nedlagda kostnader, är beroende av att det aktuella projektet utvecklas väl och att överenskomna utvecklings- eller regulatoriska milstolpar uppnås samt att de färdiga produkterna därefter lanseras och säljs. Storleken av eventuella framtida intäkter är osäker och Bolaget förväntar sig att dessa kommer att fortsätta att fluktuera över åren till följd av villkoren i Bolagets samarbetsavtal, i vilken uträkning någon av Bolagets produktkandidater kommersialiseras framgångsrikt samt volymen av och tidpunkten för eventuell försäljning av slutliga produkter.

#### *Forskning och utveckling*

PledPharma fokuserar i huvudsak på läkemedelsutveckling i kliniska faser fram till marknadsgodkännande av läkemedelsmyndigheter. Idag har Bolaget två produktkandidater i klinisk fas, se vidare avsnittet "*Projektportfölj*". Bolaget samarbetar med olika partners vars resurser utnyttjas för dedikerade projekt, bland annat kontraktsforskningsbolag och kontraktstillverkare. Produktkandidaterna kräver fortsatt forskning och utveckling och projekten är således föremål för sedvanliga risker, bland annat att utvecklingen försenas och att kostnaderna blir högre än förväntat eller att produktkandidaterna kan visa sig ineffektiva eller ge oacceptabla biverkningar, se vidare avsnittet "*Risikfaktorer*".

Bolagets projektkostnader är hänförliga till utvecklingen av dess produktkandidater och övriga forskningsprojekt och innefattar bland annat kostnader för kontraktsforskningsbolag, produktion, kliniska studier samt regulatoriska kostnader. Projektkostnaderna innefattar även kostnader hänförliga till hantering och övervakning av Bolagets patentportfölj, inbegripet kostnader för legala ombud samt ansöknings- och underhållsavgifter.

PledPharmas projektkostnader uppgick 2018 till 83 855 TSEK (76 974 TSEK 2017), vilket motsvarar 69,5 procent (75,5 procent 2017) av rörelsens kostnader. Bolaget förväntar sig att kostnader avseende forskningsprojekt samt kostnader för fortsatt utveckling av befintliga produktkandidater kommer att fortsätta att öka allteftersom Bolagets kliniska studier fortskrider in i nästföljande faser. Den totala kostnaden för att driva PledPharmas pågående utvecklingsprojekt fram till marknadsregistrering för kommersialisering förväntas vara betydande och kommer i stor utsträckning att vara beroende av PledPharmas förmåga att framgångsrikt och i rätt tid slutföra olika projektaktiviteter.

#### *Personal- och övriga externa kostnader*

Kostnaderna för Bolagets administration består huvudsakligen av löner och lönebikostnader för personal med kompetens inom preklinisk och klinisk läkemedelsutveckling, regulatoriska strategier, finansiering, projektledning, CMC och inköp. Personalkostnader uppgick 2018 till 20 034 TSEK (10 895 TSEK

2017), vilket motsvarar 16,6 procent (10,7 procent 2017) av rörelsens kostnader. Bolaget anlitar även konsulter och samarbetspartners vid behov av specifik kompetens. Övriga externa kostnader uppgick 2018 till 11 325 TSEK (12 849 TSEK 2017) vilket motsvarar 9,4 procent (12,6 procent 2017) av rörelsens kostnader och bestod av bland annat av kostnader för patentlicenser och konsultkostnader. Bolagets administration och därtill hörande kostnader förväntas öka i takt med att utvecklingsprojekt fortskrider. Därtill kommer ökade icke-återkommande samt återkommande kostnader relaterade till den förestående noteringen.

### *Skatter*

PledPharma har gått med förlust sedan Bolaget bildades. Dessa förluster har genererat skattemässiga underskott, vilka per den 31 december 2018 uppgick till ca 428 MSEK. Det är dock osäkert när i tiden underskottsavdragen kommer att utnyttjas för avräkning mot beskattningsbara vinster. Uppskjuten skattefordran hänförlig till underskottsavdragen upptas därför inte till något värde i Koncernens rapport över finansiell ställning. Som framgår av avsnittet "*Riskfaktorer*" kan PledPharmas möjligheter att använda underskottsavdragen påverkas av vissa gällande begränsningsregler samt eventuella framtida förändringar i tillämplig lagstiftning.

### *Valutafluktuationer*

PledPharma har sitt säte i Sverige och redovisar sin finansiella ställning och sitt resultat i SEK. PledPharmas intäkter består för närvarande i allt väsentligt av ersättning under licensavtalet med Solasia vilken erhålls i JPY. PledPharma köper också tjänster löpande i andra valutor än SEK. Valutaflöden i samband med köp och försäljning av varor i andra valutor än SEK är en så kallad transaktionsexponering. Följaktligen skulle eventuella fluktuerande valutakurser kunna medföra negativ effekt på Bolagets resultat. Se vidare avsnittet "*Riskfaktorer*".

## **Segment**

PledPharma har identifierat två oberoende och fristående utvecklingsområden för calmangafodipir, PledOx och Aladote. Den högsta verkställande beslutsfattaren allokera bolagets resurser mellan dessa två projekt.

## **Nyckelposter i resultaträkningen**

### *Försäljningsintäkter*

Försäljningsintäkter omfattar Bolagets intäkter i form av milstolpebetalningar, licensintäkter, royaltys och försäljning av utvecklingsrelaterade tjänster samt vidarefakturerings av forskning- och utvecklingskostnader enligt Bolagets avtal med Solasia.

### *Övriga rörelseintäkter*

Övriga rörelseintäkter omfattar EU-bidrag, svenska statliga bidrag, övriga bidrag och valutakursvinster hänförliga till rörelsen.

### *Rörelsens kostnader*

Rörelsens kostnader består av projektkostnader, övriga externa kostnader, kostnader för ersättning till anställda, av- och nedskrivningar av anläggningstillgångar samt övriga rörelsekostnader.

Projektkostnader består av kostnader för forskning, forskningssamarbeten, prekliniska studier, produktion av produktkandidater till kliniska studier samt genomförande av kliniska studier.

I övriga externa kostnader ingår bland annat kostnader för patentlicenser, hyra av lokal och konsultkostnader.

Kostnader för ersättning till anställda består av löner och andra ersättningar, styrelsearvode, sociala avgifter samt pensionskostnader.

Avskrivningar enligt plan och nedskrivningar av materiella och immateriella tillgångar utgörs av avskrivningar och nedskrivningar av materiella och immateriella tillgångar.

Övriga rörelsekostnader består av valutakursdifferenser från poster av rörelsekaraktär.

### *Rörelseresultat*

Rörelseresultat beräknas genom att från summan av försäljningsintäkter och övriga rörelseintäkter dra ifrån projektkostnader, övriga externa kostnader, kostnader för ersättning till anställda, av- och nedskrivningar av anläggningstillgångar samt övriga rörelsekostnader.

### *Resultat från finansiella poster*

Resultatet från finansiella poster utgörs i huvudsak av ränteintäkter på Bolagets banktillgodohavanden samt valutakursvinster och förluster som inte är hänförliga till rörelsen, vilka redovisas netto.

### *Periodens resultat*

Periodens resultat avser resultatet för perioden efter skatt.

## **Kommentarer till den finansiella utvecklingen**

Belopp som står utan parenteser avser den senaste helårs- respektive delårsperioden och belopp som står inom parenteser avser relevant jämförelseperiod.

### *Intäkter och resultat*

#### Den 1 januari – 30 september 2019 jämfört med den 1 januari – 30 september 2018

Försäljningsintäkter uppgick till 65 509 (17 113) TSEK, en ökning med 282,8 procent, vilket främst berodde på en milstolpsbetalning från Solasia. Övriga rörelseintäkter uppgick till 11 (2) TSEK, samtidigt som övriga rörelsekostnader uppgick till 2 755 (4 404), en minskning med 37,4 procent, vilket är hänförlig till valutakursdifferenser. Projektkostnader uppgick till 85 974 (59 607) TSEK, en ökning med 44,2 procent, vilket beror på de pågående aktiviteterna i POLAR-programmet. Övriga externa kostnader ökade något och uppgick till 10 175



(8 734) TSEK. Kostnader för ersättning till anställda uppgick till 15 818 (13 846) TSEK, en ökning med 14,2 procent hänförlig till nyanställningar. Av- och nedskrivningar av anläggningstillgångar uppgick till 156 (0) TSEK, hänförlig till implementering av IFRS 16. Rörelseresultatet för perioden uppgick till -49 357 (-69 477) TSEK.

Resultat efter finansiella poster uppgick till -38 416 (-62 866) TSEK. Resultat efter skatt blev därmed -38 416 (-62 866) TSEK då Bolaget inte uppvisat någon vinst under respektive period.

#### 2018 jämfört med 2017

Försäljningsintäkter uppgick till 28 211 (13 585) TSEK, en ökning med 107,7 procent, vilket främst berodde på kostnadsersättningar från Solasia. Övriga rörelseintäkter uppgick till 2 (302) TSEK, en minskning med 99,3 procent, samtidigt som övriga rörelsekostnader uppgick till 5 511 (1 266) TSEK, en ökning med 335,3 procent, vilket är hänförligt till valutakursdifferenser. Projektkostnader uppgick till 83 855 (76 974) TSEK. Övriga externa kostnader minskade något och uppgick till 11 325 (12 849) TSEK. Kostnader för ersättning till anställda uppgick till 20 034 (10 895) TSEK, en ökning med 83,9 procent, vilket beror på nyanställningar. Av- och nedskrivningar av anläggningstillgångar uppgick till 0 (0) TSEK. Rörelseresultatet för året uppgick till -92 514 (-88 097) TSEK.

Resultat efter finansiella poster uppgick till -85 003 (-87 935) TSEK. Resultat efter skatt blev därmed -85 003 (-87 935) TSEK då Bolaget inte uppvisat någon vinst under respektive period.

#### 2017 jämfört med 2016

Försäljningsintäkter uppgick till 13 585 (0) TSEK vilket utgjordes till största del av en milstolpsbetalning från Solasia samt kostnadsersättningar för fas I studien (SUNCIST). Övriga rörelseintäkter uppgick till 302 (1 026) TSEK, en minskning med 70,6 procent samtidigt som övriga rörelsekostnader uppgick till 1 266 (356) TSEK, en ökning med 255,6 procent, vilket är hänförligt till valutakursdifferenser. Projektkostnader uppgick till 76 974 (19 513) TSEK vilket utgjordes till största del av uppstartskostnader för kontraktforskningsorganisationen (CRO) för kliniska studier med PledOx®. Övriga externa kostnader uppgick till 12 849 (13 162) TSEK och bestod bland annat av kostnader för patentlicenser och konsultkostnader. Kostnader för ersättning till anställda uppgick till 10 895 (6 357) där ökningen beror på nyanställningar. Av- och nedskrivningar av anläggningstillgångar uppgick till 0 (0) TSEK. Rörelseresultatet för året uppgick till -88 097 (-38 363) TSEK.

Resultat efter finansiella poster uppgick till -87 935 (-38 223) TSEK. Resultat efter skatt blev därmed -87 935 (-38 223) TSEK då Bolaget inte uppvisat någon vinst under respektive period.

#### *Kassaflöde*

Bolaget bedriver klinisk utveckling och fram till en eventuell lansering av Bolagets produkter avses verksamheten huvudsakligen finansieras genom eget kapital. Bolagets likviditetskällor består huvudsakligen av licensintäkter från projekt med kommersiella partners och erhållen likvid från genomförda emissioner.

### Den 1 januari – 30 september 2019 jämfört med den 1 januari – 30 september 2018

Kassaflödet uppgick totalt till 52 851 (-60 424) TSEK. Det positiva kassaflödet kommer av milstolpsbetalningen från Solasia och en riktad nyemission. Kassaflödet från den löpande verksamheten uppgick till -33 922 (-61 079) TSEK, huvudsakligen drivet av kostnader för de kliniska studierna. Kassaflödet från investeringsverksamheten uppgick till 0 (0) TSEK. Kassaflödet från finansieringsverksamheten uppgick till 86 774 (655) TSEK och avser likvid från den riktade nyemissionen.

### 2018 jämfört med 2017

Kassaflödet uppgick totalt till -81 355 (-84 468 TSEK). Kassaflödet från den löpande verksamheten uppgick till -82 009 (-86 551) TSEK, huvudsakligen drivet av kostnader för de kliniska studierna. Kassaflödet från investeringsverksamheten uppgick till 0 (0) TSEK. Kassaflödet från finansieringsverksamheten uppgick till 655 (2 083) TSEK och avser likvid från optionsförsäljningar.

### 2017 jämfört med 2016

Kassaflödet uppgick totalt till -84 468 (343 638) TSEK. Kassaflödet från den löpande verksamheten uppgick till -86 551 (-36 115) TSEK, huvudsakligen drivet av kostnader för Bolagets kliniska studier. Kassaflödet från investeringsverksamheten uppgick till 0 (0) TSEK. Kassaflödet från finansieringsverksamheten uppgick till 2 083 (379 753) TSEK och avser likvid från optionsförsäljningar.

### *Finansiell ställning*

### Den 1 januari – 30 september 2019 jämfört med den 1 januari – 30 september 2018

Eget kapital uppgick per den 30 september 2019 till 267 882 (241 499) TSEK. Eget kapital per aktie uppgick till 5,0 (5,0) SEK. Bolagets soliditet var 92 (95) procent. Per balansdagen uppgick långfristiga skulder till 117 (0) TSEK, vilket är hänförlig till långsiktiga leasingkulder. Kortfristiga skulder uppgick till 23 277 (12 742) TSEK och bestod huvudsakligen av leverantörsskulder avseende den kliniska studien för PledOx. Likvida medel uppgick till 286 748 (250 267) TSEK.

### 2018 jämfört med 2017

Eget kapital uppgick per den 31 december 2018 till 219 362 (303 711) TSEK. Eget kapital per aktie uppgick till 4,5 (6,2) SEK. Bolagets soliditet var 91 (96) procent. Per balansdagen förelåg inga långfristiga skulder. Kortfristiga skulder uppgick till 22 675 (11 657) TSEK och bestod huvudsakligen av leverantörsskulder avseende CRO-kostnader för uppstart av kliniska studier. Likvida medel uppgick till 229 876 (309 531) TSEK.

### 2017 jämfört med 2016

Eget kapital uppgick per den 31 december 2017 till 303 711 (389 562) TSEK. Eget kapital per aktie uppgick till 6,2 (8,0) SEK. Bolagets soliditet var 96 (98) procent. Per balansdagen förelåg inga långfristiga skulder. Kortfristiga skulder

uppgick till 11 657 (7 131) TSEK och bestod till största delen av leverantörsskulder avseende CRO-kostnader för uppstart av kliniska studier. Likvida medel uppgick till 309 531 (393 998) TSEK.

#### **Betydande förändringar efter 30 september 2019**

Inga betydande förändringar avseende Bolagets finansiella resultat eller finansiella ställning har inträffat efter offentliggörandet av delårsrapporten för perioden den 1 januari – 30 september 2019.

## KAPITALSTRUKTUR OCH ANNAN FINANSIELL INFORMATION

Tabellerna i detta avsnitt redovisar PledPharmas kapitalisering och skuldsättning på koncernnivå per den 30 september 2019. Se avsnittet "Aktiekapital och ägarförhållanden" för vidare information om bland annat PledPharmas aktiekapital och aktier. Tabellerna i detta avsnitt bör läsas tillsammans med avsnitten "Operationell och finansiell översikt" och "Utvald historisk finansiell information".

### Eget kapital och nettoskuldsättning

Nedan redovisas PledPharmas kapitalisering per den 30 september 2019. Observera att tabellen över kapitalisering nedan enbart inkluderar räntebärande skulder. Eget kapital uppgick till 267 882 TSEK, varav 2 818 TSEK utgjordes av aktiekapital. Bolagets räntebärande skulder summerades till 171 TSEK och bestod endast av leasingskuld.

<i>Belopp i TSEK</i>	<b>30 september 2019</b>
<b>Kortfristiga skulder</b>	
Mot garanti eller borgen	-
Mot säkerhet	-
Utan garanti/borgen eller säkerhet	54
<b>Summa kortfristiga skulder</b>	<b>54</b>
<b>Långfristiga skulder</b>	
Mot garanti eller borgen	-
Mot säkerhet	-
Utan garanti/borgen eller säkerhet	117
<b>Summa långfristiga skulder</b>	<b>117</b>
<b>Summa skuldsättning</b>	<b>171</b>
<b>Eget kapital</b>	
Aktiekapital	2 818
Övrigt tillskjutet kapital	705 278
Balanserat resultat inklusive årets resultat	-440 213
<b>Summa eget kapital</b>	<b>267 882</b>
<b>Summa kapitalisering</b>	<b>268 053</b>

Nedan redovisas PledPharmas nettoskuldsättning per den 30 september 2019. Observera att tabellen över nettoskuldsättning enbart inkluderar räntebärande skulder. Per 30 september 2019 hade bolaget en kassa uppgående till 286 748 TSEK. Kortfristiga skulder uppgick till 54 TSEK och långfristiga skulder uppgick till 117 TSEK. Dessa räntebärandeskulder bestod endast av leasingsskuld. Bolagets nettoskuldsättning uppgick därmed till -286 577 TSEK.

<i>Belopp i TSEK</i>	<b>30 september 2019</b>
(A) Kassa	286 748
(B) Likvida medel	-
(C) Lätt realiserbara värdepapper	-
<b>(D) Summa likviditet (A)+(B)+(C)</b>	<b>286 748</b>
(E) Kortfristiga finansiella fordringar	-
(F) Kortfristiga banksskulder	-
(G) Kortfristig del av långfristiga skulder	-
(H) Andra kortfristiga skulder	54
<b>(I) Summa kortfristiga skulder (F)+(G)+(H)</b>	<b>54</b>
<b>(J) Netto kortfristig finansiell skuldsättning (I)-(E)-(D)</b>	<b>-286 694</b>
(K) Långfristiga banklån	-
(L) Emitterande obligationer	-
(M) Andra långfristiga skulder	117
<b>(N) Långfristig finansiell skuldsättning (K)+(L)+(M)</b>	<b>117</b>
<b>(O) Finansiell nettoskuldsättning (J)+(N)</b>	<b>-286 577</b>

### **Krediter och ställda säkerheter**

Per dagen för Prospektet har Bolaget inte tagit upp några krediter eller ställt några säkerheter.

### **Eventualförpliktelser och indirekt skuldsättning**

Per dagen för Prospektet har Bolaget inga eventualförpliktelser eller indirekt skuldsättning.

### **Uttalande angående rörelsekapital**

Det är Bolagets bedömning att det befintliga rörelsekapitalet är tillräckligt för att tillgodose Bolagets behov under den kommande tolv månadersperioden.

### **Finansieringsbehov**

PledPharma bedömer att Bolagets befintliga finansiering är tillräcklig för att kunna genomföra POLAR-programmet med PledOx® till avläsning av primärresultatet, initiera indikationsexpansion för PledOx® i CIPN med taxaner samt initiera och genomföra nästa studie med Aladote® förutsatt att studien kan utformas enligt Bolagets nuvarande studieplan. PledPharma kommer framgent att vara i behov av ytterligare finansiering för vidareutveckling, lansering och kommersialisering av PledOx® och Aladote®. Vidare kommer PledPharma även att vara i behov av ytterligare finansiering för att vidareutveckla möjligheterna

med PledOx® i relation till andra indikationer. Sådan ytterligare finansiering kan ske till exempel genom upptagande av lån eller genom emissioner av aktier eller andra värdepapper till Bolagets nuvarande aktieägare och/eller till nya investerare. Om utgifterna för POLAR-programmet till avläsning av primärresultatet eller nästa studie med Aladote® visar sig bli högre än förväntat kan dagens finansiella ställning vara otillräcklig för att avsluta studien eller för att erhålla tillsynsmyndigheters godkännanden av PledOx® och/eller Aladote®.

### **Materiella anläggningstillgångar**

Koncernens materiella anläggningstillgångar uppgick till 176 TSEK per den 30 september 2019.

### **Immateriella anläggningstillgångar**

Eftersom Bolaget i samband med bokslutet för 2011 ändrade principerna för redovisning av utvecklingskostnader med aktivering av kostnader tidigast då ett projekt är i fas III, redovisas inga immateriella tillgångar i balansräkningen.

### **Investeringar**

Per dagen för Prospektet har Bolaget inga väsentliga pågående investeringar, bland annat på grund av att Bolaget för närvarande inte aktiverar sina forsknings- och utvecklingskostnader. Bolaget kostnadsför utgifter relaterade till sina projekt, vilka beskrivs i avsnittet "*Projektportfölj*". Bolaget har inte genomfört några väsentliga investeringar under perioden som omfattas av den historiska finansiella informationen till och med dagen för Prospektet. Bolaget har för närvarande inte åtagit sig att göra någon framtida investering.

### **Utdelning**

Bolaget har inte lämnat någon utdelning under den period som omfattas av den historiska finansiella informationen i Prospektet.

### **Tendenser och framtidsutsikter**

Såvitt PledPharma känner till, finns det, utöver generell osäkerhet relaterade till forsknings- och utvecklingsverksamhet samt förseningar vid kliniska studier, inga kända tendenser, osäkerhetsfaktorer, potentiella fodringar eller andra krav, åtaganden eller händelser som kan förväntas ha en väsentlig inverkan på Bolagets framtidsutsikter, utöver vad som anges i avsnittet "*Risikfaktorer*".

Med undantag för vad som anges i avsnittet "*Marknadsöversikt . Prissättning och ersättningssystem*" känner PledPharma inte till några offentliga, ekonomiska, skattepolitiska, penningpolitiska eller andra politiska åtgärder som, direkt eller indirekt, väsentligt påverkat eller väsentligt skulle kunna påverka Bolagets verksamhet.

## **AKTIEKAPITAL OCH ÄGARFÖRHÅLLANDEN**

### **Aktier och aktiekapital**

PledPharmas aktier har utgivits enligt svensk rätt (aktiebolagslagen (2005:551)) och är denominerade i svenska kronor (SEK). Bolaget har ett aktieslag.

Per dagen för den senaste balansräkningen uppgår Bolagets aktiekapital till 2 817 544,25 SEK, fördelat på 53 533 321 aktier, envar med ett kvotvärde om ca 0,0526 SEK. Bolagets aktiekapital ska utgöra lägst 2 500 000 SEK och högst 10 000 000 SEK. Antalet aktier ska vara lägst 47 500 000 aktier och högst 190 000 000 aktier. Samtliga aktier är fullt inbetalda och fritt överlåtbara. Bolagsordningen i PledPharma innehåller inga särskilda bestämmelser om inlösen eller konvertering.

Per dagen för den senaste balansräkningen finns totalt 2 306 000 teckningsoptioner utestående i Bolaget (se avsnittet "Aktierelaterade incitamentsprogram" nedan för mer information).

### **Vissa rättigheter kopplade till aktierna**

Nedan redovisas vissa rättigheter som är kopplade till aktierna. Dessa rättigheter kan förändras genom en ändring av bolagsordningen.

#### *Rätt att delta och rösta vid bolagsstämma*

Aktieägare som vill delta i förhandlingarna vid bolagsstämma, ska dels vara upptagen i utskrift eller annan framställning av hela aktieboken avseende förhållandena fem vardagar före stämman, dels göra 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 nyårsafton och inte infalla tidigare än femte vardagen före stämman.

Varje aktie berättigar till en (1) röst på bolagsstämma. Varje röstberättigad får vid bolagsstämma rösta för det fulla antalet av honom ägda och företrädde aktier utan begränsning i rösträtten.

#### *Företrädesrätt till nya 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 avvikelser från aktieägarnas företrädesrätt.

#### *Rätt till utdelning och överskott vid likvidation*

Rätt till utdelning tillfaller den, som vid av bolagsstämman fastställd avstämningsdag, är registrerad som aktieägare i den av Euroclear förda aktieboken. Samtliga aktier medför lika rätt till andel i Bolagets tillgångar och vinst samt till eventuellt överskott vid likvidation.

Vid likvidation eller insolvens har innehavare av aktier i Bolaget endast rätt till den del av bolagets tillgångar som återstår sedan övriga fordringsägare fått fullt betalt för sina fordringar.

## Handel med PledPharma-aktien samt ansökan om notering och upptagande till handel

Bolagets aktie är sedan den 7 april 2011 upptagen till handel på Nasdaq First North Growth Market. Bolagets aktie har ISIN-kod SE0003815604 och kortnamnet PLED. Antalet aktier uppgår till 53 533 321 stycken.

PledPharmas styrelse har ansökt om att Bolagets aktier ska upptas till handel på Nasdaq Stockholm. Den 16 oktober 2019 meddelades att Nasdaq Stockholms bolagskommitté godkänt att Bolagets aktier upptas till handel på Nasdaq Stockholm. Första dag för handel på Nasdaq Stockholm förväntas bli den 31 oktober 2019. Sista dag för handel på Nasdaq First North Growth Market förväntas bli den 30 oktober 2019.

## Euroclearanslutning

PledPharmas bolagsordning innehåller ett avstämningsförbehåll och Bolagets aktier är anslutna till det elektroniska värdepapperssystemet med Euroclear som central värdepappersförvarare (Euroclear Sweden AB, Box 191, 101 23 Stockholm), vilket innebär att Bolagets aktiebok förs av Euroclear. Aktieägarna i Bolaget erhåller inte några fysiska aktiebrev utan samtliga transaktioner med aktierna sker på elektronisk väg genom behöriga banker och andra värdepappersförvaltare.

## Aktiekapitalets utveckling

I tabellen nedan redogörs för aktiekapitalets utveckling. Beloppen i tabellen nedan anges i SEK och har avrundats till hela kronor.

År	Händelse	Förändring av antal aktier	Förändring av aktie kapital, SEK	Totalt antal aktier	Totalt aktiekapital, SEK	Kvotvärde per aktie, SEK
2006	Nybildning	100 000	100 000	100 000	100 000	1
2007	Nyemission	88 000	88 000	188 000	188 000	1
2008	Nyemission	18 800	18 800	206 800	206 800	1
2009	Nyemission	25 850	25 850	232 650	232 650	1
2010	Nyemission	68 666	68 666	301 316	301 316	1
2011	Fondemission	-	301 316	301 316	602 632	2
2011	Nyemission	46 813	93 626	348 129	696 258	2
2011	Split	12 880 773	-	13 228 902	696 258	0,05
2011	Nyemission	7 018 873	369 414	20 247 775	1 065 672	0,05
2013	Nyemission	1 687 314	88 806	21 935 089	1 154 478	0,05
2014	Nyemission	1 687 314	88 806	23 622 403	1 243 284	0,05
2014	Nyemission	4 724 480	248 657	28 346 883	1 491 941	0,05
2015	Nyemission/TO	42 000	2 211	28 388 883	1 494 152	0,05
2016	Nyemission	20 277 773	1 067 252	48 666 656	2 561 404	0,05
2019	Nyemission	4 866 665	256 140	53 533 321	2 817 544	0,05



Som framgår av tabellen ovan har två nyemissioner genomförts under den period som omfattas av den historiska finansiella informationen i Prospektet. Teckningskursen i nyemissionen som genomfördes 2016 uppgick till 20 kronor per aktie och teckningskursen i nyemissionen som genomfördes i maj 2019 uppgick till 18,70 kronor per aktie.

### Ägarförhållanden och anmälningsskyldighet

Per den 30 september 2019 uppgick antalet aktieägare i Bolaget till 3 775. Av nedanstående tabell framgår information avseende ägarförhållandena i Bolaget per den 30 september 2019 med därefter kända förändringar. Olika rösträtter föreligger inte. För uppgift om styrelseledamöters och ledande befattningshavares aktieinnehav i Bolaget, se avsnittet "Styrelse, ledande befattningshavare och revisor".

Namn	Andel av kapital (%)	Andel av röster (%)	Antal aktier
Staffan Persson	21,11%	21,11%	11 303 314
Peter Lindell	13,30%	13,30%	7 117 379
Fjärde AP-fonden	5,98%	5,98%	3 200 000
Avanza Pension	3,75%	3,75%	2 010 041
Nordnet Pensionsförsäkring	3,13%	3,13%	1 675 828
Thomas Eldered	1,69%	1,69%	905 144
Carl Rosvall	1,55%	1,55%	831 999
Thord Wilkne	1,31%	1,31%	700 000
Alfred Berg Fonder	1,31%	1,31%	699 783
Handelsbanken Fonder	1,30%	1,30%	697 591
<b>Totalt (10 största aktieägarna)</b>	<b>54,44%</b>	<b>54,44%</b>	<b>29 141 079</b>
Totalt antal ägare	3 775		
Totalt antal aktier	53 533 321		

I lagen (1991:980) om handel med finansiella instrument (LHF) finns regler om anmälningsskyldighet beträffande vissa förändringar av aktieinnehav i bolag vars aktier är upptagna till handel på en reglerad marknad (så kallad flaggning). Enligt 4 kap. 5 § LHF ska en ändring av ett innehav anmälas om ändringen medför att den andel av samtliga aktier i bolaget eller av röstetalet för samtliga aktier i bolaget som innehavet motsvarar uppnår, överstiger eller går ner under någon av gränserna 5, 10, 15, 20, 25, 30, 50, 66 2/3 och 90 procent.

Såvitt Bolaget känner till kontrolleras inte Bolaget, direkt eller indirekt, av någon aktieägare eller grupp av aktieägare.

### Aktieägaravtal

Såvitt Bolagets styrelse känner till finns inga aktieägaravtal eller andra avtal mellan Bolagets aktieägare som syftar till att gemensamt påverka Bolaget. Bolagets styrelse känner inte heller till några avtal eller motsvarande som kan leda till att kontrollen över Bolaget väsentligen förändras.

## **Lock up-avtal**

Bolaget ingick den 24 januari 2019 ett uppdragsavtal med Pareto enligt vilket Pareto uppdrogs att utföra vissa tjänster inför den riktade nyemission som, med stöd av bemyndigande från årsstämman 2019, beslutades av styrelsen den 21 maj 2019 och det nu förestående listbytet. Enligt avtalet åtar sig PledPharma att inte emittera nya aktier eller sälja sina egna aktier under nio månader från likviddagen i den riktade nyemissionen, det vill säga från 29 maj 2019.

## **Utdelning och utdelningspolicy**

Beslut om vinstutdelning fattas av bolagsstämman. Utbetalningen ombesörjes av Euroclear. Rätt till utdelning tillfaller den som på avstämningsdagen för utdelningen är registrerad som ägare i den av Euroclear förda aktieboken, Om aktieägare inte kan nås genom Euroclear kvarstår aktieägarens fordran på Bolaget avseende utdelningsbelopp och begränsas endast genom allmänna regler om preskription. Vid preskription tillfaller utdelningsbeloppet Bolaget. Det föreligger inte några restriktioner för utdelning eller särskilda förfaranden för aktieägare utanför Sverige. För aktieägare som inte är skatterättsligt hemmahörande i Sverige utgår dock normalt svensk kupongskatt, se avsnittet "*Vissa skattefrågor i Sverige*".

Bolaget har inte lämnat någon utdelning under den period som omfattas av den historiska finansiella informationen i Prospektet. PledPharma är i en fas där man prioriterar klinisk utveckling av läkemedelskandidater varför någon utdelning inte bedöms bli aktuell under de närmsta åren.

## **Aktierelaterade incitamentsprogram**

PledPharma har två aktierelaterade incitamentsprogram – optionsprogram 2017/2020 samt optionsprogram 2018/2021.

Det första programmet, optionsprogram 2017/2020, infördes genom beslut av årsstämman den 25 april 2017. Optionsprogrammet omfattar Bolagets styrelseordförande, övriga styrelseledamöter, verkställande direktör och ledning. Programmet omfattande högst 2 306 000 teckningsoptioner, av vilka 1 526 500 har överlåtit till deltagare i optionsprogrammet. Resterande utgivna optioner makulerades i samband med årsstämman i april 2018. Om samtliga teckningsoptioner utnyttjas för teckning av aktier kommer Bolagets aktiekapital att öka med 80 339,70 SEK (förutsatt att ingen omräkning sker). Varje teckningsoption medför en rätt att teckna en ny aktie i Bolaget till en teckningskurs om 26 SEK under perioden den 9 november 2020 till och med den 30 november 2020.

Bolagsstämman beslutade att införa incitamentsprogrammet efter förslag från Bolagets största aktieägare. Bedömningen gjordes att det förelåg särskilda skäl att även låta styrelseledamöter omfattas av programmet. Mot bakgrund av Aktiemarknadsnämndens uttalande 2002:1 avseende styrelseledamöters deltagande i incitamentsprogram för ledande befattningshavare eller för personalen i allmänhet beslutade stämman att särskilt godkänna att styrelseordförandens och andra styrelseledamöters deltagande i programmet.

Det andra programmet, optionsprogram 2018/2021, infördes genom beslut av årsstämman den 24 april 2018. Optionsprogrammet omfattar Bolagets verkställande direktör och ledning. Programmet omfattar 779 500

teckningsoptioner, av vilka 395 000 har överlåtits till deltagare i optionsprogrammet. Om samtliga teckningsoptioner utnyttjas för teckning av aktier kommer Bolagets aktiekapital att öka med 41 026,33 SEK (förutsatt att ingen omräkning sker). Varje teckningsoption medför en rätt att teckna en ny aktie i Bolaget till en teckningskurs om 26 SEK under perioden den 1 juni 2021 till och med den 30 november 2021.

Om samtliga utgivna teckningsoptioner i Bolaget utnyttjas för teckning av aktier kommer Bolagets aktiekapital att öka med totalt 121 366,03 SEK (förutsatt att ingen omräkning sker), samt medföra en utspädningseffekt om totalt cirka 3,1 procent.

I tabellen nedan redovisas styrelseledamöternas och de ledande befattningshavarnas innehav av teckningsoptioner i Bolaget.

Namn	Antal optioner serie 2017/2020	Antal optioner serie 2018/2021	Totalt antal optioner
Håkan Åström	192 000	-	192 000
Marie Ekström Trägårdh	96 000	-	96 000
Sten Nilsson	35 000	-	35 000
Gunilla Oswald	50 000	-	50 000
Elisabeth Svanberg	96 000	-	96 000
Nicklas Westerholm	500 000	-	500 000
Yilmaz Mahshid	150 000	100 000	250 000
Stefan Carlsson	150 000	100 000	250 000
Jacques Näsström	20 000	-	20 000
Christian Sonesson	150 000	50 000	200 000
Övriga anställda samt tidigare anställda och nyckelpersoner	87 500	145 000	232 500
<b>Totalt</b>	<b>1 526 500</b>	<b>395 000</b>	<b>1 921 500</b>

### Bemyndiganden

Vid årsstämman den 7 maj 2019 beslutades, i enlighet med styrelsens förslag, att bemyndiga styrelsen att under tiden intill nästa årsstämma, vid ett eller flera tillfällen, fatta beslut om emission av aktier, konvertibler och/eller teckningsoptioner med eller utan avvikelse från aktieägarnas företrädesrätt samt med eller utan bestämmelse om apport och/eller kvittning eller eljest med villkor. Vid beslut med avvikelse från aktieägarnas företrädesrätt skall styrelsen dock inte kunna fatta beslut som innebär att aktiekapitalet ökas med mer än tio (10) procent i förhållande till det aktiekapital som gällde första gången bemyndigandet togs i anspråk.

Syftet med bemyndigandet, och skälet till eventuell avvikelse från aktieägarnas företrädesrätt, var att ge styrelsen flexibilitet i arbetet med att säkerställa att bolaget på ett ändamålsenligt sätt kan tillföras kapital för finansieringen av verksamheten och för att möjliggöra fortsatt expansion såväl organiskt som genom företagsförvärv, alternativt för att kunna utöka ägarkretsen med en eller flera ägare av strategisk betydelse för bolaget.

Styrelsen för PledPharma beslutade, med stöd av bemyndigandet, den 21 maj 2019 om en riktad nyemission av 4 866 665 aktier till institutionella investerare. Teckningskursen uppgick till 18,70 SEK per aktie och fastställdes efter ett s.k. accelererat bookbuilding-förfarande. Genom emissionen tillfördes Bolaget ca 91 MSEK före emissionskostnader.

Genom beslutet har styrelsen utnyttjat bemyndigandet fullt ut vad gäller möjligheten att avvika från aktieägarnas företrädesrätt. Möjligheten att med stöd av bemyndigandet emittera aktier, konvertibler och/eller teckningsoptioner med företräde för aktieägarna kvarstår dock.

## **Offentliga uppköpserbudanden och tvångsinlösen**

### *Allmänt*

I Sverige regleras offentliga uppköpserbudanden av lagen (2006:451) om offentliga uppköpserbudanden på aktiemarknaden ("LUA") och respektive marknadsplats regler om offentliga uppköpserbudanden (takeover-regler). Ett bolag som avser att lämna ett uppköpserbudande avseende aktier eller andra värdepapper i ett noterat bolag måste åta sig gentemot den relevanta marknadsplatsen att följa marknadsplatsens takeover-regler.

LUA och marknadsplatsernas takeover-reglerna innehåller bland annat en reglering av hur budgivaren och målbolagets styrelse ska agera i samband med ett offentligt uppköpserbudande och hur erbjudandehandlingar och annan information till marknaden ska utformas och offentliggöras. Reglerna syftar bland annat till att säkerställa att alla innehavare av värdepapper av samma slag ska behandlas lika samt att aktieägarna i målbolaget ska ges tillräckligt med tid och information för att kunna fatta ett välgrundat beslut om erbjudandet.

Konkurrenslagen (2008:579) innehåller regler om kontroll av företagskoncentrationer som också är tillämpliga i fråga om offentliga uppköpserbudanden. Regelverket innebär att koncentrationer där de berörda företagens årsomsättningar överstiger vissa tröskelvärden ska anmälas till Konkurrensverket. En företagskoncentration som antas leda till påtagligt skadliga effekter på konkurrensen kan förbjudas av Konkurrensverket. Ett offentligt uppköpserbudande villkoras därför normalt av att erforderliga tillstånd, godkännanden, beslut och andra åtgärder från myndigheter har erhållits.

PledPharmas aktie är inte, och har heller inte varit, föremål för erbjudande som lämnats till följd av budplikt, inlösenrätt eller lösenskyldighet under det senaste eller innevarande räkenskapsåret. Det har inte heller förekommit offentliga uppköpserbudanden ifråga om Bolagets aktier under det senaste eller innevarande räkenskapsåret.

### *Budplikt*

3 kap. LUA innehåller regler om obligatoriska uppköpserbudanden (så kallad budplikt). Budplikt innebär att den som förvärvat minst 30 procent av rösterna för

samtliga aktier i ett aktiemarknadsbolag måste lämna ett budpliktsbud på resterande aktier i bolaget. Syftet med budpliktsreglerna är att aktieägarna i ett bolag som får en ny kontrollägare ska få möjlighet att lämna bolaget. Nedan redogörs kortfattat för aktieägarnas rättigheter och skyldigheter i samband med ett budpliktsbud enligt Nasdaq Stockholms takeover-regler. Reglerna rörande frivilliga erbjudanden gäller, med vissa undantag, även vid ett erbjudande till följd av budplikt. Vid ett budpliktsbud gäller dock också följande:

- erbjudandet ska avse samtliga aktier i målbolaget
- alla aktieägare ska ha möjlighet att få vederlag i form av kontant betalning
- budgivaren får endast villkora erbjudandet av att nödvändiga myndighetstillstånd erhålls, samt att
- acceptfristen för erbjudandet endast får förlängas om utbetalningen av vederlaget till de som redan accepterat erbjudandet inte fördröjs.

### *Tvångsinlösen*

22 kap. aktiebolagslagen (2005:551) innehåller bestämmelser om inlösen av minoritetsaktier (så kallad tvångsinlösen) som innebär att en aktieägare som innehar mer än nio tiondelar av aktierna i ett aktiebolag (härefter majoritetsägaren) har rätt att lösa in återstående aktier från de övriga aktieägarna. Majoritetsägaren är också skyldig att lösa in en minoritetsägares aktier om minoritetsägaren begär det. Nedan redogörs kortfattat för aktieägarnas rättigheter och skyldigheter i samband med ett tvångsinlösenförfarande.

En tvist om huruvida det finns en rätt eller skyldighet till inlösen eller om lösenbeloppets storlek ska avgöras genom skiljeförfarande enligt de särskilda regler som följer av 22 kap. aktiebolagslagen samt lagen (1999:116) om skiljeförfarande. Minoritetsaktieägarna har möjlighet att utse en gemensam skiljeman. Om så inte sker ska styrelsen begära att Bolagsverket utser en god man vars uppdrag är att utse en gemensam skiljeman för minoritetsägarna samt bevaka minoritetsägarnas rätt i inlösentvisten. En minoritetsägare har också möjlighet att föra sin egen talan i skiljeförfarandet.

Innan frågan om lösenbeloppet slutligt har prövats kan skiljenämnden på yrkande av majoritetsaktieägaren, i en särskild skiljedom, besluta om förhandstillträde till aktierna. Detta innebär att aktierna överlåts till majoritetsägaren och att majoritetsägaren får utöva de rättigheter som aktierna ger från den tidpunkt då domen om förhandstillträde vinner laga kraft eller, om skiljenämnden beslutat det, från tidpunkten för beslutet.

Majoritetsägaren ska betala arvudet till skiljemännen och den gode mannen. En minoritetsägare som för sin egen talan i skiljeförfarandet har också rätt att få ersättning för sina kostnader från majoritetsägaren.

## STYRELSE, LEDANDE BEFATTNINGSHAVARE OCH REVISOR

### Styrelseledamöter

Styrelsen består av fem ordinarie ledamöter: Håkan Åström (ordförande), Marie Ekström Trägårdh, Sten Nilsson, Gunilla Osswald och Elisabeth Svanberg. Uppdraget för samtliga styrelseledamöter gäller till slutet av nästa årsstämma, vilken kommer att hållas under första halvåret 2020. Var och en av styrelseledamöterna äger dock rätt att frånträda uppdraget dessförinnan.

Styrelseledamöterna, deras befattning, när de valdes första gången och om de anses vara oberoende i förhållande till Bolaget och bolagsledningen samt i förhållande till större aktieägare beskrivs i tabellen nedan.

Namn	Befattning	Ledamot sedan	Oberoende i förhållande till Bolaget och bolagsledningen	Oberoende i förhållande till större aktieägare
Håkan Åström	Styrelseordförande	2011	Ja	Ja
Marie Ekström Trägårdh	Styrelseledamot	2017	Ja	Ja
Sten Nilsson	Styrelseledamot	2013	Ja	Ja
Gunilla Osswald	Styrelseledamot	2017	Ja	Ja
Elisabeth Svanberg	Styrelseledamot	2017	Ja	Ja

### Håkan Åström

#### Styrelseordförande

Håkan Åström har omfattande erfarenhet från läkemedelsindustrin och är hedersdoktor i medicin vid Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs universitet. Han har varit verkställande direktör i Pharmacia AB, Kabi Pharmacia AB, Travenol AB och Astra Pharmaceuticals Ltd. Han har även varit chef för koncernstrategi och kommunikation vid Pharmacia Corporation.

**Född:** 1947

**Utbildning:** Civilekonom, Handelshögskolan i Stockholm

**Andra pågående uppdrag:** Håkan Åström är styrelseordförande i 20 North Street RP AB och Åppås AB, styrelseledamot i Karo Pharma AB, Rhenman & Partners Asset Management AB, Med Universe AB och PledPharma I AB samt styrelsesuppleant i Bamsebo Holding AB.

**Tidigare uppdrag (under de senaste fem åren):** Håkan Åström har tidigare haft följande uppdrag (vilka har avslutats inom fem år från dagen för Prospektet):

styrelseordförande i MedCore AB, MedCore Sweden AB, Affibody Medical AB, Rhenman Global Opportunities Asset Management AB, Ferrosan AS, Ferrosan Medical Devices AS och Insamlingsstiftelsen växthuset för barn.

**Innehav i Bolaget:** Håkan Åström äger 505 337 aktier och 192 000 teckningsoptioner (serie 2017/2020) i Bolaget.

## **Marie Ekström Trägårdh**

### **Styrelseledamot**

Marie Ekström Trägårdh är systemvetare med komplettering inom området medicinsk informationsbehandling. Hon har 30 års erfarenhet inom medicinteknikindustrin och har bland annat varit styrelseledamot i Swedish MedTech.

**Född:** 1961

**Utbildning:** Kandidatexamen i systemvetenskap, Linköpings universitet (1986)

**Andra pågående uppdrag:** Marie Ekström Trägårdh är vice verkställande direktör i Sectra AB, verkställande direktör Sectra Imaging IT Solutions AB och styrelsesuppleant i Bostadsrättsföreningen Bävren.

**Tidigare uppdrag (under de senaste fem åren):** Marie Ekström Trägårdh har tidigare haft följande uppdrag (vilka har avslutats inom fem år från dagen för Prospektet): styrelseledamot i Swedish Medtech Service AB och CM Invest AB.

**Innehav i Bolaget:** Marie Ekström Trägårdh äger 96 000 teckningsoptioner (serie 2017/2020) i Bolaget. Marie Ekström Trägårdh äger inga aktier i Bolaget.

## **Sten Nilsson**

### **Styrelseledamot**

Sten Nilsson är en internationellt erkänd auktoritet inom urologisk onkologi. Han har över 30 års klinisk erfarenhet och har publicerat drygt 200 vetenskapliga artiklar. Han har vidare stor erfarenhet av kliniska studier för nya läkemedel.

**Född:** 1948

**Utbildning:** Läkarexamen, Uppsala universitet (1982), Specialist i onkologi och nukleärmedicin samt professor emeritus i onkologi vid Karolinska Institutet.

**Andra pågående uppdrag:** Sten Nilsson är sedan februari 2015 konsult för Stockholms läns landsting. Han är även styrelseledamot i Spago Nanomedical AB (publ), Dextech Medical AB och Detrusor AB.

**Tidigare uppdrag (under de senaste fem åren):** Sten Nilsson har tidigare haft följande uppdrag (vilka har avslutats inom fem år från dagen för Prospektet): bolagsman i Swemerc HB.

**Innehav i Bolaget:** Sten Nilsson äger 1 100 aktier och 35 000 teckningsoptioner (serie 2017/2020) i Bolaget.

## **Gunilla Osswald**

### **Styrelseledamot**

Gunilla Osswald har över 30 års erfarenhet av läkemedelsutveckling och är sedan 2014 verkställande direktör i BioArctic AB (publ), noterat på Nasdaq Stockholm. Hon har framgångsrikt drivit projekt från preklinisk och klinisk utveckling till regulatoriskt godkännande och produktansättning. Hon har tidigare haft ledande positioner på AstraZeneca och har bland annat haft ansvar för produktportföljen inom neurodegenerativa sjukdomar.

**Född:** 1961

**Utbildning:** Apotekarexamen, Uppsala universitet (1983), doktorsexamen i biofarmaci och farmakokinetik, Uppsala universitet (1994)

**Andra pågående uppdrag:** Gunilla Osswald är verkställande direktör i BioArctic AB (publ), styrelseledamot i SpineMedical AB och styrelsesuppleant i LPB Sweden AB.

**Tidigare uppdrag (under de senaste fem åren):** Gunilla Osswald har tidigare haft följande uppdrag (vilka har avslutats inom fem år från dagen för Prospektet): verkställande direktör i SpineMedical AB, styrelseledamot i SpineMedical Sverige AB och SP Process Development AB samt styrelsesuppleant i LPB Sweden Holding AB.

**Innehav i Bolaget:** Gunilla Osswald äger 50 000 teckningsoptioner (serie 2017/2020) i Bolaget. Gunilla Osswald äger inga aktier i Bolaget.

## **Elisabeth Svanberg**

### **Styrelseledamot**

Elisabeth Svanberg har omfattande internationell erfarenhet och har varit ansvarig för utveckling och kommersialisering av läkemedel. Hon har innehaft flera ledande positioner i multinationella läkemedelsföretag i Europa och USA och har i dessa roller bland annat lett utvecklingen av en nyskapande diabetesterapi samt verkat inom området metaboliska sjukdomar.

**Född:** 1961

**Utbildning:** Läkarexamen, Göteborgs universitet (1987), legitimerad läkare (1990), doktorsexamen i kirurgisk vetenskap, Göteborgs universitet (1996), specialist i kirurgi (1997), docent i kirurgi, Göteborgs universitet (2000)

**Andra pågående uppdrag:** Elisabeth Svanberg är utvecklingschef på Ixaltis SA och styrelseledamot i Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

**Tidigare uppdrag (under de senaste fem åren):** Elisabeth Svanberg har tidigare haft följande uppdrag (vilka har avslutats inom fem år från dagen för Prospektet): styrelseledamot i Follicum AB.

**Innehav i Bolaget:** Elisabeth Svanberg äger 96 000 teckningsoptioner (serie 2017/2020) i Bolaget. Elisabeth Svanberg äger inga aktier i Bolaget.



## **Ledande befattningshavare**

Bolagets ledningsgrupp består av fem personer. Nicklas Westerholm är verkställande direktör (Chief Executive Officer). Andra ledande befattningshavare i Bolaget är Yilmaz Mahshid som är finanschef (Chief Financial Officer), Jacques Näsström som är forskningschef (Chief Scientific Officer), Stefan Carlsson som är medicinsk chef (Chief Medical Officer) och Christian Sonesson som är Vice President för produktstrategi och produktutveckling. Jacques Näsström är sedan den 1 juli 2019 verksam i Bolaget på deltid på konsultbasis.

### **Nicklas Westerholm**

#### **Verkställande direktör (Chief Executive Officer) sedan 2017**

Nicklas Westerholm har internationell erfarenhet från arbete i ledande positioner i AstraZeneca-koncernen, bland annat avseende forsknings- och utvecklingsverksamhet, produktion och investerrelationer.

**Född:** 1976

**Utbildning:** Studier i analytisk och organisk kemi, Stockholms universitet (1997-1999) och kemiteknik, Kungliga Tekniska Högskolan (1996-2000) samt studier vid University of Warwick (2001-2002) och Harvard Business School (2013).

**Andra pågående uppdrag:** Nicklas Westerholm är styrelseledamot i Spago Nanomedical AB (publ) och styrelsesuppleant i PledPharma I AB.

**Tidigare uppdrag (under de senaste fem åren):** Nicklas Westerholm har inte haft några andra uppdrag vilka har avslutats inom fem år från dagen för Prospektet.

**Innehav i Bolaget:** Nicklas Westerholm äger 500 000 teckningsoptioner (serie 2017/2020) i Bolaget. Nicklas Westerholm äger inga aktier i Bolaget.

### **Yilmaz Mahshid**

#### **Finanschef (Chief Financial Officer) sedan 2017**

Yilmaz Mahshid har tidigare varit Investment Manager och Controller vid Industrifonden med ansvar för två av fondens innehav. Yilmaz Mahshid har även erfarenhet från arbete som analytiker inom området hälso- och sjukvård vid Pareto Securities och Öhman Fondkommission.

**Född:** 1979

**Utbildning:** Doktorexamen i medicinsk vetenskap, Karolinska Institutet (2009).

**Andra pågående uppdrag:** Yilmaz Mahshid är styrelseledamot i Mahshid Advisors AB och Venaticus Capital AB.

**Tidigare uppdrag (under de senaste fem åren):** Yilmaz Mahshid har tidigare haft följande uppdrag (vilka har avslutats inom fem år från dagen för Prospektet): styrelseledamot i Avidicare AB och Avidicare Holding AB.

**Innehav i Bolaget:** Yilmaz Mahshid äger 250 000 teckningsoptioner (150 000 optioner av serie 2017/2020 och 100 000 optioner av serie 2018/2021) i Bolaget. Yilmaz Mahshid äger inga aktier i Bolaget.

### **Jacques Näsström**

#### **Forskningschef (Chief Scientific Officer) sedan 2017**

Jacques Näsström har mer än 30 års erfarenhet från läkemedels- och bioteknikindustrin. Han har bland annat arbetat med investeringar inom Karolinska Investment Fund samt innehaft olika positioner inom tidig läkemedelsforskning vid Astra och AstraZeneca. Jacques Näsström är sedan den 1 juli 2019 verksam i Bolaget på deltid på konsultbasis.

**Född:** 1959

**Utbildning:** Apotekarexamen, Uppsala universitet (1986), doktorsexamen i farmakologi, Uppsala universitet (1994), Master of Business Administration, Handelshögskolan i Stockholm (2003).

**Andra pågående uppdrag:** Jacques Näsström är styrelseledamot i J&Y Pharma Consulting AB.

**Tidigare uppdrag (under de senaste fem åren):** Jacques Näsström har tidigare haft följande uppdrag (vilka har avslutats inom fem år från dagen för Prospektet): verkställande direktör i PledPharma AB (publ) och styrelsesuppleant i PledPharma I AB.

**Innehav i Bolaget:** Jacques Näsström äger 79 252 aktier och 20 000 teckningsoptioner (serie 2017/2020) i Bolaget.

### **Stefan Carlsson**

#### **Medicinsk chef (Chief Medical Officer) sedan 2017**

Stefan Carlsson har varit verksam inom läkemedelsindustrin i 25 år på olika positioner på Astra Zeneca. Han har erfarenhet inom preklinisk och klinisk läkemedelsutveckling samt av arbete som projektledare och linjechef. Han har vidare publicerat ett trettiotal vetenskapliga artiklar, huvudsakligen inom områdena farmakologi och fysiologi.

**Född:** 1960

**Utbildning:** Läkarexamen, Göteborgs universitet (1987), doktorsexamen i fysiologi, Göteborgs universitet (1992).

**Andra pågående uppdrag:** Stefan Carlsson har inga andra pågående uppdrag.

**Tidigare uppdrag (under de senaste fem åren):** Stefan Carlsson har inte innehaft några andra uppdrag de senaste fem åren.

**Innehav i Bolaget:** Stefan Carlsson äger 250 000 teckningsoptioner (150 000 optioner av serie 2017/2020 och 100 000 optioner av serie 2018/2021) i Bolaget. Stefan Carlsson äger inga aktier i Bolaget.

## **Christian Sonesson**

### **Vice President för produktstrategi och produktutveckling sedan 2017**

Christian Sonesson har omfattande erfarenhet inom läkemedelsutveckling efter 13 år på olika positioner på Astra Zeneca. Han har stor erfarenhet av interaktion med regulatoriska myndigheter och att ta nya läkemedelskandidater till registrering i olika regioner.

**Född:** 1975

**Utbildning:** Doktorexamen i biostatistik, Göteborgs universitet (2003), Executive Master of Business Administration, Handelshögskolan i Stockholm (2016).

**Andra pågående uppdrag:** Christian Sonesson har inga andra pågående uppdrag.

**Tidigare uppdrag (under de senaste fem åren):** Christian Sonesson har tidigare haft följande uppdrag (vilka har avslutats inom fem år från dagen för Prospektet): innehavare av den enskilda firman E Street Statistics.

**Innehav i Bolaget:** Christian Sonesson äger 200 000 teckningsoptioner (150 000 optioner av serie 2017/2020 och 50 000 optioner av serie 2018/2021) i Bolaget. Christian Sonesson äger inga aktier i Bolaget.

## **Externa revisorer**

Vid årsstämman den 7 maj 2019 valdes det registrerade revisionsbolaget BDO Mälardalen AB (Box 6343, 102 35 Stockholm) till Bolagets revisor för tiden intill slutet av den årsstämma som hålls 2020. Huvudansvarig revisor är auktoriserade revisorn Jörgen Lövgren. Jörgen Lövgren är medlem i FAR.

BDO Mälardalen AB har varit Bolagets revisor även för räkenskapsåren 2015 – 2018 och fram till årsstämman 2019. Auktoriserade revisorn Jörgen Lövgren har under denna tid varit huvudansvarig revisor.

## **Övriga upplysningar om styrelse och ledande befattningshavare**

Ingen av styrelsens ledamöter eller ledande befattningshavare har under de senaste fem åren dömts i bedrägerirelaterade mål eller varit föremål för anklagelser eller sanktioner av myndighet eller organisation som företräder viss yrkesgrupp och som är offentligt rättsligt reglerad eller ålagts näringsförbud.

Med undantag för förhållandet att såväl styrelseledamöterna som de ledande befattningshavarna har andra uppdrag i andra bolag föreligger det inte någon potentiell intressekonflikt för styrelseledamöter eller ledande befattningshavare i Bolaget i förhållande till uppdraget för Bolaget. Ett flertal av styrelsens ledamöter och ledande befattningshavare har dock ekonomiska intressen i Bolaget i form av aktie- och/eller optionsinnehav.

Något avtal har inte slutits mellan å ena sidan Bolaget och å andra sidan styrelsens ordförande, någon styrelseledamot eller ledande befattningshavare om förmåner eller ersättning efter uppdragets slutförande. Det finns inte heller några familjeband mellan befattningshavarna.

Det har inte ingåtts några avtal som medför begränsningar för styrelsens ledamöter eller Bolagets ledande befattningshavare att avyttra eventuella värdepapper i Bolaget.

Ingen av styrelseledamöterna eller de ledande befattningshavarna har tidigare varit inblandade i konkurs, likvidation eller konkursförvaltning.

Samtliga styrelseledamöter och ledande befattningshavare nås via Bolagets adress, Grev Turegatan 11 C, 114 46 Stockholm.

## **BOLAGSSTYRNING**

### **Allmänt om bolagsstyrning**

PledPharmas bolagsstyrning har före noteringen på Nasdaq Stockholm styrts av aktiebolagslagen och andra tillämpliga lagar och regler, Nasdaq First North Growth Markets regelverk, god sed på aktiemarknaden, Bolagets bolagsordning samt interna styrdokument. De interna styrdokumenterna omfattar främst styrelsens arbetsordning, instruktion för verkställande direktören samt instruktion för ekonomisk rapportering. Vidare har PledPharma också ett antal policydokument och manualer som innehåller regler, rekommendationer och principer, vilka ger Bolaget och dess medarbetare vägledning inom ramen för Bolagets verksamhet.

Efter noteringen på Nasdaq Stockholm kommer PledPharmas bolagsstyrning också att baseras på Nasdaq Stockholms regelverk för emittenter, Svensk kod för bolagsstyrning ("**Koden**"), samt andra tillämpliga regler och rekommendationer som gäller för bolag noterade på reglerad marknad. Bolag som tillämpar Koden är inte skyldiga att vid varje tillfälle följa varje regel i Koden. Om ett bolag finner att en viss regel inte passar med hänsyn till bolagets särskilda omständigheter kan bolaget välja en alternativ lösning, under förutsättning att bolaget då tydligt redovisar avvikelsen och den alternativa lösningen samt motiverar valet av den alternativa lösningen (allt enligt principen "följ eller förklara"). PledPharmas eventuella avvikelser från Koden kommer att redovisas i den bolagsstyrningsrapport som avges inför årsstämman 2020. Bolaget avser att följa Koden från och med noteringen på Nasdaq Stockholm och förväntar sig inte att rapportera några avvikelser från Koden.

### **Bolagsstämman**

Aktieägarnas inflytande i Bolaget utövas vid bolagsstämman, som är Bolagets högsta beslutande organ. Varje aktieägare som på avstämningsdagen för bolagsstämman är införd i den av Euroclear förda aktieboken och antecknad i ett avstämningsregister eller på ett avstämningskonto har rätt att delta, personligen eller genom befullmäktigat ombud. Stämman kan besluta i alla frågor som rör Bolaget och som inte enligt aktiebolagslagen eller bolagsordningen uttryckligen faller under ett annat bolagsorgans exklusiva kompetens. Stämman kan t.ex. besluta om ökning eller minskning av aktiekapitalet, ändring av bolagsordningen och att Bolaget ska träda i likvidation. Vad gäller nyemissioner av aktier, konvertibler eller teckningsoptioner har stämman, utöver möjlighet att själv besluta om detta, möjlighet att lämna bemyndigande till styrelsen att fatta emissionsbeslut. Varje aktieägare har, oberoende av aktieinnehavets storlek, rätt att få ett angivet ärende behandlat på bolagsstämma. Aktieägare som önskar utöva denna rätt måste framställa en skriftlig begäran till Bolagets styrelse. En sådan begäran ska normalt vara styrelsen tillhanda i sådan tid att ärendet kan tas upp i kallelsen till bolagsstämman.

Årsstämma hålls årligen inom sex månader efter räkenskapsårets utgång. I Koden föreskrivs att styrelseordföranden tillsammans med beslutsför styrelse samt den verkställande direktören ska närvara vid bolagsstämman. Stämmans ordförande ska nomineras av valberedningen och väljas av stämman. Till årsstämmans uppgifter hör att välja Bolagets styrelse och revisorer, fastställa Bolagets balans- och resultaträkning, besluta om dispositioner beträffande

Bolagets vinst eller förlust enligt den fastställda balansräkningen samt besluta om ansvarsfrihet för styrelseledamöter och verkställande direktör. Stämman beslutar även om de arvoden som ska utgå till styrelseledamöterna och Bolagets revisorer.

Extra bolagsstämma kan sammankallas av styrelsen när styrelsen anser att det finns skäl att hålla en stämma före nästa årsstämma. Styrelsen ska också sammankalla extra bolagsstämma när en revisor eller aktieägare som innehar mer än tio procent av aktierna i Bolaget skriftligen begär att stämma ska hållas för att behandla ett specifikt ärende.

Kallelse till bolagsstämma ska ske genom annonsering i Post- och Inrikes Tidningar samt på Bolagets webbplats. Vid tidpunkten för kallelse ska information om att kallelse skett annonseras i Svenska Dagbladet. Kallelse till ordinarie bolagsstämma och extra bolagsstämma där ändring av bolagsordning ska behandlas ska utfärdas tidigast sex och senast fyra veckor före bolagsstämman. Kallelse till annan extra bolagsstämma ska utfärdas tidigast sex veckor före och senast tre veckor före bolagsstämman. Stämmoprotokollet ska finnas tillgängligt på Bolagets webbplats senast två veckor efter stämman.

### **Valberedningen**

Enligt Koden ska Bolaget ha en valberedning, vars uppdrag ska omfatta beredning och upprättande av förslag till val av styrelseledamöter, styrelsens ordförande, ordförande vid stämma samt revisorer. Valberedningen ska också föreslå arvode till styrelseledamöter och revisorer. Vid årsstämman i Bolaget den 7 maj 2019 beslutades att Bolaget ska ha en valberedning.

Valberedningen utses genom att styrelsens ordförande, på stämmans uppdrag, tar kontakt med de tre största aktieägarna enligt Euroclear Sweden AB:s utskrift av aktieboken per den 30 september 2019. Varje sådan aktieägare har rätt att utse en ledamot av valberedningen för tiden intill dess att ny valberedning utsetts enligt mandat från nästa årsstämma. Valberedningens ledamöter har rätt att adjungera styrelseordföranden till valberedningen om så befinnes önskvärt.

För det fall någon av de tre största aktieägarna inte önskar utse en ledamot av valberedningen ska den fjärde största aktieägaren tillfrågas, och så vidare intill dess att valberedningen består av tre ledamöter (adjungerad styrelseordförande ej inräknad). Om flera aktieägare avstår från sin rätt att utse ledamot till valberedningen, behöver dock inte fler än de tio största aktieägarna tillfrågas.

Majoriteten av valberedningens ledamöter ska vara oberoende i förhållande till Bolaget och bolagsledningen. Minst en av valberedningens ledamöter ska vara oberoende i förhållande till den i Bolaget röstmässigt största aktieägaren eller grupp av aktieägare som samverkar om Bolagets förvaltning. Verkställande direktören eller annan person från bolagsledningen ska inte vara ledamot av valberedningen. Styrelseledamöter kan ingå i valberedningen men ska inte utgöra en majoritet av dess ledamöter. Om mer än en styrelseledamot ingår i valberedningen får högst en av dem vara beroende i förhållande till Bolagets större aktieägare.

Valberedningen utser ordförande inom gruppen. Den ledamot som representerar den största ägaren ska utses till ordförande om inte valberedningens ledamöter

kommer överens om annan ordförande. Eventuell styrelseledamot som utsetts till ledamot i valberedningen ska inte vara ordförande för valberedningen.

Sammansättningen av valberedningen ska tillkännages senast sex månader före årsstämman 2020. Om ledamot lämnar valberedningen innan dess arbete är slutfört och om valberedningen anser att det finns behov av att ersätta denna ledamot, ska valberedningen utse ny ledamot enligt principerna ovan, men med utgångspunkt i Euroclear Sweden AB:s utskrift av aktieboken snarast möjligt efter det att ledamoten lämnat sin post. Ändring i valberedningens sammansättning ska omedelbart offentliggöras.

Inget arvode ska utgå till ledamöterna för deras arbete i valberedningen. Vid behov ska Bolaget kunna svara för skäliga kostnader för valberedningens arbete samt för externa konsulter som av valberedningen bedöms nödvändiga för att valberedningen ska kunna fullgöra sitt uppdrag.

Valberedningen ska lägga fram förslag till beslut i följande frågor inför årsstämman 2020.

1. Val av ordförande vid stämman,
2. Fastställande av antal styrelseledamöter,
3. Fastställande av arvoden och annan ersättning till styrelsen och dess utskott, med uppdelning mellan ordförande och övriga ledamöter,
4. Fastställande av arvoden till revisorer,
5. Val av styrelseledamöter och styrelseordförande,
6. Val av revisorer, och
7. Förslag till principer för valberedningens sammansättning och arbete inför årsstämman 2021.

Bolagets valberedning inför årsstämman 2020 och för tiden intill dess att ny valberedning utgörs av Staffan Persson (Nortal Investments AB), Peter Lindell (Cidro Förvaltning AB) samt Jannis Kitsakis (Fjärde AP-fonden).

## **Styrelsen**

### *Styrelsens uppgifter*

Styrelsen bär det yttersta ansvaret för Bolagets organisation och förvaltningen av Bolagets verksamhet, som ska ske i Bolagets och samtliga aktieägares intresse. Några av styrelsens huvuduppgifter är att hantera strategiska frågor avseende Bolagets verksamhet, finansiering, etableringar, tillväxt, resultat och finansiella ställning samt att fortlöpande utvärdera Bolagets ekonomiska situation. Styrelsen ska också se till att det finns effektiva system för uppföljning och kontroll av Bolagets verksamhet och säkerställa att Bolagets informationsgivning präglas av öppenhet och innehåller korrekt, relevant och tillförlitlig information.

### *Styrelsens sammansättning*

Enligt Bolagets bolagsordning ska styrelsen bestå av lägst tre och högst nio ledamöter utan suppleanter. Ledamöterna väljs normalt årligen på årsstämman för tiden intill slutet av nästa årsstämma, men ytterligare styrelseledamöter kan väljas under året vid en extra bolagsstämma.

Enligt Kodens ska en majoritet av styrelsens ledamöter vara oberoende i förhållande till Bolaget och bolagsledningen. Minst två av de ledamöter som är oberoende i förhållande till Bolaget och bolagsledningen ska också vara oberoende i förhållande till Bolagets större aktieägare. Därutöver får högst en styrelseledamot arbeta i Bolagets ledning eller i ledningen av Bolagets dotterbolag.

Styrelsen har gjort bedömningen att samtliga styrelseledamöter är oberoende i förhållande till såväl Bolaget och bolagsledningen som större aktieägare. Styrelsens sammansättning uppfyller därmed Kodens krav på oberoende.

#### *Styrelsens ordförande*

Styrelseordförandens huvudsakliga uppgifter är att leda styrelsens arbete samt att tillse att styrelsens arbete bedrivs effektivt och att styrelsen fullgör sina skyldigheter och åtaganden. Genom kontakter med verkställande direktören ska ordföranden fortlöpande få den information som behövs för att kunna följa Bolagets ställning, ekonomiska planering och utveckling. Ordföranden ska vidare samråda med den verkställande direktören i strategiska frågor samt kontrollera att styrelsens beslut verkställs på ett effektivt sätt.

Styrelseordföranden ansvarar för kontakter med aktieägarna i ägarfrågor och för att förmedla synpunkter från ägarna till styrelsen.

Styrelseordföranden väljs av bolagsstämman.

#### *Styrelsens arbetsformer*

Styrelsen följer en skriftlig arbetsordning som ses över årligen och fastställs på det konstituerande styrelsemötet som hålls i anslutning till årsstämman. Arbetsordningen reglerar bl.a. styrelsens arbetsformer, arbetsuppgifter och mötesordning, styrelseordförandens arbetsuppgifter, beslutsordningen inom Bolaget samt arbetsfördelningen mellan styrelsen och den verkställande direktören. Instruktion för verkställande direktören och Instruktion för den ekonomiska rapporteringen fastställs också i samband med det konstituerande styrelsemötet.

#### *Styrelsens utskott*

##### Revisionsutskottet

Styrelsens revisionsutskott ska bestå av minst två ledamöter varav en ska vara ordförande. Utskottet arbetar enligt en arbetsordning som antagits av styrelsen. Revisionsutskottets uppgifter är huvudsakligen att övervaka Bolagets finansiella ställning, övervaka effektiviteten i Bolagets interna kontroll, internrevision och riskhantering, hålla sig informerad om revisionen av årsredovisningen och koncernredovisningen samt att granska och övervaka revisorns opartiskhet och självständighet. Revisionsutskottet ska också bistå valberedningen vid förslag till val och arvodering av Bolagets revisor samt fortlöpande träffa Bolagets revisor. Revisionsutskottets samtliga möten ska protokollföras och protokollen tillställas styrelsen tillsammans med muntlig avrapportering i samband med styrelsens beslutsfattande. Revisionsutskottet består av Håkan Åström (ordförande) och Marie Ekström Trägårdh.



### Ersättningsutskottet

Styrelsens ersättningsutskott ska bestå av minst två ledamöter, varav en ska vara ordförande. Utskottet arbetar enligt en arbetsordning som antagits av styrelsen. Ersättningsutskottets uppgifter är huvudsakligen att bereda frågor om ersättning och andra anställningsvillkor för den verkställande direktören och andra ledande befattningshavare. Ersättningsutskottet ska också följa och utvärdera pågående och under året avslutade program för rörliga ersättningar till bolagsledningen samt följa och utvärdera tillämpningen av de riktlinjer för ersättningar till ledande befattningshavare som årsstämman beslutat om. Ersättningsutskottets samtliga möten ska protokollföras och protokollen ska tillställas styrelsen tillsammans med muntlig avrapportering i samband med styrelsens beslutsfattande. Ersättningsutskottet består av Håkan Åström (ordförande) och Marie Ekström Trädgårdh.

#### *Ersättning till styrelsens ledamöter*

Ersättningen till bolagsstämmovalda styrelseledamöter beslutas av bolagsstämman. Vid årsstämman den 7 maj 2019 beslutades att arvode om sammanlagt 1 260 000 SEK ska utgå, varav 600 000 SEK per år till styrelsens ordförande och 165 000 SEK per år till var och en av styrelsens övriga ledamöter. Ingen av styrelseledamöterna har rätt till avgångsvederlag eller andra förmåner efter att uppdraget avslutats.

För räkenskapsåret 2018 utgick ersättning till styrelsens ledamöter i enlighet med vad som anges i tabellen nedan. Samtliga belopp anges i TSEK.

<b>Ersättning till styrelsen under räkenskapsåret 2018 (TSEK)</b>			
<b>Namn</b>	<b>Styrelsearvode</b>	<b>Övriga ersättningar</b>	<b>Totalt</b>
Håkan Åström	600	-	600
Sten Nilsson	165	-	165
Gunilla Osswald	165	-	165
Elisabeth Svanberg	165	-	165
Marie Ekström Trädgårdh	165	-	165
<b>Totalt</b>	<b>1 260</b>	<b>-</b>	<b>1260</b>

## Verkställande direktören och andra ledande befattningshavare

### *Verkställande direktörens och övrig bolagslednings uppgifter*

Den verkställande direktören utses av styrelsen och ansvarar för Bolagets löpande förvaltning enligt styrelsens riktlinjer och anvisningar. Verkställande direktören ansvarar för att hålla styrelsen informerad om Bolagets utveckling och för att rapportera väsentliga avvikelser från fastställda affärsplaner och händelser som har stor inverkan på Bolagets utveckling eller verksamhet. Verkställande direktören ansvarar även för att ta fram relevant beslutsunderlag till styrelsen, exempelvis gällande etableringar, investeringar och andra strategiska frågeställningar. Bolagsledningen, som leds av Bolagets verkställande direktör Nicklas Westerholm, består av personer med ansvar för väsentliga verksamhetsområden inom PledPharma.

### *Ersättning till verkställande direktören och ledande befattningshavare*

Ersättning till ledande befattningshavare utgörs av grundlön, aktierelaterade ersättningar, pensionsavsättningar och övriga förmåner. För räkenskapsåret 2018 utgick ersättning till verkställande direktör och ledande befattningshavare i enlighet med vad som anges i tabellen nedan. Samtliga belopp anges i TSEK.

<b>Ersättningar till ledande befattningshavare under räkenskapsåret 2018 (TSEK)</b>					
<b>Namn</b>	<b>Lön</b>	<b>Bonus</b>	<b>Andra ersättningar och förmåner</b>	<b>Pensioner</b>	<b>Totalt</b>
Nicklas Westerholm (VD)	2 157	232	-	547	2 936
Övriga ledande befattningshavare (4)	5 499	551	-	661	6 711
<b>Totalt</b>	<b>7 656</b>	<b>783</b>	<b>-</b>	<b>1 208</b>	<b>9 647</b>

Bolagets VD Nicklas Westerholm erhåller en fast ersättning per månad och har därutöver möjlighet att erhålla en pensionsgrundande resultatbaserad rörlig ersättning uppgående till maximalt 300 000 kr. VD har vidare rätt till pensionsavsättningar motsvarande 24 procent av den fasta och rörliga ersättningen.

Bolaget tillämpar ett bonusprogram som utöver VD även omfattar övriga i ledningsgruppen och som innebär att övriga befattningshavare i ledningsgruppen också har möjlighet att erhålla en resultatbaserad rörlig ersättning med maximalt mellan 150 000 och 300 000 kr.

Uppsägningstiden för Bolaget i förhållande till de anställda i ledningsgruppen inklusive VD uppgår till nio månader. Vid egen uppsägning uppgår uppsägningstiden för de anställda i ledningsgruppen till sex månader, med undantag för Chief Medical Officer, Stefan Carlsson vars uppsägningstid uppgår

till 4 månader. Ingen av de ledande befattningshavarna inklusive VD har rätt till avgångsvederlag eller andra förmåner efter att anställningen avslutats.

Pensionspremier betalas löpande och Bolaget har inga avsatta eller upplupna belopp för pensioner eller andra förmåner efter avträdande av tjänst.

Samtliga i ledningsgruppen är anställda med undantag för Jaques Näsström som den 30 juni 2019 avslutade sin anställning för att arbeta för Bolaget som Chief Scientific Officer som konsult genom sitt bolag J&Y Pharma Consulting AB. Konsultavtalet löper tillsvidare med en uppsägningstid om 60 dagar.

#### *Riktlinjer för ersättning till ledande befattningshavare*

Enligt aktiebolagslagen ska bolagsstämman besluta om riktlinjer för ersättning till den verkställande direktören och andra ledande befattningshavare. Vid årsstämman den 7 maj 2019 fastställdes riktlinjer för ersättning till ledande befattningshavare enligt följande.

Bolaget ska erbjuda bolagsledningen en marknadsmässig compensation som möjliggör att ledande befattningshavare kan rekryteras och behållas. Compensationen till bolagsledningen ska bestå av fast lön, sedvanliga anställningsförmåner och pension. Även rörlig ersättning kan utgå, men ska inte överstiga ett belopp motsvarande sex månadslöner.

Den fasta lönen ska beakta den enskildes ansvarsområden och erfarenhet och omprövas årligen. Fördelningen mellan fast lön och eventuell rörlig ersättning ska stå i proportion till befattningshavarens ansvar och befogenhet. Den rörliga ersättningen ska alltid vara i förväg begränsad till ett maximalt belopp och vara kopplad till förutbestämda och mätbara kriterier och utformas så att ökad intressegemenskap uppnås mellan befattningshavaren och bolagets aktieägare. Intjänandeperioden alternativt tiden från avtalets ingående till dess att en aktie får förvärvas ska inte understiga tre år i aktie- och aktiekursrelaterade incitamentsprogram. Villkor för rörlig ersättning ska utformas så att styrelsen, om särskilt svåra ekonomiska förhållanden råder, har möjlighet att begränsa eller underlåta att ge ut rörlig ersättning om ett sådant utgivande bedöms som orimligt och oförenligt med bolagets ansvar i övrigt gentemot aktieägarna. För rörlig ersättning bör det finnas möjlighet att begränsa eller underlåta att utge rörlig ersättning, om styrelsen bedömer att det är motiverat av andra skäl.

Pensionsvillkor ska vara marknadsmässiga i förhållande till vad som gäller för motsvarande befattningshavare på marknaden och ska baseras på avgiftsbestämda lösningar.

Fast lön under uppsägningstid och avgångsvederlag ska sammantaget inte överstiga ett belopp motsvarande den fasta lönen för två år.

Befattningshavare som upprätthåller post som ledamot eller suppleant i koncernbolags styrelse ska inte erhålla särskild styrelseersättning för detta.

Styrelsen får frångå dessa riktlinjer om det i ett enskilt fall finns särskilda skäl för det.

## Revision

Bolagets revisor utses av bolagsstämman. En revisor ska granska ett bolags årsredovisning och bokföring samt styrelsens och den verkställande direktörens förvaltning. Normalt sker detta minst två gånger per år, eftersom minst en kvartalsrapport, förutom årsredovisningen, ska granskas av revisorn.

Beslut om ersättning till revisorn fattas av bolagsstämman, efter förslag från valberedningen. Vid årsstämman den 7 maj 2019 beslutades att arvode till revisorn skulle utgå enligt godkänd räkning.

## Intern kontroll

Intern kontroll är en process som är avsedd att på ett rimligt sätt säkerställa att Bolagets strategier och mål uppfylls med hänsyn till en verkningsfull och effektiv verksamhet, tillförlitlig rapportering och att tillämpliga lagar och regler följs. Den interna kontrollen över finansiell rapportering är en integrerad del av den övergripande interna kontrollen och är avsedd att skapa en rimlig försäkring att den externa finansiella rapporteringen är tillförlitlig samt upprättad i överensstämmelse med lag, god redovisningssed och andra krav som gäller för noterade bolag.

Ramverket för intern kontroll regleras av aktiebolagslagen och Koden. Styrelsen ska bl.a. se till att Bolaget har god intern kontroll och formaliserade rutiner som säkerställer att fastlagda principer för finansiell rapportering och intern kontroll efterlevs samt att det finns ändamålsenliga system för uppföljning och kontroll av Bolagets verksamhet och de risker som Bolaget och dess verksamhet är förknippad med. Förutom styrelsen, verkställs Bolagets processer för intern kontroll av revisionsutskottet, den verkställande direktören, ledande befattningshavare och andra anställda i Bolaget. Ansvarsfördelningen mellan styrelse, revisionsutskottet, VD och ledningen framgår av fastställda arbetsordningar och instruktioner. Mot bakgrund av organisationens begränsade storlek har Bolaget tills vidare valt att inte inrätta en särskild funktion för internrevision.

Revisionsutskottet är ansvarigt för kvaliteten, övervakningen och kontrollen över Bolaget interna kontroll och riskhantering, särskilt avseende frågor om regelefterlevnad och finansiell rapportering. För mer information avseende revisionsutskottets uppgifter, se avsnittet "Styrelsens utskott" ovan.

Bolagets arbete med intern kontroll bygger på det internationellt vedertagna Committee of sponsoring Organizations of the Treadway Commission's riktlinjer för intern kontroll ("**COSO**") och omfattar huvudsakligen följande fem områden.

### *Kontrollmiljö*

Styrelsen har det övergripande ansvaret för PledPharmas processer för intern kontroll och för att etablera en kontrollmiljö bestående av skriftliga policys, riktlinjer och instruktioner som fungerar som beslutsunderlag och stöd för ledningen och andra anställda i Bolaget. I syfte att upprätthålla en god intern kontroll har styrelsen antagit ett flertal styrdokument, såsom arbetsordning för styrelsen, revisionsutskottets instruktion, VD-instruktion, instruktion för ekonomisk rapportering, attestordning, finanspolicy och en informationspolicy. Bolaget har också en ekonomihandbok som innehåller principer, riktlinjer och processbeskrivningar för redovisning och finansiell rapportering.

### *Riskbedömning*

Bolagets identifiering och utvärdering av risker utgår från bolagets etablerade affärsplan. En övergripande riskanalys avseende, strategiska, operationella, finansiella och compliancerelaterade risker genomförs årligen av ledningsgruppen inom bolaget och dokumenteras i ett särskilt riskregister. Riskregistret presenteras årligen för revisionsutskottet och styrelsen.

### *Kontrollaktiviteter*

Kontrollaktiviteter syftar till att hantera identifierade risker samt att förebygga, identifiera och korrigera fel och avvikelser inom ramen för finansiell rapportering eller andra nyckelprocesser i Bolaget. Kontrollaktiviteterna utgörs av särskilt identifierade kontroller och åtgärder som ska vidtas inom ramen för respektive verksamhetsprocess.

### *Uppföljning*

Bolaget följer upp effektiviteten och ändamålsenligheten i Bolagets arbete med intern kontroll genom utvärderingar av Bolagets kontrollmiljö och kontrollaktiviteter. Bolagets efterlevnad av tillämplig policys och styrdokument utvärderas årligen. Resultaten av dessa utvärderingar sammanställs av Bolagets CFO och avrapporteras till styrelsen och revisionsutskottet årligen.

Vidare ansvarar den verkställande direktören för att styrelsen löpande erhåller rapportering om utvecklingen av Bolagets verksamhet, däribland utvecklingen av Bolagets resultat och finansiella ställning samt information om viktiga händelser, såsom forskningsresultat och viktiga avtal. Den verkställande direktören avrapporterar också dessa frågor på varje ordinarie styrelsemöte.

### *Information och kommunikation*

Bolaget har etablerat informations- och kommunikationsvägar avseende risker och interna kontroller som möjliggör rapportering och återkoppling från verksamheten till styrelse och ledning och som bidrar till att säkerställa att rätt affärsbeslut tas. Relevanta policys, riktlinjer och instruktioner som avser intern kontroll och finansiell rapportering har gjorts tillgängliga och är kända för berörda medarbetare.

## LEGALA FRÅGOR OCH KOMPLETTERANDE INFORMATION

### Allmän information om PledPharma

Bolagets firma och handelsbeteckning är PledPharma AB och dess organisationsnummer är 556706–6724. Bolaget bildades i Sverige den 9 maj 2006 och registrerades hos Bolagsverket den 3 juli 2006. Bolaget är ett svenskt publikt aktiebolag och regleras av aktiebolagslagen (2005:551). Bolaget har sitt säte i Stockholms kommun, Stockholms län. Bolagets identifieringskod för juridiska personer (LEI-kod) är: 549300RZCKGWRUBPMY22.

I Bolagets bolagsordning (§3) anges att § 3 Bolaget ska ha till föremål för sin verksamhet att bedriva forskning och utveckling av läkemedel samt därmed förenlig verksamhet.

Bolagets webbplats är (www).pledpharma.se. Med undantag för information som uttryckligen har införlivats i Prospektet genom hänvisning ingår varken information på Bolagets webbplats eller på andra webbplatser som nämns i Prospektet i Prospektet och denna information har inte heller granskats eller godkänts av Finansinspektionen.

Bolaget är moderbolag till ett helägt svenskt dotterbolag, PledPharma I AB, organisationsnummer 556884-8492. Dotterbolaget bildades 2011 och förvärvades av PledPharma i mars 2012. Dotterbolagets verksamhetsföremål är att bedriva hantering av incitamentsprogram för anställda i PledPharma samt annan därmed förenlig verksamhet.

### Väsentliga avtal

Bolagets väsentliga avtal består huvudsakligen av licensavtalet med Solasia, avtal avseende förvärv av immateriella rättigheter (särskilt patent) samt de avtal som Bolaget ingått avseende tillverkning av Bolagets läkemedelskandidater och genomförande av Bolagets pågående kliniska studier. Bolagets väsentliga avtal beskrivs närmare nedan.

#### *Licensavtal med Solasia*

PledPharma ingick den 20 november 2017 ett licensavtal med det japanska läkemedelsbolaget Solasia Pharma K.K. ("**Solasia**") avseende utveckling och kommersialisering av PledOx® i Japan, Kina, Hong Kong, Macau, Sydkorea och Taiwan. Avtalet ger Solasia exklusiva rättigheter att utveckla och kommersialisera PledOx® på ovan nämnda marknader för indikationen cellgiftsinducerade akuta och kroniska perifera nervskador (CIPN) hos patienter som behandlas med cellgifter baserade på oxaliplatin för tjock- och ändtarmscancer. Avtalet reglerar också parternas ansvar för den kliniska utvecklingen, regulatoriska godkännandeprocessen och kommersialiseringen av PledOx® i territoriet.

Den 9 oktober 2019 ingick PledPharma och Solasia ett tilläggsavtal som innebär att Solasias exklusiva licens utvidgas till att omfatta behandling och förebyggande av cellgiftsinducerad neuropati (CIPN) vid behandling av samtliga cellgifter och samtliga cancertyper, se beskrivningen av tilläggsavtalet nedan för mer information.

I samband med att licensavtalet ingicks erhöll PledPharma en inledande betalning om 100 MJPY, vilket motsvarade ca 7,4 MSEK. PledPharma har

därutöver möjlighet att erhålla ytterligare ersättning i form av milstolpsersättningar, ersättningar vid sublicensiering och royaltys i enlighet med vad som närmare anges nedan. Det totala värdet av den inledande betalningen och de fördefinierade milstolpsersättningarna uppgår till 9,3 miljarder JPY, vilket motsvarar ca 828 MSEK baserat på växlingskursen mellan japanska yen och svenska kronor den 23 oktober 2019. I januari 2019 erhöll PledPharma en första milstolpsersättning om 600 MJPY, motsvarande ca 49 MSEK. PledPharma har därmed hittills erhållit 700 MJPY, motsvarande ca 56 MSEK, i ersättning enligt licensavtalet.

Följande huvudsakliga ersättningsvillkor gäller för utvecklingen och kommersialiseringen av PledOx® i Kina och Japan. PledPharma har rätt till milstolpsersättningar om fördefinierade milstolpar uppnås under den kliniska utvecklingen och regulatoriska godkännandeprocessen, med betoning särskilt på händelser som inträffar i Kina respektive Japan. PledPharma har vidare rätt till milstolpsersättningar efter en eventuell kommersialisering av den licensierade produkten om fördefinierade försäljningsmål i Kina respektive Japan uppnås. PledPharma har därutöver rätt till royalty på framtida försäljning av den licensierade produkten i Kina och Japan. Royalty utgår under hela avtalstiden (dvs. så länge som licensierade produkter säljs). När produkten inte längre skyddas av patent eller någon annan form av marknadsexklusivitet reduceras royaltynivåerna. Avtalet innehåller också sedvanliga bestämmelser som innebär att royaltyn reduceras om Solasia måste teckna ytterligare licenser för att undvika att göra intrång i en tredje parts immateriella rättigheter vid utvecklingen och kommersialiseringen av den licensierade produkten (så kallad royalty stacking) och royaltyn kan också reduceras om den licensierade produkten utsätts för konkurrens från ett generiskt läkemedel (generika).

Solasia har för närvarande inte någon egen etablerad försäljnings- och marknadsföringsorganisation utanför Kina och Japan. Solasia förväntas därför använda sig av licenstagare och/eller andra samarbetspartners för kommersialiseringen av PledOx® på dessa marknader. Mot bakgrund av detta har parterna enats om särskilda ersättningsvillkor för Sydkorea, Hong Kong, Macau och Taiwan. För dessa marknader gäller istället att PledPharma har rätt till en överenskommen andel av de licensintäkter och liknande ersättningar som Solasia erhåller enligt avtal med licenstagare. PledPharma har också rätt till en andel av all ersättning som Solasia erhåller baserat på licenstagarens eller samarbetspartners försäljning av licensierade produkter på de relevanta marknaderna. Ersättning utgår under hela avtalstiden. Ersättningsnivåerna reduceras dock om produkten inte skyddas av patent eller någon annan form av marknadsexklusivitet. Ersättningsnivåerna reduceras vid royalty stacking och kan reduceras vid konkurrens från generika, enligt liknande principer som gäller för den royalty som utgår för försäljning i Kina och Japan (se ovan).

PledPharma ansvarar för att bedriva den kliniska utvecklingen av PledOx® inom ramen för PledPharmas globala Fas III-program. Som en följd av avtalet med Solasia utvidgades Fas III-programmet genom inklusion av patienter i Asien. Den asiatiska delen av fas III-programmet finansieras fullt ut av Solasia, vilket innebär att Solasia ersätter PledPharma för de kostnader som uppkommer inom ramen för den asiatiska delen av programmet. Solasia bidrar också med kompetens inom klinisk utveckling och regulatoriska processer i territoriet.

Solasia ansvarar för den regulatoriska processen och ansökan om marknadsgodkännande i Solasias territorium. Ett eventuellt marknadsgodkännande i territoriet ska innehåsa av Solasia. Solasia ansvarar vidare för kommersialiseringen av PledOx® i Japan, Kina, Hong Kong, Macao, Sydkorea och Taiwan. Tillverkning av PledOx® för klinisk och kommersiell försäljning ska dock ske av PledPharma (vilket kan ske genom PledPharmas kontraktstillverkare) och PledPharma har åtagit sig att leverera den mängd läkemedelsprodukt som behövs för Solasias kommersialisering av PledOx® i territoriet. De närmare villkoren för dessa leveranser ska regleras i ett separat leveransavtal som ska ingås mellan parterna i god tid före en kommersiell lansering av PledOx®.

Licensavtalet gäller så länge som Solasia bedriver utveckling eller försäljning av den licensierade produkten, om avtalet inte sägs upp av någon av parterna dessförinnan enligt avtalsvillkoren. Avtalet innehåller sedvanliga bestämmelser om uppsägning som ger vardera parten rätt att säga upp avtalet i förtid vid den andra partens oavhjälpta avtalsbrott eller insolvens. Solasia har dessutom rätt att säga upp avtalet i förtid med en angiven uppsägningstid utan att ange några särskilda skäl. Under vissa förutsättningar har PledPharma rätt till ersättning i samband med en sådan uppsägning.

Om avtalet sägs upp upphör Solasias licenser och PledPharma har möjlighet att fritt utveckla och kommersialisera PledOx® för indikationen inom territoriet. PledPharma har också rätt att överta eventuella marknadsgodkännanden i territoriet samt fortsätta använda kliniska data och andra resultat avseende PledOx® som genererats av parterna.

#### *Tilläggsavtal med Solasia*

Den 9 oktober 2019 ingick PledPharma och Solasia ett tilläggsavtal ("**Tilläggsavtalet**") som innebär att Solasias exklusiva licens utvidgas till att omfatta behandling och förebyggande av cellgiftsinducerad neuropati (CIPN) vid behandling av samtliga cellgifter och samtliga cancertyper.

Tilläggsavtalet medför att PledPharma har rätt till engångsbetalningar samt möjlighet att erhålla ytterligare utvecklingsrelaterade och regulatoriska milstolpsbetalningar om upp till totalt cirka 160 MSEK (baserat på växlingskursen mellan japanska yen och svenska kronor den 23 oktober 2019) för indikationsutvidgningen utöver de milstolpsbetalningar som avser den ursprungliga indikationen. Beloppen för de försäljningsrelaterade milstolpsbetalningarna är oförändrade, men villkoren ändras så att utbetalning sker baserat på den totala försäljningen av PledOx i Japan och Kina för samtliga indikationer som omfattas av Solasias exklusivitet. Royaltysatserna är oförändrade men baseras på nettoförsäljningen av PledOx inom samtliga indikationer.

PledPharma ansvarar för den globala kliniska utvecklingen av PledOx även inom de utvidgade indikationerna. Kostnaderna för den kliniska utvecklingen delas mellan PledPharma och Solasia enligt en avtalad fördelningsmodell. Utvecklingsplanen enligt Tilläggsavtalet följer PledPharmas initierade program för utvidgning av indikationer i CIPN orsakat av taxaner, där prekliniska studier redan pågår för att understödja vidare klinisk utveckling. Pre-kliniska studier utförs och bekostas av PledPharma och omfattas inte av Tilläggsavtalet.



I övrigt gäller villkoren i licensavtalet från 2007 i allt väsentligt även för de utvidgande indikationerna.

#### *Avtal med kontraktstillverkare*

För att PledPharma och dess samarbetspartners ska kunna genomföra kliniska prövningar avseende Bolagets läkemedelskandidater krävs tillgång till studieläkemedlet i tillräcklig kvantitet och av erforderlig kvalitet. För läkemedelsprodukter gäller stränga kvalitetskrav, såsom god tillverkningssed (GMP) och god distributionssed (GDP).

PledPharma har ingen egen tillverkning, vilket medför att PledPharma är beroende av kontraktstillverkare (så kallade CDMOs) för tillverkning av den mängd studieläkemedel som behövs för genomförandet av kliniska prövningar. Om PledPharmas läkemedelskandidater erhåller marknadsgodkännande kommer PledPharma och dess nuvarande och framtida samarbetspartner också vara beroende av kontraktstillverkare för tillverkning av läkemedlet för kommersiell försäljning. PledPharma använder kontraktstillverkare för tillverkning av den aktiva läkemedelssubstansen i Bolagets läkemedelskandidater, Calmangafodipir, samt för tillverkning av den färdiga läkemedelsprodukten.

PledPharma har upplevt leveransproblem i förhållande till tidigare anlitade kontraktstillverkare. I februari 2018 meddelade PledPharma att den aktuella leverantören inte levererat studieläkemedel enligt plan, vilket medförde att starten av PledPharmas globala Fas III-program försenades.

Bolaget har för den kliniska utvecklingsfasen anlitat det USA-baserade bolaget Albany Molecular Research ("AMRI") för tillverkning av Calmangafodipir. AMRI har tillverkat och levererat den mängd Calmangafodipir som används i Bolagets pågående kliniska studier. Tillverkning av API för eventuell framtida kommersiell användning kräver ytterligare kapacitet för volymproduktion. PledPharma har därför ingått ett avtal med kontraktstillverkaren Cambrex och inlett arbetet med att överföra tillverkningen av Calmangafodipir till Cambrex.

Bolaget har också ingått ett avtal med Biologici Italia Laboratories S.r.l., ett italienskt dotterbolag till Recipharm AB, avseende tillverkning av läkemedelskandidaten PledOx® för användning i Bolagets pågående kliniska studier.

Bolagets avtal med kontraktstillverkare beskrivs närmare nedan.

#### Avtal med Cambrex Karlskoga AB avseende tillverkning av Calmangafodipir

PledPharma ingick i juni 2019 ett avtal med Cambrex Karlskoga AB ("Cambrex") enligt vilket Cambrex tillhandahåller vissa inledande tjänster kopplade till Cambrex övertagande av tillverkningen av Calmangafodipir från Bolagets tidigare kontraktstillverkare AMRI.

Avsikten är att Cambrex därefter ska genomföra en uppskalning och validering av tillverkningsprocessen samt genomföra vissa stabilitetsstudier för att säkerställa tillverkning av Calmangafodipir i större skala inför en eventuell kommersialisering av Bolagets läkemedelskandidater. Dessa ytterligare tjänster förutsätter dock att parterna ingår ett mer omfattande avtal avseende utveckling och tillverkning av Calmangafodipir för klinisk och kommersiell användning. Parterna ska förhandla villkoren för ett sådant avtal under en överenskommen

förhandlingsperiod. Om inget avtal har ingåtts när förhandlingsperioden löper ut upphör avtalet automatiskt.

#### Avtal med Biologici Italia Laboratories S.r.l. avseende tillverkning av PledOx®

PledPharma ingick i maj 2019 ett avtal med Biologici Italia Laboratories S.r.l. ("RMI") avseende tillverkning av PledOx® för klinisk utveckling. RMI är ett italienskt dotterbolag till Recipharm AB.

Avtalet avser tillverkning och leverans av PledOx® för användning i Bolagets kliniska studier. PledPharma ansvarar för att tillhandahålla den aktiva läkemedelssubstansen Calmangafodipir.

Avtalet är utformat som ett ramavtal enligt vilket PledPharma kan avropa leveranser av produkten genom separata beställningar (så kallade work orders). RMI ansvarar för att den levererade produkten överensstämmer med den specifikation som avtalats mellan parterna. Avtalet innehåller bestämmelser som reglerar relevanta kvalitets- och dokumentationskrav, leveranser och ansvar vid avtalsbrott och krav från tredje man. Avtalet innehåller också en sedvanlig rätt för PledPharma att genomföra inspektioner och granskningar av leverantören.

Avtalet löper med en avtalstid om tre år. Avtalet kan dock sägas upp av vardera parten med 90 dagars uppsägningstid. Avtalet innehåller också sedvanliga bestämmelser om uppsägning som ger vardera parten rätt att säga upp avtalet i förtid vid den andra partens avtalsbrott. Om avtalet sägs upp har RMI en skyldighet att medverka till att tillverkningen kan flyttas till en annan tillverkare.

#### *Avtal avseende klinisk utveckling*

Bolaget är sponsor för två kliniska studier inom ramen för det globala Fas III-programmet för PledOx®, POLAR-M som genomförs i USA, EU och Asien och POLAR-A som genomförs i EU och Asien.

Bolaget har anlitat kontraktsforskningsföretaget Covance för genomförandet av Fas III-programmet. Covance ansvarar för det praktiska genomförandet av fas III-programmet i enlighet med Good Clinical Practice (GCP) och har det samordnande ansvaret för de kliniker som deltar i studien. Bolagets avtal med Covance beskrivs närmare nedan.

#### Avtal med Covance Clinical and Periapproval Services Limited avseende genomförande av kliniska studier

PledPharma ingick den 15 januari 2018 ett avtal med Chiltern International Ltd ("**Chiltern**") avseende genomförande av kliniska studier. Avtalet är utformat som ett ramavtal och gäller för det pågående fas III-programmet avseende PledOx® och eventuella ytterligare kliniska studier som PledPharma anlitar Chiltern för att genomföra. Chiltern är sedan 2017 en del av den globala kontraktsforskningsorganisationen Covance Inc. (som ägs av det amerikanska börsnoterade bolaget Laboratory Corporation of America® Holdings, LabCorp®) ("**Covance**"). Under 2019 ersatte Covance Clinical and Periapproval Services Limited ("**CCPS**"), ett helägt dotterbolag till Covance, Chiltern som part till avtalet och tog därmed över alla Chilterns rättigheter och skyldigheter enligt avtalet.

Covance ansvarar för det praktiska genomförandet av fas III-programmet och har det samordnande ansvaret för de kliniker som deltar i studierna. Budget och tidplan för studierna framgår av avtalet. Avtalet innehåller branschmässiga

bestämmelser som reglerar relevanta kvalitets- och dokumentationskrav, leveranser och ansvar vid avtalsbrott och krav från tredje man. Avtalet innehåller också en sedvanlig rätt för PledPharma att genomföra inspektioner och granskningar hos CCPS.

Avtalet löper med en avtalstid om fem år. Avtalet innehåller också sedvanliga bestämmelser om uppsägning som ger vardera parten rätt att säga upp avtalet i förtid vid den andra partens avtalsbrott eller insolvens. PledPharma har dessutom rätt att säga upp avtalet i vissa angivna situationer samt rätt att säga upp avtalet utan att ange skäl med en viss angiven uppsägningstid.

#### *Avtal om överlåtelse av immateriella rättigheter*

PledPharma har i december 2014 och januari 2015 ingått flera avtal om förvärv av vissa uppfinningar, patent och därtill hörande rättigheter från Tino Kurz, Jacques Näsström, Jan Olof G. Karlsson, Sven Jacobsson och Rolf Andersson. Som ersättning har överlåtarna rätt till en royalty om 0,2 procent vardera på intäkter som hänför sig till en försäljning av patenten eller det värde som kan härledas till patenten vid en aktie- eller inkråmsöverlåtelse, licensintäkter från utlicensiering av patenten och nettoförsäljningsintäkter från produkter som bygger på patenten. Royalty utgår först när de sammanlagda intäkterna överstiger Bolagets patentkostnader. Avtalen gäller till dess att det sista av patenten upphör eller till dess att totalt 1 000 000 USD har utbetalats i royalty till respektive överlåtare.

Hittills har ingen royalty utbetalats till överlåtarna. Milstolpsersättningen som erhöles från Solasia i januari 2019 kommer dock att föranleda en royaltyutbetalning till överlåtarna i början av år 2020. Storleken på royaltyutbetalningen är beroende av Bolagets upplupna patentkostnader till och med 31 december 2019. Bolagets bedömning är att royaltyutbetalningen kommer att uppgå till totalt ca 420 000 SEK.

#### **Immateriella rättigheter**

Immateriella rättigheter, och särskilt patent, är mycket viktiga för Bolagets verksamhet. En viktig del av PledPharmas strategi är att ingå samarbets- och licensavtal med större läkemedelsbolag och i regel är ett starkt immaterialrättsligt skydd i form av patent och patentansökningar en förutsättning för att så ska kunna ske. Bolagets strategi är därför att i så stor utsträckning som möjligt erhålla patenträttigheter för sina uppfinningar och försvara patentportföljen mot eventuella intrång i patenten.

PledPharma följer noga utvecklingen kring sina immateriella rättigheter inom alla relevanta områden och följer också konkurrerande teknologier och företag. Patentstrategin för immateriella rättigheter har utvecklats i nära och långvarigt samarbete med Bolagets externa amerikanska patentombud.

PledPharmas immateriella rättigheter består till största del av ett antal patent, patentansökningar samt know-how hänförlig till Bolagets läkemedelskandidater. Bolaget har en patentportfölj som omfattar beviljade patent och pågående patentansökningar inom fem olika patentfamiljer (patentfamilj är en grupp av patent och patentansökningar i olika länder som har samma ursprung). Utöver patent består PledPharmas immateriella rättigheter av registrerade varumärken för läkemedelskandidaterna PledOx® och Aladote® samt registrerade

domännamn. En sammanfattning av Bolagets patentstrategi och viktigaste patent och varumärken framgår i avsnittet ”*Verksamhetsbeskrivning – Patent och Varumärken*”.

Den amerikanska patentmyndigheten har beslutat att inte godkänna Bolagets amerikanska patentansökan inom patentfamilj 2. Patentet är avsett som ett kompletterande skydd utöver det substanspatentet avseende calmangafodipir (som är godkänt i USA). PledPharma har överklagat patentmyndighetens beslut och en prövningsprocess pågår. Bolaget bedömer att muntlig förhandling kommer att hållas inom sex till nio månader och att ett slutligt beslut kan erhållas ca två månader efter den muntliga förhandlingen.

Vidare har den amerikanska patentmyndigheten beslutat att inte godkänna Bolagets amerikanska patentansökan inom patentfamilj 4. Patentet är avsett att komplettera patentfamilj 1 med skydd i USA för användning vid behandling av ytterligare typer av cancer. PledPharma har överklagat patentmyndighetens beslut och en prövningsprocess pågår.

Såvitt Bolaget känner till har inga invändningar lämnats in av tredje part mot något av de patent eller patentansökningar som ingår i patentportföljen. Inte heller har några krav eller hot om åtgärder mot påstått intrång framställts till Bolaget.

#### **Tillämpliga regelverk, tillstånd och regelefterlevnad**

För att få marknadsföra ett läkemedel måste detta registreras och godkännas hos myndigheter som ställer krav på dokumenterad effekt och säkerhet. Processen att nå fram till ett färdigt läkemedel är noga reglerad och kan delas in i faser: preklinisk fas (som syftar till att välja ut en läkemedelskandidat), klinisk fas (som normalt delas in i tre faser – I, II och III) och registreringsfas (efter ett framgångsrikt kliniskt studieprogram). Både PledOx<sup>®</sup> och Aladote<sup>®</sup> befinner sig i klinisk fas, med PledOx<sup>®</sup> i fas III och Aladote<sup>®</sup> i fas II. Se avsnittet ”*Läkemedelsutveckling och regulatorisk översikt*” för en beskrivning av utvecklingsprocessen och förutsättningarna för godkännande av ett läkemedel.

Bolaget bedriver två kliniska studier inom ramen för det globala Fas III-programmet för PledOx<sup>®</sup>, POLAR-M som genomförs i USA, EU och Asien och POLAR-A som genomförs i EU och Asien. Genomförandet av kliniska studier kräver tillstånd från relevanta regulatoriska myndigheter samt godkännanden från etikprövningsnämnder. Studiernas design är godkänd av läkemedelsmyndigheterna FDA i USA, EMA i EU samt PMDA i Japan. PledPharma har vidare erhållit godkännanden från relevanta etikprövningsnämnder.

Styrelsen gör bedömningen att Bolaget innehar relevanta tillstånd för Bolagets verksamhet.

PledPharma är i egenskap av sponsor för de kliniska studierna att betrakta som personuppgiftsansvarig för de personuppgifter som behandlas inom ramen för studierna. Detta innebär bland annat att PledPharma ansvarar för att personuppgifterna behandlas i enlighet med EU:s dataskyddsförordning (GDPR) av PledPharma samt kontraktsforskningsorganisationer och andra som behandlar personuppgifter för PledPharmas räkning. En grundläggande förutsättning för att den personuppgiftsbehandling som sker ska vara laglig, är

att det finns en laglig grund för personuppgiftsbehandlingen. PledPharma ska också tillse att deltagarna i studien informeras om personuppgiftsbehandlingen i enlighet med de informationskrav som följer av GDPR.

### **Försäkringar**

Bolaget innehar för branschen sedvanlig företagsförsäkring och har tecknat en ansvarsförsäkring för styrelse och VD. Bolaget har också tecknat en särskild försäkring som täcker genomförandet av det globala fas III-programmet avseende PledOx®.

Styrelsens bedömning är att Bolaget har ett tillfredsställande försäkringskydd för sådana risker som normalt förknippas med verksamheten.

### **Tvister**

PledPharma är inte och har heller inte varit part i några myndighetsförfaranden, rättsliga förfaranden eller skiljeförfaranden under de senaste tolv månaderna som har haft eller skulle kunna få betydande effekter på Bolagets ställning eller lönsamhet. Bolaget har inte heller informerats om anspråk som kan leda till att Bolaget blir part i sådan process eller skiljeförfarande.

### **Transaktioner med närstående**

Utöver lön och styrelsearvode (se avsnittet "*Bolagsstyrning*" för mer information) och de transaktioner med närstående som framgår av PledPharmas årsredovisningar för räkenskapsåren 2018, 2017 och 2016 samt PledPharmas delårsrapport för perioden 1 januari – 30 september 2019, har nedanstående transaktioner med närstående ägt rum under den period som omfattas av den historiska finansiella informationen och fram till och med datumet för Prospektet.

PledPharma har ingått avtal om förvärv av vissa uppfinningar, patent och därtill hörande rättigheter från bland annat Jacques Näsström, tidigare VD i Bolaget och numera en del av Bolagets ledningsgrupp. Avtalet innebär att Jacques Näsström har rätt till royalty i enlighet med vad som beskrivs i avsnittet "*Väsentliga avtal – Avtal om överlåtelse av immateriella rättigheter*" ovan.

Hittills har ingen royalty utbetalats till överlåtarna. Milstolpsersättningen som erhöles från Solasia i januari 2019 kommer dock att föranleda en royaltyutbetalning till överlåtarna i början av år 2020. Storleken på royaltyutbetalningen är beroende av Bolagets upplupna patentkostnader till och med 31 december 2019. Bolagets bedömning är att royaltyutbetalningen till Jacques Näsström kommer att uppgå till totalt ca 100 000 SEK.

Den 1 oktober 2010 ingick styrelsens ordförande Håkan Åström ett avtal om tillhandahållande konsulttjänster med Bolaget. Avtalet ändrades genom ett tilläggsavtal som ingicks mellan Håkan Åström och Bolaget den 7 februari 2011. Håkan Åström har avseende räkenskapsåret 2017 fakturerat Bolaget 200 000 SEK exkl. sociala avgifter och mervärdesskatt för utförda konsulttjänster. Inget arbete har utförts och inget arvode har fakturerats enligt avtalet under räkenskapsåret 2018 eller under perioden från och med den 1 januari 2019 till dagen för detta Prospekt. Bolaget och Håkan Åström har gemensamt beslutat att säga upp avtalet under 2019 och avtalet har nu upphört.

Sten Nilsson har under åren 2013 – 2017 utfört konsulttjänster för Bolaget via bolagen Swemerc HB (2013 – 2016) och Detrusor AB (2016 – 2017). I samband

med att Sten Nilsson startade Detrusor AB avvecklade han Swemerc HB. PledPharma ingick den 13 mars 2017 ett konsultavtal med Detrusor AB enligt vilket PledPharma ska utge ersättning med 17 000 SEK per månad för konsulttjänster bestående i medicinsk expertis inom onkologi. Konsulttjänster utfördes under avtalet fram till dess att Stefan Carlsson tillträdde som medicinsk chef i Bolaget 2017. För räkenskapsåret 2017 fakturerades PledPharma 170 000 SEK exkl. mervärdesskatt av Detrusor AB. Inga konsulttjänster utfördes under avtalet under 2018 eller 2019, och Detrusor AB har således inte heller fakturerat PledPharma under dessa år.

### **Information från tredje part**

Viss information i Prospektet har inhämtats från externa källor. Sådana externa källor har angetts i anslutning till den relevanta informationen. Marknads- och branschdata har i första hand hämtats från marknadsrapporter som Bolaget köpt från marknadsanalysföretaget Mirador Global. Övriga källor utgörs främst av artiklar i vetenskapliga tidskrifter och artiklar avseende epidemiologi i enlighet med de källhänvisningar som framgår av Prospektet.

Information som anskaffats från tredje part har återgetts korrekt och såvitt Bolaget känner till och kan utröna av information som offentliggjorts av denna tredje part har inga sakförhållanden utelämnats som skulle göra den återgivna informationen felaktig eller vilseledande.

### **Dokument tillgängliga för granskning**

Bolagets stiftelseurkund och bolagsordning, samt den historiska finansiella informationen som föreligger för Bolaget och dess dotterbolag för de tre senaste räkenskapsåren före offentliggörandet av Prospektet, finns tillgängliga på Bolagets huvudkontor med adress Grev Turegatan 11 C, 114 46 Stockholm. Kopior av handlingarna kan under hela Prospektets giltighetstid erhållas från eller granskas på Bolagets huvudkontor under ordinarie kontorstid på vardagar. Dokumenten hålls också tillgängliga på Bolagets webbplats, ([www.pledpharma.se](http://www.pledpharma.se)).

## **VISSA SKATTEFRÅGOR I SVERIGE**

Nedan följer en sammanfattning av de svenska skattekonsekvenser som kan uppkomma med anledning av ägande av aktier i Bolaget.

Sammanfattningen baseras på tillämplig lagstiftning vid tidpunkten för Prospektets upprättande och är endast avsedd som allmän information. Sammanfattningen gäller endast i Sverige obegränsat skattskyldiga fysiska personer och aktiebolag om inte annat anges. Sammanfattningen är inte avsedd att uttömmande behandla alla skattefrågor som kan uppkomma. Den behandlas exempelvis inte de speciella regler som gäller för (i) värdepapper som innehas av handelsbolag eller som lagertillgångar i näringsverksamhet, (ii) skattefri utdelning (inklusive avdragsförbud för kapitalförlust) och utdelning i bolagssektorn på näringsbetingade andelar, (iii) innehav i bolag som är eller tidigare har varit ett s.k. fåmansföretag eller på aktier som förvärvats med s.k. kvalificerade aktier i fåmansföretag, eller (iv) aktier som innehas via kapitalförsäkring.

Särskilda skatteregler som inte beskrivs i sammanfattningen kan vara tillämpliga också för andra kategorier av aktieägare, exempelvis investmentföretag och försäkringsföretag.

Skattelagstiftningen i investerarens medlemsstat och Bolagets registreringsland kan påverka inkomsterna från värdepapperen. Beskattningen av varje enskild aktieägare beror på dennes speciella situation. Varje aktieägare rekommenderas därför rådfråga skatterådgivare för att få information om de skattekonsekvenser som kan uppstå i det enskilda fallet, inklusive tillämpligheten och effekten av utländska regler och skatteavtal.

Byte av lista från marknadsplatsen First North Growth Market till Nasdaq Stockholm innebär inte i sig några skatteeffekter eftersom Bolagets aktie redan idag uppfyller kraven på att vara marknadsnoterade.

### **Obegränsat skattskyldiga**

#### *Fysiska personer*

#### Kapitalvinstbeskattning

Fysiska personer som är obegränsat skattskyldiga i Sverige beskattas i inkomstslaget kapital för kapitalvinster med en skattesats om 30 procent.

Kapitalvinst respektive kapitalförlust beräknas som skillnaden mellan försäljningsersättningen efter avdrag för eventuella försäljningsutgifter och de avyttrade aktiernas omkostnadsbelopp. Omkostnadsbeloppet för samtliga aktier av samma slag och sort läggs samman och beräknas gemensamt med tillämpning av genomsnittsmetoden. Vid tillämpning av genomsnittsmetoden utgör aktier av olika serier i samma bolag inte aktier av samma slag och sort. Vidare anses inte BTA (betalda tecknade aktier) vara av samma slag och sort som nyemitterade aktier förrän beslut om nyemission registrerats vid Bolagsverket. För marknadsnoterade aktier kan även schablonmetoden användas, innebärande att omkostnadsbeloppet får beräknas till 20 procent av försäljningsersättningen efter avdrag för försäljningsutgifter.

Om omkostnadsbeloppet är högre än försäljningsersättningen uppkommer en kapitalförlust. Kapitalförlust på noterade aktier och andra delägarätter (förutom andelar i värdepappersfonder eller specialfonder som endast innehåller svenska fordringsrätter, s.k. räntefonder) kan kvittas mot kapitalvinster på andra marknadsnoterade delägarätter under samma år. Kapitalförlust som inte kan kvittas på detta sätt är avdragsgill med 70 procent mot övriga kapitalinkomster. Uppkommer underskott i inkomstslaget kapital medges reduktion av skatten på inkomst av tjänst och näringsverksamhet samt kommunal fastighetsavgift och fastighetsskatt. Sådan skattereduktion medges med 30 procent för underskott som inte överstiger 100 000 SEK och med 21 procent för underskott därutöver. Underskott kan inte sparas till ett senare beskattningsår.

### Utdelning

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

### Aktier på investeringssparkonto

Vad som sägs ovan om kapitalvinst, kapitalförlust och utdelning gäller inte för aktier som innehas på ett investeringssparkonto, där det istället sker en schablonbeskattning baserad på värdet av tillgångarna på kontot. En schablonintäkt beräknas genom att kapitalunderlaget multipliceras med statslåneräntan vid utgången av november året före beskattningsåret ökad med en procentenhet. Schablonintäkten beräknas dock till lägst 1,25 procent av kapitalunderlaget. Denna schablonintäkt beskattas som inkomst av kapital.

### *Aktiebolag*

#### Kapitalvinstbeskattning och utdelning

Aktiebolag beskattas normalt för alla inkomster, inklusive kapitalvinster och utdelning, i inkomstslaget näringsverksamhet med en skattesats om 21,4 procent (20,6 procent från och med den 1 januari 2021). För beräkning av kapitalvinst respektive kapitalförlust, se ovan under stycket "Fysiska personer".

Avdrag för kapitalförluster på aktier medges endast mot kapitalvinster på aktier och andra delägarätter. Sådana kapitalförluster kan även, om vissa villkor är uppfyllda, kvittas mot kapitalvinster på aktier och delägarätter i aktiebolag i samma koncern, under förutsättning att koncernbidragsrätt föreligger mellan företagen. Kapitalförluster som inte kan utnyttjas ett visst beskattningsår får sparas och dras av mot kapitalvinster på aktier och andra delägarätter under efterföljande beskattningsår utan begränsning i tiden.

### **Aktieägare som är begränsat skattskyldiga i Sverige**

#### *Kapitalvinstbeskattning*

Aktieägare i Bolaget som är begränsat skattskyldiga och vars innehav inte är hänförligt till ett fast driftställe i Sverige beskattas normalt inte i Sverige för kapitalvinster vid avyttring av aktier i Bolaget. Dessa aktieägare kan dock bli föremål för inkomstbeskattning i sin hemviststat.

Enligt en särskild bestämmelse kan dock fysiska personer som är begränsat skattskyldiga i Sverige beskattas i Sverige vid försäljning av delägarätter (t.ex.



aktie, teckningsrätt, konvertibel inlösenrätt och säljrätt som avser aktier och andel i investeringsfond) om de vid något tillfälle under avyttringsåret eller vid något av de tio närmaste föregående kalenderåren varit bosatta eller stadigvarande vistats i Sverige. Regeln är även tillämplig på dödsbon efter svenskar bosatta i utlandet. Beskattningsrätten kan dock vara begränsad genom de skatteavtal som Sverige ingått med andra länder.

#### *Kupongskatt*

För aktieägare som är begränsat skattskyldiga i Sverige och som erhåller utdelning på aktier i ett svenskt aktiebolag uttas normalt svensk kupongskatt med 30 procent. Skattesatsen är dock i allmänhet reducerad genom skatteavtal som Sverige ingått med andra länder. Flertalet av Sveriges skatteavtal möjliggör nedsättning av den svenska skatten till avtalets skattesats direkt vid utdelningstillfället om erforderliga uppgifter om den utdelningsberättigade finns tillgängliga. I Sverige verkställs avdraget för kupongskatt normalt av Euroclear, eller beträffande förvaltarregistrerade aktier, av förvaltaren.

I de fall 30 procent 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 utdelningstillfället.

**BOLAGSORDNING**  
**PledPharma AB (publ)**  
**556706-6724**

**§ 1 Firma**

Bolagets firma skall vara PledPharma AB (publ).

**§ 2 Styrelsens säte**

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

**§ 3 Verksamhet**

Bolaget skall ha till föremål för sin verksamhet att bedriva forskning och utveckling av läkemedel samt därmed förenlig verksamhet.

**§ 4 Aktiekapital**

Aktiekapitalet skall utgöra lägst 2 500 000 kr och högst 10 000 000 kr.

**§ 5 Akties antal**

Antalet aktier skall vara lägst 47 500 000 och högst 190 000 000 stycken.

**§ 6 Styrelse och revisorer**

Styrelsen skall bestå av 3–9 ledamöter.

1–2 revisorer med eller utan revisorssuppleant eller ett registrerat revisionsbolag skall utses.

**§ 7 Kallelse till bolagsstämma**

Kallelse till bolagsstämma skall ske genom annonsering i Post- och Inrikes Tidningar samt på bolagets webbplats. Att kallelse har skett skall annonseras i Svenska Dagbladet. Om utgivningen av Svenska Dagbladet skulle nedläggas, skall istället sådan annonsering ske i Dagens Nyheter.

**§ 8 Anmälan om, samt rätt till deltagande i bolagsstämma**

Aktieägare som vill delta i förhandlingarna vid bolagsstämma, skall dels vara upptagen i utskrift eller annan framställning av hela aktieboken avseende förhållandena fem vardagar före stämman, dels göra anmälan till bolaget senast kl. 12.00 den dag som anges i kallelsen till stämman. Sistnämnda dag får inte vara söndag, annan allmän helgdag, lördag, midsommarafton, julafton eller nyårsafton och inte infalla tidigare än femte vardagen före stämman.

## **§ 9 Årsstämma**

Årsstämma hålles årligen inom sex månader efter räkenskapsårets utgång.

På årsstämman skall följande ärenden förekomma:

- 1) Val av ordförande vid stämman;
- 2) Upprättande och godkännande av röstlängd;
- 3) Godkännande av dagordning;
- 4) Val av en eller två justeringsmän;
- 5) Prövning av om stämman blivit behörigen sammankallad;
- 6) Föredragning av framlagd årsredovisning och revisionsberättelse samt, i förekommande fall, koncernredovisning och koncernrevisionsberättelse;
- 7) Beslut
  - a) om fastställande av resultaträkning och balansräkning, samt, i förekommande fall, koncernresultaträkning och koncernbalansräkning,
  - b) om dispositioner beträffande vinst eller förlust enligt den fastställda balansräkningen,
  - c) om ansvarsfrihet åt styrelseledamöter och verkställande direktör.
- 8) Fastställande av styrelse- och, i förekommande fall, revisorsarvoden.
- 9) Val av styrelse och, i förekommande fall, revisionsbolag eller revisorer samt eventuella revisorssuppleanter.
- 10) Annat ärende, som ankommer på stämman enligt aktiebolagslagen eller bolagsordningen.

## **§ 10 Avstämningsförbehåll**

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

## **§ 11 Räkenskapsår**

Bolagets räkenskapsår skall vara 1 januari till 31 december.

---

Antagen vid årsstämma den 7 maj 2019

## ORDLISTA

<b>Akut leversvikt</b>	Akut leversvikt betyder att levern plötsligt blivit så svårt skadad att den inte kan fungera som den ska. Detta är ett mycket allvarligt tillstånd med hög dödlighet om inte behandling ges.
<b>API (active pharmaceutical ingredient)</b>	API är benämningen på den aktiva läkemedelssubstansen i ett läkemedel.
<b>Calmangafodipir</b>	<p>Calmangafodipir är en löslig liten enzymliknande molekyl som relativt enkelt tas upp i en cell (LowMEM, Low Molecular Enzyme Mimetics). Genom att efterlikna det kroppsegna enzymet mangansuperoxiddismutas (MnSOD) förstärker calmangafodipir cellernas egna skydd mot fria syreradikaler vilka annars kan skada mitokondriens funktion och leda till cellskada.</p> <p>Calmangafodipir är den aktiva läkemedelssubstansen (API) i PledPharmas produktkandidater PledOx<sup>®</sup> och Aladote<sup>®</sup>.</p>
<b>CAPOX</b>	CAPOX är en kombinationsbehandling av CApecitabin (oral 5-Fluorouracil) och OXaliplatin som är ett av förstahandsvalen vid cellgiftsbehandling av tjock- och ändtarmscancer. CAPOX behandling sker med tre veckors mellanrum och vid adjuvant behandling under upp till åtta behandlingscykler.
<b>CIPN (cellgiftsinducerad perifer neuropati)</b>	CIPN eller cellgiftsinducerad perifer neuropati eller nervskador på perifera nerver längst ute i armar och ben. Detta är en allvarlig biverkan av vissa cellgifter som t.ex. oxaliplatin och paklitaxel. Dessa skador resulterar i känselbortfall och smärta i händer och fötter vilket leder till problem med balansen och ökad risk för fallskador

	samt att patienterna lätt får skärsår och brännskador.
<b>CDMO (Contract Development and Manufacturing Organisation)</b>	Samlingsbegrepp för bolag som tillhandahåller tjänster avseende utveckling och tillverkning av läkemedel (kontraktstillverkare).
<b>CMC (chemistry, manufacturing and controls)</b>	CMC (chemistry, manufacturing and controls) är den del av utvecklingen av ett läkemedel som beskriver kemin för den aktiva läkemedelssubstansen (API), ingående hjälpmedel och det färdiga läkemedlet, hur tillverkningen sker och hur alla steg i tillverkningsprocessen kontrolleras (råvaror, mellansteg och slutgiltig produkt).
<b>CRO (Contract Research Organisation)</b>	Samlingsbegrepp för bolag som är verksamma inom uppdragsforskning och service inom läkemedelsutveckling (kontraktsforskningsorganisation).
<b>Cytostatika</b>	Synonymt med cellgifter eller kemoterapi. Läkemedel som används vid cancerbehandling för att stoppa tillväxten av tumören genom att hämma celledelning av snabbt delande celler.
<b>DFS (disease-free survival)</b>	Sjukdomsfri överlevnad, det vill säga den tidsperiod efter cancerbehandling som patienten lever med utan tecken eller symtom på cancersjukdom.
<b>Effektdata</b>	Utvärdering av effekten hos en läkemedelskandidat baserat på kliniska eller prekliniska studier.
<b>European Medicines Agency (EMA)</b>	European Medicines Agency är europeiska läkemedelsmyndigheten.
<b>EU3</b>	Storbritannien, Tyskland och Frankrike.

<b>EU5</b>	Storbritannien, Tyskland, Frankrike, Spanien och Italien
<b>FDA (Food and Drug Administration)</b>	Food and Drug Administration är amerikanska läkemedelsmyndigheten.
<b>FOLFOX</b>	FOLFOX är en kombinationsbehandling av FOLinat, 5-Fluorouracil och OXaliplatin som är ett av förstahands valen vid cellgiftsbehandling av tjock- och ändtarmscancer. FOLFOX behandling sker med två veckors mellanrum.
<b>Fria radikaler</b>	Reaktiva molekyler med oparade elektroner (t.ex. superoxid) som kan skada cellen via en process som går under beteckningen oxidativ stress. Normalt inaktiverar cellen de fria radikalerna via specifika enzymssystem (framförallt via enzymet superoxid dismutas, SOD) innan de hinner orsaka skada.
<b>First in class</b>	Om ett läkemedel är first in class, betyder det att det inte finns något godkänt läkemedel med liknande verkningsmekanism på marknaden.
<b>GCP (Good Clinical Practice)</b>	God klinisk sed (Good Clinical Practice, GCP) är ett kvalitetssystem för genomförande av kliniska prövningar avseende läkemedel och medicintekniska produkter.
<b>GDP (Good Distribution Practice)</b>	God distributionssed (Good Distribution Practice, GDP) är ett kvalitetssystem för läkemedelsdistribution.
<b>GMP (Good Manufacturing Practice)</b>	God tillverkningssed (Good Manufacturing Practice, GMP) är ett kvalitetssystem för tillverkning och kontroll av vissa typer av produkter,

till exempel läkemedel och medicintekniska produkter.

**Key opinion leader**

Ett samlingsbegrepp för inflytelserika experter som har möjlighet att påverka andra inom sitt område. Inom läkemedelsindustrin kan framstående forskare eller läkare vara key opinion leaders.

**Mangafodipir**

Se PLED-derivat.

**Metabolit**

Kroppen försöker omvandla alla kemiska strukturer som kommer in i kroppen till ämnen som kroppen lättare kan utsöndra. Denna process kallas metabolism och metaboliter är benämningen på de nya substanser kroppen bildat från moderssubstansen.

**Mitokondriell dysfunktion**

En benämning på förhöjd produktion av reaktiva fria syreradikaler. Normalt hålls produktionen av syreradikaler i cellen under kontroll av enzymer (framförallt s.k. SOD enzymer) men när produktionen av syreradikaler överstiger kroppens förmåga att oskadliggöra dessa uppkommer oxidativ stress som orsakar skador på cellen, vilket kan leda till att cellen dör.

**MnSOD**

Mangansuperoxiddismutas, ett kroppseget enzym som skyddar cellen mot skadliga fria syreradikaler.

**N-acetylcystein (NAC)**

Motgift vid överdosering av paracetamol.

**NAPQI**

En giftig biprodukt (metabolit) som bildas under metabolismen av läkemedlet paracetamol.

<b>Neutropeni</b>	Brist på en typ av vita blodkroppar s.k. neutrofila granulocyter.
<b>Neuropati</b>	Skador på nerver.
<b>PDMA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)</b>	PDMA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) är den japanska läkemedelsmyndigheten.
<b>PFS (progression free survival)</b>	Progressionsfri överlevnad, det vill säga den tidsperiod under och efter cancerbehandling som patienten lever med cancersjukdomen utan att sjukdomen förvärras.
<b>Pivotal studie</b>	En eller flera kliniska studier som syftar till att utgöra ett tillräckligt underlag för ett läkemedels marknads godkännande.
<b>PLED-derivat</b>	PLED är en förkortning av den kemiska strukturen Pyridoxyl Ethyl Diamin. Inom gruppen PLED-derivat finns en rad kemiska molekyler som alla bygger på PLED-strukturen. Viktiga PLED-derivat är mangafodipir eller MnDPDP (manganesedipyridoxyl diphosphate), calmangafodipir, fodipir eller DPDP (dipyridoxyl diphosphate), MnPLED (defosforilerat MnDPDP) och PLED (defosforilerat DPDP). PLED-derivatens terapeutiska effekter hänger tätt samman med hur pass effektivt dessa tas upp i celler.
<b>PLIANT</b>	PledPharmas genomförda fas IIb-studie för PledOx <sup>®</sup> .
<b>POLAR</b>	PledPharmas pågående globala fas III-program för PledOx <sup>®</sup> . POLAR-programmet består av två kliniska studier, POLAR-A och POLAR-M.



<b>Primärresultat</b>	Primärresultat kan generellt beskrivas som ett första svar på frågan om fas III-studien uppfyllt de primära effektparametrarna för studien eller ej.
<b>Proof of Principle (PoP)</b>	Ett tidigt stadium av klinisk läkemedelsutveckling när en förening har visat potential i djurmodeller och tidig säkerhetsprövning. Detta steg av princip-princip (PoP) kopplar ofta mellan fas-I och dosintervall fas II-studier. Dessa småskaliga studier är utformade för att detektera en signal att läkemedlet är aktivt på en patofysiologiskt relevant mekanism, liksom preliminära bevis på effekt i en kliniskt relevant slutpunkt. Första kliniska studien där en viss behandlingsprincip utvärderas är en proof of principle (PoP) studie.
<b>Superoxiddismutas (SOD) mimetikum</b>	Läkemedel som efterliknar det kroppsegna enzymet superoxiddismutas (SOD).
<b>Särläkemedelsstatus (orphan drug designation)</b>	Särläkemedel är läkemedel för behandling av allvarliga och sällsynta sjukdomar för ett angeläget område. Särläkemedelsstatus innebär en rad fördelar, bland annat marknadsexklusivitet under en viss period, vissa skattelättnader, tekniskt stöd med ansökningar samt snabbare marknadsgodkännande (s.k. accelerated approval) samt 10 års marknadsexklusivitet i EU och 7 år i USA.

## ADRESSER OCH KONTAKTUPPGIFTER

### **PledPharma AB (publ)**

Grev Turegatan 11 C

SE-114 46 Stockholm

Tfn: 08-679 72 10

E-post: [info@pledpharma.se](mailto:info@pledpharma.se)

[www.pledpharma.se](http://www.pledpharma.se)

### **Finansiell rådgivare**

Pareto Securities AB

Box 7415

SE-103 91 Stockholm

Tfn: 08-402 50 00

[www.paretosec.com](http://www.paretosec.com)

### **Legala rådgivare**

Advokatfirman Lindahl KB

Box 1203

SE-751 42 Uppsala

[www.lindahl.se](http://www.lindahl.se)

### **Revisor**

BDO Mälardalen AB

Box 24193

SE-10491 Stockholm

[www.bdo.se](http://www.bdo.se)

### **Kontoförande institut**

Euroclear Sweden AB

Box 191

SE-101 23 Stockholm

[www.euroclear.se](http://www.euroclear.se)