



CombiGene AB (publ)

Bolagsbeskrivning inför notering på Nasdaq First North

2018-12-17

VIKTIG INFORMATION OM NASDAQ FIRST NORTH

First North är en alternativ marknadsplats som drivs av de olika börserna som ingår i Nasdaq. Den har inte samma juridiska status som en reglerad marknad. Bolag på First North regleras av First Norths regler och inte av de juridiska krav som ställs för handel på en reglerad marknad. En placering i ett bolag som handlas på First North är mer riskfylld än en placering i ett bolag som handlas på en reglerad marknad. Alla bolag vars aktier är upptagna till handel på First North har en Certified Adviser som övervakar att reglerna efterlevs. Det är Nasdaq Stockholm som godkänner ansökan om upptagande till handel på First North. FNCA Sweden AB har utsetts till Certified Adviser för CombiGene AB.

VIKTIG INFORMATION

INFORMATION TILL INVESTERARE

Denna bolagsbeskrivning ("**Bolagsbeskrivning**") har upprättats med anledning av CombiGenes ansökan om notering på Nasdaq First North. Med "**CombiGene**", "**Bolaget**" eller "**Koncernen**" avses, beroende på sammanhanget, CombiGene AB (publ) eller den koncern vari CombiGene AB (publ) är moderbolag.

Denna bolagsbeskrivning är inte ett prospekt och har därmed inte godkänts eller registrerats av Finansinspektionen i enlighet med bestämmelserna i 2 kap. 25 och 26 §§ lagen (1991:980) om handel med finansiella instrument.

FRAMTIDSINRIKTAD INFORMATION

Bolagsbeskrivningen innehåller vissa framtidsinriktade uttalanden. Framtidsinriktad information är alla uttalanden i Bolagsbeskrivningen som inte hänför sig till historiska fakta och händelser samt sådana uttalanden som är hänförliga till framtiden och som exempelvis innehåller uttryck som "anser", "bedömer", "förväntar", "kan", "ska", "vill", "bör" "planerar", "uppskattar", "såvitt man känner till" eller liknande uttryck som identifierar information som framtidsinriktad. Detta gäller särskilt uttalanden och åsikter i Bolagsbeskrivningen vilka avser framtida resultat, finansiell ställning, kassaflöde, planer och förväntningar på Bolagets verksamhet och ledning, framtida tillväxt och lönsamhet och allmän ekonomisk och regulatorisk omgivning samt andra omständigheter som påverkar Bolaget. Framtidsinriktade uttalanden är baserade på nuvarande uppskattningar och antaganden, vilka har gjorts i enlighet med vad Bolaget känner till. Sådana uttalanden är föremål för risker, osäkerheter och andra faktorer som kan medföra att de faktiska resultaten, inklusive Bolagets finansiella ställning, kassaflöde och lönsamhet, kan komma att avvika väsentligt från de resultat som uttryckligen eller indirekt ligger till grund för, eller beskrivs i, uttalandena, eller medföra att de förväntningar som uttryckligen eller indirekt ligger till grund för, eller beskrivs i, uttalandena inte infrias eller visar sig vara mindre fördelaktiga jämfört med de resultat som uttryckligen eller indirekt ligger till grund för, eller beskrivs i, uttalandena. Bolagets verksamhet är exponerad för ett antal risker och osäkerheter som kan medföra att ett framtidsinriktat uttalande blir felaktigt eller en uppskattning eller beräkning blir inkorrekt. Potentiella investerare ska därför inte fästa otillbörlig tilltro vid den framtidsinriktade informationen häri, och potentiella investerare uppmanas starkt att läsa Bolagsbeskrivningen i sin helhet, och särskilt följande avsnitt: "*Risikfaktorer*", "*Marknadsöversikt*", "*Verksamhetsöversikt*", "*Utvald finansiell information*" och "*Kommentarer till den utvalda finansiella informationen*", vilka inkluderar en mer detaljerad beskrivning av de faktorer som kan ha en inverkan på Bolagets verksamhet och den marknad på vilken Bolaget bedriver sin verksamhet.

Med anledning av de risker, osäkerheter och antaganden som sammanhänger med framtidsinriktade uttalanden, är det möjligt att de i Bolagsbeskrivningen nämnda framtida händelserna inte kommer att inträffa. De framtidsinriktade uppskattningar och förhandsberäkningar som härstammar från tredjepartsstudier och hänvisas till i Bolagsbeskrivningen kan visa sig vara inkorrekta. Faktiska resultat, genomförande eller händelser kan skilja sig i betydande grad från vad som angetts i sådana uttalanden till följd av, utan begränsning: ändringar av allmänna ekonomiska förhållanden, framförallt ekonomiska förhållanden på marknader där Bolaget verkar, ändrade räntenivåer, ändrade valutakurser, ändrade konkurrensnivåer, ändringar i lagar och förordningar samt förekomsten av olyckor eller miljökador.

BRANSCH- OCH MARKNADSFÖRETAGNING

Bolagsbeskrivningen innehåller information från tredje part i form av bransch- och marknadsinformation samt statistik och beräkningar hämtade från branschrapporter och -studier, marknadsundersökningar, offentligt tillgänglig information samt kommersiella publikationer. Sådana uttalanden identifieras genom hänvisning till källa. Om inte annat anges är sådan information baserad på Bolagets analys av flera olika källor.

Viss information om marknadsandelar och andra uttalanden i Bolagsbeskrivningen, bland annat avseende den bransch inom vilken Bolagets verksamhet bedrivs samt Bolagets ställning i förhållande till sina konkurrenter, är inte baserad på publicerad statistik eller information från oberoende tredje part och saknar därför källhänvisning. Sådan information och sådana uttalanden återspeglar Bolagets bästa uppskattningar med utgångspunkt i information som har erhållits från bransch- och affärsorganisationer och andra kontakter inom den bransch där Bolaget konkurrerar samt information som har publicerats av Bolagets konkurrenter. Bolaget anser att sådan information och sådana uttalanden är användbara för investerares förståelse för den bransch i vilken Bolaget är verksam och Bolagets ställning inom branschen. Bolaget har emellertid inte tillgång till de fakta och antaganden som ligger bakom siffrorna och marknadsinformationen samt annan information som hämtats från offentligt tillgängliga källor. Bolaget har inte heller gjort några oberoende verifieringar av den information om marknaden som har tillhandahållits genom tredje part, branschen eller allmänna publikationer. Även om Bolaget är av uppfattningen att dess interna analyser är tillförlitliga, har dessa inte verifierats av någon oberoende källa och Bolaget kan inte garantera deras riktighet.

PRESENTATION AV FINANSIELL INFORMATION

Viss finansiell och annan information som presenteras i Bolagsbeskrivningen har avrundats för att göra informationen lättillgänglig för läsaren. Följaktligen kan det hända att siffrorna i vissa tabeller, vid summering, inte exakt motsvarar angiven totalsumma. Om inget annat uttryckligen anges, har ingen finansiell information i Bolagsbeskrivningen reviderats eller granskats av Bolagets revisor.

Innehållsförteckning

Riskfaktorer	4
Bakgrund och motiv	9
VD har ordet	11
Marknadsöversikt	13
Verksamhetsöversikt	23
Utvald finansiell information	30
Kommentarer till den utvalda finansiella informationen	37
Eget kapital, skulder och annan finansiell information	39
Aktien, aktiekapital och ägarstruktur	42
Styrelse, ledande befattningshavare och revisorer	46
Legala frågor och kompletterande information	51
Bolagsordning	55
Villkor för CombiGene AB (publ) teckningsoptioner av serie TO 2	57
Ordlista	70
Adresser	73

Information om värdepapperna

ISIN-kod för aktien:

SE0006504593

ISIN-kod för teckningsoptioner av serie 2018/2019:

SE0011616408

Kalendarium

Bokslutskommuniké januari-december 2018

februari 2019

Årsstämma 2019

maj 2019

RISKFAKTORER

En investering i värdepapper är förknippad med ett antal risker. Investerare bör noga överväga alla risker som anges nedan och all övrig information i Bolagsbeskrivningen innan ett investeringsbeslut avseende värdepapper fattas. Nedan beskrivs risker som bedöms vara av särskild betydelse för CombiGene. De utgör dock inte de enda riskerna som är hänförliga till Bolaget. Riskerna är inte återgivna i någon prioritetsordning eller någon annan särskild ordning och en fullständig utvärdering måste omfatta samtlig information som refereras till i Bolagsbeskrivningen samt en allmän omvärldsbedömning. Om någon av nedan beskrivna risker eller annan ej beskriven risk faktiskt inträffar kan Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat påverkas på ett negativt sätt. Det kan även medföra att priset på aktierna i Bolaget sjunker och investerare kan förlora hela eller delar av sin investering. Ytterligare risker som för närvarande inte är kända för Bolaget, eller som Bolaget för närvarande, baserat på sedvanlig riskanalys, bedömer vara oväsentliga, kan försämra Bolagets affärsverksamhet och få en negativ påverkan på dess verksamhet, finansiella ställning och resultat.

Bolagsbeskrivningen innehåller även framtidsinriktade uttalanden som bygger på antaganden och beräkningar och som är föremål för risker och osäkerheter. Bolagets faktiska resultat kan skilja sig avsevärt från de resultat som förutses i dessa framtidsinriktade uttalanden till följd av många faktorer, bland annat de risker som anges nedan och på övriga ställen i Bolagsbeskrivningen. Utöver detta avsnitt bör en investerare även beakta övrig information i Bolagsbeskrivningen.

Verksamhets- och branschrelaterade risker

Finansieringsbehov och kapital

CombiGenes verksamhet är kostsam samtidigt som Bolaget än så länge inte genererar några intäkter. Detta innebär att CombiGene behöver tillgång till extern finansiering. Det föreligger alltid en risk för att CombiGene inte kommer ha möjlighet att få tillgång till sådan finansiering alternativt att finansiering enbart kan erhållas på villkor som Bolaget inte kan acceptera. Misslyckas CombiGene med den framtida finansieringen av sin verksamhet kan det komma att påverka Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat negativt.

Bidrag från EU inom Horizon 2020-programmet

Bolaget har blivit beviljade ett bidrag "SME Instrument phase 2 grant" inom EU-programmet Horizon 2020, värt 3,36 miljoner euro, motsvarande 70 procent av kostnaderna för CombiGenes genterapiprojekt med fokus på behandling av svårbehandlad epilepsi. Bidraget kommer att betalas ut i omgångar, varav en första delbetalning om 1,5 miljoner euro har utbetalats i september 2018. Ett av villkoren för utbetalning av bidraget är att Bolaget finansierar de återstående 30 procenten av kostnaderna för CombiGenes genterapiprojekt med fokus på behandling av svårbehandlad epilepsi. Vidare kommer Bolaget vara skyldigt att under projektets gång rapportera över spenderade medel samt om hur projektet löper och vid grovt åsidosättande av den inlämnade projektplanen kan Bolaget bli återbetalningsskyldigt för utbetalda bidrag. Bolaget har förberett ett system för att göra avstämningar varje vecka i syfte att rapportera i projektet. Om Bolaget inte uppfyller utbetalningskraven

och inte erhåller bidrag eller blir återbetalningsskyldigt för utbetalt bidrag kan det komma att påverka Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat negativt.

Immateriella rättigheter

Värdet i CombiGene är till stor del beroende av förmågan att erhålla och försvara patent samt av förmågan att skydda specifik kunskap. Patentskydd kan vara osäkert och omfatta komplicerade rättsliga och tekniska frågor. Risken finns att patent inte beviljas på patentsökta uppfinningar, att beviljade patent inte ger tillräckligt patentskydd eller att beviljade patent kringgås eller upphävs. Det är normalt förenat med stora kostnader att driva process om giltigheten av ett patent. Konkurrenter kan genom tillgång till större ekonomiska resurser ha bättre förutsättningar än CombiGene att hantera sådana kostnader. I vissa rättsordningar kan dessa kostnader drabba CombiGene även vid ett i övrigt positivt utfall för Bolaget. Om Bolaget inte lyckas erhålla eller försvara patentskydd för sina innovationer kan konkurrenter ges möjlighet att fritt utnyttja innovationerna, vilket kan komma att påverka Bolagets förmåga att kommersialisera sin verksamhet negativt. Dessutom kan möjligheten för Bolaget att sluta viktiga samarbetsavtal försämrats. Det kan inte heller uteslutas att framtida patent som beviljas för andra än CombiGene kan komma att begränsa Bolagets möjlighet att kommersialisera sina immateriella tillgångar, vilket kan påverka Bolagets verksamhet, resultat och finansiella ställning negativt. Det finns även en risk för att CombiGene gör intrång i andras immateriella rättigheter och drabbas av krav på ersättning för det. Bolaget kan i sådana fall förbjudas vid vite att fortsätta använda sådana rättigheter.

Verksamhet och bransch

CombiGene har i dagsläget ett pågående projekt med att ta fram en läkemedelskandidat och det finns en risk att Bolaget misslyckas i utvecklingen av detta befintliga och framtida projekt. Det är av yttersta vikt att befintligt och framtida projekt utvecklas på ett sätt som motsvarar såväl regulatoriska som marknadens krav och att Bolaget således investerar tillräcklig tid och tillräckligt kapital i projekten för att utveckla dem på ett professionellt och effektivt sätt. Investeringar i läkemedelsutveckling är alltid förenade med risker eftersom det finns en inbyggd risk att projekten inte utvecklas enligt plan eller att investeringarna inte ger motsvarande nytta eller någon nytta överhuvudtaget. Vidare finns det en risk att arbetet blir mer tids- och/eller kostnadskrävande än vad Bolaget på förhand uppskattat till följd av brister i över tiden tillgänglig data. Hinder i arbetet, eller till det kopplade åtgärder, kan leda till förseningar eller att Bolaget inte kan färdigställa projekten alls. Om någon av dessa risker realiserats kan det få en negativ inverkan på Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat.

Marknad och konkurrens

Att utveckla en innovation till en färdig behandlingsmetod tar lång tid. Inte minst därför är det osäkert om det kommer att finnas någon marknad för CombiGenes behandlingsmetod när den är färdigutvecklad och hur stor denna marknad i sådana fall kommer att vara, liksom vilka konkurrenter som Bolaget kommer att möta när de når marknaden. Bolagets möjligheter att etablera sig på marknaden är även beroende av dess förmåga att i viss mån kunna ersätta befintliga behandlingsmetoder. Skulle ovanstående risker materialiseras kan det få en negativ inverkan på Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat.

En annan risk är att CombiGenes konkurrenter, som i många fall har större resurser än Bolaget, utvecklar alternativa metoder som är effektivare, säkrare eller billigare än CombiGenes. Detta kan leda till att Bolagets behandlingsmetod inte genererar intäkter i uppskattad utsträckning, vilket kan påverka Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat negativt.

Beroende av nyckelpersoner

CombiGene är ett litet och kunskapsintensivt bolag som idag är beroende av ett fåtal nyckelpersoner. Bolagets förmåga att anställa och bibehålla dessa personer är beroende av ett flertal faktorer, varav några ligger bortom Bolagets kontroll, bland annat konkurrensen på arbetsmarknaden. Förlusten av en lednings- eller nyckelperson på grund av att den anställde till exempel säger upp sig eller går i pension kan innebära att viktiga kunskaper går förlorade, att uppställda mål inte kan nås eller att genomförandet av Bolagets affärsstrategi påverkas negativt. Om befintliga nyckelpersoner lämnar Bolaget eller om Bolaget inte kan anställa eller bibehålla kvalificerade och erfarna personer kan det ha en väsentligt negativ inverkan på Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat.

Beroende av samarbeten

CombiGene avser att samarbeta med underleverantörer av prekliniska och kliniska tjänster. Bolaget är i varierande grad beroende av att sådana samarbeten fungerar väl för att kunna utveckla sin behandlingsmetod och för att säkerställa att behandlingsmetoden granskas på ett tillräckligt och ändamålsenligt sätt.

Bolaget avser även att samarbeta med andra bolag för att dela på de kostnader och risker som uppstår i en utvecklingsprocess. Om CombiGene inte kan hitta sådana samarbetspartners kan det komma att påverka Bolagets verksamhet, resultat och finansiella ställning negativt.

Beroende av underleverantörer

Bolaget planerar inte i nuläget att bedriva egen tillverkning av produkter utan kommer att vara beroende av underleverantörer. Om CombiGene inte förmår finna pålitliga underleverantörer som kan leverera till konkurrenskraftiga priser kan det påverka Bolagets verksamhet och resultat negativt. Detsamma gäller om en kontrakterad underleverantör inte förmår att leverera tillräcklig mängd av rätt kvalitet i rätt tid.

Sekretess

CombiGene är beroende av att även sådana företagshemligheter som inte omfattas av patent eller andra immaterialrätter kan skyddas, bland annat information om uppfinningar som ännu inte patentsökts. Även om CombiGenes befattningshavare och samarbetspartners normalt omfattas av sekretessåtaganden finns det en risk att någon som har tillgång till företagshemligheter sprider eller använder informationen på ett sätt som kan skada CombiGene, vilket i sin tur kan påverka Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat negativt.

Kliniska prövningar och regulatoriska godkännanden

Innan CombiGenes behandlingsmetod kan lanseras krävs godkännande av regulatoriska myndigheter. Behandlingsmetoden måste innan den godkänns för marknadsföring genomgå ett antal kliniska prövningar. Det finns en risk att CombiGene inte uppnår erforderliga resultat vid sådana prövningar och att nödvändiga godkännanden således inte erhålls. Det kan komma att ställas krav på ytterligare studier eller prövningar för att erhålla godkännande, vilket kan såväl försena utvecklingen av Bolagets behandlingsmetod som öka kostnaderna.

Även om nödvändiga tillstånd erhålls kommer Bolaget och dess behandlingsmetod att stå under tillsyn av regulatoriska myndigheter i länder där behandlingsmetoden marknadsförs. Uppdagas tidigare okända problem

kan det leda till begränsningar i användandet av behandlingsmetoden eller att godkännandet helt dras tillbaka. Problem med erhållande eller bibehållande av godkännanden kan väsentligt påverka CombiGenes verksamhet, resultat och finansiella ställning.

Lagstiftning

CombiGenes verksamhet omfattas av en mängd regulatoriska krav. Genomgripande förändringar av lagstiftning och regelverk avseende Bolagets verksamhet, såväl i Europa som i andra delar av världen, kan innebära ökade kostnader, vilket skulle kunna ha en negativ effekt på CombiGenes verksamhet, finansiella ställning och resultat.

Valutarisk

Med valutarisk avses risken att valutakursförändringar kan ha en negativ inverkan på Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat. Exponering för valutakursrisker förekommer vid köp eller försäljning av produkter eller tjänster i en annan valuta än Bolagets lokala valuta. CombiGene har ingen försäljning idag men är beroende av specialistleverantörer som primärt finns i utlandet. Eventuella valutakursförändringar kan ha en väsentligt negativ effekt på CombiGenes verksamhet, finansiella ställning och resultat.

Risker relaterade till aktien

Aktierelaterade risker

Risk och risktagande är en oundviklig faktor i aktieäggande. Aktiekursens utveckling är beroende av en rad faktorer, varav en del är bolagsspecifika och andra är knutna till aktiemarknaden som helhet. Det är inte möjligt för ett enskilt bolag att kontrollera de faktorer som påverkar bolagets aktiekurs. Eftersom en investering i aktier både kan komma att stiga och sjunka i värde är det inte säkert att en investerare kommer att få tillbaka det satsade kapitalet.

Likviditetsbrist

En akties likviditet påverkar möjligheten att handla i dessa värdepapper vid önskad tidpunkt. Det finns en risk att investerare inte kommer att kunna köpa eller sälja aktier, eller teckningsoptioner i den löpande handeln vid önskad tidpunkt om det vid den tidpunkten föreligger en låg likviditet i aktien eller teckningsoptionen.

Utspädning genom framtida nyemissioner

CombiGene kommer i framtiden för att säkerställa kapital för fortsatt utveckling och produktion att behöva genomföra nyemissioner av aktier och aktierelaterade instrument. Sådana emissioner kan komma att genom utspädning minska aktieägarens relativa ägande och röstandel samt vinst per aktie för de innehavare av aktier i Bolaget som inte deltar i kommande emissioner. Vidare kan eventuella framtida nyemissioner komma att få en negativ effekt på CombiGene-aktiens marknadspris.

Framtida utdelning

CombiGene är i utvecklingsfas och eventuella rörelse- och kassaöverskott för kommande år är därför planerade att återinvesteras i Bolagets utveckling och verksamhet. Bolagets ägare måste därför för de närmast följande åren förlita sig till endast aktiens kursutveckling som avkastning.

Ägare med betydande inflytande

Aktieägare som direkt eller indirekt via bolag har betydande inflytande i CombiGene har möjlighet att utöva ett väsentligt inflytande i ärenden som framläggs till CombiGenes aktieägare för godkännande, inklusive val av styrelseledamöter och en eventuell ökning av aktiekapitalet, samgåenden eller försäljning av samtliga, eller nästan samtliga, CombiGenes tillgångar. De större aktieägarnas intressen sammanfaller kanske inte med CombiGenes eller andra aktieägares intressen, och de större aktieägarna skulle kunna utöva inflytande över CombiGene på ett sätt som inte främjar de andra aktieägarnas intressen på bästa sätt.

Marknadsplats

Värdepapper som är noterade på Nasdaq First North omfattas inte av lika omfattande regelverk som de värdepapper som är upptagna till handel på reglerade marknader. Som en följd av skillnader i de olika regelverkens omfattning kan en placering i CombiGene vara mer riskfylld än en placering i värdepapper som handlas på reglerad marknad.

BAKGRUND OCH MOTIV

CombiGene har, genom att kombinera framsteg inom neurovetenskap och modern genteknik, utvecklat en behandlingsmetod som i prekliniska studier visat sig kunna förhindra epilepsianfall. Bolaget fokuserar i dagsläget på att vidareutveckla denna behandlingsmetod så att den kan komma epilepsipatienter tillgodo, men metoden kan ha potential att utvecklas så att den även kan användas mot andra sjukdomar i centrala nervsystemet.

CombiGenes affärsidé består i att utveckla nya genterapeutiska metoder för behandling av sjukdomar med större träffsäkerhet, ökad effekt och mindre biverkningar. Bolagets långsiktiga målsättning är att utveckla genterapibaserade behandlingsmetoder för patienter med svåra sjukdomar där det föreligger ett stort medicinskt behov. CG01 riktar sig i första hand till epilepsipatienter som inte till en tillfredställande grad kan hjälpas med befintliga behandlingsmetoder och i andra hand som ett alternativ till samtliga patienter som lider av fokal epilepsi.

Under 2018 avser Bolaget att fortsätta processutvecklingen av CG01 tillsammans med CGT Catapult i syfte att under 2019 producera material av den kvalitetsnorm som krävs för att därefter initiera de nödvändiga biodistributions- och toxikologistudierna. Dessa är en förutsättning för att kunna påbörja den kliniska fas I/II studien.

Milstolpar 2017

- Data från CombiGenes dos-responsstudie visar att företagets läkemedelskandidat har avsedd anti-epileptisk effekt.
- CombiGene påbörjar långtidsstudie av sin läkemedelskandidat CG01 för behandling av epilepsi.
- CombiGene erhåller "Seal of Excellence" av Horizon 2020 och får ett bidrag om 500 000 kronor av Vinnova.
- CombiGene genomför ett pre-IND möte med FDA (USA's läkemedelsmyndighet).
- Initiala data från långtidsstudien av CombiGenes läkemedelskandidat för epilepsibehandling visar positiva effekter i form av färre anfall.
- Human expression study bekräftar att mänskliga hjärnceller tar upp CombiGenes läkemedelskandidat CG01.

Milstolpar 2018

- CGT Catapult anlitas i ett projekt för att utveckla tillverkningsprocesser för CombiGenes läkemedelskandidat CG01, en genterapi för behandling av epilepsi. Syftet är att utveckla en komplett och slutgiltig tillverkningsmetod som kommer möjliggöra en kommersiell GMP-tillverkning och därefter kliniska försök.
- Beslut om att etablera ett dotterbolag i London, Storbritannien, i syfte att administrativt driva samarbetet med CGT Catapult. På sikt etableras därmed enligt Bolaget en starkare närvaro på den brittiska marknaden, som är en av Europas största läkemedelsmarknader.
- Horizon 2020, EU:s ramprogram för forskning och utveckling, meddelade i maj 2018 att de satsar 3,36 miljoner euro på CombiGenes fortsatta utveckling och kommersialisering av Bolagets genterapiprojekt med fokus på svårbehandlad epilepsi. Efter att ha uppfyllt alla formella krav för bidraget erhöll Bolaget i september 2018 en första delbetalning på 1,5 miljoner euro.

- Data från den prekliniska långtidsstudien av CombiGenes läkemedelskandidat för epilepsibehandling visar positiva effekter i form av signifikant färre och kortare anfall hos den behandlade gruppen. Ett par av djuren blev helt anfallsfria.
- CombiGene deltog i möte med europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA. Diskussionerna fördes i en positiv och öppen anda och CombiGene fick flera värdefulla synpunkter på den fortsatta utvecklingen av CG01.
- Genomförd nyemission om cirka 31,0 MSEK före emissionskostnader. På grund av ett administrativt förbiseende, då bemyndigade saknades för styrelsen att besluta om emission av teckningsoptioner, godkände en extra bolagsstämma den 18 oktober 2018 styrelsens beslut att emittera teckningsoptioner.

Mål 2019

- Produktion av material för de nödvändiga biodistributions- och toxikologi-studierna.
- Initiera biodistributions- och toxikologi-studierna.
- Affärsutveckling med syfte att addera ytterligare genterapiprojekt.

Motivet till noteringen på Nasdaq First North är att främja Bolagets tillgång till svenska och internationella kapitalmarknader, vilket i sin tur förväntas stödja Bolagets fortsatta utveckling. CombiGenes styrelse och ledning anser att noteringen är ett logiskt och viktigt nästa steg i Bolagets utveckling och ökar kännedomen ytterligare hos nuvarande och möjliga partners, kunder och investerare. Mot bakgrund av ovanstående har CombiGenes styrelse ansökt om att notera Bolagets aktier och teckningsoptioner på Nasdaq First North.

I övrigt hänvisas till Bolagsbeskrivningen, vilket har upprättats av styrelsen i Bolaget med anledning av förestående notering på Nasdaq First North. Styrelsen i Bolaget är ansvarig för innehållet i Bolagsbeskrivningen och försäkrar härmed att den har vidtagit alla rimliga försiktighetsåtgärder för att säkerställa att uppgifterna i Bolagsbeskrivningen, såvitt styrelsen vet, överensstämmer med de faktiska förhållandena och att ingenting är utelämnat som skulle kunna påverka dess innebörd.

Lund den 17 december 2018

CombiGene AB (publ)

Styrelsen

VD HAR ORDET

Genterapi är ett av de mest spännande områdena inom dagens läkemedelsutveckling. Möjligheten att radikalt förbättra livskvaliteten inte bara för miljoner människor som idag lider av sjukdomar orsakade av defekta gener (det finns uppskattningsvis 2 800 sådana sjukdomar) utan också för patienter där man vill förstärka effekten av kroppens egna gener, engagerar ledande forskare och vetenskapsmän världen över. I början av 2018 bedrevs det över 300 kliniska studier inom genterapi och de globala investeringarna uppgick enligt Alliance for Regenerative Medicine till 3,1 miljarder USD under första kvartalet 2018. Det är i denna dynamiska forsknings- och utvecklingsmiljö som CombiGene verkar som Sveriges enda noterade genterapibolag.

2017 – ett avgörande år för genterapin

Efter många år av intensiv forskning och utveckling fick genterapin ett avgörande genombrott i augusti 2017 då FDA, den amerikanska läkemedelsmyndigheten, godkände det första genterapeutiska läkemedlet Kymriah, som är utvecklat av läkemedelsbolaget Novartis, för behandling av en form av akut lymfatisk leukemi. I samband med det historiska godkännandet gick FDA:s chef Scott Gottlieb ut och sade att myndigheten kommer att göra allt för att hålla den regulatoriska processen för genterapibehandlingar så effektiv som möjligt.

Sedan detta första amerikanska godkännande har ytterligare genterapeutiska läkemedel godkänts i USA och EU. Genterapin har med andra ord tagit språnget från forskning och utveckling till klinisk praktik.

2017 – ett avgörande år också för CombiGene

Även för CombiGene var 2017 ett betydelsefullt år då vår utveckling tog flera avgörande steg med positiva resultat i tre prekliniska studier: en dos-responsstudie, en proof-of-concept-studie och en studie i mänsklig hjärnvävnad. Samtliga studier genomfördes enligt plan och de positiva resultaten innebär att vi lagt en stabil preklinisk grund för vår fortsatta utveckling.

Under 2017 tilldelades CombiGene även ett Seal of Excellence av Horizon 2020, EU:s forsknings- och innovationsprogram. Seal of Excellence är en kvalitetsstämpel på förstklassiga innovationer som är värda att investera i och utmärkelsen resulterade också i att Vinnova tilldelade oss 500 000 kronor så att vi kunde ta fram en komplett affärsplan för vårt epilepsiprojekt.

2018 – EU finansierar utveckling av CombiGenes teknologi inom genterapi med 3,36 miljoner euro

Efter en förnyad ansökan, bland annat baserad på vår vidareutvecklade affärsplan, beslöt Horizon 2020 att satsa 3,36 miljoner euro på CombiGenes forskning och utveckling inom genterapi med fokus på behandling av svårbehandlad epilepsi. Efter att ha uppfyllt alla formella krav för bidraget fick vi i september en första delbetalning på 1,5 miljoner euro, motsvarande cirka 45 procent av det totala beloppet.

Att få beskedet att EU genom Horizon 2020 är beredda att vara med och finansiera CombiGenes fortsatta utveckling är en av de absoluta höjdpunkterna i min långa karriär inom svensk och internationell läkemedelsindustri. CombiGenes ledning, forskare och styrelse har arbetat intensivt för att göra denna betydande framgång möjlig. Konkret innebär kapitalet som tillförs Bolaget att vi kan fortsätta vår produkt- och affärsutveckling med full kraft och utan dröjsmål. Den utvärdering av CombiGene som Horizon 2020 genomfört

i samband med ansökan omfattar kvaliteten på vår forskning och utveckling, men innebär också en positiv bedömning av Bolagets framtida affärsmöjligheter. Alla bolag som söker anslag bedöms enligt en 15-gradig skala och CombiGenes samlade poängsättning uppgick till 13,95.

2018 – val av leverantör av tillverkningsmetod

Under inledningen av 2018 slöt CombiGene och den brittiska organisationen Cell and Gene Therapy Catapult (CGT Catapult) avtal om utveckling av tillverkningsmetod för vår genterapi för svårbehandlad epilepsi. Samarbetet syftar till att utveckla en komplett och slutgiltig tillverkningsmetod som kommer göra det möjligt för oss att gå vidare till kommersiell GMP-tillverkning och därefter kliniska försök.

Jag är mycket stolt och glad över att samarbeta med CGT Catapult, som är kända för sin spjutspetskompetens och sin avancerade infrastruktur för utveckling av terapeutiska medicinska produkter. Vi utvärderade ett flertal tänkbara samarbeten, men vi kunde inte ha valt en bättre partner. Utöver utveckling av tillverkningsmetod kommer CGT Catapult även bistå oss inom andra områden, bland annat regulatoriska frågor.

Väl positionerade inför framtiden

CombiGene befinner sig nu i en bättre position än någonsin tidigare. Den höga nivån på vår forskning och utveckling och vår kommersiella potential har bekräftats av Horizon 2020 genom vårt Seal of Excellence och, inte minst, genom anslaget om 3,36 miljoner EUR och den genomförda företrädesemissionen.

Vårt mål är nu att under återstoden av 2018 driva processutvecklingen av vår läkemedelskandidat CG01, fortsätta vårt viktiga nätverkande med potentiella kommersiella partners samtidigt som vi bedriver en aktiv affärsutveckling för att addera ytterligare genterapiprojekt till vår projektportfölj. Under 2019 planerar vi att påbörja de regulatoriskt obligatoriska biodistributions- och toxikologistudierna och parallellt med detta fortsätta vår affärsutveckling.

Jan Nilsson
VD, CombiGene

MARKNADSÖVERSIKT

Bolagsbeskrivningen innehåller viss information om den marknad och bransch där Bolaget bedriver sin verksamhet och dess position i förhållande till dess konkurrenter som kan baseras på information från tredje part såväl som Bolagets uppskattningar baserade på information från tredje part. Bolaget har korrekt återgivit sådan tredjepartsinformation och, såvitt Bolagets styrelse känner till och kan försäkra sig om genom jämförelse med annan information som offentliggjorts av den tredje part varifrån informationen hämtats, har inga uppgifter utelämnats på ett sätt som skulle göra den återgivna informationen felaktig eller missvisande. Bolaget har emellertid inte självständigt verifierat korrektheten eller fullständigheten av någon tredjepartsinformation och Bolaget kan därför inte garantera dess korrekthet eller fullständighet.

Inledning

Genterapi

Genterapi syftar till att överföra en gen till relevanta målceller för att ersätta eller förbättra funktionen hos defekta gener. Genterapi kan också komma att användas för att reducera eller eliminera sjukdomsalstrande proteiner, eller proteiner som förekommer i onormalt stora mängder, som vid exempelvis cancer. Den första kontrollerade överföringen av en främmande gen till människa skedde 1989, och ledde till kliniska genterapiförsök året därpå. Sedan dess har drygt 600 kliniska försök registrerats. De flesta experimentella kliniska studierna har genomförts inom cancerområdet. Övriga potentiella indikationer för genterapi är vissa genetiska sjukdomar samt autoimmuna och degenerativa neurologiska sjukdomar. Flertalet genterapimetoder är dyra, men kostnaderna varierar beroende på sjukdom och använd teknik.¹

Kommersiellt befinner sig genterapin i startgroparna. Det finns ett fåtal godkända genterapiprodukter, men flera nya läkemedel förväntas av Bolaget att bli godkända av relevanta myndigheter inom de närmaste åren. Parallellt med forskning och utveckling pågår ett intensivt arbete för att lösa frågor relaterade till ersättningsystem och regelverk. Det pågår ett stort antal kliniska studier världen över, för närvarande bedrivs 319 kliniska studier inom genterapiområdet varav 35 fas III-studier och under första kvartalet 2018 uppgick investeringar i genterapirelaterad forskning och utveckling till motsvarande 3,1 miljarder USD.²

Tyngdpunkterna för studierna ligger inom onkologiområdet, men även hjärtsjukdomar och sjukdomar relaterade till centrala nervsystemet är vanligt förekommande. Den 30 augusti 2017 godkände det amerikanska läkemedelsverket, FDA, den första genterapin för den amerikanska marknaden.³ Den godkända terapin, Kymriah från läkemedelsbolaget Novartis, är utvecklad för behandling av vissa pediatrika patienter och ungdomar med en form av terapiresistent akut lymfatisk leukemi.

Med genterapiteknologi kan defekta eller saknade gener ersättas eller fungerande gener kompletteras med nya funktioner. Detta görs genom att ett virus, en så kallad virusvektor, används som "bärare" för att leverera den fungerande genen direkt till de celler där behovet finns. Viruset kan inte längre föröka sig själv och är därför ofarligt. Målet för genterapi är att behandla sjukdomar som orsakas av enstaka defekta gener. Idag känner man

¹ <https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/genterapi/>.

² Alliance for Regenerative Medicine, Q1 report 2018.

³ <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm574154.htm>.

till cirka 2 800 sådana sjukdomar och för flera av dem saknas det adekvata behandlingsmetoder.⁴ Till skillnad från traditionell läkemedelsbehandling av kroniska sjukdomar, som kräver en kontinuerlig medicinering, har genterapi fördelen att kunna uppnå en långvarig effekt genom en eller ett fåtal behandlingar.

Epilepsi

Epilepsi är en grupp diagnoser av störningar i hjärnan, som ger återkommande epileptiska anfall. Anfallen kan bestå av medvetandepåverkan, ryckningar i armar och ben eller andra neurologiska symptom och orsakas av övergående elektriska urladdningar i hjärnans nervceller. Epilepsi kan uppstå när som helst i livet hos vem som helst. Det kan vara en disposition som är medfödd eller till följd av en skada. Det finns minst 60 000 personer i Sverige som har epilepsi.⁵ Det innebär att de ibland under oprovocerade eller kända utlösande förhållanden får epileptiska anfall. Anfallen kan förekomma olika frekvent alltifrån ett eller ett par anfall under hela livet till flera anfall varje dag. Epileptiska anfall orsakas alltså av övergående störningar i hjärnans nervceller. Partiella anfall, även kallat fokala anfall, där bara en liten del av hjärnan drabbas, är den vanligaste typen och delas i sin tur in i två undertyper, enkla och komplexa anfall. Vid ett enkelt partiellt anfall är den drabbade personen vid fullt medvetande men kan uppleva symptom som exempelvis skakningar, hallucinationer, illamående samt inbillade lukter och smaker. Vid ett komplext partiellt anfall påverkas medvetandegraden och symptomen kan ibland yttra sig som smått egendomliga handlingar som exempelvis planlöst plockande av saker eller smackande med munnen. Epilepsi orsakas av en permanent eller tillfällig skada i hjärnan. Skadans omfattning varierar. För de flesta med epilepsi ger skadan inga andra symtom än risken för epileptiska anfall. Är skadan mer omfattande kan symtom finnas även mellan anfallen till exempel i form av neurologiskt handikapp (förlamning, talsvårigheter m m) eller psykisk utvecklingsstörning.⁶

Utbredning och befintlig behandling

Cirka 50 miljoner människor världen över har diagnosen epilepsi och varje år diagnosticeras uppskattningsvis cirka 2,4 miljoner människor med epilepsi.⁷ I Europa uppskattas över 6 miljoner människor ha epilepsi och i USA beräknas fler än 3,4 miljoner människor ha diagnosticerats med epilepsi.⁸ Behandlingen vid epilepsi består i första hand av förebyggande läkemedel, som minskar risken för anfall, men inte botar sjukdomen.⁹ Epilepsi behandlas vanligtvis med AED (Anti-Epileptic Drug) eller på svenska antiepileptika; av vilka de vanligaste i Sverige är Karbamazepin, Valproat, Lamotrigin och Levetiracetam.¹⁰ I Sverige finns cirka 25 olika läkemedel registrerade och tillgängliga¹¹ och genomförda studier har visat att upp till 70 procent behandlas framgångsrikt, det vill säga att deras anfall kontrolleras helt, med AED.¹² De läkemedel som används idag verkar dock på hela centrala nervsystemet och är i många fall förenade med negativa biverkningar. Vanligt förekommande biverkningar är trötthet, balansproblem, lättretlighet och utslag. Även långvariga biverkningar såsom minnesproblem,

⁴ <http://genterapi.se/>.

⁵ <https://lakemedelsboken.se/kapitel/neurologi/epilepsi.html>.

⁶ <http://epilepsi.se/Om-epilepsi.html>.

⁷ World Health Organization, Fact sheet Epilepsy, updated February 2017, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>.

⁸ <https://www.cdc.gov/media/releases/2017/p0810-epilepsy-prevalence.html>.

⁹ <https://www.1177.se/Stockholm/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Epilepsi/>.

¹⁰ <http://epilepsi.se/Behandling-laekemedel.html>.

¹¹ <http://epilepsi.se/Behandling-laekemedel.html>.

¹² World Health Organization, Fact sheet Epilepsy, updated February 2017, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>.

talsvårigheter, akne, fetma och hårfall kan förekomma. Antalet epilepsifall uppskattas växa med cirka 4,1 procent årligen fram till år 2025.¹³ De tre bäst säljande epilepsiläkemedlen globalt under 2016 var Vimpat (UCB), Lamictal (GlaxoSmithKline) och Keppra (UCB), där Vimpat hade högst försäljningsvolym med cirka 1 miljard USD.¹⁴

Kostnader, marknadspotential och prissättning

Enbart i USA uppskattas samhällets kostnader för epilepsi överstiga 15,5 miljarder USD per år¹⁵ och i Europa till mellan 13,8 och 20 miljarder EUR årligen.¹⁶ Det finns en rad antiepileptiska läkemedel, men cirka en tredjedel av patienterna blir alltså inte tillräckligt hjälpta av befintliga läkemedel eller drabbas av allvarliga biverkningar. Den uppskattade försäljningen av AED under 2016 uppgick till cirka 6,1 miljarder USD.¹⁷ Undersökningar från USA visar att uppskattade direkta kostnaden per patient uppgår till mellan cirka 10 000–48 000 USD per år.¹⁸ Marknaden för epilepsiläkemedel i USA, Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien och Storbritannien samt Japan förväntas omsätta cirka 8,8 miljarder USD år 2025.¹⁹ En del patienter kan bli hjälpta av resektiv epilepsikirurgi, ett ingrepp där en del av hjärnan som orsakar anfallen tas bort, men för majoriteten av läkemedelsresistenta patienter är en säker och effektiv behandling ännu inte tillgänglig.

Styrelsens bedömning är att marknaden för Bolagets behandlingsmetod är global, och Bolaget avser primärt att registrera sin produkt i geografiska nyckelområden såsom USA, Europa, Japan och Kina. Bolagets genterapi avses vända sig till de patienter vars epilepsi inte kan kontrolleras med dagens läkemedel, vilket utgör cirka 30 procent av alla epilepsifall.²⁰ Storleken på denna grupp kan uppgå till cirka 0,2–0,3 procent av befolkningen, vilket motsvarar cirka 2,5 miljoner människor enbart i USA och Europa. Bolaget har uppskattat antalet epilepsipatienter i målgruppen till cirka 1 miljon och marknadspotentialen för Bolagets läkemedelskandidat CG01 till sammantaget mellan 350 miljoner och 2,8 miljarder EUR årligen i USA, Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien, Storbritannien och Japan. Beräkningarna är baserade på enbart nydiagnostiserade patienter under ett år och på följande antaganden:

- CombiGene antar, i ovanstående beräkning av marknadspotential, en prissättningsgrund som är linje med andra produkter härrörande genterapi. Däribland kan Novartis Kymriah, GlaxoSmithKlines Strimvelis, Sparks Luxturna och UniQures Glybera inräknas. Prissättningen bland dessa produkter varierar mellan 475 000 – 1,2 miljoner USD per patient i USA.^{21,22}

¹³ DelveInsight; Epilepsy – Market Insights, Epidemiology and Market Forecast-2025.

¹⁴ DelveInsight; Epilepsy – Market Insights, Epidemiology and Market Forecast-2025.

¹⁵ <https://www.cdc.gov/epilepsy/about/fast-facts.htm>.

¹⁶ <https://www.ibe-epilepsy.org/wp-content/uploads/2013/02/CostsOfEpilepsy-Tomson.pdf>.

¹⁷ GlobalData (2017); avser USA, Japan och EU5 (Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien och Storbritannien).

¹⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26216617>.

¹⁹ DelveInsight; Epilepsy – Market Insights, Epidemiology and Market Forecast-2025.

²⁰ World Health Organization, Fact sheet Epilepsy, updated February 2017, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>.

²¹ <https://www.fiercepharma.com/marketing/world-s-most-pricey-drugs-from-a-1-2m-gene-therapy-to-a-450k-lymphoma-med>.

²² <https://www.bioinformant.com/price-of-cell-therapy-products/>.

- Ytterligare görs även antagandet att motsvarande 66 procent av patienterna som diagnostiserats drabbas av fokala anfall. Detta har tagits fram genom en patientpopulationsbaserad beräkning som understöds av studiedata från regionerna.^{23,24,25,26,27,28}
- På ett liknande sätt har det konservativt beräknats att cirka 25 procent av patienterna som drabbas av fokala anfall är resistent mot dagens behandlingar.^{29,30,31,32} Till vis mån har tillgänglig data extrapolerats på länder som idag saknar statistik rörande läkemedelsresistentens inom Europa.
- Det är sedan antaget, baserat på litteratursökningar, att så många som 50 procent av de beräknade patienterna kan se nytta av resektiv epilepsikirurgi och således vara kompatibla med en behandling av Bolagets läkemedelskandidat CG01.³³
- Om Bolagets läkemedelskandidat CG01 når en marknadspenetration av 10–20 procent av denna grupp, motsvarande 2 450–4 900 patienter årligen, nås en potential om 350 miljoner – 2,8 miljarder EUR.

Tendenser och drivkrafter

Under senare år har framstegen inom genterapin gjort det möjligt att utforska dess potential som en alternativ behandlingsmetod inom ett antal medicinska områden. Forskningen har resulterat i upptäckter avseende gentekniken hos sjukdomar och förhoppningen är att kunna bota sjukdomarna med hjälp av genterapi. Bolaget har även uppmärksammat nedan trender, tendenser och drivkrafter.

Begränsade medicinska genombrott i epilepsivården de senaste 15 åren³⁴

Sedan introduktionen av kaliumbromid som det första effektiva antiepileptika-läkemedlet under mitten på 1800-talet så har ingen lyckats bota sjukdomen. Detta trots att det under efterföljande sekel introducerades en rad effektiva läkemedel. Dock så kvarstod problematiken med besvärliga biverkningar och begränsat behandlingsresultat hos en grupp läkemedelsresistent patienter. Marknaden såg senast tydliga framsteg under 1990-talet och början av 2000-talet då flera läkemedel med breda effektprofiler som UCBs Keppra (levetiracetam) och GlaxoSmithKlines Lamictal (lamotrigine) introducerades. Därefter introducerade produkter har visat begränsade förbättringar jämfört med dessa i jämförande studier, vilket har placerat UCB och GlaxoSmithKline som industrins främsta aktörer med breda användningsområden av respektive produkter. För

²³ Hauser W, et al. (1991). Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia*; 32(4): 429–445.

²⁴ Picot MC, et al. (2008). The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. *Epilepsia*; 9(7):1230–1238.

²⁵ Hamer HM, et al. (2006). Direct and indirect costs of refractory epilepsy in a tertiary epilepsy center in Germany. *Epilepsia*; 47(12): 2165–2172.

²⁶ Dura-Trave T, et al. (2007). Epilepsy in children in Navarre, Spain: epileptic seizure types and epileptic syndromes. *Journal of Child Neurology*; 22(7): 823–828.

²⁷ Sander J, et al. (1990). National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *The Lancet*; 336:1267–1271.

²⁸ Matsuura M, et al. (2003). A multicenter study on the prevalence of psychiatric disorders among new referrals for epilepsy in Japan. *Epilepsia*; 44(1): 107–14.

²⁹ NeuroInfo Japan (2017). Epilepsy. Available from: <http://square.umin.ac.jp/neuroinf/medical/501.html>.

³⁰ Kwan P and Brodie MJ, (2000). Early identification of refractory epilepsy. *The New England Journal of Medicine*; 342(5): 314–319.

³¹ Picot MC, et al. (2008). The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. *Epilepsia*; 9(7):1230–1238.

³² French JA, et al. (2007). Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia*; 48(suppl 1): 3–7.

³³ Ryvlin, Philippe, and Sylvain Rheims. "Epilepsy surgery: eligibility criteria and presurgical evaluation." *Dialogues in clinical neuroscience* 10.1 (2008): 91.

³⁴ http://epilepsi.se/13069_low.pdf

att kvarhålla denna ledande position i ljuset av patentutgångar så har både UCB och GlaxoSmithKline introducerat extended-release (ER) formuleringar av sina tidigare välsäljande produkter och samtidigt fördjupat relationerna med epilepsiläkare i nyckelregioner. Sammantaget så har, även enligt Bolagets bedömning, i och med introduktionen av ER-produkter och generika, marknaden inte sett några större medicinska genombrott de senaste 15 åren.

Genterapins nytändning

Genterapi har, enligt Bolagets bedömning, kommit långt under de senaste två decennierna då det först fångade allmänhetens uppmärksamhet när det rapporterades att ett barn som led av svår kombinerad immunbrist framgångsrikt behandlades med teknologin. Framgången till trots mötte den revolutionerande tekniken motgångar under 2000-talet i form av biverkningar som kom att begränsa förhoppningarna inom fältet. Detta innebar också att många stora läkemedelsbolag var avvaktande till teknologin och läkemedelsutvecklingen bedrevs huvudsakligen i små bolag. Forskare vid University of Pennsylvania och The Children's Hospital of Philadelphia fortsatte att utforska teknologin och ta fram nya leveransmetoder (drug delivery). Arbetet ledde till mycket uppmärksamhet när man år 2009 framgångsrikt lyckades behandla ett amerikanskt barn med en sällsynt ögonsjukdom med genterapi. När sedan EU valde att godkänna uniQure's Glybera mot lipoproteinlipasbrist under 2012 som den första brett godkända genterapin så var teknologins *andra andning* ett faktum.³⁵ Underliggande den nya evolutionen av teknologin var introduktionen av nya vektorer AAV (vektorer) som erbjöd en säkrare behandling och undvek flera av de problem som teknologin tidigare stått inför. Tillsammans med upptäckten av CRISPR-Cas9 (ett "molekylärt maskineri" som finns i vissa bakterier som har till uppgift att förstöra inkräktande DNA-kedjor, till exempel från attackerande virus)³⁶ så har AAV enligt Bolagets bedömning lagt grunden för en ny era av genetiska behandlingar av sjukdomar. De senaste årens framgångar med genterapi har lett till ett intresse från de globala läkemedelsföretagen och flera av dem har gjort förvärv av mindre bolag med produkter i preklinisk eller tidig klinisk fas. Under våren 2018 slöt exempelvis läkemedelsbolaget AbbVie ett utvecklingsavtal med Voyager Therapeutics som beräknas vara värt upp till en miljard USD i en affär som kretsade kring genterapikandidater för behandling av Alzheimers sjukdom (med AAV vektorburna behandlingar), även miljardavtalet (i USD) mellan Bristol-Myers Squibb och UniQure rörande den senares genterapiplattform för framtagande av läkemedel för hjärt- och kärlsjukdomar exemplifierar, enligt Bolaget, intresset för industrin.³⁷

³⁵http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/07/news_detail_001574.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.

³⁶ <https://www.neb.com/tools-and-resources/feature-articles/crispr-cas9-and-targeted-genome-editing-a-new-era-in-molecular-biology>.

³⁷ <https://www.fiercebiotech.com/partnering/bristol-myers-bets-big-on-gene-therapy-a-1b-unique-deal>.

Konkurrenter

Globala aktörer

Läkemedelsmarknaden för epilepsi domineras, enligt Bolagets bedömning huvudsakligen av läkemedelsbolagen UCB (Union Chimique Belge) och GlaxoSmithKline. UCB är ett läkemedelsbolag med sitt huvudsäte i Belgien som med 7 500 anställda levererade intäkter på 4,5 miljarder EUR år 2017.³⁸ Bolaget har en utvecklingsfokus på kandidater mot sjukdomar i nervsystemet och immunförsvaret. UCB har genom sin portfölj av regulatoriskt godkända och kliniskt accepterade läkemedel Keppra (levetiracetam), dess efterträdare med förlängd frisättning Keppra XR, Briviact (brivaracetam) och multiverksamma Vimpat (lacosamide) etablerat sig som en marknadsledare inom indikationen. Dessa tre produkter inbringande 1,84 miljarder EUR till UCB under 2017.³⁹ Den andra stora aktören är det brittiska läkemedelsbolaget GlaxoSmithKline som med Lamictal (lamotrigine) erövrade en stor del av marknaden och de har liksom UCB utvecklat en variant av sin storsäljare med förlängd frisättning för att mota bort konkurrens från generika. Läkemedelssidan av GlaxoSmithKline genererade en försäljning på 17,3 miljarder EUR under 2017, vilket motsvarade cirka 57 procent av koncernens totala omsättning.⁴⁰ Trots GlaxoSmithKlines ledande position inom epilepsi så är det huvudsakliga fokuset på HIV och andningssjukdomar. Bolagets bedömning är att tidigare marknadsledare nu är utbytta mot generika, inkluderande Janssens Topamax (Topiramate), Pfizers Dilantin (Phenytoin) och Novartis Tegretol (Carbamazepine).

Marknadsförda läkemedel inom epilepsi visas i tabellen nedan.*

Namn	Bolag	Profil
Aptiom/Zebinix (Eslicarbazepine acetate)	Bial	antikonvulsiv
Banzel/Inovelon (Rufinamide)	Eisai Co Ltd	antikonvulsiv
Briviact (Brivaracetam)	UCB	antikonvulsiv
Carnexiv (Carbamazepine)	H. Lundbeck A/S	antikonvulsiv
Keppra & Keppra XR (Levetiracetam)	UCB	antikonvulsiv
Lamictal & Lamictal XR (Lamotrigine)	GlaxoSmithKline	antikonvulsiv
Lyrica (Pregabalin)	Pfizer	antikonvulsiv
Onfi (Clobazam)	Sanofi / H. Lundbeck A/S	antikonvulsiv
Oxtellar XR (Oxcarbazepine ER)	Supernus Pharmaceuticals Inc	antikonvulsiv
Qudexy ER (Topiramate ER)	Upsher-Smith Laboratories	antikonvulsiv
Sabril (Vigabatrin)	Sanofi / H. Lundbeck A/S	antikonvulsiv
Spritam (Levetiracetam)	Aprecia Pharmaceuticals Company	antikonvulsiv
Trokendi XR (Topiramate XR)	Supernus Pharmaceuticals	antikonvulsiv
Vimpat (Lacosamide)	UCB	antikonvulsiv
Zonegran (Zonisamide)	Eisai	antikonvulsiv

*Sammanställning av läkemedel inom epilepsi. Källa: Bolagets sammanställning.

³⁸ <https://www.ucb.com/our-company/>.

³⁹ https://www.ucb.com/_up/ucb_com_ir/documents/2017%20annual%20report%20-%20ENG.pdf.

⁴⁰ <https://www.gsk.com/en-gb/about-us/pharmaceuticals/>.

Behandling av läkemedelsresistenta patienter

Trots framtagandet av nya läkemedel så har behandlingseffekten varit begränsad hos 20–40% av patienterna som drabbas av läkemedelsresistent epilepsi, vilket definieras av The International League Against Epilepsy⁴¹ (ILAE) som förekomst av epileptiska anfall trots adekvata behandlingsförsök med minst två antiepileptiska läkemedel, patienter som drabbas har sänkt livskvalitet, psykosociala funktionshinder, och en förhöjd risk för tidig död.⁴² Dessa utsatta patienter ställs inför en svår behandlingsproblematik i valet mellan resektiv epilepsikirurgi, ketogen-baserad kost, vagusnervstimulering eller djup hjärnstimulering eftersom en säker och effektiv läkemedelsbehandling inte ännu finns tillgänglig. Det är dessa patienter som CombiGene med läkemedelskandidaten CG01 ämnar adressera och således utgör dessa behandlingsalternativ konkurrenser, alternativt komplement, till CG01.

CombiGene har identifierat ett bolag som ämnar att adressera epilepsi med en AVV-kandidat i form av amerikanska bolaget Actus Therapeutics, ett dotterbolag till Asklepios BioPharmaceuticals. De rapporteras vara i preklinisk fas.⁴³

Bolaget arbetar med kontinuerlig konkurrensanalys av såväl akademien som industrin. Alla pågående akademiska studier finns inte registrerade och det är inte alla registrerade studier som bedöms vara direkta konkurrenser till Bolaget. Således gör uppställningen inte anspråk på att vara heltäckande.

Utvecklingsprocess för läkemedel⁴⁴

Det är ett omfattande arbete att dokumentera de medicinska och hälsoekonomiska fördelarna för en ny läkemedelskandidat. Både prekliniska studier på laboratorier och kliniska studier med patienter är nödvändiga för att ge information om läkemedlet med avseende på effekt och säkerhet. De prekliniska och säkerhetsstudierna, vilka tjänar som grund för att ta läkemedelskandidaten vidare till studier i människa måste, liksom de kliniska prövningarna, godkännas av läkemedelsmyndigheter och/eller etiknämnder i enlighet med gällande regelverk. En mer detaljerad beskrivning av godkännandeprocessen finns under avsnittet "Regulatorisk process".

Tidig forskning

Den tidiga forskningsfasen är vanligtvis det stadium där forskare har idéer om hur man kan bota en sjukdom eller blockera vissa processer som leder till en sjukdom, och utför olika typer av tester i laboriemiljö. En lovande substans fortsätter sedan in i den prekliniska fasen.

Preklinisk fas

De prekliniska studierna utvärderar kemiska egenskaper, toxicitet och biologiska effekter genom studier i lämpliga laborieförsök och djurmodeller. När de myndighetsreglerade prekliniska kraven på substansen är uppfyllda kan denna gå vidare till klinisk utveckling.

⁴¹ Kwan, Patrick, et al. "Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies." *Epilepsia* 51.6 (2010): 1069-1077.

⁴² López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratos Fernández J, et al. (2015) Drug-resistant epilepsy: definition and treatment alternatives. *Neurologia*, 30(7), 439–46.

⁴³ <https://www.businesswire.com/news/home/20171214006474/en>

⁴⁴ www.lif.se/grundfakta/forskning.

Klinisk fas

Den kliniska utvecklingen utförs typiskt i fyra på varandra följande faser, där substansen i varje fas behöver uppvisa lovande säkerhets- och/eller effektdata för att gå vidare till nästa utvecklingssteg.

Fas 1: Fas 1-prövningar genomförs vanligtvis på friska frivilliga individer, men i vissa fall (exempelvis cancer) på patienter med den aktuella sjukdomen. Syftet är att fastställa hur läkemedlet tolereras och hur det absorberas, distribueras, sönderdelas i kroppen och utsöndras. De initiala doserna är ofta låga, för att sedan höjas gradvis.

Fas 2: Fas 2-studier genomförs på patienter med den aktuella sjukdomen, i syfte att fastställa en lämplig dos för fas 3-programmet. Fas 2-studier syftar också till att få preliminära uppgifter om effekten av substansen. Säkerheten följs också noggrant.

Fas 3: Fas 3-studier ligger till grund för en ansökan om marknadsgodkännande och genomförs på patienter för att bekräfta och dokumentera statistiskt signifikant effekt av behandlingen, säkerhet och tolerans. Ibland studeras olika populationer och olika doser.

Fas 4: Efter ett godkännande av ett nytt läkemedel fortsätter oftast utvecklingen av läkemedlet genom så kallade fas 4-studier. Där samlas ytterligare information in från stora patientgrupper under lång tid, varvid ovanliga biverkningar kan avslöjas och ytterligare behandlingseffekter utvärderas. Ibland jämförs effekt och tolerans mellan olika läkemedel för en viss sjukdom.

I allmänhet bör kliniska prövningar vara kontrollerade, vilket innebär att en del patienter kommer att få den aktiva substansen, och en del kommer att få inaktiv substans (placebo) eller ett annat läkemedel som jämförelse. Parallellt med de prekliniska och kliniska utvecklingsfaserna pågår utveckling inom området kemi, tillverkning och tillverkningskontroll (så kallad CMC; Chemistry, Manufacturing and Control). Det krävs för att fastställa de fysikalisk-kemiska egenskaperna hos en substans, bland annat dess kemiska sammansättning, stabilitet och löslighet. Dessutom optimeras tillverkningsprocessen för att anpassas till kommersiell skala. Vidare kan formuleringsarbete behöva utföras och optimeras för bästa möjliga administreringsform i klinik.

Läkemedelsutveckling är sammanfattningsvis en strikt reglerad process med många kontrollstationer längs vägen. Under och efter varje fas utvärderas resultaten inför beslut om huruvida utvecklingsprojektet ska fortsätta in i nästa skede. Endast 10–20 procent av de substanser som når klinisk utveckling och påbörjar en fas I-studie blir ett godkänt läkemedel. Sannolikheten att substansen når marknad ökar generellt ju längre i utvecklingen man kommit.⁴⁵

Regulatorisk process⁴⁶

Alla läkemedel är föremål för rigorösa prekliniska och kliniska utvärderingar under utvecklingen och före ett godkännande för försäljning. Kraven ställs från den amerikanska livsmedels- och läkemedelsmyndigheten (FDA), den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA), andra regulatoriska myndigheter i Europeiska unionen, t.ex. det svenska Läkemedelsverket, och i övriga världen. Kliniska studier måste genomföras i enlighet med god klinisk

⁴⁵ Hay M, et al. vol 32, Nr 1, 2014, nature biotechnology Clinical development success rates for investigational drugs and David Taylor, The Pharmaceutical Industry and the Future of Drug Development, in Pharmaceuticals in the Environment, 2015, pp. 1-33).

⁴⁶ www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Foretag/Lakemedel/Nya-godkannanden-andringar-och-fornyselser.

prövningsssed. I de flesta fall krävs också ett separat provningsprogram för barn (pediatrisk utvecklingsplan), som framför allt beskriver hur och när studier på barn ska utföras i förhållande till den kliniska utvecklingen för vuxna.

Kliniska studier i Europeiska unionen (EU)

Inom EU måste en klinisk prövning godkännas av varje deltagande lands nationella läkemedelsmyndighet samt av en oberoende etisk kommitté.

Godkännandeprocédurer i EU

Läkemedel kan godkännas i EU antingen genom en central procedur hos EMA, eller genom nationellt godkännande av respektive lands läkemedelsmyndighet enligt en decentraliserad procedur. Vilken procedur som ska tillämpas är delvis reglerat genom särskilda kriterier, men den sökande har vissa möjligheter att själv välja det alternativ som bedöms mest ändamålsenligt. Myndigheternas handläggningstid för en ansökan om godkännande (Market Authorisation Application; MAA) är normalt cirka ett år.

Exklusivitet för nya kemiska substanser

I EU är nya kemiska substanser, som ibland kallas nya aktiva substanser, berättigade till åtta års dataexklusivitet från godkännandet för försäljning och åtnjuter därefter ytterligare två års marknadsexklusivitet. Dataexklusiviteten förhindrar regulatoriska myndigheter i EU från att använda innovatörens data som referens för bedömning av en generisk (förkortad) ansökan under åtta år. Därefter kan en generisk ansökan om godkännande för försäljning lämnas in, med innovatörens data som referens, men den godkänns inte under två år. Den totala tioårsperioden kan förlängas till maximalt elva år om innehavaren av godkännandet för försäljning under de första åtta åren av dessa tio år erhåller ett godkännande för en eller flera nya behandlingsindikationer, förutsatt att dessa anses medföra en betydande klinisk nytta jämfört med befintliga behandlingar. I USA är motsvarande dataexklusivitet fem år.

Kliniska studier och godkännandeprocédurer i USA⁴⁷

I USA godkänns både kliniska studier och nya läkemedel av FDA. Studier godkänns genom ansökan om Investigational New Drug (IND). Läkemedel godkänns baserat på en så kallad New Drug Application (NDA), vilken är en omfattande dokumentation kring hela utvecklingen av substansen. De flesta NDA-ansökningar granskas och godkänns inom tio månader.

Övriga regulatoriska krav

Efter godkännande är läkemedlet föremål för omfattande kontinuerlig reglering och övervakning av FDA, EMA och nationella myndigheter, vilket innefattar företagets skyldighet att tillverka läkemedlet i enlighet med god tillverkningsssed (GMP, Good Manufacturing Practice), upprätthålla och tillhandahålla uppdaterad information om säkerhet och effekt, rapportera biverkningar som har inträffat vid användning av läkemedlet, föra vissa register och lämna in regelbundna rapporter, erhålla godkännande av vissa tillverkningsändringar eller ändringar i produktinformationen samt följa krav och begränsningar avseende marknadsföring och reklam.

Kraven som styr prissättning och ersättning varierar betydligt mellan olika länder och hanteras på nationell nivå. Ansvarig myndighet i Sverige är Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV), som efter godkännande

⁴⁷ www.fda.gov/Drugs.

av ett nytt läkemedel från den regulatoriska myndigheten beslutar om pris och eventuell subventionering.⁴⁸ Motsvarande myndigheter finns i alla länder i Europa och benämns Health Technology Assessment (HTA). Rådgivning kring hälsoekonomiska frågor under utvecklingsfasen av ett läkemedel i Sverige kan ges i samverkan mellan Läkemedelsverket och TLV.⁴⁹ Denna möjlighet finns i några andra länder i Europa, men ännu inte i alla.

⁴⁸ www.tlv.se/lakemedel.

⁴⁹ www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Foretag/Lakemedel/Vetenskaplig-radgivning/Pilotprojekt-med-gemensam-radgivning-fran-LV-och-TLV.

VERKSAMHETSÖVERSIKT

CombiGene har, genom att kombinera framsteg inom neurovetenskap och modern genteknik, utvecklat en behandlingsmetod som i prekliniska studier visat sig kunna förhindra epilepsianfall. Bolaget fokuserar i dagsläget på att vidareutveckla denna behandlingsmetod så att den kan komma epilepsipatienter tillgodo, men metoden kan ha potential att utvecklas så att den även kan användas mot andra sjukdomar.

Inledning

CombiGene har utvecklat en behandlingsmetod som bygger på genteknik, vilken i prekliniska studier visat sig kunna förhindra epilepsianfall. Bolagets behandlingsmetod innebär i korthet att en sammansättning av terapeutiska gener överförs till ett specifikt område i patientens hjärna. Detta sker med hjälp av ett virus som har tömts på sina egna gener och istället ersatts med gener som önskas överföras till nervcellerna i hjärnan. Det genmodifierade viruset injiceras i hjärnan, vilket resulterar i att de terapeutiska generna överförs till nervcellerna. Eftersom viruset har tömts på sina egna gener kan det inte föröka sig och är därför ofarligt. CombiGenes behandlingsmetod påverkar enbart det drabbade området i hjärnan till skillnad från traditionella läkemedel som påverkar hela hjärnan och kroppen. Bolaget fokuserar i dagsläget på att vidareutveckla denna behandlingsmetod så att den kan komma epilepsipatienter tillgodo, men metoden kan ha potential att utvecklas så att den även kan användas mot andra sjukdomar.

Epilepsi kan uppstå när som helst i livet hos vem som helst. Det kan vara en disposition som är medfödd eller till följd av en skada. Ungefär 0,6–0,7 procent av befolkningen i Sverige, med en något mindre andel hos barn, har aktiv epilepsi. Det innebär att i Sverige finns cirka 60 000 personer med epilepsi, varav cirka 50 000 vuxna och 10 000 barn. Ungefär 4 500 till 5 000 nya fall tillkommer årligen i Sverige, varav cirka 1 000 är barn⁵⁰. De vanligaste identifierade orsakerna till strukturell epilepsi hos vuxna är stroke, hjärntumör, demenssjukdomar och skalltrauma. Hjärnmissbildning och tidig förvärvad hjärnskada är exempel på orsaker till epilepsi som debuterar i barneåldern. Orsaken till epilepsi är okänd hos cirka 40 procent.⁵¹ Cirka 50 miljoner människor världen över har diagnosen epilepsi och varje år diagnostieras uppskattningsvis cirka 2,4 miljoner människor med epilepsi.⁵² I Europa uppskattas över 6 miljoner människor ha epilepsi och i USA beräknas fler än 3,4 miljoner människor ha diagnostiserats med epilepsi.⁵³

Nuvarande läkemedelsbehandling vid epilepsi är symtomatisk, och man brukar vanligtvis inte behandla personer som har haft ett enstaka epileptiskt anfall. Målet med behandlingen är att uppnå anfallsfrihet utan besvärande biverkningar men medicinerna botar inte sjukdomen.⁵⁴ Epilepsi behandlas vanligtvis med AED (Anti-Epileptic Drug, sv. antiepileptika). Det finns ett antal olika AED, men cirka en tredjedel av patienterna blir inte tillräckligt hjälpta av befintliga läkemedel eller drabbas av allvarliga biverkningar. Bolagets genterapi avses vända sig till de

⁵⁰ <https://lakemedelsboken.se/kapitel/neurologi/epilepsi.html>.

⁵¹ <http://epilepsi.se/Nya-rekommendationer.html>.

⁵² World Health Organization, Fact sheet Epilepsy, updated February 2017, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>.

⁵³ <https://www.cdc.gov/media/releases/2017/p0810-epilepsy-prevalence.html>.

⁵⁴ <https://www.1177.se/Stockholm/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Epilepsi/>.

patienter vars epilepsi inte kan kontrolleras med dagens läkemedel, vilket utgör cirka 30 procent av alla epilepsifall.⁵⁵

Genterapi kan alltså användas för att införa fungerande gener i patientens celler i syfte att ersätta defekta eller saknade gener eller, som i CombiGenes behandlingsmetod, för att komplettera fungerande gener och därigenom öka uttrycket av endogena proteiner eller peptider som har terapeutiska effekter. Detta görs genom att ett virus, en så kallad virusvektor, används som "bärare" för att leverera den fungerande genen direkt till de celler där behovet finns. Genterapi har potential att göra det möjligt att bota eller lindra en kronisk sjukdom genom en engångsbehandling, i motsats till traditionella läkemedel vilka behöver ges vid upprepade tillfällen och vid vissa sjukdomar livet ut.

Vision

Bolagets vision är att utveckla genterapeutiska behandlingsmetoder som kan förbättra livet för miljontals människor världen över.

Affärsidé

Bolagets affärsidé består i att utveckla nya metoder med hjälp av genteknik för behandling av sjukdomar med större träffsäkerhet, ökad effekt och mindre biverkningar, än dagens behandlingar.

Mål

Bolagets långsiktiga målsättning är att utveckla genterapibaserade behandlingsmetoder, i första hand för epilepsipatienter som inte till en tillfredställande grad kan hjälpas med befintliga behandlingsmetoder och i andra hand som ett alternativ till samtliga patienter som lider av fokal epilepsi. Därutöver ska Bolaget utveckla behandlingsmetoder för andra sjukdomar.

Strategi och affärsmodell

Bolagets strategi är att på egen hand och i samarbete med strategiska partners utveckla genterapeutiska behandlingsmetoder för sjukdomar där det föreligger ett uttalat medicinskt behov. Idag är utvecklingsarbetet i första hand inriktat på att ta fram en behandlingsmetod för läkemedelsresistent fokal epilepsi. Strategin är att utveckla CG01 fram till att den uppnått klinisk proof-of-concept i en fas I/II-studie. Parallellt med detta kommer Bolaget aktivt arbeta med att skapa internationellt intresse kring nämnda behandlingsmetod och att identifiera såväl medelstora som större läkemedelsbolag med finansiella och utvecklingsmässiga resurser för att kunna ta produkten vidare till godkännande och marknads lansering. Affärsmodellen för ett sådant samarbete är vanligen utlicensiering, men kan även innebära att hela projektet säljs eller att Bolaget förvärvas. Parallellt med att behandlingsmetoden för epilepsi utvecklas ska Bolaget även försöka exploatera möjlig tillämpning på andra sjukdomar, det vill säga att försöka bygga upp en plattform på vilken fler kommersialiseringsbara projekt kan byggas. Det innebär att Bolaget även fortsättningsvis ska arbeta med affärsutveckling, med ambitionen att – via Bolagets vetenskapliga plattform – bredda portföljen inom genterapi.

⁵⁵ World Health Organization, Fact sheet Epilepsy, updated February 2017, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>.

Bolagets tillgångar

Patenterad vetenskaplig plattform

Den produktionsmetod som CombiGene utvecklar med hjälp av CGT Catapult utgör en plattform som kan användas för framtagande av andra läkemedelskandidater. Den bygger på användningen av en genterapivektor som levererar en eller flera gener. I fallet CG01 är det en kombination av transgener som kodar för två eller flera av följande: NPY, NPY-receptorer, galanin, galaninreceptorer, somatostatin och/eller somatostatinreceptorer. Syftet är att behandla neurologiska eller psykiatriska sjukdomar hos människor och djur. CombiGene har i första hand valt AAV (Adeno-Associerad Virus) -vektorn som utgångspunkt, och planerar att använda sig av välrenommerade GMP och icke-GMP tillverkare för att tillverka CombiGenes speciella varianter av vektorer.

Läkemedelskandidaten CG01

Bolagets läkemedelskandidat CG01 består av en virusvektor som innehåller två terapeutiska gener som via en injektion överförs i patientens hjärna. Det virus som används har tömts på sina egna gener och dessa har ersatts med gener som önskas överföras till hjärnan. Det genmodifierade viruset injiceras i hjärnan, vilket resulterar i att de terapeutiska generna överförs till nervcellerna. De behandlade nervcellerna kan nu själva tillverka de substanser som gör att epilepsin behandlas. Under 2017 tog Bolagets forskning och utveckling betydande steg framåt med tre viktiga studier. En preklinisk långtidsstudie bekräftade att Bolagets läkemedelskandidat CG01 har just de antiepileptiska effekt som förväntades och en så kallad human expression studie visade att läkemedelskandidaten kan tas upp av mänsklig epileptisk hjärnvävnad samt en dos-responsstudie. Under slutet av 2017 inledde Bolaget slutförhandlingar med den brittiska organisationen CGT Catapult avseende processutveckling av CG01 och tillverkning av material till en klinisk fas I/II-studie och under första kvartalet 2018 slöts avtalet mellan CombiGene och CGT Catapult.

Under inledningen av 2017 genomförde Bolaget en framgångsrik dos-responsstudie på läkemedelskandidaten CG01. Det positiva resultatet från denna studie innebar att Bolaget kunde gå vidare med den viktiga prekliniska långtidsstudien. Data från CombiGenes prekliniska proof-of-concept studie (långtidsstudie) visar att läkemedelskandidaten CG01 har tydliga antiepileptiska effekter. Studien visar att CG01 gör att de epileptiska anfällen i behandlingsresponsiva djur blir såväl färre som kortare och ett par djur i behandlingsgruppen blev helt anfallsfria. Det har i studien inte heller förekommit några observerade biverkningar.

CombiGene genomförde i samarbete med lektor David Woldbye vid Köpenhamns Universitet och professor Merab Kokaia vid Lunds Universitet en så kallad "human expression studie", dvs en studie i mänsklig epileptisk hjärnvävnad. Detta var den första studien i mänsklig vävnad som genomförts med CombiGenes läkemedelskandidat CG01. Studien visar att de terapeutiska generna i CG01 uttrycks i mänsklig epileptisk hjärnvävnad, dvs att cellerna faktiskt tar emot generna. Studien bekräftar därmed att tekniken att administrera Bolagets läkemedelskandidat fungerar i mänsklig vävnad. Den mänskliga vävnad som använts i studien kommer från epilepsipatienter som är resistent mot traditionell medicinering – just den patientgrupp som CombiGene initialt avser att kunna behandla med CG01.

Under 2019 planerar Bolaget att fortsätta utvecklingsarbetet och tillsammans med CGT Catapult utveckla en tillverkningsmetod som möjliggör för Bolaget att gå vidare till kommersiell GMP-tillverkning och därefter kliniska försök – som inleds med en Fas I/II-studie – avseende läkemedelskandidaten CG01. Utvecklingen av tillverkningsmetod för CG01 planeras ta större delar av 2019 i anspråk och kliniska prövningar kommer tidigast att kunna påbörjas när denna metod är klar och att de nödvändiga biodistributions- och toxikologi-studierna är

genomförda, vilka är nödvändiga för att få påbörja kliniska studier. Fokus för Bolagets utvecklingsarbete under 2019 kommer att ligga på epilepsiprojektet och utveckling av läkemedelskandidaten CG01.

Andra potentiella projekt

CombiGenes huvudfokus är för närvarande epilepsiprojektet CG01. Emellertid innehåller CombiGenes forskningsplattform möjligheter till ytterligare projekt. CombiGenes patentansökningar omfattar även andra neurologiska sjukdomar samt psykiatriska sjukdomar. Som ett första steg för att kunna exploatera detta gör CombiGene en bedömning av de senaste vetenskapliga framstegen och de medicinska behoven inom dessa områden, i syfte att välja en lämplig inriktning för ytterligare förstudier och ett eventuellt fullskaligt utvecklingsprojekt.

Samarbeten och leverantörer

Under inledningen av januari 2018 slöt Bolaget avtal med Cell Therapy Catapult Services Limited ("CGT Catapult") avseende utveckling av tillverkningsmetod för Bolagets läkemedelskandidat CG01. Avtalet med CGT Catapult innebär att Bolaget kommer att samarbeta i ett projekt med målsättningen att gemensamt utveckla tillverkningsprocesser för CG01. Samarbetets slutprodukt avses vara en komplett och slutgiltig tillverkningsmetod som möjliggör för Bolaget att gå vidare till kommersiell GMP-tillverkning och därefter kliniska försök avseende CG01. Utöver CGT Catapults kompetens inom en rad avgörande områden som utveckling av tillverkningsprocesser och regulatoriskt stöd erbjuder de Bolaget möjligheten att teckna sig för de individuella utvecklingsstegen ett i taget.

Policy för forskning och utveckling

En viktig förutsättning för att nå framgång i läkemedelsutveckling är att ha en gedigen projektplan som följer de regelprinciper som fastställs av EMA (läkemedelsmyndigheten i Europa) och FDA (läkemedelsmyndigheten i USA). För att genomföra kliniska studier i olika faser behöver Bolaget erhålla erforderliga tillstånd från myndigheter. Bolaget arbetar kontinuerligt med processer i syfte att skydda sina produkter och läkemedelskandidater. CombiGene är beroende av att erhålla skydd för sina immateriella tillgångar. Bolagets immaterialrättsstrategi är att ansöka om patent i de länder som bedöms utgöra de viktigaste marknaderna för Bolagets produkt(er). Bolagets policy är således att patentskydda den teknologi och de innovationer som Bolaget utvecklar. Styrelsen har för avsikt att ansöka om ytterligare patent i takt med att Bolaget och dess vetenskapliga grundare producerar nya resultat och patenterbara uppfinningar.

För att försäkra sig om att nödvändig kompetens inom ett visst område finns tillgänglig, kan även samarbeten med universitet, kontraktsforskningsorganisationer (CRO) samt bioteknikföretag inledas. Det kan röra sig om samarbete kring behovet av specifik teknisk kompetens, specifika laboratorietester, försöksmodeller och/eller kliniska prövningar. Immateriella rättigheter som uppkommer i dessa samarbeten tillhör Bolaget enligt de avtal som ingås.

Patent och immateriella rättigheter

Bolagets huvudtillgång består av en patentportfölj vars innehåll tydliggörs i tabellen. Bolagets patent avser användningen av (virus)vektorer, vilka innehåller en programmerad kod bestående av en kombination av gener, exempelvis NPY och Y2-receptorer, i samband med behandling av det drabbade området i hjärnan.

Patentfamilj	Patentansökan nr	Beviljat	Prioritetsdatum	Utgångsår
1 - NPY	07769040.2	SE, PL, NL, IT, GB, FR, ES, DE, CH, BE	2006-07-04	2027-07-04
1 - NPY	12/308,959	US	2006-07-04	2029-01-30

Patentfamilj	Patentansökan nr	Status	Prioritetsdatum	Utgångsår
2 - Vector	PCT/EP2017/053049	Aktiv	2016-02-12	-

Källa: Bolagets sammanställning i tabellform över Bolagets patentsituation.

Kunder och produkter

Bolagets presumtiva direkta kunder utgörs av medelstora och större biotech- och läkemedelsföretag, som via partnerskap, licensiering eller köp av delar eller hela Bolagets verksamhet har en viktig roll för att nå ut med Bolagets läkemedelskandidat(er) på marknaden.

Bolagets produkter har som huvudsakliga användare patienter, specialistsjukvård, och de institutioner som betalar för läkemedel. Slut användare är individer som lider av neurologiska sjukdomar som idag saknar effektiv behandling. De som kommer att tillhandahålla och förskriva Bolagets blivande läkemedel är högspecialiserade läkare inom sjukvården som arbetar vid nationella och regionala centra för sjukvård. För alla Bolagets läkemedelsprojekt innebär det att de framtida indirekta slutkunderna är en relativt koncentrerad grupp av specialister, beslutsfattare, och patienter.

Organisationsstruktur och personal

CombiGene AB (publ) org. nr. 556403-3818 är moderbolag till det helägda dotterbolagen, CombiGene Personal AB, org. nr. 559052-2735, som grundades i syfte att administrera ett teckningsoptionsprogram, samt CombiGene UK Ltd, organisationsnummer 11215912, vars ändamål är att ge Bolaget en legal närvaro i Storbritannien. Tillsammans utgör de bolagen Koncernen som har tre anställda. Bolagets organisation innefattar all den kompetens och erfarenhet som är nödvändig för att driva Bolaget. Ett nära samarbete har etablerats med ett antal nyckelkonsulter inom patent, preklinisk, klinisk prövning, farmaceutisk utveckling, tillverkning, dokumentation, kvalitetssäkring, juridik, ekonomi och administration. Anställd idag är VD och Forsknings- och Utvecklingschef och en administrativ personal, övriga resurspersoner i Bolaget är inhyrda konsulter. Bolagets vetenskapliga grundare, professor i neurofysiologi Merab Kokaia och David Woldbye, docent vid Köpenhamns universitet, fortsätter intermitterant vara aktiva i Bolaget på just sådan konsultbasis. Bolagets geografiska placering är i Lund, Sverige.

Historik

1999–2005: Upptäckten

- Merab Kokaia och David Woldbye inledde ett svenskt-danskt forskningssamarbete för att utveckla nya behandlingsformer för svårbehandlad epilepsi. Ett flertal akademiska studier hade indikerat att produktionen av neuropeptid Y (NPY) ökar i hjärnans nyckelregioner efter ett epileptiskt anfall, och en hypotes var att NPY är en del av kroppens eget försvar för att hämma de epileptiska anfällen.
- Woldbye och Kokaia insåg att man kunde få en tydligare anfallshämmande effekt om en förhöjd nivå av NPY kombineras med ökad nivå av receptorn Y2, den receptor som NPY binder till för att utöva sin effekt.

2006–2013: CombiGene grundas

- En prioritetsansökan skickades in till svenska patentverket PRV.
- Framsteg hade skett inom genterapifältet och så kallade AAV-vektorer etablerat sig som en lämplig metod för att föra in terapeutiska gener i mänskliga nervceller.
- Tillsammans med entreprenören och finansiären Lars Thunberg bildade Woldbye och Kokaia CombiGene AB, för att kunna vidareutveckla och kommersialisera uppfinningen.
- Patentansökan skickades in i USA och Europa.
- Woldbyes och Kokaia's akademiska forskningsprojekt fortsatte parallellt och ett stort antal artiklar publicerades i välrenommerade tidskrifter. Bolagets ägarkrets utökades.

2014–2015: Uppväxling

- Patentansökan godkändes i USA och Europa.
- Noteringsemission tillförde Bolaget 12,5 MSEK före emissionskostnader och notering på AktieTorget (numera Spotlight Stock Market) skedde den 25 maj 2015.
- Dotterbolaget CombiGene Vet AB bildades.
- Avtal med Köpenhamns och Lunds universitet angående löpande kontraktsforskning ingicks.
- Screening för att hitta den optimala genvektorn inleddes.

2016: Från forskning mot utveckling

- Första omgången screeningstudier genomfördes enligt plan.
- Nya studier startades och ny patentansökan skickades in.
- CombiGene Vet AB namnändrades till Panion Animal Health AB och delades ut till CombiGens aktieägare.
- Läkemedelskandidat valdes.
- Bolaget kontrakterade en kontraktsforskningsorganisation (CRO) för att göra en dos-responsstudie med den valda läkemedelskandidaten.
- Jan Nilsson utsågs till ny VD.
- Vetenskapligt rådgivningsmöte med svenska Läkemedelsverket hölls. Syftet med mötet var att presentera CombiGens behandlingskoncept och att diskutera det prekliniska utvecklingsprogram som återstår innan Bolagets läkemedelskandidat kan testas på människa i en Fas I/II-studie.
- CombiGene tecknade avtal med Panion Animal Health AB för utlicensiering av läkemedelskandidat för veterinärmarknaden.

2017:

- Nyemission genomförs som tillför Bolaget 14,2 MSEK.
- CombiGene erhöll under första kvartalet slutliga data från den dos-responsstudie som genomförts i samarbete med Pharmaseed Ltd. Studien bekräftade att läkemedelskandidaten har avsedd dosberoende antiepileptisk effekt.
- Bolaget initierar den prekliniska långtidsstudie som är en viktig milstolpe på vägen till färdigt läkemedel. Långtidsstudien genomförs under ledning av professor Merab Kokaia. Syftet med studien är framför allt att ge ytterligare stöd för den antiepileptiska effekten av Bolagets läkemedelskandidat.
- CombiGene erhåller "Seal of Excellence" av Horizon 2020 och 500 000 kronor av Vinnova.

- Initiala data från CombiGenes prekliniska proof-of-concept-studie (långtidsstudien) visar att CombiGenes läkemedelskandidat CG01 har antiepileptiska effekter. I studien konstateras att CG01 gör att de epileptiska anfallen i behandlade djur blir färre.
- Initiala data från expressionstudie i human vävnad utförd av lektor David Woldbye och professor Merab Kokaia visar att den terapeutiska genen som ingår i CG01 uttrycks i mänsklig epileptisk hjärnvävnad, dvs att cellerna faktiskt tar emot genen vid läkemedelskandidatens applicering. Studien bekräftar för första gången att tekniken att administrera gener av läkemedelskandidaten fungerar i mänsklig vävnad.

2018:

- CGT Catapult anlitas i ett projekt för att utveckla tillverkningsprocesser för CombiGenes läkemedelskandidat CG01, en genterapi för behandling av epilepsi. Syftet är att utveckla en komplett och slutgiltig tillverkningsmetod som kommer göra det möjligt för en kommersiell GMP-tillverkning och därefter kliniska försök.
- Beslut om att etablera ett dotterbolag i London, Storbritannien, i syfte att administrativt driva samarbetet med CGT Catapult. På sikt etableras därmed, enligt Bolaget, en starkare närvaro på den brittiska marknaden, som är Europas största läkemedelsmarknad.
- Bolaget genomförde under februari månad en företrädesemission som endast tecknades till drygt 22 procent varvid Bolaget tillfördes cirka 2,0 MSEK efter emissionskostnader.
- Horizon 2020, EU:s ramprogram för forskning och utveckling, meddelade i maj att de satsar 3,36 miljoner euro på CombiGenes fortsatta utveckling och kommersialisering av Bolagets genterapiprojekt med fokus på svårbehandlad epilepsi. Efter att ha uppfyllt alla formella krav för bidraget erhöll Bolaget i september en första delbetalning på 1,5 miljoner euro.
- Genomförd företrädesemission vilken tillför Bolaget cirka 31 MSEK före avdrag för emissionskostnader.

UTVALD FINANSIELL INFORMATION

Den utvalda finansiella informationen som redovisas i detta avsnitt avseende helår är hämtade från Bolagets årsredovisningar för räkenskapsåren 2016 och 2017, vilka har upprättats i enlighet med årsredovisningslagen och BFNAR 2012:1 Årsredovisning och koncernredovisning (K3) samt har reviderats av Bolagets revisor.

Utöver detta har ingen information i Bolagsbeskrivningen granskats eller reviderats av Bolagets revisor. Den utvalda finansiella informationen som redovisas i detta avsnitt avseende halvår är hämtad från Bolagets delårsrapporter för perioderna januari – september 2017 och 2018, vilka har upprättats enligt samma redovisningsprinciper som Bolagets årsredovisningar. Delårsrapporterna har inte granskats av Bolagets revisor.

I Bolagsbeskrivningen anger Bolaget de nyckeltal som används i Årsredovisningarna, vilka utgörs av Resultat per aktie före utspädning, Resultat per aktie efter utspädning, Eget kapital per aktie, Soliditet, Genomsnittligt antal aktier före utspädning, Genomsnittligt antal aktier efter utspädning och Antal aktier vid periodens slut. Bolaget bedömer att dessa nyckeltal är relevanta för att möjliggöra en utvärdering av Bolagets ekonomi. Dessa finansiella nyckeltal skall inte bedömas fristående utan tillsammans med övrig finansiell information.

I Bolagsbeskrivningen har definitionen av nyckeltalen Resultat per aktie före utspädning, Resultat per aktie efter utspädning, Eget kapital per aktie och Soliditet kompletterats med respektive syfte, vilka inte finns angivna i årsredovisningarna. Nyckeltalen, såsom Bolaget definierat dem, bör 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.

Informationen nedan bör läsas tillsammans med Bolagets årsredovisningar för räkenskapsåren 2016 och 2017 samt Bolagets delårsrapporter för perioderna januari – september 2017 och 2018 som införlivats i Bolagsbeskrivningen genom hänvisning. Belopp i detta avsnitt kan i en del fall ha avrundats, vilket gör att summeringarna inte alltid är exakta.

Bolaget tillämpar aktiveringsmodellen för det interna arbete som sker i projektutvecklingen. Aktivering påbörjas när det är tekniskt och ekonomiskt möjligt att färdigställa tillgången, avsikt och förutsättning finns att sälja eller använda tillgången, det är sannolikt att tillgången kommer att generera intäkter eller leda till kostnadsbesparingar och utgifterna kan beräknas på ett tillfredsställande sätt. Direkta utgifter för patent aktiveras dock med syfte att avskrivning av dessa ska påbörjas när patenten börjar generera intäkter.

Resultaträkning

Resultaträkning för helår	Reviderad	Reviderad
	2017	2016
Belopp i TSEK	jan – dec	jan – dec
Rörelsens intäkter		
Nettoomsättning	3 000	0
Övriga rörelseintäkter	450	-*
Summa rörelsens intäkter	3 450	0
Rörelsens kostnader		
Övriga externa kostnader	-10 105	-7 250
Personalkostnader	-2 303	-1 416
Summa rörelsens kostnader	-12 408	-8 666

Rörelseresultat	-8 958	-8 666
Resultat från finansiella investeringar		
Ränteintäkter	0	0
Räntekostnader	0	0
Summa finansiella poster	0	0
Resultat efter finansiella poster	-8 958	-8 666
Skatt på periodens resultat	0	0
Årets resultat	-8 958	-8 666

*) redovisas ej som separat post i årsredovisningen 2016

Resultaträkning för delår	Ej reviderad 2018	Ej reviderad 2017
Belopp i TSEK	jan - sept	jan - sept
Nettoomsättning	8	3 000
Övriga rörelseintäkter	2 179	450
Rörelsens kostnader		
Övriga externa kostnader	-10 812	-7 301
Personalkostnader	-1 467	-1 814
Rörelseresultat	-10 092	-5 665
Finansiellt netto	0	0
Resultat efter finansiella poster	-9 987	-5 665
Skatter	-	-
Periodens resultat	-9 987	-5 665

Balansräkning

Balansräkning för helår	Reviderad 2017	Reviderad 2016
Belopp i TSEK	31 dec	31 dec
TILLGÅNGAR		
Anläggningstillgångar		
<i>Immateriella anläggningstillgångar</i>		
Patent	1 224	1 224
Summa anläggningstillgångar	1 224	1 224

Omsättningstillgångar*Kortfristiga fordringar*

Kundfordringar	1 500	..***
Övriga fordringar	410	466
Förutbetalda kostnader	87	144
Kassa och bank	4 918	3 055
Summa omsättningstillgångar	6 915	3 665
SUMMA TILLGÅNGAR	8 139	4 889

EGET KAPITAL OCH SKULDER

Eget kapital

Aktiekapital	1 652	1 180
Övrigt tillskjutet kapital	31 008	20 090
Annat eget kapital	-17 190	- 8 524
Årets resultat	-8 958	-8 666
Summa eget kapital	6 512	4 080

Kortfristiga skulder

Leverantörsskulder	513	282
Skatteskuld	13	..***
Övriga skulder	56	52
Upplupna kostnader	1 045	475
Summa kortfristiga skulder	1 627	809
SUMMA EGET KAPITAL OCH SKULDER	8 139	4 889

***) redovisas ej som separat post i årsredovisningen 2016

Balansräkning för delår	Ej reviderad 2018	Ej reviderad 2017
Belopp i TSEK	30 sept	30 sept
TILLGÅNGAR		
Anläggningstillgångar		
Immateriella anläggningstillgångar	1 558	1 224
Summa anläggningstillgångar	1 558	1 224
Omsättningstillgångar		
Övriga fordringar	30 420	2 423
Kassa och bank	16 569	7 677
Summa omsättningstillgångar	49 989	10 100
SUMMA TILLGÅNGAR	51 547	11 324
EGET KAPITAL OCH SKULDER		

Eget kapital		
Aktiekapital	1 720	1 652
Ej registrerat aktiekapital	3 439	0
Övrigt tillskjutet kapital	54 589	31 008
Annat eget kapital	-26 148	-17 190
Årets resultat	-9 987	-5 665
Summa eget kapital	23 614	9 805
Skulder		
Kortfristiga skulder	27 933	1 519
Summa skulder	27 933	1 519
SUMMA EGET KAPITAL OCH SKULDER	51 547	11 324

Kassaflöde

Kassaflöde för helår	Reviderad 2017	Reviderad 2016
Belopp i TSEK	31 dec	31 dec
Den löpande verksamheten		
Rörelseresultat	-8 958	-8 666
Erhållna räntor	0	0
Erlagda räntor	0	0
Betald skatt	0	0
Kassaflöde från den löpande verksamheten före förändringar av rörelsekapital	-8 958	-8 666
Förändring av rörelsefordringar	-1 387	-259
Förändring av rörelseskulder	817	116
Förändring av rörelsekapital	-570	-143
Kassaflöde från den löpande verksamheten	-9 528	-8 809
Investeringsverksamheten		
Investering i immateriella anläggningstillgångar	0	-77
Kassaflöde från investeringsverksamheten	0	-77
Finansieringsverksamheten		
Nyemission	11 391	2 863
Inbetalda teckningsoptionspremier	0	152

Utdelning	0	-534
Kassaflöde från finansieringsverksamheten	11 391	2 481
Årets kassaflöde	1 863	-6 405
Förändring av likvida medel		
Likvida medel vid årets början	3 055	9 460
Förändring av likvida medel	1 863	-6 405
Utgående likvida medel	4 918	3 055

Kassaflöde för delår	Ej reviderad 2018	Ej reviderad 2017
Belopp i TSEK	jan - sept	jan - sept
Kassaflöde från den löpande verksamheten	9 955	-6 768
Kassaflöde från investeringsverksamheten	-334	0
Kassaflöde från finansieringsverksamheten	2 030	11 390
Periodens kassaflöde	11 651	4 622
Likvida medel vid periodens början	4 918	3 055
Likvida medel vid periodens slut	16 659	7 677

Koncernens rapport över förändring i eget kapital

Förändring av eget kapital	Aktiekapital	Övrigt tillskjutet kapital	Annat eget kapital	Årets resultat	Summa eget kapital
Belopp vid årets ingång 2016-01-01	1 138	17 117	-1 521	-6 469	10 265
Nyemission	42	3 105			3 147
Emissionskostnader		-284			-284
Resultatdisposition			-6 469	6 469	0
Utdelning av dotterföretag			-534		-534
Teckningsoptionspremier		152			
Årets resultat				-8 666	-8 666
Belopp vid årets utgång 2016-12-31	1 180	20 090	-8 524	-8 666	4 080

Förändring av eget kapital	Aktiekapital	Övrigt tillskjutet kapital	Annat eget kapital	Årets resultat	Summa eget kapital
Belopp vid årets ingång 2017-01-01	1 180	20 090	-8 524	-8 666	4 080
Nyemission	472	13 690			14 162
Emissionskostnader		-2 771			-2 771
Resultatdisposition			-8 666	8 666	0
Årets resultat				-8 958	-8 958

Nyckeltal

Nedanstående nyckeltal används av Bolaget för att ge en relevant återspeglning av Bolagets ställning och resultat. Nyckeltalen avseende räkenskapsåren 2016 och 2017 är hämtade från bolagets årsredovisningar och har därmed reviderats av Bolagets revisor. Övriga nyckeltal har inte reviderats av Bolagets revisor.

Finansiella nyckeltal	2018	2017	2017	2016
	jan - sept	jan - sept	jan - dec	jan - dec
Resultat per aktie före utspädning, kr	-0,54	-0,37	-0,54	-0,74
Resultat per aktie efter utspädning, kr	-0,54	-0,37	-0,54	-0,74
Eget kapital per aktie, kr	0,46	0,76	0,39	0,35
Soliditet, %	48,81	86,59	80,00	83,62
Genomsnittligt antal aktier före utspädning	18 578 891	15 630 554	15 853 473	11 728 159
Genomsnittligt antal aktier efter utspädning	18 578 891	15 630 554	15 853 473	11 728 159
Utestående antal aktier	51 593 476	16 522 230	16 522 230	11 801 593

Definitioner

Resultat per aktie före utspädning	Utgörs av Bolagets resultat efter skatt dividerat med antalet aktier vid periodens utgång. Nyckeltalet syftar till att visa hur resultatet fördelas per aktie.
Resultat per aktie efter utspädning	Utgörs av Bolagets resultat efter skatt dividerat med antalet aktier vid periodens utgång efter hänsyn tagen till effekter av eventuella nya aktier utfärdade i enlighet med Bolagets optionsprogram. Nyckeltalet syftar till att visa hur resultatet fördelas per aktie efter eventuellt utgivande av nya aktier.
Eget kapital per aktie	Utgörs av Bolagets egna kapital enligt definitionen ovan dividerat med antalet aktier i Bolaget vid periodens utgång. Syftar är att visa hur stort det egna kapitalet per aktie är.
Soliditet	Eget kapital enligt definitionen ovan i procent av totala tillgångar. Syftar till att visa hur mycket av företagets tillgångar som finansierats med eget kapital och att visa på företagets betalningsförmåga.
Genomsnittligt antal aktier före utspädning	Utgörs av antalet aktier i Bolaget beräknat som en proportionering av hur många aktier som Bolaget har utgivna vid varje tillfälle under en period.
Genomsnittligt antal aktier efter utspädning	Utgörs av antalet aktier i Bolaget beräknat som en proportionering av hur många aktier som Bolaget har utgivna vid varje tillfälle under en period. Beräkningen görs med hänsyn tagen till effekter av eventuella nya aktier utfärdade i enlighet med Bolagets optionsprogram.
Antal aktier vid periodens slut	Utgörs av det totala antalet utgivna aktier i Bolaget vid periodens utgång. Syftar till att visa antalet aktier i Bolaget vid periodens utgång.

KOMMENTARER TILL DEN UTVALDA FINANSIELLA INFORMATIONEN

Nedan presenteras CombiGenes finansiella utveckling för januari till juni 2018 jämfört med motsvarande period 2017 samt helåret 2017 jämfört med helåret 2016. För kommentarerna till januari till september 2018 jämfört med januari till september 2017 gäller följande: Belopp som anges utan parentes avser januari till juni 2018 och belopp inom parentes avser januari till juni 2017. För räkenskapsåret 2017 gäller beloppen utan parentes och för räkenskapsåret 2016 gäller belopp inom parentes.

Rörelseresultat

Januari - september 2018 jämfört med januari - september 2017

Bolaget är ett forsknings- och utvecklingsbolag som ännu inte har några intäkter från försäljning. För perioden januari – september 2018 har det inte förekommit någon kommersiell försäljning. Under januari – september 2017 uppgick Bolagets omsättning till 3 000 TSEK, vilket utgörs av en intäkt för en licensiering där köparen har förvärvat rätten att använda Bolagets produktutveckling inom veterinärområdet. Rörelseresultatet uppgår till -10 092 TSEK januari - september 2018 jämfört med - 5 665 TSEK för januari - september för år 2017. Bolagets kostnader har under perioden främst bestått i konsult- och personalkostnader för utveckling av Bolagets produkter. Under perioden januari - juni föregående år bestod kostnaderna också främst av konsult- och personalkostnader.

Räkenskapsåret 2017 jämfört med räkenskapsåret 2016

Bolaget är ett forsknings- och utvecklingsbolag som ännu inte har några intäkter från försäljning av produkter. Under 2017 uppgår omsättningen till 3 000 TSEK, vilket utgörs av en intäkt för en licensiering där köparen har förvärvat rätten att använda Bolagets produktutveckling inom veterinärområdet. Rörelseresultatet blev -8 958 TSEK år 2017 jämfört med -8 666 TSEK år 2016. För båda perioderna är Rörelseresultatet detsamma som Resultat efter finansiella poster då det inte har förekommit några finansiella poster under någon av perioderna.

Tillgångar

Januari - september 2018 jämfört med januari - september 2017

Bolagets totala tillgångar uppgick per den 30 september 2018 till 51 547 TSEK. För samma balansdag föregående år uppgick tillgångarna till 11 324 TSEK. Bland tillgångarna finns immateriella tillgångar i form av patent för 1 558 TSEK (1 224). Bolagets likvida medel var 16 569 TSEK (7 677).

Räkenskapsåret 2017 jämfört med räkenskapsåret 2016

Koncernens totala tillgångar uppgick per den 31 december 2017 till 8 139 TSEK. För samma balansdag föregående år uppgick tillgångarna till 4 889 TSEK. Bland tillgångarna finns patent för 1 224 TSEK. Likvida medel uppgick den 31 december 2017 till 4 918 och den 31 december 2016 till 3 055 TSEK. Ökningen av likvida medel under året hänförs till genomförda nyemissioner. Vid utgången av 2017 fanns det kundfordringar om 1 500 TSEK, vilka härrör från ovan nämnda nettoomsättning under 2017. Beloppet har efter balansdagen reglerats.

Eget kapital och skulder

Januari – september 2018 jämfört med januari - september 2017

Bolagets egna kapital uppgick per den 30 september 2018 till 23 614 TSEK och skulderna till 27 933 TSEK. För samma balansdag föregående år uppgick Bolagets egna kapital till 9 805 TSEK och skulderna till 1 519 TSEK.

Räkenskapsåret 2017 jämfört med räkenskapsåret 2016

Bolagets egna kapital uppgick per den 31 december 2017 till 6 512 TSEK och skulderna till 1 627 TSEK. För samma balansdag föregående år uppgick Bolagets egna kapital till 4 080 TSEK och skulderna till 809 TSEK. Under 2017 genomfördes en nyemission, vilken ökade det egna kapitalet med 11 390 TSEK. Detta förklarar att Eget Kapital ökade trots ett negativt resultat.

Kassaflöde

Januari - september 2018 jämfört med januari - september 2017

Bolaget visar ett kassaflöde på 11 651 TSEK för januari - september 2018 jämfört med ett kassaflöde på 4 622 TSEK för motsvarande period 2017. Förbättringen under 2018 är hänförlig till en första delbetalning om 1,5 miljoner euro från Horizon 2020.

Räkenskapsåret 2017 jämfört med räkenskapsåret 2016

Koncernen visade ett positivt kassaflöde på 1 863 TSEK för år 2017 jämfört med ett negativt kassaflöde på -6 405 TSEK för år 2016. Förbättringen under 2017 beror på att det gjordes en emission under 2017 som tillförde Bolaget totalt 11 391 TSEK.

Investeringar

Januari – september 2018 jämfört med januari – september 2017

Under perioden har totalt 334 TSEK investerats i immateriella anläggningstillgångar (patent) För motsvarande period 2017 var investeringarna 0 TSEK.

Räkenskapsåret 2017 jämfört med räkenskapsåret 2016

Bolagets investeringar består av immateriella anläggningstillgångar (patent). För 2017 var investeringarna 0 TSEK, jämfört med 77 TSEK år 2016.

EGET KAPITAL, SKULDER OCH ANNAN FINANSIELL INFORMATION

Tabellerna i detta avsnitt redovisar CombiGenes kapitalisering och skuldsättning per den 30 juni 2018. Se avsnittet "Aktiekapital och ägarförhållanden" för ytterligare information om bland annat Bolagets aktiekapital och aktier. Tabellerna i detta avsnitt får läsas tillsammans med avsnittet "Kommentarer till utvald finansiell information" tillsammans med CombiGenes finansiella information som återfinns i denna Bolagsbeskrivning. Bolaget har per 30 september 2018 inga indirekta skulder eller eventalförpliktelser relaterade till räntebärande skulder.

Eget kapital och skulder

Nedan redovisas Bolagets kapitalisering per den 30 september 2018

TSEK	30 september 2018
Kortfristiga skulder	
Mot garanti eller borgen	0
Mot säkerhet	0
Utan garanti/borgen eller säkerhet	27 933
Summa kortfristiga skulder	27 933
Långfristiga skulder	
Mot garanti eller borgen	0
Mot säkerhet	0
Utan garanti/borgen eller säkerhet	0
Summa långfristiga skulder	0
Summa skuldsättning	27 933
Eget kapital	
Aktiekapital	1 720
Ej registrerat aktiekapital	3 439
Reservfond	0
Fond för utvecklingsavgifter	0
Övrigt tillskjutet kapital	54 589
Balanserat resultat inkl. periodens resultat	-36 135
Summa eget kapital	23 614

Nettoskuldsättning

Nedan redovisas Bolagets nettoskuldsättning per den 30 september 2018. Bland skulderna inkluderas endast räntebärande skulder.

TSEK	30 september 2018
(A) Kassa	0
(B) Likvida medel	16 569
(C) Lätt realiserbara värdepapper	0
(D) Summa likviditet (A)+(B)+(C)	16 569
(E) Kortfristiga fordringar	33 420
(F) Kortfristiga skulder	27 933
(G) Kortfristig del av långfristiga skulder	0
(H) Andra kortfristiga skulder (Räntebärande)	0
(I) Summa kortfristiga skulder (F)+(G)+(H)	27 933
(J) Netto kortfristig finansiell skuldsättning(I)-(E)-(D)	-22 056
(K) Långfristiga banklån	0
(L) Emitterade obligationer	0
(M) Andra långfristiga skulder	0
(N) Långfristig finansiell skuldsättning (K)+(L)+(M)	0
(O) Finansiell nettoskuldsättning (J+N)	-22 056

Eget Kapital och skuldsättning

Per den 30 september 2018 uppgick det egna kapitalet till 27 933 TSEK.

Nettoskuldsättning

Per den 30 september 2018 uppgick Bolagets nettoskuldsättning till -22 056 TSEK.

Rörelsekapital

Det är Bolagets bedömning att det befintliga rörelsekapitalet är tillräckligt för att täcka rörelsekapitalbehovet för de kommande tolv månaderna.

Restriktioner för kapitalanvändningen

Bolaget har inte några förpliktelser eller åtaganden som innebär några begränsningar i användandet av kapitalet.

Materiella anläggningstillgångar

Bolaget har inga materiella anläggningstillgångar. Det finns därför inga i sammanhanget relevanta miljöfaktorer som kan påverka Bolagets användning av materiella anläggningstillgångar.

Immateriella anläggningstillgångar

Bolagets immateriella tillgångar består av patent. Utgifter för patentarbete aktiveras i balansräkningen under "Immateriella anläggningstillgångar" som "Patent" när de faktiska kostnaderna har uppkommit och dessa tekniskt bedöms kunna leda till produkter samt att dessa förväntas generera framtida ekonomiska fördelar. Värdet av patent prövas varje år. Engångsnedskrivning sker vid behov. Avskrivning av patent påbörjas vid godkännande och sker linjärt över patentens beräknade nyttjandeperiod. Per den 30 september 2018 uppgick Bolagets immateriella tillgångar till 1 558 TSEK.

Investeringar

Bolagets största kostnadsmassa består av utgifter för kliniska provningar. Dessa utvecklingskostnader kostnadsförs i enlighet med aktiveringsmodellen, enligt de principer som tidigare beskrivits, och Bolaget har förutom patentarbete inga pågående eller framtida investeringsplaner av betydelse. Bolaget har inga åtaganden avseende investeringar. Bolagets investeringar under räkenskapsåren 2017 och 2016 samt under perioden januari – september 2018 framgår av tabellen nedan:

TSEK	2018 juni - sept	2017 juni - sept	2018 jan - sept	2017 jan - sept	2017 jan - dec	2016 jan - dec
Patent	334	0	0	0	0	77

Väsentliga händelser efter den 30 september 2018

Väsentliga händelser efter den 30 september 2018 inkluderar:

- Extra bolagsstämma godkänner villkoren i företrädesemissionen
- Företrädesemission registreras hos Bolagsverket

Utöver nämnda händelser har inga väsentliga händelser som påverkar Bolagets finansiella ställning eller ställning på marknaden inträffat efter detta datum.

Tendenser och framtidsutsikter

Bolagets eventuella framtida intäkter och värdeutveckling kommer att påverkas av priset på epilepsiläkemedel och genterapier generellt. Prissättningen inom dessa områden varierar över tid och sådana prisfluktuationer har en direkt påverkan på värdeutvecklingen för Bolaget. Potentiella investerare bör vara uppmärksamma på denna direkta påverkan på Bolaget. Under senare år har framstegen inom genterapin gjort det möjligt att utforska dess potential som en alternativ behandlingsmetod inom ett antal medicinska områden. Forskningen har resulterat i upptäckter avseende gentekniken hos sjukdomar och förhoppningen är att kunna bota sjukdomarna med hjälp av genterapi. Nedan framgår sammanfattningsvis de huvudsakliga trender, tendenser och drivkrafter som Bolaget identifierat:

- En nytändning för genterapi, bland annat genom att EU 2012 godkände den första, brett godkända, genterapin (uniQure's Glybera)⁵⁶ och upptäckten av CRISPR-Cas9⁵⁷ (ett "molekylärt maskineri") har medfört att acceptansen för genterapi, enligt Bolaget, ökat.
- Begränsade medicinska genombrott inom epilepsiläkemedel de senaste 15 åren⁵⁸ medför, enligt Bolagets bedömning, att ett stort uppdämt behov av nya terapier finns där genterapi kan vara ett alternativ.

Utöver detta finns det inte några av Bolaget kända tendenser avseende produktion, lager eller försäljning av varor.

Det finns, såvitt styrelsen känner till, utöver generell osäkerhet relaterad till forsknings- och utvecklingsverksamhet och förseningar vid kliniska studier, inga kända tendenser, osäkerhetsfaktorer, potentiella fordringar eller andra krav, åtaganden eller händelser, utöver vad som framgår av denna Bolagsbeskrivning, som kan förväntas ha en väsentlig inverkan på Bolagets framtidsutsikter, åtminstone inte under den kommande tolv månadersperioden.

Bolagets har, utöver vad som framgår av denna Bolagsbeskrivning, inte kännedom om några offentliga, ekonomiska, skattepolitiska, penningpolitiska eller andra politiska åtgärder som, direkt eller indirekt, väsentligt påverkat eller väsentligt skulle kunna påverka Bolagets verksamhet det kommande året.

⁵⁶ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/07/news_detail_001574.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.

⁵⁷ <https://www.neb.com/tools-and-resources/feature-articles/crispr-cas9-and-targeted-genome-editing-a-new-era-in-molecular-biology>.

⁵⁸ http://epilepsi.se/13069_low.pdf.

AKTIEN, AKTIEKAPITAL OCH ÄGARSTRUKTUR

Bolagets firma och handelsbeteckning är CombiGene AB och Bolaget har organisationsnummer 556403-3818. CombiGene är ett publikt aktiebolag bildat den 31 juli 1990 i Sverige och registrerat av Bolagsverket den 3 oktober 1990. Bolaget bedriver sin verksamhet i enlighet med aktiebolagslagen. Styrelsen har sitt säte i Lund och Bolagets registrerade adress är Medicon Village, 223 81 Lund, Sverige.

Bolagets aktier är utgivna i enlighet med svensk lagstiftning och är denominerade i svenska kronor. Aktieägarnas rättigheter kan endast ändras i enlighet med de regler som föreskrivs i aktiebolagslagen. CombiGene är anslutet till Euroclears kontobaserade värdepapperssystem, varför inga fysiska aktiebrev utfärdas. Samtliga till aktien knutna rättigheter tillkommer den som är registrerad i den av Euroclear förda aktieboken.

Det finns endast ett aktieslag i Bolaget. Vid bolagsstämma medför varje aktie i CombiGene rätt till en röst och varje röstberättigad får rösta för sitt fulla antal aktier. Samtliga aktier medför samma rätt till andel i Bolagets tillgångar och vinst och berättigar till lika stor utdelning och till eventuellt överskott i likvidation. Vid nyemission av aktier har aktieägarna normalt företrädesrätt. Bolagsstämman kan dock besluta om undantag härifrån. För att förändra aktieägarnas rättigheter krävs beslut av bolagsstämma. Villkoren för att ändra aktieägarnas rättigheter motsvarar vad som följer av gällande lagstiftning. Aktierna kan fritt överlåtas.

Utöver teckningsoptionsprogram som finns beskrivna nedan finns det inga utestående teckningsoptioner, konvertibla skuldebrev eller andra finansiella instrument som kan medföra en utspädningseffekt för existerande aktieägare.

Det har inte förekommit några offentliga uppköpserbjudanden avseende Bolagets aktier under innevarande eller föregående räkenskapsår. Bolagets aktier är inte föremål för erbjudande som lämnats till följd av budplikt, inlösenrätt eller lösningskyldighet. Inlösen av aktier regleras inte i bolagsordningen utan styrs av aktiebolagslagens regler.

Aktiekapitalet och dess utveckling

CombiGenes aktiekapital uppgick per datumet för denna Bolagsbeskrivning till 5 159 347,6 SEK fördelat på 51 593 476 aktier. Alla utgivna aktier vid den tidpunkten var fullt betalda. Bolagets utgivna aktier hade vid den tidpunkten ett kvotvärde på 0,1 SEK per aktie.

Av nedanstående tabell framgår de förändringar i aktiekapitalet som skett sedan Bolaget bildades.

År	Händelse	Ökning av aktiekapital (kr)	Totalt aktiekapital (kr)	Förändring av antalet aktier	Totalt antal aktier	Kvotvärde (kr)
1990	Nybildning	50 000	50 000	500	500	100
1997	Fondemission	50 000	100 000	500	1 000	100
2010	Nyemission	2 600	102 600	26	1 026	100

2013	Nyemission	41 000	143 600	410	1 436	100
2014	Fondemission	430 800	574 400	4 308	5 744	100
2014	Nyemission	30 000	604 400	300	6 044	100
2014	Split (1 000:1)	0	604 400	6 037 956	6 044 000	0,1
2014	Nyemission	280 000	884 400	2 800 000	8 844 000	0,1
2015	Nyemission	250 000	1 134 400	2 500 000	11 344 000	0,1
2015	Utnyttjande av teckningsoptioner	3 797	1 138 197	37 970	11 381 970	0,1
2016	Utnyttjande av teckningsoptioner	41 962	1 180 159	419 623	11 801 593	0,1
2017*	Nyemission	472 064	1 652 223	4 720 637	16 522 230	0,1
2018**	Nyemission	67 559,60	1 719 782,60	675 596	17 197 826	0,1
2018***	Nyemission	3 439 565	5 159 347,60	34 395 650	51 593 476	0,1

*företrädesemission teckningskurs,3,00 SEK

** företrädesemission, teckningskurs 3,40 SEK

*** företrädesemission, teckningskurs 0,90 SEK + vederlagsfri TO

Ägarförhållanden

Antalet aktieägare i Bolaget uppgick till cirka 1 600 per den 30 september 2018. Bolaget saknar uppgift om exakt antal aktieägare då flera aktieägare har sina aktier i kapitalförsäkringar och därför kan exakt antal ägare inte anges. Av nedanstående tabell framgår Bolagets aktieägare med innehav motsvarande minst fem procent av aktierna och rösterna i Bolaget per den 30 september 2018 justerad för företrädesemissionen 2018.

Aktieägare	Antal aktier och röster	Andel aktier och röster (%)
Skandia Försäkrings depåförsäkring skandialink ⁵⁹	3 698 305	7,2
KAS Bank, client account Winterflood	988 723	1,9
Övriga aktieägare*	46 906 448	90,9
Totalt	51 593 476	100 %

* inkluderar företrädesemissionen.

Bemyndiganden

Vid årsstämman i Bolaget den 3 maj 2018 beslutades det att bemyndiga styrelsen att, vid ett eller flera tillfällen före nästa årsstämma, med eller utan avvikelse från aktieägarnas företrädesrätt, besluta om nyemission av aktier. Emission ska kunna ske mot kontant betalning, apport eller kvittning eller i annat fall på villkor som avses i 2 kap. 5 § andra stycket 1-3 och 5 aktiebolagslagen. Antalet aktier som ska kunna ges ut med stöd av bemyndigandet ska inte vara begränsat på annat sätt än vad som följer av bolagsordningens vid var tid gällande gränser för aktiekapitalet och antalet aktier. Om styrelsen beslutar om emission utan företrädesrätt för aktieägarna så ska skälet vara att kunna bredda ägarkretsen, anskaffa eller möjliggöra anskaffning av rörelsekapital, öka likviditeten i aktien, genomföra företagsförvärv eller anskaffa eller möjliggöra anskaffning av

kapital för företagsförvärv. Vid beslut om emissioner utan företrädesrätt för aktieägarna ska teckningskursen vara marknadsmässig vid tidpunkten för emissionsbeslutet.

Teckningsoptionsprogram

Årsstämman den 4 april 2016 beslutade att ge ut 353 760 teckningsoptioner med rätt för Bolagets helägda dotterbolag att vederlagsfritt teckna samtliga teckningsoptioner. Dotterbolaget ska överlåta teckningsoptioner till ledande befattningshavare och nyckelpersoner enligt den närmare fördelning som styrelsen beslutade inom ramen för stämmans beslut. Vidareöverlåtelse ska ske på marknadsmässiga villkor enligt Black & Scholes-modellen varvid aktiekursen, aktiekursens volatilitet, optionsprogrammets löptid, priset vid utnyttjande av teckningsoptionerna samt den riskfria räntan ska beaktas vid bestämmande av priset på teckningsoptionerna. Teckningsoptionerna kan utnyttjas för teckning av aktier i Bolaget under perioden från och med den 7 maj 2019 till den 21 maj 2019. Efter Bolagets emissioner under 2017 och 2018, är teckningskursen för teckning av aktier med stöd av teckningsoptioner 5,98 SEK per aktie, och varje teckningsoption berättigar till teckning av 1,85 aktier. Om samtliga teckningsoptioner utnyttjas blir utspädningseffekten cirka 1,3 procent av aktiekapitalet mot utestående aktier per datumet för Bolagsbeskrivningen.]

Teckningsoptioner 2018/2019

Varje en (1) innehavd teckningsoption av serie 2018/2019 (benämns även "TO 2" bland annat i Euroclear och som har ISIN-kod SE0011616408) berättigar till teckning av en ny aktie i Bolaget till en teckningskurs motsvarande 70 procent av ett volymvägt genomsnitt av handelskursen för Bolagets aktier på den handelsplats där Bolagets aktier handlas under perioden från och med den 15 augusti 2019 till och med den 28 augusti 2019. Teckningskursen kan dock inte understiga 2,00 SEK per aktie eller överstiga 2,50 SEK per aktie. Den sålunda framräknande teckningskursen ska avrundas till närmaste hela ören.

Teckning av aktier i Bolaget med stöd av teckningsoptioner av serie 2018/2019 kan äga rum från och med den 1 september 2019 till och med den 30 september 2019. Vid fullt utnyttjande av samtliga teckningsoptioner av serie 2018/2019 kommer Bolagets aktiekapital att öka med ytterligare högst 687 913,00 SEK genom utgivande av högst 6 879 130 aktier, innebärande en utspädningseffekt om cirka 13,3 procent av aktiekapitalet mot utestående aktier per datumet för Bolagsbeskrivningen.

Villkoren för teckningsoptionerna av serie 2018/2019 återfinns i sin helhet i avsnittet "*Villkor för CombiGene AB (publ) teckningsoptioner av serie TO 2*".

Utdelning och utdelningspolicy

Beslut om vinstutdelning fattas av bolagsstämman. Utdelning utbetalas normalt som ett kontant belopp per aktie men kan även avse annat än pengar. Utbetalning av kontant utdelning sker genom Euroclear. Bolaget innehåller inte källskatt på utdelningen utan detta görs av Euroclear för fysiska personer skatterättsligt hemmahörande i Sverige som är direktregistrerade ägare samt av förvaltaren för fysiska personer skatterättsligt hemmahörande i Sverige som är förvaltarregistrerade ägare. Källskatten uppgår till 30 procent. För juridiska personer innehålls ingen källskatt. Avstämningsdagen för rätten att erhålla utdelning får inte infalla senare än dagen före nästa årsstämma. Om aktieägare inte kan nå kvarstår aktieägarens fordran på utdelningsbeloppet mot Bolaget och begränsas endast genom regler om preskription. Vid preskription tillfaller utdelningsbeloppet Bolaget. För aktieägare bosatta utanför Sverige sker utdelning på samma sätt som för aktieägare bosatta i Sverige. För aktieägare som inte är skatterättsligt hemmahörande i Sverige utgår dock normalt svensk kupongskatt.

CombiGene har hittills inte lämnat någon utdelning och har ingen utdelningspolicy. Bolaget befinner sig i en utvecklingsfas och eventuella överskott är planerade att investeras i Bolagets utveckling.

Aktieägaravtal

Såvitt styrelsen för CombiGene känner till finns inte några aktieägaravtal eller andra överenskommelser mellan aktieägare som syftar till gemensamt inflytande över Bolaget. Såvitt styrelsen känner till finns inte heller några överenskommelser eller motsvarande som kan leda till att kontrollen över Bolaget förändras.

STYRELSE, LEDANDE BEFATTNINGSHAVARE OCH REVISORER

Organisation och medarbetare

Bolagets styrelse utgörs vid datumet för Bolagsbeskrivningen av ordförande Arne Ferstad och ledamöterna Morten Albrechtsen, Susana Ayesa Alvarez, Peter Nilsson och Lars Thunberg.

Namn	Befattning	Medlem sedan	Oberoende i förhållande till:	
			Bolaget och bolagsledningen	Huvudägaren
Arne Ferstad	Styrelseordförande	2014	Nej	Ja
Morten Albrechtsen	Styrelseledamot	2014	Ja	Ja
Susana Ayesa Alvarez	Styrelseledamot	2017	Ja	Ja
Peter Nilsson	Styrelseledamot	2014	Ja	Ja
Lars Thunberg	Styrelseledamot	2006	Ja	Ja

CombiGenes ledande befattningshavare utgörs vid datumet för Bolagsbeskrivningen av Bolagets VD Jan Nilsson och Bolagets Chief Research and Development Officer Karin Agerman.

Enligt bolagsordningen ska CombiGenes styrelse bestå av lägst tre och högst sex ledamöter och högst en styrelsesuppleant. Bolagets styrelse består för närvarande av fem ledamöter, inklusive ordförande. Uppdraget för samtliga ledamöter löper till slutet av kommande årsstämma.

Nedan förtecknas styrelseledamöterna med uppgift om födelseår, år för inval i styrelsen, erfarenhet, pågående och tidigare uppdrag sedan fem år, innehav i andra bolag i vilka personerna är verksamma samt aktieinnehav i Bolaget per den 30 juni 2018. Med aktieinnehav i Bolaget omfattas eget och/eller närståendes innehav.

Styrelsen

Arne Ferstad (född 1950)

Styrelseordförande, invald 2014.

Erfarenhet: Arne Ferstad har bred erfarenhet inom bioteknik- och läkemedelsbranschen, inklusive affärsutveckling och Marknadsföring på internationell nivå. Han är verkställande direktör och Director för Ankor Consultants Ltd. Han har tidigare varit ansvarig för Baxter Healthcares affärer i Norden och Beneluxländerna, President för EMEA Baxter Renal Division, chef för Baxter bioscience-affärer i Asien samt haft flera ledande positioner inom Baxter R&D. Arne har även varit General Manager och Vice President på Pharmacia Corporation.

Pågående uppdrag: VD och styrelseordförande i Ankor Consultants Ltd. Styrelseledamot i Peptonic medical AB (publ) och Clinical Laserthermia Systems AB (publ).

Tidigare uppdrag: Styrelseledamot i Cline Scientific AB och Neurovive Pharmaceutical AB (publ). Styrelseordförande i AroCell AB, Medfield Diagnostics AB (publ) och Aggancio Research AB.

Ägare och verksam i följande bolag: Ankor Consultants Ltd.

Innehav i Bolaget: 1 000 906 aktier och 140 454 teckningsoptioner TO 2.

Morten Albrechtsen (född 1964)

Styrelseledamot, invald 2014.

Erfarenhet: Morten Albrechtsen har lång erfarenhet av CNS-läkemedelsutveckling inklusive läkemedel mot Alzheimers sjukdom, Parkinsons sjukdom och depression (för bolaget Enkam), smärtkontroll (Boehringer Ingelheim), smärtkontroll (Nycomed), sömnlöshet (Zleepax) och stroke (Boehringer Ingelheim, Enkam). Mortens erfarenheter spänner från Preklinisk och klinisk utveckling till Regulatory Affairs och kommersialisering, och den omfattar både biologiska produkter och småmolekyler.

Pågående uppdrag: VD i FluoGuide IVS, Vacclimmune IVS, Vacclimmune Europe IVS och Wexotec ApS. Styrelseordförande i RetiPharma IVS. Styrelseledamot i webequ IVS.

Tidigare uppdrag: VD i Nocitech ApS, Enkam Pharmaceuticals A/S, Nanovi A/S och NR Holding JUN-2010 ApS. Styrelseordförande i SUMA Care ApS och Pulmotrace ApS. VD och styrelseledamot i Innoc ApS, Panion Animal Health AB och Komplementar Appium Partners IVS. Styrelseledamot i Appium Partners P/S.

Ägare och verksam i följande bolag: Wexotec ApS, webequ IVS, RetiPharma IVS, FluoGuide IVS, Vacclimmune IVS, och Nanovi A/S.

Innehav i Bolaget: 36 520 aktier.

Susana Ayesa Alvarez (född 1970)

Styrelseledamot, invald 2017.

Erfarenhet: Susana Ayesa Alvarez är Fil. Dr. organisk kemi vid Stockholms universitet, med lång och bred erfarenhet från läkemedelsbranschen. Susana har arbetat på stora läkemedelsbolag som Pharmacia & Upjohn, Johnson & Johnson och på större Biotechbolag som Medivir AB. Hon har en gedigen erfarenhet av preklinisk läkemedelsforskning och läkemedelsutveckling men har också som styrelseledamot erfarenhet av klinisk utveckling och kommersialisering. Hon har varit styrelseledamot i Medivir AB (2013-2016) där hon har deltagit i FoU-utskottsarbete sedan 2014 och i ACES-SFFS (2014-2017), en ideell förening av spanska forskare i Sverige. För närvarande är Susana verksam som Site Integration Leader i Johnson & Johnson Vision. Susana har publicerat flera vetenskapliga artiklar och är meduppskaffare till ett stort antal patentansökningar, varav merparten är beviljade.

Inga pågående uppdrag.

Tidigare uppdrag: Styrelseledamot i Medivir Aktiebolag.

Har inte varit ägare och verksam i något bolag under de senaste fem åren.

Innehav i Bolaget: 4 500 aktier och 600 teckningsoptioner TO 2.

Peter Nilsson (född 1970)

Styrelseledamot, invald 2014.

Erfarenhet: Peter Nilsson är utbildad civilekonom och auktoriserad revisor som tidigare varit delägare samt affärsområdeschef på Mazars SET Revisionsbyrå AB. För närvarande är Peter verksam som CFO i Rotorbulk koncernen, vilken även är känd som Finja.

Pågående uppdrag: Styrelseledamot i PN Finanskonsult AB och VA Automotive i Hässleholm AB. Styrelseordförande i Åhus Åkeri AB.

Inga tidigare uppdrag under de senaste fem åren.

Ägare och verksam i följande bolag: PN Finanskonsult AB.

Innehav i Bolaget: 679 967 aktier och 90 662 teckningsoptioner TO 2.

Lars Thunberg (född 1966)

Styrelseledamot, invald 2006.

Erfarenhet: Lars Thunberg är en av grundarna av CombiGene och var även dess styrelseordförande under perioden augusti 2013 till oktober 2014. Han är utbildad civilekonom vid Stockholms Universitet och Lunds Universitet, samt styrelseordförande för ett antal bolag, däribland VA Automotive i Hässleholm.

Pågående uppdrag: Styrelseledamot i VA Components i Hässleholm AB, VA Tooling AB, VA Engineering i Hässleholm AB, Hardmesch AB, VA Personal AB och M & L Industriförvaltning AB. VD och styrelseledamot i VA Automotive i Hässleholm AB. Styrelseordförande i Camito Sweden AB och Panion Animal Health AB.

Tidigare uppdrag: Styrelseledamot i Högskolan Kristianstad Holding AB, Högskolan Kristianstad Uppdrag AB och Estrids Fastighet Hässleholm AB. Styrelseordförande i aXimed AB (publ), aXichem AB (publ), VA Automation i Hässleholm AB, SwePart verktyg i Tyringe AB, VA International AB, Ningbo modern tool och MV HK LTD.

Ägare och verksam i följande bolag: VA Automotive i Hässleholm AB.

Innehav i Bolaget: 3 772 351 aktier samt 199 980 teckningsoptioner TO 2 som innehas via kapitalförsäkring.

Ledande befattningshavare

CombiGenes ledande befattningshavare utgörs av Bolagets VD Jan Nilsson och Bolagets Chief Research and Development Officer Karin Agerman. Nedan förtecknas de ledande befattningshavarna med uppgift om födelseår, när de tillträdde sina befattningar, erfarenhet, pågående och tidigare uppdrag sedan fem år, innehav i andra bolag i vilka personerna är verksamma samt aktieinnehav i Bolaget. Med aktieinnehav i Bolaget omfattas eget och/eller närståendes innehav.

Jan Nilsson (född 1949)

VD sedan 2016.

Erfarenhet: Jan Nilsson utsågs till verkställande direktör i CombiGene den 1 oktober 2016. Jan har lång och bred erfarenhet från såväl stora läkemedelsföretag som från bioteknikföretag. Han har även varit verksam inom flera olika områden inom läkemedelsindustrin såsom läkemedelsutveckling, försäljning och marknadsföring av etablerade internationella varumärken. Jan har även lång erfarenhet av ledarskap och har tjänstgjort som verkställande direktör i både offentliga och privata företag.

Pågående uppdrag: Styrelseledamot i CanImGuide Therapeutics AB och Urbicum Ledningskonsult AB.

Tidigare uppdrag: VD i NeuroVive Pharmaceutical AB.

Ägare och verksam i följande bolag: Urbicum Ledningskonsult AB.

Innehav i Bolaget: 144 480 aktier och 120 000 teckningsoptioner TO1 och 20 896 teckningsoptioner TO2.

Karin Agerman (född 1973)

Chief Research and Development Officer sedan 2018.

Erfarenhet: Karin Agerman har mer än femton års erfarenhet från den internationella läkemedelsindustrin samt start-up arenan i Sverige. Hon har bland annat arbetat på AstraZeneca, Merck och Uppsala BIO, och har verkat i en rad ledande befattningar. Områdena hon verkat inom omfattar preklinisk utveckling, marknadsföring och finansiering. Hennes kontaktnät är brett inom såväl industri och akademi som inom den politiska sfären.

Inga pågående uppdrag.

Inga tidigare uppdrag under de senaste fem åren.

Har inte varit ägare och verksam i något bolag under de senaste fem åren.

Innehav i Bolaget: Innehar inga aktier eller teckningsoptioner.

Revisor

Bolagets revisorer sedan 2014 är Fatima Smiding (född 1978) och Thomas Axelsson (född 1961), med Joakim Paulson som revisorssuppleant sedan 2016. Samtliga är verksamma vid Exset Revision Hässleholm AB, Frykholmogatan 1, 281 31 Hässleholm. Fatima Smiding och Thomas Axelsson är auktoriserade revisorer och medlemmar i FAR, branschorganisationen för revisorer i Sverige.

Bolagets revisor informeras löpande om Bolagets verksamhet bland annat genom regelbundna möten med bolagsledningen, utskickat styrelsematerial samt protokoll. Revisorn lämnar löpande synpunkter och rekommendationer till Bolagets styrelse och ledning. Årsredovisningarna för räkenskapsåren 2016 och 2017 som införlivats genom hänvisning är reviderade.

Ersättningar till styrelsen och ledande befattningshavare

Efter beslut vid årsstämman i Bolaget den 3 maj 2018 ska styrelsearvode för tiden mellan årsstämman 2018 fram till årsstämman 2019 utgå med 88 TSEK kronor till ordinarie styrelseledamöter och med 132 TSEK kronor till styrelsens ordförande. Inga pensionspremier eller liknande förmåner ska utgå till styrelsens ledamöter för tiden fram till nästa årsstämma. Ingen av styrelseledamöterna har rätt till förmåner efter det att uppdraget avslutats. Vid årsstämman 2017 och 2016 beslutades om att styrelsearvode om 44,3 TSEK till ordinarie ledamöter och 88,6 TSEK till styrelsens ordförande. Specifikation översättningar till styrelsen räkenskapsåret 2017

Ledamot	Styrelsearvode	Övrig ersättning	Förmåner	Pension	Totalt
Arne Ferstad	88 600	410 156*	0	0	498 756
Morten Albrechtsen	44 300	13 524	0	0	57 824
Per Eriksson	11 000	0	0	0	11 000
Susana Ayesa Alvarez	33 000	0	0	0	33 000
Peter Nilsson	44 300	13 800	0	0	58 100
Lars Thunberg	44 300	12 833	0	0	57 133

* avser i huvudsak konsulterättning.

Under räkenskapsåret 2017 erhöll styrelseordförande Arne Ferstad 498 756 SEK i ersättning från Bolaget, styrelseledamoten Morten Albrechtsen erhöll 57 824 SEK i ersättning från Bolaget, styrelseledamoten Per Eriksson erhöll 11 000 SEK i ersättning från Bolaget, styrelseledamoten Susana Ayesa Alvarez erhöll 33 000 SEK i ersättning från Bolaget, styrelseledamoten Peter Nilsson erhöll 58 100 SEK i ersättning från Bolaget och styrelseledamoten Lars Thunberg erhöll 57 133 SEK i ersättning från Bolaget. Inga pensionspremier eller liknande förmåner har erlagts till styrelsens ledamöter.

Bolagets VD, Jan Nilsson, var tidigare inhyrd som verkställande direktör i CombiGene genom sitt helägda bolag Urbicum Ledningskonsult AB. För detta arbete erhöll Jan Nilsson under räkenskapsåret 2017 1 850 TSEK i ersättning från Bolaget. Jan Nilsson har även rätt att varje år erhålla en bonus på upp till 20 procent av fakturerad ersättning för ett kalenderår om vissa uppsatta mål uppnås. Under 2018 erhöll Jan Nilsson en bonus på 348 TSEK. Avtalet löpte fram till 15 december 2018 då Jan Nilsson anställdes av Bolaget. Enligt anställningsavtalet erhåller VD månadslön om 135 500 SEK och ömsesidig uppsägningstid är 6 månader.

Bolagets tidigare Chief Research and Development Officer Casper René Götzsche erhöj under räkenskapsåret 2017, 554 352 SEK i ersättning från Bolaget. Casper René Götzsches anställning hos Bolaget avslutades i november 2017.

Övrig information om styrelse och ledande befattningshavare

Samtliga Bolagets styrelseledamöter och ledande befattningshavare kan nås via Bolagets adress, CombiGene AB (publ), Medicon Village, 223 81 Lund, Sverige.

Arne Ferstad var verkställande direktör i det personliga konsultföretaget Ankor Consultants BVBA (Belgien) som likviderades i september 2014 på grund av att konsultföretagets verksamhet flyttades till London, Storbritannien.

Morten Albrechtsen var verkställande direktör och styrelseledamot i Komplementar Appium Partners IVS som likviderades den 17 maj 2017, styrelseledamot i Appium Partners P/S som likviderades den 17 maj 2017 samt verkställande direktör i NR Holding JUN-2010 ApS som likviderades 12 juni 2018.

Lars Thunberg är styrelseledamot i VA Components i Hässleholm AB, VA Tooling AB, VA Engineering i Hässleholm AB och VA Automotive i Hässleholm AB, vars konkurser inleddes 9 maj 2018, samt ordförande i Camito Sweden AB vars konkurs inleddes 1 november 2017.

Peter Nilsson är styrelseledamot i VA Automotive i Hässleholm AB, vars konkurs inleddes den 9 maj 2018.

Lars Thunberg är i en pågående tvist med Skatteverket avseende olika uppfattningar om värde på aktier infört i kapitalförsäkring 2014. Skatteverket menar att införsäljningsvärdet för aktierna ska vara högre än det värde Lars Thunberg redovisat och argumenterar för. Processen ligger för avgörande i kammarrätten sedan augusti 2018.

Härutöver har ingen av Bolagets styrelseledamöter eller ledande befattningshavare under de senaste fem åren (i) dömts i bedrägerirelaterade mål, (ii) försatts i konkurs eller varit styrelseledamöter eller ledande befattningshavare i bolag som försatts i konkurs eller tvångslikvidation eller är under konkursförvaltning, (iii) varit föremål för anklagelser eller sanktioner från myndigheter eller offentlighetsrättsligt reglerade yrkessammanslutningar eller (iv) ålagts näringsförbud. Inga familjeband föreligger mellan Bolagets styrelseledamöter och ledande befattningshavare. Inte heller föreligger några intressekonflikter eller potentiella sådana, varvid styrelseledamöters och ledande befattningshavares privata intressen skulle stå i strid med Bolagets intressen.

Det föreligger inga begränsningar för personer i styrelsen eller ledande befattningshavare att avyttra sina aktier i Bolaget.

Pensioner

Bolaget eller dess dotterbolag har inga avsatta eller upplupna belopp för pensioner eller liknande förmåner efter avträdande av tjänst.

LEGALA FRÅGOR OCH KOMPLETTERANDE INFORMATION

ALLMÄN BOLAGS- OCH KONCERNINFORMATION

Bolagets firma och handelsbeteckning är CombiGene AB och Bolaget har organisationsnummer 556403-3818. CombiGene är ett publikt aktiebolag bildat den 31 juli 1990 i Sverige och registrerat av Bolagsverket den 3 oktober 1990. Bolaget bedriver sin verksamhet i enlighet med aktiebolagslagen. Styrelsen har sitt säte i Lund och Bolagets registrerade adress är Medicon Village, 223 81 Lund, Sverige. Bolaget nås på telefonnummer 046-275 60 10.

Den legala organisationen består av Bolaget samt de helägda dotterbolagen CombiGene Personal AB, organisationsnummer 559052-2735, vars ändamål är att administrera ett teckningsoptionsprogram, samt CombiGene UK Ltd, organisationsnummer 11215912, vars ändamål är att ge Bolaget en legal närvaro i Storbritannien.

Föremålet för Bolagets verksamhet anges i 3 § i Bolagsordningen och är att utveckla och kommersialisera genterapi för behandling av i första hand neurologiska och psykiatriska sjukdomar, och därmed förenlig verksamhet.

Bolagsordningen innehåller inga bestämmelser om tillsättande och entledigande av styrelseledamöter eller om ändring av bolagsordningen.

Aktierna i CombiGene avses att noteras på Nasdaq First North och således är Svensk kod för bolagsstyrning ("Koden") inte obligatorisk för CombiGene. Styrelsen kommer dock att noggrant följa den praxis som utvecklats avseende Koden och avser att de delar som kan bedömas ha relevans för CombiGene och dess aktieägare.

Väsentliga avtal

Utlicensieringsavtal till Panion Animal Health AB

Bolaget ingick den 1 december 2016 ett avtal med Panion Animal Health AB om att utlicensiera sin teknologi för behandling av epilepsi till Panion Animal Health AB för användning inom veterinärvården, avseende hund och katt. Licensavtalet ger Panion Animal Health AB en exklusiv rätt under de första tio åren, därefter en icke-exklusiv de nästföljande tio åren, att utveckla veterinärmedicinska behandlingsmetoder baserade på CombiGenes läkemedelskandidat. Licensen omfattar verksamhet inom EES, Schweiz och USA. Avtalet omfattar en engångsbetalning om 3 MSEK som har erlagts av Panion Animal Health AB genom två delbetalningar. Därutöver erhåller CombiGene royalty på framtida försäljning.

Avtal med CGT Catapult

Bolaget ingick den 11 januari 2018 ett samarbetsavtal med CGT Catapult avseende utvecklingen av tillverkningsprocesser för CombiGenes läkemedelskandidat CG01. Samarbetet med CGT Catapult syftar till att utveckla en komplett och slutgiltig tillverkningsmetod som kommer göra det möjligt för CombiGene att gå vidare till kommersiell GMP-tillverkning och därefter kliniska försök. Bolaget ingick den 27 juli 2018 ett fördjupat samarbetsavtal med CGT Catapult avseende fortsatt processutveckling och produktion av Bolagets

läkemedelskandidat för att möjliggöra genomförandet av biodistributions- och toxstudier. Därefter kan kliniska försök (fas 1, First-In-Human) initieras. Avtalet löper tillsvidare utan någon avtalad uppsägningstid.

Transaktioner med närstående

CombiGene har inte beviljat några lån, garantier eller borgensförbindelser till eller till förmån för någon av Bolagets styrelseledamöter eller ledande befattningshavare. Förutom de nedan angivna undantagen har ingen av Bolagets styrelseledamöter eller ledande befattningshavare deltagit direkt eller indirekt i några affärstransaktioner med Bolaget under den period som omfattas av den historiska finansiella informationen i Bolagsbeskrivningen och fram till datumet för Bolagsbeskrivningen.

Tidigare konsultavtal med Jan Nilssons bolag

Bolaget ingick den 17 februari 2018 ett konsultavtal på marknadsmässiga villkor med Jan Nilsson, genom dennes helägda bolag Urbicum Ledningskonsult AB. Genom avtalet åtar sig Jan Nilsson att verka som VD i Bolaget. För detta arbete utgår ersättning med 149 TSEK (exklusive mervärdesskatt) per månad. Därutöver ger avtalet rätt till ersättning för utlägg. Avtalet ger Urbicum Ledningskonsult AB rätt att varje år erhålla en bonus på upp till 20 procent av fakturerad ersättning för ett kalenderår om vissa uppsatta mål uppnås. Under 2018 erhöll Urbicum Ledningskonsult AB en bonus på 348 TSEK. Avtalet avslutades 15 december 2018.

Konsultavtal med Arne Ferstads bolag

Bolaget har i augusti 2016 ingått ett konsultavtal på marknadsmässiga villkor med styrelseordföranden Arne Ferstads bolag Ankor Consultants LTD avseende konsulttjänster främst inom områdena kommersiell strategi och utveckling, affärsutveckling och finansiering. För detta arbete utgår ersättning med EUR 1 000 per dag eller EUR 150 per timme, exklusive mervärdesskatt. Ersättningen ska omförhandlas var tolfte månad. Därutöver ger avtalet rätt till ersättning för utlägg. Avtalet löper tillsvidare med en månads uppsägningstid.

Tvister

CombiGene är inte och har inte under de senaste tolv månaderna varit part i några rättsliga förfaranden eller skiljeförfarande (inklusive icke avgjorda ärenden) som nyligen har haft eller skulle kunna få betydande effekter på Bolagets finansiella ställning eller lönsamhet. CombiGenes styrelse känner inte heller till några omständigheter som skulle kunna leda till att något sådant rättsligt förfarande eller skiljeförfarande skulle kunna uppkomma.

Övrigt

Vid registreringen av den företrädesemission av units som ägde rum under augusti-september 2018 konstaterades att styrelsens bemyndigande inte omfattade emission av teckningsoptioner. Styrelsen beslutade därför att kalla till en extra bolagsstämma den 18 oktober 2018. Bolagsstämman beslutade att godkänna styrelsens beslut att emittera teckningsoptioner.

Patent, varumärken och andra immateriella rättigheter

CombiGene är i viss mån beroende av att erhålla skydd för sina immateriella tillgångar. Bolagets immateriella rättigheter skyddas främst genom patent och patentansökningar. Ingivna patentansökningar ger ett skydd som motsvarar patent förutsatt att patent så småningom beviljas. Patentportföljens innehåll tydliggörs nedan.

Utvecklingsarbetet på Bolaget kan generera nya patentmöjligheter för Bolaget. Dessa möjligheter utvärderas av Bolaget samt av patentombud som Bolaget konsulterar.

Patentportföljen innehåller för närvarande två familjer.

Den första familjen avser i huvudsak användning av en eller flera expressionsvektorer innefattande nukleinsyrasekvenser som kodar för en kombination av NPY och/eller en eller flera av dess receptorer (Y1, Y2, Y4, Y5, Y6) och/eller galanin och/eller en eller flera av dess receptorer (SST1, SST2, SST3, SST4, SST5), eller en eller flera av dess receptorer (GALR1, GALR2, GALR3) och/eller somatostatin och/eller derivat eller funktionella fragment därav, vid framställning av ett läkemedel för behandling av nervsystemet i nervsystemet. Patent finns på US, SE, PL, NL, IT, GB, FR, ES, DE, CH och BE-marknaderna med ett beräknat skydd fram till 4 juli 2027 (30 januari 2029 på US-marknaden).

Den andra familjen (PCT-ansökan nr WO2017137585 med prioritet från den 12 februari 2016) avser i huvudsak en rekombinant adenoassocierad viral (rAAV) vektor innefattande neuropeptid Y (NPY) kodande sekvens och neuropeptid Y2 receptor (NPY2R) kodande sekvens.

Utfästelse om lock-up

Bolagets största aktieägare tillika styrelseledamot Lars Thunberg har ingått avtal om att inte avyttra några aktier i Bolaget (s.k. lock up-åtagande) för en period om tolv månader, med startdag den 24 augusti 2018. Lock up-åtagandet är ingånget i förhållande till Bolaget och Stockholm Corporate Finance. Den som lämnat lock up-åtaganden har möjlighet att avyttra aktier i vissa särskilda situationer, såsom om en tredje part lägger ett offentligt bud på mer än 90 procent av aktierna i CombiGene. Därutöver har Stockholm Corporate Finance möjlighet att diskretionärt medge undantag från lock up-åtagandet.

Försäkringar

CombiGene innehar sedvanliga företagsförsäkringar för ett bolag i Bolagets bransch. Med hänsyn tagen till verksamhetens art och omfattning bedömer CombiGenes styrelse att Bolagets försäkringsskydd är tillfredsställande.

Certified Adviser

CombiGene har utsett FNCA Sweden AB till Certified Adviser. FNCA Sweden AB äger inga aktier i CombiGene.

Tillstånd och föreskrifter

CombiGenes styrelse bedömer att Bolaget uppfyller gällande regler och bestämmelser samt innehar erforderliga tillstånd med avseende på dess verksamhet.

Information från tredje man

Bolagsbeskrivningen innehåller viss information från tredje man. Information från tredje man har i Bolagsbeskrivningen återgivits korrekt och såvitt CombiGene känner till och kan förvissa sig om genom jämförelse med annan information som offentliggjorts av berörd tredje man, har inga uppgifter utelämnats på ett sätt som skulle göra den återgivna informationen felaktig eller missvisande.

Tillhandahållande av handlingar

Kopior av följande dokument finns under hela Bolagsbeskrivningens giltighetstid tillgängliga på Bolagets webbplats, www.combigene.com och kan under samma period granskas på CombiGenes kontor, Medicon Village, 223 81 Lund, Sverige, på ordinarie kontorstid under vardagar:

- Stiftelseurkund och bolagsordning för CombiGene,
- Årsredovisningar jämte revisionsberättelse för 2016 och 2017 för CombiGene och dess dotterbolag, och
- Delårsrapporter för januari–september 2018 och januari–september 2017

Införlivade dokument avseende fullständig historisk finansiell information

Följande handlingar, vilka tidigare har publicerats, har införlivats genom hänvisning och utgör en del av Bolagsbeskrivningen.

- CombiGenes reviderade årsredovisning för räkenskapsåret 2016.
- CombiGenes reviderade årsredovisning för räkenskapsåret 2017.
- CombiGenes icke reviderade, icke översiktligt granskade, delårsrapport för januari–september 2017.
- CombiGenes icke reviderade, icke översiktligt granskade, delårsrapport för januari–september 2018.

BOLAGSORDNING

BOLAGSORDNING
för
CombiGene AB
(org. nr 556403-3818)

- 1 § Firma**
Bolagets firma är CombiGene AB. Bolaget är publikt (publ).
- 2 § Styrelsens säte**
Styrelsen ska ha sitt säte i Lund, Skåne län.
- 3 § Verksamhet**
Föremålet för bolagets verksamhet är att utveckla och kommersialisera genterapi för behandling av i första hand neurologiska och psykiatriska sjukdomar, och därmed förenlig verksamhet.
- 4 § Aktiekapital**
Aktiekapitalet utgör lägst 1 500 000 kronor och högst 6 000 000 kronor.
- 5 § Aktieantal**
Antalet aktier i bolaget ska vara lägst 15 000 000 och högst 60 000 000.
- 6 § Styrelse**
Styrelsen består av 3-6 ledamöter och högst 1 suppleant. Den väljes årligen på årsstämman för tiden intill dess nästa årsstämma hållits.
- 7 § Revisorer**
Bolaget ska ha en eller två revisorer med högst två suppleanter. Till revisor eller revisorssuppleant utses auktoriserad revisor eller registrerat revisionsbolag.
- 8 § Kallelse**
Kallelse till bolagsstämma ska ske genom annonsering i Post- och Inrikes Tidningar och genom att kallelsen hålls tillgänglig på bolagets webbplats. Samtidigt som kallelse sker ska bolaget genom annonsering i Dagens Industri upplysa om att kallelse har skett.

För att delta i stämma ska aktieägare dels vara upptagen i utskrift eller annan framställning av hela aktieboken på sätt som föreskrivs i 7 kap 28 § tredje stycket aktiebolagslagen (2005:551), dels ha anmält sig till bolaget senast den dag som anges i kallelsen till stämman. Denna dag får

inte vara söndag, annan allmän helgdag, lördag, midsommarafton, julafton eller nyårsafton och inte heller infalla tidigare än femte vardagen före stämman. I anmälan ska, i förekommande fall, antal biträden (högst två) anges.

9 § Bolagsstämma

Årsstämma hålles årligen inom 6 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 protokolljusterare.
5. Prövning av om stämman blivit behörigen sammankallad.
6. Framläggande av årsredovisning och eventuell revisionsberättelse samt i förekommande fall koncernredovisning och eventuell 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 revisorsarvoden.
9. Fastställande av antal stämموvalda styrelseledamöter och eventuella stämموvalda styrelsesuppleanter samt antal revisorer och eventuella revisorssuppleanter.
10. Val av styrelseledamöter och eventuella styrelsesuppleanter samt revisorer och eventuella revisorssuppleanter.
11. Annat ärende, som ankommer på stämman enligt aktiebolagslagen (2005:551) eller bolagsordningen.

10 § Räkenskapsår

Räkenskapsår är 0101 – 1231.

11 § Avstämningsförbehåll

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

VILLKOR FÖR COMBIGENE AB (PUBL) TECKNINGSOPTIONER AV SERIE TO 2

§ 1 DEFINITIONER

I föreliggande villkor ska följande benämningar ha den innebörd som angivits nedan.

”aktie”	aktie i bolaget;
“bankdag”	dag som inte är söndag eller annan allmän helgdag i Sverige;
“banken”	den bank, det kontoförande institut eller, såvitt avser punkterna 7 och 13, den rådgivare som bolaget från tid till annan utser;
“bolaget”	CombiGene AB (publ), org. nr 556403-3818;
“Euroclear”	Euroclear Sweden AB, org. nr 556112-8074
“innehavare”	innehavare av teckningsoption;
”marknadsnotering”	upptagande till handel av aktie i bolaget på en reglerad marknad eller handelsplattform enligt lagen (2007:528) om värdepappersmarknaden;
“teckningsoption”	rätt att teckna aktie mot betalning i pengar enligt dessa villkor;
“teckning”	sådan nyteckning av aktier i bolaget som avses i 14 kap aktiebolagslagen (2005:551);
“teckningskurs”	den kurs till vilken teckning av nya aktier kan ske;

§ 2 KONTOFÖRANDE INSTITUT, REGISTRERING M M

Antalet teckningsoptioner av serie TO 2 uppgår till högst 6 879 130.

Teckningsoptionerna ska registreras av Euroclear i avstämningsregister enligt lagen (1998:1479) om kontoföring av finansiella instrument, vilket innebär att teckningsoptionsbevis inte kommer att utfärdas.

Registreringar avseende teckningsoptionerna till följd av åtgärder enligt §§ 4-7 och 11 nedan ska ombesörjas av banken. Övriga registreringsåtgärder som avser kontot kan företas av banken eller annat kontoförande institut.

§ 3 RÄTT ATT TECKNA NYA AKTIER

Varje teckningsoption berättigar till teckning av en ny aktie i bolaget till en teckningskurs motsvarande 70 % av ett volymvägt genomsnitt av handelskursen för Bolagets aktier på den handelsplats där Bolagets aktier handlas under perioden från och med den 15 augusti 2019 till och med den 28 augusti 2019. Teckningskursen kan dock inte understiga 2,00 kronor per aktie eller överstiga 2,50 kronor per aktie. Den sålunda framräknade teckningskursen ska avrundas till närmaste hela öre.

Omräkning av teckningskursen liksom av det antal nya aktier som varje teckningsoption berättigar till teckning av kan äga rum i de fall som framgår av § 7 nedan. Teckningskursen får dock aldrig understiga aktiens kvotvärde vid tidpunkten för anmälan om teckning.

Teckning kan endast ske av det hela antal aktier, vartill det sammanlagda antalet teckningsoptioner berättigar, som en och samma innehavare samtidigt önskar utnyttja. Eventuellt överskjutande andel av optionsrätt som på grund härav inte kan utnyttjas förfaller.

§ 4 ANMÄLAN OM TECKNING OCH BETALNING

Anmälan om teckning av aktier kan äga rum från och med den 1 september 2019 till och med den 30 september 2019 eller det tidigare datum som kan följa enligt § 7 nedan.

Vid sådan anmälan ska, för registreringsåtgärder, ifylld anmälningsedel enligt fastställt formulär inges till banken eller annat kontoförande institut för vidarebefordran till banken.

Anmälan om teckning är bindande och kan inte återkallas av tecknaren.

Vid anmälan om teckning ska betalning erläggas på en gång i pengar för det antal aktier, som anmälan om teckning avser.

Inges inte anmälan om teckning inom ovan angiven anmälningsfrist upphör all rätt enligt teckningsoptionerna att gälla.

§ 5 INFÖRING I AKTIEBOKEN

Efter tilldelning verkställs teckning genom att de nya aktierna upptas i bolagets aktiebok såsom interimaktier. Sedan registrering hos Bolagsverket ägt rum, blir registreringen på avstämningskonto slutgiltig. Som framgår av § 7 nedan senareläggs i vissa fall tidpunkten för sådan slutlig registrering.

§ 6 UTDELNING PÅ NY AKTIE

Aktie, som tillkommit på grund av teckning, medför rätt till vinstutdelning första gången på den avstämningsdag för utdelning, som infaller närmast efter det att teckning verkställs.

Förbehåll enligt 4 kap. 6, 8, 18 eller 27 § eller 20 kap. 31 § aktiebolagslagen som eventuellt gäller för befintliga aktier ska gälla även för aktier som tecknas med stöd av teckningsoptioner.

§ 7 OMRÄKNING AV TECKNINGSKURS M M

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

Vid teckning som verkställs efter beslutet om fondemissionen tillämpas en omräknad teckningskurs liksom en omräkning av det antal aktier som varje teckningsoption berättigar till teckning av. Omräkningarna utförs av banken enligt följande formler:

$$\begin{array}{l} \text{omräknad} \\ \text{teckningskurs} \end{array} = \frac{\text{föregående teckningskurs x} \\ \text{antalet aktier före fondemissionen}}{\text{antalet aktier efter fondemissionen}}$$

$$\begin{array}{l} \text{omräknat antal aktier} \\ \text{som varje teckningsoption} \\ \text{berättigar till teckning av} \end{array} = \frac{\text{föregående antal aktier som varje tecknings-} \\ \text{option berättigar till teckning av x antalet} \\ \text{aktier efter fondemissionen}}{\text{antalet aktier före fondemissionen}}$$

Enligt ovan omräknad teckningskurs och omräknat antal aktier fastställs av banken snarast möjligt efter bolagsstämmans beslut om fondemission men tillämpas först efter avstämningsdagen för emissionen. Vid omräkning ska bortses från aktier som innehas av bolaget.

B. Genomför bolaget en sammanläggning eller uppdelning av aktierna ska punkt A ovan äga motsvarande tillämpning, varvid som avstämningsdag ska anses den dag då sammanläggning respektive uppdelning, på bolagets begäran, sker hos Euroclear.

C. Genomför bolaget en nyemission av aktier - med företrädesrätt för aktieägarna - ska följande gälla beträffande rätten till deltagande i emissionen för aktie, som tillkommit på grund av teckning med utnyttjande av teckningsoption:

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

Vid teckning som verkställts på sådan tid att rätt till deltagande i nyemissionen inte uppkommer tillämpas en omräknad teckningskurs liksom ett omräknat antal aktier som varje teckningsoption berättigar till teckning av. Omräkningarna utförs av banken enligt följande formler:

$$\begin{array}{l} \text{omräknad} \\ \text{teckningskurs} \end{array} = \begin{array}{l} \text{föregående teckningskurs x aktiens} \\ \text{genomsnittliga marknadskurs under den i} \\ \text{emissionsbeslutet fastställda teckningstiden} \\ \text{(aktiens genomsnittskurs)} \\ \text{aktiens genomsnittskurs ökad med det på} \\ \text{grundval därav framräknade teoretiska} \\ \text{värdet på teckningsrätten} \end{array}$$

$$\begin{array}{l} \text{omräknat antal aktier} \\ \text{som varje teckningsoption} \\ \text{berättigar till teckning av} \end{array} = \begin{array}{l} \text{föregående antal aktier som varje} \\ \text{teckningsoption berättigar till teckning} \\ \text{av x (aktiens genomsnittskurs ökad} \\ \text{med det på grundval därav framräknade} \\ \text{teoretiska värdet på teckningsrätten)} \\ \text{aktiens genomsnittskurs} \end{array}$$

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

Det teoretiska värdet på teckningsrätten framräknas enligt följande formel:

$$\text{teckningsrättens värde} = \frac{\text{det antal nya aktier som högst kan komma att utges enligt emissionsbeslutet} \times (\text{aktiens genomsnittskurs minus emissionskursen för den nya aktien})}{\text{antalet aktier före emissionsbeslutet}}$$

Vid omräkning enligt ovanstående formel ska bortses från aktier som innehas av bolaget. Uppstår ett negativt värde, ska det teoretiska värdet på teckningsrätten bestämmas till noll.

Om bolagets aktier inte är föremål för marknadsnotering, ska omräknad teckningskurs och omräknat antal aktier fastställas i enlighet med i denna punkt angivna principer. Omräkningen, som ska utföras av banken, ska ha som utgångspunkt att värdet av teckningsoptionerna ska lämnas oförändrat.

Enligt ovan omräknad teckningskurs och omräknat antal aktier fastställs av banken två bankdagar efter teckningstidens utgång och ska tillämpas vid teckning, som verkställs därefter.

Under tiden till dess att omräknad teckningskurs och omräknat antal aktier som varje teckningsoption berättigar till teckning av fastställts, verkställs teckning endast preliminärt. Slutlig registrering på avstämningskontot sker först sedan omräkningarna fastställts.

- D. Genomför bolaget en emission av teckningsoptioner eller konvertibler - med företrädesrätt för aktieägarna - ska beträffande rätten till deltagande i emissionen för aktie, som tillkommit på grund av teckning med utnyttjande av teckningsoption, bestämmelserna i punkt C första stycket 1 och 2 ovan, äga motsvarande tillämpning.

Vid teckning som verkställts på sådan tid att rätt till deltagande i emissionen inte uppkommer tillämpas en omräknad teckningskurs liksom en omräkning av det antal aktier som varje teckningsoption berättigar till teckning av. Omräkningarna utförs av banken enligt följande formler:

$$\text{omräknad teckningskurs} = \frac{\text{föregående teckningskurs} \times \text{aktiens genomsnittliga marknadskurs under den i emissionsbeslutet fastställda teckningstiden (aktiens genomsnittskurs)}}{\text{aktiens genomsnittskurs ökad med teckningsrättens värde}}$$

$$\text{omräknat antal aktier som varje teckningsoption berättigar till teckning av} = \frac{\text{föregående antal aktier som varje teckningsoption berättigar till teckning av} \times (\text{aktiens genomsnittskurs ökad med teckningsrättens värde})}{\text{aktiens genomsnittskurs}}$$

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

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

Om bolagets aktier eller teckningsrätter inte är föremål för marknadsnotering, ska omräknad teckningskurs liksom ett omräknat antal aktier som varje teckningsoption berättigar till teckning av fastställas i enlighet med i denna punkt angivna principer. Omräkningen, som ska utföras av banken, ska ha som utgångspunkt att värdet av teckningsoptionerna ska lämnas oförändrat.

Enligt ovan omräknad teckningskurs och omräknat antal aktier fastställs av banken två bankdagar efter teckningstidens utgång och ska tillämpas vid teckning som verkställs därefter.

Vid anmälan om teckning som sker under tiden fram till dess att omräknad teckningskurs och omräknat antal aktier fastställts ska bestämmelserna i punkt C sista stycket, äga motsvarande tillämpning.

- E. Skulle bolaget i andra fall än som avses i punkt A-D ovan lämna erbjudande till aktieägarna att, med företrädesrätt enligt principerna i 13 kap 1 § aktiebolagslagen, av bolaget förvärva värdepapper eller rättighet av något slag eller besluta att, enligt ovan nämnda principer, till aktieägarna utdela sådana värdepapper eller rättigheter utan vederlag (erbjudandet) ska vid teckning, som görs på sådan tid, att därigenom erhållen aktie inte medför rätt till deltagande i erbjudandet, tillämpas en omräknad teckningskurs liksom en omräkning av det antal aktier som varje teckningsoption berättigar till teckning av. Omräkningarna ska utföras av banken enligt följande formler:

$$\text{omräknad teckningskurs} = \frac{\text{föregående teckningskurs} \times \text{aktiens genomsnittliga handelskurs under den i erbjudandet fastställda anmälnings-} \\ \text{tidens (aktiens genomsnittskurs)} \\ \text{aktiens genomsnittskurs ökad med värdet} \\ \text{av rätten till deltagande i erbjudandet} \\ \text{(inköpsrättens värde)}}{\text{föregående antal aktier som varje teckningsoption berättigar till teckning av} \times \text{aktiens genomsnittskurs ökad med inköpsrättens värde}}$$

$$\text{omräknat antal aktier} \\ \text{som varje teckningsoption} \\ \text{berättigar till teckning av} = \frac{\text{föregående antal aktier som varje teckningsoption berättigar till teckning av} \times \text{aktiens genomsnittskurs ökad med inköpsrättens värde}}{\text{aktiens genomsnittskurs}}$$

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

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

För det fall att aktieägarna ej erhållit inköpsrätter eller eljest sådan handel med inköpsrätter som avses i föregående stycke ej ägt rum, ska omräkning av teckningskurs och av antalet aktier ske med tillämpning så långt möjligt av de principer som anges ovan i denna punkt E, varvid följande ska gälla. Om notering sker av de värdepapper eller rättigheter som erbjuds aktieägarna, ska värdet av rätten till deltagande i erbjudandet anses motsvara genomsnittet av det för varje handelsdag under 25 handelsdagar från och med första dag för notering framräknade medeltalet av den under dagen noterade högsta och lägsta betalkursen vid affärer i dessa värdepapper eller rättigheter vid marknadsplatsen eller annan aktuell marknadsnotering, i förekommande fall minskat med det vederlag som betalats för dessa i samband med erbjudandet. I avsaknad av notering av betalkurs ska i stället den för sådan dag som slutkurs noterade köpkursen ingå i beräkningen. Noteras varken betalkurs eller köpkurs under viss eller vissa dagar, ska vid beräkningen av värdet av rätten till deltagande i erbjudandet bortses från sådan dag. Den i erbjudandet fastställda anmälningstiden ska vid omräkning av teckningskurs och antal aktier enligt detta stycke anses motsvara den ovan i detta stycke nämnda perioden om 25 handelsdagar. Om sådan notering ej sker ska värdet av rätten till deltagande i erbjudandet så långt möjligt fastställas med ledning av den marknadsvärdesförändring avseende bolagets aktier som kan bedömas ha uppkommit till följd av erbjudandet.

Om bolagets aktier eller teckningsrätter inte är föremål för marknadsnotering, ska omräknad teckningskurs liksom ett omräknat antal aktier som varje teckningsoption berättigar till teckning av fastställas i enlighet med i denna punkt angivna principer av banken. Omräkningen ska ha som utgångspunkt att värdet av teckningsoptionerna ska lämnas oförändrat.

Enligt ovan omräknad teckningskurs och omräknat antal aktier fastställs av banken snarast möjligt efter erbjudandetidens utgång och ska tillämpas vid teckning, som verkställs efter det att sådant fastställande skett.

Vid anmälan av teckning som sker under tiden till dess att omräknad teckningskurs och omräknat antal aktier fastställts, ska bestämmelserna i punkt C sista stycket ovan, äga motsvarande tillämpning.

- F. Genomför bolaget en emission av teckningsoptioner eller konvertibler - med företrädesrätt för aktieägarna – får bolaget besluta att ge samtliga innehavare samma företrädesrätt som enligt beslutet tillkommer aktieägarna. Därvid ska varje innehavare, oaktat sålunda att teckning ej

verkställts, anses vara ägare till det antal aktier som innehavaren skulle ha erhållit, om teckning på grund av teckningsoption verkställts av det antal aktier, som varje teckningsoption berättigade till teckning av vid tidpunkten för beslutet om emission.

Skulle bolaget besluta att till aktieägarna lämna ett sådant erbjudande som avses i punkt E ovan, ska vad i föregående stycke sagts äga motsvarande tillämpning, dock att det antal aktier som innehavaren ska anses vara ägare till i sådant fall ska fastställas efter den teckningskurs, som gällde vid tidpunkten för beslutet om erbjudande.

Om bolaget skulle besluta att ge innehavare företrädesrätt i enlighet med bestämmelserna i denna punkt F, ska omräkning inte dessutom äga rum.

- G. Beslutas om kontant utdelning till aktieägarna ska, vid anmälan om teckning som sker på sådan tid, att därigenom erhållen aktie inte medför rätt till erhållande av sådan utdelning, tillämpas en omräknad teckningskurs och ett omräknat antal aktier som varje teckningsoption berättigar till teckning av. Omräkningarna utförs av banken enligt följande formler:

$$\text{omräknad teckningskurs} = \frac{\text{föregående teckningskurs} \times \text{aktiens genomsnittliga marknadskurs under en period om 25 handelsdagar räknat från den dag då aktien noteras utan rätt till utdelning}}{\text{aktiens genomsnittskurs ökad med den ordinära utdelning som utbetalas per aktie}}$$

$$\text{omräknat antal aktier som varje teckningsoption berättigar till teckning av} = \frac{\text{föregående antal aktier som varje teckningsoption berättigar till teckning av} \times \text{aktiens genomsnittskurs ökad med den utdelning som utbetalas per aktie}}{\text{aktiens genomsnittskurs}}$$

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

Om bolagets aktier inte är föremål för marknadsnotering och det beslutas om kontant utdelning till aktieägarna ska, vid anmälan om teckning som görs på sådan tid att därigenom erhållen aktie inte medför rätt till erhållande av sådan utdelning, tillämpas en omräknad teckningskurs liksom ett omräknat antal aktier som varje teckningsoption berättigar till teckning av. Omräkningen ska utföras av banken i enlighet med i denna punkt angivna principer. Omräkningen ska ha som utgångspunkt att värdet av teckningsoptionerna ska vara oförändrat.

Enligt ovan omräknad teckningskurs och omräknat antal aktier fastställs av banken två bankdagar efter utgången av ovan angiven period om 25 handelsdagar och ska tillämpas vid teckning som verkställs därefter.

Vid anmälan av teckning som sker under tiden till dess att omräknad teckningskurs och omräknat antal aktier fastställts, ska bestämmelserna i punkt C sista stycket ovan, äga motsvarande tillämpning.

- H. Om bolagets aktiekapital skulle minskas med återbetalning till aktieägarna, och sådan minskning är obligatorisk, tillämpas en omräknad teckningskurs liksom en omräkning av det antal aktier som varje teckningsoption berättigar till teckning av. Omräkningarna utförs av banken enligt följande formler:

$$\text{omräknad teckningskurs} = \frac{\text{föregående teckningskurs} \times \text{aktiens genomsnittliga marknadskurs under en tid av 25 handelsdagar räknat från den dag då aktierna noteras utan rätt till återbetalning (aktiens genomsnittskurs)}}{\text{aktiens genomsnittskurs ökad med det belopp som återbetalas per aktie}}$$

$$\text{omräknat antal aktier som varje teckningsoption berättigar till teckning av} = \frac{\text{föregående antal aktier som varje teckningsoption berättigar till teckning av} \times (\text{aktiens genomsnittskurs ökad med det belopp som återbetalas per aktie})}{\text{aktiens genomsnittskurs}}$$

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

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

$$\text{beräknat återbetalningsbelopp per aktie} = \frac{\text{det faktiska belopp som återbetalas per inlöst aktie minskat med aktiens genomsnittliga marknadskurs under en period om 25 handelsdagar närmast före den dag då aktien noteras utan rätt till deltagande i minskningen (aktiens genomsnittskurs)}}{\text{det antal aktier i bolaget som ligger till grund för inlösen av en aktie minskat med talet 1}}$$

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

Enligt ovan omräknad teckningskurs och omräknat antal aktier fastställs av banken två bankdagar efter utgången av den angivna perioden om 25 handelsdagar och ska tillämpas vid teckning, som verkställs därefter.

Teckning verkställs ej under tiden från minskningsbeslutet till och med den dag då den omräknade teckningskursen och det omräknade antalet aktier fastställts enligt vad ovan sagts.

Om bolagets aktiekapital skulle minskas genom inlösen av aktier med återbetalning till aktieägarna, och sådan minskning inte är obligatorisk, men där, enligt bolagets bedömning, minskningen med hänsyn till dess tekniska utformning och ekonomiska effekter, är att jämställa med minskning som är obligatorisk, ska omräkning av teckningskursen och antal aktier som varje teckningsoption berättigar till teckning av ske med tillämpning av så långt möjligt av de principer som anges ovan i denna punkt H.

Om bolagets aktier eller teckningsrätter inte är föremål för marknadsnotering, ska omräknad teckningskurs liksom ett omräknat antal aktier som varje teckningsoption berättigar till teckning av fastställas av banken i enlighet med i denna punkt angivna principer. Omräkningen ska ha som utgångspunkt att värdet av teckningsoptionerna ska lämnas oförändrat.

- I. Genomför bolaget åtgärd som avses i punkt A-E, G eller H ovan och skulle, enligt bankens bedömning, tillämpning av härför avsedd omräkningsformel, med hänsyn till åtgärdens tekniska utformning eller av annat skäl, ej kunna ske eller leda till att den ekonomiska kompensation som innehavarna erhåller i förhållande till aktieägarna inte är skälig, ska banken, förutsatt att bolagets styrelse lämnar skriftligt samtycke därtill, genomföra omräkningarna av teckningskursen och av antalet aktier som varje teckningsoption berättigar till teckning av i syfte att omräkningarna leder till ett skäligt resultat. Omräkningen ska ha som utgångspunkt att värdet av teckningsoptionerna ska lämnas oförändrat.
- J. Vid omräkningar enligt ovan ska teckningskursen avrundas till helt tiotal öre, varvid fem öre ska avrundas uppåt, samt antalet aktier avrundas till två decimaler.
- K. Beslutas att bolaget ska träda i likvidation enligt 25 kap aktiebolagslagen får, oavsett likvidationsgrunden, anmälan om teckning ej därefter ske. Rätten att göra anmälan om teckning upphör i och med likvidationsbeslutet, oavsett sålunda att detta ej må ha vunnit laga kraft.

Senast två månader innan bolagsstämman tar ställning till fråga om bolaget ska träda i frivillig likvidation enligt 25 kap 1 § aktiebolagslagen, ska de kända innehavarna genom meddelande enligt § 10 nedan underrättas om den avsedda likvidationen. I meddelandet ska intagas en erinran om att anmälan om teckning ej får ske, sedan bolagsstämman fattat beslut om likvidation.

Skulle bolaget lämna meddelande om avsedd likvidation enligt ovan, ska innehavare - oavsett vad som i § 4 sägs om tidigaste tidpunkt för anmälan om teckning - äga rätt att göra anmälan

om teckning från den dag då meddelandet lämnats, förutsatt att teckning kan verkställas senast på tionde kalenderdagen före den bolagsstämma vid vilken frågan om bolagets likvidation ska behandlas.

- L. Skulle bolagsstämman godkänna fusionsplan enligt 23 kap. 15 § aktiebolagslagen, varigenom bolaget ska uppgå i annat bolag, får anmälan om teckning ej därefter ske. Senast två månader innan bolaget tar slutlig ställning till fråga om fusion enligt ovan, ska de kända innehavarna genom meddelande enligt § 10 nedan underrättas om fusionsavsikten. I meddelandet ska en redogörelse lämnas för det huvudsakliga innehållet i den avsedda fusionsplanen samt ska innehavarna erinras om att anmälan om teckning ej får ske, sedan slutligt beslut fattats om fusion i enlighet med vad som angivits i första stycket ovan.

Skulle bolaget lämna meddelande om avsedd fusion enligt ovan, ska innehavare äga rätt att göra anmälan om teckning från den dag då meddelandet lämnats om fusionsavsikten, förutsatt att teckning kan verkställas senast på tionde kalenderdagen före den bolagsstämma vid vilken fusionsplanen, varigenom bolaget ska uppgå i annat bolag, ska godkännas.

- M. Upprättar bolagets styrelse en fusionsplan enligt 23 kap. 28 § aktiebolagslagen, varigenom bolaget ska uppgå i annat bolag, eller blir bolagets aktier föremål för tvångsinlösen enligt 22 kap. samma lag ska följande gälla.

Äger ett svenskt aktiebolag samtliga aktier i bolaget och avser bolagets styrelse att upprätta en fusionsplan enligt i föregående stycke angivet lagrum, ska bolaget, för det fall sista dag för teckning enligt § 4 ovan infaller efter det att sådan avsikt föreligger, fastställa en ny sista dag för anmälan om teckning (slutdagen). Slutdagen ska infalla inom 60 dagar från att avsikt förelåg, eller, om offentliggörande av sådan avsikt skett, från offentliggörandet.

Äger en aktieägare (majoritetsaktieägaren) ensam eller tillsammans med dotterföretag aktier representerande så stor andel av samtliga aktier i bolaget att majoritetsägaren, enligt vid var tid gällande lagstiftning, äger påkalla tvångsinlösen av återstående aktier och offentliggör majoritetsägaren sin avsikt att påkalla sådan tvångsinlösen, ska vad som i föregående stycke sägs om slutdag äga motsvarande tillämpning.

Efter det att slutdagen fastställts, ska innehavare äga rätt att göra anmälan om teckning fram till slutdagen. Bolaget ska senast fyra veckor före slutdagen genom skriftligt meddelande enligt § 10 nedan erinra de kända innehavarna om denna rätt samt att anmälan om teckning ej får påkallas efter slutdagen.

Om majoritetsägaren enligt 22 kap. 26 § 2 st aktiebolagslagen begär att en tvist om tvångsinlösen skall avgöras av skiljeman får teckningsoptionerna inte utnyttjas för teckning förrän inlösentvisten är avgjord genom dem eller ett beslut som vunnit laga kraft. Om den tid inom vilken optionsrätten

får utnyttjas löper ut innan dess, har innehavaren ändå rätt att utnyttja optionsrätten inom tre månader efter det att avgörandet vann laga kraft.

- N. Skulle bolagsstämman godkänna delningsplan enligt 24 kap 17 § aktiebolagslagen varigenom bolaget ska delas genom att samtliga bolagets tillgångar och skulder övertas av ett eller flera andra bolag, får anmälan om teckning inte därefter ske. Senast två månader innan bolaget tar slutlig ställning till fråga om delning enligt ovan, ska de kända innehavarna genom skriftligt meddelande enligt § 10 nedan underrättas om den avsedda delningen. I meddelandet ska en redogörelse lämnas för det huvudsakliga innehållet i den avsedda delningsplanen samt ska innehavarna erinras om att anmälan om teckning inte får ske, sedan slutligt beslut fattats om delning eller sedan delningsplanen undertecknats av aktieägarna.

Om bolaget lämnar meddelande om avsedd delning enligt ovan, ska innehavare äga rätt att göra anmälan om teckning från den dag då meddelandet lämnats, förutsatt att teckning kan verkställas senast på tionde kalenderdagen före den bolagsstämma vid vilken delningsplanen ska godkännas respektive den dag då aktieägarna ska underteckna delningsplanen.

- O. Oavsett vad under punkt K-N ovan sagts om att teckning inte får ske efter beslut om likvidation, godkännande av fusionsplan, utgången av ny slutdag vid fusion eller godkännande av delningsplan, ska rätten att begära teckning åter inträda för det fall att likvidationen upphör respektive fusionen eller delningen ej genomförs.
- P. För den händelse bolaget skulle försättas i konkurs, får anmälan om teckning ej därefter ske. Om emellertid konkursbeslutet hävs av högre rätt, får anmälan om teckning återigen ske.

§ 8 SÄRSKILT ÅTAGANDE AV BOLAGET

Bolaget förbinder sig att inte vidta någon i § 7 ovan angiven åtgärd som skulle medföra en omräkning av teckningskursen till belopp understigande akties kvotvärde.

§ 9 FÖRVALTARE

För teckningsoption som är förvaltarregistrerad enligt lagen om kontoföring av finansiella instrument ska vid tillämpningen av dessa villkor förvaltaren betraktas som innehavaren.

§ 10 SEKRETESS

Bolaget eller Euroclear får ej obehörigen till tredje man lämna uppgift om innehavare. Bolaget äger rätt att få följande uppgifter från Euroclear om teckningsoptionsinnehavares konto i bolagets avstämningsregister:

- (a) teckningsoptionsinnehavares namn, personnummer eller annat identifikationsnummer samt postadress, och
- (b) antal teckningsoptioner.

§ 11 MEDDELANDEN

Meddelande rörande teckningsoptionerna ska tillställas varje registrerad innehavare och annan rättighetshavare som är antecknad på konto i bolagets avstämningsregister.

§ 12 ÄNDRING AV VILLKOR

Bolaget äger besluta om ändring av dessa villkor i den mån lagstiftning, domstolsavgörande eller myndighets beslut så kräver eller om det i övrigt - enligt bolagets bedömning - av praktiska skäl är ändamålsenligt eller nödvändigt och innehavarnas rättigheter inte i något väsentligt hänseende försämras.

§ 13 BEGRÄNSNING AV BANKENS OCH EUROCLEARS ANSVAR

I fråga om de på bolaget, banken och/eller Euroclear ankommande åtgärderna gäller - beträffande Euroclear med beaktande av bestämmelserna i lagen om kontoföring av finansiella instrument - att ansvarighet inte kan göras gällande för skada, som beror av svenskt eller utländskt lagbud, svensk eller utländsk myndighets åtgärd, krigshändelse, strejk, blockad, bojkott, lockout eller annan liknande omständighet. Förbehållet i fråga om strejk, blockad, bojkott och lockout gäller även om bolaget, banken och/eller Euroclear själv vidtar eller är föremål för sådan konfliktåtgärd.

Bolaget, banken och/eller Euroclear är inte heller skyldig att i andra fall ersätta skada som uppkommer, om bolaget, banken eller Euroclear varit normalt aktsam. Bolaget, banken och Euroclear är i intet fall ansvarig för indirekt skada.

Föreligger hinder för bolaget, banken och/eller Euroclear att verkställa betalning eller att vidta annan åtgärd på grund av omständighet som anges i första stycket, får åtgärden uppskjutas till dess hindret har upphört.

§ 14 TILLÄMPLIG LAG OCH FORUM

Svensk lag gäller för dessa villkor och därmed sammanhängande rättsfrågor. Tvist i anledning av dessa optionsvillkor ska avgöras av allmän domstol med Lunds tingsrätt, eller sådan annan domstol som bolaget skriftligen godkänner, som första instans.

ORDLISTA

AAV

Förkortning för Adeno Associerad Viral, ett begrepp inom genterapi.

AED

Anti Epileptic Drug (sv. Antiepileptika) är en medicinsk term som betyder "medel mot epilepsi". De flesta antiepileptika verkar i allmänhet dämpande på hjärnans signaler.

Aktiv substans

En farmaceutisk aktiv ingrediens i en läkemedelsprodukt.

CG01

Bolagets läkemedelskandidat vilket är en genterapivektor som levererar en eller flera gener.

CGT Catapult

Cell Therapy Catapult Services Limited, är ett centrum för excellens inom innovation, med det centrala syftet att bygga en världsledande cell- och genterapisektor i Storbritannien som en viktig del av en global industri. Med stöd av Innovate UK (Storbritanniens innovationsbyrå) är uppdraget att driva tillväxten i branschen genom att hjälpa cell- och genterapier över hela världen

Djurmodell

En sjukdom eller skada framkallas i djur, för att efterlikna likvärdigt tillstånd eller sjukdom i människa.

EMA

Den europeiska läkemedelsmyndigheten, European Medicines Agency.

FDA

Den amerikanska livsmedels- och läkemedelsmyndigheten, Food & Drug Administration.

Fokala anfall (inom epilepsi)

Fokala kallas anfall som inte omfattar hela hjärnan, utan någon viss del. Hur anfallet yttrar sig beror på vilken del det är fråga om. Tidigare kallades detta partiella anfall.

GMP

Good Manufacturing Practice eller god tillverkningssed på svenska är ett övergripande kvalitetssäkringssystem som tillämpas vid produktion av läkemedel. Tillstånd för GMP beviljas av läkemedelsmyndighet och processen kännetecknas av rigida och höga kvalitetskrav.

Human expression study

Studie som genomförs i mänsklig (exempelvis epileptisk) hjärnvävnad.

In vitro

Term inom biomedicinsk vetenskap som anger att experiment eller iakttagelser är gjorda i till exempel provrör, det vill säga i en konstgjord miljö (i provrör) och inte i en levande organism.

In vivo

Term inom biomedicinsk vetenskap som anger att experiment eller iakttagelser är gjorda på levande organismer (i djur).

Kliniska studier

Undersökning av ett nytt läkemedel eller behandlingsform med friska försökspersoner eller med patienter där avsikten är att studera effekt och säkerhet för en ännu inte godkänd behandlingsform (i människa).

Klinisk fas I

Fas I avser den första gång som ett läkemedel under utveckling tillförs människa. Fas I-studier utförs ofta med ett litet antal friska frivilliga försökspersoner för att studera säkerhet och dosering för en ännu inte godkänd behandlingsform.

Klinisk fas II

Fas II avser ett läkemedel under utveckling som tillförs en mindre grupp patienter för att studera säkerhet, dosering och effekt mot en kontrollgrupp.

Klinisk fas III

Fas III-studier omfattar tillräckligt många patienter för att vara registreringsgrundande. Målsättningen är att fastställa statistisk signifikans avseende effekt för en ny läkemedelskandidat utan alltför allvarliga biverkningar under ordinära men ändå noggrant kontrollerade förhållanden mot en kontrollgrupp. Ibland jämförs det nya läkemedlet med en etablerad behandling som exempelvis ett redan godkänt läkemedel.

Läkemedelskandidat

En viss bestämd substans som utses under preklinisk fas. Läkemedelskandidaten är den substans som sedan prövas i människa i kliniska studier.

Neuro-(prefix)

Kommer från Neurologin, som är en gren inom medicinen som behandlar neurologiska sjukdomar, alltså sjukdomar som drabbat nervsystemet i kroppen. Neurologin täcker allt mellan allvarliga kompatienter till patienter med huvudvärk.

Neuropeptid

Peptider som fungerar som informatörer mellan cellerna.

NPY

Signalsubstansen neuropeptid Y som är den vanligast förekommande neuropeptidstransmittorn i djur- och människohjärnan.

Preklinisk

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

Proof of concept

Bevis som indikerar att en metod har potential att användas med avsedd effekt.

Resektiv

Kirurgiskt borttagande.

Viral vektor

En viral vektor – eller närmare bestämt en rekombinant adeno-associerad viral (AAV) vektor – är ett icke skadligt virus som programmerats med genetisk kod.

ADRESSER

Emittent

CombiGene AB (publ)

Medicon Village
223 81 Lund
Telefon: 046 275 60 10
www.combigene.com

Certified Adviser

FNCA Sweden AB

Humlegårdsgatan 5
102 48 Stockholm
Telefon: 08 528 00 399
www.fnca.se

Legal rådgivare

Fredersen Advokatbyrå AB

Turning Torso
211 15 Malmö
Telefon: 040 10 97 90
www.fredersen.se

Revisor

Exset Revision Hässleholm AB

Frykholmsgatan 1
281 31 Hässleholm
Telefon: 0451-38 46 70
www.exset.se

Central värdepappersförvarare

Euroclear Sweden AB

Box 191 (besöksadress: Klarabergsviadukten 63)
101 23 Stockholm
Telefon: 08 402 90 00
www.euroclear.com



EUROPEISKA UNIONEN
Europeiska regionala utvecklingsfonden

The CG01 project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 823282. The content of this report reflects only the Company's view. The Commission are not responsible for any use that may be made of the information.