

## **Styrelsens fullständiga förslag till beslut om överlåtelse av Diamyd, Inc. vid extra bolagsstämma i Diamyd Medical AB, 30 oktober 2012.**

### **1. Sammanfattning**

Diamyd Medical AB har tecknat ett avtal om avyttring av det amerikanska dotterbolaget Diamyd, Inc., som bedriver läkemedelsutveckling, främst avseende genterapi med den så kallade NTDDS-plattformen med tillämpningar inom bland annat smärta och neuropati.

Styrelsen föreslår att bolagsstämman beslutar att godkänna avtalet om överlåtelse av samtliga aktier i dotterbolaget Diamyd, Inc., till Periphagen Holdings, Inc.

Överlåtelsen innebär att Periphagen Holdings, Inc., utöver aktierna i Diamyd, Inc., övertar de immateriella rättigheterna till den patenterade tekniken Nerve Targeting Drug Delivery System (NTDDS) samt verksamhetens alla kostnader och intäkter från och med 1 september 2012.

Köpeskillingen uppgår till en dollar samt aktier i det köpande bolaget Periphagen Holdings, Inc., vilket ger Diamyd Medical en ägarandel på 10 procent. Därutöver kan Diamyd Medical komma att erhålla upp till 10 miljoner USD i främst milstolpsbetalningar, samt 10 procent av upfrontbetalningar och andra betalningar som Periphagen Holdings, Inc kan komma att få från framtida partners, liksom royalty på försäljningsintäkter av NTDDS-baserade läkemedel.

Givet avsaknaden av effekt i en fas II-studie med den längst utvecklade NTDDS-baserade läkemedelskandidaten, NP2 Enkefalin, har Diamyd Medical reviderat utsikterna för NTDDS-plattformen:

1. Det blir svårt att hitta ett läkemedelsbolag eller en finansiell investerare att dela kostnader och risk med innan man etablerat "proof-of-concept" i människa.
2. Det kommer att ta längre tid och vara mer kostsamt att etablera "proof-of-concept" i människa än vad som tidigare antagits.

Styrelsen motiverar transaktionen med att överlåtelsen av Diamyd, Inc. med direkt verkan sänker Diamyd Medicals kostnader och innebär att Diamyd Medical inte finansierar vidare utveckling av NTDDS-plattformen med dess förknippade kostnader och risker, samtidigt som möjligheten att kunna ta del av framtida möjliga framgångar för NTDDS-plattformen kvarstår. Avyttringen innebär i övrigt ingen väsentlig påverkan på bolagets finansiella ställning.

Periphagen Holdings, Inc. ägs av anställda i Diamyd, Inc. Överlåtelsen omfattas därför av den så kallade Lex Leo i 16 kap. aktiebolagslagen. För giltigt beslut om godkännande av överlåtelsen av Diamyd, Inc. erfordras att beslutet biträds av aktieägare med minst nio tiondelar av såväl de avgivna rösterna som de aktier som är företrädade vid bolagsstämman.

## **2. Bakgrund**

### **2.1 Diamyd, Inc.**

I december 2005 godkände Diamyd Medicals bolagsstämma förvärvet av det Pittsburgh-baserade bioteknikbolaget Nurel Therapeutics, Inc. som senare ändrade namn till Diamyd, Inc. Nurels aktieägare erhöll totalt cirka 220 000 nyemitterade B-aktier i Diamyd Medical som betalning för samtliga utestående aktier i Nurel. Ytterligare cirka 110 000 B-aktier nyemitterades för att lösa de konvertibla lån som tidigare finansierat Nurel. Totalt innebar detta en utspädning om cirka 4 procent för Diamyd Medicals aktieägare.

Förvärvet inkluderade en genterapiplattform för vilken en omfattande patentportfölj inlicenserats från University of Pittsburgh, den så kallade Nerve Targeting Drug Delivery System eller NTDDS-plattformen.

Diamyd, Inc. har sedan förvärvet drivit utvecklingen av NTDDS-plattformen och underskotten i verksamheten har finansierats av Diamyd Medical.

### **2.2. NTDDS-plattformen**

NTDDS (Nerve Targeting Drug Delivery System) är en innovativ teknik för att leverera läkemedel direkt till nervsystemet. Tekniken har en bred potential att kunna användas för att behandla flera olika sjukdomar och symtom i det perifera och centrala nervsystemet som till exempel långvarig smärta, neuropati, cancer och neurodegenerativa sjukdomar. Forskning och utveckling kring NTDDS-plattformen utförs i huvudsak av dotterbolaget Diamyd, Inc. i Pittsburgh, USA.

#### *Antagen verkningsmekanism*

NTDDS-tekniken syftar till att leverera gener, som i sin tur kodar för kroppsegna terapeutiska substanser, direkt till nervceller och därmed ge en lokal effekt i den del av kroppen där behandlingen är tänkt att verka. NTDDS-baserade läkemedel består av en så kallad vektor, som bär en gen för en terapeutisk substans. Läkemedlet injiceras i huden, där vektorn med genen ska tas upp av nervändar för att sedan transporteras via kroppens perifera nervbanor till nervcellskroppar belägna precis vid ryggmärgen. Här utnyttjas nervcellernas egna processer för att kontinuerligt tillverka den terapeutiska substansen med genen som mall. I och med att NTDDS är genbaserat ska en enda dos kunna ge långvarig verkan som kan bestå i flera veckor upp till månader. Exponeringen av läkemedlet för resten av kroppen är begränsad, vilket kan innebära en signifikant minskad risk för biverkningar.

Vid behandling av smärta injiceras i huden vid smärtområdet ett NTDDS-baserat läkemedel som innehåller en gen för en naturligt smärtstillande substans, till exempel den kroppsegna substansen enkefalin. Läkemedlet med genen transporteras sedan genom nervbanor fram till nervcellskroppar vid ryggmärgen där den smärtlindrande substansen är tänkt att verka. Väl på plats vid ryggmärgen utnyttjas nervcellens egna processer för att tillverka den smärtlindrande substansen under en längre tid. Den smärtstillande substansen ska verka genom att blockera smärtsignaler så att de inte kopplas vidare från det perifera nervsystemet till det centrala nervsystemet. Smärtsignalerna når därmed inte hjärnan och den upplevda smärtan minskar eller försvinner.

Utöver smärta har NTDDS-tekniken också potential att användas för att behandla och förebygga skador på nervceller i det perifera och centrala nervsystemet, t ex perifer neuropati som det för närvarande inte finns någon effektiv behandling mot. Vid behandling och prevention av neuropati innehåller det NTDDS-baserade läkemedlet en gen för en kroppsegen neurotrof faktor som naturligt främjar överlevnad, tillväxt och återväxt av nervceller. På samma sätt som vid behandling av smärta tillförs läkemedlet med den terapeutiska genen i huden för att nå de specifika nervceller som ska behandlas.

#### Läkemedelskandidater och kliniska studier

I projektportföljen med läkemedelskandidater baserade på NTDDS-plattformen finns tre läkemedelskandidater för behandling av långvarig smärta, NP2 Enkefalin, NG2 GAD och NE2 Endomorf. Dessutom innehåller portföljen läkemedelskandidaten NN1 Neurotrofin för prevention av kemoterapi-inducerad perifer neuropati, en vanlig biverkning vid behandling med cellgifter vid cancer.

Läkemedelskandidat	Indikation	Preklinik	Fas I	Fas II	Fas III
NP2 Enkefalin	Cancersmärta	→			
NG2 GAD	Diabetessmärta	→			
NE2 Endomorf	Långvarig smärta	→			
NN1 Neurotrofin	Kemoterapi-inducerad perifer neuropati	→			

#### NP2 Enkefalin

Läkemedelskandidaten NP2 Enkefalin levererar den naturligt smärtlindrande substansen enkefalin direkt till nervsystemet för behandling av smärta och är den läkemedelskandidat inom NTDDS-plattformen som kommit längst i utvecklingen.

NP2 Enkefalin har testats i en klinisk fas I-studie med syfte att utvärdera säkerheten samt att undersöka om läkemedelskandidaten kan ge smärtlindring hos svårt sjuka cancerpatienter med långvarig smärta. Studien var upplagd som en dos-eskaleringsstudie med tre olika doser och omfattade tio personer, 3-4 personer per grupp, med medelsvår till svår cancersmärta trots att de behandlades med maximal dos av smärtmedicin (opioider). Studien var inte placebokontrollerad. Resultat från studien presenterades hösten 2010. Påtaglig och varaktig smärtlindring observerades i de grupper som behandlats med de två högsta doserna (Fink et al. *Annals of Neurology* 2011;70:207–212). Inga allvarliga biverkningar kopplade till behandlingen har rapporterats av någon deltagare i studien.

Baserat på de positiva observationerna från fas I-studien startade bolaget i januari 2011 en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad fas II-studie med syftet att utvärdera effekten av intradermal injektion av NP2 Enkefalin avseende upplevd smärta hos patienter med allvarlig och svårbehandlad cancersmärta samt att utvärdera behandlingens säkerhetsprofil. Alla patienter fick också konventionell smärtbehandling under studien, inklusive opioidläkemedel. Studien

genomfördes vid 18 kliniker i USA och omfattade totalt 33 vuxna patienter, varav 17 patienter randomiserats till att få NP2 Enkefalin och 16 till att få placebo (icke verksamt ämne).

Första resultaten från studien presenterades i juli 2012. Resultaten från den 28 dagar långa dubbelblinda studieperioden visade att den grupp som behandlats med NP2 Enkefalin i genomsnitt inte rapporterade någon förbättring i smärtnivå jämfört med den grupp som behandlats med placebo. Studiedeltagarna rapporterade dagligen sin upplevda smärtnivå på en skala från 0 till 10. Båda gruppernas rapporterade genomsnittliga smärtnivå sjönk under studien och ett antal deltagare rapporterade kraftig smärtlindring, men tyvärr inte fler i NP2 Enkefalin-gruppen än i placebogruppen. Behandlingen tolererades väl, vilket visas av att antalet allvarliga biverkningar var jämförbart i de båda behandlingsgrupperna och det faktum att inga av dessa har bedömts vara relaterade till behandlingen. Data fortsatte att samlas in under en oblidad uppföljningsperiod där patienterna fick upp till två ytterligare doser med NP2 Enkefalin. Datan från uppföljningen har ännu inte slutgiltigt analyserats, men då alla, även de som ursprungligen fått placebo, fick NP2 Enkefalin under uppföljningen kan man inte dra några slutsatser avseende smärtlindring från den datan. En preliminär analys av uppföljningsdatan visar att båda behandlingsgruppernas rapporterade genomsnittliga smärtnivå fortsatte att sjunka under den första delen uppföljningsperioden för att sedan börja stiga, men att det inte förelåg någon skillnad mellan grupperna. Inga biverkningar som givit anledning att revidera säkerhetsprofilen har rapporterats under uppföljningen.

#### *NG2 GAD*

Läkemedelskandidaten NG2 GAD levererar genen för det kroppsegna proteinet GAD (glutaminsyradekarboxylas) lokalt till nervceller med hjälp av NTDDS-tekniken. GAD katalyserar kroppens produktion av GABA (gammaaminosmörtsyra) som blockerar smärtsignaler. Preklinisk utveckling pågår med NG2 GAD och finansieras med anslag från United States Department of Veterans Affairs.

#### *NE2 Endomorf*

Läkemedelskandidaten NE2 Endomorf utvecklas för behandling av långvarig smärta och tillför den naturligt smärtlindrande substansen endomorf med hjälp av NTDDS-tekniken. Opioiden endomorf har en morfinliknande effekt. NE2 Endomorf befinner sig i preklinisk fas.

#### *NN1 Neurotrofin*

Läkemedelskandidaten NN1 Neurotrofin utvecklas för prevention av kemoterapi-inducerad perifer neuropati, en vanlig biverkning efter behandling med cellgifter (kemoterapi) vid cancer. NN1 Neurotrofin använder NTDDS-tekniken för att förse nervceller med neurotrofa faktorer som främjar överlevnad, tillväxt, återväxt och korrekt funktion av nervceller. Genom att använda NTDDS-tekniken och leverera nervskyddande substanser till nervceller innan cellgiftsbehandling påbörjas är det tänkt att kemoterapi-inducerad neuropati ska kunna förebyggas. Preklinisk utveckling pågår med NN1 Neurotrofin och finansieras med anslag från amerikanska National Institutes of Health (NIH).

### 3. Slutsatser från fas II-studien med NP2 Enkefalin

Den totala avsaknaden av effekt i fas II-studien med NP2 Enkefalin var överraskande med tanke på den robusta prekliniska datan och de hoppningivande resultaten från den föregående fas I-studien. Resultaten visade dock att man fortfarande är i början av utvecklingen av NTDDS-tekniken i människa även om det är mycket möjligt att konceptet med nervspecifik leverans av gener kan fungera trots att effekt inte kunde påvisas i denna relativt begränsade studie.

Det finns inte någon objektiv parameter att mäta i kliniska smärtstudier, utan man förlitar sig på patienternas egenrapporterade effektdata avseende upplevd smärta. Dessutom är placeboeffekten extra vanskelig i smärtstudier då upplevd smärta är ett komplext fenomen som i hög grad påverkas av psykologiska faktorer.

Den smärtlindring som observerades i fas I-studien, som inte var placebokontrollerad, får i efterhand antas ha berott på placeboeffekten då motsvarande grad av smärtlindring rapporterades av flera placebobehandlade patienter i fas II-studien. Då valet av dos i fas II-studien baserades på observationerna i fas I-studien är det osäkert om dosen i fas II-studien var tillräckligt hög.

NTDDS-konceptet har visats ge smärtlindring i prekliniska modeller av många olika typer av smärttillstånd. Man har också visat att smärtlindringen försvinner om man ger en antagonist till den smärtlindrande substansen. Prekliniskt har det också bekräftats att vektorn levereras till avsedd plats genom att mäta hur många kopior av vektor-DNA som nått ryggmärgen och man har även mätt RNA för att verifiera att transgenen verkligen uttrycks. Tyvärr har motsvarande försök ännu inte varit möjliga att göra i människa, vilket innebär att det är osäkert om vektorn i fas II-studien kom till rätt plats och om den uttrycktes där.

Klinisk utveckling i patienter med svårbehandlad smärta på grund av framskriden cancer, som i fas II-studien, är en komplicerad uppgift på många sätt. Med säkerhetsdatan från fas II-studien utökas utvecklingsalternativen till mindre allvarliga tillstånd. Andra sjukdomar kan visa sig vara lämpligare för detta potentiellt mångsidiga behandlingskoncept, med antingen NP2 Enkefalin eller andra läkemedelskandidater från NTDDS-plattformen.

Avgörande för styrelsens bedömning av NTDDS-plattformen efter fas II-resultaten med NP2 Enkefalin har varit osäkerheten om den framtida utvecklingskostnaden och tidsplanen i kombination med de osäkerhetsfaktorer som redogjorts för ovan. Det kommer krävas kostsamma och tidskrävande kliniska studier för att etablera "proof-of-concept" i människa, givet att man får ta ett steg tillbaka efter fas II-resultaten som just syftade till att etablera "proof-of-concept". Konceptet har som sagt redan validerats i många prekliniska modeller, så ytterligare preklinisk utveckling, som är billigare, kan inte bidra med mycket ny kunskap utan det krävs kliniska studier. Även för att få ett större läkemedelsbolag intresserat av ett partnerskap måste man antagligen först visa att någon läkemedelskandidat faktiskt fungerar i någon sjukdom i människa. Det är den feedback bolaget fått efter fas II-resultaten vid kontakt med större bolag och rådgivare som tidigare visat intresse för NTDDS-plattformen.

Enligt en reviderad potentiell utvecklingsplan som bolaget tagit fram efter fas II-resultaten blev kända skulle Diamyd, Inc. få ett underskott på 18 MSEK under räkenskapsåret 2012/13. Den reviderade

utvecklingsplanen inkluderade en ny tvåårig klinisk studie för att etablera "proof-of-concept" i människa och tillhörande tillverkning av ny studiemedicin för kliniskt bruk. Trots de redan beviljade anslagen från Veterans Agency och NIH samt kontrakterad försäljning av kontraktsforskning bär inte verksamheten sina kostnader.

En i sammanhanget central fråga är också hur hög sannolikheten skall bedömas vara att man lyckas få någon NTDDS-baserad läkemedelskandidat att nå marknaden. Det finns publicerat historiska data på sannolikheten att en läkemedelskandidat i en viss utvecklingsfas når marknaden. Sannolikheten är cirka 10 procent att en läkemedelskandidat i preklinisk fas når marknaden. Samtidigt har NTDDS-plattformen visat upp en god säkerhetsprofil i de två kliniska studier som genomförts, vilket skulle kunna anföras som stöd för att anta en högre sannolikhet för att lyckas, men risken är fortfarande hög.

#### **4. Avtalet**

Diamyd Medical AB ingick den 5 oktober 2012, villkorat av bolagsstämmans godkännande, avtal med Periphagen Holdings, Inc. om överlåtelse av samtliga aktier i Diamyd Medical ABs helägda dotterbolag Diamyd, Inc.

Köpeskillingen utgörs av en ägarandel om tio procent i Periphagen Holdings, Inc. samt en kontant del som uppgår till en (1) USD. Diamyd Medical får även en fordran på Diamyd, Inc. om 1 miljon USD med 15 års löptid och 2 procents ränta. Fordran är säkrad av NTDDS-plattformens immateriella rättigheter.

Därutöver kan Diamyd Medical erhålla upp till 9 miljoner USD om vissa utvecklingsresultat uppnås i så kallade milstolpsbetalningar:

- 1,5 miljoner USD i samband med att Periphagen potentiellt startar en första fas III-studie med en NTDDS-baserad läkemedelskandidat;
- 2,5 miljoner USD i samband med att Periphagen potentiellt startar en tredje fas III-studie med en NTDDS-baserad läkemedelskandidat;
- 5 miljoner USD vid ett eventuellt marknadsgodkännande av ett NTDDS-baserat läkemedel.

Dessutom ska Diamyd Medical erhålla 10 procent av så kallade upfrontbetalningar och andra betalningar som Periphagen Holdings, Inc. kan komma att få från framtida partners, liksom royalty på försäljningsintäkter av NTDDS-baserade läkemedel.

Överlåtelsen innebär att Periphagen Holdings, Inc., utöver aktierna i Diamyd, Inc., övertar de immateriella rättigheterna till den patenterade tekniken Nerve Targeting Drug Delivery System (NTDDS), samt verksamhetens alla kostnader och intäkter från och med 1 september 2012. Enligt avtalet får Diamyd Medical vissa rättigheter att använda NTDDS-tekniken för att behandla diabetes och pankreatit.

Grant Thornton har upprättat en så kallad fairness-opinion avseende transaktionen. Grant Thorntons slutsats är att den föreslagna transaktionen är skäligen ur ett finansiellt perspektiv för aktieägarna i Diamyd Medical AB.

## **5. Köparen**

Köparen, Periphagen Holdings, Inc. har nyligen grundats och ägs av Darren Wolfe, David Krisky och James Wechuck, som också utgör ledningen för Diamyd, Inc. De tre var tidigare verksamma vid University of Pittsburgh i den forskargrupp där NTDDS-plattformen uppfanns.

Bolaget kommer initialt att finansieras av grundarna och redan beviljade anslag samt försäljning av kontraktsforskning, så kallade CRO tjänster. Fortsatta sparåtgärder blir också viktiga initialt. På längre sikt räknar man med att kunna beviljas ytterligare anslag, utöka CRO verksamheten och få in nya investerare. Det amerikanska forskningsfinansieringssystemet erbjuder möjlighet till omfattande anslag för klinisk utveckling, men det är långa processer och administrativt tungrovt. Genom att bli ett helamerikanskt bolag öppnas även möjligheter att söka vissa offentliga stöd som inte varit tillgängliga så länge Diamyd Medical var ägare. Det finns potential att styra över resurser från egen utveckling till att utöka CRO verksamheten för att generera intäkter, men i så fall på bekostnad av utvecklingstakten i egna projekt. Att koncentrera verksamheten till Pittsburgh, USA ger också närheten till den amerikanska kapitalmarknaden med kritisk massa inom biotekniksektorn och stor erfarenhet av den här typen av investeringar.

## **6. Styrelsens förslag och motivering**

Styrelsen föreslår att bolagsstämman beslutar att godkänna avtalet om överlåtelse av samtliga aktier i dotterbolaget Diamyd, Inc., till Periphagen Holdings, Inc.

Styrelsen motiverar transaktionen med att överlåtelsen av Diamyd, Inc. med direkt verkan sänker Diamyd Medicals kostnader och innebär att Diamyd Medical inte finansierar vidare utveckling av NTDDS-plattformen med dess förknippade kostnader och risker, samtidigt som möjligheten att kunna ta del av framtida möjliga framgångar för NTDDS-plattformen kvarstår. Avyttringen innebär i övrigt ingen väsentlig påverkan på bolagets finansiella ställning.

En nedläggning av Diamyd, Inc. och NTDDS-projekten hade belastat Diamyd Medicals kassa mer än den förslagna transaktionen och inte heller erbjudit möjlighet till framtida intäkter.

Periphagen Holdings, Inc. ägs av anställda i Diamyd, Inc. Överlåtelsen omfattas därför av den så kallade Lex Leo i 16 kap. aktiebolagslagen. För giltigt beslut om godkännande av överlåtelsen av Diamyd, Inc. erfordras att beslutet biträds av aktieägare med minst nio tiondelar av såväl de avgivna rösterna som de aktier som är företrädde vid bolagsstämman.

Stockholm i oktober 2012

Diamyd Medical AB (publ)

Styrelsen