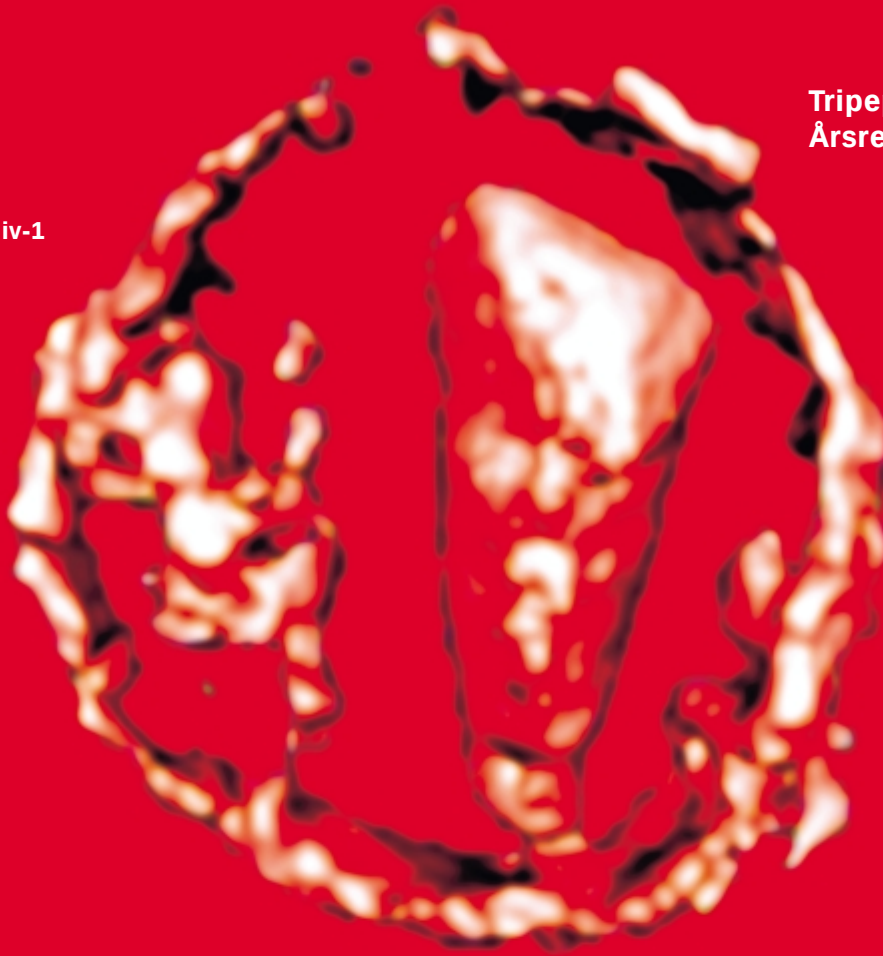
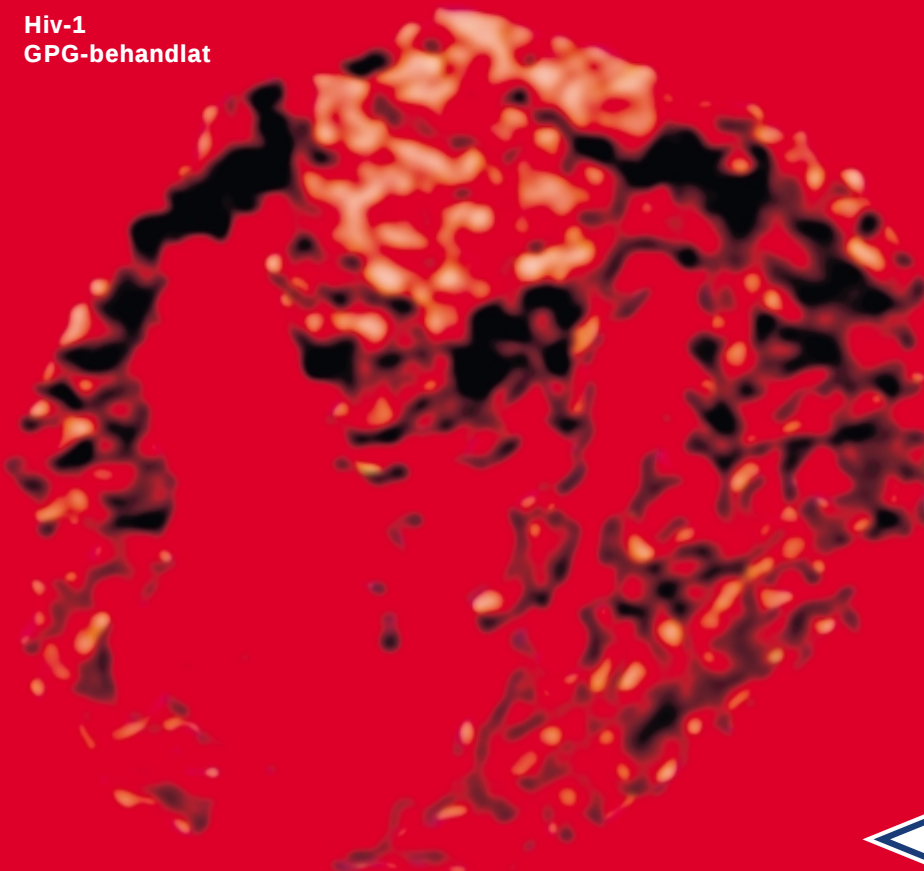


Hiv-1



Hiv-1
GPG-behandlat



Bilderna på omslagets framsida

är tagna av docent Stefan Höglund,
Uppsala Universitet, en av de forskare
som Tripep har ett nära samarbete med.

Omslagets baksida

är hämtat från en annonskampanj som
Tripep genomförde i februari 2001.

Produktion

Hill & Knowlton

The é Company

Publicera Information AB

Repro och tryck

Graphium Ljunglöfs AB

Huvudkontor Tripep AB.

Hälsovägen 7

141 57 Huddinge

Telefon 08 449 84 80

Fax 08 449 84 81

www.tripep.se

Inbjudan till bolagsstämma

Tripeps ordinarie bolagsstämma hålls den 2 april 2001 klockan 9.30 i Svenska Läkaresällskapets föreläsningssal, Klara Östra Kyrkogata 10, Stockholm.

Från klockan 9.00 serveras frukost.

Rätt att delta i bolagsstämman har aktieägare som dels är införd i den av VPC förda aktieboken på avstämningsdagen den 23 mars 2001, dels har föranmält sin medverkan senast den 28 mars 2001 klockan 15.00.

Aktieägare som låtit förvaltarregistrera sina aktier måste tillfälligt inregistrera dem i eget namn hos VPC. Detta innebär att aktieägare som önskar sådan omregistrering måste underrätta förvaltaren i god tid före detta datum.

Anmälan till Tripeps ordinarie bolagsstämma 2001 ska ha kommit till Anna Welin på Hill and Knowlton Sweden AB senast den 28 mars 2001 klockan 15.00.

- Adress. Box 154 11, 104 65 Stockholm
- Telefon. 08-402 89 06
- Fax. 08-402 89 99
- E-post. awelin@hillandknowlton.se

Vid anmälan ska aktieägaren uppge namn, personnummer eller organisationsnummer, adress och telefonnummer samt det antal biträden (max två stycken) som aktieägaren önskar medföra vid bolagsstämman.

Kommande rapporttillfällen

Kommande rapporttillfällen för år 2001 fastslås på konstituerande styrelsemöte efter bolagsstämman den 2 april.

2	Kontaktinformation
2	Inbjudan till bolagsstämma
3	Tripep i korthet
4	Affärsidé, vision, mål och strategier
5	Historik
6	VD-ord
8	Verksamhet
10	Virus
11	Hiv i världen
12	GPG – en helt ny mekanism mot hiv
15	Från kandidat till läkemedel
16	Intervju med professor Sven Britton
17	Övrig forskning
19	Humankapital
20	Rundabordsamtal
22	Risker
24	Förvaltningsberättelse
27	Resultaträkning
28	Balansräkning
30	Kassaflödesanalys
31	Noter
34	Revisionsberättelse
35	Aktie och ägare
36	Styrelse och ledning
38	Scientific Advisory Board
39	Definitioner

Tripep i korthet

Tripep är ett forskningsbolag som bildades 1997 i syfte att utveckla och kommersialisera ett läkemedel mot hiv, GPG. GPG upptäcktes 1993 och under 1998 kunde Tripep konstatera att GPG har en helt ny verkningsmekanism mot hiv. Denna verkningsmekanism utgör grunden för en ny teknologiplattform, *Protein-Polymeriserings-Inhibitorer* (PPI). Med PPI-teknologin kan Tripep söka ytterligare läkemedelskandidater för behandling av andra kroniska sjukdomar. Tripep fokuserar inledningsvis på hepatit C-virus samt hämning av inflammationsproteinet TNF- α som bland annat förekommer vid kroniska tarminflammationer och ledgångsreumatism.

Tripeps andra teknologiplattform kallas för RAS, *Redirecting Antibody Specificity*. RAS innebär att man styr en i kroppen befintlig antikropp mot ett nytt mål. RAS-peptiden omdirigerar antikroppen att attackera ett nytt, specifikt mål, exempelvis ytstrukturer på ämnen involverade i infektionssjukdomar, toxinorsakade sjukdomar, cancer och autoimmuna sjukdomar. I samarbete med forskare vid Karolinska Institutet utvecklas den första RAS-molekylen, ett potentiellt läkemedel mot sjukhussjuka.

Tripep har inlicensierat ytterligare en teknologi, *Parvo-Virus-Kapsid-teknologin*, PVK. Applikationsområden för PVK är där tillväxten av blodceller eller blodkärl skall hämmas. Tripep har identifierat tre terapiområden, polycytemia vera (PCV, överproduktion av röda blodkroppar), benmärgstransplantationer och som angiogeneshämmare för behandling av solida tumörer. Den applikation som först utvecklas är PCV, vilket sker i samarbete med Swedish Orphan AB.

Tripep utvecklar också terapeutiska och profylaktiska vacciner mot hiv och hepatit C-virus. Dessa projekt bedrivs i samarbete med Vaccine Research Institute i San Diego och baseras på originalupptäckter för vilka Tripep har patent respektive har sökt patent.

Tripep har cirka 40 medarbetare varav 14 är anställda i Tripep och övriga arbetar vid forskningsinstitut etcetera. Av det totala antalet medarbetare är sju professorer och ytterligare 14 har avlagt doktorsexamen.

Året i korthet

- Fas II-studie av GPG startade i oktober
- Sex forskningsprojekt, utöver GPG, har under året startats
- Tripep noterades på OM Stockholmsbörsens O-lista den 14 juli
- Företaget har etablerat den organisation som behövs för att utveckla läkemedel fram till färdig produkt. Detta inkluderar egen forskningsavdelning och samarbeten inom forskning, preklinisk, klinik och produktion.
- Bolaget har tryggt sin finansiering för de närmaste två åren genom:
 - private placement om 51 miljoner kronor i februari,
 - industrifondslån om 35 miljoner kronor i maj,
 - nyemission i samband med börsintroduktion om 202,5 miljoner kronor.

Nyckeltal.

	2000	1999
Avkastning på sysselsatt kapital, %	neg	neg
Avkastning på eget kapital, %	neg	neg
Soliditet, %	89,0	49,0
Nettoskuldssättningsgrad, ggr	0,05	-0,07
Andel riskbärande kapital, %	89,0	49,0
Kassaflöde, Mkr	-54,0	-12,6
Nettoinvesteringar i anläggningstillgångar, Mkr	5,1	1,2
Total forskning och utveckling, Mkr	27,4	6,1
Löner, ersättningar och sociala kostnader, Mkr	11,3	1,6
Medelantal anställda	12	3
Resultat per aktie, kr	-3,75	-6,88
Eget kapital per aktie, kr	15,06	1,27

Affärsidé, vision, mål och strategier

Affärsidé

- Tripeps affärsidé är att utveckla och kommersialisera läkemedel framförallt baserade på bolagets patenterade teknologier.

Vision

- Att skapa ett innovativt läkemedelsbolag baserat på egen och inlicensierad forskning.

Mål

- Att i egen regi utveckla och därefter ansöka om godkännande och registrering av GPG under första kvartalet 2003.
- Att senast under 2002 utlicensiera marknadsföringsrättigheterna till GPG till ett större läkemedelsbolag. På vissa marknader kan Tripep även komma att marknadsföra och sälja GPG i egen regi.
- Att år 2003 ha fått fram ytterligare ett antal läkemedelskandidater baserade på bolagets patenterade teknologier, i egen regi eller i samarbete med andra.
- Att skapa och vidmakthålla ett starkt internationellt patentskydd. Detta uppnås bäst genom att en nord-amerikansk byrå skriver patenten. För allt patentarbete anlitar Tripep en av världens främsta patentbyråer, amerikanska Knobbe Martens Olson & Bear.

Strategier

- Att för varje substans som har potential att bli ett läkemedel göra en separat plan för hur utvecklingsprocessen skall drivas – antingen i egen regi, som i fallet med GPG, eller i samarbete med andra, som i fallet med PCV. Tripep besitter internt och genom sitt nätverk av samarbetspartners och underleverantörer, potentialen att föra en substans hela vägen från idéfas till storskalig produktion och registrerat läkemedel. Den interna kompetensen tillsammans med en flexibel strategi gör det möjligt att optimera utvecklingen och värdet av varje projekt med hänsyn till Tripeps operationella och finansiella förutsättningar.
- Att använda delar av det kassaflöde som erhålls från GPG för att skapa ytterligare värde runt plattformsteknologierna genom vidareutveckling samt framtagning av nya substanser för olika indikationer av intresse.

N S U B S T A N

Historik

1986: Professor Anders Vahlne bildar tillsammans med bland andra docenterna Bo Svennerholm och Peter Horal bolaget Syntello AB.

1987: Syntello säljer ett diagnostiskt hiv-1/hiv-2-test baserat på syntetiska peptider till Pharmacia Diagnostics.

1989: Professor Vahlne bildar tillsammans med bland andra Hans Möller Syntello Vaccine Development AB/KB med ambitionen att utveckla ett peptidbaserat hiv-vaccin. Under de följande tre åren utvecklar företaget ett prototypvaccin. Under utvecklingen av vaccinet identifieras GPG, en substans med starkt hämmande effekt mot hiv, vilken bedöms kunna utvecklas till en bromsmedicin mot hiv-infektion.

1993: Syntello Vaccine Development flyttas till USA genom ett omvänt uppköp av företaget General Biometrics Inc. Namnet ändras till Syntello Inc. Parallellt med utvecklingen av prototypvaccinet inlicensieras ett cancerläkemedel. Syntello Inc beslutar att prioritera utvecklingen av cancerläkemedlet och byter namn till Maxim Pharmaceuticals Inc. Maxim Pharmaceuticals Inc är idag noterat på Nasdaq och OM Stockholmsbörsen.

1996: Professor Vahlne och Hans Möller lämnar Maxim Pharmaceuticals Inc och får med sig bland annat all hiv-relaterad teknologi.

1997: Tripep bildas i syfte att kommersialisera GPG. Bolaget förvärvar plattformsteknologin RAS från Matti Sällberg, forskare vid Karolinska Institutet, samt inlicensierar PVK-projektet från Kristina Broliden, också forskare vid Karolinska Institutet.

Vid bildandet erhåller Tripep totalt 18 miljoner kronor genom en riktad nyemission. Hans Möller tillträder som styrelseordförande.

1998: Anders Vahlnes forskarteam klarlägger att GPG har en ny verkningsmekanism, helt skild från samtliga tidigare kända hiv-läkemedel. Mekanismen bildar basen för en plattformsteknologi, PPI, med potentiell tillämpning på andra virussjukdomar. I syfte att tillvarata potentialen för GPG tillsätts Hans Möller som verkställande direktör i november 1998.

2000: Ytterligare en riktad nyemission om 51 miljoner kronor genomförs och bolaget får ett Industrifonds-lån på 35 miljoner kronor. I juli introduceras Tripep på OM Stockholmsbörsens O-lista genom en nyemission som inbringar 202,5 miljoner kronor. Hans Möller avgår som styrelseordförande och ersätts av Harry Faulkner. Ett antal nya forskningsprojekt bemannas och GPG går in i fas II-studier. Samarbete med Swedish Orphan inleds.

S M E D S T A R

A close-up, black and white portrait of an older man with a serious expression. His face is the background for the text. The lighting is soft, highlighting the texture of his skin and the intensity of his gaze.

”Men kanske
viktigast av allt var
att resultatet av arbetet
med att utveckla GPG
motsvarade även våra
egna högt ställda
förväntningar.”

Hans Möller VD Triep

VD-ord

Jag vet det i samma ögonblick jag slår upp ögonen på nyårsdan. I år sker ett avgörande. En bestämd känsla i maggropen säger att det är något stort på gång. Och känslan är välgrundad: vi har gjort mycket stora framsteg, särskilt under det år som just har gått. År 2000 var exceptionellt!

Vi gick från ett enprojektsföretag med många idéer, till ett företag med sju fungerande forskningsprojekt. Vi gick från minimala resurser vad gäller forskning och tillverkning, till över 40 medarbetare med en preklinisk såväl som klinisk organisation. Vi gick från inga pengar i kassan, till en notering på börsen med medel att driva bolaget i ytterligare två år utan intäkter. Men kanske viktigast av allt var att resultatet av arbetet med att utveckla vårt första läkemedel – GPG, en bromsmedicin mot hiv – motsvarade även våra egna högt ställda förväntningar.

Tripep är ett bioteknologiskt forskningsbolag som bygger på förmågan att tänka på ett nytt och annorlunda sätt inom ett flertal olika nischer. I centrum står en handfull ytterst begåvade forskare. Kring dem bygger vi, steg för steg, den organisation som krävs för att forskarnas arbete ska bära frukt.

De sju forskningsprojekten handlar om att utveckla: Ett hiv-vaccin. Två hepatit C-vaccin (ett profylaktiskt och ett terapeutiskt). Ett läkemedel mot blodsjukdomen polycytemia vera (PCV). En TNF- α -hämmare (mot bland annat ledgångsreumatism). Ett läkemedel mot hepatit C. Ett läkemedel mot sjukhussjuka. Och så själva juvelen i kronan, GPG, medicinen mot hiv.

GPG är av allt att döma unikt bland hiv-mediciner: Det förefaller ha effekt på samtliga hiv-stammar, har mycket svårt att skapa resistens hos viruset och ger sannolikt inga biverkningar. Det vi har lärt oss i utvecklingsarbetet av GPG presenterades vid en ledande konferens inom klinisk hiv-forskning i Glasgow i oktober. Våra resultat rönt uppmärksamhet.

Om resultaten från fas II-studien som väntas komma i sommar bekräftar det tidigare studier visat, tar vi ett

gigantiskt steg mot ett färdigt läkemedel. Ett färdigt hiv-läkemedel betyder i sin tur att vi tar klivet in i en miljardmarknad. Skulle svaren från fas II-studien inte bli lika positiva som vi tror, är vi på Tripep ändå övertygade om att GPG har potentialen att bli ett läkemedel mot hiv. Vi skulle dock bli tvungna att dra ner på takten i den offensiva tidplan som nu ligger.

Förra året var mycket framgångsrikt, i år kommer ett avgörande.

Hans Möller

VD TRIPEP

Verksamhet

Tripep är ett forskningsbolag som har potentialen att utveckla läkemedel hela vägen fram till färdig produkt. Företaget utvecklar delar av produktportföljen tillsammans med industriella partners som bidrar med både kompetens och resurser.

Företaget har en liten kärnorganisation och ett antal samarbetspartners och underleverantörer. Tripep har funnit att en sådan virtuell organisation är smidig, kostnadseffektiv och ger tillgång till den bästa kompetensen. Dessutom vinner företaget tid samt undviker den finansiella risk en stor kostnads massa utgör.

Bolaget är baserat i forskningsparken Novum vid Huddinge Universitetssjukhus, Karolinska Institutets södra del. Den experimentella forskningen är lokaliserad i de ursprungliga universitetslaboratorierna för respektive teknologiplattform, medan den mer industriellt inriktade forskningen sker i Tripeps egna laboratorier.

Av 40 medarbetare är 14 anställda i bolaget medan övriga arbetar vid forskningsinstitut. Alla medarbetare har undertecknat sekretess- och konkurrensförbudsavtal.

Patent

Tripeps patentärenden sköts av det amerikanska företaget Knobbe Martens Olson & Bear, som fem år i rad rankats som den främsta patentfirman i västra USA.

Tripep har tecknat en patentförsäkring (*Intellectual Property Litigation Insurance*) avseende kontraktsbrott, eget eller andras intrång samt lagsökning av intrång.

Bolaget har tio patent och 19 patentansökningar. De erhållna patenten täcker GPG, hiv-vaccin samt RAS som plattformsteknologi. Övriga teknologier är patentsökta.

Forskningspartners

En förutsättning för Tripeps verksamhet är ett nära samarbete med forskare och kliniker. Bolaget samarbetar med forskarlag som arbetar på Sveriges främsta institutioner för denna typ av verksamhet: Karolinska Institutet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset samt Uppsala Universitet. Forskarna vid Karolinska Institutet arbetar med Tripeps

samtliga teknologiplattformar, medan de vid Uppsala Universitet och Sahlgrenska Universitetssjukhuset fokuserar på GPG och andra PPI-projekt.

Under år 2000 startade Tripep tre nya samarbeten. Tillsammans med forskare från University College i Dublin arbetar Tripep med ett antiviralt läkemedel mot hepatit C, baserat på PPI-teknologin. Forskare vid Vaccine Research Institute of San Diego vidareutvecklar tillsammans med Tripep idéer om ett hiv- och ett hepatit C-vaccin.

Utvecklingspartners

I december 2000 startade ett långsiktigt joint venture-samarbete mellan Tripep och Swedish Orphan för utveckling av ett potentiellt nytt läkemedel för behandling av *polycythemia vera* (PCV). Tripep står för kunskap om läkemedelsutveckling medan Swedish Orphan står för kunskap om så kallade *orphan drugs*. Med orphan drugs avses medel mot sjukdomar som drabbar endast ett fåtal människor, och som därför omges av särskilt gynnsamma regler eftersom de annars inte är lönsamma att utveckla läkemedel för.

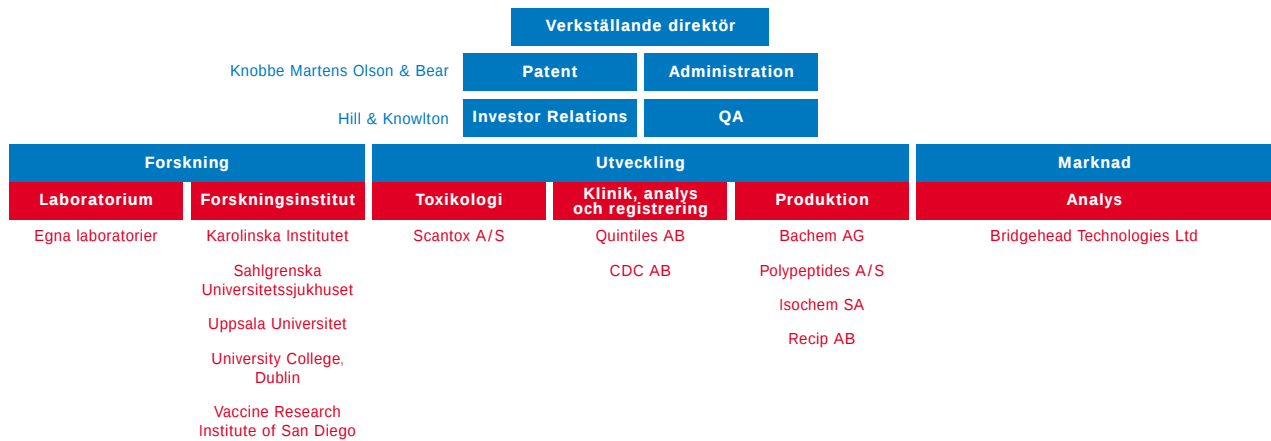
KLINIK, ANALYS OCH REGISTRERING

För att bedriva klinik, analys och registrering har Tripep kontrakterat Quintiles och Clinical Data Care.

Bolaget samarbetar även med det amerikanska företaget Covance för att ta fram mätmetoder för GPG, och med professor Balzarini vid Rega-institutet i Belgien när det gäller bland annat resistensstudier för GPG.

TOXIKOLOGI

De säkerhetsstudier som Tripep behöver göra utförs av det danska bolaget Scantox A/S, som är ett av de ledande företagen i Europa på detta område.



PRODUKTION

Tripep samarbetar med fyra företag när det gäller produktion:

- **Bachem AG**,
ett börsnoterat schweiziskt produktionsbolag som fokuserar på peptider och har sin styrka i medelskalig produktion.
- **Polypeptides A/S**,
ett danskt företag som fokuserar på medelskalig produktion.
- **Isochem SA**,
ett statligt franskt företag som bedriver storskalig produktion av bland annat peptider.
- **Recip AB**,
ett svenskt privatägt läkemedelsbolag med egen produktion och utveckling som även bedriver omfattande kontraktproduktion av farmaceutisk formulering och förpackning.

Samtliga Tripeps producenter kan tillverka enligt GMP (*Good Manufacturing Practice*) och är i tillämpliga delar reviderade av USAs läkemedelsverk FDA (*Food and Drug Administration*).

Marknadspartners

Tripep anlitar det brittiska företaget Bridgehead Technologies för marknadsundersökningar och råd vid strategibeslut. Bridgehead Technologies består av högkvalificerade personer med stor erfarenhet från främst läkemedelsindustrin.

Investor Relations and Public Relations

Hill & Knowlton, en internationell PR-koncern med kontor i 34 länder, är Tripeps PR- och IR-konsult.

Forskningsportfölj

Tripep har idag en bred forskningsportfölj med en rad potentiellt mycket lönsamma produkter. GPG, ett potentiellt hiv-läkemedel med en helt ny mekanism, bygger på plattformsteknologin PPI. PPI kan användas för att ta

fram fler läkemedel, och Tripep arbetar med att söka ytterligare läkemedelskandidater för behandling av kroniska infektioner. För närvarande fokuseras forskningen på hepatit C-virus samt på att söka medel för att hämma inflammationsproteinet TNF- α som bland annat förekommer vid kroniska tarminflammationer och ledgångsreumatism.

I samband med bildandet av Tripep förvärvades även teknologiplattformen RAS (*Redirecting Antibody Specificity*), som utvecklats av professor Matti Sällberg vid Karolinska Institutet. Tekniken innebär i korthet att en RAS-peptid ges till en patient där den binder till antikroppar som redan finns i patientens kropp, till exempel antikroppar mot polio. RAS-peptiden omdirigerar polio-antikroppen att attackera ett nytt, specifikt mål. Den första applikationen som utvecklas på basis av RAS är multiresistenta stafylokokker som kan orsaka så kallad *sjukhussjuka*.

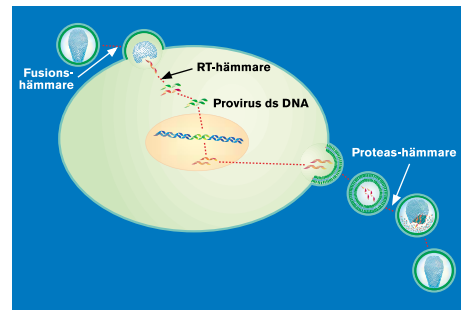
En ytterligare teknologi är den inlicensierade PVK-teknologin (*parvovirus-kapsid*), utvecklad av docent Kristina Broliden vid Karolinska Institutet. PVK bygger på att parvovirus B19-kapsider hämmar celltillväxt när de binder till en struktur på ytan av vissa celler. Applikationsområden finns där tillväxten av blodceller eller blodkärl ska hämmas och Tripep har identifierat tre terapiområden: polycytæmia vera, benmärgstransplantationer och solida tumörer.

Tripep driver även ett antal vaccinprojekt, dels mot hepatit C, dels mot hiv. Professor Matti Sällberg leder ett projekt som syftar till att utveckla ett terapeutiskt vaccin mot hepatit C-infektioner. Projektet startade under 2000 och bygger på en ny vaccin-gen, som Tripep sökt patent på.

Tillsammans med Vaccin Research Institute of San Diego utvecklar Tripep ett profylaktiskt vaccin mot hiv och ett mot hepatit C.

Läs mer om Tripeps övriga forskning på sidorna 17–18.

Virus



Figur 1. Hiv binder till cellen och dess hölje smälter samman med värdcellens plasmamembran. Detta kan hindras med fusionshämmare (T20). Virusets arvsmassa (RNA) omvandlas till provirus-DNA av ett enzym (RT). Detta steg kan hindras av NRTI och NNRTI. Mognaden av viruspartiklar kan hindras av ämnen som hämmar proteaset vilket klipper ut byggstenar till nya kapsider.

Virus är mycket små smittämnen som saknar cellulär organisation. De äger alltså inget eget liv som till exempel bakterier gör. Det enda sättet för ett virus att föröka sig är att parasitera på levande celler och omvandla dessa till virusfabriker.

En viruspartikel består av en liten bit arvsmassa (RNA eller DNA) som är skyddad av ett eller flera skal. Det innersta höljet kallas för kapsid och är för många virus uppbyggd på ett sätt som liknar en snölykta. För andra virus är kapsiden spiralformad. Byggstenarna i kapsiden kallas kapsomerer – ”snöbollarna” i ”snölyktan”. Viruset är smittsamt och kan infektera en cell endast om detta skal är intakt.

Bromsmediciner mot hiv

I figuren ovan visas schematiskt hur hiv-viruset använder en cell – en vit blodkropp som kallas *T-hjälparlymfocyt* – för att föra vidare sin arvsmassa. Eftersom processen sker i flera steg finns det ett antal punkter där viruset är mottagligt för angrepp.

För att infektera cellen måste hiv-viruset först fastna på cellens yta. Det sker genom att ett protein i virusets hölje (gp120) binder till ett protein (CD4) på cellens yta. Virusets hölje smälter därefter samman med cellens plasmamembran. Virusets arvsmassa (i det här fallet RNA) kommer att läsas av och översättas till DNA med hjälp av ett enzym, som viruset bär med sig som ett verktyg eftersom det saknas i cellen. Detta enzym kallas *omvänt transkriptas* (på engelska Reversed Transcriptase: RT) och är virusspecifikt. Enzymets översättning av RNA till DNA behövs för att virusets kod, i form av så kallat *provirus-DNA*, ska kunna infogas på ett slumpmässigt ställe i någon av cellens kromosomer. När det har skett är cellen infekterad och har förvandlats till ett ”värdjur” för virusets förökning. Det finns två grupper av mediciner som hämmar detta för viruset nödvändiga enzym, NRTI (Nucleoside-analogue-RT-Inhibitors) och NNRTI (Non-Nucleoside-analogue-RT-Inhibitors). (De olika medlen i grupperna framgår av tabellen på nästa sida.)

Andra bromsmediciner skjuter in sig på senare stadier i virusets livscykel. Den grupp mediciner som kallas *proteas-hämmare* (PI) hindrar enzymet proteas från att utföra den spjälkningsprocess som skapar de p24-molekyler som bygger upp den nya viruspartikelns kapsid (inre skal). Proteas-hämmare gör att det bildas omogna viruspartiklar som inte förmår sprida virusinfektionen i kroppen.

Läkemedel under utveckling

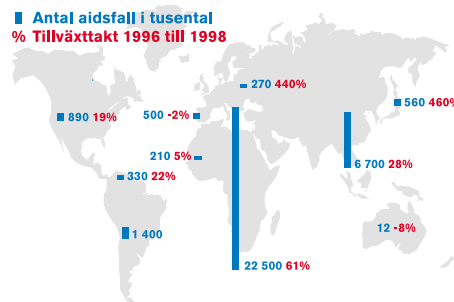
Hiv är ett av världens mest forskningsintensiva områden. Substanser med nya verkningsmekanismer under utveckling omfattar bland annat läkemedel som hämmar virusarvsmassans integration med cellens arvsmassa, så kallade *integras-inhibitorer*. Såvitt känt finns det ännu inget sådant läkemedel under klinisk prövning.

Det amerikanska bolaget Trimeris har tagit fram en lång syntetisk peptid med 36 aminosyror, som hindrar virusets yttersta hölje från att sammansmälta med cellens yttermembran och därmed stoppar viruset från att ta sig in i cellen. Substansen (T20), som således är en fusions-hämmare, ges i sprutform och är under klinisk utvärdering i fas III-studier. Resistens har redan påvisats.

En ny klass av läkemedel är så kallade *nukleotid-inhibitorer* av omvänt transkriptas, exempelvis tenofovir, och de fungerar på samma sätt som NRTI.

Tripeps substans *GPG* använder sig av en helt ny mekanism mot hiv (se sidorna 12–13) och är unikt genom att resistens ännu inte har uppstått trots tre års provokation i provrörsförsök. GPGs sätt att angripa hiv förväntas bli den fjärde mekanismen mot viruset, förhoppningsvis med signifikanta fördelar jämfört med befintliga behandlingar och T20.

Hiv i världen



Aids i världen.

Sedan början av 1980-talet bedöms mer än 57,9 miljoner¹ människor ha smittats av hiv varav 21,8 miljoner¹ har avlidit i aids. Över två tredjedelar av alla människor som idag är bärare av hiv-virus lever i Afrika söder om Sahara, vilket också är den region där smittan har haft längst tid på sig att få fäste. Idag är det Sydostasien som har den snabbaste ökningstakten av smittan.

Inom EU och USA uppgår patientpopulationen till cirka 1,42 miljoner¹ varav hälften genomgår någon form av behandling. Cirka 300 000 av dem bär på multiresistenta hiv-virus.

Behandling

Behandling av hiv-1 syftar till att hindra virusets förökning och sker idag genom mediciner som hämmar två typer av virusspecifika enzymer: *proteas* och *omvänt transkriptas* (RT). Proteashämmarna (PI) och de medel som hämmar omvänt transkriptas (NRTI och NNRTI) utgör huvudgrupper för dagens godkända bromsmediciner.

I västvärlden finns det idag många hiv-positiva som lever utan symptom tack vare de bromsmediciner som kommit under de senaste åren. En kombinationsterapi med tre till fem läkemedel, så kallad *HAART-behandling* (Highly Active Anti Retroviral Therapy), har under de tre-fyra senaste åren kraftigt minskat dödligheten i väst.

Hiv-behandlingen kompliceras ofta av kraftiga biverkningar, resistensutveckling och patienternas skif-

tande förmåga att fullt ut genomföra en önskad behandling. Behandling med bromsmediciner är ett livslångt åtagande som kräver punktlighet och motivation. Trots HAART-terapi utvecklar de flesta förr eller senare resistens. Hittills har upp till 50 procent av alla patienter som har terapi utvecklat någon form av så kallad behandlingssvikt och trenden är stigande – bara för två år sedan var andelen 30 procent.

Spridning av hiv

Hiv sprids genom sexuell kontakt, infekterade nålar vid narkotikamissbruk, blodtransfusioner samt från mödrar till barn främst i samband med förlossning. Idag är det i västvärlden 10–15 procent av dem som nyligen smittats som har ett redan helt eller delvis resistent hiv-virus.

Godkända anti-hiv-1-läkemedel.

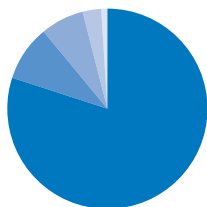
Substans	Varumärke	Bolag	Kostnad behandling per patient och år (USD)
<i>NRTI</i>			
Lamivudine+Zidovudin	Combivir	Glaxo Wellcome	6 228
AZT, Zidovudine	Retrovir	Glaxo Wellcome	3 360
ddC, Zalcitabine	Hivid®	Roche	2 520
ddI, Didanosine	Videx®	Bristol-Myers Squibb	2 424
d4T, Stavudine	Zerit®	Bristol-Myers Squibb	3 108
3TC, Lamivudine	Epivir®	Glaxo Wellcome	2 868
Abacavir	Ziagen®	Glaxo Wellcome	3 540
<i>NNRTI</i>			
Nevirapine	Viramune®	Boehringer Ingelheim	3 060
Efavirenz	Stocrin®	MSD/Dupont Pharm	4 668
Delavirdine	Rescriptor®	Pharmacia & Upjohn	2 676
<i>PI</i>			
Indinavir	Crixivan®	MSD	6 000
Saquinavir	Fortovase®/Invirase®	Roche	5 220/6 840
Ritonavir	Norvir®	Abbott	7 344
Nelfinavir	Viracept®	Roche/Agouron	6 756
Amprenavir	Agenerase® ¹	Glaxo Wellcome	6 400

¹ Godkänd i USA, ej i Europa

KÄLLA: 1999 Hiv Drug Guide, Jan/Feb 1999.

Spridning av hiv.

- Heterosexuell kontakt 80%
- Homosexuell kontakt 9%
- Injektionsmissbruk 7%
- Blod 3%
- Annan orsak 1%



¹ KÄLLA: Unaids.org

GPG – en helt ny mekanism mot hiv

Det läkemedel i Tripeps forskningsportfölj som är närmast en lansering är GPG, en potentiell bromsmedicin mot hiv som angriper viruset på ett helt nytt sätt (se figur 2). GPG bygger på plattformsteknologin PPI och verkar genom att binda till p24-molekylerna och därigenom hämma avknoppningen av virus, samt förhindra den kristalliseringsprocess som ska ge viruset dess skyddande kapsidstruktur (se figur 2, 3 och 4 på detta uppslag).

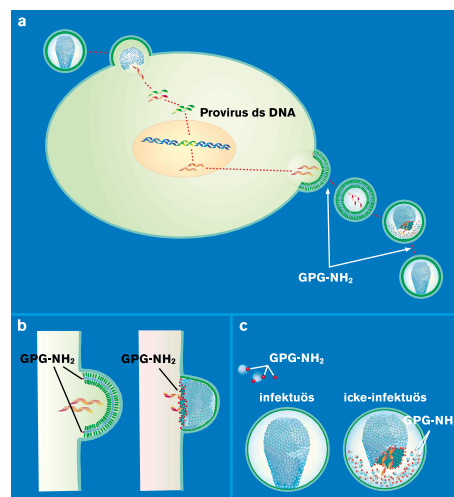
GPG baseras på teknologiplattformen PPI. GPG är en tripeptid-amid, vilket innebär att den består av tre aminosyror och att den karboxylterminala änden har modifierats kemiskt. GPG består av aminosyrorna glycyl-prolyl-glycin, och motsvarar en konserverad aminosyrasekvens i hiv-virusets kapsidprotein. Att binda till kapsidprotein, och därmed hindra uppkomsten av en skyddande kapselstruktur, innebär ett helt nytt angreppssätt mot hiv.

Preparatet är unikt genom att det har en lång rad fördelar inom områden där andra verksamma hiv-läkemedel ofta har allvarliga nackdelar. De mest centrala fördelarna med GPG är att substansen hittills visat sig ha effekt på alla testade hiv-stammar och förefaller vara utan biverkningar. Dessutom har det under tre års löpande provrörsförsök ännu inte varit möjligt att provocera fram resistens mot GPG, något som varit relativt enkelt med alla godkända hiv-läkemedel.

Nya sätt att angripa hiv-viruset är nödvändiga eftersom kampen mot hiv och aids är ett krig mot en rörlig fiende. Hiv, som ger upphov till immunbristsjukdomen aids, har en enastående förmåga att mutera och kringgå de bromsmediciner som kommer i dess väg. Så har hittills skett med samtliga nu kända hiv-mediciner, och redan nu är över 300 000 personer på Tripeps primärmarknader – Nordamerika och Europa – smittade med multiresistenta virus.

Marknad

Situationen med icke tillgodosedda läkemedelsbehov innebär en rad marknadsmässiga fördelar för GPG:



Figur 2. GPG utgörs av en tripeptid bestående av aminosyrorna glycyl-prolyl-glycin. GPG binder till de proteiner som bygger upp virusets kapsid redan när de är en del av ett större protein och förhindrar detta protein att binda till sig själv. Detta gör att virusets avknoppningsprocess hämmas. Virusets proteas aktiveras innan viruset hunnit avknoppas. Detta gör att strukturer av ickekompleta viruskapsider fastnar i cellens plasmamembran (se figur 2b och 3). I de partiklar som hinner avknoppas hindrar GPG de avklippta byggstenarna ("snöbollarna") från att binda till varandra och bilda kompletta kapsider ("snöflykter") (se figur 2c och 4.)

→ Snabb penetration av marknaden.

Eftersom effektiv behandling mot hiv saknas är behovet stort och en helt ny hiv-medicin skulle få starkt genomslag bland västvärldens 300 000 smittade med multiresistent virus. Dagens terapi medför också att behandlande läkare är vana vid nya preparat. Det gör att marknaden för hiv-läkemedel är lättare att penetrera än andra läkemedelsmarknader.

→ Kort utvecklingstid tack vare regulatorisk särbehandling.

Utvecklingstiden fram till färdig produkt förkortas avsevärt tack vare att graden av nationell och global angelägenhet ger lättnader i myndigheters behandling av registreringsprocessen.

→ Ekonomisk potential.

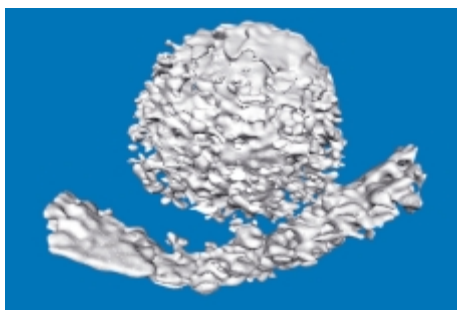
Det är vanligt att nya bromsmediciner säljer för 200–600 miljoner US dollar under de första tolv månaderna efter lansering.

Studier

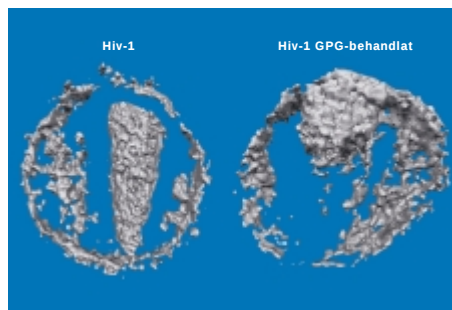
Tripep bildades 1997 för att utveckla och kommersialisera GPG. Målet är att kunna ansöka om godkännande och registrering av GPG under första kvartalet 2003 och att utlicensiera produkten till ett större läkemedelsföretag för marknadsföring.

1998 konstaterade Tripep att preparatet har en helt ny verkningsmekanism mot hiv (se figur 2). Detta förklarar vad som upptäcktes av en händelse redan tidigt på 1990-talet: att GPG är kraftigt verksamt mot hiv-virus i provrör.

En kombinerad fas I/II-studie avslutades i mars 2000 och var en säkerhets- och effektstudie på 15 hiv-infekterade och tidigare obehandlade patienter. Patienterna fick endast GPG. De första sex patienterna fick GPG i upptrappande



Figur 3. 3D-elektronmikroskopisk bild av en icke-komplett hiv-kapsid som fastnat i cellens plasmamembran.



Figur 4. 3D-elektronmikroskopisk bild av hiv-partiklar. Till vänster ses en intakt inre konformad kapsid. Till höger ses en hiv-partikel bildad i närvaro av GPG, vilket resulterat i en ickekomplett kapsidstruktur.

dosering tre gånger per dag och resterande nio fick den högsta dosen stabilt tre gånger per dag i två veckor. GPG visade i studien en mycket god tolerans och minskningen i antalet viruskopior var cirka 50 procent (median). I full-dosgruppen (nio patienter) minskade antalet viruskopior med cirka 65 procent (median). Det positiva resultatet var mycket tillfredsställande med tanke på den korta behandlingstiden (två veckor), att inga andra hiv-läkemedel gavs parallellt och att maximal antiviral effekt inte brukar uppnås förrän efter 1–3 månaders behandling. Minskningen av virus i patienternas blod kom senare än förväntat, men effekten kvarstod under hela uppföljningstiden på 14 dagar. Dessa oväntade resultat har i provrörstudier visat sig bero på att det tar lång tid för GPG att tas upp av de vita blodkropparna. Efter en vecka har ännu inte en plåtåtkoncentration uppnåtts inne i målcellen. Väl inne i målcellen är dock halveringstiden av

Intäkter från licensavtal.

Forsknings- och utvecklingsarbeten inom läkemedelsindustrin ersätts olika beroende på i vilken klinisk fas samarbeten inleds, vilken typ av läkemedel som avses, den aktuella marknadens storlek samt vilken strategi läkemedelsbolaget ifråga har.

Läkemedelsbolag föredrar att incensiera produkter i fas III och som riktar sig till sjukdomar som saknar tillfredsställande behandling. De produkter som tillfredsställer dessa krav erhåller normalt högre royalties och andra ersättningar. Antalsmässigt ingår de flesta licensavtal i preklinisk fas medan de flesta avtal som ingår under den kliniska fasen skapar högre värde.

Vanligen förekommande ersättningsintervall har sammanställts av Tripeps marknadsrådgivare, Bridgehead Technologies, och redovisas i nedanstående tabell;

Klinisk fas då avtal träffats	Engångsbetalning vid avtalets början ¹ (USDm)	Summa milestone-betalningar (USDm) ²	Royalty (%)
Preklinisk fas	3–7	10–25	3–7
Fas I	5–10	12–25	5–9
Fas II	7–12	15–30	10–15
Fas III	10–15	15–50	15–35

¹ Engångsbetalningar från läkemedelsbolag till biotech-företag tenderar i tidiga faser att utgöras av mer än 50 procent som riktade nyemissioner till licensköparen och resterande del kontant. I senare faser är övervägande delen kontant.

² De angivna milestone-betalningarna inkluderar inte ersättning för anställda och rörliga kostnader. Sådan ersättning är praxis men offentliggörs sällan.

GPG lång. Studien väckte stort intresse när den i oktober presenterades vid Fifth International Congress on Drug Therapy in Hiv Infection i Glasgow.

Fas I-studien på friska frivilliga som presenterades under fjärde kvartalet 2000 visade att den farmakodynamiska effekten, det vill säga effekterna i kroppen, kvarstod längre än väntat. Ännu tolv timmar efter det att patienten fått dosen kunde effekt påvisas. Detta i kombination med GPGs långa halveringstid inne i den infekterade cellen kan innebära att en dos per dygn är tillräcklig. Fas I-studien bekräftade även att GPG har en mycket positiv toxicitetsprofil och inga läkemedelsrelaterade biverkningar kunde konstateras.

Redan i sommar kan GPG ha tagit ett avgörande steg mot färdig produkt. Då är resultaten av fas II-studien som påbörjades i oktober 2000 klara. Fas II-studien ska tydligare visa den kliniska effekten på multiresistent hiv-patienter samt den optimala dosen. Minst 45 hiv-smittade personer som inte svarat tillräckligt på existerande behandlingar ingår i fas II. Det är också den första prövningen av GPG i dess rätta sammanhang, det vill säga som ett av flera läkemedel i en kombinationsterapi, så kallad *HAART-behandling* (Highly Active Anti Retroviral Therapy). Studien utförs på tio olika centra i Europa.

Resultaten kommer att utgöra underlag för Tripep vid ansökan om prövningstillstånd i USA, så kallad Investigational New Drug approval (IND). De viktigaste frågorna som studien ska ge svar på är följande:

→ Hur verksamt är GPG när det tas tillsammans med andra medel i HAART-behandling?

I provrörsförsök har GPG visat synergieffekter med RT-hämmare.

→ Blir effekten bättre än vid fas I/II-studien?

Här väntar vi oss positivt besked, då den tidigare studien (fas I/II) var för kort. När studien designades kände vi inte till det långsamma upptaget av GPG i vita blodkroppar (målcellerna). Provrörsförsök har visat att upptaget från blodbanan in i målcellen (där GPG har sin effekt) tar mer än tio dagar. Fas I/II-studien hade 14 dagars behand-

Terapeutiska peptider.

Problem

Nedbrytning i magsäck
Nedbrytning i tunntarm
Upptag i tarm
Halveringstid
Produktion

Andra peptider

Hög nedbrytning, syrakänsliga
Hög nedbrytning av proteaser
Inget eller mycket dåligt peroralt upptag
Kort, cirka 2–5 minuter
Oftast svår och dyr

GPG

Ingen nedbrytning, syrastabilt
Liten, långsam nedbrytning av proteaser
Mycket bra upptag med en aktiv transportmekanism
Lång, cirka 50 minuter på försöksdjur, sannolikt flera timmar i människan
Enkel och lätt att skala upp

ling och två veckors uppföljning medan den pågående fas II-studien har sex veckors behandling och fyra veckors uppföljning.

- Vilken är den optimala dosen av GPG?
- Består den unika biverkningsprofilen från tidigare försök på människa och djur?

Om resultaten i fas II-studien är gynnsamma ligger vägen öppen för den tredje och sista testfasen: storskalig klinisk testning på 600–1 000 patienter, vilken beräknas starta under tredje kvartalet 2001. Om fas II-testerna visar sig vara något mindre gynnsamma är det ändå troligt att GPG blir ett framgångsrikt läkemedel, men det kommer att ta längre tid. Det kan då till exempel handla om att justera doseringsformen av GPG för att ge optimal effekt.

Fördelar med GPG

De prekliniska testerna och provrörsförsöken har, i kombination med de första studierna på människa, visat att GPG har flera stora fördelar jämfört med kända hiv-läkemedel:

- GPG har effekt på samtliga hiv-stammar.
GPG har, tack vare sin unika verkningsmekanism, visat sig vara effektivt även mot hiv-virus som utvecklat resistens mot de läkemedel som finns på marknaden. Med GPG knoppas det av färre viruspartiklar från den infekterade cellen, och de som ändå avknoppas kan inte infektera nya celler.
- Det finns ännu ingen resistens mot GPG.
För de existerande läkemedlen mot hiv har det visat sig redan på provrörsstadiet att det går att provocera fram en resistens hos hiv-virus. Ju snabbare resistens uppträder i provrör, desto snabbare uppträder det även i verkligheten hos behandlade patienter. Trots omfattande löpande provrörsförsök under tre år har Tripep inte lyckats provocera fram resistens mot GPG.
- GPG förefaller ha en unik biverkningsprofil.
Djurförsöken har visat på mycket låg toxicitet för GPG. Så höga doser som 300 milligram per kilo kroppsvikt har inte gett några symptom eller förändringar hos grisar vid daglig intravenös behand-

ling under en hel månad. Endast ringa symptom uppträdde hos grisarna vid en mer än tre gånger så hög dos (ett gram per kilo kroppsvikt). På människor har inga GPG-relaterade biverkningar kunnat konstateras, vare sig vid en fas I-studie på åtta friska frivilliga, vilka behandlades med endos, eller vid en fas I/II-studie på hiv-patienter som behandlades med flerdos.

- GPG-behandlingen är enkel.

Andra positiva egenskaper hos GPG är att behandlingen är enkel. GPG-molekylen är liten och preparatet kan intas oralt. GPG har en långsamt insättande och utsättande effekt och behöver 10–14 dagar för att uppnå tillräcklig koncentration i målcellen. Väl inne i målcellen är dock halveringstiden lång. Anrikningen av GPG i målcellen kan troligen innebära att dosen kan sänkas efter en tid med bibehållen effekt, eventuellt ner till en dos per dag.

GPG – produktion

GPG består av endast tre aminosyror och är därför möjlig att producera i löslig fas. GPG är dessutom en mycket stabil substans.

Proteiner och peptider

GPG är en på syntetisk väg modifierad peptid. Endast ett fåtal peptider har tidigare blivit godkända läkemedel, därför att det finns en rad problem med peptidernas upptag och stabilitet i kroppen. Tripep har dock lyckats påvisa så fördelaktiga egenskaper hos sin modifierade tripeptid, att GPG och därmed hela PPI-teknologin utgör ett potentiellt paradigmskifte inom peptidbaserade läkemedel.

Många av de vanligaste problemen med peptider som läkemedel gäller inte för GPG på grund av molekylens unika egenskaper. GPG kan ges i tablettform eftersom:

- den är syra- och magsaftstabil,
- den begränsade nedbrytning som sker i tunntarmen väl kompenseras av tarmens snabba upptag från tarm till blod,
- effekt kvarstår i blodplasman i omkring tolv timmar efter oralt intag.

Från kandidat till läkemedel

Det tar normalt 8–13 år att ta fram en läkemedelsprodukt, från en idé i laboratoriet till godkänt läkemedel. Av den tiden utgör kliniska studier och myndighetsbehandling 6–8 år. Under senare år har dock den senare fasen kortats till cirka 5–6 år genom effektiviseringar hos både industrier och myndigheter. För att snabba på processen ytterligare, framför allt när det gäller epidemiska sjukdomar som hiv, har läkemedelsmyndigheterna i USA (FDA) och Europa (EMA) skapat speciella förtursregler för vissa indikationer.

Behandlingsresistent hiv-infektion uppfyller kraven för en sådan förtur. Tripep har därför gjort det strategiska valet att inrikta de kliniska GPG-studierna på denna indikation för att därigenom uppnå en så snabb registrering som möjligt. De grundläggande kraven på att visa effekt och god säkerhet är naturligtvis oförändrade, men myndigheternas interna handläggning är effektivare i dessa program och företaget kan få hjälp med planläggning av studierna och att utforma registreringsansökan.

Ett läkemedel blir till

Läkemedelsutveckling sker i en flerstegsprocess där endast ett fåtal av de substanser som testas når fram till marknaden. Vissa delar av processen är reglerade av de myndigheter som utvärderar effekt och säkerhet. Utvecklingen delas oftast in i tre huvudfaser:

→ Forskningsfas eller upptäcktsfas.

Tar fram läkemedelskandidater (candidate drugs, CD). Risken att misslyckas är mycket stor, upp till 90 procent.

→ Preklinisk fas.

CD provas på djur och i cellkulturer för att utröna substansens giftighet samt effekt, dosering, farmakokinetik med mera.

→ Klinisk fas.

Delas vanligen in i tre studiefaser, I–III. Med hjälp av dessa studier sammanställs data som lämnas till de läkemedelsgodkännande myndigheterna. Eftersom inga läkemedel är helt giftfria gör också myndigheten en risk-/nyttabedömning där läkemedlet måste ha övervägande positiva egenskaper för att bli godkänt.

För att säkerställa en hög royalty, i intervallet 15–35 procent, väljer Tripep att ta fram läkemedel i egen regi till och med godkännande och registrering.

Program för snabb behandling hos läkemedelsmyndigheter.

Myndighet	Program	Förutsättning
FDA	Fast track program	Svår eller livshotande sjukdom och ett icke tillgodosett medicinskt behov av ny terapi.
	Accelerated approval	Svår eller livshotande sjukdom och meningsfullt terapeutiskt tillskott jämfört med existerande behandlingar.
	Priority review policy	Medger användande av "surrogate end points" (i detta fall reduktion av antal hiv-kopior i blodet). Signifikant förbättring jämfört med befintliga produkter.
EMA	Accelerated approval	Sjukdomens svårighetsgrad, avsaknad av lämplig terapi och att det förutses ett stort terapeutiskt värde.
	Registration under exceptional circumstances	Ovanliga sjukdomar, nuvarande vetenskapliga kunskaper, otillräckliga och oetiskt att avstå från behandling.
	Accelerated evaluation	Sjukdomens svårighetsgrad, avsaknad av lämplig terapi och att det förutses ett stort terapeutiskt värde.

Intervju med professor Sven Britton

Sven Britton, överläkare på Karolinska Institutet och professor inom ämnet infektionssjukdomar, var en av de första läkarna i Sverige att kallas expert på hiv när viruset blev känt i mitten av 1980-talet. Han har också blivit känd för sitt sociala och globala engagemang för att fördela vårdresurser till de mest utsatta regionerna.

När det gäller hiv-situationen i Sverige och världen tror Sven Britton på upplysning i kombination med bromsmediciner. Han tycker att Tripeps resultat hittills av GPG-studierna är sensationella.

– Att man inte har fått fram någon resistens i provrör på tre år är närmast osannolikt. Men jag har inte sett resultaten i sin helhet ännu så det är kanske bäst att vänta med hyllningarna ytterligare en tid, säger han.

Sven Britton betonar att det är nödvändigt att det kommer fram nya medel och angreppsmekanismer mot hiv nu när det finns virus

som är resistenta mot marknadens alla bromsmediciner.

– Jag tror att det är få som inser allvaret i den här utvecklingen. Idag vet man att man måste använda flera bromsmediciner parallellt för att trycka ner virusproduktionen i kroppen. De första åren användes inte mediciner i kombination, men vi borde ha kunnat räkna ut att det skulle uppstå resistens med tanke på den enorma mängd mutationsmöjligheter som ett virus som förökar sig varje sekund har.

– Det är alltså viktigt inte bara för patienten att hålla nere virusproduktionen i kroppen, utan också för möjligheten att globalt bekämpa viruset. Detta har inte uppmärksammats ordentligt förrän de senaste åren.

Sven Britton berättar att det inte är helt klarlagt om de hiv-virus som är resistenta har muterats eller om de

förekommit naturligt i liten mängd hela tiden, men med lågt överlevnadsvärde. I det senare fallet finns det hopp om att de resistenta stammarna är mindre sjukdomsbringande, eftersom det finns en anledning till att just den genkombinationen får chansen först när de mest potenta varianterna tryckts ner. Det kan till exempel vara så att det resistenta viruset förökar sig betydligt långsammare än ursprungsviruset.

Trots att det forskas enormt mycket om hiv är genombrotten få. Sven Britton är glad över att en ny bromsmedicin och en ny angreppsmekanism har upptäckts i Sverige.

– Det satsas 60–70 gånger mer pengar på hiv än på malaria, som faktiskt skördar fler offer. Så det är inte mer resurser som behövs, utan fler verkligt goda idéer, säger Sven Britton.

”Att man inte har fått fram någon resistens i provrör på tre år är närmast osannolikt.”

Övrig forskning

I slutet av år 2000 var Tripep klar med uppbyggnaden av den forskningsavdelning och de samarbeten som krävs för att företaget ska kunna hantera andra projekt utöver GPG. Ytterligare ett tiotal forskare inom biomedicin och biokemi har anställts för att utveckla nya läkemedel baserade bland annat på bolagets två plattformsteknologier PPI och RAS. Med de nya forskningsmöjligheterna arbetar Tripep även med att ta fram nya GPG-liknande molekyler för att identifiera och patentera nya hiv-läkemedel. En ny och viktig metod för att hitta dessa nya molekyler är metoden med så kallade computer graphics, där man med avancerade datorer och program kan identifiera bindningsfickor för GPG. De övriga forskningsprojekt som Tripep fokuserar på under 2001 är:

→ Stoppmedicin mot hepatit C.

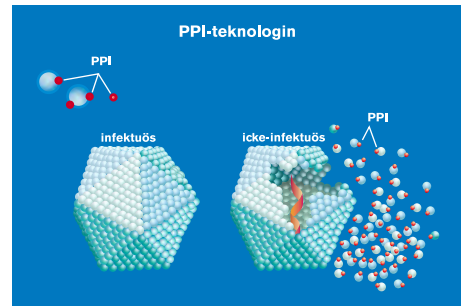
I samarbete med forskare på University College i Dublin arbetar Tripep med att, på basen av PPI-teknologin, ta fram en modifierad tripeptid som kan fungera som en stoppmedicin mot hepatit C (se figur 5) analogt med GPGs verkningsmekanism mot hiv.

→ TNF- α -hämmare.

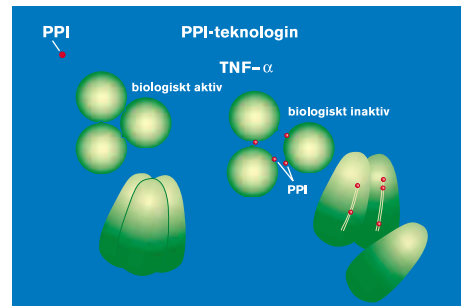
Vid bland annat ledgångsreumatism och den kroniska tarmsjukdomen Crohns sjukdom produceras inflammationsproteinet TNF- α som orsakar skada i kroppen. Antikroppsterapi som hämmar TNF- α har visat sig ge en dramatisk lindring av symptomen vid dessa sjukdomar. På basen av PPI-teknologin driver Tripep ett projekt i egen regi för att utveckla en tripeptid som hämmar bildandet av funktionellt TNF- α (se figur 6). Projektet befinner sig på forskningsstadiet och screening av de syntetiserade peptiderna för aktivitet har påbörjats.

→ Läkemedel mot sjukhussjuka (stafylokocker).

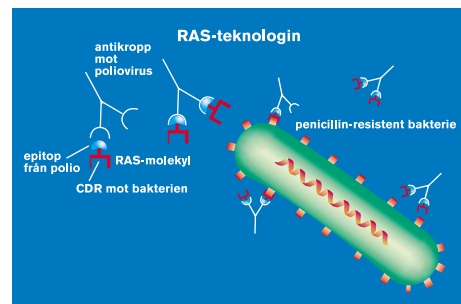
Multiresistenta stafylokocker, som orsakar den så kallade sjukhussjukan, är ett stort problem i västvärlden då inga former av antibiotika längre biter på dessa bakterier. I ett samarbetsprojekt med professor Jan-Ingmar Flock vid Karolinska Institutet har Tripep utvecklat ett unikt angreppssätt mot resistenta stafylokocker. Projektet bygger på Tripeps patentskyddade RAS-teknologi och innebär att befintliga antikroppar omdirigeras till att angripa stafylokockerna (se figur 7). Tripep har breddat sitt patentskydd efter de lovande resultat som projektet hittills visat.



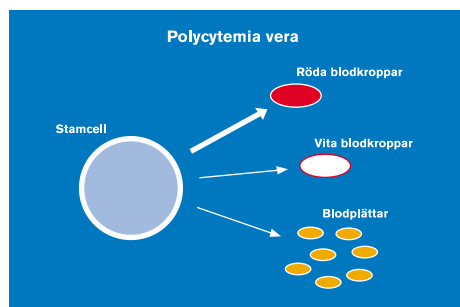
Figur 5. Hepatit C-virus kapsid ("snölykta") måste vara intakt för att viruset ska kunna smitta nya celler, det vill säga sprida sig i kroppen. PPI-teknologin går ut på att hitta små molekyler (modifierade tripeptider) som hindrar kapsidens byggstenar ("snöbollarna") att binda till varandra.



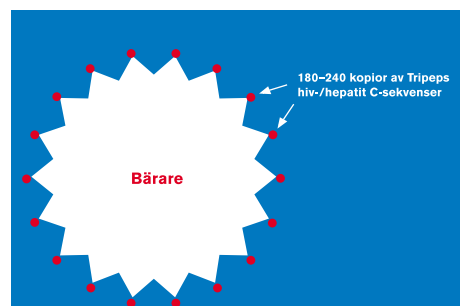
Figur 6. Den biologiskt aktiva formen av inflammationsproteinet TNF- α består av tre sammanfogade identiska proteiner. Genom att använda sig av PPI-teknologin förhindras dessa proteiner att binda till varandra och TNF- α blir verkningslös.



Figur 7. Genom att dirigera om antikroppar som vi redan har i kroppen, till exempel efter en vaccinering, kan man attackera bakterier som är motståndskraftiga mot antibiotika. RAS (Redirecting Antibody Specificity)-molekylen består av en del som binder till de antikroppar vi sedan tidigare har och en annan del som känner igen och binder till bakterien.



Figur 8. Vid polycythemia vera överproduceras framförallt röda blodkroppar. PVK-teknologin använder sig av ett protein från parvovirus B19. Detta protein binder till en receptor, kallad P-antigen, som finns på bland annat de stamceller som ska bli röda blodkroppar och på endotelceller, en celltyp i blodkärl. Resultatet av en interaktion mellan PVK (ParvoVirus Kapsid)-peptiden och P-antigenet blir att tillväxten av framförallt röda blodkroppar men även andra blodceller och blodkärlsnybildning hämmas.



Figur 9. Med genteknologi sätts Tripeps hiv- och hepatit C-virus-sekvenser in i kapsiden hos ett hepadna-virus, så att det kommer att uttryckas på bärarens utskott. Denna bärare har en unik förmåga att ge synnerligen starka antikropssvar.

→ Läkemedel mot PCV.

Blodsjukdomen polycythemia vera (PCV), som framför allt kännetecknas av en okontrollerad tillväxt av röda blodceller (se figur 8), är en sjukdom utan bot. PCV gör blodet trögflytande vilket ökar risken för proppbildning i hjärta och hjärna. Patienter behandlas idag med cellgifter och åderlätning. I ett samarbete med Swedish Orphan utvecklar Tripep ett potentiellt nytt läkemedel mot PCV. Ett läkemedel mot denna relativt sällsynta sjukdom omfattas i USA, EU, Japan och Australien av en så kallad orphan drug-lagstiftning, vilket bland annat innebär en snabbare myndighetsbehandling. Swedish Orphan har stor kunskap om utveckling och marknadsföring av orphan drugs.

→ Terapeutiskt vaccin mot gulsot (hepatit C).

Det finns inget registrerat vaccin mot hepatit C-virus. Tripep har dock identifierat och patentsökt en ny vaccin-gen med unika egenskaper som kan leda till ett bra terapeutiskt vaccin. Genom att inducera ett immunförsvar som dödar virusinfekterade celler kan vaccinet komma att ingå som en komponent i kombinationsterapi mot kroniska infektioner av hepatit C. Behovet av terapi mot sjukdomen är mycket stort; 200–300 miljoner människor i västvärlden är smittade av hepatit C, och när det gäller den vanligaste formen svarar 80 procent av patienterna inte på befintlig behandling.

→ Profylaktiskt/terapeutiskt vaccin mot hiv och profylaktiskt vaccin mot hepatit C.

Tripep forskar, i samarbete med världsledande forskare på Vaccine Research Institute of San Diego (VRISD), på att ta fram ett skyddande vaccin mot hiv-1. Tripep har patent på genetiskt stabila delar av kapsidproteinet i hiv-1, som kan aktivera antikroppar som neutraliserar viruset. Dessa patent erhöles 1994 och härrör från den verksamhet som Tripeps grundare drev innan de bildade Tripep. Preparatet är tänkt både som en komponent i ett förebyggande hiv-vaccin och som ett terapeutiskt vaccin tillsammans med bromsmediciner. Tripep och VRISD samarbetar även för att ta fram ett förebyggande vaccin mot hepatit C. Grunden för samarbetet är Tripeps kunskap att ta fram de aktiva komponenterna i vaccinet, medan VRISDs styrka är att uppnå starka antikropssvar. Se figur 9.

Humankapital

Medarbetarnas samlade kunskap är Tripeps största tillgång. Därför har vi utarbetat ett optionsprogram som innebär att alla medarbetare, såväl anställda som kontrakterade som har ett långsiktigt engagemang i företaget, är delägare i Tripep.

Eftersom det är Tripeps ambition att engagera de bästa forskarna är det också vår policy att betala marknadsmässiga löner. De anställda har även möjlighet att få individuell bonus för särskilt berömvärda insatser.

Tripep handplockar sina medarbetare för deras höga kompetens. Den genomsnittliga utbildningsnivån i företaget är hög och i organisationen ingår sju professorer. Vid rekrytering lägger vi stor vikt vid entreprenörsanda, att det finns en drivkraft att vara med och utveckla företaget, samt att personen passar in i det lilla och högt specialiserade team som Tripep utgör.

Vid årets slut var antalet heltidsmedarbetare cirka 40 (13 föregående år) varav 14 var anställda (fem föregående år). Under året inleddes nya samarbeten med både inhemska och internationella forskare. Något som tydligt understryker att Tripep är en intressant arbetsgivare är att det aldrig förekommit avhopp från organisationen.

Tripep är en kreativ arbetsplats, mycket tack vare det stora antalet forskare som ingår i organisationen.

Arbetsätt

Den virtuella arbetsformen gör att företaget kan ha en liten effektiv kärnorganisation och samtidigt bedriva forskning vid ett flertal viktiga institutioner. Många funktioner – till exempel investerarrelationer och PR, testning och produktion – sköts av samarbetspartners och underleverantörer, allt för att Tripep ska ha en så smidig organisation som möjligt och fokusera på forskningsarbetet. Den decentraliserade organisationen hålls samman med hjälp av modern informationsteknologi och ger företaget flexibilitet och tillgång till de bästa krafterna inom respektive område.

Viktigt att betona är också att Tripep har de nödvändiga resurserna för att handlägga myndighetskontakter för godkännande av till exempel kliniska prövningar.

Tripeps avtal med alla kontraktsforskare garanterar företaget äganderätten till forskningsresultat och patent. Avtalen innehåller också sekretessföreskrifter.

Till Tripeps mänskliga resurser hör också ett vetenskapligt "advisory board" med flera världsledande forskare på det medicinska området.

Docent Kristina Broliden (PVK-projektet).



Professor Matti Sällberg (RAS- och vaccinprojektet).



Rundabordssamtal

Den 13 februari samlades ett antal människor för ett rundabordssamtal. Utgångspunkten var Tripep och RFHPs gemensamma annonskampanj på temat hiv och aids. Diskussionen handlade om hiv och pengar, västvärlden och tredje världen, ansvar och trovärdighet.

MA Det fanns en tid när det delades ut kondomer till alla, och nu talar man inte om hiv-faran längre. Parallellt ser vi hur sexuellt överförda sjukdomar ökar igen, och man noterar även en ökning av hiv-positiva. När det gäller att informera om säker sex, går det lika bra att Tripep gör det som staten?

TA Det är lättare för företagen i den här branschen, den är screenad av Läkemedelsverket och har en institutionell legitimitet oavsett om det är ett privat företag eller inte. Det finns täta associationer mellan vetenskap och forskning och läkemedelsföretag. Jämför med oljebranschen – om man skulle tala om utsläpp av olja – en statlig representant som säger någonting om oljebolaget ... det är en enorm förtroendeklyfta där.

POP Men det finns undersökningar som visar att trovärdigheten i ett medicinskt budskap minskar så fort en läkemedelslogo finns med.

TA Men även Folkhälsoinstitutet saknar trovärdighet. Man jobbar på ett område som legitimeras av forskning och vetenskap, medan man själv inte står för det. Man kan inte bara sätta statligt mot privat, den vetenskapliga statusen har stor betydelse.

POP Budskapet får mycket större trovärdighet om sändaren står med fötterna på jorden. Du (vänder sig till **AL**) är trovärdig för att du är hiv-inficerad. Det spelar ingen roll vad du har för bakgrund, om du är doktor eller jobbar på RFSU eller jobbar på Folkhälsoinstitutet. Jag är trovärdig för att jag kan mycket om hiv.

HM Det handlar både om trovärdighet och ansvar. Den här annonskampanjen går i Dagens Industri, Svenska Dagbladet och Dagens Nyheter därför att det är där jag inför mina aktieägare kan motivera att finnas. Men informationen måste också ut till sådana som inte läser de tidningarna. Det är där statens ansvar kommer in.

TA Är den här kampanjen till för att skapa bättre investor relations? Är det mer pengar ni vill ha?

HM Det är lyckligtvis så att vi har pengar att driva det här projektet i hamn. Vi är alltså inte ute efter att resa pengar, det är inte avsikten.

CL När det gäller trovärdighet så visar en amerikansk undersökning att läkemedelsbranschen ligger och simmar där nere runt skönhetsindustrin och politikerna, alltså på bottennivå. Lite högre upp har vi bank och finans, medan forskning och

universitet ligger mycket högt. Man börjar tala om *stakeholders value*, inte bara *shareholders value*. Att man bidrar till olika housingprojekt eller tar hand om hivsmittade svarta män i storstäderna. Det har man inte sett alls i Sverige ännu, och där kan man säga att ni på Tripep går i bräsch ...

YS De läkemedel som finns idag är till för dem som finns på den norra delen av globen. På södra sidan har man inte tillgång till de här läkemedlen. När jag ser en sådan här informationskampanj så tänker jag på en gång, vad tjänar Tripep på det här? Den där riktigt tuffa frågan att 95 procent av världens hiv-positiva bor i fattiga länder och inte har tillgång till de här medicinerna. Den frågan är så tung och så het och kostar så jävla mycket pengar ... Ingen vill ta tag i den, framför allt inte läkemedelsindustrin.

TA Skulle ni i Läkare utan gränser kunna göra samma sak som RFHP har gjort? Att gå ihop med någon för att lyfta fram tredje världen?

YS Vi skulle inte gå ihop med ett läkemedelsbolag. Det är en av de parter vi lobbar mot, så det skulle bli väldigt konstigt.

TA Men om ett läkemedelsbolag ville arbeta för att det är samhälls-politiskt riktigt att bekämpa hiv, skulle ni då ställa upp och vara en allianspartner för att driva fram en sådan debatt?

YS Läkare utan gränser sitter ju idag i rundabordssamtal i EU, i WTO, i WHO – och där sitter läkemedelsindustrin också med. Men innan man ser resultat av de samtalen skulle jag inte gå ut i en kampanj tillsammans med läkemedelsbranschen. På precis samma sätt som jag inte skulle kramas med Leif Pagrotsky i DN heller. För han har inte visat vad Sverige ska driva för frågor i WTO. Och om Astra kommer ... ändrar han då åsikt?

HM Vi har ungefär en och en halv miljon smittade i västvärlden och problemet med sjukdomen är ju att det inte finns läkemedel som är effektiva och lätta att administrera. Medicinerna ställer enorma kompetenskrav på läkarna. Det är inte ett enkelt piller som man kan ställa ut i burkar mitt i huvudstäderna på den afrikanska kontinenten, som människor kan gå och ta och så är problemet löst.

YS Varför skulle inte hiv-positiva i Afrika klara att ta den behandlingen som hiv-positiva i Sverige gör?

POP Jag tror inte folk i Afrika ska ta samma medicin som hiv-positiva i Sverige. I Sverige har vi råd att ha ett individualistiskt perspektiv, det har man inte i Afrika eller Sydostasien. Där får

Deltagare

- Maria Arnholm (**MA**) MODERATOR KONSULT NEXTWORK
- Tom Andersson (**TA**) REKTOR BERGHS SCHOOL OF COMMUNICATIONS
- Andreas Berglöf (**AB**) OMBUDSMAN RIKSFÖRBUNDET FÖR HIV-POSITIVA
- Anders Lücke (**AL**) HIV-POSITIV
- Carina Lundberg (**CL**) MARKNADSCHEF FOLKSAM KAPITALFÖRVALTNING, FÖRE DETTA VD KPA FONDER
- Hans Möller (**HM**) VD TRIPEP
- PehrOlov Pehrson (**POP**) CHEF OCH ÖVERLÄKARE HIV-MOTTAGNINGEN HUDDINGE SJUKHUS
- Ylva Strömberg (**YS**) LÄKARE UTAN GRÄNSER

man ha ett samhällsperspektiv, som framför allt går ut på att begränsa smittspridningen.

MA Är inte det ett väldigt tragiskt budskap? Om det som forskas fram i västvärlden inte kan användas i Afrika?

POP Det är ju möjligt att Tripeps produkt som har mycket lite biverkningar kan bli ett sådant läkemedel ... Men vi ska inte ha drömmar om att vi frälser världen ändå. Det bästa vaccinet som finns, mässlingvaccinet, är 35 år gammalt. Trots det har flera miljoner barn i världen dött av mässling sedan dess. Lösningen är inte naturvetenskapligt teknisk, utan en annan.

YS Det är väldigt viktigt tycker jag att man inte säger att det är krångligt som en ursäkt. Säger man att vi måste hitta på något enklare så skjuter man problemet tio år framåt i tiden ... och om tio år har vi inga kvar att behandla. Eller också har vi så många att det är totalt oöverskådligt. Man måste göra nånting nu – även om det är krångligt.

CL Schopenhauer har sagt att en i sanning god gärning, det är en gärning som en person gör endast för att hjälpa en annan. Det får inte finnas något inslag av att man hjälper sig själv. Så när det gäller kommersiella företag kan vi bortse från goda gärningar. Det tycker jag är viktigt att hålla i minnet. Det är det som är skillnaden mellan Läkare utan gränser och läkemedelsföretagen.

AB Men vi på RFHP drar ju nytta av Tripep på det här sättet. Vi kommer ut med vårt budskap och får förhoppningsvis in de medel vi behöver för att driva vår verksamhet. Vi jobbar för de hiv-positiva och vrider och vänder på varenda sekin, så det kan vara värt att prova sig fram utan att ha fullständiga resultat. Vi får se vad det leder till.

AL I Sverige säger vår kultur att det är staten som ska stå för allting. När jag tidigare har talat för att vi ska söka sponsring har man sagt att det kan vi inte göra för då blir vi av med våra bidrag.

MA Ylva, tycker ni på Läkare utan gränser att det är ok att läkemedelsbolagen tjänar pengar på det de gör?

YS Ja, det är självklart att läkemedelsbolagen måste tjäna pengar på sin produktion. Däremot tror jag att man måste hitta lösningar mellan stater och läkemedelsbolag och globala organisationer och läkemedelsbolag, där det fortfarande blir lönsamt att forska och utveckla läkemedel för sjukdomar som drabbar den fattiga delen av världen. Om vi ska vara krassa kan vi tacka

homosexuella vita män i västvärlden, för hade inte den gruppen fått hiv så hade vi aldrig fått någon forskning kring hiv och aids. Man började inte forska igen på tbc förrän multiresistenta tuberkulos-bakterier dök upp i New York, när de hade funnits en längre tid i fattiga länder.

MA Ökningen av sexuellt överförda sjukdomar vill jag belysa lite mer. Beror det bara på att det är för dålig information?

POP Ja, till stor del. I Sverige säger man att för att undvika sexuellt överförbara sjukdomar, använd bara kondom så är allt gott och väl. Ett mycket starkt förenklat budskap. I USA talar man om harm reduction och risk reduction. Det är en jättestor skillnad om du blir påsatt av en hiv-smittad eller tvärtom i ett analsex. Det rör sig om en 100-faldig ökning av risken.

CL Varför är vi så rädda, varför talar man inte klarspråk om det här?

POP Därför att då pekar vi ut vissa grupper. Om du som kvinna har samlag med en svart man du plockar upp på gatan så är risken statistiskt 100 gånger större än om du plockar upp en vit man. Men här är man på gränsen till rasism och diskriminering. Samma för mig som man – om jag har oskyddat samlag med en man ökar risken 100- eller 1 000-falt, jämfört med om det är med en kvinna.

MA Mina kompisar i det homosexuella Stockholm säger att de tror att en av orsakerna till att spridningen ökar är att det finns bromsmediciner, det är ingen som dör längre.

AL Jag skulle inte resonera på det viset att bara för att det finns bromsmediciner så kan jag ha oskyddat sex. Upplysning är väldigt viktigt. Den nya gruppen hiv-positiva är heterosexuella vita kvinnor, för de tar inte åt sig av den information som finns. På 60-talet hade man fri sex och vi hade väl ungefär 30 000 fall av gonorré per år på den tiden, och idag existerar det nästan inte alls. Och dit har man kommit genom upplysning och smittskyddsuppföljning, plus att det finns mediciner.

CL I min ungdom så fanns det en annonskampanj ... i natt får 1 000 svenskar gonorré. Den gjorde intryck på mig som tonåring. Man ser väldigt lite sådan information till sexuellt utåtriktad ungdom eller kvinnor på semesterresa. Jag tror att det går att hitta sponsringspartners bland försäkringsbolag och andra. Det behöver inte vara en motsättning mellan att informera i Sverige och ha ett starkt engagemang för epidemin i tredje världen. Det ena borde inte utesluta det andra.

Risker

ELLÄKE

Nedan anges några av de faktorer som kan få betydelse för Tripeps framtida utveckling, förutom riskerna i forskningsprojekten. Faktorerna nedan presenteras inte i prioritetsordning och analysen gör inga anspråk på att vara heltäckande.

Att investera i ett forskningsföretag som Tripep är alltid förenat med höga risker. Eftersom Tripep baseras på flera teknologier är den totala risken mindre än om bolaget bara hade baserats på GPG.

Innan försäljning av någon av Tripeps produkter under utveckling kan komma ifråga, måste Tripep eller dess samarbetspartners bevisa att de potentiella läkemedlen är säkra och verkningsfulla på människa. Detta sker genom prekliniska och kliniska prövningar. De prekliniska resultaten är dock inte alltid rättvisande för de resultat som uppnås vid försök på människor.

Framtida kapitalbehov

Tripep bedömer att bolagets finansiella ställning efter den senaste nyemissionen är tillräcklig för att bedriva den planlagda verksamheten åtminstone fram till första kvartalet 2003. Det kan emellertid, även om så inte bedöms idag, komma att behövas ytterligare kapitaltillskott inom de närmaste åren.

Samarbetspartners

Tripep kommer under överskådlig framtid att vara beroende av avtal med andra företag avseende forskning, prekliniska och kliniska prövningar, produktion samt försäljning av potentiella produkter.

Patent och rättigheter

Tripeps framtida framgång är delvis beroende av bolagets förmåga att erhålla patentskydd av potentiella produkter samt att bevara egna och samarbetspartners forskningshemligheter.

Företagsledningens erfarenhet är att ett gott patentskydd bäst uppnås om patenten från början skrivs av en nordamerikansk patentbyrå. Tripep samarbetar med en

av de främsta patentbyråerna i världen för att få ett så bra patentskydd som möjligt.

Tripep har fem patent och fyra patentansökningar avseende GPG och plattformsteknologin PPI samt två patent och nio patentansökningar avseende RAS som plattformsteknologi och PVK-projektet. Dessutom har bolaget tre patent och fyra patentansökningar som gäller hiv-vaccin samt två övriga patentansökningar.

Tripep har under 2000 tecknat en patentförsäkring, *Intellectual Property Litigation Insurance*, avseende kontraktsbrott, eget eller andras intrång samt lagsökning av intrång.

Offentlig tillsyn och granskning

Den löpande utvecklingen av potentiella läkemedel samt produktion och marknadsföring av färdiga produkter är föremål för tillsyn från myndigheter. Även om ett läkemedel blivit godkänt i ett land, kan tillsynsmyndigheter i ett annat land ställa ytterligare krav för ett godkännande.

Före marknadsföring skall samtliga läkemedel som utvecklas av Tripep eller på licens från Tripep genomgå en omfattande process för myndighetsgodkännanden. Denna process, som omfattar prekliniska och kliniska prövningar för varje enskilt läkemedel, kan ta flera år och ta stora resurser i anspråk. Data från prekliniska och kliniska prövningar kan tolkas på flera olika sätt, vilket kan försena, begränsa eller förhindra godkännanden från myndigheterna. Dessutom kan det, under produktutvecklingsperioden, förekomma förseningar eller avisanden till följd av förändringar i myndigheters politik med avseende på godkännanden av läkemedel.

Det kan inte garanteras att myndighetsgodkännanden kan erhållas för läkemedel som utvecklas eller marknadsförs på licens från Tripep. Exempelvis har den amerikanska tillsynsmyndigheten, FDA (Food and Drug Administration), deklarerat att myndigheten inte kommer att godkänna ett läkemedel med mindre än att det är minst lika verkningsfullt som redan godkända läkemedel. Även efter det att ett godkännande erhållits kommer

M E D L E N Ä R

bolaget och det marknadsförda läkemedlet att stå under myndighetstillsyn. I det fall det uppdagas dittills okända problem kan det leda till begränsningar i dess användande eller till att produkten dras tillbaka från marknaden.

Produktansvar och försäkring

Bolagets verksamhet medför risk för produktansvar, vilket är en oundviklig risk vid forskning och utveckling, prekliniska och kliniska prövningar, produktion, marknadsföring och försäljning av läkemedel. Tripep är idag medlem i Läkemedelsförsäkringsföreningen, vilket ger försäkringsskydd för skador avseende kliniska prövningar i Sverige. För kliniska prövningar i andra länder tecknar bolaget försäkringar i respektive land.

Konkurrens

Läkemedels- och bioteknikbranschen utvecklas i ett högt tempo och kommer sannolikt att göra så även i framtiden. Ett flertal bolag är verksamma inom forskning och utveckling av terapeutiska produkter, vilka kan komma att konkurrera med produkter från Tripep. Vissa av dessa bolag har betydligt större resurser än Tripep, till exempel avseende forskning, utveckling och kontakter med tillsynsmyndigheter samt marknadsföring och finansiella resurser. Samtliga faktorer kan utgöra betydande konkurrensfaktorer.

Beroende av nyckelpersoner

Bolaget är i hög utsträckning beroende av ett antal nyckelpersoner. En eventuell förlust av någon eller några av dessa kan få en negativ inverkan på möjligheten att uppnå de planlagda utvecklingsmålen. Dessutom är det avgörande för bolagets framgång att kunna attrahera och bibehålla kvalificerade vetenskapliga medarbetare. I medarbetarnas anställningskontrakt, liksom i kontrakterade forskares avtal, finns dock konkurrensklausuler som är tidsbegränsade. Dessa förhindrar anställda att under en viss tid från uppsägning arbeta med konkurrerande verksamhet.

Kursutveckling

Eventuella investerare skall vara uppmärksamma på att kursfluktuationerna i aktier i bioteknikbolag historiskt sett varit stora. Faktorer såsom utfall av prekliniska och kliniska prövningar, meddelanden om nya substanser från Tripep, dess samarbetspartners eller konkurrenter, utfall av patenttvister, tillsynsmyndigheters uttalanden samt den generella marknadssituationen för bioteknikaktier kan ha betydande inverkan på den framtida kursutvecklingen i bolagets aktier.

ADELIST

Förvaltningsberättelse

Verksamhet

Tripep är ett biotekniskt forskningsföretag som utvecklar och kommersialiserar läkemedel baserade på patenterade teknologier. Tripep bildades 1997 i syfte att utveckla GPG, en potentiell bromsmedicin mot hiv. GPG är det preparat i bolagets nuvarande forskningsportfölj som är närmast en lansering.

Under slutet av år 2000 byggde Tripep upp den forskningsavdelning och de nya samarbeten som krävs för att på ett bra sätt kunna hantera forskningsprojekt utöver GPG. Vissa omprioriteringar har gjorts i forskningsportföljen under året, delvis på grund av anpassning till egna resurser, men framför allt på grund av ett par mycket intressanta vetenskapliga fynd.

Forskning och framtidsutsikter

GPG

Fas I/II studien, CTN 001, Tripeps initiala säkerhets- och effektstudie på 15 hiv-infekterade individer, slutfördes under februari med gott resultat. GPG visade i studien en mycket god tolerans och minskningen i antalet viruskopior var cirka 50 procent (median). I fulldosgruppen (nio patienter) minskade antalet viruskopior med cirka 65 procent (median). Det positiva resultatet var mycket tillfredsställande med tanke på den korta behandlingstiden (två veckor), att inga andra hiv-läkemedel gavs parallellt och att maximal antiviral effekt inte brukar uppnås förrän efter en till tre månaders behandling.

Fas I-studien, CTN 003, på friska frivilliga, slutfördes under fjärde kvartalet 2000 och visade att den farmakodynamiska effekten av GPG kvarstår längre än väntat. Studien bekräftade också GPGs fördelaktiga biverkningsprofil.

Fas II-studien av GPG, CTN 002, påbörjades i oktober 2000 och resultaten kommer att presenteras under sommaren år 2001.

ÖVRIG FORSKNING

→ Terapeutiskt vaccin mot hepatit C.

Tripep startade under 2000 utveckling av ett vaccin mot hepatit C-infektioner. Projektet leds av professor Matti Sällberg och bygger på en ny vaccin-gen som Tripep har sökt patent på.

→ Profylaktiskt/terapeutiskt vaccin mot hiv och profylaktiskt vaccin mot hepatit C.

Tripep har ett patent på genetiskt stabila delar av hiv-1 höljeprotein som kan aktivera antikroppar som dödar hiv-1. Tillsammans med Vaccine Research Institute of San Diego, startade Tripep ett projekt under 2000, som syftar till att utveckla ett skyddande vaccin mot hiv. I ett parallellt projekt utvecklas även profylaktiskt vaccin mot hepatit C.

→ PVK/PCV.

Tripep utvecklar tillsammans med Swedish Orphan AB ett potentiellt nytt läkemedel för behandling av blodsjukdomen polycytemia vera (PCV). Samarbetet inleddes under november och bygger på Tripeps kunskande inom läkemedelsutveckling och Swedish Orphans kunskande inom utveckling och marknadsföring av så kallade *orphan drugs*.

→ TNF- α -hämmare.

TNF- α är ett inflammationsprotein som orsakar skada vid bland annat ledgångsreumatism och den kroniska tarmsjukdomen Crohns sjukdom. Tripep utvecklar på basen av sin PPI-teknologi en liten molekyl som hämmar produktionen av TNF- α . Projektet drivs i egen regi och befinner sig på forskningsstadiet. Screening av de syntetiserade peptiderna för aktivitet har påbörjats.

→ Läkemedel för behandling av Staphylococcus Aureus.

Tripep har startat ett samarbetsprojekt med professor Jan-Ingmar Flock vid Karolinska Institutet. Samarbetet syftar till att utveckla ett unikt angreppssätt för att slå ut motståndskraftiga stafylokocker. Tekniken bygger på Tripeps patentskyddade RAS-teknologi och går ut på att befintliga antikroppar omdirigeras till att angripa stafylokockerna. Multiresistenta stafylokocker orsakar den så kallade sjukhussjukan och är ett stort problem på sjukhus i västvärlden. Resultaten från projektet är lovande.

Miljöpåverkan

Tripep har genomfört en första miljöanalys på sin verksamhet. Denna har utförts enligt *Green index-modellen*. Vi kan konstatera att det inte finns något i verksamheten

I E N E N M Y C

som innebär någon belastning på miljön. Översyn kommer att ske årligen. Tripeps strävan är att hushålla med naturresurser och råvaror. Detta görs genom att regelbundet utvärdera och förbättra vårt arbetssätt ur miljösynpunkt. Erforderliga verksamhetstillstånd finns.

Investeringar

Tripep har under året investerat 2,2 miljoner kronor i patenträttigheter.

I samband med att Tripep etablerades i forskningsparken Novum gjorde bolaget investeringar i egna laboratorier om 300 kvadratmeter. Kostnaderna för ombyggnationen stod för 1,2 miljoner kronor och nettoanskaffning av inventarier för cirka 2,1 miljoner kronor. Utöver detta har inventarier – främst datorutrustning – kostnadsförts för cirka 0,4 miljoner kronor.

Samarbetsavtal

Tripep startade under år 2000 ett samarbetsavtal med Swedish Orphan avseende PVK/PCV-projektet. Samarbetet sker i form av ett joint venture där bägge parter äger lika delar. Polycytemia vera (PCV) är en blodsjukdom som omfattas av orphan drug-lagstiftningen. Swedish Orphan är fokuserat på utveckling och marknadsföring av läkemedel inom denna grupp av läkemedel. Samarbetet med Swedish Orphan ligger i linje med Tripeps strategi att utveckla delar av projektportföljen med partners som kan bidra med både kompetens och resurser.

Börsnotering

Tripep noterades den 14 juli 2000 på OM Stockholmsbörsens O-lista. Nyemissionen fullteknades och bolagets aktiekapital ökade till 2,75 miljoner kronor fördelat på 13 750 000 aktier. Det innebar att bolaget tillfördes 202,5 miljoner kronor exklusive emissionskostnader.

Patentförsäkring

Tripep har tecknat en patentförsäkring, Intellectual

Property Litigation Insurance, avseende kontraktsbrott, eget eller andras intrång samt lagsökning om intrång.

Optioner

Under året har Tripep sålt optioner till nyckelpersoner för marknadsmässigt pris enligt följande:

- Serie A: 1 120 optioner
- Serie B: 24 000 optioner
- Serie C: 536 600 optioner

Försäljningen har inbringat 2,7 miljoner kronor, vilket förts direkt mot eget kapital. Samtliga medarbetare i Tripep, som avser att långsiktigt arbeta för bolaget, äger nu optioner.

Efter dessa försäljningar äger Tripep teckningsoptioner i Tripep enligt följande:

- Serie A: 53 880 (Löptid 2004-08-14, teckningskurs 20 kronor)
- Serie B: 526 000 (Löptid 2006-08-14, teckningskurs 160 kronor)
- Serie C: 13 400 (Löptid 2006-08-14, teckningskurs 60 kronor)

Alla eller delar av dessa optioner kan, efter styrelsebeslut, komma att säljas till medarbetare/samarbetspartners för marknadsmässigt pris i syfte att skapa incentives.

Vidare äger Industrifonden 175 000 teckningsoptioner (Löptid 2003-12-30, teckningskurs 0,20 kronor). Dessa optioner gavs ut i samband med att bolaget i maj erhöll ett villkorslån för GPG-projektet om 35 miljoner kronor med återbetalning senast 2004-12-30. Lånet betalas ut i två rater varav den första om 20 miljoner kronor har lyfts och den andra kan lyftas när bolaget fattar beslut om fas-III prövning av GPG. Önskar bolaget inte lyfta andra raten förfaller 75 000 optioner.

För ytterligare information om optioner se även not 8.

Resultat

Rörelsens kostnader uppgick till 56,7 miljoner kronor (13,8) fördelat på externa forsknings- och utvecklingskostnader (FoU-kostnader) om 17,0 miljoner kronor (3,4), interna FoU-kostnader om 10,4 miljoner kronor (2,7) – varav

2,5 miljoner kronor (0) ingår i personalkostnader och 0,8 miljoner kronor (0) ingår i avskrivningar av materiella anläggningstillgångar – administrations- och ledningskostnader om 15,6 miljoner kronor (7,6) och kapitalanskaffningskostnader om 13,7 miljoner kronor (0,1). Kostnadsökningen berodde på en kraftig utökning av forskningsverksamhet samt att bolaget under året genomförde ett antal prekliniska studier, två kliniska studier samt påbörjade en tredje klinisk studie. Kapitalanskaffningskostnaderna motsvarar en kostnad om 5,5 procent av anskaffat kapital. Bolaget har ännu inga försäljningsintäkter.

Finansiell ställning

Genom nyemission i februari om 51 miljoner kronor, Industrifondslån i maj om 35 miljoner kronor (varav 20 miljoner kronor har lyfts) och nyemission om 202,5 miljoner kronor i juli, har bolagets finansiering säkrats för två år framöver.

Till Industrifondslånet är knutet avskiljbara teckningsoptioner vilka ger rätt att teckna 175 000 aktier á 0,20 kronor (se ovan).

Bolagets likvida medel uppgick per den 31 december till 222,4 miljoner kronor (2,2). Det egna kapitalet uppgick till 207,1 miljoner kronor (2,5). Bolagets aktiekapital om 2,75 miljoner kronor (2) fördelades på 13 750 000 aktier (2 000 000) à nominellt 0,20 kronor (1,00). Därutöver finns teckningsoptioner utställda (inkluderande Industrifonden), motsvarande 2 175 000 aktier, varav i bolagets ägo 593 280. Bolaget har under året genomfört omstämpling av 1 000 000 preferensaktier till stamaktier samt genomfört split 5:1.

Bolaget har inga andra räntebärande skulder än Industrifondslånet.

För mer detaljerad information om aktiekapitalets utveckling hänvisas till not 8.

Finansiella risker

Bolagets likvida medel uppgick den 31 december 2000

till 222,4 miljoner kronor (2,2). Av dessa var 212,5 (0) placerade i ränte- och avkastningsfonder genom en förvaltning som hanteras av Handelsbanken.

Under år 2000 erhöles räntor på likvidplaceringarna på mellan 3,25 och 7,2 procent. Bolaget har haft ett positivt räntenetto om 4,9 miljoner kronor.

Valutarisk

Tripep har en valutaexponering i det att väsentliga kostnader är i utländsk valuta. Exempel på sådana kostnader är kostnader för substans, prekliniska- och kliniska studier samt vissa forskningssamarbeten. Dessa valutaexponeringar är inte riskavtäckta.

Förslag till behandling av förlust

Till bolagsstämmans förfogande står följande medel:

Balanserat resultat	0
Årets resultat	-51 622 425
Kronor	-51 622 425

Styrelsen och verkställande direktören föreslår att förlusten täcks genom nedsättning av överkursfonden med 51 622 425 kronor.

Utdelning

Styrelsen föreslår ingen utdelning för verksamhetsåret 2000.

Styrelsens arbete

Styrelsen i Tripep består av sex personer med stor kompetens inom läkemedelsutveckling, marknadsföring och ekonomi- och strategifrågor. Föredragande på styrelsemöten har varit verkställande direktören samt bolagets forskningschef respektive utvecklingschef. Styrelsen har under 2000 haft elva möten.

Bolagets Scientific Advisory Board (SAB) har haft ett ordinarie möte samt ett stort antal löpande kontakter under året. Med tre av medlemmarna i SAB har bolaget kontrakterade samarbeten, utöver deras medverkan i SAB.

Resultaträkning

Kr	Not	2000	1999
Nettoomsättning		0	0
Övriga rörelseintäkter		252 906	0
Summa intäkter		252 906	0
<i>Rörelsens kostnader</i>			
Forsknings- och utvecklingskostnader		-5 276 669	-2 731 451
Externa forsknings- och utvecklingskostnader		-15 366 678	-3 373 654
Övriga externa kostnader	2	-9 768 264	-3 572 015
Personalkostnader	3	-11 745 376	-1 440 342
Avskrivning av materiella anläggningstillgångar	7	-878 820	-19 391
Nedskrivning av immateriella anläggningstillgångar		0	-2 658 157
Jämförelsestörande poster	4	-13 679 881	-66 845
Övriga rörelsekostnader		-12 638	0
Summa rörelsekostnader		-56 728 326	-13 861 855
RÖRELSERESULTAT		-56 475 420	-13 861 855
<i>Resultat från finansiella investeringar</i>			
Nedskrivning av kortfristiga placeringar		-6 301 654	0
Ränteintäkter och liknande resultatposter	5	11 666 894	122 525
Räntekostnader		-512 245	-26 460
Summa resultat från finansiella investeringar		4 852 995	96 065
RESULTAT EFTER FINANSIELLA POSTER		-51 622 425	-13 765 790
Skatt på årets resultat		0	0
ÅRETS RESULTAT		-51 622 425	-13 765 790

Balansräkning

3 4 4 4 2 2 6 5

Kr Not 00-01-01--00-12-31 99-01-01--99-12-31

TILLGÅNGAR

ANLÄGGNINGSTILLGÅNGAR

Immateriella anläggningstillgångar

Patent	6	3 892 747	1 604 242
Förskott patent		270 454	369 195
Summa immateriella anläggningstillgångar		4 163 201	1 973 437

Materiella anläggningstillgångar

Inventarier	7	2 080 067	28 465
-------------	---	-----------	--------

SUMMA ANLÄGGNINGSTILLGÅNGAR 6 243 268 2 001 902

OMSÄTTNINGSTILLGÅNGAR

Kortfristiga fordringar

Övriga kortfristiga fordringar	1 440 194	907 116
Förutbetalda kostnader och upplupna intäkter	2 716 481	93 946
Summa kortfristiga fordringar	4 156 675	1 001 062

Kortfristiga placeringar 212 486 970 0

Kassa och bank 9 935 772 2 189 095

SUMMA OMSÄTTNINGSTILLGÅNGAR 226 579 417 3 190 157

SUMMA TILLGÅNGAR 232 822 685 5 192 059

8 1 5 7 1 5 3 8

Kr Not 00-01-01--00-12-31 99-01-01--99-12-31

EGET KAPITAL OCH SKULDER

EGET KAPITAL	8		
<i>Bundet eget kapital</i>			
Aktiekapital (13 750 000 aktier à 0,20 kr)		2 750 000	2 000 000
Överkursfond		255 998 075	14 309 265
Summa bundet eget kapital		258 748 075	16 309 265

<i>Fritt eget kapital</i>			
Balanserat resultat		0	0
Årets resultat		-51 622 425	-13 765 790
Summa fritt eget kapital		-51 622 425	-13 765 790

SUMMA EGET KAPITAL 207 125 650 2 543 475

SKULDER			
<i>Långfristiga skulder</i>	9		
Villkorsslån		20 035 000	2 000 000
Summa långfristiga skulder		20 035 000	2 000 000

<i>Kortfristiga skulder</i>			
Leverantörsskulder		1 283 003	126 805
Övriga skulder		834 665	2 700
Upplupna kostnader och förutbetalda intäkter	10	3 544 367	519 079
Summa kortfristiga skulder		5 662 035	648 584

SUMMA EGET KAPITAL OCH SKULDER 232 822 685 5 192 059

POSTER INOM LINJEN			
Ställda säkerheter		Inga	Inga
Ansvarsförbindelser		Inga	Inga
Bankgaranti, hyresavtal		200 000	Inga

Kassaflödesanalys

Kr	2000	1999
KASSAFLÖDE FRÅN DEN LÖPANDE VERKSAMHETEN		
Resultat efter finansnetto	-51 622 425	-13 765 790
Avskrivningar	878 820	2 677 549
Realisationsresultat	12 638	29 418
Kassaflöde från den löpande verksamheten före förändringar av rörelsekapital	-50 730 967	-11 058 823
<i>Kassaflöde från förändringar i rörelsekapital</i>		
Ökning av fordringar	-3 155 613	-452 066
Ökning av kortfristiga skulder	5 013 451	147 314
Kassaflöde från den löpande verksamheten	-48 873 129	-11 363 575
KASSAFLÖDE FRÅN INVESTERINGSVERKSAMHETEN		
Förvärv av materiella anläggningstillgångar	-2 943 060	-8 700
Förvärv av immateriella anläggningstillgångar	-2 189 764	-1 193 504
Kassaflöde från investeringsverksamheten	-5 132 824	-1 202 204
KASSAFLÖDE FRÅN FINANSIERINGSVERKSAMHETEN		
Nyemissioner	253 500 000	7 056 000
Optioner	2 704 600	338 000
Upptagna lån	20 035 000	2 000 000
Amortering av skuld	-2 000 000	-200
Kassaflöde från finansieringsverksamheten	274 239 600	9 393 800
ÅRETS KASSAFLÖDE	+220 233 647	-3 171 979
Likvida medel vid årets början	2 189 095	5 361 074
Likvida medel vid årets slut	222 422 742	2 189 095

Noter

Not 1 Redovisnings- och värderingsprinciper

Årsredovisningslagens regler för uppställning av resultat- och balansräkning och värdering tillämpas. Redovisnings- och värderingsprinciperna är oförändrade i jämförelse med föregående år. Bolagets redovisnings- och värderingsprinciper överensstämmer med Redovisningsrådets rekommendationer.

FORDRINGAR

Fordringar upptas till det belopp som efter individuell prövning beräknas bli betalt.

ANLÄGGNINGSTILLGÅNGAR

Inventarier avskrivs enligt 30%-regeln. Immateriella anläggningstillgångar avseende patent skall skrivas av över den bedömda ekonomiska livslängden. Avskrivningar kommer att påbörjas när produkten är färdigutvecklad. Beträffande ut-

gifter för forskning och utveckling kostnadsförs från och med 1999 dessa direkt.

FORDRINGAR OCH SKULDER I

UTLÄNDSK VALUTA

Fordringar och skulder i utländsk valuta värderas till balansdagens kurs. Vinster och förluster på fordringar och skulder av rörelsekaraktär nettoredovisas bland övriga rörelseintäkter alternativt övriga rörelsekostnader.

Not 2 Revisionsarvode

	2000	1999
<i>Till bolagets revisor och revisionsföretag har ersättning utgått:</i>		
– För revision och annan granskning enligt aktiebolagslagen m m samt rådgivning och annat biträde som föranleds av iakttagelser vid granskningen	45 000	20 000
– För fristående rådgivning, biträde etc lämnad av Ernst & Young AB med närstående bolag	110 000	46 982
	155 000	66 982

Not 3 Personal

	2000	1999
Medelantal anställda	12	3
– varav män	71%	91%
LÖNER OCH ANDRA ERSÄTTNINGAR		
Styrelse	227 290	241 000
VD ¹	2 137 331	0
Övriga anställda	5 559 173	983 578
Summa löner och andra ersättningar	7 923 794	1 224 578
Sociala kostnader	3 346 149	417 615
– varav pensionskostnader	528 837	12 000

¹ Avtal om avgångsvederlag föreligger, vilket innebär att 18 månaders lön utgår vid uppsägning från bolagets sida.

6 5 8 1 0 4 2 4

Not 4 Jämförelsestörande poster

	2000	1999
Kostnader i samband med emission	3 486 304	66 845
Kostnader i samband med börsintroduktion	10 193 577	0
Summa jämförelsestörande poster	13 679 881	66 845

Not 5 Ränteintäkter och liknande resultatposter

	2000	1999
Ränteintäkter	3 020 473	122 525
Valutakursvinst	2 104	0
Utdelning	8 644 317	0
Summa ränteintäkter och liknande resultatposter	11 666 894	122 525

Not 6 Patent

	00-01-01--00-12-31	99-01-01--99-12-31
Ingående anskaffningsvärde	1 604 242	410 738
Årets aktiverade utgifter	2 228 505	1 193 504
Utgående anskaffningsvärde	3 892 747	1 604 242

Not 7 Inventarier

	00-01-01--00-12-31	99-01-01--99-12-31
ANSKAFFNINGSVÄRDE		
Ingående anskaffningsvärde	64 637	55 937
Årets inköp	2 943 060	8 700
Försäljningar/utrangeringar	-30 822	0
Utgående anskaffningsvärde	2 976 875	64 637
ACKUMULERADE AVSKRIVNINGAR		
Ingående ackumulerade avskrivningar	-36 172	-16 781
Försäljningar/utrangeringar	18 184	0
Årets avskrivning	-878 820	-19 391
Utgående ackumulerade avskrivningar	-896 808	-36 172
Utgående bokfört värde	2 080 067	28 465

Operationell leasing

Lokaler

Bolaget har ingått hyresavtal av operationell natur enligt följande:

Avgifter som förfaller	
år 2001	588 000
år 2002–2005	588 000
år 2006 eller senare	0

Under året har 594 247 kronor betalats i hyra.

Not 8 Förändring av eget kapital

	Aktiekapital	Överkursfond	Balanserat resultat	Årets resultat	Totalt
Belopp vid årets ingång	2 000 000	14 309 265	0	-13 765 790	2 543 475
Resultatdisposition föregående års resultat		-13 765 790	0	13 765 790	0
Nyemission, riktad	300 000	50 700 000			51 000 000
Nyemission, börsintroduktion	450 000	202 050 000			202 500 000
Tecknade optioner serie A		100 800			100 800
Tecknade optioner serie B		424 600			424 600
Tecknade optioner serie C		2 179 200			2 179 200
Årets resultat				-51 622 425	-51 622 425
Belopp vid årets utgång	2 750 000	255 998 075	0	-51 622 425	207 125 650

En riktad nyemission har under året genomförts, härfter har aktiernas nominella värde förändrats genom split 5:1 från 1 krona vardera till 20 öre. Aktiekapitalet har därigenom ökat till 2 300 000 kronor och antalet aktier till 11 500 000 stycken. Därefter har en nyemission genomförts, varigenom aktiekapitalet ökat till 2 750 000 kronor och antalet aktier till 13 750 000 stycken. Under året har 561 720 optioner sålts, vilket tillfört överkursfonden 2 704 600 kronor.

Teckningsoptioner	Antal	Varav i bolagets ägo	Tecknings- kurs, kr	Löptid
A	900 000	53 880	20	2004-08-14
B	550 000	526 000	160	2006-08-14
C	550 000	13 400	60	2006-08-14
Industrifonden	175 000	0	0,20	2003-12-30
Summa	2 175 000	593 280		

Vid fullt utnyttjande av alla teckningsoptioner tillförs bolaget 139 035 000 kronor i eget kapital, varav 435 000 kronor tillförs aktiekapitalet. Det totala antalet aktier skulle härfter uppgå till 15 925 000 stycken. Skulle alla teckningsoptioner utnyttjas motsvarar det således en ägarandel om 13,7 procent.

Not 9 Långfristiga skulder

	Skuld 00-12-31	-----Förfaller till betalning-----		
		inom 1 år	mellan 1 och 5 år	senare än 5 år
Lån med teckningsoptioner	35 000	0	35 000	0
Villkorsslån	20 000 000	0	20 000 000	0
Summa	20 035 000	0	20 035 000	0

Not 10 Upplupna kostnader och förutbetalda intäkter

	00-01-01--00-12-31	99-01-01--99-12-31
Semesterlöneskuld	285 719	36 800
Sociala avgifter	994 873	62 918
Upplupna löner	900 000	118 118
Särskild löneskatt	122 069	0
Övriga poster	1 241 706	301 243
Summa upplupna kostnader och förutbetalda intäkter	3 554 367	519 079

Revisionsberättelse

TILL BOLAGSSTÄMMAN I TRIPEP AB
ORGANISATIONSNUMMER 556541-1898

Vi har granskat årsredovisningen och bokföringen samt styrelsens och den verkställande direktörens förvaltning i Tripep AB för räkenskapsåret 2000. Det är styrelsen och den verkställande direktören som har ansvaret för räkenskapshandlingarna och förvaltningen. Vårt ansvar är att uttala oss om årsredovisningen och förvaltningen på grundval av vår revision.

Revisionen har utförts i enlighet med god revisions-sed. Det innebär att vi planerat och genomfört revisionen för att i rimlig grad försäkra oss om att årsredovisningen inte innehåller väsentliga fel. En revision innefattar att granska ett urval av underlagen för belopp och annan information i räkenskapshandlingarna. I en revision ingår också att pröva redovisningsprinciperna och styrelsens tillämpning av dem samt att bedöma den samlade informationen i årsredovisningen. Som underlag för vårt uttalande om ansvarsfrihet har vi granskat väsentliga beslut, åtgärder och förhållanden i bolaget för att kunna bedöma om någon styrelseledamot eller den verkställande direktören är ersättningsskyldig mot bolaget. Vi har även granskat om någon styrelseledamot eller den

verkställande direktören på annat sätt har handlat i strid med aktiebolagslagen, årsredovisningslagen eller bolagsordningen. Vi anser att vår revision ger oss rimlig grund för våra uttalanden nedan.

Årsredovisningen har upprättats i enlighet med årsredovisningslagen och ger därmed en rättvisande bild av bolagets resultat och ställning i enlighet med god redovisningssed i Sverige.

Vi tillstyrker att bolagsstämman fastställer att resultat-räkningen och balansräkningen fastställs, att förlusten behandlas enligt förslaget i förvaltningsberättelsen och beviljar styrelsens ledamöter och den verkställande direktören ansvarsfrihet för räkenskapsåret.

Huddinge februari 2001
ERNST & YOUNG AB

Anders Wiger
AUKTORISERAD REVISOR

Aktie och ägare

Tripeps aktie noterades på OM Stockholmsbörsens O-lista den 14 juli 2000. Introduktionskursen var 90 kronor.

Antalet aktier i Tripep uppgår till 13 750 000. Aktiekapitalet uppgår till 2 750 000 kronor. Varje aktie medför lika rätt till andel i Tripeps tillgångar och vinst och berättigar innehavaren till en röst.

Sedan börsintroduktionen juli 2000 har Tripeps aktiekurs minskat från 90 kronor till 80 kronor den 29 december 2000 – en minskning med 11 procent. Affärsvärldens generalindex minskade under samma period med cirka 23 procent medan Affärsvärldens läkemedelsindex ökade med cirka 17 procent. Vid utgången av 2000 uppgick Tripeps börsvärde till 1,1 miljard kronor.

Den högsta betalkursen under år 2000 nådde Tripep-aktien den 6 och 11 september, 145 kronor. Den lägsta betalkursen noterades den 21 december 55 kronor. Antalet omsatta Tripepaktier på OM Stockholmsbörsen uppgick till 2,4 miljoner under 2000. Medelantalet omsatta aktier per dag var cirka 20 000.

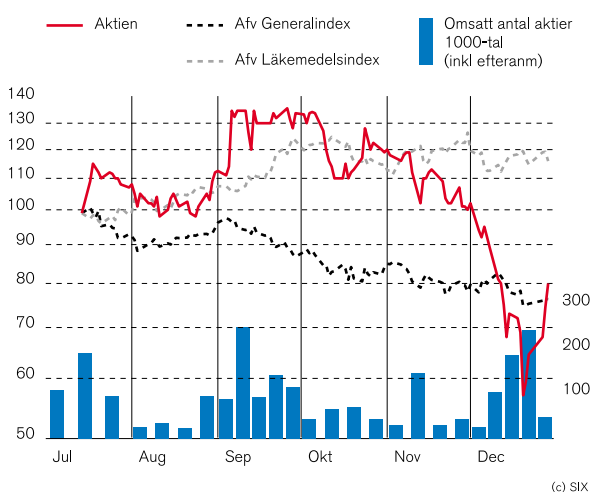
Aktieägare

Antalet aktieägare i Tripep uppgick den 29 december 2000 till 2 208, av vilka 84 var utländska ägare. De tio största aktieägarna svarade vid utgången av 2000 för 78,9 procent av röster och kapital.

Utdelningspolitik

Utdelning till aktieägarna kommer att ske först då företaget kan förutse en långsiktig lönsamhet tack vare lansering av produkter på marknaden. Under de närmaste åren kommer utdelning troligtvis inte att bli aktuell.

Aktien.



De elva största aktieägarna.

Aktieägare	Antal aktier	Andel av kapital och röster, %
HealthCap KB	3 093 225	22,5
Anders Vahlne	1 400 000	10,2
Johan Malmsten och bolag	1 361 800	9,9
Servisen Private Equity Fund Ltd	1 029 590	7,5
Utländska ägare och förvaltare	842 685	6,1
Banco fonder	773 900	5,6
Peter Horal	700 000	5,1
Hans Möller	700 000	5,1
Bo Svennerholm	700 000	5,1
Anders och Christina Sönnernborg	250 000	1,8
Matti Sällberg	250 000	1,8
Totalt antal aktier, de elva största aktieägarna	11 101 200	80,7%
TOTALT ANTAL AKTIER	13 750 000	

Data per aktie.

	2000	1999
Resultat, kr	-3,75	-6,88
Utdelning, kr	-	-
Eget kapital, kr	15,06	1,27
Utestående antal aktier, miljoner	13,75	2,0

Lars Lindegren

Johan Malmsten

Hans Möller

Magnus Persson

Anders Vahlne

Harry Faulkner

Styrelse och ledning

Harry Faulkner

Född 1931. Styrelseordförande. Styrelseledamot sedan 2000. Styrelseordförande i Arcona AB, B&N Nordsjöfrakt AB och SEB Fondförvaltning AB. Styrelseledamot i EQT Danmark B V, Ratos AB, Scandinavian Equity Partners, Stockholms Auktionsverk AB och Tetra Laval AG (Schweiz). Harry Faulkner var tidigare verkställande direktör, koncernchef och styrelseledamot i Alfa Laval och har varit styrelseledamot i Astra AB och Genentech Inc.

AKTIEINNEHAV I TRIPEP: 30 000.

OPTIONSINNEHAV: 80 000 av serie C.

STYRELSEARVODE: 100 000 kronor.

Lars Lindegren

Född 1937. Styrelseledamot sedan 2000. Styrelseordförande i Metcon Medicin AB och styrelseledamot i Karlshamns AB, Supratek Pharma Inc och PhotoCure ASA.

AKTIEINNEHAV I TRIPEP: 0.

OPTIONSINNEHAV: 40 000 av serie C.

STYRELSEARVODE: 65 000 kronor.

Johan Malmsten, M D, Ph D

Född 1948. Styrelseledamot sedan 1997. Ägare och verkställande direktör i Malmsten Invest AB. Ordförande i Stiftelsen Richard C Malmstens minne och styrelseledamot i Stille AB, Safelogic AB och Supratek Pharma Inc.

AKTIEINNEHAV I TRIPEP: 680 900 samt 680 900 via bolag.

OPTIONSINNEHAV: 40 000.

STYRELSEARVODE: 25 000 kronor.

Magnus Persson, M D, Ph D

Född 1960. Styrelseledamot sedan 1997. Styrelseledamot och delägare i HealthCap AB, styrelseordförande i Bio Stratum AB, styrelseledamot i CDC AB, Clinitrac AB, Prolifix Ltd, Arpida AG, Lica Pharmaceuticals A/S och Wilnor AB.

AKTIEINNEHAV I TRIPEP: 0.

OPTIONSINNEHAV: 0.

STYRELSEARVODE: 25 000 kronor.



Anders Vahlne



Jack Spira



Hans Möller

Anders Vahlne, M D, Ph D

Född 1946. Anställd sedan 1997. Professor i klinisk virologi vid Karolinska Institutet. Vice verkställande direktör i Tripep med ansvar för forskning. Styrelseledamot sedan 1997. Styrelseledamot i Resistencia Pharmaceuticals AB, medlem i scientific advisory board i Supratek Pharma Inc och Accuro Immunology AB.

AKTIEINNEHAV I TRIPEP: 1 400 000.

OPTIONSINNEHAV: 210 000 av serie A.

Jack Spira, M D, Ph D

Född 1953. Vice verkställande direktör med ansvar för utveckling. Anställd sedan 1999. Jack Spira har tidigare arbetat med läkemedelsutveckling på Kabi, Kabi-Pharmacia, Pharmacia under tio år och var därefter nordisk medicinsk chef för Ares Serono. Jack Spira har också varit medicinsk Europachef med ansvar för hematologi och onkologi på Genetics Institute, en division inom American Home Products.

AKTIEINNEHAV I TRIPEP: 0.

OPTIONSINNEHAV: 85 000 av serie A och 65 000 av serie C.

Hans Möller

Född 1955. Anställd sedan 1999. Verkställande direktör i Tripep sedan 1998. Styrelseledamot sedan 1997. Hans Möller har tidigare arbetat med finansiella frågor inom läkemedelsbranschen, bland annat genom bildandet av riskkapitalbolaget Linc och var dess verkställande direktör under flera år. Hans Möller har också varit verkställande direktör för det SBI-noterade bolaget Nordic Trucker Line AB (sedermera Ecta Resurs AB). Styrelseordförande i Resistencia Pharmaceuticals AB och styrelseledamot i Sir/Tiger AB.

AKTIEINNEHAV I TRIPEP: 700 000.

OPTIONSINNEHAV: 210 000 av serie A och via bolag 250 000 av serie C.

Scientific Advisory Board

Professor Jan Balzarini, M D, Ph D

Född 1953. Världsledande forskare inom antiviral-området (hiv). Professor på medicinska fakulteten, Rega Institute for Medical Research Leuven, Belgien. Internationellt erkänd utvecklare av antivirala medel.

AKTIEINNEHAV I TRIPEP: 0.

OPTIONSINNEHAV: 20 000 av serie C.

Professor William W Hall, M D, Ph D

Född 1949. Professor i medicinsk mikrobiologi vid Dublin University College. Dr Hall är världsledande expert på retrovirus. Medlem i redaktionerna för the Journal of Neurovirology, Aids Research and Human Retroviruses, Aids Journal och Neuropathology. Tillträdande president för International Retrovirology Association.

AKTIEINNEHAV I TRIPEP: 0.

OPTIONSINNEHAV: 20 000 av serie A och 20 000 av serie C.

Professor Hilary Koprowski, M D, Ph D

Dr Koprowski är världsauktoritet inom virusforskning. Han har tidigare varit med och utvecklat poliovaccin och rabiesvaccin och var även delaktig i grundandet av Centocor Inc.

AKTIEINNEHAV I TRIPEP: 0.

OPTIONSINNEHAV: 20 000 av serie A och 20 000 av serie C.

Professor Ragnar Norrby, M D, Ph D

Född 1943. Generaldirektör för Smittskyddsinstitutet (sedan 15 januari 2001). Professor i infektionssjukdomar vid Lunds Universitet. Professor Norrby är en internationellt ledande infektionssläkare och antibiotikaforskare.

AKTIEINNEHAV I TRIPEP: 0.

OPTIONSINNEHAV: 20 000 av serie C.

Professor Anders Sönnernborg, M D, Ph D

Född 1955. Adjungerad professor vid Karolinska Institutet. Senior VP Regulatory Affairs, ordförande i Swedish Physician against Aids Research Fund, medlem i den internationella kommittén Noah's Ark-Red Cross Foundation, ordförande i den svenska referensgruppen för antiviral terapi, medlem i den europeiska panelen för utvärdering av tester för hiv-resistens samt kommittén för Standardisering och kvalitetssäkring.

AKTIEINNEHAV I TRIPEP: 250 000 (tillsammans med Christina Sönnernborg).

OPTIONSINNEHAV: 40 000 av serie A.

A R I T M E D O

Definitioner

Avkastning på sysselsatt kapital

Resultat före skatt plus finansiella kostnader i förhållande till genomsnittligt sysselsatt kapital. Sysselsatt kapital avser balansomslutningen med avdrag för icke räntebärande skulder.

Avkastning på eget kapital

Årets resultat i förhållande till genomsnittligt eget kapital.

Soliditet

Eget kapital vid årets utgång i förhållande till balansomslutningen vid årets utgång.

Nettoskuldsättningsgrad

Räntebärande skulder vid årets utgång minus likvida medel i förhållande till eget kapital.

Andel riskbärande kapital

Summa eget kapital och latent skatt i förhållande till balansomslutningen.

Kassaflöde

Årets kassaflöde från den löpande verksamheten och investeringsverksamheten.

Eget kapital per aktie

Eget kapital dividerat med antalet aktier vid årets slut.

Resultat per aktie

Årets resultat dividerat med antal aktier vid årets utgång. Hänsyn har tagits till genomförda splitar och emissioner.

C H U T V E C K

AIDS



Allt färre svenskar verkar praktisera säker sex, för nu ökar antalet smittade av gonorré, syfilis och klamydia igen. Ytterst alarmerande är att även antalet hiv-smittade ökar. Hiv, som leder till aids, är ett av världens aggressivaste och farligaste virus. Det finns två sätt att stoppa sjukdomens härjningar. Båda kostar pengar. Det ena sättet handlar om att ta fram ett vaccin mot viruset, och att utveckla bättre mediciner. Tripep, som är ett svenskt, börsnoterat forskningsbolag inom bioteknik, arbetar med detta. Det andra sättet är att öka kunskapen om hur hiv-viruset sprids, och hur man kan skydda sig mot det. Här vill vi också göra en insats. Vi stöder med den här annonsen RFHPs (Riksförbundet för hiv-positiva) fortsatta kamp mot spridningen och effekterna av hiv och aids. Du lämnar ditt bidrag till insamlingen på RFHPs postgirokonto 90 08 38 – 4. Tack. Mer information om Tripep finner du på www.tripep.se och om RFHP på www.rfhp.a.se.