

בּונוס ביוגרופ בע"מ
(להלן: "החברה" או "בּונוס ביוגרופ")

7 ביולי, 2021

לכבוד
הבורסה לניירות ערך בתל אביב בע"מ (להלן: "הבורסה")
www.tase.co.il

לכבוד
רשות ניירות ערך
www.magna.isa.gov.il

**לנוכח התפשטות זנים חדשים של נגיף קורונה, ירידה ביעילות החיסון במניעת הדבקה,
ועלייה בגל התחלואה בקורונה**

**בּונוס ביוגרופ הדגימה שיפור ניכר במדדי מניעת הרס רקמות, לרבות שרירים,
בנוסף לריפוי דלקת ריאות, בניסוי הקליני לטיפול במצוקה נשימתית מסכנת
חיים בחולי קורונה (Covid-19), באמצעות התרופה MesenCure**

בהמשך לדיווח מידי מיום 27 במאי, 2021¹, בדבר הצגת הצלחה מלאה של הטיפול בחולי קורונה והדגמת שיפור ניכר במצב המטופלים בתרופה MesenCure, מתוצרת בּונוס ביוגרופ, מתכבדת בּונוס ביוגרופ להודיע, כי השיגה תוצאות המדגימות הטבה במדדים המעידים על שיפור בבריאותם של החולים וסיכויי החלמתם והישרדותם, כבר למן המתן הראשון של התרופה MesenCure וכן השפעתה המצטברת במתנים מרובים, לרבות הפחתת הסיכון לכשל רב מערכתי, פגיעה לבבית, נזק כליתי, ופקקת ורידים תסחיפית.

תוצאות אלה התקבלו לאחר שהחברה השלימה ניתוח נוסף של הממצאים העולים עד כה מהניסוי הקליני לבחינת בטיחות ויעילות התרופה בטיפול בחולי קורונה קשים הסובלים מדלקת ריאות ומצוקה נשימתית מסכנת חיים (להלן: "הניסוי הקליני לטיפול במצוקה נשימתית"), הנערך בקריה הרפואית לבריאות האדם - רמב"ם, בחיפה.

כל המטופלים בתרופה MesenCure אובחנו כחולים קשים לפני הטיפול. ולמעט חולה אחד, כולם אף סבלו ממחלות רקע המוכרות כגורמי סיכון למחלה קשה, לסיבוכים ולתמותה בשיעור של למעלה מ-35%². מחלת הקורונה גורמת בשכיחות גבוהה בחולים קשים לדלקת והרס של רקמות, בנוסף לריאות, לרבות הלב והכליות בשיעור של פי עשר ויותר מאשר בחולים קלים³ וכן פקקת ורידים תסחיפית (VTE) אשר עשויים להתדרדר לכשל רב מערכתי ומוות, אף ללא קשר למצוקה הנשימתית.

ניתוח התוצאות הנוסף שנערך⁴ הדגים כי כל אחד מבין שלושת המתנים של התרופה MesenCure, ובכלל זה, כבר המתן הראשון, הוביל לשיפור מובהק ומצטבר במדדים המעידים על ירידה בהרס של רקמות ובעוצמת הדלקת.

¹אסמכתא: 2021-01-091323, הנכלל בדוח זה בדרך של הפניה.

²על פי ניתוח מטא-אנליזה של 52 מחקרים תצפיתיים על למעלה מ-43 אלף חולי קורונה קשים, דומים במצבם הרפואי למשתתפי הניסוי הקליני לטיפול במצוקה נשימתית.

<https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/anae.15425>

³<http://www.aginganddisease.org/EN/10.14336/AD.2020.0520>

⁴בדרך של רגרסיה לינארית מרובת משתנים (multivariate linear regression) תוך התחשבות בזמן, החל מן המתן הראשון,

נמצא כי כל מנת MesenCure שניתנה, הפחיתה את רמת החלבון הדלקתי CRP בדמם של החולים בשיעור ממוצע של 29%-34% ובשיעור מצטבר של עד 92%, ביחס לרמה המרבית של חלבון זה כפי שנמדדה עבור כל חולה, וברמת ביטחון סטטיסטית בשיעור של למעלה מ-99% ($p < 0.0001$, $R^2 = 0.8041$). רמות גבוהות של חלבון זה בדמם של חולי קורונה, מצביעות על מחלה חמורה יותר, בשיעור של פי 2.8 ביחס לחולים עם רמות CRP נמוכות מהחציון וסיכויי תמותה גבוהים פי 2.6, וכן סיכון מוגבר לנזק כלייתי ולפקקת ורידים תסחיפית בשיעור של פי 2.1 ו-2.3, בהתאמה⁵.

בדומה נמצא, כי מנות ה-MesenCure הפחיתו את רמת האנזים קריאטין קינאז (CK) בדמם של החולים בשיעור ממוצע של 20%-22%, כל מנה, ובשיעור מצטבר של עד 62% ביחס לרמה המרבית של חלבון זה כפי שנמדדה עבור כל חולה, וברמת ביטחון סטטיסטית בשיעור של למעלה מ-99% ($p < 0.01$, $R^2 = 0.6720$). רמות גבוהות של האנזים CK, מעידות על הרס של רקמת שריר, לרבות שריר הלב, ובחולי קורונה מצביעות על מחלה חמורה יותר ועם סיכויי תמותה גבוהים יותר בשיעור של עד פי שלוש⁶.

תוצאות דומות התקבלו גם עבור חומרים נוספים אשר רמתם בדם, בשיעור החורג מהנורמה, מעידה על מחלה חמורה יותר, דוגמת רמה גבוהה של האנזים לקטאט דהידרוגנאז⁷ (LDH), המצביעה גם היא על הרס נרחב של רקמות.

ריפוי הריאות של חולי קורונה שטופלו בתרופה MesenCure, הבליט את יעילותה העדיפה של התרופה MesenCure, בהשוואה לטיפולים אחרים, והשתקף בירידה מובהקת ($p < 0.0001$) ומהירה בשטח של הדלקת המפושטת בריאות, כפי שהודגמה בצילומי חזה, משיעור חציוני של כ-55% משטח הריאות לפני הטיפול, לשיעור חציוני של כ-15% משטח הריאות תוך כ-5 ימים בלבד מתחילת הטיפול, ועד לשיעור חציוני זניח של כ-1% משטח הריאות כחודש לאחר תחילת הטיפול.

השיפור בתפקודי הנשימה של חולי קורונה שטופלו בתרופה MesenCure, התבטא בעליה מובהקת ($p = 0.0086$) בשיעור הרוויה של החמצן בדם (SpO_2), ממצוקה נשימתית חריפה לפני הטיפול בתרופה זו, לרוויה של החמצן בדם בשיעור של כ-95% לאחר הטיפול בה.

בנוסף לשיפורים במדדים האובייקטיביים של חולי קורונה שטופלו בתרופה MesenCure, הודגם שיפור גם בכל הפרמטרים הסובייקטיביים להערכת בריאות המטופלים, ובכלל זה, כושר הניידות שלהם, יכולתם לטפל בעצמם ולבצע פעולות שגרתיות, מידת הכאב והחרדה ממנה סבלו ($p = 0.02$), וכן הערכתם של החולים את בריאותם הכוללת, אשר השתפרה בלמעלה מ-11 נקודות בממוצע ($p = 0.02$), ממצאים שעלו משאלונים עליהם השיבו המשתתפים בניסוי קליני זה, לפני הטיפול בתרופה וכשבועיים לאחריו.

ד"ר שאדי חמוד, החוקר הראשי בניסוי הקליני לטיפול במצוקה נשימתית, המכהן כראש יחידת מחקרים וסגן מנהל מחלקה פנימית בקריה הרפואית רמב"ם, מסר כי: "עד כה, תוצאות הטיפול באמצעות התרופה MesenCure, הן מרשימות ביותר, ומהוות שיפור בהשוואה לתוצאות טיפולים אחרים. כל המטופלים בתרופה MesenCure, היו חולי קורונה קשים, שמחלתם התבטאה במצוקה נשימתית חריפה, בצילום חזה

כמשתנה רציף (continuous) והפרדת השפעתו ממספר המנות שניתנו (0 עד 3) כמשתנים קטגוריים (dummy).

⁵<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7928982/>

⁶<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7877870/>

⁷<https://pmj.bmj.com/content/early/2021/01/14/postgradmedj-2020-139542>

המעיד על דלקת ריאות ממושטת ובמדדי דם נוספים המצביעים על סערת ציטוקינים. בנוסף, 90% מהמשתתפים בניסוי קליני זה, סבלו גם ממחלות רקע המוכרות כגורמי סיכון למחלה קשה, לסיבוכים ולתמותה. ללא הטיפול בתרופה MesenCure, הייתה לחולים אלה תחזית רפואית (פרוגנוזה) לסיכויים לא טובים להחלמה וסיכויי הישרדות נמוכים. לעומת זאת, בזכות הטיפול בתרופה MesenCure, מתוצרת בונס ביוגרופ, הציגו המטופלים שיפור ניכר בפרמטרים שנבדקו והם שוחררו מאשפוז יום אחד בלבד (בחישוב חציוני) לאחר תום הטיפול. הטיפול באמצעות התרופה MesenCure, הדגים תוצאות טובות ומפתיעות ועורר עניין רב גם בקרב מחלקות אחרות בקריה הרפואית רמב"ם. אנו מקווים לטפל באמצעות תרופה זו בכמות גדולה של חולים, ונשאף להרחיב את הטיפול באמצעותה גם לאינדיקציות אחרות."

לאור הצלחה מלאה בפאזה I של הניסוי הקליני לטיפול במצוקה נשימתית, בה הודגמה בטיחות הטיפול באמצעות התרופה התאית MesenCure, בכל חולי הקורונה שטופלו בה, בכל הפרמטרים שנבדקו בניסוי זה, החלה החברה, באישור משרד הבריאות, פאזה II של ניסוי קליני זה, אשר תכלול עד 50 חולי קורונה נוספים, אשר יגויסו על ידי פרופ' טוני חאיק, מנהל מחלקה פנימית, וסגנו, ד"ר שאדי חמוד, החוקר הראשי בניסוי הקליני לטיפול במצוקה נשימתית, המכהן גם כראש יחידת המחקרים בקריה הרפואית לבריאות האדם - רמב"ם, בחיפה, מהמרכזים הרפואיים המובילים בישראל, בכלל, ולטיפול בחולי קורונה, בפרט.

בניסוי הקליני לטיפול במצוקה נשימתית, ייבדקו יעילות וביטחות הטיפול בחולי קורונה המצויים במצוקה נשימתית מסכנת חיים, באמצעות התרופה MesenCure, בהשוואה לקבוצת ביקורת.

במהלך הניסוי הקליני לטיפול במצוקה נשימתית, תינתנה לקבוצת הניסוי שלוש מנות של התרופה MesenCure, במתן תוך ווריד. הפרמטרים שייבחנו, כוללים, בין השאר: תפקודי נשימה, מדדי דלקת המצביעים על השקטת סערת הציטוקינים המאפיינת את המחלה, מדדים כלליים המצביעים על מהלך המחלה, קיצור משך זמן האשפוז ועלייה בשרידות החולים.

יעילותה של התרופה MesenCure, נובעת משפעולם המכוון של התאים המזנכימליים המרכיבים אותה, באמצעות שילוב חדשני וייחודי של תנאי גידול ביולוגיים ופיסיקליים, תוך הפחתת משך גידולם של התאים ושיפור בטיחותם.

התרופה MesenCure, מיועדת לטיפול במצוקה נשימתית מסכנת חיים, בין אם נגרמה מהזן המקורי של נגיף קורונה או מכל זן אחר שלו או מוורירוס אחר, ובין אם היא נובעת מזיהום חיידקי או אחר. משכך, מעריכה חברת בונס ביוגרופ, כי בטווח המידי, לא תהיה לחיסונים השפעה מהותית על מיצוב השוק של התרופה MesenCure. זאת, לאור הסכנה הגוברת לגלי תחלואה נוספים עם הופעתם של זנים אלימים יותר של נגיף הקורונה⁸, וכן בשל מחסור עולמי בחיסונים הצפוי להימשך מספר שנים עד שיחוסנו כ-70% מאוכלוסיית העולם, אשר לפי הערכות מומחים⁹, הינו השיעור המינימאלי הצפוי להידרש להשגת חסינות עדר לנגיף.

להערכת החברה, אף לאחר שתתבסס חסינות עדר כנגד נגיף קורונה, צפויה להתגבש מחזוריות קבועה של מיליוני חולי קורונה קשים, בכל שנה, בעולם, העשויים להוות קהל יעד לטיפול בתרופה MesenCure. הערכה

⁸<https://www.usatoday.com/story/news/health/2021/02/16/covid-19-us-fourth-wave-variants-coronavirus/4460958001/>

⁹<https://www.washingtonpost.com/business/2020/05/11/coronavirus-vaccine-global-supply/>

זו מבוססת על דעת מומחים, שהובאה בינואר האחרון בכתב העת המדעי היוקרתי Nature, הסבורים כי על אף ההתחסנות כנגד קורונה, תהפוך מגפת הקורונה למחלה אנדמית, בעלת שכיחות יציבה¹⁰, בדומה למחלת השפעת, התוקפת למעלה מ-10% מהאוכלוסייה, בכל שנה¹¹.

בנוסף, עשויה התרופה MesenCure לשמש לטיפול במגוון רחב של אינדיקציות, ובכלל זה, דלקות בדרכי הנשימה התחתונות וכן אסטמה ומחלת ריאות חסימתית כרונית, אשר יחדיו, מייצגות שוק עולמי אשר עד שנת 2026, צפוי לעלות על 43 מיליארד דולר בשנה^{12,13,14}, אף מבלי לכלול את השפעתו הצפויה של נגיף קורונה.

מאז הקמתה, עוסקת בונוס ביוגרופ ברפואה תאית ובהנדסת רקמות (Tissue Engineering), לשם השגת התחדשות ובניה של רקמת עצם. אבן הבניין המרכזית המשמשת לייצור שתל חי של עצם, הינה תאים מזנכימליים, המופקים מרקמת שומן של המטופל. עם פרוץ המגפה העולמית של תחלואה בנגיף קורונה, החלה החברה לערוך ניסויים באותם תאים מזנכימליים, המופקים, במקרה זה, מרקמת שומן של תורמים בריאים, ושפעולם לשם העצמת יכולתם להפחית תהליכים דלקתיים, ובכלל זה, דלקות במערכת הנשימה, ואת סערת הציטוקינים הנלווית לתהליך הדלקתי בחולי קורונה ואחרים.

בפיתוח הטיפול באמצעות התרופה MesenCure, משתמשת בונוס ביוגרופ במגוון טכנולוגיות ייחודיות ובידע, אשר בחלקם, מפותחים כיום בחברה, ובחלקם מהווים חלק מהקניין הרוחני העשיר של החברה, הכולל שש משפחות של פטנטים ובקשות פטנט, המכילות עשרים וחמישה פטנטים מאושרים ושמונה עשרה בקשות פטנט, במדינות רבות ברחבי העולם.

הערכות החברה באשר למידע צופה פני עתיד

הערכות בונוס ביוגרופ באשר לאפקט הרפואי ו/או לפוטנציאל המסחרי של התרופה MesenCure, ליכולתה של החברה להמשיך בתהליך פיתוח התרופה, ובכלל זה, עריכת ניסויים, ולהגעתה למוצר הניתן ליישום רפואי בבני אדם, למשך הזמן ולמועדים הצפויים לביצוע שלב כלשהו בניסוי כלשהו, הינן מידע צופה פני עתיד, כהגדרתו בחוק ניירות ערך, התשכ"ח-1968, המבוסס על הערכות החברה ועל מידע המצוי ברשותה, במועד הדיווח.

אין כל וודאות כי מידע זה יתממש, כולו או חלקו, בין היתר, בשל תלות בפעולותיהם של צדדים שלישיים, אשר אינם בשליטת החברה, בתוצאות הניסוי הנוכחי וניסויים עתידיים, ככל שיהיו כאלה, בשל אפשרות לעיכוב בקבלת היתר מרשויות רלוונטיות ו/או לשינוי בתנאים הרלוונטיים ו/או בדיקות היתכנות שהחברה עשויה לערוך ו/או עיכוב בביצוע ניסויים ו/או צורך בביצוע ניסויים נוספים ו/או אי הצלחת ניסויים ו/או שינויים טכנולוגיים ו/או פיתוח ו/או שיווק של מוצרים מתחרים דומים ו/או יעילים יותר ו/או העדר זמינות משאבים ו/או התממשות איזה מבין גורמי הסיכון הקשורים במחקר ו/או בניסוי ו/או בתוצאותיו.

¹⁰Phillips, N., The coronavirus is here to stay - here's what that means. Nature, 2021. 590(7846): p. 382-384.

¹¹<https://www.cdc.gov/flu/about/burden/2018-2019.html>

¹²<https://www.coherentmarketinsights.com/press-release/global-chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd-treatment-market-to-surpass-us-218-billion-threshold-by-2026-1411>

¹³<https://www.bloomberg.com/press-releases/2019-06-13/global-asthma-therapeutics-market-to-surpass-us-20-4-billion-by-2026-coherent-market-insights>

¹⁴<https://www.reportsanddata.com/report-detail/acute-respiratory-distress-syndrome-ards-market>

בברכה,

בנוס ביורופ בע"מ

באמצעות: יוסף רויך (יו"ר הדירקטוריון) וד"ר שי מרצקי (מנכ"ל ודירקטור)