בונוס ביוגרופ בע"מ

דוח תקופתי לשנת 2025

הכולל:

חלק א' – תיאור עסקי החברה

חלק ב' – דוח הדירקטוריון על מצב ענייני החברה

חלק ג' – דוחות כספיים מבוקרים

חלק ד' – פרטים נוספים על החברה

חלק ה' – הצהרות מנהלים

תוכן עניינים חלק א'

סעיף	נושא	עמוד
חלק ראשון – תיאור ההתפתחות הכללית של עסקי החברה		
1.	פעילות החברה ותיאור התפתחות עסקיה	3
2.	השקעות בהון החברה ועסקאות במניותיה	5
3.	חלוקת דיבידנדים	10
חלק שני – מידע אחר		
4.	מידע כספי לגבי תחומי הפעילות של החברה	11
5.	סביבה כללית והשפעת גורמים חיצוניים על פעילות החברה	11
חלק שלישי – תיאור עסקי החברה		
6.	מידע כללי על תחום פעילות החברה	13
7.	מבנה תחום הפעילות והשינויים החלים בו	14
8.	התפתחות בשווקים של תחום הפעילות	21
9.	שינויים טכנולוגיים שיש בהם כדי להשפיע מהותית על תחום הפעילות	22
10.	גורמי ההצלחה הקריטיים בתחומי הפעילות	22
11.	חסמי הכניסה העיקריים לתחומי הפעילות	22
12.	שינויים במערך הספקים וחומרי הגלם	23
13.	הוקרה והשתתפות החברה בכנסים ובמפגשים מקצועיים	23
14.	מוצרים	25
15.	פילוח הכנסות ורווחיות מוצרים ושירותים	38
16.	לקוחות פוטנציאליים	38
17.	שיווק והפצה	38
18.	כושר ייצור	39
19.	רכוש קבוע ומתקנים	40
20.	מחקר ופיתוח	40
21.	נכסים לא מוחשיים	47
22.	הון אנושי	52
23.	חומרי גלם וספקים	55
24.	הון חוזר	56
25.	מימון	56
26.	מיסוי	56
27.	איכות הסביבה	56
28.	מגבלות ופיקוח על פעילות החברה	56
29.	אישורים רגולטוריים	56
30.	משאים ומתנים והסכמים מהותיים	58
31.	הליכים משפטיים	63
32.	יעדים ואסטרטגיה עסקית	64
33.	צפי להתפתחות בשניים עשר החודשים הקרובים	65
34.	דיון בגורמי סיכון	65
נספח א	מילון מונחים	69

תיאור עסקי התאגיד

לאור אופייה של החברה כחברת מחקר ופיתוח ועל רקע העדר הוודאות בהצלחת פיתוח מוצריה הרפואיים השונים ו/או בהחדרתם לשוק הרלבנטי, במקרה של כישלון בפיתוח הטכנולוגי של מוצריה הרפואיים של החברה ו/או כישלון בהשגת האישורים הנדרשים מהרשויות הרגולטוריות המוסמכות לשם שיווק ומכירת מוצריה הרפואיים ו/או בהחדרתם לשוק הרלבנטי, עלולה השקעת החברה בפיתוח מוצריה הרפואיים לרדת לטמיון. כחברת מחקר ופיתוח נדרשת החברה לגיוסי הון עד ליצירת תזרים מזומנים חיובי קבוע ממכירת מוצריה הרפואיים, לשם מימון הוצאותיה השוטפות.

נכון למועד הדוח, החברה הינה "תאגיד קטן", כהגדרת מונח זה בתקנה 5ג לתקנות ניירות ערך (דוחות תקופתיים ומיידים), תש"ל-1970 ("התקנות"). במסגרת ההקלות שניתנו לתאגידים קטנים במסגרת התקנות, דירקטוריון החברה החליט לאמץ את מלוא ההקלות לתאגידים קטנים הנכללות בתקנה 5ד לתקנות, ובכלל זה, דיווח במתכונת חצי שנתית.

חלק ראשון - תיאור ההתפתחות הכללית של עסקי החברה

1. פעילות החברה ותיאור התפתחות

1.1. <u>כללי</u>

א. בונוס ביוגרופ בע"מ (להלן – "החברה"), הינה חברת ביוטכנולוגיה, בשלב ניסויים קליניים, העוסקת בפיתוח "הדור הבא" של טיפולים בתחום התחדשות רקמות ומוצרים ביוטכנולוגיים, המבוססים על הנדסת רקמות (Engineering Tissue) ותרפיה תאית (Cell Therapy).

ב. החברה נוסדה באוקטובר 1981, והחל מאוגוסט 1993, מניותיה נסחרות בבורסה לניירות ערך בתל אביב בע"מ. בינואר 2012, התקשרה החברה בהסכם הקצאה פרטית עם בונוס תרפואטיקה בע"מ (להלן – "בונוס תרפואטיקה") ובעלי מניותיה באותה העת, לפיו באפריל 2012, הועבר לידי החברה מלוא הון המניות המונפק והנפרע של בונוס תרפואטיקה, בתמורה להקצאת מניות בחברה, ומאותה עת, השתנתה והתפתחה פעילותה לתחומי הפעילות הנוכחיים, המתוארים בסעיף א' לעיל. לפרטים בדבר עסקת המיזוג, ר' סעיף 30.1 לדוח תקופתי זה.

ג. בונוס תרפואטיקה התאגדה בישראל ביום 31 ביולי, 2008, במטרה לפתח טכנולוגיה חדשנית וייחודית. המוצרים העיקריים שהחברה מפתחת, הם:

(1) BonoFill (בונופיל או BonoFill™) – שתל חי של עצם אנושית בהזרקה, המבוסס על תאים של המטופל, שגודלו מחוץ לגופו, הכוללים תאים מזנכימליים ותאים אחרים בעלי יכולות התחדשות, ומיועד לטיפול בחוסרי עצם. הטיפול בהשלמת חסרי עצם, כולל, חוסרי עצם כתוצאה מהזדקנות, זיהומים, דלקות מפרקים המלוות באובדן עצם, סוגים שונים של טראומות (פגיעה בעצם בעקבות תאונה, נפילה וכד') וחסרי עצם כתוצאה מגידולים סרטניים. בונוס תרפואטיקה מפתחת שתלים חיים של עצם אנושית, על בסיס תאים הנדגמים מהמטופל. גידול שתלי העצם מחוץ לגוף המטופל, מאפשר לקבל שתלי עצם עצמיים זמינים, לפי דרישה, באמצעותם תתאפשרנה השתלות עצם יעילות למגוון צרכים רפואיים של כירורגית פה ולסת, כירורגית הגולגולת, כירורגיה אורתופדית וכירורגיה פלסטית, במקרים בהם קיים חוסר של רקמת עצם;

(2) MesenCure (מזנקיור או MesenCure™) – מוצר תרפיה תאית, המבוסס על תאים מזנכימליים משופעלים שמקורם בתורמים בריאים, המיועד לטיפול במצוקה נשימתית, כולל בחולי קורונה קשים. התאים המזנכימליים, שמקורם ברקמת שומן, משופעלים לשם העצמת יכולתם להפחית תהליכים דלקתיים, ובכלל זה, דלקות במערכת הנשימה.

הטכנולוגיות והמוצרים, BonoFill ו-MesenCure, שמפתחת בונוס תרפואטיקה, מכוונים לשוק עולמי קיים של השתלות עצם עצמיות ותחליפיהן ולשוק עולמי של טיפול בחולים במצוקה נשימתית חריפה.

ד. ביום 19 במרץ, 2026, הגישה החברה לרשות ניירות ערך בארה"ב (ה-SEC) טיוטה פומבית מעודכנת של מסמך רישום (Registration Statement on Form F-1) לאחר שביום 11 במרץ, 2026, הגישה מצגת חברה לקראת סדרת פגישות עם משקיעים (Roadshow). זאת, בקשר עם הצעה אפשרית של החברה, ללא הצעת מכר של בעלי מניות בחברה, של מניות

החברה לציבור בארה"ב, בסכום של 15 מיליון דולר ארה"ב, לפני עמלות חתם והוצאות, לא כולל אופציית חתם (Green Shoe) להגדלה של עד 15% מההצעה לציבור בארה"ב, ורישומן למסחר בבורסת נאסד"ק.

לפרטים נוספים, ר' דיווחים מיידים מיום 12 ומיום 20 במרץ, 2026 (אסמכתאות: 2026-01-022015 ו-2026-01-025024, בהתאמה), הנכללים בדוח זה בדרך של הפניה.

ה. החברה סיימה בהצלחה ניסוי קליני פאזה II להשלמת חסר עצם בעצמות הפנים (CMF), בלסת העליונה או התחתונה, לרבות מילוי חללים בסינוסים ובחללים שנוצרו עקב הסרת ציסטה מהלסת. בניסוי הקליני הושגה הצלחה מלאה בשיקום עצם באמצעות בונופיל ב-90% מההשתלות, בהן נוצרה עצם לסת טבעית ומלאה בתוך שישה חודשים מהשתלת בונופיל, מה שאיפשר שיקום נוסף, כגון התקנת שתלים דנטליים, בכל המטופלים שבחרו בכך. בנוסף, הניסוי הציג פרופיל בטיחות מושלם של המוצר בונופיל, עם העדר דיווחים על תופעות לוואי מהותיות.
בנוסף לניסוי הקליני פאזה II להשלמת חסר עצם בפנים, עורכת החברה ניסוי קליני רב מרכזי פאזה II להשלמת חסר עצם קריטי נרחב בעצמות הגפיים, יד או רגל, במספר מרכזים רפואיים בישראל.
בשני הניסויים הקליניים הללו, מושלם החסר בעצם באמצעות בונופיל – שתל חי של עצם אנושית בהזרקה.

ו. החברה סיימה בהצלחה ניסוי קליני פאזה II לטיפול בדלקת ריאות ומצוקה נשימתית מסכנת חיים, בחולי קורונה קשים המאושפזים בבתי חולים, באמצעות התרופה התאית מזנקיור. מתוצאות הניסוי הקליני עולה, כי התרופה מזנקיור הפחיתה ב-68% את התמותה של חולי קורונה קשים, בהשוואה לתמותה בקבוצת הביקורת, וכן כי שיעור השרידות של 50 החולים הקשים, שטופלו באמצעות התרופה, עמד על 94%. לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 10 בינואר, 2022 (אסמכתא 2022-01-005083).
ביום 14 בפברואר, 2025, ה- FDA (מנהל המזון והתרופות האמריקאי), אישר כי החברה רשאית להתקדם לניסוי קליני פאזה III בארה"ב, לבחינת יעילות ובטיחות הטיפול באמצעות התרופה מזנקיור. האישור ניתן לבקשת IND[1] שהגישה החברה ל FDA עבור המוצר מזנקיור, לטיפול בתסמינים נשימתיים בחולים קשים ("מצוקה נשימתית"), שמקורם בדלקת ריאות חריפה על רקע מחלת הקורונה[2]. החברה פועלת להרחבת ההתוויה של ניסוי פאזה III בתרופה מזנקיור כך שיכלול טיפול במצוקה נשימתית מכל גורם, לרבות תסמונת מצוקה נשימתית חריפה (ARDS)[3] ומתכננת לערוך בארה"ב ניסוי קליני פאזה III באינדיקציה המורחבת. לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 18 בפברואר, 2025 (אסמכתא: 2025-01-011266).

ז. ביום 29 באוקטובר, 2024, הנפיק משרד הבריאות אישור כי שני מוצרי החברה, בונופיל - שתל חי של עצם אנושית והתרופה התאית מזנקיור, מיוצרים בחברה בתהליך ייצור העומד בסטנדרט תעשייתי ומבוצע בתנאי ייצור נאותים (GMP - Good Manufacturing Practices) עבור ניסוי קליני פאזה III. בנוסף, הנפיק משרד הבריאות תעודת הסמכה המאשרת את עמידת מתקני הייצור התעשייתי של כל אחד משני המוצרים, בונופיל ומזנקיור, באתר החברה, בפארק מתם בחיפה, בדרישות תנאי הייצור הנאותים המומלצים על ידי ארגון הבריאות העולמי[4] והחוקים והתקנות בישראל. מלבד אישורי העמידה בתנאי ייצור נאותים, אישר משרד הבריאות גם את שיטות הבדיקה המתקדמות שפיתחה החברה, וכן את ביצוען הפנימי של בדיקות איכות קריטיות של מוצרי החברה. לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 30 באוקטובר, 2024 (אסמכתא: 2024-01-612616).

ח. נכון למועד הדוח, החברה מחזיקה במלוא (100%) ההון המונפק והנפרע של בונוס תרפואטיקה, וכן ב-95.5% מההון המונפק והנפרע של בונוס סלורה בע"מ (להלן – "בונוס סלורה").

ט. בונוס סלורה עוסקת בפיתוח טכנולוגיה שנרכשה ביום 1 באוגוסט, 2012, מחברת Cellora LLC (להלן – "הטכנולוגיה שנרכשה"). הטכנולוגיה שנרכשה עשויה לאפשר שיקום ובנייה של רקמות רכות וקשות, בתוך גוף המטופל, כתחליף ליישומים הנעשים מחוץ לגוף המטופל, במגוון של אפליקציות רפואיות, בהן אין הכרח לייצר רקמה ביולוגית במבנה בעל תצורה תלת ממדית מרחבית מוגדרת מראש. בשילוב טכנולוגיה זו, עשויה החברה לפתח יכולת לייצר גם מגוון של מוצרי מדף, שאינם דורשים התאמה אישית לחולה. בשלב זה, פעילות בונוס סלורה, איננה בליבת הפעילות של החברה.

1.2. המצב הפיננסי של החברה - החברה בשלבי מחקר ופיתוח, טרם הפיקה הכנסות מפיתוח מוצריה. בשנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר 2025, רשמה החברה הפסד בסך של כ-24.5 מיליון ש"ח, ותזרים מזומנים שלילי מפעילות שוטפת בסך של כ-14.9 מיליון

---

[1] IND – Investigational New Drug
[2] Pulmonary manifestations in severe Covid-19 patients
[3] ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome
[4] https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards/gmp

ש"ח. מקורות המימון העומדים לרשות החברה, אינם בהיקף המאפשר לחברה לממש את תכניותיה העסקיות ל-12 החודשים שלאחר תאריך הדוח על המצב הכספי, וכן אינם בהיקף מספק על מנת להביא להשלמת המחקר והפיתוח של מוצריה ולהביאם לייצור ולשיווק מסחריים. לאור האמור לעיל, מצבה הכספי של החברה מעלה ספקות משמעותיים בדבר המשך קיומה של החברה כעסק חי. בדוחותיה הכספיים של החברה לא נכללו כל התאמות לגבי ערכי הנכסים וההתחייבויות וסיווגם, שייתכן שתהיינה דרושות אם החברה לא תמשיך לפעול כעסק חי. הנהלת החברה פועלת בדרכים שונות לצורך גיוס המשאבים הדרושים לחברה, בכדי לאפשר את המשך פעילותה ועמידתה בהתחייבויותיה. התממשותן של תוכניות ההנהלה, תלויה, בין השאר, בגורמים אשר אינם בשליטתה המלאה של החברה, ולכן אין ודאות כי פעולות אלו יניבו משאבים כספיים מספיקים לצורך המשך פעילותה ועמידתה בהתחייבויותיה.

1.3. נספח א' לחלק א' של דוח תקופתי זה, הוא מילון הגדרות למונחים המופיעים בחלק זה.

2. השקעות בהון החברה ועסקאות במניותיה

2.1. בשנתיים שקדמו למועד דוח תקופתי זה, התקשרה החברה בהסכמי השקעה להקצאות פרטיות למשקיעים, כדלהלן:

2.1.1. ביום 30 בנובמבר, 2024, אישר דירקטוריון החברה התקשרות בחמישה הסכמי השקעה, מימים 29 עד 30 בנובמבר, 2024 (בסעיף זה, להלן - "הסכמי ההשקעה"), להצעה פרטית, בסכום כולל של 4,961,000 ש"ח (בסעיף זה, להלן - "התמורה") עם חמישה משקיעים, בתנאים זהים יחסית לסכום ההשקעה של כל אחד מהם. לפרטים ר' דוח מיידי משלים מיום 5 בדצמבר, 2024 (אסמכתא: 2024-01-622543).

על פי הסכמי ההשקעה, תקצה החברה 31,006,250 מניות רגילות, במחיר של 0.16 ש"ח למניה, וכן 15,503,125 כתבי אופציה לא סחירים (בסעיף זה, להלן - "כתבי האופציה"), שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.25 ש"ח, במשך תקופה שתחילתה במועד הקצאת כתבי האופציה וסיומה שנתיים ממועד הסכם ההשקעה הרלוונטי. נכון למועד הדוח, התקבלה מלוא התמורה, ונפרעה מלוא הזכות לדמי תיווך במזומן בגינה, בסכום של 111 אלפי ש"ח.

לפרטים נוספים, ר' דיווחים מיידים מיום 30 בנובמבר, 2024, ומיום 5 בדצמבר, 2024 (אסמכתאות: 2024-01-620692 ו-2024-01-622543).

2.1.2. ביום 8 במאי, 2025, אישר דירקטוריון החברה התקשרות בחמישה הסכמי השקעה, (בסעיף זה, להלן - "הסכמי ההשקעה"), להצעה פרטית, בסכום כולל של 2,350,000 ש"ח (בסעיף זה, להלן - "התמורה") עם חמישה משקיעים, בתנאים זהים יחסית לסכום ההשקעה של כל אחד מהם.

על פי הסכמי ההשקעה, תקצה החברה 9,038,462 מניות רגילות (בסעיף זה, להלן - "המניות"), במחיר של 0.26 ש"ח למניה, וכן 4,519,233 כתבי אופציה לא סחירים (בסעיף זה, להלן - "כתבי האופציה"), שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.36 ש"ח, במשך תקופה שתחילתה במועד הקצאת כתבי האופציה המוקצים וסיומה שנתיים ממועד הסכם ההשקעה הרלוונטי.

נכון למועד הדוח, התקבלה מלוא התמורה, ונפרעה מלוא הזכות לדמי תיווך במזומן בגינה, בסך של כ-153 אלפי ש"ח. לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 11 במאי, 2025 (אסמכתא 2025-01-032691) (להלן - "דוח מאי 2025"), הנכלל בדוח זה בדרך של הפניה.

2.1.3. ביום 2 ביולי, 2025, אישר דירקטוריון החברה התקשרות בשבעה הסכמי השקעה (בסעיף זה, להלן - "הסכמי ההשקעה"), להצעה פרטית, בסכום כולל של 3,412,664 ש"ח (בסעיף זה, להלן - "התמורה") עם שבעה משקיעים, בתנאים זהים יחסית לסכום ההשקעה של כל אחד מהם.

על פי הסכמי ההשקעה, תקצה החברה 13,125,631 מניות רגילות (בסעיף זה, להלן - "המניות"), במחיר של 0.26 ש"ח למניה, וכן 6,562,816 כתבי אופציה לא סחירים (בסעיף זה, להלן - "כתבי האופציה") שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.36 ש"ח, במשך תקופה שתחילתה במועד הקצאת כתבי האופציה המוקצים וסיומה שנתיים ממועד הסכם ההשקעה הרלוונטי.

נכון למועד הדוח, התקבלה מלוא התמורה, ונפרעה מלוא הזכות לדמי תיווך במזומן בגינה, בסך של כ-130 אלפי ש"ח. בנוסף, יוקצו למתווך 100,000 כתבי אופציה לא סחירים הניתנים למימוש למניה בתוספת תשלום של 0.26 ש"ח.

לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 3 ביולי, 2025 (אסמכתא 2025-01-048245) (להלן - "דוח יולי 2025"), הנכלל בדוח זה בדרך של הפניה.

2.1.4. ביום 25 באוקטובר, 2025, אישר דירקטוריון החברה התקשרות בהסכם השקעה, וביום 28 בנובמבר 2025, אישר דירקטוריון החברה התקשרות בשבעה הסכמי השקעה נוספים (בסעיף זה, להלן - "הסכמי ההשקעה"), להצעה פרטית, בסכום כולל של

6,574,679 ש״ח (בסעיף זה, להלן - ״התמורה״) עם שמונה משקיעים (בסעיף זה, להלן - ״המשקיעים״), כנגדם תקצה החברה 20,893,402 מניות רגילות (בסעיף זה, להלן - ״המניות״), וכן 10,446,703 כתבי אופציה לא סחירים (בסעיף זה, להלן - ״כתבי האופציה״), שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, במשך תקופה שתחילתה במועד הקצאת כתבי האופציה וסיומה שנתיים ממועד הסכם ההשקעה הרלוונטי.

על פי חמישה מבין הסכמי ההשקעה, עם חמישה מבין המשקיעים, תקצה החברה 15,782,430 מבין המניות במחיר של 0.3 ש״ח למניה, וכן 7,891,216 מבין כתבי האופציה שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.4 ש״ח, בתנאים זהים, יחסית לסכום ההשקעה של כל אחד מהם.

ביום 19 במרץ, 2026, אישר דירקטוריון החברה התקשרות בהסכם לתיקון אחד מבין חמשה הסכמי ההשקעה. על פי התיקון, כנגד תשלום סכום של כ-3,119,000 ש״ח, תקצה החברה 4,950,794 מניות במחיר של 0.63 ש״ח למניה (במקום: 11,030,000 מניות במחיר של 0.30 ש״ח למניה), וכן 2,475,397 כתבי אופציה שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.80 ש״ח, (במקום: 5,515,000 כתבי אופציה שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לסכום של 0.40 ש״ח).

על פי שלושה מבין הסכמי ההשקעה, עם שלושה מבין המשקיעים, תקצה החברה 5,110,972 מבין המניות במחיר של 0.36 ש״ח למניה, וכן 2,555,487 מבין כתבי האופציה שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.5 ש״ח, בתנאים זהים, יחסית לסכום ההשקעה של כל אחד מהם.

בתקופת הדוח, קיבלה החברה, על חשבון התמורה, סכום של 3,266 אלפי ש״ח, והתמורה הכוללת עבור שירותי תיווך בהשקעות, בסך של כ-90 אלפי ש״ח, שולמה במלואה.

לפרטים נוספים, ר׳ דיווחים מיידים מימים 26 באוקטובר, 2025 ו-30 בנובמבר, 2025 (אסמכתאות 2025-01-079865 ו- 2025-01-094183, הנכללים בדוח זה בדרך של הפניה.

2.1.5. ביום 7 בינואר, 2026, אישר דירקטוריון החברה התקשרות בעשרה הסכמי השקעה (בסעיף זה, להלן - ״הסכמי ההשקעה״), להצעה פרטית, בסכום כולל של 2,106,610 ש״ח (בסעיף זה, להלן - ״התמורה״) עם עשרה משקיעים (בסעיף זה, להלן - ״המשקיעים״), כנגדם תקצה החברה כ-4,541,724 מניות רגילות (בסעיף זה, להלן - ״המניות״), וכן כ-2,270,864 כתבי אופציה לא סחירים (בסעיף זה, להלן - ״כתבי האופציה״), שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, במשך תקופה שתחילתה במועד הקצאת כתבי האופציה וסיומה שנתיים ממועד הסכם ההשקעה הרלוונטי.

על פי שניים מבין הסכמי ההשקעה, עם שניים מבין המשקיעים, תקצה החברה כ-400,000 מבין המניות במחיר של 0.4 ש״ח למניה, וכן כ-200,000 מבין כתבי האופציה שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.55 ש״ח, בתנאים זהים, יחסית לסכום ההשקעה של כל אחד מהם.

על פי שמונה מבין הסכמי ההשקעה, עם שמונה מבין המשקיעים, תקצה החברה כ-4,141,724 מבין המניות במחיר של 0.47 ש״ח למניה, וכן כ-2,070,864 מבין כתבי האופציה שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.58 ש״ח, תנאי ההקצאה יהיו בתנאים זהים, יחסית לסכום ההשקעה של כל אחד מהם.

לפרטים נוספים, ר׳ דיווח מיידי מיום 7 בינואר, 2026 (אסמכתא 2026-01-002733) , הנכלל בדוח זה בדרך של הפניה.

2.1.6. ביום 18 בינואר, 2026, אישר דירקטוריון החברה התקשרות בשני הסכמי השקעה (בסעיף זה, להלן - ״הסכמי ההשקעה״), להצעה פרטית, בסכום כולל של כ-1,782,000 ש״ח (בסעיף זה, להלן - ״התמורה״) עם שני משקיעים (בסעיף זה, להלן - ״המשקיעים״), כנגדם תקצה החברה כ-3,284,527 מניות רגילות (בסעיף זה, להלן - ״המניות״), וכן כ-1,642,264 כתבי אופציה לא סחירים (בסעיף זה, להלן - ״כתבי האופציה״), שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, במשך תקופה שתחילתה במועד הקצאת כתבי האופציה וסיומה שנתיים ממועד הסכם ההשקעה הרלוונטי.

על פי אחד מבין שני הסכמי ההשקעה, עם אחד מבין המשקיעים, תקצה החברה כ-408,163 מבין המניות במחיר של 0.49 ש״ח למניה, וכן כ-204,082 מבין כתבי האופציה שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.59 ש״ח.

על פי ההסכם האחר מבין שני הסכמי ההשקעה, עם אחד מבין המשקיעים, תקצה החברה כ-2,876,364 מבין המניות במחיר של 0.55 ש״ח למניה, וכן כ-1,438,182 מבין כתבי האופציה שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.75 ש״ח.

לפרטים נוספים, ר׳ דיווח מיידי מיום 19 בינואר, 2026 (אסמכתא 2026-01-007514) , הנכלל בדוח זה בדרך של הפניה.

2.1.7. ביום 20 בינואר, 2026, אישר דירקטוריון החברה התקשרות בשלושה הסכמי השקעה (בסעיף זה, להלן - "הסכמי ההשקעה"), להצעה פרטית, בסכום כולל של 1,578,800 ש"ח (בסעיף זה, להלן - "התמורה") עם שלושה משקיעים, בתנאים זהים יחסית לסכום ההשקעה של כל אחד מהם.

על פי הסכמי ההשקעה, תקצה החברה כ-2,722,069 מניות רגילות (בסעיף זה, להלן - "המניות"), במחיר של 0.58 ש"ח למניה, וכן כ-1,361,035 כתבי אופציה לא סחירים (בסעיף זה, להלן - "כתבי האופציה") שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.75 ש"ח, במשך תקופה שתחילתה במועד הקצאת כתבי האופציה המוקצים וסיומה שנתיים ממועד הסכם ההשקעה הרלוונטי.

לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 20 בינואר, 2026 (אסמכתא 2026-01-007945) , הנכלל בדוח זה בדרך של הפניה.

2.1.8. ביום 26 בינואר, 2026, אישר דירקטוריון החברה התקשרות בשלושה הסכמי השקעה (בסעיף זה, להלן - "הסכמי ההשקעה"), להצעה פרטית, בסכום כולל של 2,368,000 ש"ח (בסעיף זה, להלן - "התמורה") עם שלושה משקיעים, בתנאים זהים יחסית לסכום ההשקעה של כל אחד מהם.

על פי הסכמי ההשקעה, תקצה החברה כ-3,758,730 מניות רגילות (בסעיף זה, להלן - "המניות"), במחיר של 0.63 ש"ח למניה, וכן כ-1,879,366 כתבי אופציה לא סחירים (בסעיף זה, להלן - "כתבי האופציה") שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.80 ש"ח, במשך תקופה שתחילתה במועד הקצאת כתבי האופציה המוקצים וסיומה שנתיים ממועד הסכם ההשקעה הרלוונטי.

לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 26 בינואר, 2026 (אסמכתא 2026-01-009596) , הנכלל בדוח זה בדרך של הפניה.

2.1.9. ביום 11 במרץ, 2026, אישר דירקטוריון החברה התקשרות בשלושה הסכמי השקעה (בסעיף זה, להלן - "הסכמי ההשקעה"), להצעה פרטית, בסכום כולל של 1,337,960 ש"ח (בסעיף זה, להלן - "התמורה") עם שלושה משקיעים (בסעיף זה, להלן - "המשקיעים"), כנגדם תקצה החברה כ-2,368,715 מניות רגילות (בסעיף זה, להלן - "המניות"), וכן כ-1,184,358 כתבי אופציה לא סחירים (בסעיף זה, להלן - "כתבי האופציה"), שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, במשך תקופה שתחילתה במועד הקצאת כתבי האופציה וסיומה שנתיים ממועד הסכם ההשקעה הרלוונטי.

על פי הסכם אחד מבין הסכמי ההשקעה, עם אחד מבין המשקיעים, תקצה החברה 594,857 מבין המניות במחיר של 0.63 ש"ח למניה, וכן 297,429 מבין כתבי האופציה שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.80 ש"ח.

על פי הסכם אחר מבין הסכמי ההשקעה, עם משקיע אחר מבין המשקיעים, תקצה החברה 847,458 מבין המניות במחיר של 0.59 ש"ח למניה, וכן 423,729 מבין כתבי האופציה שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.75 ש"ח.

על פי הסכם נוסף מבין הסכמי ההשקעה, עם משקיע נוסף מבין המשקיעים, תקצה החברה 926,400 מבין המניות במחיר של 0.50 ש"ח למניה, וכן 463,200 מבין כתבי האופציה שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.75 ש"ח.

לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 26 בינואר, 2026 (אסמכתא 2026-01-022015) , הנכלל בדוח זה בדרך של הפניה.

נכון למועד הדוח, בתקופה שלאחר תאריך המאזן, התקבלו בידי החברה סך של 8,012 אלפי ש"ח, על חשבון התמורה המפורטת בסעיפים 2.1.5-2.1.9 לעיל.

במועד איחוד ההון, ככל שיאושר באסיפה כללית של בעלי המניות בחברה, תאוחדנה המניות הרגילות של החברה על פי יחס האיחוד שייקבע, באופן שלאחר ביצוע האיחוד, מחיר כל אחת מהמניות המוקצות לא יפחת מהמחיר המזערי הקבוע בהנחיות הבורסה.

כל אחד מבין ה"ה ד"ר שי מרצקי, בעל השליטה בחברה, המכהן כמנכ"ל וכדירקטור בה, אשר במועד דוח זה מחזיק במניות המהוות כ-32.97% מהון המניות המונפק ומזכויות ההצבעה בחברה, ויוסף רויך, יו"ר דירקטוריון החברה, אשר במועד דוח זה מחזיק במניות המהוות כ-11.48% מהון המניות המונפק ומזכויות ההצבעה בחברה, מסר לחברה, כי ככל שבאסיפת בעלי המניות הראשונה לאחר מועד דוח זה, תובא הצעת החלטה לאיחוד הון המניות בחברה, בכוונתו להצביע בעד איחוד הון המניות בחברה.

נכון למועד הדוח, (1) טרם נקבע או התגבש צפי לקביעת מועד איחוד ההון, ככל שיאושר באסיפה כללית של בעלי המניות בחברה; (2) לא ידועה לחברה (א) כל מניעה לקביעת מועד איחוד ההון; או (ב) כל טענה מצד מי מהצדדים האחרים להסכמי ההשקעה נשוא דוחות ההצעה, בכלל, ובעניין קביעת מועד איחוד ההון או הקצאת ניירות הערך, בפרט; (3) להערכת החברה, בין השאר, בהסתמך על כל אלה, החשיפה של החברה לטענה בעניין קביעת מועד איחוד ההון או הקצאת ניירות הערך, הינה נמוכה.

למיטב ידיעת החברה, על פי חוק ניירות ערך, התשכ"ח-1968, ותקנות ניירות ערך (פרטים לעניין סעיפים 15א עד 15ג לחוק), התש"ס-

2000, יחולו על מכירה באמצעות המסחר בבורסה, המגבלות המפורטות להלן: למשך שישה חודשים מיום הקצאת ניירות הערך, חל איסור להציע את המניות ואת המניות העשויות לנבוע ממימוש כתבי האופציה, באמצעות המסחר בבורסה. מתום שישה חודשים מיום הקצאת ניירות הערך ובמשך שישה רבעונים עוקבים, יהיה משקיע רשאי להציע באמצעות המסחר בבורסה, בכל יום מסחר, כמות מניות שלא תעלה על הממוצע היומי של מחזור המסחר בבורסה במניות החברה בתקופה בת שמונה שבועות שקדמה ליום ההצעה, ובלבד שלא יציע ברבעון אחד כמות מניות העולה על אחוז אחד מההון המונפק והנפרע של החברה.

2.2. <u>תוכניות אופציות לעובדים, לדירקטורים, לנושאי משרה, ליועצים ולנותני שירותים</u>

2.2.1. <u>אופציות לנותני שירותים בבונוס סלורה</u>

נכון למועד דוח תקופתי זה, הקצתה בונוס סלורה כתבי אופציה לנותני שירותים, הניתנים להמרה למניות רגילות בה, העשויות להוות עד כ- 1.1% מהונה המונפק, בדילול מלא.

2.2.2. <u>תוכנית האופציות של החברה</u>

בחודש יוני, 2013, אימץ דירקטוריון החברה תוכנית אופציות לעובדים, ליועצים, לנותני שירותים ולנושאי משרה של החברה ושל חברות קשורות (בסעיף זה, להלן – "תוכנית אופציות 2013" או "התכנית"). התוכנית מאפשרת הענקת אופציות לא רשומות, הניתנות למימוש במניות בחברה, במחירי מימוש שונים. תוכנית אופציות 2013 נכנסה לתוקף ביום אימוצה על ידי הדירקטוריון.

להוראות תכנית אופציות 2013, ר' פרק 3 למתאר הצעת ניירות ערך לעובדי החברה, אשר פרסמה החברה ביום 26 בנובמבר, 2023 (אסמכתא 2023-01-106924), המובא בדוח זה על דרך ההפניה.

2.2.3. <u>אופציות לעובדים, נושאי משרה ולנותני שירותים בשנתיים האחרונות</u>

2.2.3.1. ביום 8 באוגוסט, 2024, פקעו 54,000 כתבי אופציה לא רשומים מסדרה בונוס עובד 14-13, 300,000 כתבי אופציה לא רשומים מסדרה בונוס עובד 2/18, 208,333 כתבי אופציה לא רשומים מסדרה 07/22א, 286,667 כתבי אופציה מסדרה 07/22א, 208,334 כתבי אופציה מסדרה 07/22ג ו-2,500,000 כתבי אופציה לא רשומים מסדרה 12/23א. לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 9 באוגוסט, 2024 (אסמכתא: 2024-01-085537).

2.2.3.2. ביום 9 בדצמבר, 2024, פקעו 229,167 כתבי אופציה לא רשומים מסדרה 07/22א ו-8,537,501 כתבי אופציה לא רשומים מסדרה 12/23א. לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 3 בינואר, 2025 (אסמכתא: 2025-01-001098).

2.2.3.3. ביום 6 במרץ, 2025, פקעו 800,000 כתבי אופציה לא רשומים מסדרה 12/23א (מספר ני"ע בבורסה 1201961). לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 7 במרץ, 2025 (אסמכתא: 2025-01-015240).

2.2.3.4. ביום 30 במאי, 2025, פקעו 458,333 כתבי אופציה לא רשומים מסדרה בונוס 07/22ג (מספר ני"ע בבורסה 1189141) ו-700,000 כתבי אופציה לא רשומים מסדרה בונוס 07/22א (מספר ני"ע בבורסה 1189117). לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 8 ביוני, 2025 (אסמכתא: 2025-01-040985).

2.2.3.5. ביום 6 ביולי, 2025, פקעו 1,012,500 כתבי אופציה לא רשומים מסדרה בונוס 12/23א עובדים (מספר ני"ע בבורסה 1201961) ו-250,000 כתבי אופציה לא רשומים מסדרה בונוס 07/22א (מספר ני"ע בבורסה 1189117). לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 7 ביולי, 2025 (אסמכתא: 2025-01-049986).

2.2.3.6. ביום 10 בנובמבר, 2025, פקעו 200,000 כתבי אופציה לא רשומים מסדרה בונוס 07/22ג (מספר ני"ע בבורסה 1189141). וביום 27 בנובמבר, 2025, פקעו 1,610,832 כתבי אופציה לא רשומים מסדרה בונוס 12/23א עובדים (מספר ני"ע בבורסה 1201961), 800,000 כתבי אופציה לא רשומים מסדרה בונוס 07/22א (מספר ני"ע בבורסה 1189117), ו-400,000 כתבי אופציה לא רשומים מסדרה בונוס עובד 2/18 (מספר ני"ע בבורסה 4850145). לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 30 בנובמבר, 2025 (אסמכתא: 2025-01-094155).

2.2.3.7. ביום 9 בדצמבר, 2025, פקעו 500,000 כתבי אופציה לא רשומים מסדרה בונוס 12/23א עובדים (מספר ני"ע בבורסה 1201961) ו- 2,500,000 כתבי אופציה לא רשומים מסדרה בונוס 2/21 יועץ (מספר ני"ע בבורסה 4850301), לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 23 בדצמבר, 2025 (אסמכתא: 2025-01-102682).

2.2.3.8. ביום 15 בינואר, 2026 מומשו 210,000 כתבי אופציה עובדים ונותני שירותים בתמורה לתוספת מימוש בסך של כ-84 אלפי ש"ח, לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 15 בינואר, 2026 (אסמכתא: 2026-01-006980).

2.2.3.9. ביום 28 בפברואר, 2026, פקעו 1,287,500 כתבי אופציה לא רשומים מסדרה בונוס 12/23א עובדים (מספר ני"ע בבורסה 1201961), לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 05 במרץ, 2026 (אסמכתא: 2026-01-020183).

2.2.3.10. במהלך שנת 2022, מומשו 8,425,000 כתבי אופציה למניות החברה, על ידי עובדים ונושא משרה, באותה עת, בתמורה לסכום כולל של כ-4,651 אלפי ש"ח. החברה העמידה לעובדים אלה הלוואות בסכום כולל של 3,271 אלפי ש"ח ולנושא המשרה הלוואה בסכום של 1,380 אלפי ש"ח. הלוואות אלו ניתנו בדרך של מתן ארכה להעברת תוספת המימוש של כתבי האופציה, אשר אינן נושאות ריבית והינן במהותן הלוואות מסוג non-recourse. בשנת 2022, נפרעו כ-164 אלפי ש"ח מההלוואה לנושא משרה לשעבר. ביום 30 בנובמבר, 2025, מכר נושא משרה בחברה 2,500,000 מניות, בתמורה לסכום של 750 אלפי ש"ח. לאחר תאריך המאזן, מכרו שני עובדים לשעבר את יתרת 2,803,261 מניותיהם, בתמורה לסכום של 757 אלפי ש"ח. הואיל וההלוואות הינן במהותן הלוואות מסוג non-recourse, התמורה הכוללת בסכום של 1,557 אלפי ש"ח הועברה לחברה ונרשמה כגידול בפרמיה על חשבון מניות, ויתרת ההלוואות שלא נפרעה, סולקה בדרך של ביטול, שאיננו גורע מנכסיה המאזניים של החברה, איננו משפיע על ההפסד הכולל ועל ההפסד למניה של החברה, וכן איננו משפיע על תזרימי המזומנים של החברה. ביום 28 בדצמבר, 2025, אישר דירקטוריון החברה את הארכת תקופת פירעון יתרת ההלוואות, עד ליום 30 ביוני, 2026. הארכת תקופת פירעון יתרת ההלוואות, התבטאה ברישום הוצאה חשבונאית חד-פעמית בסכום של כ-4 אלפי ש"ח. נכון לתאריך המאזן, נותרה יתרת הלוואות בסכום של 3,106 אלפי ש"ח, ולמועד אישור הדוחות הכספיים, היתרה הינה 1,559 אלפי ש"ח.

2.3. <u>אופציות יועצים ומשקיעים</u>

2.3.1. <u>הארכת תקופת מימוש כתבי אופציה</u>

ביום 5 בספטמבר, 2024, הגישה החברה לבית המשפט המחוזי בחיפה בקשה לכינוס אסיפת בעלי מניות ואסיפות נפרדות של המחזיקים בכל אחת משש סדרות של כתבי אופציה לא סחירים (בסעיף זה, להלן - "כתבי האופציה"), ואסיפה של בעלי המניות של החברה, לצורך הארכת תקופת המימוש של כתבי האופציה בשנתיים, וזאת, מבלי לשנות את מחיר המימוש של כתבי האופציה.

ביום 13 בפברואר, 2025, אישר בית המשפט המחוזי בתל אביב (המחלקה הכלכלית) את בקשת החברה למתן סעד זמני, להארכת תקופת המימוש של כתבי האופציה, עד ליום 1 ביוני, 2025, לשם כינוס האסיפות האמורות לעיל.

ביום 22 במאי, 2025, אישר בית המשפט המחוזי בתל אביב (המחלקה הכלכלית), הסדר לשינוי תנאי שש סדרות של כתבי אופציה לא סחירים, באופן שתקופת המימוש שלהם הוארכה בשנתיים, וזאת, מבלי לשנות את מחיר המימוש של כתבי האופציה, לאחר שביום 2 במאי, 2025, אישרה האסיפה הכללית של בעלי המניות ושש אסיפות נפרדות של סדרות כתבי האופציה, את שינוי תנאי כתבי האופציה, כדלהלן:

מספר נייר ערך	שם נייר ערך	מועד פקיעה קודם	מועד פקיעה חדש
4850095	בונוס יועץ 2/12[8]	30 ביוני, 2025	30 ביוני, 2027
4850277	בונוס משקיע 1/21א	12 בינואר, 2025	12 בינואר, 2027
4850285	בונוס משקיע 1/21ב	12 בינואר, 2025	12 בינואר, 2027
4850293	בונוס משקיע 1/21ג	26 בינואר, 2025	26 בינואר, 2027
4850319	בונוס 06/21א	30 בינואר, 2025	30 בינואר, 2027
4850327	בונוס 06/21ב	1 במרץ, 2025	1 במרץ, 2027

לפרטים נוספים, ר' דיווחים מיידים מיום 6 בספטמבר, 2024, 16 בפברואר, 2025 ו-22 במאי, 2025 (אסמכתאות: 2024-01-601591, 2025-01-010800 ו- 2025-01-036520), הנכללים בדוח זה בדרך של הפניה.

2.3.2. <u>שינוי באופציות יועצים ומשקיעים בשנתיים שקדמו למועד המאזן</u>

במהלך שנת 2024, פקעו 750,000 כתבי אופציה יועצים מסדרה בונוס7/22ג, אשר הוענקו לגיל שפירא, דירקטור בחברה.

במהלך שנת 2025, לא היו שינויים באופציות יועצים ומשקיעים.

3. חלוקת דיבידנדים

בשנתיים שקדמו למועד דוח תקופתי זה, החברה לא חילקה ולא הכריזה על חלוקת דיבידנדים, ולמועד הדוח אין לה רווחים ראויים לחלוקה. כמו כן, לא נקבעה בחברה מדיניות חלוקת דיבידנד.

חלק שני - מידע אחר

4. מידע כספי לגבי תחומי הפעילות של החברה

להלן יובאו נתונים כספיים של החברה ליום 31 בדצמבר, בשנים 2025, 2024 ו-2023, וכן לשנים שהסתיימו במועדים אלה (הנתונים מוצגים באלפי ש"ח):

	לשנה שנסתיימה ביום 31 בדצמבר		
	2025	2024	2023
הכנסות	-	-	-
עלויות	24,490	27,826	28,529
הפסד מפעולות רגילות והפסד לתקופה	(24,490)	(27,826)	(28,529)

	ליום 31 בדצמבר		
	2025	2024	2023
סך נכסים	15,441	23,406	44,889

5. סביבה כללית והשפעת גורמים חיצוניים על פעילות החברה

5.1. <u>מגמות מקרו כלכליות</u>

למיתון ולאי וודאות כלכלית בשוק הישראלי ו/או העולמי, עשויה להיות השפעה לרעה על יכולתה של החברה לגייס הון נוסף, הדרוש להמשך פעילותה השוטפת של החברה ולעמידה ביעדיה.

5.2. <u>מדיניות אישור ייצור, שיווק ושימוש במוצרים ובשירותים רפואיים על ידי הרשויות הרגולטוריות</u>

ייצור, שיווק ושימוש במוצרים ובשירותים רפואיים, ובכלל זה תרופות וטיפולים, כולל טיפולים תאיים ממקור אוטולוגי (עצמי) או אלוגנאי (מתורם זר), כפוף לקבלת אישור מהרשויות הרגולטוריות הרלוונטיות, לרבות אישור מתקני הייצור ותהליך הייצור. לפיכך, פעילות החברה מושפעת ותושפע ממדיניות רשויות הפיקוח במדינות השונות. לפרטים נוספים, ר' סעיף 28 לדוח תקופתי זה.

מוצרי בונוס תרפואטיקה מסווגים כתרפיה מתקדמת, העושה שימוש בתאים של המטופל עצמו ("מוצר אוטולוגי"), לצורך שיקום של רקמות בגוף המטופל, במקרה של BonoFill, או שימוש בתאים מתורם בריא ("מוצר אלוגנאי"), במקרה של MesenCure. ה-FDA עשוי לסווג את המוצר BonoFill כ"טיפול מתקדם ברפואה שיקומית" (RMAT - Regenerative Medicine Advanced Therapy). מוצרים בסיווג זה, זכאים כיום להקלות מצד ה-FDA, הן בדרישות לעריכת הניסויים הקליניים, והן בתהליך ההערכה של ה-FDA. בנוסף, שני המוצרים עשויים להיות מסווגים כ– Cell Gene Therapy (CGT) product.

<u>פיתוח וייצור מוצרים מתחרים ו/או תחליפיים למוצרי החברה</u>

מוצרים מתחרים ו/או תחליפיים, אם וככל שיפותחו על ידי מתחריה של החברה, עשויים להוות תחליף יעיל למוצרים שמפתחת החברה, ועלולים לנגוס בחלקה של החברה בשווקי היעד. לפרטים בדבר המתחרים, ר' סעיף 34.2.5.

5.3. <u>מדיניות שיפוי מבטחים רפואיים</u>

חלק מפעילות החברה עשוי להיות מושפע ממדיניות מבטחים רפואיים לגבי זכאות מבוטחיהם לשיפוי (reimbursement) בגין הליך רפואי, אשר עלולה להגביל את אפשרויות השיפוי באופן שאי קבלת אישור לשיפוי המבוטחים או הגבלת זכאותם של המבוטחים, כולם או חלקם, לתשלום מלא או חלקי בגין השימוש במוצרי החברה, וכתוצאה מכך, עלולה לפגוע בפוטנציאל המכירות ובתוצאותיה העסקיות של החברה. לפרטים נוספים בדבר מדיניות השיפוי, ר' סעיף 34.3.4 לדוח תקופתי זה.

5.4. <u>תנועות שערי המטבע</u>

הוצאות החברה, רובן ככולן, נקובות בש"ח וכוללות שכר עובדים, שכר דירה וחומרים. הכנסות החברה, רובן ככולן, צפויות להתקבל מלקוחות בחו"ל. לפיכך, תנודות בשערי המטבעות עשויות ליצור לחברה חשיפה במטבע בו תדווח החברה. במועד בו תהינה לחברה הכנסות עשויה החברה לנקוט מפעם לפעם באמצעים להגן על הכנסותיה מפני שינויי שער ביחס למטבע המדווח.

5.5. <u>פעילות כלכלית בסביבת אינפלציה</u>

בשנת 2025, הסתכמה האינפלציה בישראל בשיעור של 2.6% עליות המחירים בעולם, משפיעות על עלות חומרי גלם המיוצרים בחו"ל, ומשפיעים על עלות רכישת חומרים לחברה. כמו כן, חוזה השכירות של החברה בפארק מת"ם שבחיפה, צמוד למדד המחירים לצרכן ומושפע ישירות מעליית האינפלציה. בשנת 2025, הפרשי המדד בגין הסכם השכירות של החברה, הסתכמו לסך של 219 אלפי ש"ח.

5.6. <u>המצב הבטחוני מאז פרוץ מלחמת אוקטובר 2023</u>

החל מיום 7 באוקטובר, 2023, בעקבות המתקפות הקשות על מדינת ישראל, גיוס המילואים והכרזת ממשלת ישראל על מצב מלחמה (להלן - "המלחמה"), חלה ירידה בהיקף הפעילות הכלכלית במדינה. באוקטובר 2025, הושגה הפסקת אש בין ישראל לחמאס ברצועת עזה.

למלחמה לא הייתה השפעה מהותית על פעילותה השוטפת של החברה, מעבר למפורט בדיווחי החברה.

ביום 28 בפברואר, 2026, פתחו מדינת ישראל וארצות הברית במתקפה משולבת באיראן, (מבצע "שאגת הארי"). בתגובה, המשטר האיראני החל לשגר טילים ומל"טים לעבר מדינת ישראל ולעבר מדינות נוספות באזור. ביום 1 במרץ, 2026, הורחבה המערכה גם ללבנון.

עם תחילת המבצע, הוחלט על מעבר של כל אזורי הארץ ממדרג פעילות מלאה למדרג פעילות הכרחית, אשר כולל איסור על קיום פעילויות חינוכיות, התקהלויות, והגעה למקומות עבודה, למעט מקומות עבודה המוגדרים כחיוניים למשק, ביניהם, החברה. כמו כן, בוצע גיוס מילואים נוסף לצרכי המבצע.

להערכת החברה, נכון למועד אישור הדוחות הכספיים, אין לחברה יכולת להעריך את השפעתה של המלחמה על פעילותה העתידית, ובכלל זה, גיוס הון נוסף.

5.7. <u>זהות ישראלית</u>

לעתים, עשויה זהות ישראלית להוות גורם מסייע לשיתופי פעולה ולקידום מכירות, לאור ההכרה במובילות הטכנולוגית של גופים ישראליים, ולעתים, עלולה זהות ישראלית להכביד על שיתוף פעולה וקידום מכירות, ואף להביא לביטול עסקאות ולסגירת שווקים בחו"ל בפני החברה.

חלק שלישי - תיאור עסקי החברה

6. מידע כללי על תחומי פעילות החברה

בונוס ביוגרופ הינה חברת ביוטכנולוגיה, בשלב ניסויים קליניים, העוסקת בפיתוח "הדור הבא" של טיפולים בתחום התחדשות רקמות וטיפולים אנטי דלקתיים המבוססים על מוצרים ביוטכנולוגיים, הנדסת רקמות (Tissue Engineering) ותרפיה תאית (Cell Therapy). תחום התרפיה התאית בכללותו מקיף מגוון רחב של אינדיקציות, מטיפולים קוסמטיים ועד ריפוי סרטן, באמצעות תרופות המבוססות על תאים חיים בעלי פעילות תרפויטית בבני אדם. סוג התאים ומקורם, אם מהמטופל עצמו או מתורם זר, וכן הרקמה ממנה הם מופקים, היקף השינויים שעוברים התאים טרם השתלתם במטופל, ואופן השתלתם, תלויים באינדיקציה שלשמה נועדו. מרבית הפעילות בתחום התרפיה התאית עודנה בשלבים ניסיוניים. נהוג לחלק את תחום התרפיה התאית לתתי תחומים על פי מקור התאים שבבסיס הטיפול או סוגם, כמוסבר להלן.

על פי מקור התאים, נחלקים הטיפולים לכאלה שמבוססים על תאים המופקים מן המטופל עצמו, אז יקרא הטיפול אוטולוגי (autologous) או עצמי; או תאים שמקורם בתורם אנושי זר, אז יקרא הטיפול אלוגנאי (allogeneic). תאים ממקור עצמי, בפרט תאי מערכת החיסון, משמשים בעיקר לטיפול במחלת הסרטן (אימונותרפיה) וכן נחקרים בהרחבה ליישומים הקשורים בשיקום רקמות עצם, סחוס, שריר הלב ועוד. תאים ממקור אלוגנאי ובפרט תאים מזנכימליים נחקרים בעיקר לטיפול במגוון מחלות המערבות פעילות יתר של מערכת החיסון. יתרונם של תאים אוטולוגיים, המשמשים גם במוצר החברה BonoFill, הוא היעדר דחיה חיסונית שלהם לאחר ההשתלה, בעוד יתרונם הגדול של תאים אלוגנאיים, המשמשים גם במוצר החברה MesenCure, הוא באפשרות להשתמש בהם כבמוצר מדף.

מוצרים אלה נחקרים ומפותחים בחברה במגוון רחב של אינדיקציות, אולם בשלב זה מתמקדת החברה בשני מוצרים מובילים הנמצאים בשלבי פיתוח קליני:

א. BonoFill הוא שתל חי של רקמת עצם אנושית עצמית, חיה, בהתאמה אישית למטופל, המיוצר על בסיס תאים שנלקחו מגוף המטופל. מוצר זה בנוי מסוגי תאים שונים, אשר נזרעים ומגודלים על גבי פיגום תלת מימדי העשוי חומר מינרלי, ומיוצר תוך שימוש בתהליך ייחודי, בתוך ביוריאקטור - מערכת גידול המדמה את המערכת הפיזיולוגית. להערכת החברה, טכנולוגיה חדשנית זו תוכל להתגבר על המגבלות הקיימות של הטיפולים הנוכחיים להתחדשות ושחזור עצם. להערכת החברה, טכנולוגיה זו יכולה לאפשר ייצור של שתל רקמה אנושית חיה המותאמת לצרכיו הביולוגיים, הפיזיים והקליניים של המטופל, תוך אופטימיזציה של תגובת המטופל להשתלת העצם החיה והימנעות מהסיכון לתגובה חיסונית ודחיית שתל.

ב. MesenCure הוא מוצר טיפולי העושה שימוש בתאים מזנכימליים (MSCs) משופעלים, המופקים מרקמת שומן של תורמים בריאים. התרופה MesenCure מיועדת לטפל בדלקות ונזק לרקמות, לרבות דלקת ריאות ומצוקה נשימתית, בין אם נגרמו מנגיף קורונה או מנגיף אחר, ובין אם נגרמו מזיהום חיידקי או מסיבה אחרת שגורמת לפעילות יתר של מערכת החיסון, דלקת או נזק לרקמות, או תסמונות ומצבים רפואיים הכרוכים בהפעלת יתר של מערכת החיסון, כגון תסמונת שחרור ציטוקינים ומחלות אוטואימוניות.

נכון למועד דוח זה, החברה השלימה ניסוי קליני שלב II ב-BonoFill להשלמת חסר עצם בעצמות הפנים (CMF), לרבות מילוי חללים בסינוסים ובחללים שנוצרו עקב הסרת ציסטה מהלסת. הניסוי הקליני הדגים הצלחה מלאה בשיקום עצם באמצעות BonoFill ב-90% מההשתלות, בהן נוצרה עצם לסת טבעית ומלאה בתוך שישה חודשים מהשתלת BonoFill, מה שאיפשר שיקום נוסף, כגון התקנת שתלים דנטליים בכל המטופלים שבחרו בכך. בנוסף, הניסוי הציג פרופיל בטיחות מושלם של BonoFill, עם העדר דיווחים על תופעות לוואי מהותיות. החברה מתכננת להתחיל ניסוי קליני שלב III באינדיקציה זו בשנת 2026.

תוצאות הניסוי הקליני הדגימו כי כבר לאחר שלושה חודשים מעת השתלת בונופיל, הושג ריפוי מלא ומהיר ב-87% מההשתלות, וכן התחדשות של העצם לגובהה המקסימלי, המשקפת צמיחה לגובה של פי שלוש, בממוצע, מגובה העצם לפני ההשתלה ($p<0.0001$)[5]. לשם השוואה, בטיפול המקובל כיום, זקוקים מטופלים דומים לתקופת ריפוי שהינה פי שתיים עד פי שלוש[6] ארוכה יותר לשם בניית עצם. הפחתה משמעותית זו, של כמחצית עד שני שליש מתקופת הריפוי, מאפשרת למטופלים לשוב בתוך פרק זמן קצר יחסית לשגרת חיים תקינה, ובכלל זה, יכולת אכילה.

---

[5] According to one-way ANOVA with Holm-Šídák's multiple comparisons test.

[6] Karagah et al. Effect of Sinus Floor Augmentation with Platelet-Rich Fibrin Versus Allogeneic Bone Graft on Stability of One-Stage Dental Implants: A Split-Mouth Randomized Clinical Trial. Int J Environ Res Public Health. 2022 Aug 4;19(15):9569. doi: 10.3390/ijerph19159569. PMID: 35954926; PMCID: PMC9367838.

כמו כן, החברה עורכת ניסוי קליני רב מרכזי שלב II ב BonoFill, לטיפול בחוסרי עצם משמעותיים בעצמות ארוכות וקצרות שאינן מסוגלות להחלים בעצמן ו/או שאינן ניתנות לטיפול בטכניקות סטנדרטיות. למעלה ממחצית המטופלים גויסו, טופלו ונמצאים במעקב, והשלמת גיוס המטופלים צפויה עד סוף 2026, עם פרסום תוצאות ביניים במהלך 2027.

בנוסף, החברה השלימה ניסוי קליני שלב II ב-MesenCure לטיפול בחולים קשים, מאושפזים שסבלו מדלקת ריאות וממצוקה נשימתית על רקע מחלת הקורונה. בפברואר 2025, אישר מנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) את בקשת ה-IND[7] של החברה והתיר לה להתקדם לניסוי פאזה III בארה"ב, לבחינת בטיחות ויעילות הטיפול ב-MesenCure לטיפול בחולים קשים עם תסמיני מצוקה נשימתית ודלקת ריאות חריפה על רקע מחלת הקורונה[8]. החברה פועלת להרחבת ההתוויה של הניסוי כך שיכלול טיפול במצוקה נשימתית מכל גורם, לרבות תסמונת מצוקה נשימתית חריפה (all-cause ARDS)[9], ומתכננת להתחיל ניסוי פאזה III רב מרכזי בינלאומי באינדיקציה המורחבת בשנת 2026.

7. מבנה תחום הפעילות והשינויים החלים בו

7.1. <u>רפואה רגנרטיבית ("Regenerative Medicine")</u>

רפואה רגנרטיבית היא תחום חדשני של רפואה, המתמקד בריפוי מומים וכשלים אחרים, מולדים או נרכשים, בגוף החי, באמצעות יצירת איברים או רקמות חדשות או התערבות במתרחש ברקמה, באמצעות שימוש בתאים או ברקמות, להנעת תהליך של ריפוי באזור המום או הכשל. מטרתה של הרפואה הרגנרטיבית הינה להשלים, לתקן או להחליף רקמות או איברים בעלי תפקוד לקוי או לתקן חסר שנגרם כתוצאה ממום מולד או מנזק נרכש. אחת המטרות העיקריות של הרפואה הרגנרטיבית הינה פיתוח יכולת לייצר רקמות, ואולי אף איברים, במעבדה, ולאחר מכן, להשתיל אותם בבטחה בגוף המטופל, במקרים בהם הגוף איננו יכול לתקן את עצמו ללא התערבות חיצונית. בדרך זו, תוכל הרפואה הרגנרטיבית לפתור את בעיית חוסר הזמינות של איברים להשתלה.

הרפואה הרגנרטיבית נחלקת למספר תתי-תחומים:

(1) הנדסת רקמות (Tissue Engineering) - הינו תחום קרוב לתחום השתלת רקמות שמקורן בתוך גוף החי (In Vivo). הנדסת רקמות מתמקדת בהשתלה של רקמות או איברים אשר גודלו במעבדה, מחוץ לגוף החי (In Vitro), במקום חסר או פגיעה, דוגמת BonoFill.

(2) תרפיה או רפואה תאית (Cell Therapies) - תת תחום בו נעשה שימוש קליני בתאים אנושיים חיים, לשם שיפור תפקוד או תיקון תאים ורקמות שניזוקו, באמצעות הזרקה שלהם אל הגוף, דוגמת MesenCure.

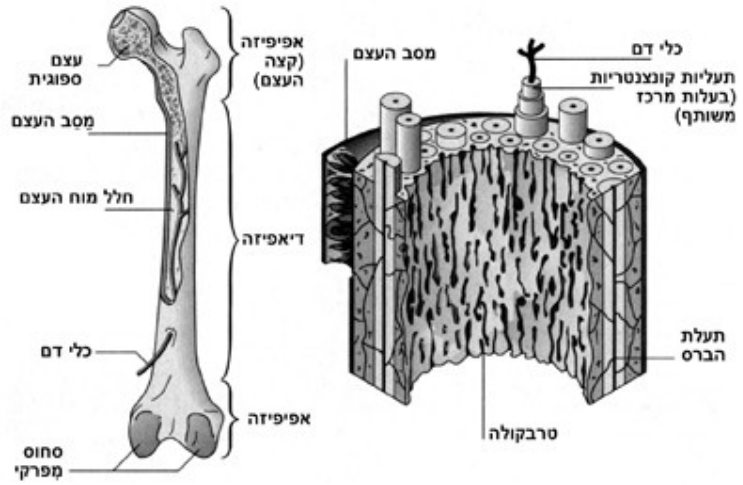
7.2. <u>הנדסת רקמות - השלמת חסר עצם</u>

7.2.1. <u>מבנה השלד והעצם</u>

העצם היא רקמת חיבור קשה וצפופה, המהווה חלק מרכזי של מערכת השלד, מעניקה לו את צורתו ומאפשרת את תפקודו. רקמת העצם היא רקמה קשיחה, אך קלה ופריכה, שבחלקה החיצוני היא צפופה ובחלקה הפנימי ספוגית, עובדה המקנה לשלד אלסטיות, מפחיתה את משקלו ומאפשרת קלות תנועה.

להלן תרשים סכמטי של מבנה העצם:

[7] IND – Investigational New Drug
[8] Pulmonary manifestations in severe Covid-19 patients
[9] ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome



10

לעצמות מספר תפקידים - העצמות מאפשרות לגוף תנועה ומעניקות לו תמיכה, מספקות את ההתנגדות הנחוצה לשרירי השלד כדי לפעול, מסייעות לשרירים לשמור על מבנה איברי הגוף או לשנותו, וכן מספקות אתרי אחיזה לשרירים. חלק מהעצמות, לדוגמא הגולגולת והצלעות, מספקות הגנה לאיברי גוף פנימיים מפני כוחות חיצוניים (בדוגמא זו: המוח והריאות, בהתאמה). מעבר לכך, משמשות העצמות כמאגר מינרלים בגוף ומסייעות בשמירה על מאזן היונים בגוף, החיוני לפעילות מטבולית סדירה, בכלל, ולשמירה על משק הסידן, בפרט. כמו כן, בעצמות מסוימות קיימים אתרים המכילים את רקמת מח העצם, בה מיוצרים ומתמיינים תאי הדם השונים.

רקמת העצם היא הרקמה הקשה ביותר בגוף ומורכבת מתאי רקמת חיבור מתמחה, כשבין תאים אלה מצויות שכבות של סידן וסיבי קולגן, המעניקות לעצם את קשיחותה.

רקמת העצם היא רקמה דינמית. במהלך החיים התקין העצם נהרסת ונבנית בתהליך של עיצוב מחדש ("Bone Remodeling"), המשלב תהליכים של בניית עצם ("Bone Formation") מחד, וספיגה של העצם ("Bone Absorption"), מאידך. תהליכים אלו תלויים בגירויים מכאניים, בגורמים מטבוליים, בהשפעות הורמונאליות ובתרופות. עם הזדקנות הגוף, מופר האיזון בין קצב הבנייה והפירוק, מתרבים תהליכי הפירוק ברקמת העצם בהשוואה לתהליכי הבנייה, מה שגורם לכך שהעצם חלולה יותר (פורוזיבית) וחוזקה פוחת. כתוצאה מכך, ככל שהגוף מתבגר, נשברות העצמות בקלות רבה יותר[11].

7.2.2. <u>נזקים העשויים להיגרם לעצם</u>

הסיבות העיקריות לצורך באפליקציות של כירורגיה אורתופדית לטיפול בחוסר עצם, נובעות ממצבים של אובדן עצם כתוצאה מגידולים, זיהומים, טראומות, מחלות ניווניות או שברים שאינם נרפאים (Non-union).

הסיבות העיקריות לצורך באפליקציות של כירורגיית פה ולסת לטיפול בחוסר עצם, נובעות מספיגת עצם כתוצאה מדלקת חניכיים כרונית, עקירות טראומטיות, גידולים, ציסטות (דלקות) בעצם, מקומות בהם העצם המקורית הינה דקה מאוד (בעיקר בעצם הלסת העליונה) ועוד. במהלך השתלת שתלים דנטאליים, על מנת ליצור אחיזה מלאה לכל אורכם, עליהם להיות שקועים באופן מלא בתוך העצם. ברבים מהמקרים בהם אין מספיק עצם לצורך התקנת שתלים דנטאליים, יש לבצע השתלת עצם.

במצבים של הסרת עצם כתוצאה מגידולים, טיפול בתוצאות תאונות, מחלות ניווניות או שברים שאינם נרפאים (Non-union), יש צורך בניתוח לתיקון חסר העצם, לצורך השלמת הריפוי. במרבית המקרים, תיקון ספונטני מלא של חסר העצם אינו אפשרי, ועל כן יש צורך בהשתלה של עצם עצמית של המטופל (עצם אוטולוגית) שמקורה במקום אחר בגוף המטופל או בהשתלה של תחליפי עצם, על בסיס חומרים ממקור זר, סינטטי, אנושי או לא אנושי (שמקורו בבעל חיים).

---

10 http://www.doctors.co.il/ar/11957/%D7%A2%D7%A6%D7%9D+-+bone

11 Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R: Bone biology. II: Formation, form, modeling, remodeling, and regulation of cell function. Instr Course Lect 1996; 45: 387-99. Shapiro F: Bone development and its relation to fracture repair. The role of mesenchymal osteoblasts and surface osteoblasts. Eur Cell Mater 2008; 15: 53-76.

תחליפי עצם או פיגומים תלת ממדיים העשויים מחומרים סינתטיים או ביולוגיים, עשויים אמנם להוות בחלק מהמקרים (בעיקר בחסרי עצם קטנים מאוד) תחליף להשתלות עצם אוטולוגית, אך פרק הזמן הארוך הדרוש לאיחויים של חסר העצם, כאשר משתמשים בחומרים אלו, מהווה גורם מגביל.

עד גיל 25, מתקיימים בגוף האדם תהליכי בנייה רבים יותר של עצם מאשר תהליכי פירוק. הליך בניית העצם מלווה את כל שלבי הגדילה ומסת העצם מגיעה לשיאה (Peak Bone Mass) בתום גיל ההתבגרות. בנקודת זמן זו, כ-60%-70% ממסת העצם תלויה בפקטורים גנטיים, והיתרה של מסת העצם תלויה בגורמים סביבתיים, כגון: תזונה, עישון, צריכת אלכוהול, פעילות גופנית, מחלות ותרופות.

מגיל 25 ועד גילאי 35-40, קצב הבנייה והפירוק של העצם זהה, ולאחר מכן קצב פירוק ודלדול העצם גבוה יותר מקצב הבנייה שלה[12]. תהליך זה מואץ אצל נשים, במיוחד לאחר הפסקת הווסת והירידה המשמעותית בכמות האסטרוגן, והוא הגורם העיקרי לירידה במסת העצמות.

עם הזדקנות האדם, העצם מאבדת מצפיפותה, מידלדלת ונעשית חלולה (פורוזיבית). כך הופכת העצם לחלשה ופגיעה, ועלולה להישבר אפילו מלחצים חלשים. האזורים הרגישים ביותר בגוף לפגיעה בשל אובדן מסת העצם, הם שורש כף היד, עמוד השדרה ועצם צוואר הירך.

ההערכה המקובלת היא כי מעל גיל 65, כ-30% מאוכלוסיית הנשים סובלת מירידה בחוזק ובצפיפות העצם, וכיוון שכך נמצאת אוכלוסייה זו בסכנה גבוהה יותר לטראומות ברקמה חיונית זו[13].

7.2.3. <u>שוק היעד למוצר BonoFill</u>

בהתבסס על הערכות פנימיות של החברה, הנשענות בין היתר על דוחות ענפיים, ספרות מקצועית והתייעצויות עם מומחים בתחומי הטיפול הרלוונטיים, החברה מעריכה כי עד שנת 2030, שוק היעד הכולל הפוטנציאלי (Total Addressable Market)[14] עבור BonoFill, בארצות הברית, ביישומים אורתופדיים וביישומי כירורגיית גולגולת, פה ולסת (craniomaxillofacial או CMF), לרבות יישומים דנטליים, שבהם החברה עורכת כיום ניסויים קליניים, יעמוד על כ-25 מיליארד דולר.

הערכה זו מבוססת על מספר רכיבים מרכזיים והנחות עבודה, ובכלל זה אומדן היקף אוכלוסיית היעד בארצות הברית, לרבות מטופלים העוברים פרוצדורות אלקטיביות של השתלת עצם בתחומים הרלוונטיים ואשר עשויים להפיק תועלת משימוש ב-BonoFill. בנוסף, הערכת השוק נשענת על אומדן פנימי של פוטנציאל החיסכון הישיר למערכות הבריאות האמריקאית, בהתבסס על ההנחה כי הטיפול הסטנדרטי המקובל כיום בהשתלות עצם מבוסס על פרוצדורות כירורגיות, וכי שילוב BonoFill בטיפול הסטנדרטי (בכפוף לקבלת האישורים הרגולטוריים הנדרשים) עשוי להוביל לחיסכון בעלויות, בין היתר, באמצעות ביטול הצורך בקצירת עצם אוטולוגית (עצמית) והפחתת עצימות ומשך הטיפול, האשפוז וההחלמה הכרוכים בהליך זה.

על פי דוחות שפורסמו על ידי DRG (חטיבה של Clarivate™) בשנת 2019, מספר הליכי השתלת עצם (או שימוש בתחליפי עצם) בארה"ב צפוי להגיע לכ-5.5 מיליון הליכים בשנת 2027[15]. בהתבסס על שיעור הצמיחה השנתי הממוצע שנגזר מנתוני DRG, ובהישען על הנחות עבודה שונות של הנהלת החברה (הנסמכות על סקירה וניתוח של ספרות זמינה), ובכלל זה, מגמות של הזדקנות האוכלוסייה, עלייה בשכיחות מחלות הפוגעות באיכות העצם וביכולת הריפוי הטבעית שלה (כגון סוכרת ואוסטאופורוזיס), גידול בביקוש לפרוצדורות זעיר-פולשניות, עלייה בשכיחות טראומות הקשורות לתאונות דרכים וספורט, שיפור בהיענות מטופלים וזמינות רחבה יותר של פתרונות טיפול מתקדמים, להערכת החברה, עד שנת 2030, תגדל כמות הליכי השתלת עצם בארה"ב לכ-6.5 מיליון הליכים, מתוכם כ-4.4 מיליון הליכים דנטליים וכ-2.1 מיליון הליכים לא-דנטליים.

החברה מעריכה כי כ-30% מהפרוצדורות הלא-דנטליות (כ-655,000 הליכים בשנת 2030, לפי תחזית החברה) יתבצעו באמצעות שתלי עצם אוטולוגיים (עצמיים). ביחס להליכי השתלת עצם בתחום הדנטלי, החברה אינה סבורה כי ניתן להעריך במדויק את שיעור ההשתלות האוטולוגיות בתחום זה. עם זאת, השתלת עצם אוטולוגית נחשבת כיום לסטנדרט הזהב (Gold Standard), ולפיכך, החברה מניחה כי בטווח הנראה לעין, השתלות עצם אוטולוגיות ימשיכו לשמש כטיפול התקני, גם בתחום הדנטלי.

בהתבסס על ניתוח פנימי של נתוני תעשייה מהספרות הזמינה, החברה מעריכה כי העלות הממוצעת לטיפול במטופל ראשוני העובר השתלת עצם אוטולוגית לטיפול בפגמי עצם בגפיים, בטיפול הסטנדרטי המקובל כיום, תעמוד על כ-57,000 דולר בשנת 2030 בארה"ב.

---

[12] http://www.wikirefua.org.il/

[13] https://www.iofbonehealth.org/epidemiology

[14] במונחי Total Addressable Market (TAM) opportunity

[15] Dental Biomaterial Market Report (published March 22, 2019) and US Bone Graft Substitute Market Report (published March 26, 2019) by DRG, part of Clarivate

מתוך סכום זה, כ-48,000 דולר מיוחסים לעלויות משולבות של ההליך הכירורגי (לרבות מוצרים ותרופות המשמשים במהלך הפרוצדורה, עלויות חדר ניתוח, עלויות כוח אדם ועלויות עירויי דם) וכן לעלויות אשפוז (לרבות עלויות מיטת אשפוז, בדיקות אבחנתיות במהלך האשפוז והוצאות בגין תרופות שאינן קשורות לניתוח). עוד כ-9,000 דולר מיוחסים לניתוחים מתקנים הנדרשים בכ-10% מן המטופלים. בנוסף, החברה מעריכה כי בטיפול הסטנדרטי המקובל כיום, העלות הממוצעת לטיפול בהשתלות עצם בפרוצדורות CMF תעמוד על כ-11,000 דולר למטופל, וכי העלות הממוצעת לטיפול בפרוצדורות דנטליות תעמוד על כ-4,000 דולר למטופל, בשנת 2030 בארה"ב.

לצורך הערכת פוטנציאל החיסכון שעשוי לנבוע משילוב BonoFill בטיפול הסטנדרטי, ובכפוף לקבלת האישורים הרגולטוריים הנדרשים, יישמה החברה שיעור הפחתת עלויות פוטנציאלי של כ-55% ביחס לעלות המוערכת של השתלת עצם אוטולוגית בטיפול הסטנדרטי המקובל כיום ביישומים השונים הנזכרים לעיל. ניתוח זה נגזר מניתוח נתונים השוואתיים שפורסמו בספרות, וכן מניתוח פנימי הכולל, בין היתר, הנחות בדבר חיסכון אפשרי הנובע מהיעדר צורך בקצירת עצם אוטולוגית (הפחתה של כ-92%), קיצור והפחתה במורכבות הפרוצדורה (הפחתה של כ-36% בעלויות הניתוח), צמצום משך האשפוז (הפחתה של כ-45% בעלויות האשפוז), והפחתת הצורך בהתערבויות לאחר הניתוח (הפחתה של כ-43%). על בסיס חישובים אלה, אשר אינם מביאים בחשבון תועלות נוספות או חיסכון עקיף, החברה מעריכה כי החיסכון הפוטנציאלי למערכת הבריאות לכל פרוצדורה, בהשוואה לטיפול הסטנדרטי המקובל כיום, עשוי לעמוד על כ-31,000 דולר ביישומים אורתופדיים, כ-6,000 דולר ביישומי CMF, וכ-2,100 דולר ביישומים דנטליים.

בהתאם להנחות אלו, החברה מעריכה כי שוק היעד הכולל הפוטנציאלי של BonoFill בארה"ב יתפלג באופן הבא: כ-14.9 מיליארד דולר ביישומים אורתופדיים (בהתבסס על כ-479,000 מטופלים וחיסכון של כ-31,000 דולר למטופל), כ-900 מיליון דולר ביישומי CMF (בהתבסס על כ-150,000 מטופלים וחיסכון של כ-6,000 דולר למטופל), וכ-9.2 מיליארד דולר ביישומים דנטליים (בהתבסס על כ-4.4 מיליון מטופלים זכאים וחיסכון של כ-2,100 דולר למטופל).

מובהר כי BonoFill הינו מוצר ניסיוני, אשר חייב בקבלת אישור רגולטורי טרם שיווקו. גם אם יאושר ויאומץ מסחרית, החיסכון בפועל למערכת הבריאות עשוי להיות שונה באופן מהותי מהתחזיות וההערכות המפורטות לעיל, בשל מגוון גורמים, לרבות גורמים חיצוניים, כגון דפוסי טיפול ופרקטיקה קלינית, שונות בתגובות מטופלים, שיעורי אימוץ מצד נותני שירותי בריאות, ודינמיקה רחבה יותר של מערכת הבריאות, וכן אי-ודאות אינהרנטית לחיזוי תוצאות פיננסיות ועסקיות עתידיות והאפשרות שהנחות היסוד והאומדנים שבהם השתמשה החברה לא יתממשו. הערכות ותחזיות אלה מהוות "מידע צופה פני עתיד", ועל אף שהן מוצגות במספרים, הן מבוססות על אומדנים והנחות, ולפיכך הן סובייקטיביות במובנים רבים ונתונות לפרשנות. לשם המחשה בלבד, אילו היה החיסכון הפוטנציאלי ביישומים אורתופדיים נמוך ב-10% והיקף המטופלים הזכאים נמוך ב-10%, אזי השוק הכולל הפוטנציאלי המוערך ביישומים אלה היה עומד על כ-12.0 מיליארד דולר, במקום כ-14.9 מיליארד דולר.

<u>הטיפולים הקיימים כיום וחסרונותיהם[16, 17]</u>

הצורך בריפוי מצב של חסר עצם, עשוי להתהוות כתוצאה מטראומה, זיהומים, במהלך ניתוח להסרת גידול ממאיר, כתוצאה מעיוותים, הזדקנות וחסרים הנובעים ממחלה מולדת, וכן במקרים אחרים של חסרי עצם אשר אינם, ועל כן הינו תחום חשוב ברפואה הרגנרטיבית והמשקמת. במרבית המקרים בהם נוצר חסר ברקמת העצם, אין תיקון עצמי מלא של החסר, ולפיכך, יש צורך בהשתלה של עצם ממקום אחר. כיום, המקורות המקובלים לעצם לצרכי השתלה ומילוי חסרים, לצרכים אורתופדיים ודנטאליים, הינם קצירת עצם אוטולוגית מגופו של המטופל עצמו (Autologous), שהינה תהליך מורכב וכרוך בסיכונים (כפי שיפורט להלן), רקמת עצם אלוגנית (תורם זר), הנקצרת מתורם זר, חי או מת, ומוגדרת כהשתלות מפרט אחר (Allogeneic) או השתלות קסנוגניות (Xenogeneic) בהן נעשה שימוש ברקמת עצם או ברקמה אחרת ממקור שאינו אנושי (בעל חיים). עצם אוטולוגית הינה המקור העדיף להשתלה לצרכים אורטופדיים ודנטאליים, הואיל והינה בעלת הסיכויים הגבוהים ביותר לקליטה מוצלחת בגוף [18] [19].

השתלות אוטולוגיות: השתלות מסוג זה הינן Gold Standard (הטיפול התקני), הן בטיפולים אורתופדיים והן בכירורגיית פה ולסת, ולצורך ביצוען, נקצרת עצם עצמית של המטופל (עצם אוטולוגית), מעובדת באופן שתתאים להשלמת חסר העצם ומוחזרת לאזור החסר בעצם[20] [21]. למרות יעילותן של השתלות עצם עצמיות ומהירות קליטתן, קצירת כמות עצם אוטולוגית גדולה, מחייבת אשפוז

---

[16] Wang, W., & Yeung, K. W. (2017). Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. Bioactive materials, 2(4), 224-247. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452199X17300464

[17] Fernandez de Grado, G., Keller, L., Idoux-Gillet, Y., Wagner, Q., Musset, A. M., Benkirane-Jessel, N., ... & Offner, D. (2018). Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. Journal of tissue engineering, 9, 2041731418776819. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5990883/

[18] https://online.boneandjoint.org.uk/doi/full/10.1302/0301-620X.87B2.15874

[19] https://scholarworks.iupui.edu/bitstream/handle/1805/14218/Zura_2016_epidemiology.pdf?sequence=1&isAllowed=y

[20] https://online.boneandjoint.org.uk/doi/full/10.1302/0301-620X.87B2.15874

[21] https://scholarworks.iupui.edu/bitstream/handle/1805/14218/Zura_2016_epidemiology.pdf?sequence=1&isAllowed=y

וניתוח. השימוש במקורות עצם עצמיים, הינו מורכב, הואיל ולרוב כמותם של המקורות העצמיים הינה מוגבלת. בנוסף, קבלת עצם באמצעות קצירת עצם אוטולוגית, מחייבת ביצוע ניתוח ייעודי נוסף, וכרוכה בסיכונים, כגון: פגיעה בעצבים העלולה לגרום לחוסר תחושה חלקי ולסיכונים ניתוחיים אחרים, בהם: שטפי דם, נפיחות, כאבים, אי נוחות וכו'. כמו כן, לא בכל מקרה, חוזקן של העצמות הנקצרות מספיק לצרכי ההשתלה, הן מפאת מקור העצם האוטולוגית והן מבחינת גילו ומצב עצמותיו של המטופל.

שתל עצם אלוגני, מתורמים שנפטרו (allograft) או מעצמות של חיות, שתל עצם ומטריצות עצם תאיות[22] [23] [24] [25]: במהלך ייצורם, שתלים אלה מופשטים מהתאים החיים ומצומצמים למרכיבים הלא-תאיים, תוך שמירה על המינרלים של העצמות ובמקרים מסוימים, חלבונים. אמנם שתלים אלו אינם מכילים תאים יוצרי עצם בני קיימא, אך יש להם יכולת התחדשות מסוימת. יכולת זו נובעת מיכולתם לשמש כפיגומים, המספקים תמיכה מרחבית לתאים יוצרי עצם ומאפשרים לתאים אלו להיצמד, לנדוד ולגדול. פתרונות אלו הינם מוצרי מדף וניתן לספק אותם בגדלים וצורות שונות. עם זאת, לשתלים אלה אין איכות אוסטאוגנית, כלומר הם אינם יכולים לבנות עצם חדשה, מה שמגביל את היישום שלהם לחסרי עצם קטנים יחסית. פתרון אחר הן מטריצות עצם תאיות (CBM) המופקות מתורם זר, הזמינות גם הן כמוצרי מדף. מטריצות עצם מופקות גם הן מנפטרים אנושיים, ועשויות להכיל תאי עצם בני קיימא. עם זאת, גם אם כל התאים שעלולים לעורר תגובה חיסונית שלילית יוסרו מהמטריצה, ויוותרו רק תאים נסבלים יחסית למערכת החיסונית, המערכת החיסונית של המושתל צפויה לדלדל תאים אלה, ולאפשר להם רק השפעה קצרת טווח. כתוצאה מכך, ההשפעה ארוכת הטווח של המטריצה מוגבלת רק לרכיב הלא תאי שלה, ועל כן טווח היישום שלהן הוא צר, ומוגבל בעיקר לטיפולים באיחוי עמוד השדרה.

תחליפים סינתטיים, חומרים ביולוגים וגורמי גדילה[26] [27]: שתלי עצם סינתטיים מיוצרים מהידרוקסיאפטיט (המרכיב האנאורגני העיקרי של העצם), קלציום פוספאט, פלסטיק, מתכות ופולימרים (ביולוגיים וסינתטיים). חומרים אלה, שעשויים לשמש פיגומים, חסרי יכולת ליצור עצם חדשה, ובכך מוגבלים ליישום בתיקון נזקי עצם. גורמי גדילה וחלבונים ביו-אקטיביים כגון חלבונים מורפוגניים של עצם (BMP) ממריצים את התחדשות העצם על ידי עידוד התמיינות של תאי אב לתאים בוני עצם. עם זאת, BMP עלול להוביל להיווצרות עצם מחוץ לאזור המטרה, דבר המגביל את היישום של חומר זה לאיחוי עמוד השדרה בלבד. המורכבות והסיכונים המתוארים לעיל, מדגישים את הצורך הממשי בפתרונות המבוססים על הנדסת רקמות עצם, המיוצרים על בסיס תאים או רקמות הנלקחים מגוף המטופל ומגודלים מחוץ לגופו, על גבי מבנים ופיגומים תלת ממדיים. פתרונות אלו יסייעו בריפוי העצם ויאפשרו קבלת רקמת עצם רצויה, המתאימה מבחינה ביולוגית ופיזית למטופל, ואשר תוכל להיקלט במהירות גבוהה בגופו.

להלן טבלה המרכזת את היתרונות והחסרונות של השתלים, לסוגיהם השונים,[31,30,29,28] המשמשים היום להשלמת חסר עצם, וזאת לצד יתרונותיו וחסרונותיו של BonoFill, הנמצא בפיתוח בשלב ניסוי קליני שלב II:

סוג השתל	יתרונות	חסרונות
שתל חי של עצם אוטולוגית (עצמית), שנקצרה מהחולה	קליטה מהירה יחסית, העדר דחייה, ורגנרציה יעילה. הטיפול ישים במגוון של אינדקציות	קצירת העצם נעשית בתהליך כירורגי פולשני מאוד הכרוך בסבל רב למטופל וסכנה לפגיעה עצבית או זיהום. אצל מטופלים מבוגרים הטיפול קיים בזמינות נמוכה בלבד וכך גם עבור השלמת חוסרים גדולים, ללא קשר לגילם של החולים. ההחלמה ארוכה ומורכבת ומערבת פגיעה

[22] Wang, W., & Yeung, K. W. (2017). Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. Bioactive materials, 2(4), 224-247. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452199X17300464
http://spine.imedpub.com/spinal-fusion-with-mesenchymal-stem-cell-bone-matrices-a-review-on-product-comparison.pdf
[23] Wang, W., & Yeung, K. W. (2017). Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. Bioactive materials, 2(4), 224-247. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452199X17300464
[24] Fernandez de Grado, G., Keller, L., Idoux-Gillet, Y., Wagner, Q., Musset, A. M., Benkirane-Jessel, N., ... & Offner, D. (2018). Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. Journal of tissue engineering, 9, 2041731418776819. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5990883/
[25] Fernandez de Grado, G., Keller, L., Idoux-Gillet, Y., Wagner, Q., Musset, A. M., Benkirane-Jessel, N., ... & Offner, D. (2018). Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. Journal of tissue engineering, 9, 2041731418776819. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5990883/
[26] Wang, W., & Yeung, K. W. (2017). Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. Bioactive materials, 2(4), 224-247. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452199X17300464
[27] Fernandez de Grado, G., Keller, L., Idoux-Gillet, Y., Wagner, Q., Musset, A. M., Benkirane-Jessel, N., ... & Offner, D. (2018). Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. Journal of tissue engineering, 9, 2041731418776819. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5990883/
[28] Wang 2017. Bioactive materials, 2(4), 224-247.
[29] Transparency Market Research of the Global Bone Grafts and Substitutes Market 2015 – 2023
[30] Venuti 2019. Spine Research. Vol.5 No.1: 2
[31] Fernandez 2018. Journal of tissue engineering, https://doi.org/10.1177/2041731418776819

		אסטטית וכן פגיעה בחוזק העצם באזור הקצירה
תחליף עצם אלוגני, עצם שנקצרה מתורם זר (גופה)	מוצרי מדף בזמינות גבוהה ובעלות נמוכה יחסית, ובעלי יישימות נרחבת באינדקציות דנטליות ואחרות הדורשות טיפול בחסרי עצם קטנים במיוחד	קליטה איטית מאוד ואי התאמה לחוסרי עצם גדולים, סכנת זיהום, וכן סכנת דחיה של השתל
תחליף עצם סינטטי	מוצרי מדף בזמינות גבוהה המתאפיינים באחידות מוצר גבוהה ועלות נמוכה יחסית	קליטה איטית מאוד ואי התאמה לחוסרי עצם גדולים
חומרים ביולוגיים מעוררי גדילה (דוגמת BMP)	חומרים רבי עוצמה ביכולתם לעודד רגנרציה של רקמת עצם	עלות גבוהה ומינונים גבוהים, וכן תופעות לוואי קשות המגבילות את השימוש בחומרים אלה לאינדקציות מצומצמות בלבד
BonoFill: שתלים חיים של עצם אוטולוגית, המיוצרים על בסיס תאים שנלקטו מהמטופל ונזרעו על פיגום תלת-ממדי	מוצרי בונוס מתאימים וזמינים למרבית החולים ומתאפיינים ביעילות גבוהה וזמן החלמה קצר. המוצרים אינם מציגים סכנת דחייה, אינם דורשים קצירת עצם מן המטופל, וכן מאפשרים ייצור בהתאמה אישית לגודל ולתצורת החסר בחולה	השתל אינו זמין כמוצר מדף ועלותו גבוהה יחסית. יחד עם זאת ולנוכח החיסכון בהליך הכירורגי הכרוך בקצירה ומשך החלמה הקצר, צפויה העלות הכוללת הקשורה במוצרי בונוס להיות נמוכה בהרבה מזו הכרוכה בפרוצדורות הקיימות

7.3. <u>תרפיה או רפואה תאית</u>

7.3.1. <u>תסמונת מצוקה נשימתית חריפה</u>

התרופה MesenCure מיועדת לטיפול בטווח רחב של דלקות ונזק לרקמות. במסגרת הפיתוח הקליני, נבחנה התרופה בחולים קשים שסבלו ממצוקה נשימתית על רקע של מחלת הקורונה ומיועדת להיבחן בחולים הסובלים ממצוקה נשימתית או מתסמונת מצוקה נשימתית חריפה מכל סיבה. תסמונת מצוקה נשימתית חריפה היא מצב רפואי חמור המאופיין בחוסר יכולת של הריאות לספק מספיק חמצן לגוף דבר אשר עלול להוביל לכשל נשימתי ומוות. התסמונת מתפתחת כתוצאה מפגיעה ריאתית חריפה, ממגוון גורמים. למשל, דלקת ריאות ויראלית, חיידקית או כימית וגורמים שאינם ריאתיים כגון אלח דם (ספסיס) או טראומה. אירועים אלה מתאפיינים בדלקת חריפה ובצקת ריאות, אשר מחריפים את התקדמות המחלה. בהיעדר ריפוי, מובילה התסמונת לתמותה בשיעור מדאיג של עד 40%[32].

להיעדר טיפולים יעילים, ישנן השלכות מרחיקות לכת על החולים, בטווח הקצר והארוך, וכן על בתי החולים ומערכות הבריאות בכלל:

א. שיעורי תמותה גבוהים ונטל על יחידות טיפול נמרץ: למרות התקדמות במתן טיפולים תומכים, התסמונת ממשיכה להוביל לשיעורי תמותה גבוהים. שיעורי תמותה אלה נעים בין 27% עד 32% עבור מקרים קלים עד בינוניים, ועלולים להגיע עד 45% תמותה עבור מקרים קשים[33]. הדחיפות במציאת ריפוי יעיל למצוקה נשימתית חרפיה מודגשת על רקע העובדה שחולים בתסמונת זו מהווים כ 10-15% מכלל המאושפזים ביחידות טיפול נמרץ.

ב. סיבוכים ונכויות ארוכות טווח אצל מחלימים: למעלה מ-75% מאלו שמחלימים מהתסמונת החריפה סובלים ממגוון סיבוכים המשפיעים עמוקות על איכות חייהם[34]. סיבוכים אלה כוללים תפקוד ריאתי-נשימתי לקוי, נזקים לעצבים, לשרירים ולמערכת הלב וכלי הדם, וכן ליקויים קוגניטיביים ופסיכולוגיים. בנוסף, מתמודדים המחלימים עם סיכון מוגבר לתמותה בשנה הראשונה לאחר מחלתם החריפה. רבות מההשפעות ארוכות הטווח הללו נובעות מאשפוז ממושך ושימוש בהנשמה מכנית, כמו גם מתן תרופות משתקות וסטרואידים. השפעות אלה נמשכות, לעתים קרובות, במשך שנים וגורמות לעליה בהוצאות הבריאות. בשנת 2021, עלויות אלה הוערכו בטווח שבין 43 אלף דולר ל-62 אלף דולר למטופל בארה"ב ובין ששת אלפים ל-22 אלף אירו באירופה במהלך השנה הראשונה והשנייה לאחר האירוע החריף[35].

ג. נטל כספי כבד של אשפוזי ARDS: ניתוח ספרותי מקיף משנת 2021 חשף כי עלויות האשפוז הישירות הממוצעות עבור חולים בתסמונת מצוקה נשימתית חריפה נעות בין 108 אלף דולר ל-158 אלף דולר למטופל בארה"ב ובין 33 אלף אירו ל-98 אלף אירו

[32] Tasaka, S. et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnostic Tools and Disease Management, Edn. 1st 2022. (Springer Nature Singapore: Imprint: Springer, Singapore; 2022).
[33] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436002 /
[34] https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1743182
[35] https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.08.057

באירופה[36]. הוצאות אשפוז משמעותיות אלה נובעות בעיקר מאשפוזים ממושכים ואינטנסיביים, הנעים בממוצע בין 17 ל-47 ימים, מתוכם 10 עד 39 ימים בטיפול נמרץ אשר במהלכם 8 עד 23 ימים כרוכים בדרך כלל בהנשמה מכנית[37, 38, 39, 40, 41].

7.3.2. שוק היעד למוצר MesenCure לטיפול במצוקה נשימתית חריפה

בהתבסס על הערכות פנימיות של החברה, הנשענות בין היתר על דוחות ענפיים וספרות מקצועית, החברה מעריכה כי עד שנת 2030 שוק היעד הכולל הפוטנציאלי [42] (Total Addressable Market) עבור MesenCure בטיפול בתסמונת מצוקה נשימתית חריפה מכל סיבה (All-cause ARDS) בארצות הברית יעמוד על כ-9.4 מיליארד דולר. כפי שמפורט להלן, הערכה זו מתבססת על מספר רכיבים מרכזיים והנחות עבודה, ובכלל זה אומדן היקף אוכלוסיית היעד בארצות הברית שעשויה להפיק תועלת מהתרופה. בנוסף, נוכח העדר תרופה בעלת השפעה משנה-מחלה במסגרת הסטנדרט הטיפולי המקובל כיום, אשר מיועדת לריפוי ARDS, החברה מעריכה את היקף השוק גם בהתבסס על אומדן החיסכון הישיר הפוטנציאלי למערכת הבריאות האמריקאית, ככל שהתרופה תאושר לשיווק.

החברה מעריכה כי שכיחות ה-ARDS מכל סיבה בארצות הברית בשנת 2030 תעמוד על כ-229 אלף מקרים בשנה. הערכה זו מבוססת על שיעור היארעות (incidence) של 64.2 מקרים לכל 100,000 שנות-אדם, אשר הוחל על תחזית אוכלוסייה אמריקאית של כ-357 מיליון נפש, בהתאם לנתונים שפורסמו על-ידי לשכת התקציב של הקונגרס האמריקאי[43]. שיעור היארעות זה, משקף את הקצה התחתון של הטווח שדווח במסגרת סקירה מקצועית עדכנית בתחום ה ARDS (ינואר 2024), ולפיה שיעור ההיארעות בארצות הברית נע בין 64.2 ל-78.9 מקרים לכל 100,000 שנות-אדם[44].

בכפוף לקבלת האישורים הרגולטוריים הנדרשים לשיווק MesenCure, החברה מעריכה חיסכון פוטנציאלי ממוצע למערכת הבריאות האמריקאית בהיקף של כ-41 אלף דולר למטופל, כתוצאה משילוב התרופה בסטנדרט הטיפול המקובל. הערכה זו מבוססת על יישום קיצור של כ-38% במשך האשפוז, אשר נצפה בניסוי הקליני בפאזה II בקרב מטופלים שאושפזו מעל שבעה ימים, על הקצה התחתון של עלויות האשפוז הישירות לחולי ARDS בארצות הברית, שהוערכו בכ-108 אלף דולר למקרה, בהתאם למחקר שפורסם במרץ 2022[45]. הערכות החיסכון נתמכות בנוסף בהפחתה של כ-57% בצורך בהנשמה מכנית פולשנית, כפי שנצפה בניסוי הקליני שבוצע ע"י החברה.

בנוסף, החברה סבורה כי התרופה MesenCure עשויה להיות רלוונטית גם לטיפול בהתוויות נשימתיות נוספות, לרבות דלקת ריאות[46], אסטמה[47], ומחלת ריאות חסימתית כרונית (COPD)[48]. שווקים אלו, יחדיו, מייצגים שוק עולמי אשר לפי הערכות ענפיות צפוי להגיע עד לשנת 2031 להיקף של כ-69 מיליארד דולר בשנה.

מובהר בזאת, כי MesenCure הינה תרופה ניסיונית, אשר חייבת בקבלת אישור רגולטורי טרם שיווקה. גם אם תאושר ותאומץ מסחרית להתוויה אחת או יותר, החיסכון בפועל למערכת הבריאות כתוצאה מהשימוש בתרופה עשוי להיות שונה באופן מהותי מהתחזיות והערכות המפורטות לעיל, וזאת בשל גורמים שונים, לרבות דפוסי טיפול ופרקטיקה קלינית, שונות בתגובות מטופלים, שיעורי אימוץ מצד נותני שירותי בריאות, וכן דינמיקה רחבה יותר של מערכת הבריאות. כמו כן, קיים קושי מובנה בחיזוי תוצאות פיננסיות ועסקיות עתידיות, והנחות היסוד שעליהן מבוססות ההערכות עשויות שלא להתממש.

הערכות ותחזיות אלה מהוות "מידע צופה פני עתיד", ועל אף שהן מוצגות במספרים, הן מבוססות בהכרח על מגוון אומדנים והנחות, ולפיכך הן סובייקטיביות במובנים רבים ונתונות לפרשנות. אומדנים והנחות אלה נוגעים לאירועים ולתנאים עתידיים שעשויים שלא להתממש, והם כפופים מטבעם לאי-ודאות ומקריות, שכולן קשות לחיזוי. לשם המחשה בלבד, אילו הייתה החברה מעריכה כי שכיחות ה-ARDS מכל סיבה בארצות הברית בשנת 2030 נמוכה ב-10%, וכי החיסכון הפוטנציאלי בעלויות הבריאות נמוך ב-10%, אזי היקף השוק הכולל המוערך עבור MesenCure לטיפול ב-ARDS בארצות הברית היה עומד על כ-7.6 מיליארד דולר, במקום כ-9.4 מיליארד דולר.

---

[36] https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.08.057
[37] https://jag.journalagent.com/cm/pdfs/CM_15_2_91_95.pdf
[38] https://doi.org/10.1097%2FTA.0000000000001926
[39] https://doi.org/10.5152%2FTJAR.2018.27122
[40] https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492877
[41] https://doi.org/10.1056/nejmoa1011802

[42] במונחי Total Addressable Market (TAM) opportunity

[43] The Demographic Outlook: 2024 to 2054 | https://www.cbo.gov/publication/59697

[44] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436002/

[45] Boucher PE, Taplin J, Clement F. The Cost of ARDS: A Systematic Review. Chest. 2022 Mar;161(3):684-696. https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.08.057

[46] https://finance.yahoo.com/news/pneumonia-therapeutics-market-forecasted-grow-100500550.html
[47] https://www.transparencymarketresearch.com/asthma-treatment-market.html
[48] https://www.precedenceresearch.com/chronic-obstructive-pulmonary-disease-treatment-market

7.3.3. <u>הטיפולים הקיימים עבור מצוקה נשימתית חריפה</u>

למרות מחקר מקיף, במיוחד בעקבות העלייה במקרי התחלואה במהלך מגיפת הקורונה, סטנדרט הטיפול הנוכחי כולל בעיקר טיפול תומך, לסיוע בנשימה והקלה על תסמינים. הנשמה מכנית נותרה הטיפול העיקרי בתסמונת, אם כי הנשמה ממושכת עלולה להגביר את הנזק לריאות ולגרום לזיהומים ולסיבוכים אחרים. התערבויות כמו prone positioning וכן positive end-expiratory pressure עשויות לשפר את חמצון הדם ולהפחית את הסיכון לפגיעה בריאות על ידי מכונות הנשמה. אסטרטגיות אחרות כוללות שימוש בנוגדי קרישה, תרופות משתנות, תרופות הרגעה, תרופות משתקות, מרחיבי סמפונות ועוד. בעוד התערבויות אלה חשובות לניהול המחלה, הן אינן מטפלות במאפיינים הבסיסיים של המחלה, כלומר הדלקת והנזק לרקמת הריאה. היישום של קורטיקוסטרואידים, נוגדי דלקת, מציג אתגרים נוספים המתבטאים בכך שנוגדי דלקת אלה עלולים להחמיר תחלואה נלווית ולפגוע בהתחדשות הרקמות וביכולת הגוף להתמודד עם זיהומים. למרות שאנטיביוטיקה ותרופות אנטי-ויראליות עשויות לטפל בזיהומים שמובילים לדלקות ריאות, יעילותן בטיפול במצוקה נשימתית מוגבלת בשל הדלקת החריפה והנזק שכבר חל לרקמות.

8. התפתחויות בשווקים של תחום הפעילות או שינויים במאפייני הלקוחות שלו

8.1. <u>הנדסת רקמות - השלמת חסר עצם</u>

עם התפתחות הטכנולוגיה והעלייה באיכות החיים, ניתן לזהות מספר מגמות עיקריות בתחום השתלות העצם:

א. רצון לצמצם את מספר הניתוחים, בין היתר, באמצעות צמצום מספר הניתוחים הכרוכים בקצירת עצם, וכן צמצום זמן האשפוז, ההחלמה והעלות, הכרוכים בניתוחים אלה.

ב. העלייה באיכות החיים, גורמת לשימוש הולך וגובר בהשתלות עצם בטיפולים שיקומיים לצרכים דנטאליים (השתלת שיניים) ואורתופדיים.

כמענה למגמות אלה, בונוס מפתחת טכנולוגיות ופתרונות המביאים בשורה אמיתית לחולים הסובלים מחסר עצם, בכלל, ומחסר עצם נרחב, בפרט. טכנולוגיות ופתרונות אלה, מאפשרים השתלה של שתל חי של רקמת עצם אנושית עצמית של המטופל, אשר עשויה להוביל לריפוי בטוח ומהיר של חסר העצם. בשונה מהשתלות עצם עצמיות (אוטלוגיות), שתל העצם שמייצרת בונוס לא נלקח בהליך פולשני מסוכן ומורכב, מגופו של המטופל, אלא מגודל במעבדה, בנפח הנדרש לשם השלמה מלאה של חסר העצם בגופו של החולה, בהליך מהיר, בטוח וידידותי לחולה ולמערכת הבריאות.

8.2. <u>תרפיה או רפואה תאית לטיפול במצוקה נשימתית חריפה</u>

עם פרוץ המגפה העולמית של תחלואה בנגיף קורונה, החלה החברה לערוך ניסויים באותם תאים מזנכימליים המופקים מרקמת שומן של תורמים בריאים, ובשפעולם לשם העצמת יכולתם של תאים אלו להפחית תהליכים דלקתיים, ובכלל זה, דלקות במערכת הנשימה. מאמצים אלה, עלו לכדי פיתוח התרופה התאית MesenCure. התרופה MesenCure מיועדת לטיפול בדלקות ובנזק לרקמות, לרבות במערכת הנשימה, בין אם מקורן בנגיף קורונה או בכל נגיף אחר, ובין אם מקורן בחיידק או במזהם כימי.

יעילות התרופה MesenCure, נובעת, בין השאר, משפעולם של התאים המזנכימליים המרכיבים אותה. שפעול זה מעצים, כפי הנראה, את יכולתם הטבעית של התאים לרפא דלקת ונזק לרקמות, לרבות דלקת ריאות ונזק לרקמת הריאות אשר עלולים להוביל למצוקה נשימתית חריפה ולמחלה קשה. התרופה MesenCure איננה פועלת נגד הגורם של דלקת הריאות, דוגמת נגיפים, חיידקים, או כל גורם אחר, אלא כנגד השפעותיהם השליליות של אותם גורמים, ובפרט תגובת יתר של המערכת החיסונית. מאחר ופעולת הריפוי היא בטיפול בדלקת ולא בגורמי הדלקת, גורמים שונים, דוגמת זנים (וריאנטים) שונים של נגיפים, קורונה ואחרים, אינם עשויים להפחית את יעילות התרופה. בנוסף, התאים המרכיבים את התרופה MesenCure, משפיעים על דלקת הריאות והנזק לרקמה באמצעות מגוון של מנגנונים, ועל כן עשויים להיות בעלי השפעה רחבה וטובה יותר על אוכלוסיות מגוונות של חולים קשים, בהשוואה להשפעת תרופות הפועלות במנגנון יחיד בלבד.

משכך, עשויה התרופה MesenCure לשמש לטיפול במגוון רחב של אינדיקציות נשימתיות, לרבות בשווקים הגלובליים לטיפול בדלקת ריאות, אסטמה, ומחלת ריאות חסימתית כרונית, זאת בנוסף לשוק הראשון אליו מכוונת החברה, קרי שוק הטיפול במצוקה נשימתית.

לאור האמור לעיל ובשל השינוי במאפייני התחלואה בקורונה[49], ממשיכה החברה את הפיתוח הקליני של התרופה MesenCure באינדיקציה של מצוקה נשימתית או תסמונת מצוקה נשימתית חריפה מכל סיבה שהיא (all-cause ARDS). שינוי מאפייני התחלואה בקורונה מתבטא בעונתיות המחלה, המתעצמת בעיקר במהלך חודשי החורף. עונתיות זו, יחד עם מחלות נשימתיות

[49] ביום 5 במאי 2023, הצהיר מזכ"ל ארגון הבריאות העולמי, כי מחלת הקורונה חדלה להיחשב כאירוע חירום לבריאות הציבור, בעל השלכות בינלאומיות (end to the public health emergency of international concern). https://news.un.org/en/story/2023/05/1136367

נוספות העלולות להוביל לדלקת ריאות, כגון שפעת והידבקות בנגיף ה-RSV, גורמת לעלייה משמעותית בתחלואה. מצב זה עשוי להוביל את מערכות הבריאות והאשפוז לקרבה לסף אי-ספיקה, במיוחד בתקופות עומס.

9. שינויים טכנולוגיים שיש בהם כדי להשפיע מהותית על תחום הפעילות

<u>הנדסת רקמות - השלמת חסר עצם</u>

לשינויים הטכנולוגיים הנוגעים לתחום פעילותה של בונוס תרפואטיקה ישנם שני היבטים: היבט אחד, הינו הטכנולוגיה הייחודית המפותחת על ידי בונוס תרפואטיקה. בהקשר זה יצוין, כי לא ידוע לבונוס תרפואטיקה על טכנולוגיות זהות לטיפול בחוסרי עצם המפותחות על ידי חברות מסחריות אחרות ואשר משלבות (1) תאים בעלי פוטנציאל בניית עצם שמקורם ברקמת שומן; (2) תאים ממקור אוטולוגי; (3) תאים הנזרעים והמגודלים מחוץ לגופו של החולה על גבי פיגום מינרלי תלת-מימדי.

בשנים האחרונות, עם העמקת יכולת השליטה בחלוקה ובהתמיינות תאים ובגידולם של תאים אלו במבנים תלת ממדיים, כמו גם פיתוחן של מערכות גידול ייחודיות, המאפשרות את גידולן של רקמות העצם התלת ממדיות, התגבשה התשתית הטכנולוגית שנדרשה לפיתוח מוצרי בונוס תרפואטיקה, המעניקה לה יתרון טכנולוגי על פני חברות אחרות. טכנולוגיות בודדות הנמצאות בשלבי פיתוח מוקדמים, משלבות חלק מהמרכיבים דלעיל. יחד עם זאת, הן אינן מיועדות לטיפול בחסרי עצם גדולים ומוגבלות לנפחי שתלים[50,51] קטנים ביותר, זאת, בניגוד לשתלי העצם של החברה, אשר מיועדים לטיפול גם בחסרי עצם גדולים שאורכם למעלה מ-2.5 ס״מ, ואף נבדקו בהצלחה בחולים בעלי חסרי עצם עצומים של עד 8.5 ס״מ.

היבט שני, הינו פיתוחים טכנולוגיים של מוצרים תחליפיים למוצרי בונוס תרפואטיקה. להערכת בונוס תרפואטיקה, למוצריה יש יתרון משמעותי על פני פיגומים העשויים מחומרים סינטטיים או טבעיים, המשמשים כתחליפים להשתלות עצם, אשר רובם, אינם פעילים ביולוגית, ובשל כך מתאפיינים בזמני שיקום ארוכים מאוד וביעילות נמוכה יחסית. לפיכך, גם אם יחולו שינויים בטכנולוגיות של המוצרים התחליפיים, הן צפויות להישאר נחותות, בהשוואה לרקמה המהונדסת אותה מפתחת בונוס תרפואטיקה.

10. גורמי ההצלחה הקריטיים בתחומי הפעילות והשינויים החלים בהם

בתחומי פעילותה של בונוס תרפואטיקה, ניתן להצביע על מספר גורמי הצלחה קריטיים המשפיעים על פעילותה ומעמדה של בונוס תרפואטיקה, ובין היתר:

א. מומחיות, ידע וטכנולוגיה, אשר על בסיסם ניתן יהיה לפתח מוצרים רפואיים, אשר יוכלו להתחרות בהצלחה במוצרים הקיימים בשוק.

ב. ריכוז כוח אדם מקצועי ומיומן אשר מתמקד בפיתוח מוצרים, וכן התקשרות עם גורמים שונים לשם העמדה של האמצעים הקליניים והמתקנים הנדרשים למחקר והפיתוח, כגון מעבדות ובתי חולים.

ג. גיוס מימון פיננסי בהיקף משמעותי ולאורך זמן, על מנת לעבור את המשוכות הרגולטוריות הנדרשות לשם אישור ורישום המוצר הרפואי.

ד. השלמת פיתוח מוצרים והשלמה בהצלחה של הניסויים הקליניים, אשר יוכיחו את בטיחותם ואת יעילותם של המוצרים.

ה. קבלת אישורי ה-FDA, EMA והרשויות הרגולטוריות הרלוונטיות האחרות, לצורך ביצוע הניסויים הקליניים, רישום ושיווק המוצרים בשוק האמריקאי, בשוק האירופאי ובשווקים רלוונטיים נוספים.

ו. בחירת מוצרים בעלי פוטנציאל עסקי משמעותי.

ז. הגנה על זכויות הקניין הרוחני בפירות הפיתוח המחקרי, בין היתר, באמצעות הגשת בקשות לרישום פטנטים ובאמצעות סודות מסחריים.

ח. יכולת להגיע להסכמים מהותיים עם חברות בינלאומיות, לצורך מסחור הטכנולוגיה.

ט. מוניטין החברה בקרב קהילת הרופאים ובקרב הקהילה המדעית ומובילי דעה בתחום הביוטכנולוגיה והרפואה התאית הרגנרטיבית.

י. רשת ענפה של קשרים עם מרכזים רפואיים מובילים ברחבי העולם.

11. חסמי הכניסה העיקריים לתחומי הפעילות של החברה

ניתן להצביע על מספר חסמי כניסה העשויים להשפיע על האפשרות להיכנס לתחום הפעילות של בונוס תרפואטיקה, ובעיקרם:

א. ייחודיות הטכנולוגיה, הקניין הרוחני והידע הרב, שנצברו בבונוס תרפואטיקה, בין השאר, בכל הקשור לפיתוח ולייצור של שתל חי של עצם אנושית אוטולוגית, הבנוי מרקמה בעלת מבנה תלת ממדי, בתצורה מותאמת להשלמת חסר העצם הקיים אצל המטופל

---

[50] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03678467
[51] https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000299-13/BE/

ולשליטה בהכוונת תהליכי הפקה, גידול והתמיינות של תאים מזנכימליים, וכן יישום טכנולוגיה זו גם במוצרים אנטי דלקתיים דוגמת MesenCure.

ב. שוק המוצרים הרפואיים מאופיין בסף כניסה גבוה במיוחד, הדורש משאבים כלכליים בהיקף גדול, בין היתר, לאור הליכי האישור והרישום הקפדניים אותם נדרשות החברות הפועלות בתחום לעבור בפני הרשויות הרגולטוריות במדינות השונות, החל משלבי המחקר והפיתוח וכלה בשלבי הייצור והשיווק.

ג. מוצרים ביולוגיים, ובפרט מוצרים כדוגמת מוצרי בונוס המכילים תאים ממקור אנושי, מציגים הטרוגניות ניכרת של חומרי הגלם ואתגרים ניכרים בקביעת מנגנון פעולתם המדויק, ומתאפיינים, בנוסף, בתהליכי ייצור מורכבים בעלי השלכות מגוונות. מורכבות זו מהווה גורם מגביל ראשון במעלה לפיתוחם ולייצורם של תכשירים ביולוגיים גנריים ויהוו על כן חסם כניסה עיקרי למתחרים.

12. שינויים במערך הספקים וחומרי הגלם

חומרי הגלם המשמשים את בונוס תרפואטיקה לצורך ייצור BonoFill ו-MesenCure, הינם תאים אנושיים, שנלקחים מהמטופל עצמו במקרה של BonoFill או מתורם בריא במקרה של MesenCure, מדיום גידול (נוזל עשיר בחומרי הזנה המאפשר את גידול תאי העצם), פיגום תלת מימדי ומערכות גידול, המאפשרות גידול תרביות צפופות של תאים בתנאי גידול מבוקרים מחוץ לגוף החולה.

מלבד התאים האנושיים, חומרי הגלם הנוספים הנדרשים לייצור מוצרי בונוס תרפואטיקה, כוללים מוצרים גנריים ומוצרים ייחודיים, המיוצרים על ידי מספר רב של ספקים, בארץ ובעולם. לבונוס תרפואטיקה תלות במספר ספקים, אשר מספקים לה מוצרים יחודיים המהווים חלק מובנה מהמוצר הסופי ואינם ניתנים להחלפה ללא התאמות במוצר. למועד דוח תקופתי זה, חומרי הגלם נרכשים לתקופות של בין שלושה חודשים לשנה, בהתאם לסוג חומר הגלם, עמידותו ועלותו, ובכפוף לתוכנית הניסויים של בונוס תרפואטיקה.

13. השתתפות החברה בכנסים ובמפגשים מקצועיים

13.1. <u>The 45th International Symposium on Intensive Care & Emergency Medicine (ISICEM), מרץ 2026</u>

ביום 17 במרץ, 2026, הציגה החברה מתווה הניסוי הקליני פאזה III המתוכנן להתבצע בארה"ב, בכפוף לקבלת אישור ה- FDA לטיפול בתסמונת מצוקה נשימתית חריפה מכל סיבה (All cause ARDS), באמצעות התרופה התאית מזנקיור, במסגרת הכנס הבינלאומי ה-45 לרפואת חירום וטיפול נמרץ (ISICEM) , אשר נערך בבריסל, בלגיה, בימים 17-20 במרץ 2026.

לראשונה, הוזמנה החברה, על-ידי מארגני הכנס, להציג את הישגיה בניסויים קליניים פאזה II ואת תוכניותיה לביצוע ניסוי קליני פאזה III בארה"ב. החברה רואה בהצגה זו במה מקצועית לחיזוק מעורבותה באקוסיסטם הקליני בארה"ב לקראת ניסוי שלב III, לרבות המשך קידום שיתופי פעולה והתקשרויות עם מרכזים קליניים מובילים, אשר עשויים לתרום לאיכות ולקצב גיוס המטופלים לניסוי.

כנס ISICEM נחשב לאחד הכנסים הבינלאומיים המרכזיים בתחומי רפואת טיפול נמרץ ורפואת חירום. בכנס שנערך בשנת 2025 השתתפו כ-5,000 אנשי מקצוע מ-97 מדינות ברחבי העולם. תקצירי הכנס מתפרסמים כתוספת (Supplement) בכתב העת המדעי Critical Care. לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 16 בינואר, 2026, ודיווח מיידי מיום 18 במרץ, 2026 (אסמכתאות: 2026-01-007035 ו-2026-01-023805, בהתאמה), הנכללים בדוח זה בדרך של הפניה.

13.2. <u>The 44th Annual Meeting of the Israel Orhtopaedic Association (IOA), מרץ 2025</u>

בכנס השנתי ה-44 של האיגוד הישראלי לאורתופדיה, אשר נערך בתל-אביב, בימים 27-26 במרץ, 2025, הוזמנה החברה להציג את הישגיה הקליניים בטיפול בחסר עצם מורכב, באמצעות בונופיל. בנוסף, הדגימה החברה, לראשונה, אלמנטים מרכזיים בייצור של בונופיל, בתהליך אשר הוסמך על-ידי משרד הבריאות כעומד בתקן תעשייתי ומבוצע בהתאם לעקרונות ייצור נאות (GMP) עבור ניסוי קליני פאזה III.

בכנס השתתפו למעלה מ-1,000 אנשי מקצוע מישראל ומרחבי העולם, בהם רופאים בכירים, מנתחים אורתופדים, וכן חוקרים ומובילי דעה מהאקדמיה ומהתעשייה. האיגוד הישראלי לאורתופדיה, הינו חבר נספח לאיגוד האירופאי לאורתופדיה וטראומטולוגיה.

במהלך הכנס, הציג פרופ' נמרוד רוזן, נשיא האיגוד הישראלי לאורתופדיה והאורתופד הראשי של שירותי בריאות כללית, נתונים משני ניסויים קליניים: ניסויי קליני פאזה II לטיפול בהשלמת חסר קריטי בעצמות הגפיים, וכן ניסוי קליני פאזה II להשלמת חסר עצם בפנים, אשר הדגים הצלחה מלאה בשיקום עצם ב-90% מההשתלות.

במסגרת הכנס הדגימה החברה אלמנטים טכנולוגיים הקשורים לתהליך הייצור הייחודי של בונופיל ולהשתלתו. בין היתר, הוצגה מערכת ביוריאקטור ייחודית שפותחה ע"י החברה ואשר עומדת לרשותה באופן בלעדי, לצורך גידול שתלי עצם חיים מחוץ לגוף המטופל. המערכת נועדה לדמות את הפיזיולוגיה של גידול רקמה טבעית, ולאפשר ייצור של שתלי עצם, בתהליך מבוקר, יעיל ובעלות

נמוכה יחסית, בתוך פרק זמן קצר של כשבועיים עד שלושה. יתרונה המרכזי של המערכת עשוי להתבטא ביכולת לייצר שתלים מותאמים אישית ובקנה מידה רחב, כך שניתן יהיה לתת מענה הן לצרכים האינדיבידואליים של המטופלים והן לגידול הצפוי במספרם.

לפרטים נוספים, ר׳ דיווח מיידי מיום 26 במרץ, 2025 (אסמכתא 2025-01-020577).

13.3. Advanced Therapies USA, נובמבר 2024

ביום 13 בנובמבר, 2024, הציגה החברה את גישתה החלוצית לפיתוח טיפולים מתקדמים, בטוחים ויעילים, למצבים רפואיים מורכבים, אשר עד כה, לא זכו למענה טיפולי מספק[52], במסגרת מושב בנושא פיתוח וניסויים קליניים, בפני באי כנס התרפיות המתקדמות ארה״ב 2024[53], שנערך בפילדלפיה, ארה״ב.

בונוס ביוגרופ הציגה הצלחה כפולה בפיתוח טיפולים מתקדמים, המשתקפת בהשגת שיפור ביעילות הטיפול במטופל, ויחד עם זאת, מתבטאת בהשגת יכולת ייצור בסטנדרט תעשייתי, בתנאי ייצור נאותים (GMP), ובעלות פחותה מהעלות האלטרנטיבית, מתוך מטרה לאפשר נגישות רחבה של הטיפולים המתקדמים לאוכלוסייה גדולה ככל האפשר ברחבי העולם.

בנוסף, ד״ר תומר ברונשטיין, מנהל חדשנות ופיתוח תאגידי בבונוס ביוגרופ, נבחר על ידי מארגני הכנס להוביל מושב מיוחד להצגת היתרונות והאתגרים הכלולים בפיתוח, בייצור תעשייתי ובמסחור של תרפיות מתקדמות אוטולוגיות - המבוססות על תאים חיים המופקים מהמטופל עצמו, בדומה לבונופיל, בהשוואה לתרפיות מתקדמות אלוגניות - המבוססות על תאים חיים שמקורם בתורם בריא זר למטופל, כדוגמת מזנקיור. לפרטים נוספים, ר׳ דיווח מיידי מיום 14 בנובמבר, 2024 (אסמכתא: 2024-01-615805), הנכלל בדוח זה בדרך של הפניה.

13.4. International Society for Applied Biological Sciences (ISABS), יוני 2024

ביום 18 ביוני, 2024, הודיעה החברה בכינוס השנתי של האגודה הבינלאומית למדע יישומי במדעי החיים (ISABS), כי השלימה בהצלחה, בהתאם למתווה שהוסכם בינה לבין ה-FDA, מנהל המזון והתרופות האמריקאי, את פיתוחה של שיטה ייחודית לבקרת האיכות של המוצר MesenCure. השיטה הייחודית מבוססת על בדיקת עוצמת הפעילות (Potency Test), המאפשרת למדוד את מנגנון הפעולה הביולוגי של התרופה על תאי מערכת החיסון. באמצעות שיטה זו ניתן לחזות את ההשפעות הטיפוליות של התרופה על חולים ובכך להבטיח את יעילותה ופעילותה הקלינית. השלמת פיתוח השיטה מסמלת אבן דרך משמעותית עבור החברה במעבר מניסוי קליני פאזה II לעבר ניסוי קליני פאזה III בארה״ב, לטיפול במצוקה נשימתית בחולים קשים באמצעות MesenCure.

בנוסף, הציגה החברה בכנס את תוצאות הניסויים הקליניים של שני מוצריה המתקדמים BonoFill ו- MesenCure בפני קהל מוביל של מומחים מתחום הרפואה והרפואה הרגנרטיבית, בהם פרופ׳ Gregg Semenza (פרס נובל לפיזיולוגיה ורפואה לשנת 2019), פרופ׳ Richard Roberts (פרס נובל לפיזיולוגיה ורפואה לשנת 1993) ופרופ׳ Svante Pääbo (פרס נובל לפיזיולוגיה ורפואה לשנת 2022) . לפרטים נוספים, ר׳ דיווח מיידי מיום 18 ביוני, 2024 (אסמכתא: 2024-01-061501), הנכלל בדוח זה בדרך של הפניה.

13.5. The Annual Meeting of the International Society for Cell and Gene Therapy (ISCT), מאי 2024

בכנס השנתי של האגודה הבינלאומית לתרפיה תאית וגנטית, אשר התקיים בימים 29 במאי עד 1 ביוני, 2024, בוונקובר, קנדה[54], הציגה החברה, בהזמנת מארגני הכנס, את התוצאות הסופיות של ניסוי קליני פאזה II בהשלמת חסר עצם בעצמות הלסת העליונה או התחתונה באמצעות BonoFill.

במסגרת מושב ייחודי[55] שנערך ביום 31 במאי, 2024, הציגה החברה כי בניסוי הקליני הושגה הצלחה מלאה בשיקום עצם ב-90% מההשתלות. ההצלחה התבטאה בכך שבתום שישה חודשים ממועד השתלת BonoFill, התקבלה עצם לסת טבעית ומלאה אשר איפשרה שיקום מתקדם, כגון התקנת שתלים דנטליים בכל המטופלים שבחרו בכך. בנוסף, הניסוי הדגים פרופיל בטיחות מושלם של BonoFill, אשר בא לידי ביטוי בהעדר תופעות לוואי מהותיות. כבר לאחר שלושה חודשים ממועד השתלת BonoFill, הושג ריפוי מלא ומהיר ב-87% מההשתלות, וכן התחדשות של העצם לגובהה המקסימלי, המשקפת צמיחה לגובה של פי שלוש, בממוצע, מגובה העצם לפני ההשתלה ($p<0.0001$)[56]. לשם השוואה, בטיפול המקובל כיום, זקוקים מטופלים דומים לתקופת ריפוי שהינה

---

[52] Revolutionizing Regenerative Medicine: BonoFill™ and MesenCure™ - Pioneering Accessible and Economical Advanced Therapies at Bonus Biogroup

[53] Advanced Therapies USA 2024; https://www.terrapinn.com/congress/advanced-therapies-usa/

[54] https://www.isctglobal.org/isct2024/program/full

[55] Mesenchymal Stem/Stromal Cells Oral Abstracts | Friday, May 31, 2024

[56] According to one-way ANOVA with Holm-Šídák's multiple comparisons test.

פי שתיים עד פי שלוש[57] ארוכה יותר, לשם בניית עצם. הפחתה משמעותית זו, של כמחצית עד שני שליש מתקופת הריפוי, מאפשרת למטופלים לשוב בתוך פרק זמן קצר יחסית לשגרת חיים תקינה, ובכלל זה, יכולת אכילה. במסגרת הניסוי בוצעו 30 השתלות של בונופיל, מהן 17 השתלות בנשים ו-13 השתלות בגברים, עם גיל ממוצע של 56 שנים (טווח גילאים: 71-32). לפרטים נוספים, ר׳ דוח מיידי מיום 19 במאי, 2024 (אסמכתא: 2024-01-048373) וכן דוח מיידי מיום 2 ביוני, 2024 (אסמכתא: 2024-01-055699) אשר תוכנם נכלל בדוח זה בדרך של הפניה.

13.6. <u>Advanced Therapies Week , ינואר 2024</u>

ביום 18 בינואר, 2024, זכתה החברה בפרס התרפיות המתקדמות בקטגוריה Cell Therapy Biotech Innovation במסגרת אירועי שבוע התרפיות המתקדמות (Advanced Therapies Week), האירוע הבינלאומי השנתי המרכזי של תעשיית הרפואה התאית והגנטית, שנערך בימים 19-16 בינואר, 2024, במיאמי, פלורידה. הפרס מוקיר את פועלה של בונוס ביוגרופ כמובילה עולמית בחדשנות בביוטכנולוגיה והרפואה התאית ולתרומתה בפיתוח טיפולים יעילים למטופלים. למיטב ידיעת החברה, זו הפעם הראשונה שחברה ישראלית זוכה בפרס זה מטעם ארגון יוקרתי זה, לאחר בחירתה על ידי צוות שיפוט מכובד, המייצג את הצמרת המקצועית של תעשיית הרפואה התאית והגנטית.

בונוס ביוגרופ זכתה בפרס מכובד זה, על בסיס הישגיה בפיתוח שני מוצריה החדשניים, MesenCure ו- BonoFill, המצויים בשלבי ניסויים קליניים מתקדמים. לפרטים נוספים, ר׳ דוח מיידי מיום 21 בינואר, 2024 (אסמכתא: 2024-01-008406), הנכלל בדוח זה בדרך של הפניה.

14. מוצרים

מוצרי החברה בניסויים קליניים

ההתוויה לה מיועד המוצר **שבפיתוח**	**שלב הפיתוח**	**פעילויות הצפויות ב-12 החודשים הקרובים**	**אבן הדרך הקרובה ומועד ההגעה המשוער אליה**	**עלות ההגעה המשוערת לאבן הדרך הקרובה**	**גודל שוק היעד[58] הפוטנציאלי, בהתוויה הרלוונטית** בשנת 2030	**מועד קבלת אישור שיווק משוער, בהתוויה הרלוונטית**
BonoFill שתל חי של עצם אנושית אוטולוגית, לשימוש בכירורגיה של פה ולסת	ניסויים קליניים בבני אדם	תחילת ניסוי קליני שלב III	קבלת אישור FDA לניסוי קליני פאזה III	כ-0.5 מיליון ש״ח	כ-9.7 מיליארד דולר ארה״ב, בשנת 2030, בארה״ב בלבד	שנת 2028
BonoFill שתל חי של עצם אנושית אוטולוגית, לשימוש בכירורגיה אורתופדית	ניסויים קליניים בבני אדם	המשך שלב II של הניסוי הקליני בישראל	סיום גיוס המטופלים בשלב II של הניסוי הקליני בישראל, צפוי 2026	כ-4 מיליון ש״ח	כ-14.9 מיליארד דולר ארה״ב, בשנת 2030, בארה״ב בלבד	שנת 3030
MesenCure תרופה המכילה תאים חיים ממקור אלוגנאי לטיפול בדלקות ובנזק לרקמות	ניסויים קליניים בבני אדם	תחילת ניסוי קליני שלב III	תחילת ניסוי קליני שלב III בארה״ב, צפוי 2026	כ-2 מיליון ש״ח	כ-9.4 מיליארד דולר ארה״ב, בשנת 2030, בארה״ב בלבד	שנת 2028

[57] Karagah et al. Effect of Sinus Floor Augmentation with Platelet-Rich Fibrin Versus Allogeneic Bone Graft on Stability of One-Stage Dental Implants: A Split-Mouth Randomized Clinical Trial. Int J Environ Res Public Health. 2022 Aug 4;19(15):9569. doi: 10.3390/ijerph19159569. PMID: 35954926; PMCID: PMC9367838.

[58] נתוני שוק היעד המובאים, מתייחסים לשוק בארה״ב.

14.1. BonoFill

14.1.1. שלבי ייצור העצם

השלב הראשון בתהליך בניית השתל החי של העצם האנושית שפיתחה בונוס תרפואטיקה, הוא בידוד של תאים מזנכימליים מוקדמים. על מנת למצות את הפוטנציאל של תאים אלו, יש צורך להעשירם, מבחינה כמותית, לגרום להתמיינותם ולבנות מהם רקמה תלת ממדית, המכילה תאים מסוגים שונים (תאים הבונים עצם, תאים המעודדים היווצרות כלי דם, תאים האחראים על ארגון מחדש של העצם וכו') וברמות התמיינות שונות. תהליך הגידול מתבצע על גבי הנשאים, המהווים פיגום לתאים בתהליך, באופן המאפשר את קבלת אוכלוסיית התאים הרצויה.

מוצרי BonoFill, מתבססים על הנדסת רקמות של מרכיבי מערכת השלד, ומיועדים לבניית שתלים חיים של עצם אנושית עצמית, המיועדים להשלמת חסרים בעצם, הנגרמים כתוצאה מטראומות, זיהומים, ניתוחים להסרת גידולים, מחלות ניווניות וחסרי עצם קליניים בתחומים האורתופדי והדנטאלי.

מוצרים אלו, עושים שימוש בתרביות של תאים מזנכימליים (תאים המסוגלים להתפתח ולהתמיין לרקמות של עצם, שומן וסחוס), ממקור של רקמת שומן. תאים אלה נזרעים על גבי פיגום תלת ממדי, אשר מספק להם תמיכה ומקום מוגדר להתרבות ולייצר רקמת עצם, הדרושה לשם ריפוי מצב של חסר בעצם הקיימת, בתצורה המרחבית הרצויה או המותאמת לתצורה הנדרשת להשלמת חסר העצם הקיים אצל המטופל.

בטכנולוגיה שפותחה על ידי בונוס תרפואטיקה, ניתן להרבות, מחוץ לגוף המטופל, את התאים המזנכימליים המוקדמים, שמקורם ברקמת שומן, וכן למיין אותם לתאי מוצא (progenitors) של תאי עצם. בדרך זו, מתקבל מענה לצורך בשתלים המכילים כמות גדולה של תאים, ומתאפשרת קבלת כמות מספקת של רקמה לצורך השתלה ויכולת קליטה מיטבית של שתל העצם.

בונוס תרפואטיקה משתמשת במספר סוגי תאים, אשר הינם "כלי העבודה" או "חומרי הגלם" העיקריים המשמשים אותה לבניית שתלי העצמות האוטולוגיים: תאים מזנכימליים, תאי מוצא לתאים בוני עצם (Osteoprogenitor Cells) ותאים בוני עצם.

התאים המזנכימליים, הינם תאים המסוגלים לחדש את עצמם, להתחדש ולהתרבות בהצעות חלוקות רבות (Self-Renewal) ולהתמיין לשורות תאים שונות, כמו תאי עצם, סחוס, שומן[59].

תאים מזנכימליים מופקים במקרים רבים ממח עצם, אך ניתן להפיקם גם מאיברים ומרקמות אחרים, כגון: שומן, דם, חבל טבור, שליה, עור ועוד. בטכנולוגיה שפותחה על ידי בונוס תרפואטיקה, נעשה שימוש ברקמת שומן כמקור לתאים מזנכימליים, אשר לאחר ליקוטם, מגודלים בתרבית, בתנאים מבוקרים, ומציגים תכונות המאפיינות תאים מזנכימליים.

לחברה מספר משפחות פטנטים, כמפורט בסעיף 21, המעניקות לה הגנה על בלעדיות השימוש והמסחור של שתל חי של עצם אנושית, מתוצרת החברה, אשר מיועד לשוק הטיפול בחסרי עצם, לרבות פטנטים המקנים הגנה על בלעדיות השימוש והמסחור באפיון תאים להשתלה המרכיבים את המוצר BonoFill. לפרטים נוספים ר' דיווח מיידי מיום 21 בפברואר, 2024 (אסמכתא: 2024-01-018204), דיווח מיידי מיום 14 בינואר, 2024 (אסמכתא: 2024-01-006408), וכן דיווח מיידי מיום 10 בינואר, 2024 (אסמכתא: 2024-01-005025) הנכללים בדוח זה בדרך של הפניה.

14.1.2. מערכות הגידול

גידול התרביות התלת ממדיות נעשה בביוריאקטורים. הביוריאקטורים בהם משתמשת בונוס תרפואטיקה, הינם מערכות, המשמשות לגידול תאים מחוץ לגוף, על גבי פיגום תלת ממדי, תוך שמירה על תכונותיהם ופעילותם הביולוגית, לשם ריבוי התאים הרצויים או התמיינותם בהתאם לצורך.

יתרונם העיקרי של הביוריאקטורים בהם משתמשת בונוס תרפואטיקה, הוא ביכולתם לתמוך בגידול ארוך טווח של תרביות תלת ממדיות צפופות ולגדל תרביות אלו במבנה תלת ממדי פורוזיבי (נקבובי), המדמה את מבנה החללים הפנימיים של העצם. התאים השונים הדרושים לבניית העצם, גדלים בביוריאקטורים, על גבי פיגומים תלת ממדיים, אשר מגדילים את שטח הפנים ואת שטח הגידול הזמין לתאים ומגינים עליהם מפני כוחות חיצוניים.

בונוס תרפואטיקה מגדלת את השתלים החיים של העצם האנושית על גבי פיגומים תלת ממדיים, המאופיינים בכך שהם משמרים את המאפיינים הטבעיים של הרקמה, מבחינת חוזק ואלסטיות (בהתאם לצרכים הקליניים), ובכך שיש לפיגומים אלו מבנה, העשוי להיות מיוצר בכמות ככל שתדרש להתאים לחסר העצם הספציפי הקיים אצל המטופל, מבחינת גודל, צורה ונפח. בנוסף, שתלי העצם האנושית העצמיים שמייצרת בונוס תרפואטיקה, מתאימים מבחינה ביולוגית וחיסונית למטופל, ועל כן, אינם בסכנה להידחות על ידי גוף המטופל. מדעני בונוס תרפואטיקה הדגימו, כי שימוש במערכות גידול דינאמיות ייחודיות, המאפשרות זרימה של חומרי הזנה,

---

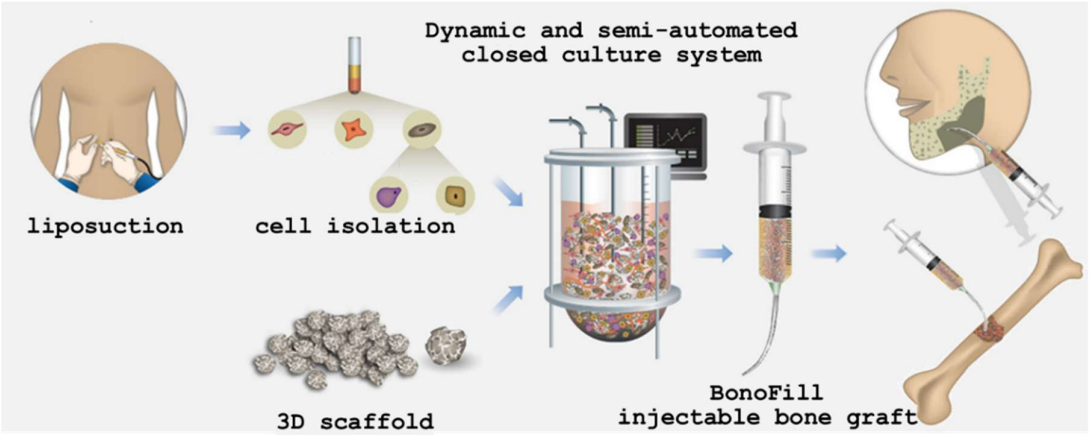
[59] Mark F. Pittenger et al, "Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells", Science 2 April 1999: Vol. 284 no. 5411 pp. 143-147

הינו חיוני לתמיכה בתרביות תלת ממדיות צפופות, בהן משתמשת בונוס תרפואטיקה, ועדיף על פני גידולן של התרביות האמורות במערכות גידול סטטיות, בהן אין זרימה של חומרי הזנה. בונוס תרפואטיקה מגדלת את התרביות המשולבות של מגוון התאים השונים על פני פיגומים, המהווים את השלד לבניית רקמת העצם, וכך משיגה מכלול של יתרונות: קבלת שטח פנים גדול ליחידת נפח, הגנה על התאים מפני כוחות חיצוניים בביוריאקטור וקבלת מבנה רקמה תלת ממדי המתאים בגודלו, צורתו ונפחו להשתלה במקום בו קיים חסר העצם אצל המטופל. מערכות הביוריאקטורים המשמשות את בונוס תרפואטיקה להעשרת התאים, הדגימו את יכולתן לתמוך בגידול תאים מזנכימליים מוקדמים ותאים מזנכימליים אחרים, הדרושים לבניית העצם על גבי פיגומים שונים, המהווים אלטרנטיבה למבנה הביולוגי התומך בתאים בתוך גוף האדם (הפיגום הטבעי), המבוסס על ECM (Extra Cellular Matrix).

בונוס תרפואטיקה הדגימה, כי הפיגומים שבשימושה מאפשרים גידול תאים מזנכימליים בצפיפות דומה לצפיפות הפיזיולוגית בגוף האדם, ומקלים על קיום יחסי גומלין בין התאים השונים ברקמת העצם. במהלך המחקר שערכו, הדגימו מדעני בונוס תרפואטיקה, כי כאשר גודלו תאים אלו על גבי פיגומים תלת ממדיים בביואקטורים, הם התפזרו באופן שווה ואחיד על גבי המבנה הרב שכבתי (תנאי הכרחי ליצירת עצם שלמה), והורבו לכמות מספקת עבור השתלה במערכות שונות.

תוצאות הגידול של התאים המזנכימליים השונים על גבי הפיגומים התלת מימדיים בביואקטור, הדגימו כי תוך 2-3 שבועות, ניתן לקבל במערכות גידול אלו רקמות המכילות כמויות גדולות של תאים מזנכימליים, המספיקות לבניית שתל חי של עצם אנושית התואם את חסר העצם הקיים אצל המטופל.

באיור שלהלן מוצגים השלבים השונים ביישום תהליך השתלת שתל עצם אנושי חי הניתן להזרקה, BonoFill. השלב הראשוני ליישום BonoFill, הוא הליך דגימת רקמת שומן קטנה או שאיבת שומן. בשלב הבא, התאים הדרושים לגידול העצם החיה מבודדים מדגימת רקמת השומן של המטופל. לאחר בידוד, תאים אלו נזרעים על חלקיקי פיגום מינרליים דמויי עצם, בביוריאקטור, בתנאים מבוקרים. בסיום שלב התפתחותם, נאספים חלקיקי זרעי התאים למוצר מוצק למחצה, מוכן להזרקה לתוך החסר בעצם.



14.1.3. <u>ניסוי קליני להשלמת חסר עצם בלסת עליונה ותחתונה</u>

החברה השלימה בהצלחה ניסוי קליני פאזה II שנערך בישראל, לבחינת הבטיחות והיעילות של BonoFill לטיפול בחוסרי עצם בעצמות הלסת העליונה והתחתונה, תוך התמקדות בהרמת סינוסים ומילוי חללים בעצמות הלסת. הניסוי כלל מטופלים הסובלים מנפח או איכות עצם ירודים ,אשר לא היו כשירים לביצוע שתלים דנטליים ללא הליך השתלת עצם.

מטרות היעילות העיקריות בניסוי כללו השגת עצם לסת טבעית ומלאה עד לגובה כולל של לפחות 8 מ״מ - הגובה המינימלי הנדרש לצורך התקנת שתלים דנטליים, תוך שישה חודשים ממועד ההשתלה, כפי שנבחן באמצעות הדמיות רדיולוגיות. בנוסף, בטיחות המוצר נבחנה במסגרת הניסוי, תוך הערכת תופעות לוואי אפשריות הקשורות למוצר או לטיפול.

הניסוי הראשוני שלב I/II כלל 10 השתלות. לאחר השלמת שלב I, החל שלב II בשנת 2018, והושלם בהצלחה בשנת 2024. בסך הכל, בוצעו 30 השתלות במהלך שני השלבים, כאשר כל משתתף נבדק במשך שישה חודשים לאחר ההשתלה לבחינת בטיחות ויעילות הטיפול.

בתום תקופת מעקב בת שישה חודשים, לאחר שלושים ההשתלות של BonoFill להשלמת חסר עצם בעצמות הלסת העליונה או התחתונה, עלו הממצאים הבאים:

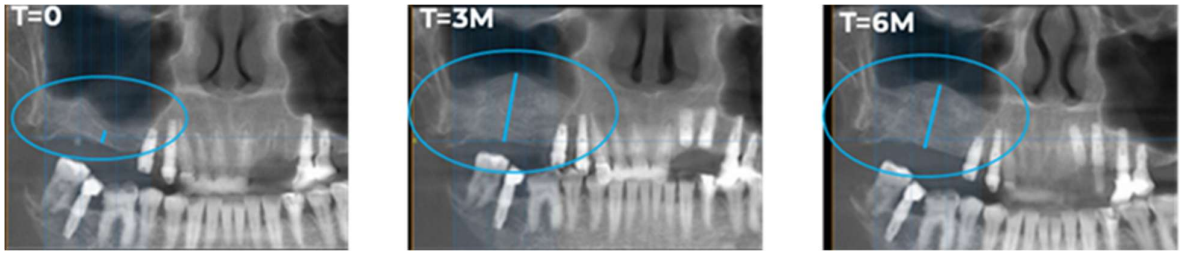
(א) הצלחה מלאה בשיקום העצם הושגה ב-90% מתוך 30 ההשתלות. בנוסף, BonoFill הציג פרופיל בטיחות מושלם, ללא דיווחים על תופעות לוואי חמורות.

(ב) שלושה חודשים לאחר ההשתלה, הושג ריפוי מלא ומהיר ב-87% מההשתלות, כולל התחדשות עצם לגובה המרבי. נתון זה משקף צמיחה בגובה של פי שלושה בממוצע מגובה העצם לפני ההשתלה ($p<0.0001$). לעומת זאת, בטיפול הסטנדרטי כיום נדרשת תקופת ריפוי ארוכה פי שניים עד שלושה להשגת צמיחה דומה. קיצור משמעותי זה בתקופת ההחלמה מאפשר למטופלים לחזור לשגרת חיים תקינה בפרק זמן קצר יחסית, ובכלל זה, מתן אפשרות לשיקום דנטלי מלא, לרבות כושר אכילה תקין.

(ג) תוצאות הניסוי הדגימו כי הצלחת הטיפול אינה תלויה במאפייני המטופל, כגון גיל, מין, משקל או מצב העצם לפני ההשתלה. נתון זה מדגיש את יעילות הטיפול ב-BonoFill ואת הפוטנציאל ליישומו בקרב מגוון רחב של מטופלים.

על פי מיטב היכרותנו את הספרות המקצועית[60] [61], תוצאות אלו מדגימות הצלחה ראשונה מעולם בניסוי קליני מתקדם בחסות התעשייה, לטיפול בחוסרי עצם בעצמות הלסת באמצעות רקמת עצם אנושית מהונדסת.

תמונות רנטגן הבאות מציגות צילומים של אחד ממשתתפי הניסוי. הגדלת עצם ניכרת הודגמה לאחר שלושה חודשים (T=3M, גובה עצם כולל 14.8 מ״מ) ושישה חודשים (T=6M, גובה עצם כולל 15.8 מ״מ) לאחר השתלת BonoFill ביחס לגובה העצם ההתחלתי שעמד על 6.6 מ״מ לפני הטיפול (T= 0).



בהמשך להשלמת הניסוי הקליני פאזה II בהצלחה לטיפול בחוסרי עצם בעצמות הפנים, לצד התוצאות המעודדות, החברה מתכננת להתחיל ניסוי קליני פאזה III לאותה ההתוויה בשנת 2026. בהתאם לתוצאות הניסוי, החברה צפויה להשתמש בנתונים שייאספו בניסוי שלב III לצורך הגשת בקשה לאישור שיווק רגולטורי (Marketing Approval) בארה״ב עד שנת 2028.

14.1.4. <u>ניסוי קליני לטיפול אורתופדי, להשלמת חסר קריטי נרחב בעצמות הגפיים</u>

מדי שנה, מיליוני חולים ברחבי העולם סובלים ממומים גדולים בעצמות או משברים שאינם מצליחים להתאחות. מצבים אלה, קשורים בדרך כלל לתחלואה משמעותית ולעלויות טיפול גבוהות[62]. שברים בעצמות הגפיים, כוללים בדרך כלל שברים בעצמות ארוכות, כמו עצם הירך, עצם הזרוע, הרדיוס, השוקה והאולנה. מצבים רבים עלולים להוביל לחסרי עצם גדולים, לרבות טראומה, כריתת גידולים ועיוותים התפתחותיים. לעתים קרובות, מצבים אלה מובילים לחסרי עצם קריטיים (CSBDs) מכדי שניתן יהיה לגשר עליהם באמצעות ריפוי עצם טבעי[63]. גם ללא אובדן עצם מסיבי, שברים לא יציבים, אספקת דם לקויה או זיהום עלולים גם הם לפגוע באיחוי. היעדר איחוי עשוי להתרחש כאשר חסר חומר פיגום הדרוש לעצם לצמוח או כאשר יכולת הרקמה לגרום להיווצרות עצם מוגבלת עקב טראומה או מחלה.

באוגוסט 2017, החלההחברה בניסוי קליני להשלמת חסר קריטי נרחב בעצם מעצמות הגפיים - יד או רגל, באמצעות שתל חי של עצם אנושית, מתוצרת החברה (להלן - ״הניסוי הקליני להשלמת חסר עצם אורתופדי״). הניסוי הקליני להשלמת חסר עצם אורתופדי, מתבצע בישראל ומוגדר כניסוי שלב II, בו היעדים הקליניים הינם בחינת בטיחות ויעילות השימוש בדור השני של BonoFill, לשם שיקום והבראת עצם גפה - יד או רגל, בדרך של השלמת החסר בעצם.

הניסוי הקליני להשלמת חסר עצם אורתופדי, מתבצע בשתי התוויות: (1) חסר עצם קריטי נרחב בעצם גפה ארוכה, שכשל להתאחות, בין במקרה של כישלון באיחוי עצם הגפה באמצעות כושר השיקום העצמי של הגוף ללא התערבות טיפולית, ובין במקרה של כישלון באיחוי למרות ניסיון לשקם את עצם הגפה באמצעות הליך טיפולי אורתופדי; וכן (2) שבר מרוסק חוץ-מפרקי בעצם גפה ארוכה.

הניסוי הקליני להשלמת חסר עצם אורתופדי, מתוכנן לכלול עד 40 משתתפים, גברים ונשים, בגילאי 80-18, ונערך במספר מרכזים: מרכז רפואי העמק בעפולה, הקריה הרפואית רמב״ם, המרכז הרפואי כרמל בחיפה, מרכז רפואי הלל יפה בחדרה, מרכז רפואי מאיר בכפר סבא, וכן המרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי אשקלון. הצטרפות בית החולים ברזילי לניסוי קליני זה בדצמבר 2023, משלים

---

[60] Federica Re et al., "Bone Regeneration Using Mesenchymal Stromal Cells and Biocompatible Scaffolds: A Concise Review of the Current Clinical Trials," *Gels* 9, no. 5 (2023), https://www.mdpi.com/2310-2861/9/5/389.
[61] Venkata Suresh Venkataiah et al., "Clinical Applications of Cell-Scaffold Constructs for Bone Regeneration Therapy," *Cells* 10, no. 10 (2021), https://www.mdpi.com/2073-4409/10/10/2687.
[62] https://doi.org/10.1016/j.injury.2021.01.016
[63] Dimitriou et al., R., Jones, E., McGonagle, D., & Giannoudis, P. V. (2011). Bone regeneration: current concepts and future directions. BMC medicine, 9(1), 66.

את פריסתו מעפולה ועד אשקלון, על מנת להנגיש טיפול מציל גפיים באמצעות BonoFill למטופלים רבים ככל האפשר, ובכללם, חיילים ואזרחים תושבי הדרום אשר נפגעו באירועי ה-7 באוקטובר ולאחריהם. לפרטים נוספים ר' דיווח מיידי מיום 6 בדצמבר, 2023, (אסמכתא 2023-01-110986).

עד כה, גויסו וטופלו למעלה ממחצית המטופלים שמתוכננים לקבל טיפול במסגרת הניסוי. החברה מצפה להשלים את גיוס המטופלים במחקר זה בשנת 2026 והשלמת תקופת המעקב בשנת 2027. מדדי היעילות העיקריים במחקר זה כוללים איחוי של העצם, כפי שנמדד רדיוגרפית על ידי גישור עצם, והערכה קלינית של יכולת נשיאת משקל של הגפה המטופלת. מדדי הבטיחות כוללים היעדר צמיחת עצם עקב הטיפול מחוץ לאזור ההשתלה, היעדר צמיחת עצם מוגזמת או חריגות אחרות באזור הניתוח, והיעדר חריגות בבדיקות דם.

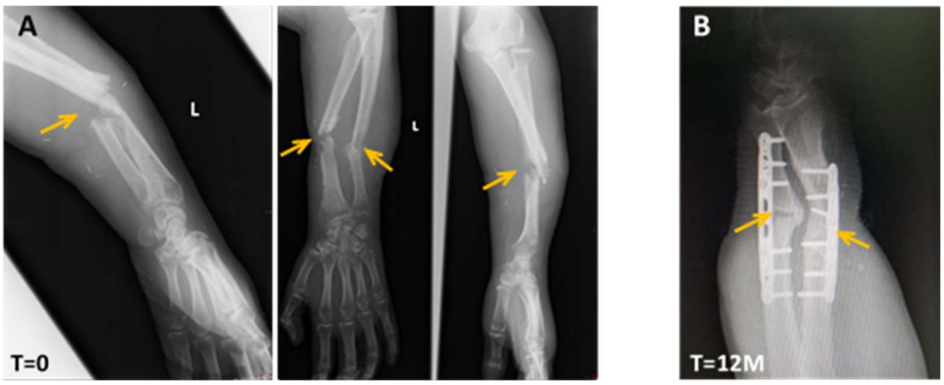
הישגים פורצי דרך בניסוי הקליני להשלמת חסר עצם אורתופדי באמצעות BonoFill :

בשלב הראשון של הניסוי הקליני להשלמת חסר עצם אורתופדי, נבחנה בטיחות השימוש בדור השני של BonoFill בשלושה משתתפים, המתאימים להתוויה הראשונה - חסר עצם קריטי נרחב בעצם גפה ארוכה, שכשל להתאחות,. תוצאות הניסוי מצביעות על הישגים חסרי תקדים, כאשר לראשונה בעולם, הושג ריפוי של אמת היד בשני מטופלים ושוק הרגל במטופל נוסף, בתוך חודשיים בלבד ממועד ההשתלה.

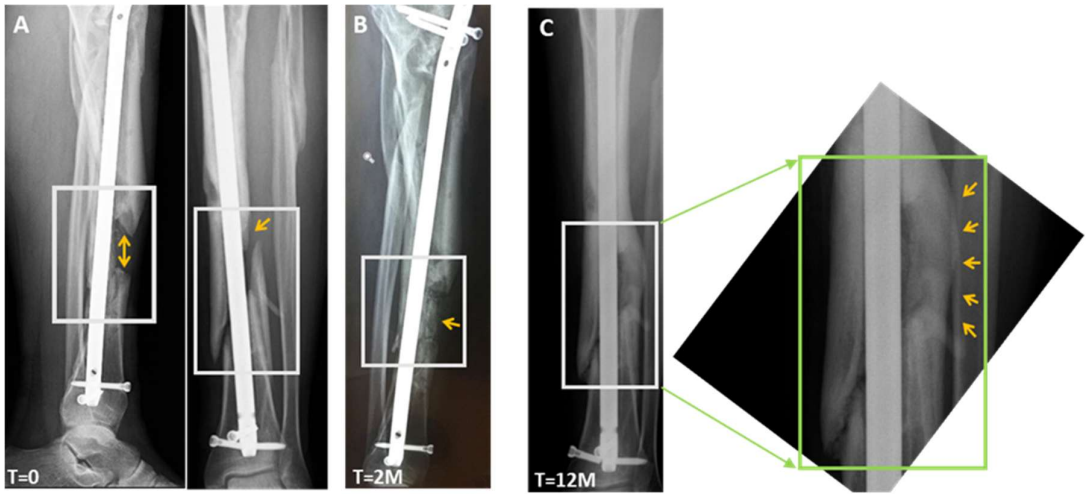
בנוסף, בסיום שנת המעקב הנדרשת במסגרת הניסוי הקליני, הושגה לראשונה בעולם הצלחה בתיקון עיוות חמור של הברך מסוג ברך קלובה (Valgus Knee or Knock Knee) באמצעות BonoFill. לפרטים נוספים, ראו דיווח מיידי מיום 7 בדצמבר 2022 (אסמכתא: 2022-01-148102).

כמו כן, הניסוי כלל מטופלים שסבלו במשך שנים מחוסר תפקוד במפרקים, מכאבים עזים, מצליעה ומעיוותים בקרסול, ואשר טופלו ללא הצלחה באמצעים המקובלים. במסגרת הניסוי, בוצע איחוי מפרקים בקרסול ובכף הרגל באמצעות BonoFill, והודגמה הצלחה המתבטאת במפרקים יציבים ללא תזוזה. הטיפול איפשר למטופלים ללכת בנעליים רגילות, ללא צורך בתמיכה וללא כאבים. לפרטים נוספים ר' דיווח מיידי מיום 27 באוגוסט, 2023 (אסמכתא: 2023-01-098490).

התמונות הבאות, מציגות תמונות רנטגן של מטופל שהשתתף בניסוי הקליני האורתופדי עם שבר מורכב בשתי עצמות אמת היד; הרדיוס והאולנה. ב-[A] תמונות רנטגן שצולמו לפני הטיפול (T=0) מציגות שברים שלא התאחו באורך של 3 ס"מ ברדיוס ו-2 ס"מ באולנה, ומיקום לקוי של שורש כף היד. בנוסף, החולה סבל מכאבים מתמידים ללא יכולת נשיאת משקל בזרועו הפגועה ולא יכול היה לבצע פעולות יומיומיות. ב-[B] תמונות רנטגן שצולמו 12 חודשים (T=12M) לאחר הטיפול ב- BonoFill מראות גישור מוחלט של פערי העצמות ואיחוי הן של האולנה והן של הרדיוס. בנוסף, המטופל חזר לתפקוד רגיל ולא דיווח על כאבים.



התמונות הבאות, מציגות צילומי רנטגן של מטופל אחר שהשתתף במחקר הקליני האורתופדי, שסבל מחסר עצם קריטי בגודל של 5 ס"מ בשוק השמאלי ואי יכולת נשיאת משקל. המטופל התלונן על כאב קבוע והיה זקוק לסיוע של קביים כדי ללכת. מצבו היה קשה, ואף נבחנה קטיעה של הגפה. עם זאת, זמן קצר לאחר השתלת BonoFill, החולה יכול היה לעמוד על רגלו הפגועה, ללכת ללא עזרה, ואף לקפוץ, תוך כדי ירידה ניכרת בתחושת הכאב. צילומי רנטגן שצולמו לפני הטיפול (T=0 ,[A]) וחודשיים (T=2M ,[B]), ו-12 חודשים לאחר הטיפול (T=12M ,[C]) מראים ריפוי מהיר ואיחוי של חסר העצם. אזור החסר מודגש בירוק.



אנו מצפים כי גיוס המטופלים לניסוי הקליני האורתופדי שלב II של BonoFill יושלם עד סוף 2026, וכי מעקב המטופלים יסתיים במהלך 2027. בהתאם ללוחות זמנים אלו, החברה מתכננת לפרסם תוצאות ביניים ב-2026, ואת התוצאות הסופיות ב-2027.

במידה והניסוי יוכתר בהצלחה, החברה מעריכה כי תוצאותיו עשויות להוות בסיס להגשת בקשת IND (Investigational New Drug) ל- FDA עבור אותה התוויה, במטרה להתחיל ניסוי קליני בשנת 2028.

היתרונות הפוטנציאליים של BonoFill, אם יאושר למכירה מסחרית, בהשוואה לסטנדרט הטיפול הקיים היום הינם [64] [65] [66] [67]:

א. **טיפול מותאם אישית** - מאחר ש-BonoFill מיוצר מתאי המטופל, תוכנן להיות זהה ביולוגית לעצם הטבעית. עובדה זו מאפשרת לשתל להתקבל על ידי מערכת החיסון של המטופל, ומפחיתה את הסיכון לדחיית רקמות, כישלון ניתוח וסיבוכים לאחר ניתוח. יתרה מכך, תאי השתל יכולים לתמוך בייצור עצם ואולי גם בתהליכים אחרים הנדרשים להתחדשות ואינטגרציה של העצם, כדוגמת מניעת דלקת ועידוד צמיחת כלי דם. בנוסף, המרקם המוצק למחצה של שתל העצם BonoFill מאפשר מילוי מדויק של החסר הספציפי בעצם אצל כל מטופל, ובכך להתאים אישית את הטיפול ולהגדיל את סיכוי הצלחתו.

ב. **ישום קל של התהליך** - איסוף הדגימה של תאי המטופל, כמו גם תהליך השתלת BonoFill יכולים להתבצע תחת הרדמה מקומית. הליכים זעיר פולשניים שכאלה, הופכים את הטיפול כולו לקל יחסית, ומבטלים את הצורך בפעולות מסובכות או מומחיות מיוחדת, תוך הפחתת הסיכון, העלות והעומס על המטופלים ועל מערכת הבריאות.

ג. **שיקום מהיר** - תהליך הייצור של BonoFill נמשך כשבועיים מרגע קבלת דגימת תאי המטופל ועד ליצירת שתל עצם חי מותאם אישית ומוכן להשתלה. בהתאם ליישום הקליני, החולים עשויים להשתחרר מבית החולים לאחר מספר שעות או ימים לאחר ההשתלה. בנוסף, BonoFill מותאם אישית למטופל, בעל יכולת התחדשות אופטימלית, ויכולת להתחיל ליצור עצם כבר שלושה שבועות לאחר ההשתלה, ולמלא את הפער עם עצם חזקה בעלת צפיפות גבוהה תוך כשלושה חודשים.

ד. **מערכת הגידול** - מערכת הביוריאקטור, המשמשת לגידול של תרביות העצם, הינה חד פעמית, ומאפשרת ייצור מבוקר, כמעט ללא מגע אדם, ובכך למזער מניפולציות ידניות וסיכונים לאיכות ובטיחות המוצר הקשורים בכך.

ה. **גימלון התאמה לרמות משתנות של ייצור ויישום** - רקמת שומן, חומר המקור לתאי BonoFill, מצויה בשפע וניתן לדגום אותה מהמטופלים בהליך שאיבת שומן זעיר פולשני. לאחר חילוצם מרקמת השומן, נזרעים התאים המיועדים לבניית העצם החדשה על גבי חלקיקים מינרליים התומכים בצמיחת עצם וצמיחה מחוץ לגוף. עד ההשתלה, חלקיקי העצם הזרועים נזרעים בתאים מעובדים במערכת ביוריאקטור חד-פעמית המיועדת לחקות את המיקרו-סביבה הטבעית של העצם החיה. החברה סבורה כי אם

---

[64] Wang, W., & Yeung, K. W. (2017). Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. Bioactive materials, 2(4), 224-247. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452199X17300464

[65] http://spine.imedpub.com/spinal-fusion-with-mesenchymal-stem-cell-bone-matrices-a-review-on-product-comparison.pdf

[66] Škovrlj, B., Guzman, J. Z., Al Maaieh, M., Cho, S. K., Iatridis, J. C., & Qureshi, S. A. (2014). Cellular bone matrices: viable stem cell-containing bone graft substitutes. The Spine Journal, 14(11), 2763-2772. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4402977/

[67] Fernandez de Grado, G., Keller, L., Idoux-Gillet, Y., Wagner, Q., Musset, A. M., Benkirane-Jessel, N., ... & Offner, D. (2018). Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. Journal of tissue engineering, 9, 2041731418776819. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5990883/

יאושר המוצר לשימוש מסחרי, מערכת זו יכולה להציע שתל עצם חי, בצפיפות גבוהה, וכך לחסוך בעלויות ובזמן ייצור, ביחס להליכים ומערכות ייצור סטנדרטיים למוצרים מהונדסים ביולוגיים. הביוריאקטור של החברה תוכנן גם להתאים את ייצור BonoFill עבור כל מטופל כדי לענות על הדרישה המדויקת להשתלת עצם ספציפית לו, בכל נפח, תוך מזעור עלויות הייצור המשתנות, וגם מאפשר לענות על הצורך במנות רבות עבור מספר מטופלים.

14.1.5. <u>תחליפים למוצרי תחום הפעילות והשינויים החלים בהם</u>

כיום, השתלות אוטולוגיות, הן הטיפול המיטבי בתחום השתלות העצם. ההליך עצמו, כולל קצירת עצם אוטולוגית מהמטופל, בהליך כירורגי פולשני, התאמת הרקמה הנקצרת לצורת ולגודל החסר, וניתוח להשתלת הרקמה באזור החסר וקיבועה.

הפרוצדורה הנוכחית, סובלת מחסרונות רבים: בחלק ניכר מהמקרים זקוק המטופל לרקמת עצם בכמות שאיננה ניתנת להשגה מגופו או שאיכותה ירודה, עקב גיל ו/או מחלה; בתהליך קצירת העצם מהמטופל, לשם העברתה לאזור ההשתלה, נפגעים חוזק העצם ואיכותה באזור הקצירה; יתר על כן, תהליך קצירת העצם עלול לגרום לכאב כרוני, אי נוחות ובעיות ניידות, המגבילים את השימוש בפרוצדורה רפואית זו; התהליך המומלץ הנוכחי כולל ביצוע של שתי פרוצדורות כירורגיות: האחת, מתבצעת באזור הקצירה של העצם מגופו של המטופל, והאחרת, מתבצעת באזור ההשתלה של העצם בגופו של המטופל; זמן ההחלמה לאחר ביצוע שתי הפרוצדורות הכירורגיות הינו ארוך יחסית; תוצאות ההשתלה, בתהליך הנוכחי, תלויות במידה רבה במצב העצם באזור הקצירה ובמיומנות המנתח; בתהליך הנוכחי, גלומה סכנה לפגיעה עצבית ו/או לזיהום; עלות תהליך ההשתלה של עצם עצמית, המומלץ כיום, מושפעת מעלות הפרוצדורות הכירורגיות, מהאישפוז הממושך, מהטיפול לאחר האישפוז, ומעבר לכך, כרוך בה גם אובדן ימים רבים של עבודה או שגרה אחרת, למטופל ולנלווים אליו.

התחרות הצפויה ל-BonoFill, עשויה להיווצר משתלים המהווים פיגום לגידול תאים ורגנרציה של עצם, וכן מטכנולוגיות נוספות העוסקות גם הן בתרפיה תאית ובהנדסת רקמות. קליטה טובה ויעילה של שתלי עצם או תחליפיה, מותנית בהתאמתם לשלושת המאפיינים הבאים של רקמת עצם בריאה: (1) יכולת השתל לתמוך בהיצמדותם של תאים בוני עצם ושל תאי אב מהם מתפתחים אותם תאים בוני עצם וכן יכולתם של אותם תאים להיצמד לתחליף העצם ולבנות עליו ובתוכו רקמה חדשה; (2) יכולתו של השתל להוביל לייצור עצם; וכן, (3) יכולתו של השתל לעודד גידול וקליטה של עצם. בניגוד למוצרי בונוס אשר מציגים מאפיינים אלה בדיוק, טכנולוגיות ומוצרים מתחרים, להוציא שתלים אוטולוגים, מציגים מאפיין אחד או שניים לכל היותר ועל כן מוגבלים ביעילותם לאינדיקציות של חסרי עצם קטנים בלבד. יחד עם זאת, מהניסויים הקליניים של החברה עולה, כי אף באינדקציות אלה, בהן עשוייה לקום למוצרי החברה תחרות מצד תחליפי העצם המתוארים להלן, יכולים מוצרי בונוס לקצר משמעותית את משך ההחלמה ולשפר את איכות העצם המתקבלת.

להלן סקירה של סוגי המוצרים העשויים להוות תחרות ל-BonoFill בטיפול בחסרי עצם קטנים:

14.1.5.1. <u>שתלים מבוססי עצם</u>

שתלים אלוגניים או שתלים ממקור שאינו אנושי, מהווים תחליף עצם טבעי המופק מהחלק המינראלי של העצם. הם מיוצרים מרקמת עצם אנושית של נפטרים או מרקמת העצם של בעלי חיים על ידי מגוון רחב של יצרנים ברחבי העולם. לצורך מניעת דחיה חיסונית וזיהומים, מחייב השימוש בשתלים אלו את עיקורם, במהלכו מסולקים או מחוסלים התאים והחלבונים החשובים לתפקודו של שתל מסוג זה. מוצרים אלו כפופים לדרגת רגולציה נמוכה מזו של מוצרינו ונחשבים על כן לנעדרי וודאות גבוהה לגבי בטיחותם ויעילותם. זאת בשונה ממוצרינו לאור הסטנדרטים הרגולטוריים המחמירים אליהם הם כפופים.

14.1.5.2. <u>תחליפי עצם על בסיס חומרים קרמיים</u>

שתלים המבוססים על חומריים קרמיים, הם מוצרים בסיסיים וזולים יחסית, אך השימוש בהם תופס תאוצה בשנים האחרונות. שתלים אלו מורכבים מחומר שאינו אורגני הכולל לרוב תרכובות של סידן וזרחן וחומרים נוספים המתאפיינים בחוזק רב אך בחוסר אלסטיות. קיימים בשוק מוצרים רבים המבוססים על מגוון של חומרים קרמיים, המיוצרים על ידי חברות מובילות. בין החומרים הללו ניתן למנות את Calcibon ו-BSM, המיוצרים ע"י חברת Zimmer-Biomet (www.zimmerbiomet.com), Osteogen, המיוצר ע"י חברת Impladent (www.impladentltd.com), ועוד.

14.1.5.3. <u>תחליפי עצם על בסיס פולימרים סינתטיים</u>

שתלים מבוססי פולימרים סינתטיים, מאופיינים בד"כ באלסטיות גבוהה יותר ובחוזק מכאני נמוך יותר בהשוואה לשתלים קראמיים. הם יכולים להתבסס על פולימרים מתכלים או כאלה שאינם מתכלים, והם משמשים כשלד תומך או כפיגום לשם גידול רקמת העצם. שתלי העצם העיקריים המבוססים על פולימרים סינטטיים הקיימים בשוק הינם, Healos, המיוצר ע"י חברת DePuy (www.depuyacromed.com), Cortoss, המיוצר ע"י חברת Stryker (www.stryker.com), PolyGraft, המיוצר ע"י חברת OsteoBiologic (www.obi.com), Novabone

Bioglass, המיוצר בידי חברת Novabone (www.novabone.com) ו-Biogran, המיוצר ע"י חברת 3i Implant (www.3implant.com).

14.1.5.4. <u>שתלים המכילים חומר המעודד גידול רקמת עצם (Osteoinductive)</u>

שילוב חלבונים וגורמי גידול פעילים בשתל, מעודד גידול של רקמת עצם. גורמי הגידול הפעילים, מעודדים את חלוקתם והתמיינותם של תאי עצם ותאים אחרים החיוניים לחידוש רקמת העצם, דוגמת fibroblast, TGF-B growth factors (FGFs), insulin-like growth factors (IGFs), platelet-derived growth factors (PDGFs), Platelet rich plasma (PRP), Platelet Concentrates (BMPs) bone morphogenetic proteins.

למרות שלחומרים אלו יש חשיבות רבה בבניית רקמת עצם, הרי שאף אחד מהם, בפני עצמו, אינו יכול לגרום לגידולה של רקמת עצם חדשה, ועל כן יש צורך בשילוב של מרכיבים שונים בכדי לעודד גידול עצם. בנוסף נודעו לחומרים אלו, ובפרט ל BMP-2, שהוא היחידי המאושר לשימוש קליני, תופעות לוואי קשות,[68] אשר מגבילות את השימוש בהם לאינדקציות של איחוי עמוד שדרה בעיקר.

14.1.5.5. <u>Dematerialized Bone Matrix (DBM)</u>

DBM מיוצר בדרך של פירוק חלקי של רקמת עצם. בתהליך זה, מסולקים מרקמת העצם המינרלים הנותנים לה את חוזקה ונשארים בה המרכיבים החלבונים החיוניים לשם גידול התאים ברקמת העצם. ג'לים של DBM משמשים למגוון אפליקציות כירורגיות, אך בשל היעדר חוזק מכני, הם משמשים בעיקר להדבקה ופחות כשלד לבניית עצם. בין המוצרים המבוססים על DBM ניתן למנות את DynaGraft II, Connexus ו- Accell, המיוצרים ע"י חברת IsoTis (www.isotis.com), InterGro® AlloMatrix, המיוצר ע"י חברת Wright Medical Technologies (www.wmt.com), Lifenet (www.lifenet.org) ועוד.

14.1.6. <u>מוצרים של חברות אחרות בתחום העצם</u>

למיטב ידיעת החברה, במועד דוח זה, שלוש חברות מסחריות מפתחות מוצרי תרפיה תאית עבור יישומים בתחום העצם: חברת NAOVADIP Biosciences, S.A. (www.novadip.com)[69], חברת EPIBONE, Inc. (www.epibone.com)[70] וחברת Laboratorios Salvat, S.A.[71]. למיטב ידיעת החברה, אף לא אחד ממוצריהן של חברות אלו, כולל את השילוב הקריטי של מספר גבוה של תאים אוטולוגיים בעלי פוטנציאל לבניית עצם הגדלים על גבי פיגום מינרלי, אשר יחדיו, מעניקים למוצרי החברה את יכולתם הייחודית לעודד חידוש מהיר ויעיל של רקמת העצם, אף בחוסרי עצם נרחבים. מוצרי החברה, מיועדים לטפל גם בחוסרי עצם בגודל של למעלה מ-4 ס"מ, ואשר הדגימו יעילות קלינית אף בחוסרי עצם עצומים באורך של עד 8.5 ס"מ בעצמות ארוכות. בנוסף, אף אחד ממוצריהן של החברות המוזכרות לעיל אינו מיועד לטפל בשלל של אינדיקציות, בשונה ממוצר החברה, BonoFill, אשר נבחן לטיפול בחסרי עצם בעצמות הפנים וגם בעצמות הגפיים.

לסיכום, על מנת לאפשר קליטה טובה של שתלי עצם או תחליפי עצם, צריכים שתלים אלו לעמוד במספר פרמטרים ולהתאים לשלושת המאפיינים של רקמת עצם בריאה:

א. יכולת השתל לשמש כפיגום ולתמוך בהיצמדותם של תאי העצם והתאים יוצרי העצם.

ב. יכולתו של השתל לגרום לגידול עצם באתרים בהם לא קיימת או חסרה עצם.

ג. יכולת השתל להשתלב עם העצם הקיימת ולהמשיך ולתמוך בקליטת ובגידול העצם.

למועד דוח תקופתי זה, השתל הטוב ביותר והיחיד העונה על כל הפרמטרים והדרישות שצוינו לעיל, הינו השתל האוטולוגי, הנקצר בפרוצדורה כירורגית מגוף המושתל. שתל עצם זה, עומד בשלושת הפרמטרים הדרושים מרקמת עצם, וקליטתו היא המהירה ביותר. יחד עם זאת, כפי שכבר צוין, חסרונותיו רבים, וכיוון שכך נעשים ניסיונות רבים למצוא תחליפים לשתלים אלו.

כיום, למרבית תחליפי העצם הקיימים, אין יכולת לגרום באופן אקטיבי ליצירת עצם חדשה, אלא אך ורק לתפקד באופן פסיבי, כפיגום, עליו עשויה לגדול רקמת עצם טבעית. בהעדר שילוב של מרכיבים ואלמנטים תאיים חיים בתחליפי עצם או פיגומים אלו, הם לא יוכלו להיקלט בגוף ולתפקד כעצם טבעית.

---

[68] Wang 2017. Bioactive materials, 2(4), 224-247.

[69] https://novadip.com/nvd-003/; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05693558; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000299-13/BE/; https://novadip.com/press-releases/novadip-biosciences-sa-announces-positive-results-from-phase-1-2-clinical-trial-in-patients-with-severe-bone-non-union-of-the-lower-limb-following-trauma/

[70] https://www.epibone.com/technology/; https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03678467

[71] https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02483364; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000930-37/ES; https://svt.com/en/salvat-pioneers-advancement-in-the-treatment-of-non-consolidated-bone-fractures-bonecure-project/; https://svt.com/en/salvat-pioneer-in-using-cell-therapy-for-the-treatment-of-non-consolidated-bone-fractures-bonecure-project/

14.2. MesenCure

התרופה MesenCure היא מוצר בשלבי פיתוח קליני, המבוסס על תאים מזנכימליים המופקים מרקמת שומן של תורמים בריאים, ובשפעולם לשם העצמת יכולתם להפחית תהליכים דלקתיים, ובכלל זה, דלקות במערכת הנשימה. פיתוח התרופה MesenCure נשען על מינוף ושיפור של הפוטנציאל הטיפולי הטבעי של תאים מזנכימליים ("MSC"), שמקורם בשומן, אשר כוללות את היכולות הבאות:

א. היכולת של התאים לווסת תהליכים דלקתיים ולתמוך בהתחדשות רקמות[72].

ב. הבטיחות של התאים, בכללם תאים ממקור אלוגנאי, כלומר מתורם בריא, ומרקמת שומן[73].

ג. שכיחות התאים ברקמת השומן, המהווה יתרון תפעולי, והעוצמה הטיפולית הגבוהה שלהם[74].

MesenCure מיועדת לטיפול בדלקות ובנזק לרקמות. משכך, עשויה התרופה MesenCure לשמש לטיפול במצוקה נשימתית ובמגוון רחב של אינדיקציות נוספות, ובכלל זה, דלקות ריאות, אסטמה ומחלת ריאות חסימתית כרונית, אשר יחדיו, מייצגות שוק עולמי אשר עד שנת 2031, צפוי להגיע עד לכדי כ-69 מיליארד דולר בשנה (ראה סעיף 8.2).

14.2.1. פיתוח התרופה MesenCure

בפיתוח התרופה MesenCure, פועלת החברה בתחום הרפואה התאית (Cell Therapy). התרופה פותחה תחילה לטיפול בחולי קורונה, ויועדה לטיפול בתסמינים ריאתיים בחולים אלה, המובילים למצוקה נשימתית חריפה ומסכנת חיים. מבחינת ייעודה, דומה התרפיה התאית, לתרופות אנטי-דלקתיות. תאים מזנכימליים, מהם מורכבת התרופה MesenCure, הינם תאים בעלי פוטנציאל התמיינות לתאים בוני עצם, סחוס, שומן ועוד. ניתן להפיק תאים מזנכימליים, משומן ומרקמות אחרות, לרבות מח עצם, חבל טבור ורקמות נוספות, במבוגרים ובילודים, וכן להרבותם בתנאי מעבדה לכמות גדולה של תאים, תוך שמירת יכולתם לתמוך בריפוי ובהתחדשות של רקמות נוספות, ולווסת תהליכים דלקתיים ופעילות יתר של מערכת החיסון. בזכות יכולתם של התאים המזנכימליים לווסת פעילות יתר של מערכת החיסון, ובשל ביטוי נמוך של סמנים על פני שטח התאים המזנכימליים העשויים לעורר את תאי מערכת החיסון לפעול כנגדם, ניתן להשתיל את התרופה MesenCure המכילה תאים מזנכימליים מתורם זר (אלוגנאי), ללא צורך בהתאמת רקמות, וללא חשש מדחייתם המהירה של התאים המצויים בתרופה MesenCure על ידי מערכת החיסון של המטופל, בטרם תבוצע הפעילות הרפואית המצופה מהתרופה. תאים מזנכימליים ממקור אוטולוגי, כלומר שמקורם במטופל עצמו, נחקרים בעיקר עבור יישומים ברפואה רגנרטיבית לשם שיקום רקמות עצם וסחוס.

למיטב ידיעת החברה, עד כה, מוצר אחד המבוסס על תאים מזנכימליים מתורם זר (אלוגנאיים) והמשמש לטיפול בפצעים כרוניים, Aflofisel, אושר לשיווק באירופה.

בנוסף למחקרים בהם נעשה שימוש בתאים מזניכמליים או בתאי מערכת החיסון, נערכים מחקרים בהם משתמשים בתאים אחרים, ביניהם, תאים בוגרים, דוגמת תאי סחוס או תאי לב בוגרים, לטיפול בשיקום אותן רקמות, וכן בתאי גזע עובריים ובתאי גזע מושרים, לטיפול במגוון של אינדיקציות רפואיות.

התרפיה התאית לחולים במצוקה נשימתית, מיועדת בעיקר לוויסות דלקת הריאות ולעידוד שיקום רקמת הריאה. המאמצים הגלובליים למציאת תרפיה תאית למצוקה נשימתית חריפה התעצמו מאוד על רקע עליה חדה בשכיחות התסמונת בעקבות נגיף הקורונה. ברם ניסויים קליניים בחולי קורונה קשים וקריטיים וכן כאלה שנערכו עוד לפני פרוץ מגפת הקורונה, לבחינת טיפולים תאיים בחולים הסובלים מתסמיני דלקת ריאות וממצוקה נשימתית חריפה, לא הצליחו להשיג יעילות מספקת, למרות שבניסויים פרה-קליניים בבעלי חיים אשר הושרתה בהם מצוקה נשימתית חריפה, הודגמה יעילותם של טיפולים מבוססי תאים מזנכימליים. הבדל זה בין הדגמת יעילותם של תאים מזנכימליים בניסויים פרה-קליניים בבעלי חיים, לעומת העדר יעילותם בניסויים קליניים בבני אדם, עשוי לנבוע ממספר גורמים, להם נתנה החברה מענה במהלך פיתוח התרופה MesenCure.

אפשרויות הטיפול הנוכחיות עבור חולי במצוקה נשימתית כוללות תמיכה נשימתית, טיפולים תרופתיים לניהול הסימפטומים, וכן, לעיתים, תרופות מווסתות או מדכאות דלקת, דוגמת Actemra ו/או Olumiant, המספקות יתרונות שוליים בלבד לחולים קשים[75]. בניגוד למאפננים חיסוניים כימיים או מבוססי חלבון הפועלים על מטרות טיפוליות בודדות, MesenCure מורכבת מתאים חיים הידועים כבעלי יכולת להפריש תרכובות ביו-אקטיביות מרובות בתגובה לדלקת, ופועלים כנגד מטרות טיפוליות מרובות לאורך התהליך הדלקתי, ובכך מפחיתים את הדלקת.

---

[72] Rodriguez-Fuentes, D.E., et al., Mesenchymal Stem Cells Current Clinical Applications: A Systematic Review. Arch Med Res, 2021. 52(1): p. 93-101

[73] Thompson, M., et al., Cell therapy with intravascular administration of mesenchymal stromal cells continues to appear safe: An updated systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine, 2020. 19: p. 100249

[74] Zheng, G., et al., Human adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate obliterative bronchiolitis in a murine model via IDO. Respir Res, 2017. 18(1): p. 119.

[75] https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2781881; https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00331-3/fulltext

בתהליך ייצור MesenCure, מבודדים התאים המזנכימליים מרקמת השומן של תורמים בריאים. לאחר מכן, מרבים את התאים הללו בתנאים מבוקרים ומאחסנים אותם בבנקי תאים שמורים בהקפאה. כל בנק תאים, שמקורו מתורם בודד, יכול להספיק לטיפול בעשרות אלפי חולים. כדי להפוך את התאים למוצר תרופתי, הם מוצאים משימור בהקפאה ועוברים תהליך ייחודי בתרבית שפותח בחברה על מנת לשפר את התועלת הטיפולית שלהם. לאחר מכן, התאים נקצרים ומועברים למוצר תרופתי, שנועד להישאר יציב בקירור, ובכך לאפשר שמירה על עוצמתו מבלי להיזקק לתנאי אחסון מסובכים.

בחולים הסובלים ממצוקה נשימתית, התרופה MesenCure מוזרקת במתן ורידי, הכולל עד שלוש מנות, הניתנות בימים לסירוגין. לאחר העירוי שלהם, התאים מגיעים לריאות הפגועות, שם הם מפחיתים את התגובה הדלקתית על ידי ויסות החדירה והפעלה של תאי מערכת החיסון, באמצעות הפרשת גורמים מדכאי חיסון. בשל אותן השפעות מווסתות מערכת החיסון, תאים מזנכימליים, גם מתורמים זרים, לא צפויים לעורר תגובה חיסונית בגוף המטופל. בנוסף, על ידי ייצור גורמי גדילה שונים, תאים מזנכימליים עשויים גם לעודד את התחדשותם של תאי אפיתל ריאות, למנוע מוות של תאי אנדותל ולתרום לתיקון של רקמות נוספות שניזוקות במחלה. לפיכך, להערכת החברה, תאים מזנכימליים, בכלל, והתרופה MesenCure, בפרט, עשויים גם לקדם את הריפוי של רקמת הריאה הפגועה בחולים קשים ואחרים.

יעילות קלינית נמוכה של טיפולים תאיים מבוססי תאים מזנכימליים, בכלל, ויעילות קלינית נמוכה של טיפולים תאיים בדלקת ריאות, בפרט, עשויות לנבוע משני טעמים עיקריים: האחד, שונות בין אצוות תאים מתורמים שונים ובין אצוות מוצר שונות; והאחר, ירידה בעוצמה (פוטנטיות) של התאים, מרגע הוצאתם מגוף התורם, למשך כל תקופת גידולם ואחסונם, עד להשתלתם בגוף המטופל. השונות בין אצוות, עשויה לנבוע משונות טבעית, הקיימת במוצרים ביולוגיים, וכן משונות העשויה להתווסף לתאים בעקבות תהליכי גידול וייצורם. הפתרונות אשר יישמו במהלך הפיתוח של התרופה MesenCure, להבטחת יעילותה הקלינית של התרופה, כוללים:

א. בחירת רקמת השומן כמקור התאים המזנכימליים: רקמת השומן, עשירה במיוחד בתאים מזנכימליים בעלי פוטנציאל רפואי גבוה, ומאפשרת להפיק מכל ליטר אחד של רקמת שומן המתקבלת מתורם בריא בודד, כמות גדולה של תאים, העשויה להספיק לייצור של עשרות אלפי מנות של התרופה MesenCure, וכך נמנע הצורך בגידול יתר של התאים מחוץ לגוף. הכמות הגבוהה של התאים המופקים, מאפשרת לצמצם את משך הזמן הנדרש לגידולם ואת מספר השלבים הדרושים לשם כך, ובאופן זה, להפחית את אובדן היעילות של התאים ואת השונות העשויה להתווסף במהלך גידולם.

ב. יישומם של תהליכים סטנדרטיים להפקה וגידול התאים, אשר פותחו ושופרו בחברה במשך למעלה מעשור במסגרת פיתוח מוצרים אחרים של החברה, אשר מבטיחים כמות התחלתית גבוהה של תאים, גידול קצר, ככל הניתן, ושונות מינימלית במהלך גידולם.

ג. שפעול התאים המחזק את יכולתם של התאים לווסת דלקת, בהשוואה לתאים מזנכימליים שלא עברו שפעול, כפי שהודגם בניסויים שערכה החברה בבעלי חיים.

ד. אחסנת המוצר הסופי טרם הזרקתו בקירור ולא בהקפאה, תוך הימנעות מאובדן היעילות, הנגרמת כתוצאה מהקפאת התאים.

להערכת החברה, אישור התרופה MesenCure לשיווק, עשוי לאפשר טיפול בחולים קשים הסובלים ממצוקה נשימתית או תסמונת מצוקה נשימתית חריפה. יתרה מכך, התרופה תוכל להציע אפשרות טיפול לדלקות חריפות אחרות של דרכי הנשימה, כולל אסטמה, דלקת ריאות מכל סוג שהוא, כמו גם סערת ציטוקינים מסיבות שונות, כולל תסמונת שחרור ציטוקינים (CRS) וכן אף לטיפול בדלקות כרוניות.

בנוסף להקלה על דלקת ריאות, ועל דלקות חריפות אחרות, לדעת החברה, MesenCure עשוי לספק יתרונות נוספים. יתרונות אלה יכולים לכלול הפחתת הסיכון לנזק ארוך טווח לריאות ולרקמות נוספות ותמיכה בתיקון שלהן הנובעת מיכולתם של התאים מזנכימליים לתמוך בהתחדשות רקמות.

תפוקה גבוהה: בהתבסס על תפוקת הייצור והמינון הנוכחיים שלנו, להערכת החברה, בנק תאים אחד שמקורו מתורם MSC יחיד, עשוי להספיק לטיפול בעשרות אלפי חולים.

הדגמת הצלחת הטיפול בחולי קשים באמצעות התרופה MesenCure מעידה, כי הערך המוסף שלה איננו מתבטא רק ביעילותה בטיפול בחולים קשים המצויים בסכנת מוות, אלא גם בהקלת עומס עבודתם של בתי החולים, וכן בחיסכון כספי של המבטחים. הפחתת כמות ימי האשפוז של חולים קשים המטופלים בתרופה MesenCure, תפנה מיטות בבתי החולים, ובתוך כך, במחלקות טיפול נמרץ, תאפשר לצוות הרפואי להעניק תשומת לב וטיפול טובים יותר לחולים אחרים, וכן עשויה לסייע למערכות הבריאות בהתמודדותן עם עומס החולים הקשים. בנוסף, הפחתת כמות ימי האשפוז עשויה לחסוך כ-38%, בממוצע, מהעלות המיידית הכרוכה באשפוז ובטיפול בחולים קשים בבתי החולים הסבולים ממצוקה נשימתית. להערכת החברה, חיסכון מיידי זה, עשוי להסתכם בכ-41 אלף דולר לחולה (בארה"ב).

14.2.2. <u>שלבי ייצור התרופה MesenCure בטכנולוגיית החברה</u>

לצורך ייצור הדיר ומבוקר של מנות של התרופה MesenCure , ייצרה החברה בנק תאים שהוקפא בחנקן נוזלי. התהליך החל בנטילת רקמת שומן מתורם או תורמת בריאים. טרם השימוש בשומן, עוברים התורמים בחינה, על מנת להבטיח את בריאותם ולצמצם את

הסיכון שבנטילת דוגמה העלולה להכיל פתוגנים שאינם רצויים ואשר עלולים לזהם את המוצר הסופי. דגימת השומן שניטלה מועברת למתקן הייצור, בו היא עוברת תהליך של פירוק חלקי, אשר במהלכו מופקים ממנה תאים מזנכימליים. תאים אלה נזרעים במערכות גידול המכילות מצע המתאים לגידולם ולשמירה על תכונותיהם. לאחר גידולם והרבייתם, נאספים התאים ממערכות הגידול ומוקפאים בבנק תאים. בשלב זה עוברים התאים מספר בדיקות על מנת להבטיח את ניקיונם ואיכותם. במהלך ייצור אצוות של המוצר, מופשרים מעת לעת התאים מתוך הבנק ומוחזרים למערכות גידול למשך מספר ימים. בזמן זה עוברים התאים תהליכים שמטרתם להעצים את כושרם התרפויטי. לאחר גידול נוסף והרבייה, נאספים התאים ממערכות הגידול ונארזים בתמיסה ששומרת על כושרם בקירור. לאחר מספר בדיקות נוספות שמטרתן להבטיח את איכות המוצר, משוחרר המוצר ומובל בקירור למרכזים הרפואיים, בהם הוא נשמר בקירור עד לשימוש.

החברה השלימה בהצלחה פיתוח של שיטה ייחודית לבקרת האיכות של התרופה מזנקיור. שיטה זו מבוססת על בדיקת עוצמת הפעילות (Potency Test), המאפשרת למדוד את מנגנון הפעולה הביולוגי של התרופה על תאי מערכת החיסון. באמצעות שיטה זו ניתן לחזות את ההשפעות הטיפוליות של התרופה על חולים ובכך להבטיח את יעילותה ופעילותה הקלינית. השלמת פיתוח השיטה מסמלת אבן דרך משמעותית עבור החברה במעבר מניסוי קליני פאזה II לעבר ניסוי קליני פאזה III בארה"ב, לטיפול במצוקה נשימתית בחולים קשים באמצעות מזנקיור. ביום 18 ביוני, 2024, החברה בישרה על השלמת פיתוח השיטה הייחודית, בכינוס השנתי של האגודה הבינלאומית למדע יישומי במדעי החיים (ISABS)[76]. לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 18 ביוני, 2024 (אסמכתא: 2024-01-061501).

14.2.3. <u>ניסוי קליני MesenCure</u>

מניתוח התוצאות המבוקרות של הפאזה ה-II של הניסוי הקליני הרב-מרכזי לטיפול במצוקה נשימתית ב-50 חולים קשים עם מצוקה נשימתית על רקע מחלת קורונה (להלן - "קבוצת הניסוי") שטופלו בתרופה MesenCure, בהשוואה לקבוצה של 150 חולים קשים בעלי מאפיינים זהים של גיל, מגדר וגורמי סיכון קודמים (להלן - "קבוצת הביקורת"), אשר לא טופלו בתרופה MesenCure, עולים הממצאים העיקריים הבאים:

א. הודגמה יעילות ובטיחות הטיפול באמצעות התרופה MesenCure.

ב. הודגמה יעילות מובהקת של הטיפול בתרופה MesenCure בהפחתת כ-68% מהתמותה של החולים בקבוצת הניסוי, בהשוואה לתמותה בקבוצת הביקורת.

ג. שיעור השרידות של החולים בקבוצת הניסוי, בתקופת מעקב של שלושים יום מתחילת הטיפול באמצעות MesenCure, בכל אחד מהם, בבתי החולים, עמד על 94%.

ד. הודגמה יעילות מובהקת של MesenCure בהפחתה של כ-57% מכמות החולים הקשים אשר נזקקו להנשמה פולשנית (12.5%), בהשוואה לקבוצת הביקורת (29.3%).

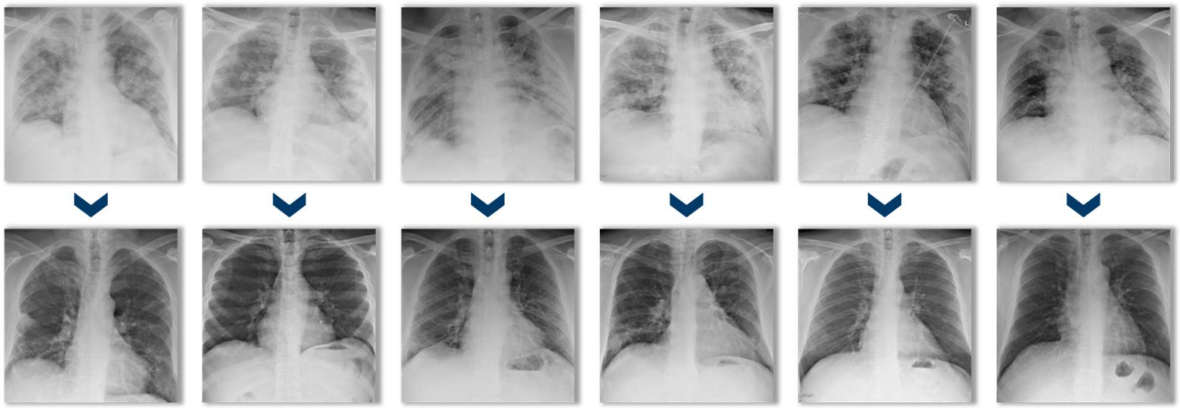
ה. השימוש בתרופה MesenCure הפחית את כמות ימי האשפוז של חולים קשים בקבוצת הניסוי, בהשוואה לקבוצת הביקורת, בהתאמה למידת החומרה של מחלתם, עד לכדי הפחתה ממוצעת של כ-9.4 ימי אשפוז של החולים הקשים והמורכבים ביותר.

ו. למעלה ממחצית החולים הקשים שטופלו בתרופה MesenCure, שוחררו מאשפוז בבית החולים עד יומיים מתום הטיפול בהם.

ז. הושג שיפור מהיר ומובהק בהפחתת חומרת דלקת הריאות של חולים קשים שטופלו בתרופה MesenCure.

התמונות הבאות, מציגות צילומי חזה של שישה מטופלים לפני טיפול בתרופה MesenCure (שורה עליונה) וכ-30 יום לאחר מכן (שורה תחתונה). לפני הטיפול, ריאותיהם של חולי קורונה קשים עמוסות בתסנינים דלקתיים (עודף נוזלים, תאי חיסון וחלבונים) החוסמים נשימה תקינה. לאחר הטיפול, הדלקת מתנקה.

[76] https://isabs.hr/



בפברואר 2025 אישר[77] מנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) כי החברה רשאית להתקדם לניסוי קליני פאזה III בארה"ב, לבחינת יעילות ובטיחות הטיפול באמצעות התרופה MesenCure. האישור ניתן לבקשת IND[78] שהגישה החברה ל FDA עבור המוצר MesenCure, לטיפול בתסמינים נשימתיים בחולים קשים ("מצוקה נשימתית"), שמקורם בדלקת ריאות חריפה על רקע מחלת הקורונה[79].

החברה פועלת להרחבת ההתוויה של ניסוי פאזה III ב- MesenCure כך שיכלול טיפול במצוקה נשימתית מכל גורם, לרבות תסמונת מצוקה נשימתית חריפה (ARDS)[80], ומתכננת לערוך בארה"ב ניסוי קליני פאזה III באינדיקציה המורחבת. הרחבה זו נשענת על ממצאים מניסויים קליניים ופרה-קליניים, אשר הדגימו את יכולתה של MesenCure לטפל במגוון מחלות נשימתיות ואחרות[81], ללא תלות בגורם המחלה, ובכך מצביעים על הפוטנציאל של MesenCure לטיפול ב ARDS. התחלת הניסוי מתוכננת בשנת 2026 ומותנית, בין היתר, בקבלת אישור ה-FDA להרחבת ההתוויה כאמור לעיל.

14.2.4. <u>תחליפים למוצר MesenCure</u>

בהיעדר טיפולים מאושרים, בארה"ב או באירופה, עבור תסמונת מצוקה נשימתית חריפה, סביר להניח שתחרות ישירה ל-MesenCure עשויה להתעורר מטיפולים מתקדמים, בייחוד טיפולים מבוססי תאים חיים, בדומה ל-MesenCure, או תוצרי תאים. מתחרים פוטנציאליים בקטגוריית התרפיה התאית עשויים היו לכלול את Pluri Inc., Sorrento Therapeutics Inc., Mesoblast Ltd ו-Hope Biosciences חברות אלה, שפעלו בעבר בתחום הטיפול במצוקה נשימתית כתוצאה מקורונה, הפסיקו את המחקרים שלהן, בעיקר בשל אי עמידה ביעדים הקליניים [82] [83] [84] [85]. הניסויים הקליניים בפאזה II של Stemedica Cell Technologies Inc., מתחרה פוטנציאלית נוספת, מושהים מאז 2021[86], מה שמעלה חשש אפשרי להפסקתם. חברת Athersys Inc., גם כן גנזה את המחקר שלה לטיפול במצוקה נשימתית חריפה מכל סיבה[87]. חברת Direct Biologics LLC, שמפתחת חלקיקים חוץ-תאיים, אקסוזומים, לטיפול במצוקה נשימתית חריפה הציגה השפעה מוגבלת בניסוי פאזה II, אך התקדמה לניסוי קליני בפאזה III עבור מטופלים צעירים יותר[88].

---

[77] לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 18 בפברואר, 2025 (אסמכתא: 2025-01-011266), הנכלל בדוח זה בדרך של הפניה.
[78] IND – Investigational New Drug
[79] Pulmonary manifestations in severe Covid-19 patients
[80] ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome
[81] לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 22 ביולי, 2020 (אסמכתא: 2020-01-071137), דיווח מיידי מיום 27 באפריל, 2022 (אסמכתא: 2022-01-042405), דיווח מיידי מיום 22 במאי, 2023 (אסמכתא: 2023-01-054261), דיווח מיידי מיום 18 ביוני, 2023 (אסמכתא: 2023-01-066588), ודיווח מיידי מיום 10 בספטמבר, 2023 (אסמכתא: 2023-01-104697) הנכללים בדוח זה בדרך של הפניה.
[82] Pluristem's Phase II PLX-PAD cells studies in COVID-19 fail to meet primary endpoint (https://seekingalpha.com/news/3783377-pluristems-phase-ii-plx-pad-cells-studies-in-covid-19-fail-to-meet-primary-endpoint)
[83] https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04903327
[84] Clinical Trial NCT04371393 (https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04371393); Bowdish, M.E. et al. A Randomized Trial of Mesenchymal Stromal Cells for Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome from COVID-19. Am J Respir Crit Care Med 207, 261-270 (2023)
[85] Clinical Trial NCT04362189 (https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04362189)
[86] https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04780685
[87] Athersys Inc. Clinical Pipeline (https://www.athersys.com/multistem-therapy/clinical-pipeline/); Bellingan, G. et al. Safety and efficacy of multipotent adult progenitor cells in acute respiratory distress syndrome (MUST-ARDS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1/2 trial. Intensive Care Med 48, 36-44 (2022)
[88] **(i)** Direct Biologics (https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04493242); **(j)** Lightner, A.L. et al. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicle Infusion for the Treatment of Respiratory Failure From COVID-19: A Randomized, Placebo-Controlled Dosing Clinical Trial. CHEST.

תרופות בפיתוח עבור תסמונת מצוקה נשימתית חריפה, מהוות תחרות עקיפה אפשרית ל-MesenCure. זאת לרבות תרכובות מוכרות בעלות שימושים אחרים, דוגמת ויטמין C, אשר נחקרות בשל התכונות האנטי-דלקתיות הכלליות שלהן[89]. תרכובות נספות במחקר ופיתוח לטיפול במצוקה נשימתית כוללות את הפפטיד האנטי-דלקתי BIO-11006 אשר הראה תוצאות חיוביות ראשוניות בניסוי קליני בפאזה II. עם זאת, לפי הבנת החברה, נראה כי פיתוחו נעצר[90]. נוגדנים מונוקלונליים דוגמת Tocilizumab (אקטמרה) ו-EB05 המיועדים להתערב במסלולים חיסוניים ספציפיים, נחקרים גם כן בהקשר זה. Tocilizumab, שאושר לטיפול בחולי קורונה קשים הוביל להפחתה שולית בלבד בתמותה[91] [92] ויעילותו של EB05, למרות תוצאות מבטיחות בניסוי קטן[93], עדיין לא ברורה. הספציפיות של נוגדנים מונוקלונליים אלה למסלולים חיסוניים מסוימים הופכת אותם לרגישים להבדלים בין חולים ובין שלבי וגורמי מחלה שונים. תרופות אחרות, כגון Solnatide, Citrulline, ACE2 ו-Lucinactant, נחקרות בזכות יכולתן האפשרית לטפל בנזק לרקמת הריאה, אך אינן מטפלות בדלקת[94] [95]. למרות שתרופות מעיין אלה עשוית להיות זולות ופשוטות יותר לפיתוח וייצור, הן אינן צפויות להשתוות לטיפולים תאיים בפוטנציאל הטיפולי הרב-ממדי שלהם.

14.3. <u>קלות תפעולית</u>

מוצרי החברה הנמצאים בשלב של ניסויים קליניים, BonoFill ו-MesenCure, יכולים להפוך לאפשרויות טיפול בנות קיימא בשל קלות הליכי היישום שלהם וגמישותם. BonoFill הוא מוצר אוטולוגי העשוי מתאי המטופל עצמו הגדלים במערכת תרבית סגורה ומבוקרת הדורשת מניפולציה ידנית מינימלית ונועד ליישום במתן יחיד. MesenCure, מיוצרת אף היא בתהליך מבוקר מאוד מתאים שאינם מעוררים תגובה חיסונית ודורש עד שלושה עירויים. לאור זאת, אם בסופו של דבר יאושרו למכירה מסחרית, לדעת החברה, BonoFill ו-MesenCure יהיו קלים יחסית ליישום במסגרות שונות, וידרשו ציוד ומומחיות סטנדרטיים בלבד. בנוסף, לדעת החברה, אין מגבלת זמן ספציפית למטופל במוצר BonoFill. באופן דומה, להערכת החברה, ל-MesenCure צריכה להיות השפעה, כל עוד קיים תהליך דלקתי פעיל.

14.4. <u>הטכנולוגיה של בונוס סלורה</u>

בונוס סלורה נוסדה במטרה לפתח טכנולוגיה המאפשרת לגדל רקמות לצרכים רפואיים. הטכנולוגיה שנרכשה מיועדת לאפשר שיקום ובנייה של רקמות רכות וקשות למגוון רב של אפליקציות רפואיות. חלק מהאפליקציות הרפואיות, במידה ותפותחנה, תפותחנה כמוצרי מדף, שאינם דורשים התאמה אישית לכל חולה בנפרד.

הטכנולוגיה של בונוס סלורה מתבססת על הנדסת רקמות במקרים בהם נגרם חסר ברקמה רכה או קשה, כתוצאה מטראומות, ניתוחים להסרת גידולים, מחלות ניווניות וחסרים קליניים המטופלים באמצעות הליכים כירורגיים.

הטכנולוגיה של בונוס סלורה עשויה לאפשר שיקום ובנייה של רקמות רכות וקשות, בתוך גוף המטופל, כתחליף ליישומים הנעשים מחוץ לגוף המטופל, במגוון של אפליקציות רפואיות, בהן אין הכרח לייצר רקמה ביולוגית במבנה בעל תצורה תלת ממדית מרחבית מוגדרת מראש. בשילוב טכנולוגיה זו, עשויה החברה לפתח יכולת לייצר גם מגוון של מוצרי מדף, שאינם דורשים התאמה אישית לחולה.

הטכנולוגיה של בונוס סלורה עשויה להיות מיושמת באמצעות: אפיון מוגדר מראש של תאי המטרה ברקמה הביולוגית בתוך גוף המטופל, בהתאם לסוג הטיפול הרפואי הנדרש למטופל (להלן - "תאי המטרה"), ניתוב והכוונה של תאי המטרה לאזור הפגוע, שינוי אופי פעולתם של תאי המטרה והתאמתם לביצוע הפעולה הרפואית הרצויה, אשר הוגדרה מראש, וכל זאת בתוך גופו של המטופל.

הטכנולוגיה של בונוס סלורה עשויה לאפשר שיקום ובנייה של רקמות רכות וקשות, בתוך גוף המטופל, כתחליף ליישומים הנעשים מחוץ לגוף המטופל, במגוון של אפליקציות רפואיות, בהן אין הכרח לייצר רקמה ביולוגית במבנה בעל תצורה תלת ממדית מרחבית מוגדרת מראש. בדרך זו, תאפשר הטכנולוגיה שנרכשה לפתח מגוון של מוצרי מדף, שאינם דורשים התאמה אישית לחולה.

בטכנולוגיה שפיתחה בונוס סלורה, נעשה שימוש בהידרוג'ל (להלן - "הג'ל"), ממקור טבעי או ממקור סינטטי, מתמצק בעיקר בתוך גוף המטופל. בנוסף, מכיל הג'ל תרופות וחומרים ביולוגיים אשר ישוחררו לרקמה. הג'ל מאפשר תנועת תאים מחוצה לו אל תוכו ומתוכו החוצה ממנו.

---

[89] Hess, A.L. et al. High-dose intravenous vitamin C decreases rates of mechanical ventilation and cardiac arrest in severe COVID-19. Internal and Emergency Medicine 17, 1759-1768 (2022).
[90] Leous, S. Biomarck Announces, Phase 2a Clinical Trial Results of BIO-11006 for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). www.businesswire.com (2020).
[91] Luo, L. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. J Infect 84, 418-467 (2022).
[92] Matthay, M.A. et al. IL-6 Receptor Antagonist Therapy for Patients Hospitalized for COVID-19: Who, When, and How? JAMA 326, 483-485 (2021).
[93] Koppenjan, G. Edesa Biotech Reports Statistically Significant Mortality Reductions in Phase 2 ARDS Drug Study. ACCESSWIRE News Room (2022).
[94] Joshi, S. Watch Out for Top Pipeline Therapies Making an Impact in ARDS Market. DelveInsight Business Research (2022).
[95] Horie, S. et al. Emerging pharmacological therapies for ARDS: COVID-19 and beyond. Intensive Care Medicine 46, 2265-2283 (2020).

מרכיב עיקרי נוסף בטכנולוגיה הינו ננו חלקיקים ליפוזומיים. חלקיקים אילו הינם כדוריות הבנויות מממברנות ליפידיות (שומניות) דו שכבתיות אשר בתוכן ניתן לכלוא חומרים שונים, כדוגמת תרופות וחלבונים. כמו כן, ניתן לשלב חומרים שונים בממברנה הליפידית, כך שיופיעו על פני הליפוזום או ישנו את תכונותיו.

לאחר הזרקתו, מתמצק הג'ל ומתחיל בפעולתו על ידי גיוס תאים מאזור הרקמה בו הוא מצוי ומזרם הדם. אוכלוסיית תאים מרכזית אליה מכוונת הטכנולוגיה, הינה תאים פאגוציטיים, שהינם תאים בעלי יכולת "בליעה" של גופים, כדוגמת ליפוזומים. תאים אלו כוללים תאים מונוציטים ואוכלוסיות שונות של תאים מוקדמים. לתאים מונוציטים, המצויים במספר גבוה בזרם הדם, תפקיד מרכזי בתהליכי שיקום של רקמות פגועות, בין היתר, על ידי בניית כלי דם. תאים מונוציטים המגויסים אל הג'ל, "בולעים" בפגוציטוזה את הליפוזומים שבג'ל ועוברים התמיינות מבוקרת, בתגובה למולקולות הכלואות בתוך הליפוזום. תהליך זה, מאפשר מתן מקומי של תרופה לאוכלוסיית התאים הרצויה לטיפול. תאים מונוציטים פעילים מניעים תהליך ריפוי מורכב, תוך גיוס אוכלוסיות תאים נוספות הדרושות לשם בניית הרקמה.

כיום, היקף פעילותה של בונוס סלורה, אשר אינה בליבת הפעילות של החברה, מינימלי. המחקר, במסגרת זו, עשוי להרחיב את מגוון הטכנולוגיות של החברה, אולם בשלב זה, השימוש בתוצריו איננו רלוונטי לניסויים הקליניים הנערכים כיום על ידי החברה.

הערכות החברה באשר להמשך פיתוח הטכנולוגיה ולהצלחת פיתוח ושיווק המוצרים המבוססים על הטכנולוגיה של בונוס סלורה, כוללות מידע צופה פני עתיד, כהגדרתו בחוק ניירות ערך. אי הצלחת ניסויים ו/או עיכוב בביצוע ניסויים ו/או צורך בביצוע ניסויים נוספים ו/או הנחות החברה בדבר התשלומים שניתן לגבות עבור המוצרים ו/או שינויים טכנולוגיים ו/או פיתוח ושיווק של מוצרים מתחרים דומים ו/או יעילים יותר ו/או העדר מקורות מימון מספקים לצורך מימון פעילותה של החברה, עשויים לשנות את הערכות החברה המובאות לעיל.

15. פילוח הכנסות ורווחיות מוצרים ושירותים

למועד דוח תקופתי זה, טרם השלימה בונוס תרפואטיקה את פיתוח הטכנולוגיה וטרם נתהוו לה הכנסות ממכירות. להערכת בונוס תרפואטיקה, בתחום שתלי העצם, השלמת פיתוח הטכנולוגיה, קבלת אישור למסחור של שתל חי של עצם אנושית אוטולוגית להשלמת סוגים שונים של חסרי עצם, מולדים או נרכשים, המטופלים באמצעות כירורגית פה ולסת או כירורגיה אורתופדית או כירורגיה פלסטית והקמת מרכזים לייצורם של שתלים אלו, תאפשר מכירת שתלים חיים של עצם אנושית אוטולוגית. בתחום התרופה MesenCure, השלמת פיתוח הטכנולוגיה, קבלת אישור למסחור, והקמת מרכזים לייצור התרופה, תאפשר את מכירת התרופה.

16. לקוחות פוטנציאליים

הלקוחות העתידיים למוצרי חברת בונוס תרפואטיקה בתחום שתלי העצם כוללים מרכזים רפואיים, רופאים, לרבות מומחים לכירורגית פה ולסת, כירורגיה אורתופדית, וכירורגיה פלסטית, וכן חברות ביטוח וביישומים מסוימים, אף החולים עצמם. עבור התרופה MesenCure, הלקוחות העתידיים כוללים בתי חולים, וכן חברות הביטוח והגופים המאשרים שיפוי בגין התרופה ללקוחותיהם. אימות לקוחות מתבצע כל העת מול מובילי דעת קהל ומשתתפי הניסויים הקליניים וכן מול המרכזים הרפואיים המעורבים בניסויים הקליניים שעורכת החברה. בנוסף, נמצאת החברה בקשרים עם לקוחות פוטנציאליים נוספים מרחבי העולם. לקראת השלמת פיתוח מוצרי החברה הראשונים והשקתם, מתכוונת החברה לפנות ללקוחותיה הפוטנציאליים ולהציע להם להשתמש במוצרי החברה היעילים יותר מהטיפולים הקיימים כיום.

17. מסחור, שיווק והפצה

למועד דוח תקופתי זה, החברה טרם הקימה מערך מסחור, שיווק והפצה. בכפוף להשלמת פיתוח מוצרי החברה הניסיוניים ולקבלת האישורים הרגולטוריים הנדרשים לשיווקם, בכוונת החברה לקדם את פעילות המסחור והחדירה לשוק בארצות הברית באמצעות שותפות אסטרטגית עם שותף מוביל בתחום המסחור וההפצה של תרופות וטיפולים מתקדמים. ככל שתיחתם התקשרות למטרה זו, בכוונת החברה להסתמך על ניסיונו, תשתיותיו ומומחיותו של השותף, לצורך תמיכה בהשקה מסחרית ובהטמעה מוצלחת של מוצרי החברה בשוק האמריקאי.

החברה בוחנת בשלב זה שותף פוטנציאלי, אשר להערכתה מחזיק בניסיון מוכח בליווי חברות בתחום הטיפולים המתקדמים, לרבות מתן מעטפת מסחור מקיפה ויכולות הפצה משמעותיות בפריסה רחבה בארצות הברית. במקביל, החברה מזהה גורמים נוספים שעשויים לשמש כשותפים פוטנציאליים למסחור, וזאת ככל שתבחר לקדם שיתופי פעולה חלופיים או משלימים.

להערכת החברה, שותף מסחור עשוי לתמוך במגוון פעילויות הנדרשות להקמת יכולות מסחור, לרבות בניית תשתית מסחור, ביצוע ניתוחי פערים (gap analysis) וגיבוש אסטרטגיית לחדירה לשוק. פעילויות אלה עשויות לכלול, בין היתר, חינוך שוק והעלאת מודעות בקרב גורמי מפתח, תמיכה בהסדרי החזר ושיפוי (reimbursement), תיאום והפעלה של צוותי שטח, תמיכה לוגיסטית ושרשרת אספקה, העמקת מעורבות ספקי שירותי בריאות (כגון בתי חולים וקופות חולים), וקידום נגישות המטופלים לטיפול.

בנוסף, ככל שתיחתם התקשרות כאמור, שותף המסחור עשוי לקחת חלק גם במערך ההפצה בארצות הברית ולסייע ביישום אסטרטגיית המסחור של החברה. יישום זה עשוי לכלול את הפעילויות האמורות לעיל, וכן ניהול פעילויות לאחר ההשקה, לרבות מעקב מטופלים לטווח ארוך, עמידה בדרישות איסוף נתונים ודיווח, תמיכה בהרחבות התוויה, והפקת נתוני "עולם אמיתי" (Real-World Evidence), לצורך ביסוס יעילות ובטיחות הטיפול וכן לתמיכה במאמצי השיפוי.

עם זאת, אין כל ודאות כי החברה תצליח להתקשר בהסכמים מחייבים עם השותף הנבחן או עם שותפי מסחור פוטנציאליים אחרים, בתנאים מסחריים סבירים או בכלל. ככל שהחברה לא תצליח להתקשר עם שותף מסחור, ייתכן שתידרש לבחון חלופות אחרות, אשר עשויות לחייב הקצאת משאבים והשקעה נוספים.

18. כושר ייצור

18.1. <u>מתקני ייצור של מוצרי החברה, עבור ניסויים קליניים בבני אדם</u>

למועד דוח תקופתי זה, ממוקמים מתקני הייצור של החברה, בבית בונוס ביוגרופ, בניין 20, בפארק מתם, בחיפה (ר' סעיף 18.1 להלן). לחברה שני מתקני ייצור נפרדים, העשויים לשמש לפעילות מקבילה מלאה של ייצור שני קווי מוצרי החברה: BonoFill ו-MesenCure.

כל אחד ממתקני הייצור כולל חדרים נקיים לגידול תאים ורקמות, מתקנים לאחסנתם, וכן להרכבת ולאריזת המוצרים. החדרים הנקיים נבנו ברמה של Grade B, ומכילים ציוד ומערכות בקרה המאפשרים ניטור רציף של כל אחד משלבי הייצור לשם עמידה בתקני הייצור של מוצרים תאיים המיועדים לטיפול בבני אדם.

לצד החדרים הנקיים, הוקמו מעבדות בקרת איכות, העומדות בתקינה האמריקאית (21 CFR) והאירופאית (EudraLex). במעבדות אלה, תתבצענה בדיקות הבטיחות והאיכות הנדרשות לתהליכי הייצור ולמוצרים מנת לייצר מוצרים תאיים לטיפול בבני אדם.כושר הייצור בשני מתקני הייצור, עשוי לאפשר לחברה מעבר לייצור תעשייתי של שני מוצרי החברה, ובכלל זה, ייצור בכמות הנדרשת לניסויים הקליניים, המתוכננים להתנהל במקביל, בישראל ומחוצה לה, ואף לאפשר תחילת ייצור מסחרי.

מתקני הייצור, תוכננו ליישום אוטומציה ולהפחתת המעורבות האנושית בתהליכי הייצור, לשם הגברת התפוקה ושיפור הדירות, איכות ובטיחות המוצרים, תוך חיסכון בכוח אדם ובעלויות נוספות.

הערכות החברה בדבר השפעת הגדלת כושר הייצור והשינויים במתקני המחקר, הפיתוח והייצור, בין השאר, על יכולותיה של החברה, כמו גם הערכותיה בדבר עמידתה בתקנים ומעברה לייצור תעשייתי ולשיווק מסחרי, 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 הערכות אלה תתממשנה, כולן או חלקן, בין היתר, בשל תלות בתהליכים גלובאליים העשויים להשפיע לרעה על כושר הייצור של החברה, פעולותיהם של צדדים שלישיים, אשר אינם בשליטת החברה, בתוצאות הניסויים הנוכחיים 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.

18.2. <u>הקמת מתקני ייצור מסחריים</u>

עם השלמת פיתוח מוצרי החברה, מתכוונת החברה להקים, בעצמה ו/או ביחד עם שותפים אסטרטגיים, מתקני ייצור למוצרי החברה, בסמיכות לשווקי היעד באירופה ובארה"ב.

בשווקים שמחוץ לאירופה ולארה"ב, בהם נודעת חשיבות יתרה לפעילות עם שותף מקומי, כגון: רוסיה, סין, הודו, אזור הפסיפיק, טורקיה והמפרץ הפרסי, עשויה החברה, ככל שתחליט לפעול בהם, לעשות זאת בשיתוף פעולה עם חברות ומפיצים מקומיים.

ביום 29 באוקטובר, 2024, הנפיק משרד הבריאות אישור כי שני מוצרי החברה, BonoFill - שתל חי של עצם אנושית והתרופה התאית MesenCure, מיוצרים בחברה בתהליך ייצור העומד בסטנדרט תעשייתי ומבוצע בתנאי ייצור נאותים (GMP - Good Manufacturing Practices) עבור ניסוי קליני פאזה III. בנוסף, הנפיק משרד הבריאות תעודת הסמכה המאשרת את עמידת מתקני הייצור התעשייתי של כל אחד משני המוצרים, באתר בונוס ביוגרופ בפארק מת"ם, בחיפה, בדרישות תנאי הייצור הנאותים המומלצים על ידי ארגון הבריאות העולמי ובחוקים ובתקנות בישראל. לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 30 באוקטובר, 2024 (אסמכתא: 2024-01-612616), הנכלל בדוח זה בדרך של הפניה.

19. רכוש קבוע ומתקנים

בחודש מרץ, 2022, עברה החברה לבית בונוס ביוגרופ הנוכחי, בניין 20, בפארק מתם, בחיפה, בשטח של כאלפיים מ״ר, בתוספת שטחים נלווים. כמחצית משטח המבנה מיועד לייצור תעשייתי (ר׳ סעיף 18.1 לעיל), ומחציתו האחרת של המבנה מיועדת לפעילות מחקר ופיתוח (מו״פ), וכן למערכי רגולציה, קליניקה והנהלה[96].

המבנה נשכר על ידי החברה מחברת מת״ם מרכז תעשיות מדע חיפה בע״מ (להלן - ״המשכירה״), לתקופה שהחלה ביום 1 במאי, 2021, ועד ליום 31 ביולי, 2027, לאחר מימוש אופציה להארכה (להלן - ״תקופת השכירות״), בתמורה לתשלום דמי שכירות בסכום של כ-190 אלפי ש״ח לחודש, צמוד למדד המחירים לצרכן. החברה זכאית להאריך את תקופת השכירות, בתקופה נוספת של שלוש שנים, בתמורה לתשלום דמי שכירות חודשיים מוגדלים בשיעור של 3%. על פי הסכם השכירות, העמידה החברה ערבות בנקאית לטובת המשכירה, בסכום של כ-854 אלף ש״ח, צמוד למדד המחירים לצרכן.

20. מחקר ופיתוח

20.1 <u>ייחודיות הטכנולוגיה של בונוס תרפואטיקה</u>

הטכנולוגיות שפותחו על ידי בונוס תרפואטיקה, הינן טכנולוגיות של רפואה תאית והנדסת רקמות, המשתמשות במגוון שיטות לגידול ולמיון תאים, המאפשרות גם בניית רקמות, המכילות סוגים שונים של תאים, במבנה תלת ממדי, על גבי פיגומים תלת ממדיים, בתצורה מרחבית רצויה או בתצורה מותאמת לתצורה הנדרשת להשלמת חסר העצם הקיים אצל המטופל וגם גידול והשתלת תאים מזנכימליים משופעלים לשימושים רפואיים.

הטכנולוגיות מתבססות, בין היתר, על פיתוח שיטות לבידוד אוכלוסיות תאים מזנכימליים מוקדמים מרקמת שומן עצמית, גידול התאים בתרביות תלת ממדיות המכילות כמה סוגי תאים בתוך מערכות גידול שונות, ובנוסף שליטה על התמיינות התאים בתרבית לתאים בוני עצם. בסיום תהליך הגידול, משמשות הרקמות, המתקבלות ביחד עם הפיגום התלת ממדי עליו הן נוצרו, להשתלה לשם ריפוי חסר בעצם קיימת.

הטכנולוגיה של חברת בונוס תרפואטיקה בתחום הפחתת סערת ציטוקינים באמצעות התרופה MesenCure, כוללת, בין השאר, יכולת להפיק תאים מזנכימליים ולשפעולם. שפעול זה מעצים את יכולתם הטבעית של התאים המזנכימליים לרפא דלקת.

20.2 <u>ניסויים קליניים ופרה קליניים</u>

בונוס ביוגרופ שואפת להציע, לראשונה מעולם, לשוק העולמי של שיקום עצם, פתרון בטוח ומהיר להשלמת חסר עצם, באמצעות מתן בודד של BonoFill שתל חי ומתפתח של עצם אנושית עצמית, אשר גודל במעבדה, על בסיס תאים שנדגמו מהמטופל. לפירוט הניסויים הקליניים במוצר BonoFill, ר׳ סעיפים 14.1.3 ו-14.1.4 לעיל.

בנוסף, שואפת החברה להציע את התרופה התאית MesenCure, לשוק העולמי של חולים קשים המאושפזים בבתי חולים וסובלים ממצוקה נשימתית ומדלקת במערכת הנשימה. לפירוט הניסויים הקליניים במוצר MesenCure ר׳ סעיף 14.2.3 לעיל.

20.2.1 <u>ניסויים פרה-קליניים בתרופה MesenCure</u>

טיפול בתסמונת שחרור ציטוקינים: תסמונת שחרור ציטוקינים, מתאפיינת בהפרשת יתר של ציטוקינים מעודדי דלקת ומתפתחת בכ-41% עד 78% מחולי הסרטן המטופלים בתרופות לשפעול מערכת החיסון כנגד הסרטן (טיפולים אימונותרפיים). בנוסף, מתפתחת תסמונת זו, בשיעורים דומים, גם בחולים בהם מושתלים תאי גזע המטופויאטיים (״HSCT - Hematopoietic Stem Cell Transplantation״), המשמשים, בעיקר, להחליף קווי תאים נגועים בסרטן הדם. כ-13% עד 27% מהחולים הסובלים מתסמונת שחרור ציטוקינים בעקבות הטיפולים, יפתחו כשל רב-מערכתי ויגיעו למצב קשה או מסכן חיים. יעילותה של התרופה MesenCure בטיפול בתסמונת שחרור ציטוקינים, הודגמה בניסוי שנערך במעבדות ג׳קסון (The Jackson Laboratory), בארה״ב, ממכוני המחקר המוערכים בעולם. הניסוי נערך בחיות מודל הנושאות מערכת חיסון אנושית הנגועה בסרטן דם ממקור אנושי. בדומה לחולים, לאחר טיפול באימונותרפיה מסוג CAR-T כנגד גידול סרטני, מפתחות חיות המודל תסמונת שחרור ציטוקינים . המרכיבים האנושיים במודל זה, הופכים אותו לבעל יכולת חיזוי גבוהה לגבי השפעת הטיפול בתרופה MesenCure על בני אדם הסובלים מתסמונת שחרור ציטוקינים. כאמור, הטיפול באמצעות MesenCure במודל, הפחית משמעותית את רמות הציטוקינים בדם ביחס לקבוצת ביקורות שלא טופלה ב MesenCure. לפרטים נוספים, ר׳ דיווח מיידי מיום 27 לאפריל, 2022, אסמכתא 2022-01-042405.

---

[96] לפרטים נוספים בדבר השלמת המעבר לבית בונוס ביוגרופ החדש, ר׳ דוח מיידי מיום 29 במרץ, 2022 (אסמכתא 2022-01-037021), שתוכנו נכלל בדוח תקופתי זה בדרך של הפניה.

טיפול בדלקת מפרקים ניוונית באמצעות MesenCure: דלקת מפרקים ניוונית היא מחלת המפרקים השכיחה ביותר בעולם המערבי, והיא תוקפת כ-23% מהאוכלוסייה בגילאי 50-69, ואף למעלה מכך מהאוכלוסייה המבוגרת יותר [97]. בניסוי פרה-קליני בחולדות שבחן טיפול בדלקת מפרקים ניוונית בברך, באמצעות התרופה MesenCure, הודגמה יעילותה של התרופה, מתוצרת בונוס ביוגרופ, בשלושה היבטים מהותיים, כדלקמן: (א) הצלחה בהפחתה של כ-86%, בממוצע, מהכאב בברך המטופלת. הפחתת הכאב באה לידי ביטוי בשיפור מובהק ($p<0.01$) ביכולת לשאת משקל על גבי הברך והגפה המטופלת, ביחס לנשיאת משקל על גבי הרגל הבריאה, בהשוואה ליכולת זו בקבוצת ביקורת שלא טופלה בתרופה. (ב) הצלחה בהפחתה ניכרת של שחיקת והרס רקמת הסחוס בברך, וכן הפחתה בהסתיידות הסחוס ושינויים גרמיים נוספים הפוגעים בפעילות המפרק, הודגמה באמצעות הערכה פתולוגית של מפרקים חולים בדלקת ניוונית, בהשוואה לקבוצת ביקורת שלא טופלה בתרופה. (ג) הצלחה בהפחתת הדלקת והבצקת במפרק (Synovial Reaction), בהשוואה לקבוצת ביקורת שלא טופלה בתרופה. על פי מחקר של חברת Precedence Research[98], השוק העולמי של הטיפולים הקיימים לדלקת מפרקים ניוונית, הסתכם בשנת 2022, בסכום של 8.3 מיליארד דולר, צומח בשיעור של כ-9.4% לשנה, וצפוי להגיע בשנת 2032 לסכום של 20.2 מיליארד דולר. זאת, כחלק מעלות רחבה יותר של הטיפול הרפואי בחולים אלה, המוערכת בכ-11 מיליארד דולרים בשנה, בארה"ב בלבד, המתווספים לאובדן הכנסות של למעלה מ-71 מיליארד דולר בשנה, בקרב הסובלים מדלקת מפרקים ניוונית[99]. לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 10 לספטמבר, 2023, אסמכתא 2023-01-104697.

הכפלת הישרדות לאחר חשיפה לתרופות כימותרפיות: תרופות המשמשות לטיפול במחלת הסרטן הן לרוב רעלים המיועדים להרוג את תאי הסרטן מבלי להשפיע על התאים הבריאים בגוף. במציאות, תרופות אלה הן רעילות גם לתאים בריאים, וגורמות נזק לרקמות ולאיברים שונים וכן לתופעות לוואי קשות[100], בכמחצית מהמטופלים בהן. יעילותה האפשרית של התרופה MesenCure לטיפול ברעילות קטלנית כתוצאה מתרופות כימותרפיות עולה מהתוצאות הבאות במודלים פרה-קליניים: (א) טיפול באמצעות התרופה MesenCure הצליח להגביר, בשיעור של פי 2.6, את ההישרדות לאחר חשיפה למינון ממית של ציספלטין[101], וכן להאריך, באופן מובהק ($p<0.01$), את משך ההישרדות. התרופה ציספלטין ודומותיה, קרבופלטין ואוקסליפלטין, המכילות פלטינום, הן התרופות הכימותרפיות הנפוצות ביותר, ומשמשות לטיפול בכ-63% מהחולים הסובלים מגידולים סרטניים מוצקים[102]. (ב) טיפול באמצעות התרופה MesenCure, הצליח להאריך, באופן מובהק ($p<0.001$), בשיעור של פי שתיים, את משך ההישרדות לאחר חשיפה למינון ממית של בליאומיצין[103], וכן להגביר את שיעור ההישרדות. שני הניסויים נערכו בעכברים. התרופה בליאומיצין ודומותיה, הן רעילות ביותר, וגורמות לתופעות לוואי קשות בכ-69% מהחולים הסובלים מגידולים סרטניים מוצקים, המטופלים באמצעותן[2]. הצלחות אלה, פותחות בפני החברה הזדמנויות משמעותיות נוספות לטפל באמצעות MesenCure במגוון גורמי הרעלות, בכללן, הרעלות הנובעת מרעילותן הניכרת של תרופות כימותרפיות שמובילות לתופעות לוואי קשות ואף מסכנות חיים, וכן מגבילות את מינון התרופות ולעיתים, כתוצאה מכך, גם את יעילותן. לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 18 ליוני, 2023, אסמכתא 2023-01-066588.

הערכות החברה באשר למידע צופה פני עתיד

נכון למועד דוח זה, טרם התקבלה החלטה במוסדות החברה לצאת בהצעה אפשרית של מניות החברה לציבור בארה"ב (להלן – "ההצעה לציבור בארה"ב"), בדרך של הצעה אפשרית של תעודות פקדון (American Depositary Shares), המייצגות מניות רגילות של החברה הנסחרות בבורסה ורישומן למסחר בבורסת הנאסד"ק בארה"ב, או בדבר תנאי ההצעה לציבור בארה"ב, לרבות לעניין מספר תעודות הפקדון (והמניות הרגילות של החברה שהן משקפות) שתוצענה, טווח מחירי ההצעה לציבור בארה"ב ועיתויה. השלמת ההצעה לציבור בארה"ב ורישומן למסחר בארה"ב, כפופה, בין היתר, לתנאי השוק ולתנאים אחרים, וכן להשלמת בדיקות ה- SEC ונאסד"ק ואין כל ודאות באשר להוצאתה לפועל ולתנאיה.

הערכות בונוס ביוגרופ באשר לאפקט הרפואי של מוצריה ו/או לפוטנציאל המסחרי שלהם ו/או להזדמנויות הכלכליות הנובעות מכך, וכן ליכולתה של החברה להמשיך בתהליך פיתוחם, ובכלל זה, עריכת ניסויים, ולהגעתה למוצרים הניתנים

---

[97] https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2665-9913%2823%2900163-7
[98] https://www.precedenceresearch.com/osteoarthritis-therapeutics-market
[99] https://www.medicalnewstoday.com/articles/prevalence-of-osteoarthritis
[100] https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.14159
[101] מובהקות סטטיסטית חושבה עפ"י Log-rank (Mantel-Cox) test.
[102] https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.14159
[103] מובהקות סטטיסטית חושבה עפ"י Log-rank (Mantel-Cox) test. ההישרדות החציונית (median survival time) עמדה על יומיים וארבעה ימים לאחר ההרעלה בקבוצות הביקורת ובקבוצת הטיפול, בהתאמה.

ליישום רפואי בבני אדם, למשך הזמן ולמועדים הצפויים לביצוע שלב כלשהו בניסוי כלשהו ולפרסום תוצאותיו ולקבלת אישורים רגולטוריים לשיווק המוצרים, 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 ניסויים 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.

האמור לעיל אינו מהווה הצעה למכירת ניירות ערך של החברה או שידול לרכישת ניירות ערך של החברה, בארה"ב או בכל מקום אחר.

20.2.2. <u>פיתוח רשת מסועפת של כלי דם מלאכותיים</u>

במחקר משותף לחברת בונוס תרפואטיקה בע"מ, ולמרכז הרפואי לגליל, בנהריה, פותחה טכנולוגיה ייחודית לייצור רשת מסועפת והיררכית של כלי דם מלאכותיים, בעלת הסתעפויות לכלי דם ראשיים, משניים ונימיים, המיוצרת במעבדה (להלן - "רשת כלי הדם"). רשת כלי הדם, מיועדת להעביר, דרכה ומבעד לדפנותיה, חומרי מזון וחמצן, החיוניים להזנת התאים המצויים ברקמות של שתל חי של כל איבר המיוצר, כיום או בעתיד, במעבדה (להלן - "רקמות מהונדסות"), וכן לסלק מהתאים פסולת, וכל זאת, עד לצמיחת כלי דם טבעיים ברקמות המהונדסות, וכך למנוע נמק וקמילה שלהן, ולשפר את סיכוייהן להיקלט בגוף המטופל (להלן - "טכנולוגיה לייצור רשת כלי דם").

בכל עת, קיים מחסור עולמי באיברים חיים להשתלה, ביניהם: כבד, לב, ריאות, לבלב, כליות ועוד. בארה"ב בלבד, למעלה מ-200 אלף איש בשנה זקוקים להשתלת איבר, אולם רק כ-43 אלף איש בשנה, המהווים כחמישית מבין הזקוקים לכך, זוכים בהשתלת איבר חי, בעוד שיותר מ-160 אלף איש אינם זוכים לכך[104], בשל המחסור באיברים חיים להשתלה. במרבית מדינות העולם, שיעור הזוכים בהשתלת איבר חי, מבין הזקוקים לכך, נמוך עוד יותר.

הצורך בפיתוח מענה זמין למחסור באיברים חיים להשתלה, הביא לחיפוש תחליפים איכותיים, ומתוך כך, התפתח תחום הנדסת הרקמות, ובכלל זה, הניסיונות לפתח במעבדה איברים מהונדסים שלמים.

הצורך בהזנת כל רקמה מושתלת, מהווה אחד מבין האתגרים המשמעותיים[105], אם לא האתגר המשמעותי ביותר[106], בפיתוח רקמות מהונדסות או איברים מהונדסים, לשם השתלה. האתגר מתעצם עוד יותר, כשמדובר ברקמה עבה או באיבר שלם. במענה לצורך זה, מציגה החברה פתרון ייחודי, באמצעות רשת כלי הדם.

רשת כלי הדם שפיתחה החברה, הינה בעלת הסתעפויות לכלי דם ראשיים, משניים ונימיים, ומיועדת להעביר חומרי מזון וחמצן החיוניים להזנת תאים בשתל חי של רקמות או איברים המיוצרים במעבדה, וכן לסלק מהתאים פסולת. לעומת זאת, רקמה שאין בה כלי דם, לעתים תכופות, לא תיקלט בגוף המושתל, תידחה ו/או תימק, בשל חוסר באספקה של חומרי מזון וחמצן אל התאים המצויים בה ואי-סילוק פסולת מהתאים.

רשת כלי הדם, עשויה מצינוריות מיקרוסקופיות, המיוצרות בטוויה אלקטרונית (electrospinning), בקוטר הנתון לבחירה וממגוון של חומרים ביולוגיים. במקביל לצמיחה של כלי דם טבעיים בתוך הרקמה המהונדסת, רשת כלי הדם המלאכותית מתפרקת ומוחלפת. הצינוריות המיקרוסקופיות המוטמעות ברקמה או באיבר מהונדס, מתפקדות בדומה לכלי הדם המזינים את רקמות הגוף. בנוסף, ניתן לאסוף צינוריות מיקרוסקופיות אחדות, המצויות בקצוות השתל, ולאגדן לצינור בעל קוטר מתאים לחיבור אל כלי הדם הטבעיים במקום בו מבוצעת ההשתלה, בגוף המטופל.

להערכת החברה, פיתוח רשת כלי הדם, עשוי לשמש כתשתית לפיתוח, ובעתיד גם לייצור ולמסחור, של איברים שלמים להשתלה. זאת, ככל שיידרש לחברה עצמה או בדרך של שיתוף פעולה עם תאגידים אחרים, ובכלל זה, באמצעות מתן רישיונות למחקר, פיתוח וייצור של רקמות ואיברים אחרים, המושתתים על רשת כלי הדם שפיתחה החברה.

---

[104] https://www.sir.advancedleadership.harvard.edu/articles/engineering-high-tech-solutions-organ-shortage
[105] https://doi.org/10.1002/jbm.b.34979
[106] https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.03.004

שימושים אפשריים ברשת כלי הדם, עשויים להיות: רקמה מהונדסת בעובי של סנטימטרים אחדים, להחלפת קיר החדר השמאלי של הלב לאחר פגיעה בשריר הלב כתוצאה מאוטם ומהרס הרקמה המקורית או רקמה מהונדסת לשיקום לבלב לא מתפקד או רקמה מהונדסת לכל ייעוד אחר.

פטנטים המעניקים לבונוס תרפואטיקה, חברה בת בבעלותה המלאה של החברה, הגנה עד ליום 18 בספטמבר, 2036, על בלעדיות השימוש והמסחור של רשת מסועפת והיררכית של כלי דם מלאכותיים הוענקו בארה"ב, באוסטרליה ובסין[107], וכן ב-17 מדינות אירופאיות ובאנגליה[108].

20.2.3. <u>הסכם לשיתוף פעולה אסטרטגי לקידום ניסויים קליניים במוצרי החברה</u>

ביום 23 בפברואר, 2023, חתמה החברה על הסכם הבנות לשיתוף פעולה אסטרטגי עם בית החולים סנט קטרין מזאגרב, קרואטיה[109], מהמרכזים המובילים באירופה למחקר וליישום רפואה מותאמת אישית, רפואת ספורט, ופיתוח ויישום טיפולים מתקדמים לאינדיקציות אורתופדיות ואחרות (להלן - "הסכם שיתוף הפעולה"). בכך, מצטרפת בונוס ביוגרופ לשורת ארגוני בריאות, מהמובילים בעולם, הקשורים בשיתופי פעולה עם בית החולים סנט קטרין, בכללם Mayo Clinic, מבתי החולים המובילים בארה"ב. על פי הסכם שיתוף הפעולה, בכוונת הצדדים לערוך שלבים מתקדמים של ניסויים קליניים בטכנולוגיות ובמוצרי החברה, ובכלל זה, BonoFill - שתל חי של עצם אנושית, וכן MesenCure - תרופה תאית לטיפול בחולי קורונה קשים ובדלקות אחרות, וכן לקדם פעולות משותפות להכשרה, לחינוך, ולהחלפת ידע, אשר יאפשרו פיתוח פרויקטים משותפים חדשים, לתועלת בריאות האדם. הסכם שיתוף הפעולה עשוי לאפשר לחברה לערוך ניסויים קליניים בבית החולים סנט קטרין, כמו גם בבתי חולים נוספים, באירופה ובארה"ב, הקשורים עמו בשיתופי פעולה, ובכך עשוי להאיץ את הפיתוח הקליני של מוצרי החברה. לפרטים נוספים, ר' דוח מיידי מיום 26 בפברואר, 2023 (אסמכתא 2023-01-020577), אשר תוכנו נכלל בדוח זה בדרך של הפניה.

20.2.4. <u>מחקר משותף עם המכון למחקר ביולוגי בישראל</u>

בונוס ביוגרופ עורכת מחקר משותף לחברה ולמכון למחקר ביולוגי בישראל, נס ציונה. מחקר זה מיועד, בין היתר, לבחון את יעילות התרופה MesenCure בטיפול במצוקה נשימתית חריפה ובשיקום הרס רקמת הריאה, שנגרמו כתוצאה מחשיפה לגורמים ביולוגיים שונים. במסגרת המחקר, הסתיימו בהצלחה סדרות אחדות של ניסויים פרה-קליניים משותפים, אשר נערכו על פי הסכם לשיתוף פעולה שנחתם בין החברה לבין המכון הביולוגי. המכון למחקר ביולוגי בישראל הינו מוסד מחקר ממשלתי המוביל מחקר מתקדם בתחומי הביולוגיה, הכימיה ומדעי הסביבה. על פי הסכם שיתוף הפעולה, מספקת בונוס ביוגרופ למכון הביולוגי את התרופה MesenCure, ונערך מחקר משותף לבחינת יעילותה, בנפרד ובשילוב עם תרופות ביולוגיות נוספות פרי פיתוחו של המכון הביולוגי, בטיפול בנזק ריאתי חריף כתוצאה מחשיפה לגורמים ביולוגיים או כימיים, מזהמים, או מחוללי מחלות אחרים. הסכם שיתוף הפעולה בין החברה לבין המכון הביולוגי, עשוי להרחיב את העדויות בדבר בטיחותו ויעילותו האפשרית של הטיפול באמצעות MesenCure בדלקת ריאות חריפה, במצוקה נשימתית חריפה ומסכנת חיים, וכן בשיקום הרס הריאות, העשויים לנבוע כתוצאה ממגוון רחב של מצבים רפואיים. בכפוף לתוצאות המחקר המשותף, עשויה להיפתח בפני החברה הזדמנות להציע טיפול ב-MesenCure גם לחולים הסובלים מנזק ריאתי חריף, מדלקת ריאות חריפה וממצוקה נשימתית חריפה, כתוצאה מחשיפה למחוללי מחלות או מזהמים שונים (ביולוגיים או כימיים), טראומה או נזק אחר. לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 22 במאי, 2023, אסמכתא 2023-01-054261.

20.2.5. <u>אישור FDA לבקשת IND לתרופה MesenCure עבור פאזה III של ניסוי קליני בארה"ב</u>

בפברואר 2025, אישר מנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) לחברה להתקדם לניסוי קליני פאזה III בארה"ב, לבחינת יעילות ובטיחות הטיפול באמצעות התרופה MesenCure. האישור ניתן לבקשת IND[110] שהגישה החברה ל FDA עבור המוצר MesenCure, לטיפול בתסמינים נשימתיים בחולים קשים ("מצוקה נשימתית"), שמקורם בדלקת ריאות חריפה על רקע מחלת הקורונה[111]. האישור התקבל, בין היתר, על בסיס תוצאות ניסוי קליני פאזה II , אשר הדגים הפחתה משמעותית

---

[107] לפרטים נוספים בעניין פטנט בארה"ב: US10940238B2, פטנט באוסטרליה: AU2016322971B2, ופטנט בסין: CN109414527B, ר' דוח מיידי מיום 17 במרץ, 2021 (אסמכתא: 2021-01-036792), הנכלל בדוח זה בדרך של הפניה.

[108] ביום 20 בדצמבר, 2023, אושר פטנט מספר EP3349816B1, באיחוד האירופי, לרבות בריטניה. ביום 10 בינואר, 2024, נרשם הפטנט באנגליה וביום 24 בינואר, 2024, נרשם תחת מתווה פטנטים אירופי אחוד (Unitary), הכולל את שבע עשרה המדינות הבאות: אוסטריה, בלגיה, בולגריה, דנמרק, אסטוניה, פינלנד, צרפת, גרמניה, איטליה, לטביה, ליטא, לוקסמבורג, מלטה, הולנד, פורטוגל, סלובניה ושבדיה. כל אלה, נודעו במלואם לחברה ביום 13 בפברואר, 2024.

[109] https://www.stcatherine.com/about/about-hospital/1

[110] IND – Investigational New Drug

[111] Pulmonary manifestations in severe Covid-19 patients

של כ-68% בתמותה, וכן קיצור משך האשפוז בכ-9.4 ימים בקרב חולים קשים שטופלו ב MesenCure, בהשוואה לקבוצת הביקורת[112].

החברה פועלת להרחבת ההתוויה של ניסוי פאזה III ב MesenCure כך שיכלול טיפול במצוקה נשימתית מכל גורם, לרבות תסמונת מצוקה נשימתית חריפה (ARDS)[113], ומתכננת לערוך בארה"ב ניסוי קליני פאזה III רב-מרכזי באינדיקציה המורחבת. הרחבה זו נשענת על ממצאים מניסויים קליניים ופרה-קליניים, אשר הדגימו את יכולתה של MesenCure לטפל במגוון מחלות נשימתיות ואחרות[114], ללא תלות בגורם המחלה, ובכך מצביעים על הפוטנציאל של MesenCure לטיפול ב ARDS. לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 18 בפברואר, 2025 (אסמכתא: 2025-01-011266), הנכלל בדוח זה בדרך של הפניה.

20.3. <u>תוכנית המחקר והפיתוח של בונוס תרפואטיקה</u>

בתחום שיקום העצם, תוכנית המחקר והפיתוח של החברה, כוללת, בין השאר, עריכת ניסוי קליני פאזה III רב מרכזי בינלאומי לטיפול בחסרי עצם בעצמות הלסת העליונה והתחתונה והמשך הניסוי הקליני בבני אדם לטיפול בחסרי בעצם בהתוויות אורתופדיות. כמו כן, מתכוונת החברה להמשיך במחקר ופיתוח של אינדיקציות נוספות להשלמה של חסר עצם באיברים אחרים בגוף האדם. כל הניסויים הקליניים הללו, נועדו לבדוק את בטיחות ואת יעילות השימוש במוצר BonoFill, שתל חי של עצם אנושית מתוצרת בונוס ביוגרופ, ולקדם את הבאתו לשוק.

בתחום הרפואה התאית, תוכנית המחקר והפיתוח של החברה, כוללת, בין השאר, עריכת ניסוי קליני פאזה III רב מרכזי בינלאומי לטיפול במצוקה נשימתית באמצעות התרופה MesenCure. כמו כן, מתכוונת החברה להמשיך במחקר ופיתוח של אינדיקציות נוספות לתרופה MesenCure, ולהמשיך ולקדם את התהליך הרגולטורי לשם ניסויים קליניים באינדיקציות אלה. כל הניסויים הקליניים הללו, נועדו לבדוק את בטיחות ואת יעילות השימוש ב- MesenCure מתוצרת בונוס ביוגרופ, ולקדם את הבאתו של המוצר לשוק.

הערכות בונוס ביוגרופ באשר ליעדיה העתידיים ו/או כוונותיה, ובכלל זה, בין השאר, קיום שיתוף פעולה עם צדדים שלישיים רלוונטיים ותוצאותיו, הגשת בקשה למשרד הבריאות בישראל לעריכת ניסויים בארץ, וקבלת היתר מה-FDA או מה-EMA לעריכת ניסוי קליני בארה"ב ו/או באירופה ו/או לשיווק בארה"ב ואירופה, השלמת כל ניסוי קליני להשלמת חסר עצם או שימוש בתרופה MesenCure, תוצאות כל ניסוי קליני להשלמת חסר עצם או שימוש ב-MesenCure, ייצור מסחרי של שתל חי של עצם אנושית ואו MesenCure, הינן מידע צופה פני עתיד, כהגדרתו בחוק ניירות ערך, התשכ"ח-1968, המבוסס על הערכות החברה ועל מידע המצוי ברשותה, נכון למועד דיווח זה.

אין כל וודאות כי הערכות אלה יתממשו, כולן או חלקן, בין היתר, לאור עיכוב אפשרי בקבלת היתר מרשויות רלוונטיות ו/או שינוי 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 ושיווק של מוצרים מתחרים דומים ו/או יעילים יותר ו/או התממשות איזה מבין גורמי הסיכון הקשורים במחקר ו/או בניסוי ו/או בתוצאותיו.

---

[112] לפרטים נוספים, ר' סעיף 14.2.3 לחלק א' של הדוח התקופתי של החברה לשנת 2023 (אסמכתא: 2024-01-034929, מיום 29 במרץ, 2024), הנכלל בדוח זה בדרך של הפניה

[113] ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome

[114] לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 22 ביולי, 2020 (אסמכתא: 2020-01-071137), דיווח מיידי מיום 27 באפריל, 2022 (אסמכתא: 2022-01-042405), דיווח מיידי מיום 22 במאי, 2023 (אסמכתא: 2023-01-054261), דיווח מיידי מיום 18 ביוני, 2023 (אסמכתא: 2023-01-066588), ודיווח מיידי מיום 10 בספטמבר, 2023 (אסמכתא: 2023-01-104697) הנכללים בדוח זה בדרך של הפניה.

בטבלה שלהלן מוצגים נתונים בדבר ניסויים קליניים שערכה ועורכת בונוס תרפואטיקה

שם הניסוי	שלב הפיתוח בו נכלל הניסוי	האם הניסוי בוצע במסגרת הליך IND	מטרת הניסוי הקליני	מספר האתרים בהם מתבצע הניסוי	המדינות בהן מתבצע הניסוי	מספר נבדקים מתוכנן במסגרת הניסוי	אופי וסטאטוס הניסוי	לוחות הזמנים של הניסוי	אומדן עלות כוללת צפויה של הניסוי (באלפי ש"ח)	עלות שנצברה ממועד תחילת הניסוי ועד למועד הדוח (באלפי ש"ח)	תוצאות ביניים ותוצאות סופיות
מילוי חסרי עצם בלסת עליונה ותחתונה, באמצעות **BonoFill**, בכירורגית פה ולסת	קליני שלב I/II	לא	הדגמת יכולת השתלים המיוצרים על ידי בונוס תרפואטיקה ליצור עצם במקום בו קיים חסר עצם בלסת אנושית	1	ישראל	11 מטופלים בפועל	הסתיים	2014-2016	3,500	3,500	הצלחה מלאה בתוצאות הסופיות בהוכחת בטיחות ויעילות
מילוי חסרי עצם בלסת עליונה ותחתונה, באמצעות **BonoFill**, בכירורגית פה ולסת	קליני שלב II	לא	הדגמת יכולת השתלים המיוצרים על ידי בונוס תרפואטיקה ליצור עצם במקום בו קיים חסר עצם בלסת אנושית, באמצעות הדור השני של שתל חי	1	ישראל	30	הסתיים	2016-2024	5,500	5,500	הצלחה מלאה בתוצאות הסופיות בהוכחת בטיחות ויעילות
מילוי חסרי עצם בגפיים, באמצעות **BonoFill**, בכירורגיה אורטופדית	קליני שלב I/II	לא	הדגמת יכולת השתלים המיוצרים על ידי בונוס תרפואטיקה ליצור עצם במקום בו קיים חסר עצם בעצמות ארוכות, באמצעות הדור השני של שתל חי	6	ישראל	עד 40	בתהליך	2017-2027	15,000	7,000	בטיחות ויעילות הודגמו במקרים שדווחו
טיפול בחולי קורונה מאושפזים במצב קשה, באמצעות התרופה MesenCure	קליני שלב I ושלב II	לא	השפעת התרופה MesenCure על החלמה של חולי קורונה מאושפזים במצב קשה	3	ישראל	50	הסתיים	2020-2022	4,200	4,200	הצלחה בתוצאות הסופיות

להלן מוצגים נתונים בדבר ניסויים קליניים שבכוונת בונוס תרפואטיקה לערוך:

שם הניסוי	שלב הפיתוח בו נכלל הניסוי	האם הניסוי יבוצע במסגרת הליך IND	מטרת הניסוי הקליני	מספר האתרים בהם יתבצע הניסוי	המדינות בהן יתבצע הניסוי	מספר נבדקים מתוכנן במסגרת הניסוי	אופי וסטאטוס הניסוי	לוחות הזמנים של התחלת הניסוי	אומדן עלות כוללת צפויה של הניסוי
מילוי חסרי עצם בלסת עליונה ותחתונה, באמצעות BonoFill, בכירורגית פה ולסת	קליני שלב III	כן	הדגמת יכולת השתלים המיוצרים על ידי בונוס תרפואטיקה ליצור עצם במקום בו קיים חסר עצם בלסת אנושית, באמצעות הדור השני של שתל חי בהזרקה	5-6	ישראל, ארה״ב, אירופה	כ-50 מטופלים סה״כ	ניסוי קליני -טרם החל	2026	כ-5 מיליון דולר ארה״ב
מילוי חסרי עצם בגפיים, באמצעות BonoFill, בכירורגיה אורטופדית	קליני שלב III	כן	הדגמת יכולת השתלים המיוצרים על ידי בונוס תרפואטיקה ליצור עצם במקום בו קיים חסר עצם בעצמות ארוכות, באמצעות הדור השני של שתל חי בהזרקה	5-6	ישראל, אירופה, ארה״ב	כ-50 מטופלים סה״כ	ניסוי קליני -טרם החל	2028	כ-5 מיליון דולר ארה״ב
טיפול במצוקה נשימתית בחולים קשים, באמצעות MesenCure	קליני שלב III	כן	הדגמת יכולת MesenCure בטיפול בחולים קשים הסובלים ממצוקה נשימתית	5-6	ישראל, אירופה, ארה״ב	כ-450 מטופלים	ניסוי קליני -טרם החל	2026	כ-12 מיליון דולר ארה״ב

20.4. להלן פירוט הוצאות המחקר של החברה וחברות הבנות שלה, לתקופות שהסתיימו ביום 31 בדצמבר, 2025, 2024 ו-2023 (באלפי ש"ח):

	שנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר		
	2025	2024	2023
הוצאות מחקר, נטו[115]	13,225	17,605	18,613

20.5. <u>תמיכה בתוכנית המחקר והפיתוח של בונוס תרפואטיקה</u>

במהלך השנים, קיבלה בונוס תרפואטיקה מענקי תמיכה במו"פ, מרשות החדשנות ומגופי תמיכה אחרים. המענקים שהתקבלו מרשות החדשנות, המחויבים בתשלום תמלוגים, מסתכמים לסך של כ-5,633 אלפי ש"ח.
לריכוז התחייבויות החברה לתשלום תמלוגים על מוצריה, ר' טבלה בסעיף 30.2 להלן.

21. פטנטים

21.1. החברה משתמשת במגוון טכנולוגיות ייחודיות ובידע המפותחים בחברה. הקניין הרוחני של החברה, כולל שש משפחות של פטנטים ובקשות פטנט. נכון ליום 31 במרץ, 2026, משפחות אלה כוללות שבעים ואחד פטנטים מאושרים ועשר בקשות פטנט, במדינות רבות ברחבי העולם. לפי הפירוט הבא:

א. BONE-LIKE PROSTHETIC IMPLANTS – הפטנט מתאר ייצור שתלים דמויי עצם לצרכי השתלה. קבוצה זו כוללת 18 פטנטים א (1-18) בטבלה שלהלן. לחברה זכות שימוש בלעדית בזכויות לפטנט. מועד הקדימות של בקשות לפטנטים ופטנטים תחת קבוצה זו הוא אפריל 2008. לבונוס תרפואטיקה יש זכות שימוש בלעדית בפטנטים. לבונוס תרפואטיקה הזכות להעניק רישיונות משנה, להשתמש, לבצע מחקרים, לשפר, לפתח, לשווק, להפיץ, למכור או להשתמש בכל דרך אחרת בכדי לנצל את הקניין הרוחני כאמור, בכל העולם. לתיאור תנאי הסכם הרישיון, ר' סעיף 30.2 לדוח תקופתי זה.

ב. BONE REPAIR COMPOSITIONS – הפטנט מתאר ייצור שתלים דמויי עצם לצרכי השתלה. קבוצה זו כוללת 22 פטנטים ב (1-5) בטבלה שלהלן. לחברה בעלות על זכויות הפטנט. מועד הקדימות של בקשות לפטנטים ופטנטים תחת קבוצה זו הוא אפריל 2014.

ג. CELL COMPOSITIONS FOR TISSUE REGENERATION – הפטנט מתאר ייצור שתלים דמויי עצם לצרכי השתלה. קבוצה זו כוללת 5 פטנטים ו-3 בקשות לאישור פטנטים ג (1-8) בטבלה שלהלן. לחברה בעלות על זכויות הפטנט. מועד הקדימות של בקשות לפטנטים ופטנטים תחת קבוצה זו הוא יולי 2016.

ד. MICROCAPILLARY NETWORK BASED SCAFFOLD – הפטנט מתאר שיטה לקבלת רשת מיקרו-נימים לאספקת דם לשתל העצם, לרבות בשתל עצם לטיפול בתחלואת עצם. קבוצה זו כוללת 22 פטנטים ד (1-5). לחברה בעלות משותפת בפטנט וזכות שימוש בלעדית בזכויות הפטנט. מועד הקדימות של בקשות לפטנטים ופטנטים תחת קבוצה זו הוא ספטמבר 2015.

ה. COMPOSITIONS OF CELLS WITH AN ENHANCED THERAPEUTIC CAPACITY – הרכבי תאים בעלי פעילות טיפולית מוגברת. במסגרת פטנט זה פותחה התרופה MesenCure™. משפחת פטנטים זו כוללת 7 בקשות לאישור פטנטים ה (1-7)

ו. IMPLANTABLE LIPOSOME EMBEDDED MATRIX COMPOSITION, USES THEREOF, AND POLYCAPROLACTONE PRATICLES AS SCAFFOLDS FOR TISSUE REGENERATION – תרכובות ליפוזומים הניתנות להשתלה, ושיטה לשיגור של מולקולות עם פעילות ביולוגית In vivo ע"י שימוש בליפוזום כנשא. משפחת פטנטים זו בבעלות בונוס סלורה. לחברה בעלות על הפטנט, ומועד הקדימות של בקשות לפטנטים ופטנטים תחת קבוצה זו הוא נובמבר 2008. משפחת פטנטים זו כוללת 4 פטנטים ו (1-4).

כל הזכויות במשפחת פטנטים BISPHOSPHONATES VINYLIC MONOMERS AND POLYMERS AND USES THEREOF, הושבו לבר אילן חברה למחקר ופיתוח בע"מ.

[115] נטו מתמיכה שהתקבלה בגין הוצאות הפיתוח מהמדע"ר ואחרים.

מספר	מספר תיק	מדינה	סטטוס	מספר בקשה	מספר פטנט	מועד פקיעת פטנט
א1	BTH-P-001-AT	אוסטריה	אושר	09729344.3	EP2274023	07-04-2029
א2	BTH-P-001-BE	בלגיה	אושר	09729344.3	EP2274023	07-04-2029
א3	BTH-P-001-CH	שווייץ	אושר	09729344.3	EP2274023	07-04-2029
א4	BTH-P-001-DE	גרמניה	אושר	09729344.3	DE6020090606794	07-04-2029
א5	BTH-P-001-DK	דנמרק	אושר	09729344.3	EP2274023	07-04-2029
א6	BTH-P-001-ES	ספרד	אושר	09729344.3	EP2274023	07-04-2029
א7	BTH-P-001-FR	צרפת	אושר	09729344.3	EP2274023	07-04-2029
א8	BTH-P-001-GB	בריטניה	אושר	09729344.3	EP2274023	07-04-2029
א9	BTH-P-001-GR	יוון	אושר	09729344.3	EP2274023	07-04-2029
א10	BTH-P-001-IT	איטליה	אושר	09729344.3	IT502020000023500	07-04-2029
א11	BTH-P-001-LV	לטביה	אושר	09729344.3	EP2274023	07-04-2029
א12	BTH-P-001-NL	הולנד	אושר	09729344.3	EP2274023	07-04-2029
א13	BTH-P-001-NO	נורבגיה	אושר	09729344.3	EP2274023	07-04-2029
א14	BTH-P-001-PL	פולין	אושר	09729344.3	EP2274023	07-04-2029
א15	BTH-P-001-SE	שבדיה	אושר	09729344.3	EP2274023	07-04-2029
א16	BTH-P-001-TR	טורקיה	אושר	09729344.3	TR2020 03492	07-04-2029
א17	BTH-P-001-US	ארה״ב	אושר	12/937,273	US9,987,394	12-02-2030
א18	BTH-P-001-US1	ארה״ב	אושר	15/996,963	US11,179,499	07-04-2029

מספר	מספר תיק	מדינה	סטטוס	מספר בקשה	מספר פטנט	מועד פקיעת פטנט
ב1	BTH-P-002-AU	אוסטרליה	אושר	2015245963	AU2015245963	09-04-2035
ב2	BTH-P-002-CA	קנדה	אושר	2945438	CA2,945,438	09-04-2035
ב3	BTH-P-002-GB	בריטניה	אושר	15777375.5	15777375.5	09-04-2035

ב4	BTH-P-002-UP	אוסטריה, בלגיה, בולגריה, דנמרק, אסטוניה, פינלנד, צרפת, גרמניה, איטליה, לטביה, ליטא, לוקסמבורג, מלטה, הולנד, פורטוגל, רומניה, סלובניה, שוודיה	אושר	15777375.5	15777375.5	09-04-2035
ב5	BTH-P-002-US	ארה״ב	אושר	15/303,011	US11,433,163	09-04-2035
מספר	**מספר תיק**	**מדינה**	**סטטוס**	**מספר בקשה**	**מספר פטנט**	**מועד פקיעת פטנט**
ג1	BTH-P-004-AU	אוסטרליה	אושר	2017296175	AU2017296175	Jul 11, 2037
ג2	BTH-P-004-CN	סין	ממתין לאישור	2017800552193		
ג3	BTH-P-004-EP	אירופה	ממתין לאישור	17827127.6		
ג4	BTH-P-004-IL	ישראל	אושר	264205	IL264205	Jul 11, 2037
ג5	BTH-P-004-IN	הודו	אושר	201917005063	IN440625	Jul 11, 2037
ג6	BTH-P-004-JP	יפן	אושר	2019-523205	JP7268943	Jul 11, 2037
ג7	BTH-P-004-RU	רוסיה	אושר	2019103657	RU2788112	Jul 11, 2037
ג8	BTH-P-004-US1	ארה״ב	ממתין לאישור			
מספר	**מספר תיק**	**מדינה**	**סטטוס**	**מספר בקשה**	**מספר פטנט**	**מועד פקיעת פטנט**
ד1	BTH-P-005-AU	אוסטרליה	אושר	2016322971	AU2016322971	18-09-2036
ד2	BTH-P-005-CN	סין	אושר	X201680066640	CN109414527B	18-09-2036
ד3	BTH-P-005-UP	אוסטריה, בלגיה, בולגריה, דנמרק, אסטוניה, פינלנד, צרפת, גרמניה, איטליה, לטביה, ליטא, לוקסמבורג, מלטה, הולנד, פורטוגל, רומניה,	אושר	16845844.6	3349816	18-09-2036

		סלובניה, שוודיה				
ד4	BTH-P-005-US	ארה"ב	אושר	15/759,940	US10,940,238	18-09-2036
ד5	BTH-P-005-GB	בריטניה	אושר	16845844.6	3349816	18-09-2036
מספר	**מספר תיק**	**מדינה**	**סטטוס**	**מספר בקשה**	**מספר פטנט**	**מועד פקיעת פטנט**
ה1	BTH-P-007-AU	אוסטרליה	ממתין לאישור	2022279751		
ה2	BTH-P-007-CA	קנדה	ממתין לאישור	3219667		
ה3	BTH-P-007-CN	סין	ממתין לאישור	X202280048332		
ה4	BTH-P-007-EP	אירופה	ממתין לאישור	22810784.3		
ה5	BTH-P-007-IL	ישראל	ממתין לאישור	308730		
ה6	BTH-P-007-IN	הודו	ממתין לאישור	202317081854		
ה7	BTH-P-007-US	ארה"ב	ממתין לאישור	18/563,558		
מספר	**מספר תיק**	**מדינה**	**סטטוס**	**מספר בקשה**	**מספר פטנט**	**מועד פקיעת פטנט**
ו1	CLR-BTH-P-001-DE	גרמניה	אושר	09828393.0	DE60 2009 045 297.5	24-11-2029
ו2	CLR-BTH-P-001-FR	צרפת	אושר	09828393.0	EP2370112	24-11-2029
ו3	CLR-BTH-P-001-GB	בריטניה	אושר	09828393.0	EP 2370112	24-11-2029
ו4	CLR-BTH-P-001-US1	ארה"ב	אושר	14/531,340	US9,889,232	24-11-2029

הגשת הבקשות מטעם החברה או בונוס סלורה ו/או ממציאי הפטנטים, לרישום הפטנטים כאמור, לוותה בייעוץ מקצועי של מומחים, ונעשתה במטרה להעניק לבונוס תרפואטיקה ובונוס סלורה הגנה קניינית נאותה, באמצעות הפטנטים האמורים, אם וככל שיירשמו. להערכת החברה, חשיבות רישום הפטנטים הינה הענקת הגנה קניינית לפיתוחי בונוס תרפואטיקה ובונוס סלורה במדינות בהן יירשמו. לפרטים בדבר גורמי סיכון העשויים לנבוע מאי קיום הגנה קניינית על טכנולוגיות בונוס תרפואטיקה, ר' סעיף 34 לדוח תקופתי זה.

למיטב ידיעת החברה, אורך חיי פטנט, במרבית המדינות, נע בין 17 ל-20 שנה, מתאריך הגשת הבקשה לרישום פטנט.

יצוין, כי אין כל וודאות כי הבקשות לרישום הפטנטים המפורטים לעיל תבאנה לרישום פטנטים ו/או כי לא יהיו ניסיונות מצד צדדים שלישיים לתקוף את הפטנטים לאחר שיירשמו, אם וככל שיירשמו, דבר העלול להוביל לכך שמתחרים ייצרו מוצרים זהים באופן שיפגע ביכולתה להתחרות בשוק.

בהסכמי ההעסקה בין החברה לבין עובדיה ו/או נותני שירותים מטעמה, נכלל סעיף לפיו הסכים כל עובד ו/או נותן שירותים כי כל רעיון, המצאה, תכנון, עיצוב, חידוש, שיפור, פטנט, מסמך, תוכנה, תכנית מחשב, תהליך, שיטה ו/או פרוצדורה פרי מעשיו תוך כדי ועקב ביצוע עבודתו עבור בונוס תרפואטיקה (להלן – "פיתוח"), יהיו שייכים בלעדית לבונוס תרפואטיקה וללא כל תמורה. בנוסף, הסכים כל עובד כאמור להעביר ולהמחות לבונוס תרפואטיקה , ללא תמורה, את כל הזכויות, אם וככל שיהיו לו, בפיתוח.

לחברה ולחברות הבנות שלה אין סימני מסחר רשומים.

21.2. <u>פרסומים בכתבי עת מדעיים</u>

בגיליון יולי 2019 של כתב העת Journal of Orthopaedic Surgery and Research פורסם מאמר המדגים את הצלחת השימוש ב BonoFill, שתל חי של עצם בהזרקה מתוצרת בונוס ביוגרופ, לטיפול והשלמת חסרים בעצמות הטיביה של כבשים. במחקר פרה-קליני זה הושגו צמיחת עצם משמעותית וריפוי מלא של הפגם תוך 12-8 שבועות, לאחר הזרקה יחידה, ללא דלקת או סימני דחיית השתל[116].

בגיליון אפריל 2021 של כתב העת Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, היוצא לאור על ידי The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, ונחשב לכתב העת היוקרתי בעולם לכירורגיית פה ולסת, פורסם מאמר המציג את ההצלחה שהודגמה בניסוי הקליני להשלמת חסר בעצם הלסת העליונה או התחתונה, באמצעות שתל חי של עצם אנושית בהזרקה, מתוצרת בונוס ביוגרופ, המהווה פתרון בטוח ומהיר להשלמת חסר בעצם, באמצעות הזרקה אחת בלבד של שתל חי ומתפתח של עצם אנושית עצמית, אשר גודל במעבדה, על בסיס תאים שנדגמו מהמטופל[117].

בגליון 2022 של Cytotherapy, כתב העת הרשמי של האגודה הבינלאומית לתרפיה תאית וגנטית (ISCT), פורסם תקציר המציג מתוצאות המחקרים הקליניים להשלמת וריפוי חסרי עצם בפנים וחסרי עצם קריטיים בגפיים באמצעות BonoFill, שתל חי של עצם אנושית מתוצרת בונוס ביוגרופ[118].

בגליון 2021 של Cytotherapy, כתב העת הרשמי של האגודה הבינלאומית לתרפיה תאית וגנטית (ISCT), פורסם תקציר המדגים את הצלחת השימוש ב MesenCure, תרפיה תאית מתקדמת לטיפול בדלקות ונזק לרקמות, במודל פרה-קליני לטיפול בנזק ריאתי חריף (ALI) ובדלקת ריאות חריפה הנובעת ממנו. הטיפול ניתן באמצעות 3 מנות תוך וריידיות של MesenCure שהובילו להתאוששות מוצלחת של בעלי החיים והצלתם ממוות[119].

בגליון נובמבר 2021 של כתב העת היוקרתי Blood, היוצא לאור על ידי The American Society of Hematology, פורסם תקציר המציג את התוצאות הראשוניות וההצלחה שהודגמה בניסוי קליני פאזה II לטיפול בדלקת ריאות ומצוקה נשימתית מסכנת חיים בחולי קורונה קשים באמצעות MesenCure, תרפיה תאית מתקדמת לטיפול בדלקות ונזק לרקמות, שפותחה על ידי בונוס ביוגרופ. הטיפול, שניתן בשלוש מנות תוך וריידיות, לעשרת המטופלים הראשונים במסגרת המחקר הקליני, הביא לשיפור משמעותי במדדים הקליניים, החלמה מהירה וקיצור משך האשפוז של כלל המטופלים[120].

בגליון 2022 של Cytotherapy, כתב העת הרשמי של האגודה הבינלאומית לתרפיה תאית וגנטית (ISCT), פורסם תקציר המציג את ההצלחה שהודגמה בניסוי קליני פאזה II לטיפול בדלקת ריאות ומצוקה נשימתית מסכנת חיים בחולי קורונה קשים באמצעות MesenCure. בניסוי זה הודגמה יעילות מובהקת בהפחתת כ-68% מתמותת החולים שטופלו בתרופה בהשוואה לקבוצת הביקורת, כמו גם בטיחות התרופה[121].

בגליון 2022 של Cytotherapy, כתב העת הרשמי של האגודה הבינלאומית לתרפיה תאית וגנטית (ISCT), פורסם תקציר המציג עדות ראשונה לפוטנציאל התרגומי של MesenCure לטיפול בתסמונת שחרור ציטוקינים מסכנת חיים הנובעת מטיפולים אימונותרפיים הניתנים לשפעול מערכת החיסון כנגד גידול סרטני. יעילותה של התרופה MesenCure בטיפול מסוג זה, הודגמה בניסוי שנערך במעבדות ג'קסון (The Jackson Laboratory) בארה"ב, ממכוני המחקר המוערכים בעולם. הניסוי נערך בחיות מודל הנושאות מערכת חיסון אנושית הנגועה בסרטן דם ממקור אנושי[122].

בגליון 2023 של Cytotherapy, כתב העת הרשמי של האגודה הבינלאומית לתרפיה תאית וגנטית (ISCT), פורסם תקציר המציג תוצאות ראשוניות במחקר פרה-קליני משותף לחברה ולמכון למחקר ביולוגי בישראל, המדגימות את יעילות התרופה MesenCure, תרפיה תאית מתקדמת לטיפול בדלקות ונזק לרקמות, בטיפול במצוקה נשימתית חריפה ובשיקום הרס רקמת הריאות, שנגרמו כתוצאה מחשיפה לגורמים ביולוגיים שונים[123].

---

[116] https://josr-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13018-019-1219-5
[117] Https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/s0278239120314476
[118] Mesenchymal stem/stromal cells: BonoFill: a novel tissue-engineered, autologous bone graft from adipose-derived mesenchymal stromal cells for bone tissue regeneration - Cytotherapy (isct-cytotherapy.org)
[119] Mesencure—an enhanced cell therapy explicitly developed for treating acute respiratory distress in covid-19: From benchtop to bedside (isct-cytotherapy.org)
[120] Possible divergent local and peripheral immunological effects of low-dose Mesencure, an enhanced mesenchymal cell therapy, may contribute to its success in treating severe covid-19 patients | blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)
[121] ISCT-Cytotherapy.org/article/s1465-3249(22)00134-7/pdf
[122] Mesenchymal stem/stromal cells: Late breaking abstract: First evidence for the translational potential of Mesencure™, a professionalized allogeneic mesenchymal cell therapy, for treating immunotherapy-related cytokine release syndrome - Cytotherapy (isct-cytotherapy.org)
[123] Mesenchymal stem/stromal cells: Biological threat agent ricin intoxication of the lungs is effectively treated by Mesencure, a professionalized allogeneic mesenchymal cell therapy, preferably via the subcutaneous route - Cytotherapy (isct-cytotherapy.org)

בגליון 2024 של Cytotherapy, כתב העת הרשמי של האגודה הבינלאומית לתרפיה תאית וגנטית (ISCT), פורסם תקציר המציג את ההצלחה שהודגמה בתוצאות הביניים של הניסוי הקליני להשלמת חסרי עצם בעצמות הלסת העליונה או התחתונה, באמצעות BonoFill. מוצר זה, שתל חי של עצם אנושית הניתן בהזרקה, מספק פתרון בטוח ומהיר להשלמת חסר בעצם, באמצעות הזרקה אחת בלבד של שתל חי ומתפתח, שגודל במעבדה על בסיס תאים שנדגמו מהמטופל עצמו.[124]

בגיליון 2024 של כתב העת International Journal of Molecular Sciences (MDPI), כתב עת מדעי בינלאומי העובר ביקורת עמיתים, פורסם מאמר סקירה נרטיבי הסוקר את הניסיון הקליני בשימוש בתאי גזע מזנכימליים (MSC) לטיפול במחלת לב כלילית (Coronary Artery Disease). המאמר מנתח את תוצאות הניסויים הקליניים שבוצעו עד כה, דן בשיקולים מרכזיים בתכנון מחקרים, בחירת מטופלים, שיטות מתן ומדדי יעילות, ומצביע על האתגרים וההזדמנויות הנדרשות לשיפור היעילות והעקביות של טיפולים תאיים בתחום הקרדיווסקולרי. הסקירה מדגישה את הפוטנציאל של טיפולים מבוססי MSC להשפיע על מנגנונים מרכזיים בהתפתחות המחלה, ובפרט דלקת בכלי הדם ונזק לרקמת הלב – מנגנונים אליהם מכוונת גם התרפיה התאית MesenCure שפותחה על ידי בונוס ביוגרופ. המאמר נכתב בהובלת פרופ' טג'אס פאטל, מומחה בינלאומי מוביל בתחום הקרדיולוגיה ההתערבותית, ובונוס ביוגרופ תרמה לו באמצעות שותפות בכתיבה של ד"ר שי מרצקי, יחד עם ד"ר תומר ברונשטיין וד"ר ורד קיוויתי. פרסום זה נשען גם על השותפות האסטרטגית שהוקמה בשנת 2023 עם בית החולים St. Catherine Specialty Hospital, מהמרכזים המובילים באירופה לרפואה מותאמת אישית ולרפואה רגנרטיבית.

22. הון אנושי

22.1. <u>כללי</u>

החברה וחברות הבנות שלה פועלות לפי עיקרון של גיוס כוח האדם החיוני ביותר להמשך פיתוח יכולות הליבה שלהן, תוך רכישת שירותים של מומחים בכל פעילות שאינה קשורה בתהליכי הליבה.

להלן פרטים אודות בעלי תפקידים מרכזיים בחברה וחברות הבנות ושינויים שאירעו בהון האנושי של החברה:

א. ד"ר שי מרצקי, יזם בונוס תרפואטיקה ומכהן בתפקיד מנכ"ל החברה. לד"ר מרצקי ניסיון רב בכל הקשור לגידול תרביות ורקמות מחוץ לגוף, תכנון ובניית מערכות גידול (ביוריאקטורים), המאפשרות לגדל את התאים והרקמות האמורים ובניית מוצרים על בסיס רקמות ותאים אלו. לד"ר מרצקי תואר שני ותואר דוקטור בביוטכנולוגיה מהטכניון ותארים ראשונים בהנדסה כימית ובביולוגיה מהטכניון. ד"ר מרצקי כיהן כיזם, מנכ"ל בפועל ומנהל פיתוח טכנולוגי בחברת פלוריסטם תרפיוטיקס אינק. (חברה ציבורית הנסחרת בנסד"ק), העוסקת בתחום הרפואה התאית.

ב. מר יוסף רויך הינו יזם ומכהן כיו"ר דירקטוריון החברה. למר רויך תואר שני במנהל עסקים בתחומי מימון וחשבונאות, מחשבים ומערכות מידע, מאוניברסיטת תל אביב ותואר ראשון בכלכלה ומנהל עסקים מאוניברסיטת בר אילן. מר רויך כיהן כמנהל המחלקה הכלכלית של לאומי פיא, חברה לניהול קרנות נאמנות, בקבוצת בנק לאומי.

ג. רו"ח מיטל ענבר מכהנת כמנהלת הכספים של החברה החל מיום 9 בדצמבר, 2024. רו"ח ענבר הינה בעלת תואר בחשבונאות מהמרכז האקדמי למשפט ועסקים ברמת גן, ותעודת חשבות וניהול כספים מאוניברסיטת חיפה. רו"ח מיטל ענבר שימשה כחשבת בבונוס ביוגרופ בע"מ, חשבת בחברת סטארפלסט תעשיות בע"מ וכחשבת חברות בנות בחברת המ-לט (ישראל קנדה) בע"מ.

ד. ד"ר דרור בן דוד מכהן כסמנכ"ל תפעול של בונוס תרפואטיקה וכיהן עד לשלהי 2022 כמנהל המחקר והפיתוח שלה. לד"ר בן דוד תואר דוקטור במדעי הרפואה מהטכניון. ד"ר בן דוד מתמחה בהנדסת רקמות ובאפיון ובהתמיינות של תאים מזנכימליים מוקדמים ובוגרים, ומלווה את החברה מצעדיה הראשונים.

ה. ד"ר ורד קויתי מכהנת כמנהלת רגולציה וקליניקה בחברה. לד"ר קויתי תואר דוקטור במדעי החיים ותואר שני במנהל עסקים מהטכניון. ד"ר קויתי בעלת נסיון רב בניהול רגולציה וקליניקה גלובלית מתחום התרופות והמכשור הרפואי, בכל שלבי המוצר.

ו. ד"ר קורין שמעוני מכהנת כמנהלת אבטחת האיכות בחברה. לד"ר שמעוני תואר דוקטור ברוקחות תעשייתית וביורפואית מאוניבסיטת PARIS V שבצרפת. ד"ר שמעוני בעלת נסיון רב בתעשייה הפרמצבטית בתחום הבטחת איכות עבור יצור מוצרים סטריליים ולא סטריליים. בשנת 2008, מונתה ד"ר שמעוני על ידי משרד הבריאות הישראלי, כ-QP.

ז. ד"ר תומר בורנשטיין מכהן כסמנכ"ל חדשנות ופיתוח תאגידי. לד"ר ברונשטיין תואר ראשון בהנדסת ביוטכנולגיה ומזון, תואר מגיסטר ותואר דוקטור בפילוסופיה, כולם מהטכניון. לתומר למעלה מ-15 שנות ניסיון במחקר ופיתוח.

ח. ד"ר עטרה נובק מונתה למנהלת המחקר והפיתוח, החל מסוף שנת 2022, לד"ר נובק תואר דוקטור במדעי הרפואה מהטכניון. לעטרה למעלה מ-15 שנות ניסיון בתאי גזע ולמעלה משמונה שנות ניסיון בתרפיה תאית.

---

[124] Advancing mesenchymal cell-based bone tissue engineering: Comprehensive phase II clinical trial outcomes of BonoFill™ in maxillofacial reconstruction

22.2. <u>מצבת העובדים ונותני השירותים בחברה ובחברות הבנות</u>

להלן מצבת העובדים ונותני השירותים בחברה ובחברות הבנות, בפילוח על פי המבנה הארגוני של הקבוצה, נכון לתאריך דוח תקופתי זה ולשנתיים שקדמו לו:

	ליום 31 בדצמבר		
תחום עיסוק	סמוך למועד הדוח	2025	2024
מחקר, פיתוח, רגולציה וקליניקה	29	30	34
הנהלה, כספים, משאבי אנוש, מערכות מידע ורכש	8	8	11
וועדה מדעית מייעצת	3	3	3
וועדה עסקית מייעצת	1	1	1
סה"כ	**41**	**42**	**49**

מעת לעת, ועל פי הצורך, מסתייעת החברה ובונוס תרפואטיקה בוועדה מדעית מייעצת, המורכבת ממדענים מומחים, בעלי שם עולמי, המייעצים לחברה ו/או לבונוס תרפואטיקה בתחומי פעילותה. הרכב הוועדה עשוי להשתנות, מעת לעת, על פי הצורך ובהתאם לנושא הנדון ומומחיות היועצים. על חברי הוועדה המדעית המייעצת נמנים:

א. ביום 11 ביולי, 2025, הצטרף פרופ' אדווין מ. הורביץ (PhD, MD), מהמדענים המובילים בעולם בתחום הרפואה התאית, לוועדה המייעצת (Advisory Board) של בונוס ביוגרופ, לקראת ניסוי קליני פאזה III בארה"ב. פרופ' אדווין מ. הורביץ, הינו פרופסור לרפואה תאית ולרפואת ילדים, לשעבר נשיא האיגוד הבינלאומי לתרפיה תאית וגנטית. פרופ' הורביץ מכהן כעורך הראשי של כתב העת המדעי Cytotherapy[125], היוצא לאור מטעם האגודה הבינלאומית לתרפיה תאית וגנטית (ISCT)[126] והיה ממקימי הוועדה הבינלאומית לתאי גזע מזנכימליים. לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 13 ביולי, 2025 (אסמכתא: 2025-01-051376).

ב. פרופ' נמרוד רוזן, מומחה לאורטופדיה ולשעבר מנהל מערך אורטופדיה ושיקום במרכז הרפואי העמק, בעפולה. פרופ' רוזן כיהן כנשיא האיגוד הישראלי לאורטופדיה ומכהן כיום כרופא האורתופד הראשי של שירותי בריאות כללית וכפרופסור חבר קליני בטכניון - מכון טכנולוגי לישראל.

ג. פרופ' יהודה אולמן, מומחה לפלסטיקה ומנהל את המחלקה לפלסטיקה במרכז הרפואי רמב"ם, בחיפה. פרופ' אולמן כיהן כיו"ר האיגוד הישראלי לכירורגיה פלסטית ואסטטית.

ד. ד"ר אפרים צור, מומחה בכירורגיית פה ולסת, ניהל את היחידה לפה ולסת במרכז הרפואי אסף הרופא, בצריפין.

להלן טבלה מרכזת של חברי הועדה המדעית המייעצת ואופן תגמולם בשנת 2025:

שם חבר הוועדה	השכלתו	ניסיונו המקצועי	סוג התגמול שניתן בגין השירותים כחבר הועדה	השווי הכלכלי של התגמול (באלפי ש"ח)
פרופ' אדווין מ. הורביץ	MD, PHD	פרופסור לרפואה תאית ולרפואת ילדים, לשעבר נשיא האיגוד הבינלאומי לתרפיה תאית וגנטית, מכהן כעורך הראשי של כתב העת המדעי Cytotherapy	כתבי אופציה למניות, במסגרת תכנית אופציות לעובדים ולנותני שירותים	לא ניתן תגמול השנה
פרופ' נמרוד רוזן	MD, PHD	מומחה לאורטופדיה ולשעבר מנהל מערך אורטופדיה ושיקום במרכז הרפואי העמק, בעפולה, וכן כיהן כנשיא האיגוד הישראלי לאורטופדיה. מכהן כיום כרופא האורתופד הראשי של שירותי בריאות כללית וכפרופסור חבר קליני בטכניון - מכון טכנולוגי לישראל	כתבי אופציה למניות, במסגרת תכנית אופציות לעובדים ולנותני שירותים	לא ניתן תגמול השנה

[125] https://www.isctglobal.org/blogs/lauren-reville/2023/09/05/edwin-m-horwitz-md-phd-to-lead-strategic-growth-of
[126] The International Society for Cell & Gene Therapy

ד"ר אפרים צור	MD	מומחה לפה ולסת ולשעבר מנהל היחידה לפה ולסת בבית החולים אסף הרופא, בצריפין	כתבי אופציה למניות, במסגרת תכנית אופציות לעובדים ולנותני שירותים	לא ניתן תגמול השנה

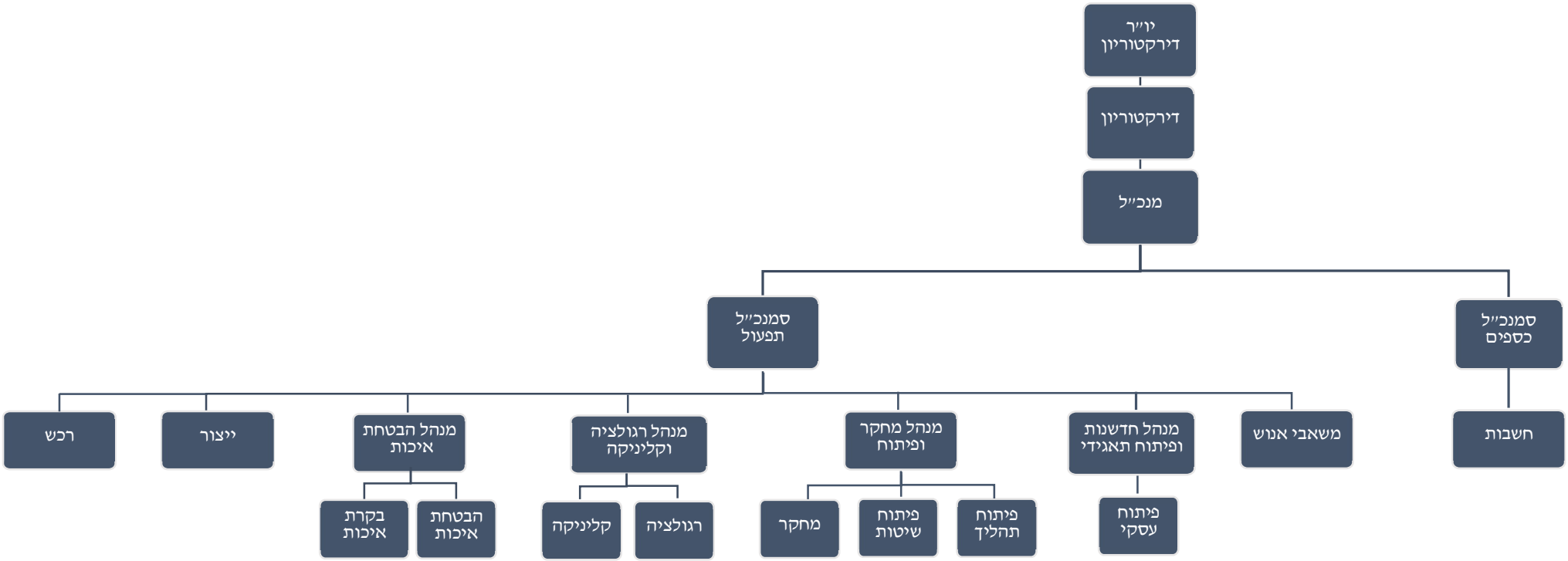
בנוסף לוועדה המדעית המייעצת, מסתייעת החברה גם בוועדה עסקית מייעצת. הרכב הוועדה עשוי להשתנות, מעת לעת, על פי הצורך[127] ובהתאם לנושא הנדון ומומחיות היועצים. על חבר הוועדה העסקית המייעצת נמנה ד"ר מלקולם הונליין - ד"ר הונליין כיהן עד 2022 כסגן יו"ר/מנכ"ל ועידת הנשיאים של ארגונים יהודיים אמריקאים גדולים, הגוף המתאם של 53 ארגונים יהודיים לאומיים. לד"ר הונליין תואר B.A מאוניברסיטת טמפל והשלים את עבודת הדוקטורט שלו באוניברסיטת פנסילבניה, בה לימד יחסים בינלאומיים, והיה מומחה למזרח התיכון במכון לחקר מדיניות חוץ. ד"ר הונליין היה המנהל המייסד של ה-JCRC של ניו-יורק רבתי ושל ועידת ניו-יורק רבתי על יהדות ברית המועצות. ד"ר הונליין מופיע בקביעות בתקשורת, מרצה ופוגש גורמים מובילים ברחבי העולם. ד"ר הונליין קיבל פרסים רבים מממשלות ומוסדות זרים בארה"ב, כולל ארבעה תארי דוקטור לשם כבוד.

שם חבר הוועדה	ניסיונו המקצועי	סוג התגמול שניתן בגין השירותים כחבר הועדה	השווי הכלכלי של התגמול ההוני (באלפי ש"ח)
ד"ר מלקולם הונליין	מומחה ליחסים בינלאומיים	כתבי אופציה למניות, במסגרת תכנית אופציות לעובדים ולנותני שירותים	לא ניתן תגמול השנה

[127] מעת שהתמנה מר משה בר סימן טוב לכהן כמנהל חטיבת הבריאות ומשנה למנכ"ל כלל חברה לביטוח בע"מ, ולאחר מכן, כמנכ"ל משרד הבריאות בישראל, הושעתה השתתפותו בוועדה העסקית המייעצת.

22.3. <u>מבנה ארגוני</u>

להלן תרשים המבנה הארגוני של החברה, נכון ליום 31 בדצמבר, 2025:



22.4. <u>תנאי ההעסקה של המועסקים בחברה</u>

עובדי החברה ונותני השירותים בה מועסקים על פי תנאים הנקבעים בחוזים אישיים, בהתאם להחלטת הנהלת החברה. הסכמי ההעסקה כוללים התחייבות לשמירה על סודיות, אי תחרות ושמירה על זכויות הקניין הרוחני של החברה מפני צד שלישי וכרכושה הבלעדי של החברה.

22.5. <u>תלות מהותית בעובד מסוים</u>

נכון לתאריך דוח תקופתי זה, אין לחברה תלות מהותית בעובד או בנותן שירותים. יחד עם זאת, החברה נסמכת על עובדיה הבכירים, ואובדן שירותיהם לחברה, ללא תחליף הולם, עלול לפגוע בפעילות החברה.

23. חומרי גלם וספקים

לפרטים, ר' סעיף 12 לדוח תקופתי זה.

24. הון חוזר

להלן מובא מידע בדבר ההון החוזר של החברה, ליום 31 בדצמבר, 2025, באלפי ש"ח:

נכסים שוטפים	**1,753**
התחייבויות שוטפות	13,994
עודף התחייבויות שוטפות על הנכסים השוטפים	(12,241)

25. מימון

נכון למועד פרסום דוח תקופתי זה, החברה מממנת את פעילותה בעיקר מגיוסי הון פרטיים ואשראי ספקים.

לפרטים בדבר גיוסי הון שבוצעו בשנת הדוח, ר' סעיף 2 לדוח תקופתי זה.

26. מיסוי

לפרטים בדבר דיני המס החלים על החברה ממועד השלמת ההסדר ועד למועד הדוח תקופתי זה, ר' ביאור 8 לדוחות הכספיים של החברה המצורפים בחלק ג' של דוח תקופתי זה.

27. איכות הסביבה

בכוונת בונוס תרפואטיקה לייצר את המוצרים שיידרשו לצורך הניסויים הקליניים במרכז הייצור שלה, ובאחריותה לדאוג לסילוק הפסולת הביולוגית במתקניה.

בונוס תרפואטיקה אינה מעריכה כי תידרש לשאת בהשקעה ו/או בעלות מהותיים לשם עמידה בהוראות הנוגעות לאיכות הסביבה.

28. מגבלות ופיקוח על פעילות החברה

חלק מהפעילות של בונוס תרפואטיקה ובונוס סלורה, כפופה לעמידה בתקנים שונים, מקומיים ובינלאומיים, ולהנחיותיהן של רשויות שונות, החלים בשווקים בהם בכוונתן לפעול.

29. אישורים רגולטוריים

29.1. <u>מגבלות, חקיקה, תקינה ואילוצים מיוחדים החלים על תחום הפעילות</u>

בונוס תרפואטיקה פועלת בשוק המוצרים הרפואיים, ולפיכך החל משלב המחקר והפיתוח, כפופה החברה לרגולציה ולתקינה, המתפתחים עקב הצורך הציבורי לפיקוח על מוצרים אלה, במדינות בהן תפעל.

במדינות השונות בעולם קיימות רשויות ציבוריות המפקחות על פיתוח מוצרים רפואיים, כגון ה- FDA בארה"ב, ה- EMA באיחוד האירופי וה- SFDA בסין. תפקידן של רשויות אלה הוא להבטיח כי מוצרים רפואיים המשווקים בהן, יעמדו בסטנדרטים גבוהים של בטיחות, יעילות ואיכות.

בונוס תרפואטיקה מתייעצת באופן שוטף עם מומחים לרגולציה, בין היתר, ביחס לדרישות ה- FDA בארה"ב וה- EMA באיחוד האירופי. ייעוץ זה מאפשר היערכות וקבלת אישור עקרוני למתווה הניסויים המבוצעים ושיבוצעו על ידי בונוס תרפואטיקה, ונועד גם לצורך מוכנות ועמידה בסטנדרטים אשר יאפשרו בעתיד קבלת אישור ורישום מוצרי בונוס תרפואטיקה על פי הקריטריונים הנדרשים על ידי ה-FDA וה-EMA.

לפרטים בדבר הליכי פיתוח מוצר רפואי ואודות הוראות החקיקה, ההגבלות והתקינה החלים על פעילותה של בונוס תרפואטיקה, ר' סעיף 28 לדוח תקופתי זה.

ככלל, טרם קבלת אישור לשיווק מוצר רפואי, יש צורך לאפיין באופן מלא את המוצר, להוכיח בניסויים פרה-קליניים ובניסויים קליניים את בטיחותו ואת יעילותו ולקבל אישור שיווק מהרשות הרגולטורית הרלוונטית.

הדרישות הרגולטוריות לשם אישור בטיחות מוצרים ביולוגיים מתמקדות בין השאר בתהליך היצור ואיכות המוצר, במאפיינים הביולוגיים, בניסויי בטיחות ויעילות בחיות ולבסוף בבטיחות ויעילות בניסויים קליניים בבני אדם:

29.2. <u>סיווג מוצרי בונוס תרפואטיקה לשם הערכת ה- FDA</u>

ב- FDA פועלות שלוש מחלקות להערכת מוצרים רפואיים:

א. תרופות (Drugs), נבחנות במחלקת Center of Drug Evaluation and Research - CDER;

ב. אביזרים רפואיים (Medical Devices), נבחנים במחלקת Center for Devices and Radiological Health - CDRH;

ג. מוצרים ביולוגיים (Biological Products), נבחנים במחלקת Center for Biologics Evaluation and Research - CBER

ככלל, מתייחס ה- FDA למוצרים המכילים תאים ביולוגיים, כאל מוצרים ביולוגיים, הכפופים לתקנות Section 351 of the PHS Act[128] וה- FDCA (Federal Food, Drug and Cosmetic Act), על פיהן נדרש המבקש לשווקם בארה"ב, בין השאר, להגיש בקשה לרישום תחת BLA (Biologics License Application).

להערכת החברה, המוצרים BonoFill ו-MesenCure, ייבחנו על ידי המחלקה להערכה ומחקר של מוצרים ביולוגיים, (1) הואיל ותאים חיים הינם הרכיב הפעיל העיקרי במוצריה, וכן (2) הואיל והמנגנון העיקרי בפעילותם של מוצריה הינו מנגנון ביולוגי. יחד עם זאת, המוצר שתל עצם BonoFill צפוי לעבור הערכה בשיתוף עם המחלקה לאביזרים ובריאות רדיולוגית (CDRH), הואיל ו-BonoFill יוצא ממעבדת הייצור של החברה כשהוא ממולא מראש (Pre-filled) בתוך מזרק, מוכן להשתלה במטופל, והמזרק מהווה רכיב מתחום המכשור הרפואי.

מוצרי BonoFill של בונוס תרפואטיקה, מתבססים על רפואה מתקדמת, העושה שימוש בתאים של המטופל עצמו ("מוצר אוטולוגי"), לצורך שיקום של רקמות בגוף של המטופל. לפיכך, להערכת החברה, סביר להניח כי ה-FDA יאשר את סיווג מוצריה כ"טיפול מתקדם ברפואה שיקומית" (regenerative medicine advanced therapy - RMAT). מוצרים בסיווג זה, זכאים להקלות מצד ה-FDA הן בניסויים הקליניים והן בתהליך ההערכה של ה-FDA.

ההנחיה של ה-FDA בעניין Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions, מבפברואר 2019, ניתנת לעיון בקישור שלהלן: https://www.fda.gov/media/120267/download

להערכת החברה, אם יסווגו מוצרי החברה כ"טיפול מתקדם ברפואה שיקומית", עשויות להיות מאושרות לחברה הקלות בניסויים הקליניים אשר יידרשו על ידי ה- FDA לצורך קבלת אישור שיווק בארה"ב, ובכלל זה, הפחתה בכמות המטופלים שיידרשו להשתתף בניסויים הקליניים, ולפיכך, עשוי משך הניסוי הקליני להיות קצר יותר, בהשוואה למוצרים שאינם זכאים לסיווג זה. אף אם תאושרנה לחברה הקלות בניסויים הקליניים אשר יידרשו על ידי ה- FDA לצורך קבלת אישור שיווק בארה"ב, צפויה החברה להידרש להמשיך לספק ל- FDA תוצאות מעקב אחרי המטופלים אשר ישתתפו בניסוי הקליני, אף לאחר קבלת אישור השיווק בארה"ב.

כיום, החברה סיימה ניסוי קליני פאזה II להשלמת חסר עצם בעצמות הלסת העליונה או התחתונה, באמצעות BonoFill. מתוצאות הניסוי הקליני עולה, כי BonoFill השיג הצלחה מלאה בשיקום עצם ב -90% מההשתלות שנערכו בניסוי הקליני, תוך הפחתה של כמחצית עד שני שליש מתקופת הריפוי, המאפשרת למטופלים לשוב בתוך פרק זמן קצר יותר, בהשוואה למוצרים שאינם זכאים לסיווג זה. אף אם תאושרנה לחברה הקלות בניסויים הקליניים אשר יידרשו על ידי ה- FDA לצורך קבלת אישור שיווק בארה"ב, צפויה החברה להידרש להמשיך לספק ל- FDA תוצאות מעקב אחרי המטופלים אשר ישתתפו בניסוי הקליני, אף לאחר קבלת אישור השיווק בארה"ב.

כיום, החברה סיימה ניסוי קליני פאזה II להשלמת חסר עצם בעצמות הלסת העליונה או התחתונה, באמצעות BonoFill. מתוצאות הניסוי הקליני עולה, כי BonoFill השיג הצלחה מלאה בשיקום עצם ב -90% מההשתלות שנערכו בניסוי הקליני, תוך הפחתה של כמחצית עד שני שליש מתקופת הריפוי, המאפשרת למטופלים לשוב בתוך פרק זמן קצר יותר, בהשוואה למוצרים שאינם זכאים לסיווג זה. בנוסף, בימים אלה עורכת החברה ניסוי קליני רב מרכזי פאזה II להשלמת חסר קריטי נרחב בעצם מעצמות הגפיים, יד או רגל, בשישה מרכזים רפואיים בישראל, בפריסה גיאוגרפית ברחבי הארץ.

המוצר MesenCure של בונוס תרפואטיקה, שייך אף הוא לרפואה מתקדמת, כמוצר המבוסס על תאים שמקורם בתורם בריא ("מוצר אלוגנאי"), לצורך טיפול בדלקת חריפה והפחתת סערת הציטוקינים במחלות דלקתיות שונות.

MesenCure נבדק בניסוי קליני רב מרכזי מבוקר בפאזה II לטיפול בחולים עם תסמונת נשימתית חריפה על רקע מחלת הקורונה, בו הודגמו בטיחותו ויעילותו הגבוהים. בהמשך צפוי מוצר זה להבדק אף הוא תחת המחלקה להערכת מוצרים ביולוגיים ב-FDA, CBER, כדי לאשר ניסוי קליני תחת FDA ובהמשך אישור שיווק למוצר תחת הקטגוריה של טיפולים תאיים.

הערכות החברה באשר לסיווג מוצריה של בונוס תרפואטיקה, למספר המטופלים שיידרשו להשתתף בניסויים הקליניים, מספרם של הניסויים, הפרוטוקול שיידרש במסגרתם ולוח הזמנים שלהם, כוללות מידע צופה פני עתיד, כהגדרתו בחוק ניירות ערך. כאמור לעיל, סיווג המוצרים, הנתונים הנדרשים, כמו גם מתן האישור, תלויים, בין היתר, במדיניות ה-FDA, כפי שתהיה מעת לעת ובשיקול הדעת שיפעיל. ההחלטות שתתקבלנה בידי ה-FDA בפועל עשויות להיות שונות במידה מהותית מהערכות החברה, ולחברה יכולת מועטה, אם בכלל, להשפיע על החלטות אלה.

---

[128] Public Health Service Act הינו חוק פדרלי בארה"ב, אשר נחקק, בגרסתו הראשונה, בשנת 1944 ומגדיר את סמכויות ה- FDA ותחומי אחריותו.

29.3. <u>הגשת בקשות ל- FDA לשם אישור עריכת ניסוי קליני</u>

להערכת החברה, בשנת 2026, תוגש ל-FDA בקשה לאישור עריכת ניסוי קליני ("IND" - Investigational New Drug), באינדיקציה קלינית של חסר עצם בלסת, באמצעות BonoFill שמתוכנן להתחיל באותה השנה.

להערכת החברה, הדגמת הבטיחות והיעילות של BonoFill בניסוי קליני פאזה II להשלמת חסר עצם בלסת וכן בניסוי קליני פאזה II להשלמת חסר עצם בגפיים - יד או רגל, עשויה להספיק לשם קבלת אישור FDA לביצוע ניסוי קליני פאזה III.

בהמשך לקבלת אישור ה FDA לבקשת ה IND לתרופה MesenCure עבור ניסוי קליני פאזה III בארה"ב, החברה פועלת להרחבת ההתוויה של הניסוי כך שיכלול טיפול במצוקה נשימתית מכל גורם, לרבות תסמונת מצוקה נשימתית חריפה (ARDS)[129]. בשנת 2026, החברה מתכננת להתחיל בארה"ב ניסוי קליני פאזה III רב-מרכזי בינלאומי באינדיקציה המורחבת, אשר צפוי להתנהל במספר מרכזים רפואיים, כאשר כל אחד מהם צפוי לטפל בעשרות מטופלים.

הערכות החברה ביחס ללוח הזמנים הצפוי להגשת הבקשות לאישור עריכת הניסויים הקליניים, למועדי תחילת הניסויים כאמור ולמספר המטופלים הצפויים להיכלל בהם, במסגרת הניסויים כאמור, כוללות מידע צופה פני עתיד, כהגדרתו בחוק ניירות ערך. ההערכות כאמור עשויות שלא להתממש בשל גורמים שאינם בשליטת החברה, לרבות הדרישות שיוצבו על ידי ה-FDA, ההתקדמות בגיוס מטופלים לניסויים הרלוונטיים, ואילוצים חיצוניים אחרים.

29.4. <u>סיווג מוצרי בונוס תרפואטיקה לשם הערכת ה- EMA</u>

לפי הנחיות European Medicines Agency - EMA, מוצרים תרופתיים המבוססים על תאים חיים, נכללים בקטגוריה של Cell-Based Medicinal Products (CBMP). מוצרים אלו יכולים לכלול גם מרכיבים מבניים אשר באופן עצמאי הם מכשירים רפואיים או מכשירים רפואיים בעלי פעילות ביולוגית. ככלל המכשירים הללו צריכים לעמוד בדרישות המהותיות המוגדרות ברגולציית MDR המתייחסת למכשירים רפואיים בעלי פעילות ביולוגית. לפי הנחיות EMA, מוצרים תרופתיים המכילים תאים יכולים לכלול גם מרכיבים מבניים, כשכל המרכיבים המבניים צריכים להיות מאופיינים ומתאימים לשימוש המיועד. במקרה בו מעורב בתהליך גוף מוסמך ע"י הרשות הרגולטורית האירופאית הנקרא Notified Body, אשר מעריך ובודק ומאשר את החלק המהווה אביזר רפואי במוצר, התוצאה של הערכה זו תיכלל בתיק רישום המוצר כולו.

אם יעמדו מוצרי בונוס תרפואטיקה בקריטריונים של מוצר חדשני, כפי שייקבעו על ידי הוועדה למוצרים חדשניים במפגשים שתערוך עם בונוס תרפואטיקה, תוכל בונוס תרפואטיקה לקיים פגישות ייעוץ Scientific Advice Meetings עם הוועדה למוצרים חדשניים. בכפוף לאישור הוועדה למוצרים חדשניים, תוכל בונוס תרפואטיקה ליהנות מהטבות הנובעות מהגדרת המוצר כמוצר חדשני, ויתכן שאף תוכל לזכות בהקלות כספיות משמעותיות העשויות להינתן לחברות קטנות SME (small medium enterprise), כתמיכה בפרויקט ובניסויים הקליניים הדרושים לרישום המוצר. בקשה לרישום מוצרי בונוס תרפואטיקה באירופה תיעשה תחת Marketing Authorization Application (MAA).

ככלל, הדרישות הרגולטוריות האירופאיות הנוגעות לתהליכי הייצור, דומות לאלו של הרשות האמריקאית.

29.5. <u>אישור משרד הבריאות למוצרי בונוס תרפואטיקה</u>

על פי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986, תירשם תרופה בפנקס התרופות הממלכתי רק לאחר שהוכחה בטיחותה, יעילותה ואיכותה. פעילות בונוס תרפואטיקה בישראל כפופה להיתר מאת משרד הבריאות הישראלי, אגף הרוקחות. אגף הרוקחות במשרד הבריאות הינה הרשות האחראית על הבקרה של מוצרים רפואיים ורוקחיים, תמרוקים, ניסויים קליניים בבני אדם, מניעת פשיעה פרמצבטית, וכן על שירותי הרוקחות בישראל. מוצרים המבוססים על טכנולוגיה של תאים שייכים לתחום תרפיות מתקדמות אשר נמצא אף הוא תחת אחריות אגף הרוקחות.

בנוסף להגשת בקשה ל-FDA ול-EMA לקבלת אישור לשיווק מוצרי בונוס תרפואטיקה בארה"ב ובאירופה, בהתאמה, בכוונת בונוס תרפואטיקה לפנות למשרד הבריאות הישראלי בבקשה לקבלת אישור לשיווק מוצריה בישראל.

עם השלמת והגשת התוצאות המבוקרות של הניסוי הקליני לטיפול במצוקה נשימתית ב- 50 חולי קורונה קשים שטופלו באמצעות התרופה MesenCure, בנוסף לטיפול המקובל הטוב ביותר בהתאם למצבם, בהשוואה לקבוצה של כ-150 חולי קורונה קשים בעלי מאפיינים זהים של גיל, מגדר וגורמי סיכון קודמים, שזכו אף הם לטיפול המקובל הטוב ביותר בהתאם למצבם, אך לא טופלו בתרופה MesenCure (להלן - "קבוצת הביקורת"), פנתה החברה בבקשה לקבלת אישור חירום ממשרד הבריאות הישראלי. משרד הבריאות לא נתן לחברה אישור חירום, בטענה כי אין בישראל מסלול רישום אישור חירום. לעמדת החברה, בהתאם לסמכות שנקבעה בסעיף 47א לפקודת הרוקחים (נוסח חדש), התשמ"א-1981, נקבעה בתקנה 29(א)(9) לתקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו-1986 (להלן - "תקנות הרוקחים"), שעניינה אישור חירום, הדרך לאישור תכשיר המיועד לטיפול תרופתי להגנת תושבי המדינה במקרה של מחלה אפידמית או מידבקת, אשר כלולה בצו בריאות העם (שינוי רשימת מחלות מידבקות שבתוספת השנייה

[129] ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome

לפקודה), התשפ"ב-2022, כבמקרה דנן: מחלה מידבקת מספר 42 - נגיף הקורונה החדש 2019 (Novel Corona 2019-ncov infection), כ"תכשיר פטור מרישום בפנקס התכשירים הרשומים לפי תקנה 29(א) לתקנות הרוקחים". לפרטים נוספים אודות התרופה MesenCure, ר' סעיף 8.2 וסעיף 14.2 לעיל.

30. משאים ומתנים והסכמים מהותיים

30.1. <u>הסכם הקצאת מניות (עסקת המיזוג)</u>

ביום 23 בינואר, 2012, נחתם הסכם הקצאה פרטית (להלן - "הסכם הרכישה משנת 2012") בין החברה, בונוס תרפואטיקה ובין בעלי המניות דאז של בונוס תרפואטיקה (להלן - "הניצעים"), בהם בעל השליטה בחברה. ביום 12 באפריל, 2012, אושר הסכם הרכישה משנת 2012 באסיפת בעלי המניות של החברה, וביום 29 באפריל 2012 הושלמה העסקה.

הסכם הרכישה משנת 2012, כפי שתוקן באסיפת בעלי המניות של החברה שנערכה ביום 14 בנובמבר, 2023, נותר בתוקף אך ורק לעניין ההוראות שלפיהן 538,545,451 מניות נוספות שבשנת 2017 הוקצו לניצעים לא תהיינה כפופות לביטול בהתאם לתקנון החברה, ותשארנה כפופות להתחייבות להגבלת סחירות עד למועד בו מניות רגילות מהסוג שבמועד הרישום יהיה קיים בהון המונפק של החברה, או תעודות פיקדון בגינן, תירשמנה למסחר בארצות הברית, וזאת בכפוף לכך שמועד הרישום לא יהיה מאוחר מתום יום 30 ביוני, 2025.

לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מתוקן מיום 7 בנובמבר, 2023 (אסמכתא: 2023-01-122436), וכן דיווח מיידי מיום 14 בנובמבר, 2023 (אסמכתא: 2023-01-103591), הנכללים בדוח זה בדרך של הפניה.

30.2. <u>הסכם הרשיון והסכם לתיקון הסכם הרשיון</u>

ביום 6 באוקטובר, 2008, ביום 3 בינואר, 2012, וביום 19 בספטמבר, 2021, נחתמו הסכם רישיון בלעדי ותיקון להסכם הרישיון הבלעדי (ההסכם והתיקונים להסכם, יחדיו, בסעיף זה, להלן - "ההסכם"), בין בונוס תרפואטיקה לבין ד"ר שי מרצקי, ד"ר סאמר סרוג'י וד"ר אוריאל ברקאי (להלן ביחד - "הממציאים"). תוקף ההסכם הינו מתאריך החתימה ועד למוקדם מבין הבאים: (א) המאוחר מבין: (i) פקיעתו של הפטנט האחרון שיינתן בגין ו/או שינבע מהקניין הרוחני כהגדרתו להלן; או (ii) 15 שנה מהביצוע האחרון של המכירה המסחרית הראשונה, כהגדרתה להלן, ברחבי העולם; או (ב) המרת התמלוגים למניות כהגדרתה להלן; או (ג) ביטול ההסכם במקרה בו בונוס תרפואטיקה נמצאת בהליכי פשיטת רגל או שאין ביכולתה לשלם את חובותיה (במשך 3 חודשים לפחות), או במקרה בו בונוס תרפואטיקה חדלה מלפעול בתחום עיסוקה הנוכחי (למשך 12 חודשים לפחות), או בגין כל הפרה של ההסכם על ידי מי מהצדדים (מותנה בהודעה מוקדמת של 90 יום). יובהר, כי במקרה של ביטול ההסכם כאמור יוחזרו כל הזכויות בקניין הרוחני לידי הממציאים.

"מכירה מסחרית ראשונה" פירושה - מכירה ראשונה של מוצר המבוסס על טכנולוגיה הנוגעת לתחום של שימוש ברקמות עצם עבור יישומים טיפוליים, למעט התחום המוחרג כהגדרתו להלן (להלן - "הטכנולוגיה"), במדינה (למעט לצרכי הערכת שווי המוצר, ניסויים קליניים, בחינת ודגימת המוצר), לאחר קבלת כל האישורים הנדרשים לשיווק ולמכירת המוצר במדינה כאמור.

"קניין רוחני" פירושו: (א) הטכנולוגיה; ו- (ב) זכויות הממציאים בבקשות לפטנט שהוגשו על ידי הממציאים וכל פטנט שיאושר בהתאם לבקשות כאמור (להלן - "זכויות הממציאים בפטנט"); ו- (ג) כל זכות קניין רוחני אחר בטכנולוגיה.

הוסכם, כי הממציאים יעניקו לבונוס תרפואטיקה רישיון בלעדי ובלתי חוזר (להלן - "הרישיון"), לנצל בכל צורה ודרך ועבור כל מטרה, בכל העולם, את הקניין הרוחני הנוגע לתחום השימוש ברקמות עצם עבור יישומים טיפוליים, למעט זכות השימוש בתאי עצם אנושיים ו/או רקמה ו/או שתל שמקורם בתאים מזנכימליים לצורך השתלה בעצמות שלד למטרת טיפול באוסטופורוזיס (להלן - "התחום המוחרג"). יובהר, כי התחום המוחרג, לא כולל את זכות השימוש בתאי עצם אנושיים ו/או רקמה ו/או שתל לעצמות פנים ולצרכים דנטאליים.

עוד הוסכם, כי על בונוס תרפואטיקה לעשות כמיטב יכולתה על מנת לפתח, לייצר ולשווק את המוצרים, ולדאוג לקבלת הפטנט ולהגנה על זכויות הקניין הרוחני.

הוסכם, כי במהלך תקופת הרישיון כהגדרתה להלן, החל מהשנה השנייה של המכירה המסחרית הראשונה של המוצר לשימוש על ידי הציבור הרחב, בונוס תרפואטיקה תשלם לממציאים תמלוגים כדלקמן: (א) 5% מההכנסות שבונוס תרפואטיקה תקבל בפועל ממכירת המוצרים בעולם, לאחר ניכוי מיסים, דמי משלוח, ביטוח והחזרים שונים. למען הסר ספק, התמלוגים כאמור ישולמו רק בעבור המכירה הראשונה של המוצר על ידי בונוס תרפואטיקה ולא בעבור מכירות נלוות. כמו כן, במקרה בו המוצר אינו חוסה תחת לפחות אחת מטענות הפטנט (במלואן או בחלקן) אזי התמלוגים כאמור יופחתו בשיעור של 40%, כל עוד הפחתה זו נדרשת על פי דין. (ב) 12.5% מכל תשלום חד פעמי, בין אם במזומן ובין אם בדרך אחרת (למשל מניות), שנתקבל על ידי בונוס תרפואטיקה מעסקה מסחרית כלשהי, בנוגע לקניין הרוחני ו/או למוצרים, אך לא בעבור עסקאות הנכללות תחת סעיף קטן א' לעיל.

"תקופת הרישיון" פירושה - תקופת הרישיון והתמלוגים תיקבע בהתאם לסוג המוצר והמדינה בה יימכר, ותימשך עד המאוחר מבין: (א) פקיעתו של הפטנט האחרון אשר נכלל בזכויות הממציאים בפטנט במדינה כאמור או עד לסיום תקופת הבלעדיות של

המוצר במדינה כאמור, במידה וקיימת; או (ב) במידה וקיים ידע שנכלל תחת הקניין הרוחני, שהינו ניתן לזיהוי, סודי ובעל ערך למוצר (להלן - "הידע"), אזי 15 שנה מהמכירה המסחרית הראשונה של המוצר במדינה כאמור.

למען הסר ספק, אם בטרם יחלפו 15 שנה מהמכירה המסחרית הראשונה במדינה מסוימת, יפקע תוקפו של הפטנט האחרון אשר נכלל בזכויות הממציאים, אזי הרישיון במדינה זו יחול רק על הידע.

בתום תקופת הרישיון שתיקבע בהתאם לסוג המוצר והמדינה בה יימכר, יהא לבונוס תרפואטיקה רישיון בלתי חוזר, בלעדי ושאינו מצריך תשלום תמלוגים, לפיו תהא לבונוס תרפואטיקה הזכות לעשות כל שימוש במוצרים במדינה כאמור, למעט בתחום המוחרג.

"חברת אם" פירושה - אדם או ישות אשר יחזיקו בשליטה בבונוס תרפואטיקה .

"המרת תמלוגים למניות" פירושה - במקרה של: (א) מיזוג, רכישה או ראורגניזציה של בונוס תרפואטיקה או של חברת האם לפי שווי שלא יפחת מ- 150 מיליון דולר ארה"ב; או (ב) מניות בונוס תרפואטיקה או חברת האם תגענה לשווי שוק שלא יפחת מ- 150 מיליון דולר ארה"ב בבורסה מוכרת במשך תקופה של 30 ימים רצופים; או (ג) מכירת נכסים של בונוס תרפואטיקה בשווי שלא יפחת מ- 150 מיליון דולר ארה"ב (כל אחד משלושת המקרים, להלן - "Exit Event"), זכאית בונוס תרפואטיקה במשך שנה לאחר ה- Exit Event (וככל שמדובר במניות של החברה לאחר המיזוג עם בונוס תרפואטיקה ולאחר תום התקופה בה יהיו מניות של החברה חסומות), למעט מיזוג של חברת האם עם חברה שלישית, כאשר החברה השלישית היא החברה השורדת ובמקרה זה תהא בונוס תרפואטיקה זכאית לממש את הזכות המפורטת להלן רק בטרם הביצוע, ובכפוף לתנאי המיזוג האמור, לדרוש המרת תמלוגים למניות, כמתואר להלן, בתמורה להמחאת כל זכויותיהם של הממציאים בקניין הרוחני (פרט לתחום המוחרג) לבונוס תרפואטיקה . במידה ותממש בונוס תרפואטיקה את זכותה כאמור תוקצינה לממציאים מניות רגילות, שתהוונה בעת הקצאתן, שיעור של 6%-8% מהון המניות כדלקמן: (א) בבונוס תרפואטיקה , במקרה שאינה תחת שליטה של חברת אם; או (ב) בחברת אם של בונוס תרפואטיקה , במקרה שמניותיה של חברת האם תהיינה רשומות למסחר בבורסה מוכרת לניירות ערך (ללא תלות בכך שמניותיה של בונוס תרפואטיקה תהיינה רשומות למסחר בבורסה מוכרת לניירות ערך); או (ג) בבונוס תרפואטיקה , במקרה שהינה תחת שליטה של חברת אם, ובתנאי שמניותיה של בונוס תרפואטיקה רשומות למסחר בבורסה מוכרת לניירות ערך ומניותיה של חברת האם אינן רשומות למסחר בבורסה מוכרת לניירות ערך; או (ד) בבונוס תרפואטיקה או בחברת האם, במקרה שבונוס תרפואטיקה הינה תחת שליטה של חברת אם, ובתנאי שמניותיהן של בונוס תרפואטיקה ושל חברת האם אינן רשומות למסחר בבורסה מוכרת לניירות ערך. יובהר, כי ההקצאה כאמור לעיל תהא בדילול מלא, בתלות בעיתוי המרת התמלוגים, העשויה להתרחש תוך 4 שנים, תוך 4 עד 6 שנים ותוך למעלה מ- 6 שנים, בהתאמה, מהמועד הראשון לאחר שהחברה תשלים הליך שבסופו היא תחזיק ב- 100% מהון המניות המונפק והנפרע של בונוס תרפואטיקה ומכל הזכויות בה, ולאחר שהחברה תגייס הון מהציבור בסך שלא יפחת מ- 15,000,000 ש"ח, באמצעות הצעה בבורסה מוכרת לניירות ערך על פי תשקיף או תשקיף מדף.

הוסכם, כי אם בונוס תרפואטיקה תימצא בהליכי פשיטת רגל או שלא יהא ביכולתה לשלם את חובותיה (למשך 3 חודשים לפחות), או אם בונוס תרפואטיקה תחדל מלפעול בתחום עיסוקה הנוכחי (למשך 12 חודשים לפחות), וזאת לאחר שהתבצעה המרת התמלוגים למניות, אזי לממציאים תהא זכות ראשונים לקיום משא ומתן לרכוש בחזרה את כל זכויותיהם בקניין הרוחני, אשר הומחו במסגרת המרת התמלוגים למניות כאמור לעיל.

עוד הוסכם, כי במקרה של מיזוג של חברת האם עם חברה שלישית שבו החברה השלישית הינה החברה השורדת, בונוס תרפואטיקה תוודא כי טרם המיזוג האמור יוקצו לממציאים מניות של חברת האם בהתאם לחישובים המפורטים לעיל.

באסיפה הכללית והמיוחדת של בעלי המניות של החברה, אושר תיקון להסכם, כך שיכלול גם את הקניין הרוחני הנוגע לתחום השימוש ברקמות עצם למטרת טיפול באוסטאופורוזיס, שהוחרג עד אז בהסכם. לפרטים בדבר פרטי אישור התקשרות החברה בתיקון להסכם, ר' סעיף א' בדוח המיידי מיום 13 במאי, 2020 (אסמכתא 2020-01-047175), המובא בדוח זה על דרך ההפניה.

להלן טבלה המרכזת את הנתונים בנוגע להסכם, וכן תשלום תמלוגים נוספים להם מחויבת החברה:

זהות משלם התמלוגים	הסיבה לזכאות לתמלוגים	סוג תשלום	טווח תמורה	הערות
בונוס תרפואטיקה	מתן רישיון בלעדי ובלתי חוזר לבונוס תרפואטיקה, לנצל בכל צורה ודרך ועבור כל מטרה, בכל העולם, את הקניין הרוחני הנוגע לתחום השימוש ברקמות עצם עבור יישומים טיפוליים, וזאת על מנת שבונוס תרפואטיקה תעשה כמיטב יכולתה לפתח, לייצר ולשווק את המוצרים, ולדאוג להנפקת הפטנט ולהגנה על זכויות הקניין הרוחני.	תמלוגים בגין הכנסות שבונוס תרפואטיקה תקבל בפועל ממכירת המוצרים בעולם, לאחר ניכוי מיסים, דמי משלוח, ביטוח והחזרים שונים, וכן תמלוגים מכל תשלום חד פעמי, בין אם במזומן ובין אם בדרך אחרת (למשל מניות), שנתקבל על ידי בונוס תרפואטיקה מעסקה מסחרית כלשהי, בנוגע לקניין הרוחני ו/או למוצרים. הוסכם, כי התמלוגים כאמור ישולמו במהלך תקופת הרישיון, החל מהשנה השנייה של המכירה המסחרית הראשונה של המוצר לשימוש על ידי הציבור הרחב.	(א) 5% מההכנסות שבונוס תרפואטיקה תקבל בפועל ממכירת המוצרים בעולם, לאחר ניכוי מיסים, דמי משלוח, ביטוח והחזרים שונים. התמלוגים כאמור ישולמו רק בעבור המכירה הראשונה של המוצר על ידי בונוס תרפואטיקה ולא בעבור מכירות נלוות. כמו כן, במקרה בו המוצר אינו חוסה תחת לפחות אחת מטענות הפטנט (במלואן או בחלקן) אזי התמלוגים כאמור יופחתו בשיעור של 40%, כל עוד הפחתה זו נדרשת על פי דין. (ב) 12.5% מכל תשלום חד פעמי, בין אם במזומן ובין אם בדרך אחרת (למשל מניות), שנתקבל על ידי בונוס תרפואטיקה מעסקה מסחרית כלשהי, בנוגע לקניין הרוחני ו/או למוצרים, אך לא בעבור עסקאות הנכללות תחת סעיף קטן א' לעיל.	קיימת אפשרות בהסכם להמרת התמלוגים למניות
בונוס תרפואטיקה	מענקים שקיבלה החברה כתמיכה בפעילות המו"פ מהרשות לחדשנות	מכל הכנסות בונוס תרפואטיקה ועד החזר מלוא המענק שהתקבל מהרשות לחדשנות עד לגובה התמיכה שהוענקה.	3%-3.5% מגובה ההכנסות של בונוס תרפואטיקה ועד להחזר מלוא גובה המענק. ליום 31.12.2025 עומד סכום המענק שהתקבל מרשות לחדשנות, החייב בתמלוגים על סך של כ- 5.6 מליון ש"ח.	סכום החזר המענק צמוד לדולר ונושא ריבית ליבור. כפוף למגבלות חוק המו"פ.
בונוס ביוגרופ	מענקים שקיבלה החברה כתמיכה בפעילות המו"פ מקרן הבירד.	בהתאם לאבני דרך שהוסכמו בין החברה לבין קרן הבירד: א. הגשת פרוטוקול ניסוי קליני I/II - 20% ב. אישור פרוטוקול קליני לשלב I/II - 20% ג. הגשת פרוטוקול ניסוי קליני שלב III - 20% ד. תחילת שלב III בניסוי קליני - 40%	125%-150% מגובה המענק שקיבלה החברה, כתלות במועד החזר המענק. סך המענק שהתקבל מקרן הבירד, עומד על סך של 472 אלפי דולר.	סכום החזר המענק צמוד לדולר. לא שולב במוצרי החברה הנמצאים בשלב המחקר הקליני.
בונוס תרפואטיקה	בר אילן	מוצר המתבסס על קניין רוחני נשוא הסכם הרישוי בין החברות bisphosphonates vinylic monomers and polymers and their use	1. בטריטוריות המכוסות בפטנט: 3.5% מההכנסות נטו עד 50 מליון דולר ארה"ב לכל שנה קלנדרית. 3% אחוז מהכנסות נטו מעל 50 מליון בכל שנה קלנדרית. 2. בטריטוריות שאינן מכוסות בפטנט: 1.75% מההכנסות נטו עד 50 מליון דולר ארה"ב לכל שנה קלנדרית. 1.5% אחוז מהכנסות נטו מעל 50 מליון בכל שנה קלנדרית. 3. 15% מכל הכנסה הנובעת ממתן רישוי, שאינו נושא תמלוגים לצד ג' לפני תחילת פאזה 3 בניסוי קליני. 4. 7% מכל הכנסה הנובעת ממתן רישוי שאינו נושא תמלוגים לצד ג' אחרי תחילת פאזה 3 בניסוי קליני.	לא שולב במוצרי החברה הנמצאים בשלב המחקר הקליני.

זהות משלם התמלוגים	הסיבה לזכאות לתמלוגים	סוג תשלום	טווח תמורה	הערות
			5. תשלום בסך 400 אלף דולר עם קבלת אישור שיווק בטריטוריה מרכזית. 6. תשלום בסך 200 אלף דולר עם המכירה הראשונה בטריטוריה מרכזית בה ניתן אישור שיווק למוצר המאבחן ואו מטפל בסרטן.	
בונוס תרפואטיקה	נהריה	שתל עצם חי המכיל כלי דם ראשיים המתבסס על קניין רוחני חדש במחקר משותף.	1.5% מההכנסות נטו	טרם שולב במוצרי החברה הנמצאים בשלב המחקר הקליני.
בונוס תרפואטיקה	טכניון	שתל עצם חי המכיל כלי דם ראשיים המתבסס על קניין רוחני חדש במחקר משותף.	1.5% מההכנסות נטו	טרם שולב במוצרי החברה הנמצאים בשלב המחקר הקליני.

30.3. <u>הסכמים למתן שירותים</u>

ביום 21 בפברואר, 2021, אישרה האסיפה הכללית של בעלי המניות בחברה את התקשרות החברה בהסכם עם מר יוסף רויך, המכהן כיו"ר דירקטוריון החברה, למתן שירותי ייעוץ ניהולי, ובהסכם עם ד"ר שי מרצקי, בעל השליטה בחברה, המכהן כמנכ"ל וכדירקטור, למתן שירותי ייעוץ מדעי וניהולי. תוקף ההסכם, מיום 1 בינואר, 2021, ועד לתום 5 שנים ממועד אישור אסיפה זו, ובלבד שלאחר תום שנתיים מהמועד הראשון ולפני תום שלוש שנים ממועד האסיפה האמורה, יתקבלו האישורים הנדרשים על פי דין לאישור הסכם לתקופה העולה על שלוש שנים, שאם לא כן, תופחת תקופת ההתקשרות עד לתום 3 שנים ממועד האסיפה האמורה. לפרטים בדבר החלטות האסיפה הכללית, ר' דוח מתקן לזימון אסיפה כללית, מיום 26 בינואר, 2021 (אסמכתא 2021-01-011715), ודוח מיום 22 בפברואר, 2021, בדבר תוצאות האסיפה הכללית (אסמכתא 2021-01-021541), אשר תוכנם נכלל בדוח זה בדרך של הפניה.

נכון למועד דוח תקופתי זה, זכאים יוסף רויך ושי מרצקי למענק עליית ערך, בכמות של 896,000 מניות ושל 1,187,200 מניות, בהתאמה, לפי מחיר של 112.5 אג' למניה, אשר טרם התקבל אישור הבורסה להקצאתן והן טרם הוקצו, על פי בחירתם הבלעדית, משיקוליהם האישיים, שאין בהם להשפיע על החברה. הקצאת המניות האמורות תהיה כפופה להוראות כל דין ולאישור הבורסה, בהתאם לתקנון ולהנחיות הבורסה, כפי שיהיו במועד הרלוונטי להקצאה.

ביום 14 בנובמבר, 2023, אישרה האסיפה הכללית של בעלי המניות בחברה את התקשרות החברה בהסכם עם מר יוסף רויך, המכהן כיו"ר דירקטוריון החברה, למתן שירותי ייעוץ ניהולי, ובהסכם עם ד"ר שי מרצקי, בעל השליטה בחברה, המכהן כמנכ"ל וכדירקטור, למתן שירותי ייעוץ מדעי וניהולי. תוקף ההסכם, מיום 1 באוקטובר, 2023, ועד לתום 5 שנים ממועד אישור אסיפה זו, ובלבד שלאחר תום שנתיים מהמועד הראשון ולפני תום שלוש שנים ממועד האסיפה האמורה, יתקבלו האישורים הנדרשים על פי דין לאישור הסכם לתקופה העולה על שלוש שנים, שאם לא כן, תופחת תקופת ההתקשרות עד לתום 3 שנים ממועד האסיפה האמורה. לפרטים בדבר החלטות האסיפה הכללית, ר' דוח מתקן לזימון אסיפה כללית, מיום 7 בנובמבר, 2023 (אסמכתא 2023-01-122436), ודוח מיום 14 בנובמבר, 2023, בדבר תוצאות האסיפה הכללית (אסמכתא 2023-01-103591), אשר תוכנם נכלל בדוח זה בדרך של הפניה.

30.4. <u>הסכם שכירות בפארק מת"ם, חיפה</u>

החברה התקשרה בהסכם שכירות עם חברת מת"ם מרכז תעשיות מדע חיפה בע"מ (להלן - "המשכירה"), המשכירה בהסכם לשכירת מבנה הידוע כבניין 20 בפארק מת"ם (להלן - "בניין 20"), בשלמותו, בשטח של כ-2,000 מ"ר, בתוספת שטחים נלווים (להלן - "הסכם השכירות"), החל מיום 1 במאי, 2021, עד ליום 31 ביולי, 2027, כולל תקופת הארכה (להלן - "תקופת השכירות"), בתמורה לתשלום דמי שכירות חודשיים בסכום של כ-190 אש"ח, צמוד למדד המחירים לצרכן (להלן - "דמי השכירות החודשיים"). החברה זכאית להאריך את תקופת השכירות בתקופה של שלוש שנים, בתמורה לתשלום דמי שכירות מוגדלים בשיעור של 3%, בכל הארכה. החברה קיבלה סכום של 3.7 מליון ש"ח במזומן, בתוספת מע"מ כדין, מהשוכרת הקודמת של בניין 20, בתמורה לשיחרורה מהתחייבויותיה העיקריות כלפי המשכירה. לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 29 באוגוסט, 2021 (אסמכתא 2021-01-139443), הנכלל בדוח זה בדרך של הפניה. בהתאם לתנאי הסכם השכירות, מסרה החברה למשכירה, ערבות בנקאית בסך של כ- 854 אלף ש"ח, צמוד למדד המחירים לצרכן.

31. הליכים משפטיים

ביום 27 בפברואר, 2022, הומצאו לחברה שתי בקשות לאישור תובענה כייצוגית (להלן - "הבקשות"), אשר הוגשו למחלקה הכלכלית בבית המשפט המחוזי בחיפה כנגד החברה וכנגד בעל השליטה בה (להלן - "המשיבים"). שתי הבקשות הוגשו על ידי אותו משרד עורכי דין ושתיהן נתמכות בחוות דעת של אותו מומחה כלכלי, ושתיהן מתבססות על הטענה, לפיה החברה ובעל השליטה בה ביצעו בשלב טרום הנעילה של המסחר בבורסה, ביום 13 בינואר, 2022, פעולה יזומה להעלאת שווי מניית החברה, וכך להבטיח את היוותרות מניית החברה במדדי ת"א-90 ות"א-125 של הבורסה.

בזיקה לאירוע של הישארות מניית החברה במדדי ת"א-90 ות"א-125 של הבורסה, ביום 28 בפברואר, 2024, הגיעו אל משרדי החברה חוקרים מטעם רשות ניירות ערך, לצורך עריכת חיפוש, בהתאם לצו חיפוש. על פי הצו, החיפוש נערך בקשר עם חשד לכאורה לביצוע עבירות בניירות ערך. כמו כן, למיטב ידיעת החברה, זומנו מספר נושאי משרה לחקירה במשרדי הרשות, וביניהם בעל השליטה, ד"ר שי מרצקי, המכהן כמנכ"ל וכדירקטור בחברה, ויו"ר הדירקטוריון, מר יוסף רויך, אשר נחקרו במשרדי הרשות, בחשד לכאורה לביצוע עבירות תרמית בניירות ערך, שימוש במידע פנים, קבלת דבר במרמה בנסיבות מחמירות לפי חוק העונשין, עבירות הלבנת הון, וכן עבירות דיווח לפי חוק ניירות ערך כאמור להלן, וזאת, לכאורה, במטרה להשפיע על היכללות החברה במדדי ת"א-90 ות"א-125, וכן כי עלה חשד לכאורה לפרסום פרטים מטעים בדיווחי החברה, בהם הדוחות הכספיים, בדבר הלוואות שניתנו לעובדים בתקופה הרלוונטית, לצורך מימוש כתבי אופציה, אשר על פי החשד, לא דווחו לציבור במועד הנדרש או באופן הנדרש.

ביום 5 ביוני, 2024, הגישו מבקשי הבקשות (להלן - "המבקשים"), בקשה לבית המשפט, להסתלקות מתביעתם, במסגרתה הצהירו, כי לאחר שבחנו את העובדות ואת חוות דעת המומחה שהוצגו להם על ידי המשיבים, וכן לאור החלטות והערות בית המשפט המחוזי ובית המשפט העליון, הם חוזרים בהם, באופן בלתי חוזר, מכל טענה עובדתית או משפטית שהעלו כלפי המשיבים, בהליכי הבקשות.

ביום 13 ביוני, 2024, ניתן פסק דין המאשר את הסכמת הצדדים להסתלקות של המבקשים, ללא תמורה, פיצוי או טובת הנאה אחרת, ולדחיית תביעותיהם האישיות.

ביום 14 בדצמבר, 2025, דווח כי הרשות סיימה את חקירתה והעבירה את תיק החקירה לפרקליטות מיסוי וכלכלה לשם בחינה האם יש להגיש כתבי אישום במעורבים בנושא, ובכלל זה ד"ר מרצקי ומר רויך.

למועד אישור הדוחות הכספיים, טרם התקבלה החלטה בדבר נקיטת הליכים מנהליים או פליליים, ככל שינקטו, ואין ביכולתה של החברה להעריך את תוצאות הבחינה האמורה או את השלכותיה האפשריות, אם בכלל, על עסקי החברה ומצבה הכספי. יחד עם זאת, בהתבסס על ייעוץ משפטי שקיבלה החברה מיועציה המשפטיים בישראל, סבורה החברה כי עומדות לה, וכן לדירקטורים ולנושאי המשרה האמורים, טענות הגנה ראויות הנתמכות, בין היתר, בתשתית ראייתית חיצונית ואובייקטיבית.

ככל שיוחלט על נקיטת הליכים כאמור נגד החברה ו/או מי מהדירקטורים או נושאי המשרה, עלולים הליכים אלה להביא להטלת סנקציות שונות, אשר עשויות להשפיע לרעה על עסקי החברה ותוצאות פעילותה.

לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 16 ביוני, 2024 (אסמכתא: 2024-01-060253), הנכלל בדוח זה בדרך של הפניה.

32. יעדים ואסטרטגיה עסקית

32.1. חזון החברה - לסייע למיליוני מטופלים לחיות חיים בריאים וארוכים יותר, על ידי הובלה במצוינות מדעית, חדשנות טכנולוגית ופיתוח מוכוון לצרכי החולים.

32.2. אבני היסוד של האסטרטגיה העסקית של החברה, כוללות:

32.2.1. פיתוח ושיווק "הדור הבא" של טיפולים בתחום שיקום רקמות ואיברים, באמצעות מוצרים ביוטכנולוגיים למגוון התוויות.

32.2.2. הגברת המודעות והתמיכה למוצרי החברה, בקרב מובילי דעה מרכזיים, רופאים ואנשי אקדמיה, על ידי השתתפות בכנסים מובילים, פרסום בכתבי עת מדעיים בולטים, וכן באמצעות פיתוח תוכניות הכשרה למנתחים ולרופאים.

32.3. להלן יעדי החברה להמשך פיתוח מוצריה:

המוצר הרפואי	מצב נוכחי	2026	2027	2028
שתל עצם למילוי חסר בעצמות הפנים	היערכות לניסוי קליני שלב III.	תחילת ניסוי קליני שלב III.	ביצוע ניסוי קליני שלב III.	סיום ניסוי קליני שלב III
שתל עצם למילוי חסר בעצמות הגפיים	מתבצע ניסוי קליני שלב II בישראל.	סיום גיוס מטופלים לניסוי קליני שלב II בישראל.	סיום ניסוי קליני שלב II בישראל.	תחילת ניסוי קליני שלב III.
MesenCure	היערכות לניסוי קליני רב מרכזי בינלאומי, שלב III.	תחילת ניסוי קליני שלב III.	ביצוע ניסוי קליני שלב III.	סיום ניסוי קליני שלב III

הערכות החברה באשר ליעדיה העתידיים ולוח הזמנים להשגתם, כוללות מידע צופה פני עתיד, כהגדרתו בחוק ניירות ערך. אי הצלחת ניסויים ו/או בדיקות היתכנות שהחברה מתכוונת לערוך ו/או אי קבלת אישורים רגולטוריים ו/או עיכוב בקבלת אישורים כאמור ו/או עיכוב בביצוע ניסויים ו/או צורך בביצוע ניסויים נוספים ו/או הנחות החברה בדבר התשלומים שניתן לגבות עבור המוצרים ו/או שינויים טכנולוגיים ו/או פיתוח ושיווק של מוצרים מתחרים דומים ו/או יעילים יותר, ואו העמדת מקורות מימון נוספים לצורך מימון פעילותה השוטפת של החברה. עשויים לשנות את הערכות החברה המובאות לעיל.

עם השלמת פיתוח מוצרי שתל חי של עצם אנושית אוטולוגית, בכוונת החברה לפעול, בעצמה ו/או ביחד עם שותפים אסטרטגיים, ובכלל זה, גופים הפועלים בתחום כירורגיית פה ולסת ו/או אורטופדיה, להקמת מרכזי ייצור בפריסה הגיאוגרפית שתידרש לשווקי היעד הרלבנטיים בעולם, בכדי לייצר ולספק שתלים חיים של עצם אנושית אוטולוגית, לצרכי השתלה. למועד דוח תקופתי זה, אומדת החברה את עלות הקמתה של יחידה מקומית לייצור מסחרי של עצמות בסך של כ-5 מיליון דולר ארה"ב, ומעריכה כי יידרשו כ-5 מרכזי ייצור להספקת שתלים חיים של עצם אנושית אוטולוגית למטופלים בישראל, באירופה ובארה"ב. כל יחידת ייצור מקומית, עשויה לספק בשנה כמות השווה לאלפי שתלים חיים של עצם אנושית אוטולוגית.

תחזיות והערכות החברה ביחס להקמת מרכזי הייצור, הינן בבחינת מידע הצופה פני עתיד, כהגדרתו בחוק ניירות ערך. הערכות אלה מבוססות על הערכות החברה, בדבר התפתחויות ואירועים עתידיים אשר מועד התרחשותם, אם בכלל, אינו ודאי ואינו בשליטתה של החברה. הערכות אלה עשויות שלא להתממש, כולן או חלקן, או להתממש באופן שונה מכפי שהוערך, כתוצאה מגורמים שונים, וביניהם אי עמידה ביעדי ניסויים ו/או אי עמידה בלוחות זמנים ו/או אי השגת המימון הדרוש לצורך פיתוח המוצרים בשלבי הפיתוח השונים ו/או אי השגת אישורים רגולטוריים הנדרשים להמשך פיתוח ו/או שיווק המוצרים ו/או גורמים נוספים אשר אינם בשליטת החברה ו/או התממשות אי אילו מגורמי הסיכון הנזכרים בסעיף 34 לדוח תקופתי זה.

33. צפי להתפתחות בשניים עשר החודשים הקרובים

במהלך השנה הקרובה, בכוונת החברה לנקוט בפעולות הבאות:

א. לערוך ניסויים פרה קליניים נוספים, לשם הדגמת יעילות השימוש באפליקציות שונות בשתלים, במודל חיה;

ב. לנקוט בפעולות שתידרשנה לקבלת האישורים הרגולטורים שיידרשו לביצוע ניסויים קליניים במוצריה;

ג. להמשיך בביצוע ניסוי קליני, שלב II, בדור השני של BonoFill להשלמת חסר עצם בגפיים – יד או רגל (אורתופדיה).

ד. להתחיל בביצוע ניסוי קליני רב מרכזי בינלאומי, שלב III, לטיפול בחולים קשים הסובלים ממצוקה נשימתית, באמצעות MesenCure.

ה. להתחיל בביצוע ניסוי קליני רב מרכזי בינלאומי, שלב III, בדור השני של BonoFill למילוי חסר בעצמות הפנים.

הערכת החברה באשר לצפי התפתחותה לשנה הקרובה כוללת מידע צופה פני עתיד, כהגדרתו בחוק ניירות ערך. אי השלמת פיתוח הטכנולוגיה ו/או אי השלמת פיתוח המוצרים ו/או אי הצלחת ניסויים ו/או בדיקות היתכנות שהחברה מתכוונת לערוך ו/או אי קבלת אישורים רגולטוריים ו/או עיכוב בקבלת אישורים כאמור ו/או עיכוב בביצוע ניסויים ו/או צורך בביצוע ניסויים נוספים ו/או הנחות החברה בדבר התשלומים שניתן לגבות עבור המוצרים ו/או שינויים טכנולוגיים ו/או פיתוח ושיווק של מוצרים מתחרים דומים ו/או יעילים יותר, עשויים לשנות את הערכות החברה המובאות לעיל. כמו כן, צפי התפתחותה של החברה בשנה הקרובה תלוי גם בהעמדת מקורות מימון נוספים לצורך מימון פעילותה השוטפת של החברה.

34. דיון בגורמי סיכון

ההשקעה בניירות הערך של החברה, כרוכה בסיכונים המאפיינים השקעה בחברה בתחילת דרכה, הפועלת בתחום מחקר ופיתוח. לפרטים, ר' "פסקת הדגש עניין" ברישא של פרק זה. מוצגת להלן סקירה בדבר גורמי הסיכון אשר להם עשויה להיות השפעה מהותית על פעילות החברה ותוצאותיה העסקיות:

34.1. <u>סיכונים מקרו כלכליים</u>

34.1.1. <u>מיתון במשק, האטה כלכלית ואי וודאות בשוק העולמי</u>

למיתון ולאי וודאות כלכלית בשוק הישראלי ו/או בשווקים הגלובליים עשויה להיות השפעה לרעה על יכולתה של החברה לגייס הון נוסף הדרוש לפעילותה. אף שבמהלך שנת 2025 ניכרת מגמת התאוששות מסוימת במשק הישראלי, אי־הוודאות הכלכלית הגלובלית, לרבות תנודתיות בשוקי ההון, סביבת ריבית ומדיניות השקעות בחברות ביוטכנולוגיה, ממשיכה להשפיע על זמינות מקורות מימון לחברות בתחומי מחקר ופיתוח.

34.1.2. <u>המצב הביטחוני בישראל</u>

לשינויים במצב הביטחוני והמדיני בישראל עשויה להיות השפעה על פעילות החברה. למרות סיום הלחימה במסגרת מלחמת "חרבות ברזל", ייתכנו השפעות מתמשכות של האירועים הביטחוניים, לרבות השלכות מאקרו־כלכליות, רגישות בשווקים הפיננסיים, השפעה על זמינות משאבים וכוח אדם, וכן על נכונות משקיעים להשקיע בחברות הפועלות מישראל. החמרה מחודשת במצב הביטחוני והמדיני, עשויה, בין היתר, להביא לירידה ביכולתה של החברה לגייס הון נוסף הנדרש לפעילותה.

34.1.3. <u>מדיניות אישור מוצרים על ידי רשויות רגולטוריות</u>

פעילות החברה מושפעת ממדיניות רשויות הפיקוח במדינות השונות לאישור מוצריה. לפרטים, ר' סעיף 29 לדוח התקופתי.

34.1.4. <u>עמידה בחוקים ותקנות של מדינות בהן פועלת ותפעל החברה</u>

אי עמידה בחוקים או בתקנות במדינות בהן פועלת או תפעל החברה, ביניהם, חוקים הנוגעים לאיכות סביבה, בריאות ובטיחות, עלול להוביל לקנסות כבדים על החברה, שעלולים להשפיע על פעילותה בצורה מהותית.

34.1.5. <u>תנודתיות של שערי חליפין</u>

בסיס פעילות החברה והמטבע העיקרי בו החברה מדווחת נכון לדוח זה, הוא שקל חדש. ככל שהחברה תרחיב את פעילותה למדינות נוספות, לצורך פעילות המחקר והפיתוח שלה, וככל שתחל למכור את מוצריה במדינות אלה, תהיה החברה חשופה לתנודתיות של שערי החליפין. לאור הרחבת הפעילות הבינלאומית והתקשרויות עם ספקים ושותפים מחוץ לישראל, חשיפה זו עשויה לגדול. במקרה זה תשקול החברה לבצע גידורים מטבעיים, להקטנת הסיכון הכרוך בתנודתיות של שערי החליפין של מטבע הפעילות העיקרי של החברה באותה עת, לעומת מטבעות אחרים בהם תתבצע פעילות בחברה.

34.2. <u>סיכונים ענפיים</u>

34.2.1. <u>רגולציה וחקיקה</u>

פעילות החברה בתחום המחקר והפיתוח הרפואי, וכן שיווק עתידי של מוצרי החברה, כפופים לפיקוח ולרגולציה של רשויות הבריאות הישראליות ו/או הבינלאומיות, בין היתר על מוצרי החברה, על מתקניה ותהליכים אחרים בחברה לכל אורך שלבי הפיתוח של מוצר, ואף לאחר תחילת שיווקו. תהליך אישור המוצרים על ידי הרשויות הרגולטוריות ארוך, דורש משאבים

רבים, ואינו תמיד צפוי מראש. כמו כן, שינויים והתפתחויות בדרישות הרגולטוריות, לרבות בתחום התרפיות התאית והמתקדמות (Advanced Therapies / ATMPs), ו/או אי עמידה של החברה בדרישות כאמור עשויים לגרום להטלת מגבלות ו/או לעיכובים בפיתוח מוצרי החברה ו/או לגרום להפסקתם, וכן לגרום לחברה הוצאות מהותיות. גם במצב בו יתקבל אישור רגולטורי לשיווק מי ממוצרי החברה, מוצרים אלה יהיו תחת בחינה של הרגולטורים, והחברה תידרש לעמוד תחת בחינה של תהליכי ייצור, שמירת מסמכים, עמידה בדרישות ייצור, אריזה, הובלה, בטיחות השימוש במוצר שאושר ויעילותו. החברה טרם קיבלה אישור רגולטורי למי ממוצריה, ואין וודאות כי אישור כזה אכן יתקבל. כמו כן, מעת לעת חלים שינויים בחקיקה הנוגעת לתחום הבריאות, בארץ ובחו"ל, שעלולים להשפיע על תוצאות פעילות החברה. לפרטים בדבר הסביבה הרגולטורית בה פועלת החברה, ר' סעיף 29 לדוח התקופתי.

34.2.2. <u>תלות בכוח אדם מקצועי</u>

פעילות החברה בתחום המחקר והפיתוח הרפואיים, מצריכים כוח אדם מדעי, המתאפיין ברמת ידע ומקצועיות גבוהים ביותר, וכן כוח אדם ניהולי איכותי בעל ניסיון ובקיאות בשוק המוצרים הרפואיים. יכולתה של החברה להמשיך בפיתוח מוצריה, תלויה, בין השאר, ביכולתה להמשיך ולהעסיק כוח אדם מיומן כאמור. קיים קושי בגיוס ושימור כוח אדם מקצועי ומנוסה בתחום התרפיות המתקדמות, הן בישראל והן בשווקים בינלאומיים. כמו כן, צמיחה של החברה תדרוש גידול במספר העובדים העוסקים בפיתוח מוצרים, וכן עובדים שיעסקו בשיווק, במכירות ובניהול החברה.

34.2.3. <u>ביצוע ניסויים קליניים</u>

ביצוע ניסויים קליניים במסגרת תהליך המחקר והפיתוח של מוצרי החברה, עלול להתעכב או להיעצר בשל סיבות שונות, לרבות אי קבלת אישורים רגולטוריים, חוסר היענות להשתתפות בניסויים אלו, הופעת תופעות לוואי אצל המשתתפים, החמרה במצבם הרפואי, לרבות כתוצאה מסיבות שאינן קשורות למוצרי החברה, ואי יכולת החברה להוכיח בטיחות ויעילות של המוצרים. בנוסף, הצלחה בניסויים בשלבים מוקדמים, לא בהכרח מעידה על סיכויי הצלחתם בשלבים מתקדמים, ואינה מבטיחה את אישור המוצרים על ידי רגולטור.

34.2.4. <u>חשיפה להליכים משפטיים בגין פעילות הניסויים הקליניים ומוצרי החברה</u>

פעילות החברה בתחום המחקר והפיתוח הרפואי, חושפת את החברה בפני אפשרות להליכים משפטיים בקשר עם הניסויים והמוצרים שבפיתוח (במסגרת ביצוע הניסויים הקליניים רוכשת החברה, מעת לעת, כיסוי ביטוחי). אין כל וודאות כי לא יתגלו בעתיד תופעות לוואי הנגרמות כתוצאה מהמוצרים המפותחים על ידי החברה. מעבר להליכים משפטיים אליהם חשופה החברה בזמן הניסויים הקליניים ולאחר תחילת שיווק המוצרים, ככל שיהיה, החברה תידרש לרכוש ביטוחים למוצריה, שתנאיהם ועלויותיהם עשויים להיות משמעותיים, ועלולים להשפיע על פעילות החברה.

34.2.5. <u>תחרות</u>

החברה חשופה לתחרות, הן מצד הגורמים הפועלים כיום בשוק והן מצד גורמים העוסקים במחקר ובפיתוח מוצרים העשויים להתחרות בעתיד במוצרי החברה. המתחרים יכולים להציג טכנולוגיה מתקדמת יותר מזו של החברה, ולהציע מוצר איכותי יותר ובמחיר אטרקטיבי מזה של מוצרי החברה ולהיות בעלי אמצעים כספיים והיכרות עם שוקי היעד טובים מאלה של החברה. כמו כן, מתחרים של החברה יכולים להיות בשלבי פיתוח מתקדמים יותר מאלה של החברה ולהקדים את החברה בכניסה ובהתבססות בשוקי היעד.

34.2.6. <u>אבטחת מידע - סייבר</u>

בשנים האחרונות, מתמודדות חברות רבות עם התקפות על מערכות המידע שלהם, מצד גורמים שונים, ועל כן היערכות להתמודדות עם התקפות סייבר על הנכסים של כל חברה הינה חלק מתכנון ההגנה עליהם.

ביום 29 למרץ, 2023, ערך דירקטוריון החברה דיון בנושא, בחן את פעילות החברה בהגנות סייבר, ואישר את תוכנית העבודה של החברה לשנת 2023 לטיפול בתחום הגנות הסייבר. ביום 28 בנובמבר, 2024, אישר דירקטוריון החברה בדיקה של הגנה על מידע של החברה המצוי בידי צדדים שלישיים. אירועי סייבר, לרבות פגיעה במידע מחקרי, נתוני ניסויים קליניים או מידע עסקי רגיש, עלולים לגרום לפגיעה בפעילות החברה, במוניטין שלה ובהתקשרויותיה עם שותפים ורגולטורים.

34.2.7. <u>התפתחות ושינויים טכנולוגיים בתחום פעילותה של החברה</u>

התפתחויות בתחום פעילותה של החברה, עשויות להוות תחליף לטכנולוגיה אשר פותחה על ידי החברה. פיתוחים תחליפיים כאמור, עלולים להפחית או לייתר את הצורך בשימוש במוצרי החברה.

34.3. <u>סיכונים ייחודיים לחברה</u>

34.3.1. <u>שלבי המחקר והפיתוח</u>

נכון למועד הדוח התקופתי, טרם השלימה החברה את כל שלבי המחקר והפיתוח של מוצריה וטרם רשמה כל הכנסות מפעילותה. אין כל וודאות כי הניסויים המבוצעים ו/או שיבוצעו על ידי החברה במוצריה, יניבו תוצאות חיוביות ו/או כי

מוצרי החברה יימצאו יעילים ובטוחים לשימוש בבני אדם. כמו כן, אין כל וודאות כי מוצרי החברה יבשילו לכדי מוצר משווק, המאושר לשימוש על ידי הגורמים הרגולטוריים. אם ייכשלו הניסויים במוצרים שמפתחת החברה, תיתכן הפסקה בפעילותה העסקית של החברה.

34.3.2. <u>מקורות מימון</u>

מקורות המימון העומדים לרשות החברה אינם בהיקף מספק על מנת להביא להשלמת המחקר והפיתוח של מוצרי החברה ולייצור ושיווק מסחריים. אין כל ודאות כי יצלח בידי החברה לגייס מקורות מימון נוספים הנדרשים לשם ביצוע השלבים המתקדמים וההכרחיים של פיתוח מוצריה, לרבות עלויות הנובעות מביצוע ניסויים קליניים ודרישות הרשויות הרגולטוריות. היכולת לגייס מימון מושפעת, בין היתר, מתנאי שוק ההון, סנטימנט משקיעים כלפי חברות ביוטכנולוגיה בשלב פיתוח, והיקף מקורות המימון הזמינים לתחום זה. החברה צופה כי בעתיד הנראה לעין תמשיך לצבור הפסדים, וייתכן כי הוצאותיה תגדלנה, בד בבד עם התרחבות פעילותה. החברה נסמכת על אמצעי מימון חיצוניים, מאחר ולחברה אין מוצרים מאושרים לשיווק, היא טרם ייצרה הכנסה, ואין וודאות כי בעתיד תהיה רווחית. היעדר אמצעי מימון מספקים או מימון שאינו בתנאים מתאימים, עשוי להאט את תהליך התפתחות החברה, ואף לגרום להפסקת פעילותה העסקית.

34.3.3. <u>ביקוש למוצרי החברה בעתיד ומחיריהם</u>

נכון למועד הדוח התקופתי, טרם החלה החברה במכירות של מוצריה. אף אם וככל שיושלם שלב המחקר והפיתוח של מוצרי החברה, אין כל וודאות כי באותו המועד יהיה ביקוש למוצרי החברה בהיקף אשר יצדיק את ייצורם ושיווקם באופן מסחרי.

34.3.4. <u>העדר שיפוי ביטוחי</u>

אין כל וודאות כי החברה תצליח במאמציה לפיתוח מוצרים, אשר יהיו מבוססים על הטכנולוגיה אשר פיתחה ואשר ייצורם ושיווקם יהיו מעשיים וכלכליים. יתר על כן, גם אם תצליח החברה לפתח מוצרים כאמור, אין כל וודאות כי המוצרים יזכו להכרת מבטחים רפואיים, ממשלתיים ופרטיים, ולהכללתם במסגרת הכיסוי הניתן על ידם למבוטחים.

למועד דוח תקופתי זה, אין לחברה כל הסכם עם תאגיד ביטוח.

34.3.5. <u>תלות ביצרן/ספק/ קבלן משנה</u>

חומרי הגלם המשמשים את בונוס תרפואטיקה לצורך ייצור מוצריה, כוללים תאים אנושיים, שנלקחים מהמטופל או מתורם בריא, מדיום גידול (נוזל עשיר בחומרי הזנה המאפשר את גידול תאי העצם), פיגום תלת ממדי ומערכות גידול, המאפשרות גידול תרביות צפופות של תאים בתנאי גידול מבוקרים. מלבד התאים, חומרי הגלם הנוספים הנדרשים לייצור מוצרי בונוס תרפואטיקה, כוללים מוצרים גנריים וייחודיים, המיוצרים על ידי מספר רב של ספקים, בארץ ובעולם. לבונוס תרפואטיקה תלות במספר ספקים, אשר מספקים לה מוצרים ייחודיים, המהווים חלק מובנה מהמוצר הסופי ואינם ניתנים להחלפה, ללא שינויים והתאמות במוצר. למועד דוח תקופתי זה, חומרי הגלם נרכשים לתקופות של בין שלושה חודשים לשנה, בהתאם לסוג חומר הגלם, עמידותו ועלותו, ובכפוף לתוכנית הניסויים של בונוס תרפואטיקה.

כמו כן, החברה מתקשרת עם קבלני משנה לביצוע חלק מהניסויים הפרה קליניים וחלק מהתהליכים בניסויים הקליניים של החברה, ללא יכולת או ביכולת מוגבלת של החברה לשלוט בביצועי קבלני המשנה. עיכוב בביצוע הניסויים הפרה קליניים או הקליניים, או אי הצלחה לבצע ניסויים פרה קליניים אלה, יכולים לעכב את פיתוח המוצרים של החברה.

34.3.6. <u>הגנה על הקניין הרוחני בשימוש החברה</u>

קיימת חשיבות מהותית לשמירה ולהגנה על הקניין הרוחני ועל הידע המקצועי שנצבר בחברה. במסגרת פיתוח המוצרים, חולקת החברה חלק מהידע הטכנולוגי הייחודי שלה עם ספקים וקבלני משנה. החברה נוהגת להחתים ספקים וקבלני משנה על הסכמי סודיות, אולם הפרות של הסכמים אלה על ידי צדדים שלישיים, עשויות לפגוע בזכויות הקניין הרוחני של החברה, במאמצי המחקר והפיתוח של מוצרי החברה ובאפשרותה להשלים את שלבי פיתוחם. כמו כן, אין כל וודאות כי בקשות לרישום פטנטים שהוגשו ו/או תוגשנה בעתיד, יסתיימו ברישום פטנט. קנייניה הרוחני של החברה עלול שלא להספיק להגן על הטכנולוגיה שהחברה מפתחת, ואורך חיי פטנט לאחר אישורו מוגבל בזמן. אם וככל שהחברה לא תצליח להגן על קניינה הרוחני, עלול הדבר לפגוע ביכולתה להתחרות באופן אפקטיבי ולהשפיע לרעה על פעילותה ועל עסקיה. הגנה על זכויותיה הקנייניות של החברה, בכל העולם, יכולה להיות יקרה, ובטריטוריות מסוימות, כלל לא אפשרית.

לחברה הסכם רישוי עם מנכ"ל החברה וממציאים נוספים, לשימוש ולשיווק של מוצרים המתבססים על פטנטים שבבעלותם. תוקף הסכם זה יכול לפקוע במקרים מסוימים וזכויותיה של החברה באותם פטנטים יכולות להיפגע או להתבטל. לפרטים נוספים אודות הסכם הרישוי, ר' סעיף 30.2 לעיל.

החברה יכולה להידרש לשימוש בידע קיים של צד שלישי בתהליך פיתוח המוצרים, וייתכן מצב בו לא תתאפשר השגת מידע זה או שעלותו לא תהיה כדאית מסחרית. הגנה משפטית על אותם פטנטים, ככל שיותקפו על ידי צדדים שלישיים, או הליכים משפטיים הנוגעים לזכויות קניין רוחני של צדדים שלישים, בהם החברה תעשה שימוש, עלולה להיות יקרה, להימשך זמן

רב ואין וודאות כי החברה תצליח בכך. החברה עלולה להיות צד לתביעה משפטית הנובעת משימוש אסור של מי מעובדיה בידע אותו רכשו במקומות אחרים ואותו הביאו לחברה.

34.3.7. שיווק המוצרים

לחברה אין בשלב הנוכחי מערך של שיווק ומכירות, ואין לה הסכמי שיווק כלשהם למוצריה עם צד שלישי. ככל שהחברה לא תצליח להקים מערך שיווק ומכירות או תמצא חלופה לכך בהתקשרות עם צד שלישי, עלול מצב זה לגרום לפגישה בהיקף מכירותיה וברווחיותה.

34.3.8. אי פיתוח מוצרים נוספים

אין כל וודאות כי החברה תצליח במאמציה לפיתוח מוצרים נוספים, אשר יהיו מבוססים על הטכנולוגיה אשר פיתחה, או שיהיה ביכולתה לפתח מוצרים אחרים הנסמכים על טכנולוגיות אחרות, המבוססות על קניין רוחני הנמצא בחזקת צדדים שלישיים.

34.3.9. חשיפה להליכים משפטיים

תוצאות הליכים משפטיים של תביעות התלויות כנגד החברה, והליכים משפטיים עתידיים ככל שיהיו כנגד החברה, ייתכן ויובילו לתוצאות אותן החברה לא צפתה, וישפיעו באופן מהותי לרעה על יכולתה של החברה להמשיך את פעילותה. לעניין הליכים משפטיים שתלויים כנגד החברה במועד דוח זה, ר' סעיף 31 לחלק א' לדוח זה.

בטבלה דלהלן מוצגים גורמי הסיכון העיקריים שתוארו לעיל, אשר דורגו בהתאם להערכת החברה, על פי ההשפעה העשויה להיות להם על עסקי החברה:

	מידת ההשפעה של גורם הסיכון על החברה		
	השפעה קטנה	השפעה בינונית	השפעה גדולה
סיכוני מקרו			
מצב פוליטי, ביטחוני וכלכלי		+	
שינויים בשוקי ההון בעולם ובארץ		+	
מדיניות אישור מוצרים על ידי רשויות רגולטוריות			+
עמידה בחוקים ותקנות של מדינות בהן פועלת ותפעל החברה			+
תנודתיות בשערי החליפין		+	
אירועי סייבר		+	+
סיכונים ענפיים			
רגולציה וחקיקה			+
מקורות מימון			+
תלות בכוח אדם מקצועי		+	+
ביצוע ניסויים קליניים			+
תחרות		+	
התפתחות ושינויים טכנולוגיים בתחום פעילותה של החברה		+	
סיכונים ייחודיים לחברה			
שלבי המחקר והפיתוח			+
ביקוש למוצרי החברה בעתיד ומחיריהם		+	
העדר שיפוי ביטוחי		+	
תלות ביצרן/ספק/ קבלן משנה		+	
חשיפה להליכים משפטיים בגין פעילות החברה			+
הגנה על הקניין הרוחני בשימוש החברה		+	
שיווק המוצרים		+	
אי פיתוח מוצרים נוספים	+		
חשיפה להליכים משפטיים		+	

נספח א: מילון מונחים

"אוסטאובלסטים" (Osteoblasts) - תאי העצם הצעירים, תאים יוצרי עצם, התאים האחראיים על בניית העצם. האוסטאובלסטים מייצרים תערובת של חלבונים (שעיקרה, קולגן מסוג I), המופרשים אל מחוץ לתא, יוצרים את משתית (Matrix) העצם, ומעודדים שקיעת יוני קלציום ופוספט בתהליך של הסתיידות (Mineralization), הגורם להקשחה של המשתית.

"ביוריאקטור" - מתקן או מערכת ייצור המיועדים לדמות סביבה של פעילות ביולוגית. בתאגיד משמש מתקן זה לגידול תאים או רקמות תאים תלת מימדיים.

"ג'ל" - חומר שמצב הצבירה שלו נמצא במצב ביניים בין מוצק לנוזל. ג'לים מוגדרים כחומרים אשר קיימת בהם מערכת קשרים צולבים מדוללת בנוזל, ואינם זורמים כאשר הם נמצאים במצב יציב מבחינת הרכב ומשקל. הג'לים עשויים בעיקר מנוזל, אך מבחינת אופי החומר הם מתנהגים כחומרים מוצקים, וזאת בגלל רשת תלת מימדית מוצקה של קשרים צולבים המוכלת בנוזל.

"הנדסת רקמות" - תחום מדעי אשר מיישם עקרונות מתחומי ההנדסה ומדעי החיים, במטרה לפתח תחליפים ביולוגיים, המיועדים לחדש, לתחזק או לשפר רקמות או איברים שלמים.

"התמיינות" (דיפרנציאציה) - מושג הלקוח מתחום הביולוגיה ההתפתחותית, ומתאר תהליך בו תא באורגניזם רב תאי מקבל תפקיד מוגדר ורוכש תכונות המשמשות אותו לתפקיד זה, לרבות ייצור חלבונים מיוחדים לאותו התא. המורפולוגיה של התא יכולה להשתנות באופן משמעותי במהלך ההתמיינות, בעוד שהחומר הגנטי נשאר זהה.

"ליפוזום" - בועית מיקרוסקופית העשויה שכבה שומנית כפולה העשויה מפוספוליפידים הנסגרים בקצוותיהם לצורה מעגלית. מבנה הליפוזום דומה למבנה ממברנת התא, ובגופם של בעלי חיים, ליפזומים עוברים במערכת הדם, עד הגיעם לתא היעד ושם הם מתאחדים עם הממברנה התאית והחומרים הנמצאים בתוך הליפוזום משתחררים אל הציטופלזמה התאית. רוב הליפוזומים מיוצרים בעיקר מפוספוליפידים טבעיים, פוספוליפידים שעברו שינוי בהרכבם ופוספוליפידים מסונתזים.

"ליפידים" - כל המולקולות הטבעיות, המסיסות בשמן. זוהי קבוצת תרכובות אורגניות מגוונת, הכוללת שומנים, שמנים, שעוות, ויטמינים מסוימים, פוספוליפידים, סטרולים, כולסטרול ומולקולות נוספות. בעולם החי, תפקודיהם של הליפידים מגוונים, ביניהם: הליפידים מהווים מרכיב מבני בממברנות ביולוגיות ובמבנים אחרים, משמשים כחומר תשמורת לאספקת אנרגיה, ממלאים תפקידי ויסות ביולוגים ותפקודים נוספים.

"מח עצם" - הרקמה הממוקמת בחלק הספוגי של העצם, בה נוצרים תאי מערכת הדם (כדוריות דם אדומות, תאי דם לבנים וטסיות דם).

"מונוציטים" (Monocytes) - תאים השייכים למערכת החיסון והם אחד משלושת סוגי הפגוציטים במערכת זו. המונוציטים זורמים בדם ובולעים פתוגנים, אך הם בעיקר ידועים כתאי-האם של המקרופאגים, התאים הבלעניים החשובים ביותר במערכת החיסון. כשמונוציט נודד מהדם אל רקמה כלשהי הוא עובר התמיינות והופך למקרופאג. המונוציטים נמשכים באופן כימוטקטי אל אתר הזיהום, בולעים חיידקים ופתוגנים אחרים וממיסים אותם. בנוסף, הם בולעים תאים עצמיים הנגועים בנגיפים או בחיידקים תוך-תאיים. כשמתרחש זיהום ברקמה כלשהי, חלה נדידה מסיבית של מונוציטים מהדם אל הרקמה. אותות כימיים המשתחררים בסביבת הזיהום גורמים למונוציטים לגדול מעט; כמות הליזוזומים בתוכם גדלה בצורה דרסטית, והם הופכים למקרופאגים.

"ממברנה" - קרום העוטף מבנה ביולוגי, דוגמת תא או מבנה תוך תאי. קרום זה משמש כמחסום בין המבנה הביולוגי לסביבתו.

"מקרופאג" - תא פגוציט השכיח בבעלי חוליות ומשתייך למערכת החיסון. מקרופאגים מצויים ברקמת חיבור, בקשרי הלימפה, בדם, במח העצמות, בטחול ובכבד והם מסלקים מנוזלי הגוף חלקיקים זרים. המקרופאגים משתייכים למערכת החיסון המולדת, כיוון שפעולתם אינה ספציפית - הם בולעים פתוגנים ללא הבחנה, ותגובתם אינה מותאמת בצורה כלשהי לפתוגן אותו הם בולעים. המקרופאג בולע חלקיקים על ידי שליחת "זרועות" בכיוונו, עטיפה על ידי הזרוע ויצירת בועית פנימית בתוכה יעוכלו הגורמים הזרים, באמצעות ליזוזומים.

"משתית" - החומר הבין תאי, התווך התומך בתאים, ברקמות ו/או באיברים. לרוב, בנויה המשתית מרקמת חיבור.

"עצם אוטולוגית" - עצם עצמית שנלקחה מהחולה בו היא מושתלת.

"פגוציט" - תא הקולט לתוך הציטופלזמה שלו חלקיקים מסביבתו. בתהליך הפגוציטוזה בולעים הפגוציטים, המשתייכים למערכת החיסון, פתוגנים וגורמים מזהמים. במערכת החיסון של האדם ישנם שלושה סוגים של תאי דם לבנים המשמשים כפגוציטים: מונוציטים, מקרופאגים ונטרופילים.

"פולימר" - מולקולת ענק (מאקרומולקולה), המורכבת ממספר בלתי מוגבל של יחידות (מונומרים), הקשורות ביניהן על ידי קשר כימי, במתכונת החוזרת על עצמה. יש פולימרים העשויים אך ורק ממונומר יחיד, ויש פולימרים בהם משתלבים כמה סוגי מונומרים, במחזוריות קבועה. לדוגמה: החומר הפלסטי פוליאתילן, בנוי אך ורק ממונומרים של אתילן. הדנ"א, לעומת זאת, הוא רצף של נוקליאוטידים, וכל נוקליאוטיד בנוי משלוש מולקולות שונות: זרחה, סוכר ובסיס. הפולימרים הטבעיים המפורסמים והנפוצים הם חלבונים, חומצות גרעין, עמילן ותאית. כל סוגי הפלסטיק, מבוססים על פולימרים מלאכותיים. לפולימרים באורכים שונים ישנן תכונות פיזיקאליות שונות של

קשיות, אלסטיות, נקודת רתיחה, נקודת התכה ועוד. לפיכך, יש חשיבות רבה לבחירת תהליך הפלמור (התהליך הכימי בו נקשרים המונומרים לשרשראות ארוכות) ולאורכה של השרשרת המתקבלת.

"פוספוליפיד" - ליפיד המחובר למולקולה המכילה שייר זרחני ומסיסה במים. הפוספוליפידים מהווים מרכיב ראשי של קרום התא, בו הם מסודרים בשתי שכבות, כאשר הראשים ההידרופיליים (המסיסים במים) שלהם נמצאים בשני הצדדים החיצוניים של קרום התא: בצד האחד, לכיוון הציטופלזמה המצויה בתוך התא, ובצד האחר, הנוטה כלפי חוץ, לכיוון הנוזל החוץ תאי; הזנבות של הפוספוליפידים, אינם מסיסים במים ופונים כלפי פנים קרום התא. בזכות מבנה זה, קרום התא מהווה חיץ הידרופובי (שאינו מסיס במים) בין שתי תמיסות מימיות, פנים התא והסביבה החיצונית, וכך מונע מעבר חופשי בין פנים התא לבין סביבתו החיצונית. הפוספוליפידים משמשים לייצור ליפוזומים לצרכים רפואיים. לייצור ליפוזומים, ניתן להשתמש בפוספוליפידים טבעיים, בפוספוליפידים שעברו שינוי מבנה במעבדה ואף בפוספוליפידים מסונתזים.

"פיברובלסטים" (Fibroblasts) - התאים של רקמות החיבור המייצרים ומפרישים את סיבי הקולגן, המהווים את חומר המצע לייצור החומר הבין תאי או המשתית

"פיגום" (Scaffold) - מבנה המסוגל לתמוך ביצירת רקמה תלת ממדית. מבנים אלו מאפשרים לדמות את הסביבה התלת ממדית בתוך הגוף החי, ומאפשרים לתאים ליצור את המיקרו סביבה האידיאלית מבחינתם.

"ציטופלזמה" - החלק בתא הכולל את כל אברוני התא, מלבד הגרעין. הציטופלזמה מכילה בין 70% לבין 90% מים, ולרוב נראית שקופה. בתוך הציטופלזמה, מתרחשים מרבית תהליכי התא. גבולה החיצוני של הציטופלזמה הוא קרום התא, המפריד בינה לבין הסביבה החיצונית ומווסת את מעבר החומרים לתוכה.

"קצירת עצם" - פרוצדורה רפואית שעניינה הוצאת עצם או חלק מעצם ממקומה הטבעי בגוף האדם, לצורך השתלתה באזור בו יש חסר בעצם.

"רקמת שומן" (Adipose Tissue) - רקמת חיבור המורכבת מתאים אדיפוציטים, שהינם תאי שומן.

"תאים אוטולוגיים" (Autologous) - תאים שמקורם הינו מהמטופל בו הם יושתלו בחזרה. לתאים אוטולגים סיכויי הקליטה הטובים ביותר.

"Remodeling של עצם" (Bone Remodeling) - תהליך של עיצוב ושינוי בצורה ובגודל של עצם. השינוי מתבצע במשך כל תקופת החיים, בתגובה לשינויים בכוחות המופעלים על העצם או בתנאי הסביבה או כתוצאה מנזק שנגרם לעצם.

"In Vivo" (בתוך הגוף) - בתוך החי, טכניקה לביצוע ניסוי או בדיקת מעבדה על אורגניזם חי.

"In Vitro" (מחוץ לגוף) - ניסוי, בדיקת מעבדה או הליך רפואי, המתבצעים בסביבה מבוקרת מחוץ לאורגניזם חי, בדרך כלל במבחנה או בכלי אחר.

חלק ב' - דוח הדירקטוריון לשנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר, 2025

בונוס ביוגרופ בע"מ
(להלן - "החברה")

בהתאם לתקנות ניירות ערך (דוחות תקופתיים ומידיים), התש"ל-1970 (להלן - "תקנות הדוחות"), הרינו מתכבדים לסקור את נתוני פעילות החברה לתקופה של שנים עשר חודשים, שנסתיימה ביום 31 בדצמבר, 2025 (להלן - "תקופת הדוח").

דוח הדירקטוריון כולל, בין היתר, תיאור של מצב עסקי החברה, תוצאות פעילותה ואופן השפעתם של אירועים בתקופת הדוח על הנתונים שבדוחות הכספיים של החברה ליום 31 בדצמבר, 2025 (להלן - "הדוחות הכספיים").

הדוחות הכספיים ערוכים בהתאם להוראות תקנות ניירות ערך ועל-פי תקני הדיווח הכספי הבינלאומיים - IFRS.

<u>פרק א' - הסברי הדירקטוריון למצב עסקי החברה</u>

1. <u>נתונים עיקריים מתוך תיאור עסקי התאגיד</u>

1.1 <u>חברת בונוס ביוגרופ בע"מ</u>

א. החברה נוסדה ביום 4 באוקטובר, 1981, כחברה פרטית. ביום 20 באוגוסט, 1993, החברה הנפיקה לראשונה את מניותיה בבורסה לניירות ערך בתל אביב בע"מ (להלן - "הבורסה"). החל מחודש אפריל 2012 ונכון למועד הדוח, החברה מחזיקה במלוא (100%) ההון המונפק והנפרע של בונוס תרפואטיקה בע"מ (להלן - "בונוס תראופטיקה"). נכון למועד הדוח, החברה מחזיקה ב-95.5% מההון המונפק והנפרע של בונוס סלורה בע"מ (להלן - "בונוס סלורה")[1].

ב. לתאור בונוס תרפואטיקה, ר' סעיף 1.1 (ג') בחלק א' לדוח תקופתי זה.

ג. לתאור בונוס סלורה, ר' סעיף 1.1 (ט') בחלק א' לדוח תקופתי זה.

1.2 <u>אירועים מהותיים בתקופת הדוח ולאחר תקופת הדוח:</u>

1.2.1 לפרטים אודות החלטות האסיפה הכללית של בעלי המניות בחברה, ר' תקנה 29 המופיעה בחלק ד' של הדוח התקופתי.

1.2.2 לפרטים אודות השקעות שבוצעו בהון החברה ועסקאות במניותיה, ר' סעיף 2 לחלק א' לדוח התקופתי.

1.2.3 לפרטים אודות ניסויים קליניים שעורכת החברה במוצר BonoFill, להשלמת חסר עצם בלסת עליונה ובלסת תחתונה ולהשלמת חסר קריטי נרחב בעצמות הגפיים, ר' סעיף 14.1.3 וסעיף 14.1.4 לחלק א' לדוח התקופתי.

1.2.4 לפרטים אודות ניסוי קליני שעורכת החברה בתרופה MesenCure לטיפול במצוקה נשימתית קשה, ר' סעיף 14.2.3 לחלק א' לדוח תקופתי.

לפרטים נוספים אודות תיאור עסקי החברה, ראו חלק א' לדוח התקופתי.

---

[1] בונוס סלורה הקצתה לנותני שירותים, כתבי אופציה הניתנים להמרה למניות רגילות של בונוס סלורה, אשר במועד דוח תקופתי זה, עשויות מניות המימוש להוות עד כ- 1.1% ממניות בונוס סלורה, בדילול מלא.

2. מצב כספי

להלן הסברי הדירקטוריון לשינויים שחלו במצבה הכספי של החברה כפי שמופיעים בדוחות הכספיים:

	לשנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר		הסברי הדירקטוריון
	2025	2024	
	אלפי ש"ח		
נכסים שוטפים	1,753	7,190	הקיטון ביתרות הנכסים השוטפים, לתאריך המאזן, לעומת היתרה בתאריך המקביל אשתקד, נובע בעיקר משימוש במזומנים למימון הפעילות השוטפת.
נכסים שאינם שוטפים	13,688	16,216	הקיטון בנכסים שאינם שוטפים, לתאריך המאזן, לעומת היתרה בתאריך המקביל אשתקד, נובע בעיקר מהפחתה שוטפת של רכוש קבוע וזכויות חכירה.
התחייבויות שוטפות	13,994	7,916	הגידול ביתרת ההתחייבויות השוטפות, לתאריך המאזן, לעומת היתרה בתאריך המקביל אשתקד, נובעת בעיקר מגידול בהתחייבות לבעלי עניין.
התחייבויות שאינן שוטפות	7,111	8,533	הקיטון בהתחייבויות שאינן שוטפות, לתאריך המאזן, לעומת היתרה בתאריך המקביל אשתקד, נובע מיתרה פוחתת עם הזמן של ההתחייבות בגין חכירה.
הון העצמי	(5,664)	6,957	הקיטון בהון לתאריך המאזן לעומת ההון בתאריך המקביל אשתקד, נובע מהוצאות החברה בתקופת הדוח, המקוזזות בחלקן בתמורה שהתקבלה מגיוסי הון.

3. <u>תוצאות הפעילות העסקית</u>

להלן תמצית תוצאות הפעילות בדוחות הכספיים והסברי הדירקטוריון לשינויים העיקריים שחלו:

	לשנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר		הסברי הדירקטוריון
	2025	2024	
	אלפי ש"ח		
הוצאות מחקר ופיתוח, נטו	13,225	17,605	הקיטון בהוצאות מחקר ופיתוח, בתקופת הדוח, לעומת התקופה המקבילה אשתקד, נובע בעיקר מקיטון בהוצאות שכר עובדים ומקיטון בהוצאות רכישת חומרים.
הוצאות הנהלה וכלליות	10,533	10,231	הגידול שחל בהוצאות הנהלה וכלליות, בתקופת הדוח, לעומת התקופה המקבילה אשתקד, נובע בעיקר מגידול בהוצאות שכר מקצועי ומרישום הוצאה חשבונאית, שאיננה מתבטאת במזומן, עקב הארכת תקופת המימוש של אופציות יועצים.
הוצאות (הכנסות) מימון, נטו	732	(10)	הקיטון בהכנסות מימון בתקופת הדוח, לעומת התקופה המקבילה אשתקד, נובע מקיטון בהכנסות מימון מריבית על פיקדונות ומשינויים בהפרשי שער של יתרות מט"ח.
הפסד כולל	**24,490**	**27,826**	

4. <u>נזילות</u>

להלן הסברי הדירקטוריון לשינויים העיקריים שחלו בתזרימי המזומנים של החברה:

	לשנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר		הסברי הדירקטוריון
	2025	2024	
	אלפי ש"ח		
תזרים מזומנים ששימש לפעילות שוטפת	(14,933)	(21,374)	הקיטון בתזרים המזומנים ששימש לפעילות שוטפת, בתקופת הדוח, לעומת התקופה המקבילה אשתקד, נובע בעיקר מגידול ביתרות בעלי עניין ומקיטון בהפסדים.
תזרים מזומנים (ששימש לפעילות) שנבע מפעילות השקעה	(12)	12,653	הקיטון בתזרים המזומנים שנבע מפעילות השקעה, בתקופת הדוח, לעומת התקופה המקבילה אשתקד, נובע בעיקר מפירעון פיקדונות לזמן קצר בתקופה המקבילה.
תזרים מזומנים (ששימש לפעילות) שנבע מפעילות מימון	8,415	2,552	הגידול בתזרים המזומנים שנבע מפעילות השקעה, בתקופת הדוח, לעומת התקופה המקבילה אשתקד, נובע בעיקר מגיוסי הון.

5. מקורות מימון

לתאריך המאזן, לחברה מזומנים ושווי מזומנים בסך 228 אלפי ש"ח. בתחילת שנת 2025, היו בקופת החברה מזומנים ושווי מזומנים בסכום כולל של כ-6,859 אלפי ש"ח. מיום 1 בינואר, 2026, ועד למועד פרסום דוח תקופתי זה, דיווחה החברה על גיוסי הון בסכום מצטבר של כ-9,173 אלפי ש"ח, מהם התקבלו בפועל כ-8,012 אלפי ש"ח. מקור המימון העיקרי של החברה במהלך שנת 2025, הינו יתרת המזומנים של החברה, הנובעת בעיקר מגיוסי הון. לפרטים נוספים, ר' סעיף 2 בחלק א' לדוח תקופתי זה.

6. חשיפה לסיכוני שוק ודרכי ניהולם

א. האחראית לניהול הסיכונים בחברה, הינה מנהלת הכספים של החברה - רו"ח מיטל ענבר. לפרטים אודות מנהלת הכספים, ר' תקנה 26א לחלק ד' לדוח תקופתי של החברה לשנת 2025.

ב. למועד דוח תקופתי זה, הנהלת החברה לא נוקטת במדיניות כלשהי לניהול סיכוני שוק, בהתחשב בעובדה שנכון ליום 31 בדצמבר, 2025, החברה אינה חשופה לסיכוני שוק מעבר לניהול יתרות המזומנים.

7. דוח בסיסי הצמדה

נכון ליום 31 בדצמבר, 2025, לחברה יתרות מזומנים דולריות בסך של כ-151 אלפי ש"ח. נכון ליום 31 בדצמבר, 2024, היו לחברה יתרות מזומנים דולריות בסך של 2,054 אלפי ש"ח.

8. דיווח בדבר ניתוחי רגישות

הסעיפים הפיננסיים המהותיים בחברה, הינם מזומנים ושווי מזומנים. בהתחשב בעובדה שכל יתרת המזומנים ושווי המזומנים שברשות החברה מופקדים בחשבונות עו"ש ופיקדונות בבנקים, הם אינם נחשבים כמכשירים רגישים.

פרק ב' - היבטי ממשל תאגידי

דירקטורים בעלי מיומנות חשבונאית ופיננסית

המספר המזערי של דירקטורים בעלי מיומנות חשבונאית ופיננסית, על פי קביעת החברה, הינו אחד. קביעה זו נעשתה בעבר, בהתייחס למכלול עסקי החברה, גודלה, תחומי פעילותה, מגוון הסיכונים הכרוכים בהם והבקרות הקיימות בחברה, ולא שונתה במהלך תקופת הדוח.

בדירקטוריון החברה מכהנים כיום שני חברים בעלי מיומנות חשבונאית ופיננסית, וזאת בשים לב להשכלתם, ניסיונם ולידע שלהם, שבהסתמך עליהם רואה בהם החברה כבעלי מיומנות חשבונאית ופיננסית:

מר בנימין שפיר - בשל השכלתו בלימודיו לתואר ראשון בכלכלה ובפסיכולוגיה, ובשל ניסיונו וכישוריו.

מרגלית אסייג - בשל השכלתה כבוגרת בכלכלה וקרימינולוגיה ומוסמכת במנהל עסקים, ובשל כישוריה וניסיונה.

לפרטים נוספים אודות השכלתם וניסיונם המקצועי והעסקי של הדירקטורים האמורים, ר' תקנה 26 לחלק ד' לדוח התקופתי.

גילוי בדבר דירקטורים בלתי תלויים

תקנון החברה אינו כולל הוראה בדבר שיעור הדירקטורים הבלתי תלויים. לפרטים נוספים בדבר הדירקטורים (לרבות ביחס לתלותם או אי תלותם בחברה), ראה תקנה 26 לפרק ד' לדוח התקופתי.

גילוי בדבר המבקר הפנימי של החברה

א. מבקר הפנים של החברה הוא רו"ח גיא פולינובסקי. מבקר הפנים עומד בתנאים הקבועים בסעיף 3(א) לחוק הביקורת הפנימית, התשנ"ב-1992 (להלן - "חוק הביקורת הפנימית").

מבקר הפנים עומד בהוראות סעיף 146(ב) לחוק החברות, ובהוראות סעיף 8 לחוק הביקורת הפנימית.

ב. למיטב ידיעת החברה, אין למבקר הפנים או לגוף מטעמו קשרים עסקיים כלשהם עם החברה, אשר עלולים ליצור ניגוד אינטרסים והוא איננו מחזיק בני"ע של החברה.

ג. מבקר הפנים אינו עובד החברה, אלא מעניק שירותי ביקורת פנים, כמינוי אישי, כגורם חיצוני, באמצעות משרד רו"ח שטיינמץ עמינח ושות'.

ד. יו"ר הדירקטוריון של החברה, הינו הממונה על מבקר הפנים.

ה. תכנית עבודה: תכנית העבודה של מבקר הפנים מבוצעת בשנה אחת או יותר. מבקר הפנים מגיש בכתב את הצעותיו לתוכנית העבודה להנהלת החברה, לוועדת הביקורת וליו"ר הדירקטוריון. ועדת הביקורת מאשרת את תכנית העבודה. תכנית העבודה המאושרת מאפשרת למבקר הפנים להרחיבה, על פי שיקול דעתו, וכן ניתנת למבקר הפנים גישה חופשית, מתמדת ובלתי אמצעית, למערכות המידע של החברה, ובכלל זה, לנתונים כספיים.

ו. מבקר הפנים, על פי הודעתו, עורך את הביקורת הפנימית בהתאם לתקנים המקצועיים המקובלים כאמור בסעיף 4(ב) לחוק הביקורת הפנימית.

ז. דין וחשבון מבקר הפנים: היקף שעות העבודה של מבקר הפנים בשנים 2024-2025 היה 100 שעות. דוחות מבקר הפנים הוגשו בכתב למר יוסף רויך, יו"ר הדירקטוריון בחודש אוגוסט, 2025.

ח. להערכת הדירקטוריון, היקף, אופי ורציפות פעילות המבקר הפנימי ותוכנית עבודתו הינם סבירים בנסיבות העניין ויש בהם כדי להשיג את מטרות הביקורת הפנימית בחברה.

ט. תגמול: התגמול עבור עבודתו של מבקר הפנים בשנים 2024-2025 הינו סכום כולל של 5,000 ש"ח.

<u>גילוי בדבר המבקר החיצוני של החברה</u>

KPMG סומך חייקין, משרד רואי חשבון, הינו רואה החשבון המבקר של החברה. להלן פרטים בדבר שכר הטרחה של רואה החשבון המבקר של החברה בגין שירותי ביקורת, שירותים הקשורים לביקורת ובגין שירותי מס:

	בגין שנת 2025	בגין שנת 2024
	אלפי ש"ח	
שירותי ביקורת ומס	283	385
שירותים נלווים	17	37

<u>תרומות</u>

החברה לא קבעה מדיניות בנוגע לתרומות.

פרק ג' - הוראות גילוי בקשר עם הדיווח הפיננסי של החברה

שיקולי דעת ואומדנים חשבונאיים מהותיים, נבחנים באופן מתמיד, ומבוססים על ניסיון העבר ועל גורמים נוספים, לרבות ציפיות ביחס לאירועים עתידיים, שנחשבות לסבירות, לאור הנסיבות הקיימות. החברה מגבשת אומדנים ושיקולי דעת והנחות בנוגע לעתיד. מעצם טבעם, נדיר שהאומדנים והשיקולים החשבונאיים המתקבלים, יהיו זהים לתוצאות שתתקבלנה בפועל. שיקולי הדעת החשבונאיים המהותיים שבגינם ישנו סיכון משמעותי לביצוע התאמות מהותיות בערכם בספרים של נכסים והתחייבויות במהלך שנת הכספים הבאה, מפורטים להלן:

תשלום מבוסס מניות

לצורך הערכת השווי ההוגן ואופן ההכרה בתשלום מבוסס מניות, נדרשת הנהלת החברה לאמוד, בין היתר, פרמטרים שונים הנכללים בחישוב השווי ההוגן של האופציה וכן את כמות האופציות אשר יבשילו. התוצאות בפועל והאומדנים שיבוצעו בעתיד, עשויים להיות שונים מהותית מההערכות הנוכחיות.

הוצאות פיתוח

עלויות פיתוח מהוונות בהתאם למדיניות חשבונאית המפורטת בביאור 2ג'. היוון העלויות מבוסס על שיקול דעתה של ההנהלה, כי אכן קיימת היתכנות טכנולוגית וכלכלית, מצב המתקיים לרוב כאשר פרויקט פיתוח המוצר הגיע לאבן דרך מוגדרת, או כאשר מתקשרת החברה בעסקה למכירת הידע שנבע מהפיתוח. לצורך קביעת סכומים להיוון, מניחה ההנהלה הנחות ביחס למזומנים הצפויים לנבוע בעתיד מהנכסים, שיעור הניכיון שישמש בהיוון ובתקופת ההטבות הצפויה. עד למועד הדוח, החברה לא היוונה סכומי הוצאות מחקר ופיתוח, והן נזקפו במלואן לדוח רווח והפסד.

נכסים והתחייבויות בגין מכשירים פיננסים נגזרים בשווי הוגן דרך רווח או הפסד

לצורך הערכת השווי ההוגן של נכסים פיננסיים והתחייבויות בגין מכשירים פיננסיים נגזרים, נדרשת הנהלת החברה לאמוד, בין היתר, את ההסתברות להתממשות תרחישים שונים העשויים להשפיע על השווי ההוגן של ההתחייבויות. האומדנים עשויים להשתנות מעת לעת. האירועים בפועל, עשויים להיות שונים מהותית מההערכות הנוכחיות.

חכירה

בחישוב ההתחייבות בגין חכירת הנכס וזכות השימוש בו, במסגרת יישום IFRS 16, נדרשה הנהלת החברה לאמוד את תקופת החכירה, ולקבוע את שיעור ההיוון בגין חוזי החכירה.

דירקטוריון החברה מודה לעובדי החברה ומנהליה על תרומתם לקידומה של החברה

31 במרץ, 2026

_____	_____
יוסף רויך, יו"ר הדירקטוריון	ד"ר שי מרצקי, מנכ"ל

בונוס ביוגרופ בע"מ

חלק ג'

דוחות שנתיים מבוקרים לשנת 2025

בונוס ביוגרופ בע"מ
דוח שנתי 2025

תוכן העניינים

דוח רואי החשבון המבקרים - בקרה פנימית על דיווח כספי		**2**
דוח רואי החשבון המבקרים לבעלי המניות - ביקורת הדוחות הכספיים השנתיים		3-5
הדוחות הכספיים המאוחדים - בשקלים חדשים (ש"ח):		
דוחות מאוחדים על המצב הכספי		6
דוחות מאוחדים על ההפסד הכולל		7
דוחות מאוחדים על השינויים בהון		8
דוחות מאוחדים על תזרימי המזומנים		9-10
ביאורים לדוחות הכספיים המאוחדים		11-30

סומך חייקין
מגדל המילניום KPMG
רחוב הארבעה 17, תא דואר 609
תל אביב 6100601
03 684 8000

דוח רואי החשבון המבקרים הבלתי תלויים
לבעלי המניות של חברת בונוס ביוגרופ בע"מ

חוות הדעת

ביקרנו את הדוחות הכספיים המאוחדים של בונוס ביוגרופ בע"מ (להלן: "החברה") הכוללים את הדוחות המאוחדים על המצב הכספי לימים 31 בדצמבר 2025 ו-2024, ואת הדוחות המאוחדים על רווח או הפסד, על ההפסד הכולל, על השינויים בהון (גירעון בהון) ועל תזרימי המזומנים לכל אחת משלוש השנים בתקופה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר 2025 ואת הביאורים לדוחות הכספיים המאוחדים, לרבות עיקרי המדיניות החשבונאית.

לדעתנו, הדוחות הכספיים המאוחדים המצורפים משקפים באופן נאות, מכל הבחינות המהותיות, את המצב הכספי המאוחד ליום 31 בדצמבר 2025 ואת התוצאות הכספיות המאוחדות ותזרימי המזומנים המאוחדים לשנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר 2025 בהתאם לתקני דיווח כספי בינלאומיים חשבונאיים (IFRS Accounting Standards) ולהוראות תקנות ניירות ערך (דוחות כספיים שנתיים), התש"ע-2010.

בסיס לחוות הדעת

ערכנו את ביקורתנו בהתאם לתקני ביקורת מקובלים בישראל, לרבות תקנים שנקבעו בתקנות רואי חשבון (דרך פעולתו של רואה חשבון), התשל"ג-1973. חובותינו על פי תקנים אלו מתוארות בפיסקת חובות רואה החשבון המבקר לביקורת של הדוחות הכספיים המאוחדים בדוח זה. אנו בלתי תלויים בחברה ובחברות המאוחדות שלה בהתאם להוראות הדין החלות בישראל בעניין אי תלות ומניעת ניגוד עניינים של רואה החשבון המבקר בישראל. כמו כן, קיימנו את חובות האתיקה האחרות שלנו בהתאם לחוק רואי חשבון, תשט"ו-1955, ותקנות מכוחו. אנו סבורים שראיות הביקורת אשר הושגו הן נאותות ומספיקות על מנת להוות בסיס לחוות דעתנו.

ספקות משמעותיים בדבר העסק החי

אנו מפנים את תשומת הלב לאמור בביאור 1ה' בדוחות הכספיים המאוחדים, החברה בשלבי מחקר ופיתוח, טרם הפיקה הכנסות מפיתוח מוצריה, צברה הפסדים ותזרימי מזומנים שליליים מפעילות שוטפת ותידרש להשיג אמצעי מימון נוספים להמשך פעילותה. גורמים אלה, יחד עם גורמים נוספים המפורטים בביאור הנ"ל, מעוררים ספקות משמעותיים בדבר המשך קיומה של החברה כ"עסק חי". תוכניות ההנהלה בקשר לעניינים אלה מפורטות בביאור 1ה'.

בדוחות הכספיים המאוחדים לא נכללו כל התאמות לגבי ערכי הנכסים וההתחייבויות וסיווגם שייתכן ותהיינה דרושות אם החברה לא תוכל להמשיך ולפעול כ"עסק חי".

חוות דעתנו אינה כוללת שינוי מהנוסח האחיד בנוגע לעניין זה.

ענייני מפתח בביקורת

ענייני מפתח בביקורת המפורטים להלן הם העניינים אשר תוקשרו, או שנדרש היה לתקשרם, לדירקטוריון החברה ואשר, לפי שיקול דעתנו המקצועי, היו משמעותיים ביותר בביקורת הדוחות הכספיים המאוחדים לתקופה השוטפת. עניינים אלה כוללים, בין היתר, כל עניין אשר: (1) מתייחס, או עשוי להתייחס, לסעיפים או לגילויים מהותיים בדוחות הכספיים המאוחדים וכן (2) שיקול דעתנו לגביו היה מאתגר, סובייקטיבי או מורכב במיוחד. לעניינים אלה ניתן מענה במסגרת ביקורתנו וגיבוש חוות דעתנו על הדוחות הכספיים המאוחדים בכללותם, התקשור של עניינים אלה להלן, אינו משנה את חוות דעתנו על הדוחות הכספיים המאוחדים בכללותם ואין אנו נותנים באמצעותו חוות דעת נפרדת על עניינים אלה או על הסעיפים או הגילויים שאליהם הם מתייחסים.

KPMG סומך חייקין, שותפות רשומה בישראל ופירמה חברה בארגון הגלובלי של KPMG המורכב מפירמות עצמאיות המסונפות
ל- KPMG International Limited, חברה אנגלית פרטית מוגבלת באחריות

סומך חייקין
מגדל המילניום KPMG
רחוב הארבעה 17, תא דואר 609
תל אביב 6100601
03 684 8000

בנוסף לעניין שתואר בפסקת ספקות משמעותיים בדבר העסק החי לעיל, קבענו את העניין הבא המפורט להלן כעניין מפתח בביקורת שתוקשר בדוח שלנו.

הסדרי תשלום מבוסס מניות

בהתאם למתואר בביאור 12 ב' לדוחות הכספיים המאוחדים, לחברה מספר תוכניות תגמול לנושאי משרה, עובדים ויועצים, אשר מטופלים בהתאם לתקן IFRS 2 "תשלום מבוסס מניות" (להלן - IFRS 2). הוצאות תשלום מבוסס מניות לשנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר 2025 הסתכמו לסך של 1,463 אלפי ש"ח.

כאמור בביאור 2ז' לדוחות הכספיים המאוחדים, שוויים ההוגן של הענקות במסגרת הסדרי תשלום מבוסס מניות המסולקות באמצעות מכשירים הוניים, מוכר כהוצאה בדוח על ההפסד הכולל ובמקביל נזקף לקרן הון, במסגרת ההון. סך הסכום הנזקף כהוצאה בגין הענקות אלו, נקבע תוך התייחסות לשווי ההוגן של המכשירים ההוניים ביום ההענקה, או לשווי ההוגן של השירותים שהתקבלו במועד קבלת השירותים, לפי העניין, ומוכר כהוצאה במהלך תקופת ההבשלה, שהיא התקופה בה נדרש לקיים את כל התנאים המוגדרים להבשלה של תשלום מבוסס מניות.

במקרים של תגמול המבוסס על ביצועי מניית החברה, המסולק במזומן, השווי ההוגן של הסכום שישולם במזומן נזקף כהוצאה, כנגד גידול מקביל בהתחייבות, על פני התקופה בה מושגת זכאות בלתי מותנית לתשלום. ההתחייבות נמדדת מחדש בכל מועד דיווח, עד מועד הסילוק. כל שינוי בשווי ההוגן של ההתחייבות נזקף כהוצאת שכר בדוח על ההפסד הכולל.

מדוע העניין נקבע כעניין מפתח בביקורת

קביעת השווי ההוגן של המכשירים ההוניים בגין הענקות המבוצעות תחת הסדרי תשלום מבוסס מניות והטיפול החשבונאי בשינויים בתנאי הענקות קיימות, הינם מורכבים ודורשים הפעלת שיקול דעת בעת קביעת ההנחות הרלוונטיות, לרבות, שיעור התנודתיות החזוי במחיר המניה ואורך חיי האופציה, והנחות ששימשו לצורך הכללת ההשפעות של מימוש מוקדם חזוי. בנוסף, לצורך חישוב ההוצאות בגין תשלום מבוסס מניות, נעשה שימוש באומדן ביחס לשיעור החילוט החזוי בנוגע לאופציות שלא יבשילו. בהסדרי תשלום מבוסס מניות הכוללים תנאי הבשלה שהינם תנאי שוק, נדרש לאמוד את סבירות העמידה בתנאי הבשלה שהינם תנאי שוק. כמו כן, זיהוי הסדרי תגמול אשר הינם בתחולת IFRS 2דורש לעיתים ניתוח מעמיק ושיקול דעת. בהתאם לאמור לעיל, ביקורת הסדרי תשלום מבוסס מניות חייבה גם הפעלת שיקול דעת של צוות הביקורת. בהתאם לכך, זיהינו את הסדרי תשלום מבוסס מניות כעניין מפתח בביקורת.

המענה שניתן לעניין המפתח

בחנו את תהליך ההכרה והמדידה של הוצאות בגין תשלום מבוסס מניות, היישום והאפקטיביות התפעולית של בקרות פנימיות מסוימות הקשורות להכרה ומדידה של הוצאות אלו. כמו כן, בחנו בקרות על התהליכים שיושמו על ידי החברה להערכת השלמות של הסדרי תגמול מבוססי מניות וכן להכרה ומדידה של הוצאות בגין הסדרים אלו, לרבות בחינת החישובים בבסיס הוצאות אלו ומעבר על ההנחות המרכזיות בבסיס הערכת השווי ההוגן של מענקים מסוימים.

ביצענו נהלים מבססים לבדיקת התחשיבים, האומדנים וההנחות ששימשו להכרה ומדידה של הוצאות תשלום מבוסס מניות. הנהלים העיקריים שביצענו:

- קראנו את הסכמי ההענקה והפרוטוקולים מישיבות הדירקטוריון ואסיפות בעלי המניות על מנת לזהות את כלל ההסדרים שהינם בתחולת IFRS 2. על ידי כך גם השגנו הבנה בנוגע לתנאי ההענקה, לרבות, כמות המכשירים שהוענקו, אופן הבשלתם וכיצד נקבע מועד הענקתם. כמו כן השגנו הבנה אם בוצעו שינויים בתנאי הענקות קיימות.

KPMG סומך חייקין, שותפות רשומה בישראל ופירמה חברה בארגון הגלובלי של KPMG המורכב מפירמות עצמאיות המסונפות ל- KPMG International Limited, חברה אנגלית פרטית מוגבלת באחריות

סומך חייקין
מגדל המילניום KPMG
רחוב הארבעה 17, תא דואר 609
תל אביב 6100601
03 684 8000

- בחנו האם הטיפול החשבונאי בהסדרי תשלום מבוסס מניות הינו בהתאם ל- IFRS 2.
- בדקנו את ההנחות שיושמו על ידי החברה למדידת השווי ההוגן של האופציות שהוענקו (כולל אופציות מהענקות קיימות שתנאיהן שונו), לרבות, שיעור התנודתיות החזוי במחיר המניה ואורך חיי האופציה וההנחות ששימשו לצורך הכללת ההשפעות של מימוש מוקדם חזוי. השווינו את שיעור התנודתיות החזוי במניה בו נעשה שימוש על ידי החברה לצורך חישוב השווי ההוגן, אל מול מידע ממקורות חיצוניים. כמו כן, בדקנו את ההנחה ביחס לשיעור החילוט החזוי בנוגע לאופציות שלא יבשילו.
- בדקנו כי נתוני הבסיס ששימשו את החברה במדידת השווי ההוגן של האופציות הינם תואמים לנתונים הקיימים בהסכמי ההענקה ולמידע ממקורות חיצוניים.
- ביצענו חישובים בלתי תלויים של ההוצאות בגין תשלום מבוסס מניות על מנת לעמוד על הדיוק של חישוב ההוצאות שנרשמו על ידי החברה.
- בדקנו את אופן ההצגה של הוצאות תשלום מבוסס מניות בדוחות הכספיים, לרבות הסיווג בין סוגי ההוצאות השונים ואת נאותות הגילויים הנלווים.

חובות של הדירקטוריון וההנהלה לדוחות הכספיים המאוחדים

הדירקטוריון וההנהלה אחראים להכנה ולהצגה נאותה של הדוחות הכספיים המאוחדים בהתאם לתקני דיווח כספי בינלאומיים חשבונאיים (IFRS Accounting Standards) ולהוראות תקנות ניירות ערך (דוחות כספיים שנתיים), התש"ע-2010; וכן הם אחראים לבקרה הפנימית הנחוצה בהתאם לקביעת הדירקטוריון וההנהלה על מנת לאפשר הכנת דוחות כספיים מאוחדים ללא הצגה מוטעית מהותית, בין שמקורה בתרמית או בטעות.

בהכנת הדוחות הכספיים המאוחדים, הדירקטוריון וההנהלה אחראים להעריך את יכולת החברה להמשיך ולפעול כעסק חי, לתת גילוי, ככל שנדרש, לעניינים הקשורים לעסק חי וליישם בסיס חשבונאי של עסק חי, אלא אם הדירקטוריון וההנהלה מתכוונים לפרק או להפסיק את פעילות החברה, או שאין להם חלופה מציאותית אחרת מלבד זאת.

חובות רואה החשבון המבקר לביקורת של הדוחות הכספיים המאוחדים

המטרות שלנו הן להשיג מידה סבירה של ביטחון כי הדוחות הכספיים המאוחדים בכללותם אינם כוללים הצגה מוטעית מהותית, בין שמקורה בתרמית או בטעות, ולתת דוח רואה החשבון המבקר הכולל את חוות דעתנו. מידה סבירה של ביטחון היא רמה גבוהה של ביטחון, אך היא אינה מהווה ערובה לכך שביקורת הנערכת בהתאם לתקני ביקורת מקובלים בישראל תגלה תמיד הצגה מוטעית מהותית כאשר היא קיימת. הצגות מוטעות יכולות לנבוע מתרמית או מטעות והן נחשבות מהותיות אם, בנפרד או במצטבר, ניתן לצפות באופן סביר שהן ישפיעו על ההחלטות הכלכליות של משתמשים אשר התקבלו על בסיס דוחות כספיים מאוחדים אלו.

בביקורת המבוצעת בהתאם לתקני ביקורת מקובלים בישראל, אנו מפעילים שיקול דעת מקצועי ושומרים על ספקנות מקצועית במהלך הביקורת. בנוסף אנו:

- מזהים ומעריכים את הסיכונים להצגה מוטעית מהותית בדוחות הכספיים המאוחדים, בין שמקורה בתרמית או בטעות, מתכננים ומבצעים נוהלי ביקורת במענה לאותם סיכונים, ומשיגים ראיות ביקורת נאותות ומספיקות על מנת לבסס חוות דעתנו. הסיכון של אי גילוי הצגה מוטעית מהותית הנובעת מתרמית גבוה יותר מהסיכון של אי גילוי הצגה מוטעית מהותית הנובעת מטעות, שכן תרמית עלולה להיות כרוכה בקנוניה, זיוף, השמטות מכוונות, מצג שווא בזדון או עקיפה של בקרה פנימית.

KPMG סומך חייקין, שותפות רשומה בישראל ופירמה חברה בארגון הגלובלי של KPMG המורכב מפירמות עצמאיות המסונפות ל- KPMG International Limited, חברה אנגלית פרטית מוגבלת באחריות

סומך חייקין
מגדל המילניום KPMG
רחוב הארבעה 17, תא דואר 609
תל אביב 6100601
03 684 8000

- משיגים הבנה של הבקרה הפנימית הרלוונטית לביקורת על מנת לתכנן נוהלי ביקורת מתאימים בנסיבות העניין, אך לא לצורך מתן חוות דעת על אפקטיביות הבקרה הפנימית של החברה.

- מעריכים את נאותות המדיניות החשבונאית שיושמה ואת סבירותם של האומדנים החשבונאיים והגילויים הקשורים אשר נעשו על ידי הדירקטוריון וההנהלה.

- מגיעים למסקנה בקשר לנאותות קביעת הדירקטוריון וההנהלה בדבר קיומה של הנחת העסק החי, וכן, בהתבסס על ראיות הביקורת אשר השגנו, האם קיימת אי ודאות מהותית הקשורה לאירועים או מצבים העלולים להטיל ספקות משמעותיים ביכולתה של החברה להמשיך כעסק חי. אם הגענו למסקנה כי קיימת אי ודאות מהותית, נדרש מאיתנו להפנות את תשומת הלב בדוח רואה החשבון המבקר שלנו לגילויים הקשורים בדוחות הכספיים המאוחדים או, אם גילויים אלו אינם מספקים, לכלול שינוי מהנוסח האחיד בחוות דעתנו. מסקנותינו מבוססות על ראיות ביקורת אשר הושגו עד למועד דוח רואה החשבון המבקר שלנו. יחד עם זאת, אירועים או מצבים עתידיים עלולים לגרום לחברה שלא להמשיך לפעול כעסק חי.

- מעריכים את ההצגה בכללותה, המבנה והתוכן של הדוחות הכספיים המאוחדים, לרבות הגילויים, והאם הדוחות הכספיים המאוחדים משקפים את העסקאות והאירועים העומדים בבסיסם באופן המשיג הצגה נאותה.

אנו מתקשרים עם הדירקטוריון וההנהלה, בין היתר, את ההיקף ועיתוי הביקורת המתוכננים וממצאי ביקורת משמעותיים, לרבות ליקויים משמעותיים בבקרה פנימית שרואה החשבון המבקר מזהה במהלך הביקורת.

כמו כן, אנו מספקים לדירקטוריון ולהנהלה הצהרה כי קיימנו את דרישות האתיקה הרלוונטיות בנוגע לאי תלותנו, וכן מתקשרים איתם את כל הקשרים ועניינים אחרים שעשויים להיחשב, באופן סביר, כמשפיעים על אי תלותנו, וכאשר רלוונטי, אמצעי הגנה שיושמו על מנת לבטל איומים מזוהים על אי תלותנו.

מתוך העניינים אשר תוקשרו, או שנדרש היה לתקשרם, עם הדירקטוריון וההנהלה, קבענו את העניינים המשמעותיים ביותר בביקורת הדוחות הכספיים לתקופה השוטפת ולכן הם ענייני המפתח בביקורת. אנו מתארים עניינים אלו בדוח רואה החשבון המבקר שלנו, אלא אם הוראות חוק או רגולציה מונעות גילוי לצדדים חיצוניים לגבי אותו עניין.

שותף ההתקשרות של הביקורת נשוא דוח רואה החשבון המבקר הבלתי תלוי הוא אהוד לב.

סומך חייקין
רואי חשבון

תל אביב

31 במרץ 2026

KPMG סומך חייקין, שותפות רשומה בישראל ופירמה חברה בארגון הגלובלי של KPMG המורכב מפירמות עצמאיות המסונפות ל- KPMG International Limited, חברה אנגלית פרטית מוגבלת באחריות

	ביאור	ליום 31 בדצמבר 2025	2024
		אלפי ש"ח	
נכסים			
נכסים שוטפים:			
מזומנים ושווי מזומנים	5	228	6,859
חייבים ויתרות חובה	6	1,525	331
		1,753	**7,190**
נכסים שאינם שוטפים:			
פקדון מוגבל בשימוש	10	376	375
רכוש קבוע, נטו	7	7,643	9,169
נכסים בלתי מוחשיים, נטו		-	7
נכס זכות שימוש, נטו	11	5,669	6,665
		13,688	**16,216**
סך נכסים		**15,441**	**23,406**
התחייבויות והון (גירעון בהון)			
התחייבויות שוטפות:			
ספקים ונותני שירותים		1,837	1,012
בעלי עניין	18	7,947	3,038
זכאים ויתרות זכות	9	2,281	2,059
חלות שוטפת של התחייבות בגין חכירה	11	1,787	1,659
התחייבות בגין מכשיר פיננסי נגזר	10	142	148
		13,994	**7,916**
התחייבויות שאינן שוטפות:			
התחייבות בגין חכירה	11	7,111	8,533
סך התחייבויות		**21,105**	**16,449**
התקשרויות והתחייבויות תלויות	13		
הון (גירעון בהון)	12		
הון מניות ופרמיה על מניות		306,470	303,315
תקבולים על חשבון מניות		13,505	3,850
קרן הון בגין עסקאות עם בעל שליטה		618	618
קרן הון בגין כתבי אופציה לעובדים ונותני שירותים		35,837	36,778
יתרת הפסד		(362,094)	(337,604)
סך ההון (הגירעון בהון)		**(5,664)**	**6,957**
סך התחייבויות והון (הגירעון בהון)		**15,441**	**23,406**

יוסף רויך	ד"ר שי מרצקי	מיטל ענבר
יו"ר הדירקטוריון	**מנכ"ל וחבר דירקטוריון**	**מנהלת כספים**

תאריך אישור הדוחות הכספיים על ידי דירקטוריון החברה: 31 במרץ, 2026.

הביאורים המצורפים לדוחות הכספיים המאוחדים מהווים חלק בלתי נפרד מהם.

בונוס ביוגרופ בע"מ

דוחות מאוחדים על ההפסד הכולל

		לשנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר		
	ביאור	2025	2024	2023
		אלפי ש"ח		
הוצאות מחקר ופיתוח	14	(13,225)	(17,605)	(18,613)
הוצאות הנהלה וכלליות	15	(10,533)	(10,231)	(11,177)
הפסד תפעולי		**(23,758)**	**(27,836)**	**(29,790)**
הוצאות מימון	16	(782)	(818)	(879)
הכנסות מימון	16	50	828	2,140
סך הפסד כולל לשנה		**(24,490)**	**(27,826)**	**(28,529)**
הפסד בסיסי ומדולל למניה (בש"ח)	17	**(0.04)**	**(0.04)**	**(0.05)**

הביאורים המצורפים לדוחות הכספיים המאוחדים מהווים חלק בלתי נפרד מהם.

בונוס ביוגרופ בע"מ

דוחות מאוחדים על השינויים בהון

	הון מניות ופרמיה על מניות	תקבולים על חשבון מניות ואופציות	קרן הון בגין עסקאות עם בעלי שליטה	קרן הון בגין כתבי אופציה לעובדים ונותני שירותים	יתרת הפסד	סך ההון (הגירעון בהון)
	אלפי ש"ח					
יתרה ליום 1 בינואר 2023	**300,788**	-	**618**	**36,232**	**(281,249)**	**56,389**
תנועה במהלך השנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר 2023						
הפסד כולל לשנה					**(28,529)**	**(28,529)**
עסקאות עם בעלים:						
מרכיב הטבה בהענקת אופציות לעובדים ולנותני שירותים ומיון בגין פקיעת אופציות (ראה ביאור 12ב'(5-2))	1,876			(431)		1,445
סך הכל עסקאות עם בעלים	1,876	-	-	(431)		1,445
יתרה ליום 31 בדצמבר 2023	**302,664**	-	**618**	**35,801**	**(309,778)**	**29,305**
תנועה במהלך השנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר 2024						
הפסד כולל לשנה					**(27,826)**	**(27,826)**
עסקאות עם בעלים:						
תקבולים על חשבון הקצאת מניות וכתבי אופציה, נטו (ראה ביאור 12א'(2))		3,850				3,850
מרכיב הטבה בהענקת אופציות לעובדים ולנותני שירותים ומיון בגין פקיעת אופציות (ראה ביאור 12ב'(5-2))	651			977		1,628
סך הכל עסקאות עם בעלים	651	3,850	-	977		5,478
יתרה ליום 31 בדצמבר 2024	**303,315**	**3,850**	**618**	**36,778**	**(337,604)**	**6,957**
תנועה במהלך השנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר 2025						
הפסד כולל לשנה					**(24,490)**	**(24,490)**
עסקאות עם בעלים:						
תקבולים על חשבון הקצאת מניות וכתבי אופציה, נטו מעלויות הנפקה (ראה ביאור 12א'(5-2))		9,655				9,655
תמורה ממימוש אופציות על ידי עובדים ונותני שירותים	1,539			(789)		750
מרכיב הטבה בהענקת אופציות לעובדים ולנותני שירותים ומיון בגין פקיעת אופציות (ראה ביאור 12ב'(5-2))	1,616			(494)		1,122
מרכיב ההטבה בשל עדכון תנאי כתבי אופציות לבעל השליטה ואחרים (ראה ביאור 12ב'(2))				342		342
סך הכל עסקאות עם בעלים	3,155	9,655	-	(941)		11,869
יתרה ליום 31 בדצמבר 2025	**306,470**	**13,505**	**618**	**35,837**	**(362,094)**	**(5,664)**

הביאורים המצורפים לדוחות הכספיים המאוחדים מהווים חלק בלתי נפרד מהם.

בונוס ביוגרופ בע"מ

דוחות מאוחדים על תזרימי המזומנים

	לשנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר		
	2025	2024	2023
	אלפי ש"ח		
תזרימי מזומנים מפעילות שוטפת			
מזומנים נטו ששימשו לפעילות שוטפת (ראה נספח א')	**(14,933)**	**(21,374)**	**(26,397)**
תזרימי מזומנים מפעילות השקעה			
רכישת רכוש קבוע	(12)	(342)	(824)
שחרור כספי פיקדונות לזמן קצר	-	12,995	-
השקעה בפיקדונות לזמן קצר	-	-	(13,433)
מזומנים נטו (ששימשו לפעילות) שנבעו מפעילות השקעה	**(12)**	**12,653**	**(14,257)**
תזרימי מזומנים מפעילות מימון			
תקבולים על חשבון הנפקת מניות וכתבי אופציה, נטו מהוצאות הנפקה	9,655	3,850	-
תמורה ממימוש כתבי אופציה לעובדים ונותני שירותים	250	-	-
פירעון התחייבות בגין חכירה	(1,490)	(1,298)	(1,155)
מזומנים נטו (ששימשו לפעילות) שנבעו מפעילות מימון	**8,415**	**2,552**	**(1,155)**
קיטון במזומנים ושווי מזומנים	**(6,530)**	**(6,169)**	**(41,809)**
יתרת מזומנים ושווי מזומנים לתחילת השנה	**6,859**	**12,937**	**53,624**
השפעת שינויי שערי חליפין על יתרות מזומנים ושווי מזומנים	**(101)**	**91**	**1,122**
יתרת מזומנים ושווי מזומנים לגמר השנה	**228**	**6,859**	**12,937**

הביאורים המצורפים לדוחות הכספיים המאוחדים מהווים חלק בלתי נפרד מהם.

בונוס ביוגרופ בע"מ

דוחות מאוחדים על תזרימי המזומנים

	לשנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר		
	2025	2024	2023
	אלפי ש"ח		
א. נספח לדוחות המאוחדים על תזרימי המזומנים - מזומנים נטו ששימשו לפעילות שוטפת:			
הפסד לשנה	**(24,490)**	**(27,826)**	**(28,529)**
התאמות בגין:			
פחת והפחתות	2,756	2,793	2,761
סכומים שנזקפו בגין אופציות שהוענקו לעובדים, ליועצים ולנותני שירותים	1,464	1,628	1,445
(רווח) הפסד משינוי בשווי ההוגן של מכשיר פיננסי נגזר (ראה ביאור 10	(6)	21	-
הפסדים (רווחים) מהפרשי שער בגין מזומנים ושווי מזומנים	101	(91)	(1,122)
הוצאות (הכנסות) ריבית, הפרשי שער והצמדה, נטו	(24)	23	377
	(20,199)	**(23,452)**	**(25,068)**
שינויים תפעוליים בהון החוזר:			
קיטון (גידול) בחייבים ויתרות חובה	(694)	133	346
גידול (קיטון) בספקים ונותני שירותים	829	(258)	(379)
(קיטון) גידול בבעלי עניין	4,909	2,419	(527)
(קיטון) גידול בזכאים ויתרות זכות	222	(216)	(769)
מזומנים נטו ששימשו לפעילות שוטפת	**(14,933)**	**(21,374)**	**(26,397)**
ב. פעילויות שלא במזומן:			
רכישת רכוש קבוע באשראי	-	4	139
תמורה ממימוש כתבי אופציה	500	-	-
ג. מידע נוסף על תזרימי המזומנים מפעילות שוטפת:			
ריבית ששולמה בגין חכירה	717	797	861
ריבית שהתקבלה בגין שחרור כספי פיקדונות	-	369	-

הביאורים המצורפים לדוחות הכספיים המאוחדים מהווים חלק בלתי נפרד מהם.

ביאור 1 - כללי

א. בונוס ביוגרופ בע"מ (להלן - "החברה"), הינה חברת ביוטכנולוגיה, בשלב ניסויים קליניים, העוסקת בפיתוח "הדור הבא" של טיפולים בתחום התחדשות רקמות ומוצרים ביוטכנולוגיים, המבוססים על הנדסת רקמות (Tissue Engineering) ותרפיה תאית (Cell Therapy). החברה, סיימה ניסוי קליני שלב II, להשלמת חסר קריטי נרחב בעצם הלסת, העליונה או התחתונה, וכן עורכת ניסוי קליני רב מרכזי שלב II, להשלמת חסר קריטי נרחב בעצם מעצמות הגפיים, יד או רגל, במספר מרכזים רפואיים בישראל, בשני הניסויים הקליניים הללו, באמצעות שתל חי של עצם אנושית בהזרקה, BonoFill, מתוצרת החברה. בנוסף, סיימה החברה ניסוי קליני שלב II לטיפול בחולי קורונה קשים, הסובלים מדלקת ריאות ומצוקה נשימתית מסכנת חיים, באמצעות התרופה התאית MesenCure, מתוצרת החברה.

ב. החברה נוסדה באוקטובר 1981, והחל מאוגוסט 1993, מניותיה נסחרות בבורסה לניירות ערך בתל אביב בע"מ. בינואר 2012, התקשרה החברה בהסכם הקצאה פרטית עם בונוס תרפואטיקה בע"מ (להלן - "בונוס תרפואטיקה") ובעלי מניותיה באותה העת. בהתאם להסכם זה, באפריל 2012 רכשה החברה את מלוא הון המניות המונפק והנפרע של בונוס תרפואטיקה, בתמורה להקצאת מניות בחברה לבעלי המניות של בונוס תרפואטיקה באותה עת. מאותו שלב והלאה, התפתחה פעילות החברה ועברה לתחומי פעילותה הנוכחיים, כפי המתואר בסעיף א' לעיל.

ג. הדוחות הכספיים המאוחדים כוללים את הדוחות הכספיים של החברה, של בונוס תרפואטיקה בע"מ, חברה בת בבעלות מלאה של החברה, כאמור לעיל, ושל בונוס סלורה בע"מ, חברה בת בשליטת החברה, המחזיקה ב-95.5% מהון מניותיה המונפק ונפרע (להלן, ביחד - "הקבוצה"). זכויות שאינן מקנות שליטה בחברת בונוס סלורה בע"מ, אינן מהותיות.

א. השפעת מלחמת חרבות ברזל ומבצע שאגת הארי

החל מיום 7 באוקטובר, 2023, בעקבות המתקפות הקשות על מדינת ישראל, גיוס המילואים והכרזת ממשלת ישראל על מצב מלחמה (להלן - "המלחמה"), חלה ירידה בהיקף הפעילות הכלכלית במדינה. באוקטובר 2025 הושגה הפסקת אש בין ישראל לחמאס ברצועת עזה.

למלחמה לא הייתה השפעה מהותית על פעילותה השוטפת של החברה, מעבר למפורט בדיווחי החברה. להערכת החברה, נכון למועד אישור הדוחות הכספיים, אין לחברה יכולת להעריך את השפעתה של המלחמה על פעילותה העתידית, ובכלל זה, גיוס הון נוסף.

לאחר תום תקופת הדיווח, ביום 28 בפברואר, 2026, פתחו מדינת ישראל וארצות הברית במתקפה משולבת באיראן, פגיעה במערכי הטילים של איראן ופגיעה במטרות שונות של המשטר האירני (להלן - "המבצע"). בתגובה, המשטר האיראני החל לשגר טילים ומל"טים לעבר מדינת ישראל ולעבר מדינות נוספות באזור. ביום 1 במרץ, 2026, הורחבה המערכה גם ללבנון עקב ירי לעבר מדינת ישראל מצד ארגון חיזבאללה.

עם תחילת המבצע, הוחלט על מעבר של כל אזורי הארץ ממדרג פעילות מלאה למדרג פעילות הכרחית, אשר כולל איסור על קיום פעילויות חינוכיות, התקהלויות, והגעה למקומות עבודה, למעט מקומות עבודה המוגדרים כחיוניים למשק. כמו כן, בוצע גיוס מילואים נוסף לצרכי המבצע.

בשלב זה, אין לחברה יכולת לאמוד את השפעת המבצע על מצבה הכספי, על תוצאות פעילותיה ועל תזרימי המזומנים שלה ככל שישנם. עם זאת, היות ומדובר באירוע שאינו בשליטת החברה, גורמים כגון המשך התמשכות המבצע והתרחבותו לגזרות נוספות, כמו גם אירועים נוספים, עשויים להשפיע על החברה, על מצבה הכספי, על תוצאות פעילותיה ועל תזרימי המזומנים שלה. החברה ממשיכה לעקוב אחר ההתפתחויות השונות בכדי לבחון את אופן השפעת המבצע על פעילותה.

ד. עסק חי

החברה בשלבי מחקר ופיתוח, טרם הפיקה הכנסות מפיתוח מוצריה. בשנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר, 2025, רשמה החברה הפסד בסך של כ-24.5 מיליון ש"ח, ותזרים מזומנים שלילי מפעילות שוטפת בסך של כ-14.9 מיליון ש"ח. מקורות המימון העומדים לרשות החברה, אינם בהיקף המאפשר לחברה לממש את תוכניותיה העסקיות ל-12 החודשים שלאחר תאריך הדוח על המצב הכספי, וכן אינם בהיקף מספק על מנת להביא להשלמת המחקר והפיתוח של מוצריה ולהביאם לייצור ולשיווק מסחריים. לאור האמור לעיל, מצבה הכספי של החברה מעלה ספקות משמעותיים בדבר המשך קיומה של החברה כעסק חי. בדוחותיה הכספיים של החברה לא נכללו כל התאמות לגבי ערכי הנכסים וההתחייבויות וסיווגם, שייתכן שתהיינה דרושות אם החברה לא תמשיך לפעול כעסק חי.

ביאור 1 - כללי (המשך):

הנהלת החברה פועלת בדרכים שונות לצורך גיוס המשאבים הדרושים לחברה, בכדי לאפשר את המשך פעילותה ועמידתה בהתחייבויותיה. התממשותן של תוכניות ההנהלה, תלויה, בין השאר, בגורמים אשר אינם בשליטתה המלאה של החברה (לעניין זה, ראה בביאור זה גם סעיף ד' לעיל וכן ביאור 19ב'), ולכן אין ודאות כי פעולות אלו יניבו משאבים כספיים מספיקים לצורך המשך פעילותה ועמידתה בהתחייבויותיה.

ה. בסיס ההצגה של הדוחות הכספיים

הדוחות הכספיים המאוחדים של החברה לימים 31 בדצמבר, 2025 ו-2024, ולכל אחת משלוש השנים בתקופה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר, 2025, ערוכים בהתאם לתקני דיווח כספי בינלאומיים חשבונאיים (IFRS Accounting Standards) שהם תקנים ופרשנויות אשר פורסמו על ידי המוסד הבינלאומי לתקינה בחשבונאות (International Accounting Standard Board) (להלן - "תקני ה-IFRS") וכוללים את הגילוי הנוסף הנדרש לפי תקנות ניירות ערך (דוחות כספיים שנתיים), התש"ע-2010.

בקשר להצגת דוחות כספיים אלה יצויין כדלקמן:

1) המדיניות החשבונאית המהותית, המתוארת להלן, יושמה באופן עקבי ביחס לכל השנים המוצגות, אלא אם צויין אחרת.

2) הדוחות הכספיים המאוחדים נערכו בהתאם למוסכמת העלות ההיסטורית, בכפוף להתאמות בגין שערוך נכסים פיננסיים והתחייבויות פיננסיות (לרבות מכשירים נגזרים), המוצגים לפי שווים ההוגן. תקופת המחזור התפעולי של החברה הינה 12 חודשים.

3) בדוחות על תזרימי מזומנים, מוצגות ריביות ששולמו וריביות שהתקבלו, במסגרת תזרימי מזומנים מפעילות שוטפת.

ביאור 2 - מדיניות חשבונאית מהותית

א. מטבע הפעילות, פעילות במטבע חוץ ומטבע ההצגה

פריטים הנכללים בדוחות הכספיים המאוחדים של החברה נמדדים במטבע של הסביבה הכלכלית העיקרית בה פועלת אותה חברה (להלן - "מטבע הפעילות"). הדוחות הכספיים המאוחדים מוצגים בשקל חדש, שהוא מטבע הפעילות ומטבע ההצגה של החברה ושל החברות הבנות ומעוגלים לאלף הקרוב, אלא אם כן צויין אחרת.

ב. רכוש קבוע

הרכוש הקבוע נכלל לראשונה לפי עלות הרכישה, וכולל יציאות נלוות הניתנות לייחוס לנכס במישרין. הפחת על הרכוש הקבוע מחושב לפי שיטת הקו הישר, כדי להפחית את עלותם על פני אורך החיים השימושיים שלהם, כדלהלן:

מחשבים וציוד	3 שנים
מתקן ייצור	על פני תקופת השכירות (ראה ביאור 11 להלן)
ציוד נלווה למתקן ייצור	10 שנים
ריהוט וציוד מחקר	10 שנים
שיפורים במושכר	על פני תקופת חוזה השכירות או אורך החיים המשוער של השיפורים, לפי הקצר מביניהם (ראה ביאור 11 להלן)

ערכי השייר של הנכסים, אורך החיים השימושיים שלהם ושיטת הפחת נסקרים, ומעודכנים בהתאם לצורך, לפחות אחת לשנה.

ג. נכסים בלתי מוחשיים - מחקר ופיתוח

הוצאה בגין מחקר, מוכרת כהוצאה בעת התהוותה. עלות המתהווה בגין פרויקטים של פיתוח (מתייחסת לעיצוב ובחינה של מוצרים חדשים או משופרים), מוכרת ככנס בלתי-מוחשי רק כאשר מתקיימים כל התנאים הבאים:

- קיימת היתכנות טכנית להשלמת הנכס הבלתי מוחשי, כך שהוא יהיה זמין לשימוש;
- בכוונת ההנהלה להשלים את הנכס הבלתי מוחשי ולהשתמש בו או למוכרו;
- ניתן להשתמש בנכס הבלתי מוחשי או למכור אותו;

ביאור 2 - מדיניות חשבונאית מהותית (המשך):

- ניתן להמחיש את האופן בו הנכס הבלתי מוחשי צפוי להפיק הטבות כלכליות עתידיות;
- משאבים מתאימים - טכניים, כספיים ואחרים - הינם זמינים להשלמת הפיתוח ולשימוש בנכס הבלתי מוחשי או למכירתו; וכן-
- ניתן למדוד באופן מהימן את העלות שניתן לייחס לנכס הבלתי מוחשי במהלך פיתוחו.

הוצאה בגין פיתוח, שאינה עומדת בתנאים אלה, מוכרת כהוצאה בעת התהוותה. עלות פיתוח שבעבר הוכרה כהוצאה אינה מוכרת כנכס בתקופה מאוחרת יותר.

נכון לתקופות הדיווח, לא עמדה החברה בכללים להיוון עלויות פיתוח כנכס בלתי מוחשי, ובהתאם לכך, עד כה, לא הוכר בדוחות הכספיים נכס כלשהו בגין עלויות כאמור.

ד. מענקים ממשלתיים

מענקים המתקבלים על ידי בונוס תרפואטיקה מהרשות לחדשנות במשרד התעשייה והכלכלה, (לשעבר לשכת המדען הראשי), (להלן - "הרשות לחדשנות") ומגופי תמיכה נוספים כהשתתפות במחקר ופיתוח שמבוצע על ידי חברת הבת, נכנסים לגדר "הלוואות הניתנות למחילה" כאמור בתקן חשבונאות בינלאומי 20 "הטיפול החשבונאי במענקים ממשלתיים וגילוי לגבי סיוע ממשלתי".

במועד הזכאות לקבלת המענק מהרשות לחדשנות, הגיעה הנהלת החברה למסקנה שקיים ביטחון סביר, שמענק הרשות לחדשנות שהתקבל לא יוחזר, משכך, נזקף המענק באותו מועד לרווח או הפסד כהקטנה של הוצאות מחקר ופיתוח, ולא הכירה בגינו בהתחייבות פיננסית כנגד רווח או הפסד באותו מועד. ההתחייבות הפיננסית האמורה מטופלת בהתאם להוראות המפורטות ב- IFRS 9 לגבי התחייבויות פיננסיות הנמדדות בעלות מופחתת.

לצורך פירעון מענקים שקיבלה החברה מהרשות לחדשנות, במסגרת פעילותה, החברה תחויב בתשלום תמלוגים לרשות החדשנות בשיעור של 3%-3.5% מכל הכנסה שתהיה מהמוצר שהיא מפתחת, לרבות שירותים הנלווים לו, עד לפירעון מלא של המימון הממשלתי בתוספת ריבית שנתית, בהתאם לאמור בחוק המו"פ ובתקנות המתוקנות מכוח סעיף 21(ג) לחוק המו"פ. עד ליום 31 בדצמבר, 2025, קיבלה בונוס תרפואטיקה מרשות החדשנות סך של כ-5,633 אלפי ש"ח, בגינם תחויב החברה בהחזר מהכנסותיה.

ה. נכסים פיננסיים

1. סיווג

IFRS 9 קובע שלוש קטגוריות לסיווג השקעות בנכסים פיננסיים: עלות מופחתת, שווי הוגן דרך רווח כולל אחר ושווי הוגן דרך רווח או הפסד. הקטגוריה הבאה רלוונטית לחברה:

<u>נכסים פיננסיים בעלות מופחתת</u>

נכסים פיננסיים בעלות מופחתת הינם נכסים פיננסיים אשר על פי ההסכם הרלוונטי, מקנים למחזיק בהם זכות לקבלת תשלומי קרן וריבית, במועדים מוגדרים. הנכסים הפיננסיים בעלות מופחתת של החברה כלולים בסעיפים: "מזומנים ושווי מזומנים" וכן "פקדון מוגבל בשימוש".

2. הכרה ומדידה

רכישות ומכירות שוטפות של נכסים פיננסיים, נרשמות בספרי החברה במועד בו הנכס נמסר לחברה או נמסר על ידי החברה.

ו. מסים נדחים

החברה לא הכירה בנכסי מסים נדחים בגין הפרשים זמניים הניתנים בניכוי, שכן לא צפוי להיות לחברה רווח חייב במס שניתן יהיה לקזז כנגד נכס מס נדחה זה. כמו כן, לא הוכרו נכסי מסים נדחים בגין השקעות בחברות בנות, שכן החברה אינה צופה מימוש של השקעה, וכן אינה צופה חלוקת דיבידנדים בגין השקעה.

החברה הכירה בנכס מס נדחה בגובה ההתחייבות למס נדחה, בגין ההפרשים הזמניים הנובעים מהתחייבות בגין חכירה ונכס זכות שימוש.

ביאור 2 - מדיניות חשבונאית מהותית (המשך):

ז. תשלום מבוסס מניות

1) החברה מפעילה תוכנית לתשלום מבוסס מניות לעובדי החברה ולנותני שירותים לחברה, המסולקת במכשירים הוניים של החברה, כגון אופציות ומניות. שוויים ההוגן של השירותים המתקבלים מהעובדים ומנותני השירותים בתמורה להענקת האופציות, מוכר כהוצאה בדוח רווח והפסד ובמקביל נזקף לקרן הון במסגרת ההון. סך הסכום הנזקף כהוצאה, בגין הענקות לעובדים, נקבע תוך התייחסות לשווי ההוגן של האופציות ביום ההענקה. סך הסכום הנזקף כהוצאה, בגין הענקות לנותני שירותים, נקבע לפי השווי ההוגן של השירותים, אלא אם אינו ניתן לאמידה באופן מהימן, אז נקבע תוך התייחסות לשווי ההוגן של האופציות במועד בו התקבלו השירותים.

סך ההוצאה, מוכר במהלך תקופת ההבשלה, שהיא התקופה בה נדרש לקיים את כל התנאים המוגדרים להבשלה של תשלום מבוסס מניות או התקופה בה תנאי השוק צפויים להתקיים. החברה מכירה בהוצאה בגין מענקים עם תנאי ביצוע המהווה תנאי שוק כהוצאה, ללא תלות בהתקיימות התנאי.

לכל תאריך דוח על המצב הכספי, מעדכנת החברה את אומדניה בדבר מספר האופציות הצפויות להבשיל, בהתבסס על תנאי ההבשלה שאינם תנאי שוק, ומכירה בהשפעת השינוי בהשוואה לאומדנים המקוריים, בדוח רווח והפסד, ובהתאמה מקבילה בהון.

2) על פי הסכם העסקתם בחברה, כמתואר בביאור 18א'(2), זכאים מנכ"ל החברה ויו"ר דירקטוריון החברה, למענק התלוי בשינוי במחיר מניית החברה בהשוואה לשינוי במדד ת"א ביומד, אשר חלקו משולם במזומן וחלקו משולם באמצעות הנפקת מכשירים הוניים של החברה.

השווי ההוגן של הסכום המגיע בגין עליית מחיר מניה, המסולק במזומן, נזקף כהוצאה, כנגד גידול מקביל בהתחייבות, על פני התקופה בה מושגת זכאות בלתי מותנית לתשלום. ההתחייבות המסולקת במזומן, נמדדת מחדש בכל מועד דיווח, עד מועד הסילוק. כל שינוי בשווי ההוגן של ההתחייבות המסולקת במזומן, נזקף כהוצאת שכר ברווח והפסד.

החלק ההוני של המענק, נמדד במועד תחילת ההסכם כתשלום מבוסס מניות הכולל תנאי שוק, ומוכר כהוצאה בדוח רווח והפסד ובמקביל נזקף לקרן הון במהלך תקופת ההסכם.

ח. התחייבויות פיננסיות ונגזרים פיננסיים

החברה מסווגת את התחייבויותיה הפיננסיות לקטגוריות הבאות: התחייבויות פיננסיות בשווי הוגן דרך רווח והפסד, והתחייבויות פיננסיות בעלות מופחתת. הנהלת החברה קובעת את הסיווג של התחייבויות פיננסיות במועד ההכרה בהן לראשונה. התחייבויות פיננסיות נגרעות כאשר המחויבות החוזית של הקבוצה פוקעת, מסולקת או מבוטלת, ראה ביאור 10.

<u>התחייבויות פיננסיות בעלות מופחתת</u>

התחייבויות פיננסיות מוכרות לראשונה בשווי הוגן בניכוי כל עלויות העסקה הניתנות לייחוס. התחייבויות פיננסיות בעלות מופחתת של החברה כלולות בסעיפים: "ספקים ונותני שירותים", "זכאים ויתרות זכות", "בעלי עניין", המופיעים בדוח על המצב הכספי וערכם בספרים תואם או קרוב לשווי ההוגן שלהם.

ט. חכירות

בחודש מרס 2022, עברה החברה למתקניה הנוכחיים, המושכרים לה, בפארק מתם, בחיפה. הסכם השכירות, מתבטא בנכס זכויות שימוש ובהכרה בהתחייבות בגין חכירה. לעניין זה, ראו ביאור 11 להלן.

בעת ההתקשרות בחוזה השכירות, העריכה החברה כי מהותו חוזה חכירה, לאחר שקבעה כי החוזה מעביר את הזכות לשלוט בשימוש בנכס מזוהה לתקופה מסויימת עבור תמורה, וכי לחברה הזכות להשיג למעשה את כל ההטבות הכלכליות משימוש בנכס המזוהה.

במועד תחילת החכירה, הכירה החברה בדוח על המצב הכספי בהתחייבות בגין חכירה, ובמועד תחילת החכירה, מדדה אותה בערך הנוכחי של תשלומי החכירה העתידיים. תקופת החכירה, הינה התקופה בה החכירה אינה ניתנת לביטול, לרבות תקופות של אופציה להארכת החכירה, שקרוב לוודאי שהחברה תממש, מהוונים לפי שיעור הריבית הגלום בחכירה.

ביאור 2 - מדיניות חשבונאית מהותית (המשך):

במקביל, רשמה החברה נכס זכות שימוש, בגובה ההתחייבות בגין חכירה, מותאם בגין תשלומי חכירה שבוצעו במועד התחילה או לפניו, בניכוי תמריצי חכירה שהתקבלו, ובתוספת עלויות ישירות ראשוניות שהתהוו לחברה.

כאשר חל שינוי בדמי חכירה עתידיים, כתוצאה משינוי במדד המחירים לצרכן, אליו צמודים תשלומי החכירה של החברה, יתרת ההתחייבות מעודכנת כנגד נכס זכות השימוש.

לאחר מועד תחילת החכירה, מדדה החברה את נכס זכות השימוש בעלות, בניכוי פחת שנצבר. לא הוכרו הפסדים מירידת ערך. הפחת על נכס זכות השימוש, מחושב לפי שיטת הקו הישר, על פני אומדן תקופת החכירה, בהתאם לחוזה.

י. תקנים חדשים, תיקונים לתקנים ופרשנויות שטרם אומצו

1) תקן דיווח כספי בינלאומי IFRS 18, "הצגה וגילוי בדוחות הכספיים" - תקן זה מחליף את תקן חשבונאות בינלאומי IAS 1 הצגת דוחות כספיים. מטרת התקן הינה לספק מבנה ותוכן משופרים לדוחות הכספיים, בפרט בדוח רווח והפסד. התקן כולל דרישות גילוי והצגה חדשות וכן דרישות אשר הובאו מתקן חשבונאות בינלאומי IAS 1 הצגת דוחות כספיים עם שינויי נוסח קלים.

כחלק מדרישות הגילוי החדשות, חברות ידרשו להציג שני סיכומי ביניים בדוח על הרווח או ההפסד: רווח תפעולי ורווח לפני מימון ומס. בנוסף, עבור מרבית החברות, התוצאות בדוח על הרווח או ההפסד יסווגו לשלוש קטגוריות: רווח תפעולי, רווח מהשקעות, ורווח ממימון. בנוסף לשינויים במבנה הדוחות על הרווח וההפסד, כולל התקן גם דרישה למתן גילוי נפרד בדוחות הכספיים בדבר השימוש במדדי ביצוע המוגדרים על ידי ההנהלה (מדדי "non-GAAP"), וכן הנחיות ספציפיות לקיבוץ ולפיצול של פריטים בדוחות הכספיים ובביאורים. התקן יעודד חברות להימנע מסיווג פריטים כ'אחרים' (למשל, הוצאות אחרות), וסיווג כזה יגרור דרישות גילוי נוספות.

מועד היישום לראשונה של התקן, הינו לתקופות שנתיות המתחילות ביום 1 בינואר, 2027, עם אפשרות ליישום מוקדם, החל מיום 1 בינואר, 2025.

החברה בוחנת את השלכות התיקון על הדוחות הכספיים, ללא כוונה ליישום מוקדם.

2) תיקונים לתקן דיווח בינלאומי IFRS 9, "מכשירים פיננסיים" ולתקן דיווח בינלאומי IFRS 7, "מכשירים פיננסיים: גילויים" - (יחדיו להלן - "התיקונים") התיקונים מוסיפים הבהרות לעניין מועד ההכרה והגריעה של מכשירים פיננסיים, והוספת חריג לעניין מועד גריעתן של התחייבויות פיננסיות המסולקות בהעברות אלקטרונית של מזומנים.

התיקונים יושמו החל מתקופת דיווח שנתית המתחילה ביום 1 בינואר 2026. התיקון לתקן IFRS 9 יושם למפרע ללא חובת הצגה מחדש של מספרי השוואה. בעת יישום התיקון לתקן IFRS7, לא נדרש לספק גילויים על התקופות הקודמות למועד היישום לראשונה של התיקונים.

החברה בוחנת את השלכות התיקונים על הדוחות הכספיים.

ביאור 3 - שיקולי דעת ואומדנים חשבונאיים מהותיים

עריכת דוחות כספיים בהתאם לתקני ה-IFRS, דורשת שימוש באומדנים חשבונאיים מהותיים ומחייבת את הנהלת החברה להפעיל שיקול דעת בתהליך יישום מדיניותה החשבונאית של החברה. בביאור זה, ניתן גילוי לתחומים בהם מעורבת מידה רבה של שיקול דעת או מורכבות, או תחומים בהם יש להנחות ולאומדנים השפעה מהותית על הדוחות הכספיים. התוצאות בפועל עשויות להיות שונות מהותית מהאומדנים וההנחות ששימשו את הנהלת חברה.

שיקולי הדעת החשבונאיים המהותיים שבגינם ישנו סיכון משמעותי לביצוע התאמות מהותיות בערכם בספרים של נכסים והתחייבויות במהלך שנת הכספים הבאה, מפורטים להלן:

תשלום מבוסס מניות

לצורך הערכת השווי ההוגן ואופן ההכרה בתשלום מבוסס מניות, נדרשת הנהלת החברה לאמוד, בין היתר, פרמטרים שונים הנכללים בחישוב השווי ההוגן של האופציה וכן את כמות האופציות אשר יבשילו. התוצאות בפועל והאומדנים שיבוצעו בעתיד, עשויים להיות שונים מהותית מההערכות הנוכחיות. לפרטים נוספים אודות תשלומים מבוססי מניות, ראו ביאור 12ב'.

ביאור 4 - ניהול סיכונים פיננסיים

גורמי סיכון פיננסיים

פעילויות החברה חושפות אותה לסיכון פיננסי עיקרי, סיכון נזילות. תוכניתה הכוללת של החברה לניהול סיכונים מתמקדת בכך, כי לא ניתן לצפות את התנהגות השווקים הפיננסיים ושואפת למזער השפעות שליליות אפשריות על ביצועיה הכספיים של החברה. תחזית תזרימי המזומנים מבוצעת על ידי אגף הכספים של החברה, אשר בוחן תחזיות שוטפות של דרישות נזילות בחברה, כדי לוודא שקיימים די מזומנים לצרכים התפעוליים, לעניין זה ראה גם ביאור 1ה'.

יתרות המזומנים והפיקדונות לזמן קצר הדולריים של החברה (ראה ביאור 5) חשופים לשינויים בשער החליפין (סיכון שוק). נכון ליום 31 בדצמבר, 2025 , אילו נחלש/התחזק מטבע הפעילות של החברה, ש"ח, ב-5% מול הדולר, ואילו כל יתר המשתנים נותרו קבועים, היה ההפסד הכולל לשנה (ויתרת ההון) נמוך/גבוה בכ-8 אלפי ש"ח (נכון ליום 31 בדצמבר 2024 - כ-103 אלפי ש"ח), כתוצאה מרווחים/הפסדים משינויי שער חליפין בגין תרגום יתרות המזומנים והפיקדונות לזמן קצר המוצגות בדוח על המצב הכספי של החברה, הנקובות בשקלים.

	שער החליפין של 1 דולר	
	31 בדצמבר	השינוי בשנה
	בש"ח	ב-%
2025	3.190	(12.53%)
2024	3.647	0.55%

ביאור 5 - מזומנים ושווי מזומנים

מזומנים ושווי מזומנים:	31 בדצמבר	
	2025	**2024**
	אלפי ש"ח	
ש"ח	77	4,805
דולר ארה"ב	151	2,054
	228	**6,859**

מזומנים ושווי מזומנים, כוללים מזומנים בקופה והשקעות בקרנות כספיות שאינם מוגבלים בשימוש ושתקופת ההפקדה שלהן אינה עולה על שלושה חודשים.

ביאור 6 -חייבים ויתרות חובה

	31 בדצמבר	
	2025	**2024**
	אלפי ש"ח	
מוסדות	114	82
הוצאות מראש	901	239
חייבים אחרים	510	10
	1,525	**331**

ביאור 7 - רכוש קבוע, נטו

הרכב הרכוש הקבוע והפחת שנצבר בגינו, לפי קבוצות עיקריות, והתנועה בהם, הינם:

	מחשבים וציוד	שיפורים במושכר	ריהוט וציוד מחקר	מתקן ייצור וציוד נלווה	סה"כ
			אלפי ש"ח		
עלות:					
יתרה ליום 1 בינואר 2025	1,272	8,450	3,073	3,814	16,609
תוספות	8	-	-	-	8
גריעות	(459)	(214)	(214)	(1,413)	(2,300)
יתרה ליום 31 בדצמבר 2025	**821**	**8,236**	**2,859**	**2,401**	**14,317**
פחת נצבר:					
יתרה ליום 1 בינואר 2025	(1,006)	(2,972)	(1,308)	(2,154)	(7,440)
פחת השנה	(85)	(943)	(266)	(240)	(1,534)
גריעות	459	214	214	1,413	2,300
יתרה ליום 31 בדצמבר 2025	**(632)**	**(3,701)**	**(1,360)**	**(981)**	**(6,674)**
יתרה מופחתת ליום 31 בדצמבר 2025	**189**	**4,535**	**1,499**	**1,420**	**7,643**

	מחשבים וציוד	שיפורים במושכר	ריהוט וציוד מחקר	מתקן ייצור וציוד נלווה	סה"כ
			אלפי ש"ח		
עלות:					
יתרה ליום 1 בינואר 2024	1,221	8,436	3,032	3,713	16,402
תוספות	51	14	41	101	207
יתרה ליום 31 בדצמבר 2024	**1,272**	**8,450**	**3,073**	**3,814**	**16,609**
פחת נצבר:					
יתרה ליום 1 בינואר 2024	(846)	(2,029)	(1,034)	(1,914)	(5,823)
פחת השנה	(160)	(943)	(274)	(240)	(1,617)
יתרה ליום 31 בדצמבר 2024	**(1,006)**	**(2,972)**	**(1,308)**	**(2,154)**	**(7,440)**
יתרה מופחתת ליום 31 בדצמבר 2024	**266**	**5,478**	**1,765**	**1,660**	**9,169**

בשנת 2025 גרעה הקבוצה רכוש קבוע, שהופחת במלואו ואינו משמש את הקבוצה, בסך 2,300 אלפי ש"ח.

ביאור 8 - מסים על ההכנסה

א. מסוי החברות בישראל

שיעור מס החברות שחל משנת 2018 ואילך הוא 23%.

ב. הפסדים לצורכי מס להעברה לשנים הבאות

לימים 31 בדצמבר 2025 ו-2024, הפסדים לצרכי מס של החברה ושל החברות הבנות, המועברים לשנים הבאות, מגיעים לכדי 267.4 מיליון ש"ח ו-246.4 מיליון ש"ח, מתוכם הפסדים עסקיים של כ-236.2 מיליון ש"ח וכ-215.2 מיליון ש"ח, בהתאמה, והפסדים הוניים של כ-31.2 מיליון ש"ח וכ-31.2 מיליון ש"ח, בהתאמה. לפי חוקי המס הקיימים בישראל, אין הגבלת זמן על ניצול הפסדים לצורכי מס ועל ניצול ההפרשים הזמניים הניתנים לניכוי.

ביאור 8 - מסים על ההכנסה (המשך):

פריטים שבגינם לא הוכרו נכסי מסים נדחים

	31 בדצמבר	
	2025	2024
	אלפי ש"ח	
הפרשים זמניים הניתנים לניכוי	19,137	22,376
הפסדים עסקיים לצורך מס	236,223	215,155
הפסדים הוניים לצורך מס	31,189	31,189
	286,549	**268,720**

לפי חוקי המס בישראל, אין הגבלת זמן על ניצול הפסדים לצורכי מס ועל ניצול ההפרשים הזמניים הניתנים לניכוי. נכסי מסים נדחים לא הוכרו בגין פריטים אלה, כיוון שאין זה צפוי כי תהיה בעתיד הנראה לעין הכנסה חייבת, שכנגדה ניתן יהיה לנצל את הטבות המס.

מיסים נדחים שהוכרו

	31 בדצמבר	
	2025	2024
	אלפי ש"ח	
בגין נכס זכות שימוש	1,304	1,533
בגין התחייבות בגין חכירה	1,304	1,533
	-	**-**

ג. מס תאורטי

ההתאמה העיקרית בין המס התאורטי של החברה (23%) ובין שיעור המס האפקטיבי בדוח (0%), הינה בגין הפסדים שלא נוצרו בגינם מסים נדחים.

ד. שומות מס

ליום 31 בדצמבר, 2025, לחברה ולחברות הבנות, שומות שנחשבות כשומות סופיות עד וכולל שנת 2020.

ביאור 9 - זכאים ויתרות זכות

	31 בדצמבר	
	2025	2024
	אלפי ש"ח	
עובדים ומוסדות עובדים	1,099	1,352
הוצאות לשלם	1,118	643
שונות	64	64
	2,281	**2,059**

ביאור 10 - מכשירים פיננסיים

א. מכשירים פיננסיים שנמדדים בשווי הוגן לצרכי גילוי בלבד

הערך בספרים של נכסים פיננסיים והתחייבויות פיננסיות מסוימים, ובכלל זה, מזומנים ושווי מזומנים, חייבים ויתרות חובה, פקדון מוגבל בשימוש, ספקים ונותני שירותים, בעלי עניין, זכאים ויתרות זכות, תואם או קרוב לשווי ההוגן שלהם.

ביאור 10 - מכשירים פיננסיים (המשך):

ב. מכשירים המוצגים לפי שווי הוגן דרך רווח והפסד

בשנת 2018, התקשרה החברה בהסכם עם משקיע, להקצאת מניות במחיר של 0.60 ש"ח למניה. על פי הסכם ההשקעה, אם בגיוס ההון הראשון שתבצע החברה לאחר רישום מניותיה למסחר בבורסה לניירות ערך בארה"ב, תקצה החברה למשקיע אחר ניירות ערך בתנאים כלכליים טובים יותר (להלן - "הקצאה עדיפה"), יהיה המשקיע זכאי להתאמת תנאי הסכם ההשקעה שלו לתנאים של ההקצאה העדיפה, בדרך של קבלת מניות נוספות ללא תמורה נוספת (להלן - "הזכות למניות נוספות"), והכל בהתאם לקביעת דירקטוריון החברה, לפי שיקול דעתו הבלעדי.

בדוח על המצב הכספי לימים 31 בדצמבר, 2025 ו-2024, נכללת התחייבות בגין מכשיר פיננסי נגזר בסכום של כ-142 אלפי ש"ח ו-148 אלפי ש"ח, בהתאמה, בגין הזכות למניות נוספות, הכוללת את תוחלת שווי המניות הנוספות העשויות להיות מוקצות למשקיע.

הכנסות והוצאות המימון, בשנים שהסתיימו ביום 31 בדצמבר, 2025 ו- 2024, מסתכמות להכנסה בסך של כ-6 אלפי ש"ח ולהוצאה בסך של כ-21 אלפי ש"ח, בהתאמה.

ג. גילויי שווי הוגן

להלן ניתוח של המכשירים הפיננסיים הנמדדים בשווי הוגן, לפי שיטות הערכה. הרמות השונות הוגדרו כדלקמן:

1. מחירים מצוטטים (בלתי - מותאמים) בשווקים פעילים בהם נסחרים נכסים או התחייבויות זהים (רמה 1).
2. נתונים שאינם מחירים מצוטטים, שנכללו ברמה 1, אשר ניתנים לצפייה לגבי הנכס או ההתחייבות, בין אם במישרין (כלומר כמחירים) ובין אם בעקיפין (כלומר נגזרים מהמחירים) (רמה 2).
3. נתונים לגבי הנכס או ההתחייבות שאינם מבוססים על מידע שוק ניתן לצפייה (נתונים שאינם ניתנים לצפייה) (unobservable input)(רמה 3).

מדידות השווי ההוגן של המכשירים הפיננסיים של החברה מבוססות על נתונים שאינם ניתנים לצפייה (רמה 3). להלן התנועה בהם במשך השנה:

	לשנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר		
	2025	2024	2023
	אלפי ש"ח		
התחייבויות בגין מכשירים פיננסיים נגזרים			
יתרה לתחילת השנה	**148**	**127**	**127**
הוצאות (הכנסות) מימון בדוח על ההפסד הכולל	(6)	21	-
יתרה לסוף השנה	**142**	**148**	**127**

ד. תהליכי ההערכה ששימשו את החברה

<u>התחייבות בגין מכשיר פיננסי נגזר</u>

השווי ההוגן של ההתחייבות בגין המכשיר הפיננסי הנגזר לכל אחד מהימים 31 בדצמבר 2025 ו-2024, חושב על פי נוסחת בלאק אנד שולס ומודלים אחרים. הנחות מהותיות אשר שימשו לחישוב השווי ההוגן: הסתברות של 20% לגיוס הון במחיר של 50-60 אגורות למניה והסתברות של 30% לגיוס הון במחיר של 40-50 אגורות למניה, וזאת, לאחר רישום מניות החברה למסחר בבורסה בארה"ב.

ה. פקדון מוגבל

פקדון מוגבל בשימוש, לימים 31 בדצמבר, 2025 ו-2024, בסך של כ-376 אלפי ש"ח וכ-375 אלפי ש"ח, בהתאמה, נועד להבטחת ערבות שהוציא הבנק עבור החברה, לטובת המשכירה לחברה את משרדיה בפארק מתם, כחלק מתנאי השכירות של החברה. לפירוט הסכמי השכירות, ראה ביאור 11.

ביאור 11 - חכירות

בחודש מרס 2022, הושלם מעבר החברה לבית בונוס ביוגרופ החדש, בפארק מתם, בחיפה, בשטח של כאלפיים מ"ר, בתוספת שטחים נלווים. המבנה נשכר על ידי החברה מהמשכירה, לתקופה שהחלה ביום 1 במאי, 2021, ועד ליום 31 ביולי, 2027, לאחר מימוש אופציה להארכה (להלן - "תקופת השכירות"), בתמורה לתשלום דמי שכירות בסכום של כ-195 אלפי ש"ח לחודש, צמוד למדד המחירים לצרכן. החברה זכאית להאריך את תקופת השכירות, בתקופה נוספת של שלוש שנים, בתמורה לתשלום דמי שכירות חודשיים מוגדלים בשיעור של 3%. במועד הכניסה לחכירה, החברה הניחה כי קרוב לוודאי שתנצל את אופציות ההארכה והתחשבה בהן בהערכת ההתחייבות בגין החכירה ונכס זכויות השימוש.

לצורך מדידת ההתחייבות בגין החכירה בגובה הערך הנוכחי של תשלומי החכירה העתידיים, אשר כוללים, בין היתר, את מחיר המימוש של אופציות הארכה אשר וודאי באופן סביר שתמומשנה, השתמשה החברה בשיעור ריבית של 7.7%.

על פי הסכם השכירות, העמידה החברה ערבות בנקאית לטובת המשכירה, בסכום של כ-875 אלף ש"ח, צמוד למדד המחירים לצרכן.

דמי השכירות החזויים, בגין הסכמי השכירות שאינם ניתנים לביטול, ובגין תקופת הארכה בהתאם לתנאי האופציה כאמור לעיל, אשר חושבו לפי הסכמי השכירות שהיו בתוקף ליום 31 בדצמבר, 2025, וצמודים למדד המחירים לצרכן, הינם כדלקמן:

שנה	אלפי ש"ח
2026	2,232
2027	2,248
2028	2,296
2029	2,296
2030	1,340
סה"כ תשלומי חכירה לא מהוונים	10,412
בניכוי: מרכיב היוון בגין חכירה	(1,514)
ערך נוכחי של התחייבות בגין חכירה	**8,898**

(1) להלן השינוי בנכסים בגין זכויות שימוש:

	בניינים	
	2025	2024
	אלפי ש"ח	
העלות:		
יתרה ליום 1 בינואר	10,470	10,120
שינויים במהלך השנה:		
הפרשי הצמדה למדד	219	350
יתרה ליום 31 בדצמבר	**10,689**	**10,470**
פחת שנצבר:		
יתרה ליום 1 בינואר	3,805	2,645
שינויים במהלך השנה:		
פחת	1,215	1,160
יתרה ליום 31 בדצמבר	**5,020**	**3,805**
יתרת העלות המופחתת ליום 31 בדצמבר	**5,669**	**6,665**

ביאור 11 - חכירות (המשך):

(2) להלן השינויים בהתחייבות בגין חכירות:

	בניינים	
	2025	2024
	אלפי ש"ח	
יתרה ליום 1 בינואר	10,192	11,158
שינויים במהלך השנה:		
הפרשי הצמדה למדד	219	350
הוצאות ריבית שנצברו	694	779
תשלומים בגין חכירה	(2,207)	(2,095)
יתרה ליום 31 בדצמבר	8,898	10,192
חלויות שוטפות של התחייבויות בגין חכירות	1,787	1,659
התחייבויות בגין חכירות לזמן ארוך	7,111	8,533
יתרה ליום 31 בדצמבר	**8,898**	**10,192**

ביאור 12 - הון

א. הון מניות

הון המניות של החברה, לימים 31 בדצמבר 2025, ו-2024, מורכב ממניות רגילות ללא ערך נקוב, כדלקמן:

	31 בדצמבר	
	2025	2024
רשום	10,000,000,000	3,000,000,000
מונפק ונפרע לסוף השנה*	1,167,925,311	1,167,925,311

* כולל המניות הנוספות כמתואר בביאור 12א'(1) להלן, בכל אחת מהשנים 2025 ו-2024.

ההון המונפק של החברה, איננו כולל 84,660,304 מניות, וכן 42,330,161 מניות העשויות לנבוע מימוש כתבי אופציה, מסדרות שונות, העשויות להיות מוקצות למשקיעים, על פי הסכמי השקעה בהם התקשרה החברה עם משקיעים. הקצאת המניות וכתבי האופציה אשר טרם הוקצו, עשויה להיות כפופה לקבלת אישור האסיפה הכללית של בעלי המניות בחברה לאיחוד הון המניות בחברה, ולאישור הבורסה לרישומן למסחר של המניות ושל המניות העשויות לנבוע ממימוש כתבי האופציה.

1) ביום 23 בינואר, 2012, נחתם הסכם הקצאה פרטית (להלן - "הסכם הרכישה משנת 2012") בין החברה, בונוס תרפואטיקה ובין בעלי המניות דאז של בונוס תרפואטיקה (להלן - "הניצעים"), בהם בעל השליטה בחברה. ביום 12 באפריל, 2012, אושר הסכם הרכישה משנת 2012 באסיפת בעלי המניות של החברה, וביום 29 באפריל 2012 הושלמה העסקה.

הסכם הרכישה משנת 2012, כפי שתוקן באסיפת בעלי המניות של החברה שנערכה ביום 2 במאי, 2025, נותר בתוקף אך ורק לעניין ההוראות שלפיהן 538,545,451 מניות נוספות, שבשנת 2017 הוקצו לניצעים, לא תהיינה כפופות לביטול בהתאם לתקנון החברה, ותשארנה כפופות להתחייבות להגבלת סחירות עד למועד בו מניות רגילות מהסוג שבמועד הרישום יהיה קיים בהון המונפק של החברה, או תעודות פיקדון בגינן, תירשמנה למסחר בארצות הברית, וזאת בכפוף לכך שמועד הרישום לא יהיה מאוחר מתום יום 30 ביוני, 2026.

2) ביום 30 בנובמבר, 2024, אישר דירקטוריון החברה התקשרות בחמישה הסכמי השקעה, מימים 29 עד 30 בנובמבר, 2024 (בסעיף זה, להלן - "הסכמי ההשקעה"), להצעה פרטית, בסכום כולל של 4,961,000 ש"ח (בסעיף זה, להלן - "התמורה") עם חמישה משקיעים, בתנאים זהים יחסית לסכום ההשקעה של כל אחד מהם.

ביאור 12 - הון (המשך):

על פי הסכמי ההשקעה, תקצה החברה 31,006,250 מניות רגילות, במחיר של 0.16 ש"ח למניה, וכן 15,503,125 כתבי אופציה לא סחירים (בסעיף זה, להלן - "כתבי האופציה"), שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.25 ש"ח, במשך תקופה שתחילתה במועד הקצאת כתבי האופציה וסיומה שנתיים ממועד הסכם ההשקעה הרלוונטי. נכון למועד הדוח, התקבלה מלוא התמורה, ונפרעה מלוא הזכות לדמי תיווך במזומן בגינה, בסכום של 111 אלפי ש"ח.

3) ביום 8 במאי, 2025, אישר דירקטוריון החברה התקשרות בחמישה הסכמי השקעה (בסעיף זה, להלן - "הסכמי ההשקעה"), להצעה פרטית, בסכום כולל של 2,350,000 ש"ח (בסעיף זה, להלן - "התמורה") עם חמישה משקיעים, בתנאים זהים יחסית לסכום ההשקעה של כל אחד מהם.

על פי הסכמי ההשקעה, תקצה החברה 9,038,462 מניות רגילות (בסעיף זה, להלן - "המניות"), במחיר של 0.26 ש"ח למניה, וכן 4,519,233 כתבי אופציה לא סחירים (בסעיף זה, להלן - "כתבי האופציה"), שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.36 ש"ח, במשך תקופה שתחילתה במועד הקצאת כתבי האופציה המוקצים וסיומה שנתיים ממועד הסכם ההשקעה הרלוונטי. נכון למועד הדוח, התקבלה מלוא התמורה, ונפרעה מלוא הזכות לדמי תיווך במזומן בגינה, בסך של כ-153 אלפי ש"ח.

4) ביום 2 ביולי, 2025, אישר דירקטוריון החברה התקשרות בשבעה הסכמי השקעה (בסעיף זה, להלן - "הסכמי ההשקעה"), להצעה פרטית, בסכום כולל של 3,412,664 ש"ח (בסעיף זה, להלן - "התמורה") עם שבעה משקיעים, בתנאים זהים יחסית לסכום ההשקעה של כל אחד מהם.

על פי הסכמי ההשקעה, תקצה החברה 13,125,631 מניות רגילות (בסעיף זה, להלן - "המניות"), במחיר של 0.26 ש"ח למניה, וכן 6,562,816 כתבי אופציה לא סחירים (בסעיף זה, להלן - "כתבי האופציה") שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.36 ש"ח, במשך תקופה שתחילתה במועד הקצאת כתבי האופציה המוקצים וסיומה שנתיים ממועד הסכם ההשקעה הרלוונטי.

נכון למועד הדוח, התקבלה מלוא התמורה, ונפרעה מלוא הזכות לדמי תיווך במזומן בגינה, בסך של כ-130 אלפי ש"ח. בנוסף, יוקצו למתווך 100,000 כתבי אופציה לא סחירים הניתנים למימוש למניה בתוספת תשלום של 0.26 ש"ח.

5) ביום 25 באוקטובר, 2025, אישר דירקטוריון החברה התקשרות בהסכם השקעה, וביום 28 בנובמבר 2025, אישר דירקטוריון החברה התקשרות בשבעה הסכמי השקעה נוספים (בסעיף זה, להלן - "הסכמי ההשקעה"), להצעה פרטית, בסכום כולל של 6,574,679 ש"ח (בסעיף זה, להלן - "התמורה") עם שמונה משקיעים (בסעיף זה, להלן - "המשקיעים"), כנגד תקצה החברה 20,893,402 מניות רגילות (בסעיף זה, להלן - "המניות"), וכן 10,446,703 כתבי אופציה לא סחירים (בסעיף זה, להלן - "כתבי האופציה"), שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, במשך תקופה שתחילתה במועד הקצאת כתבי האופציה וסיומה שנתיים ממועד הסכם ההשקעה הרלוונטי.

על פי חמישה מבין הסכמי ההשקעה, עם חמישה מבין המשקיעים, תקצה החברה 15,782,430 מבין המניות במחיר של 0.3 ש"ח למניה, וכן 7,891,216 מבין כתבי האופציה שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.4 ש"ח, בתנאים זהים, יחסית לסכום ההשקעה של כל אחד מהם.

ביום 19 במרץ, 2026, אישר דירקטוריון החברה התקשרות בהסכם לתיקון אחד מבין חמשה הסכמי ההשקעה. על פי התיקון, כנגד תשלום סכום של כ-3,119,000 ש"ח, תקצה החברה 4,950,794 מניות במחיר של 0.63 ש"ח למניה (במקום: 11,030,000 מניות במחיר של 0.30 ש"ח למניה), וכן 2,475,397 כתבי אופציה שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.80 ש"ח, (במקום: 5,515,000 כתבי אופציה שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לסכום של 0.40 ש"ח).

על פי שלושה מבין הסכמי ההשקעה, עם שלושה מבין המשקיעים, תקצה החברה 5,110,972 מבין המניות במחיר של 0.36 ש"ח למניה, וכן 2,555,487 מבין כתבי האופציה שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.5 ש"ח, בתנאים זהים, יחסית לסכום ההשקעה של כל אחד מהם.

בתקופת הדוח, קיבלה החברה, על חשבון התמורה, סכום של 3,266 אלפי ש"ח, והתמורה הכוללת עבור שירותי תיווך בהשקעות, בסך של כ-90 אלפי ש"ח, שולמה במלואה.

ביאור 12 - הון (המשך):

הקצאת ניירות ערך על פי הסכמי ההשקעה הנזכרים לעיל, עשויה להיות כפופה לקבלת אישור האסיפה הכללית של בעלי המניות בחברה לאיחוד הון המניות בחברה, ולאישור הבורסה לרישומן למסחר של המניות ושל המניות העשויות לנבוע ממימוש כתבי האופציה.

ב. תשלום מבוסס מניות

<u>אופציות יועץ 2/12</u>

1) כתבי אופציה מסדרה זו, ניתנים למימוש לעד 24,650,000 מניות רגילות בחברה, לפי אחת משתי אפשרויות, לפי בחירתו של המחזיק בה: (א) תשלום תוספת מימוש של 0.48 ש"ח למניה; או (ב) המרת 10 כתבי אופציה למניה רגילה אחת, ללא תשלום תוספת מימוש.

ביום 22 במאי, 2025, לאחר אישור האסיפה הכללית של בעלי המניות, אישר בית המשפט המחוזי בתל אביב, הסדר לשינוי תנאי כתבי אופציה לא סחירים של החברה (להלן בסעיף זה - "כתבי האופציה"), אשר על פיו, הוארכה תקופת המימוש של כתבי האופציה עד ליום 30 ביוני, 2027, במקום עד ליום 30 ביוני, 2025, ללא שינוי במחיר של 48 אג' למימוש כל כתב אופציה למניה רגילה אחת.

השווי החשבונאי התוספתי, שנוצר כתוצאה משינוי תנאי האופציה, המסתכם בכ-342 אלפי ש"ח, נרשם בשנת 2025 כהוצאה, שאינה כרוכה בתזרימי מזומנים, במסגרת הוצאות הנהלה וכלליות בדוח רווח והפסד, כנגד זקיפה לקרן הון.

בעל השליטה בחברה, ד"ר שי מרצקי, המכהן כמנכ"ל וכדירקטור, ויו"ר הדירקטוריון, מר יוסי רויך, מחזיקים בכמות של 11,900,000 ו-4,250,000 אופציות מסדרה זו, בהתאמה.

<u>אופציות לעובדים ונותני שירותים</u>

2) ביום 7 באוגוסט, 2023, וביום 28 בספטמבר, 2023, אישר דירקטוריון החברה הקצאה כוללת של 6,700,000 כתבי אופציה, לא סחירים (להלן בסעיף זה - "כתבי האופציה"), הניתנים למימוש למספר זהה של מניות רגילות, לשלושה ניצעים, שהינם נותני שירותים לחברה. כל כתב אופציה ניתן להמרה למניה אחת, בתמורה לתוספת מימוש של 1.324 ש"ח, לתקופה הקצרה מבין 10 שנים ממועד הענקה או שנה לאחר סיום ההתקשרות. תקופת ההבשלה תחל במועד אישור הדירקטוריון את ההענקה. בתום השנה הראשונה להבשלה, יבשילו שליש מכתבי האופציה, ויתרת כתבי האופציה יבשילו על בסיס רבעוני, באופן שווה, במשך שנתיים נוספות.

השווי ההוגן של כתבי האופציה, למועד ההענקה, מחושב בהתאם לנוסחת בלאק אנד שולס ומסתכם לסך של כ-122 אלפי ש"ח. השווי ההוגן חושב על סמך ההנחות הבאות: דיבידנד צפוי של 0%, סטיית תקן של 57.4%, ריבית חסרת סיכון של 2.34% ואורך חיים ממוצע צפוי עד למימוש של 6 שנים.

3) ביום 28 בספטמבר, 2023, וביום 7 בנובמבר, 2023, אישר דירקטוריון החברה הקצאה כוללת של 87,400,000 כתבי אופציה, לא סחירים הניתנים למימוש למספר זהה של מניות רגילות (להלן בסעיף זה - "כתבי האופציה"), מהם: (1) 59,750,000 כתבי אופציה, ל-66 ניצעים, בהם 47 עובדי החברה ו/או החברות הבנות, שני נושאי משרה בחברה, ארבעה דירקטורים בחברה ו-13 נותני שירותים לחברה; וכן (2) 3,150,000 כתבי אופציה לנאמן בנאמנות עבור חלוקה עתידית לעובדי החברה ו/או החברות הבנות; כל כתב אופציה, בסעיפים משנה (1) ו-(2), ניתן להמרה למניה אחת, בתמורה לתשלום תוספת מימוש של 0.40 ש"ח, תקופת ההבשלה תחל במועד ההענקה. בתום השנה הראשונה להבשלה, יבשילו 10% מכתבי האופציה, ויתרת כתבי האופציה תבשיל על בסיס חודשי שווה בכל שנה, באופן שבשנה השנייה יבשילו 20% מכתבי האופציה, בשנה השלישית יבשילו 30% מכתבי האופציה ובשנה הרביעית יבשילו 40% מכתבי האופציה, כל כתב אופציה ניתן למימוש בתקופה הקצרה מבין: (א) 10 שנים ממועד הענקה או (ב) שנה לאחר סיום ההתקשרות.

ביאור 12 - הון (המשך):

למרות כל האמור לעיל, במקרה של סיום כהונת דירקטור בחברה ו/או בחברה בת שלה, מכל סיבה, ביום האחרון לכהונתו כדירקטור, יבשילו כל כתבי האופציה שהוענקו לו וטרם הבשילו קודם למועד זה; השווי ההוגן של כתבי האופציה המצוינים בסעיף (1) לעיל, למועד ההענקה, מחושב בהתאם לנוסחת בלאק אנד שולס ומסתכם לסך של כ-3,075 אלפי ש"ח; השווי ההוגן חושב על סמך ההנחות הבאות: דיבידנד צפוי של 0%, סטיית תקן של 57.4%, ריבית חסרת סיכון של 2.34% ואורך חיים ממוצע צפוי עד למימוש של 6 שנים, וכן (3) 24,500,000 כתבי אופציה למנכ"ל החברה, וליו"ר דירקטוריון החברה. לתיאור תנאי כתבי האופציה שניתנו למנכ"ל החברה וליו"ר הדירקטוריון, ראה ביאור 18 להלן.

<u>מימוש ופקיעת כתבי אופציה לא רשומים במהלך תקופת הדוח</u>

4) במהלך שנת 2022, מומשו 8,425,000 כתבי אופציה למניות החברה, על ידי עובדים ונושא משרה, באותה עת, בתמורה לסכום כולל של כ-4,651 אלפי ש"ח. החברה העמידה לעובדים אלה הלוואות בסכום כולל של 3,271 אלפי ש"ח ולנושא המשרה הלוואה בסכום של 1,380 אלפי ש"ח. הלוואות אלו ניתנו בדרך של מתן ארכה להעברת תוספת המימוש של כתבי האופציה, אשר אינן נושאות ריבית והינן במהותן הלוואות מסוג non-recourse. בשנת 2022, נפרעו כ-164 אלפי ש"ח מההלוואה לנושא משרה לשעבר. ביום 30 בנובמבר, 2025, מכר נושא משרה בחברה 2,500,000 מניות, בתמורה לסכום של 750 אלפי ש"ח. לאחר תאריך המאזן, מכרו שני עובדים לשעבר את יתרת 2,803,261 מניותיהם, בתמורה לסכום של 757 אלפי ש"ח. הואיל וההלוואות הינן במהותן הלוואות מסוג non-recourse, התמורה הכוללת בסכום של 1,507 אלפי ש"ח הועברה לחברה ונרשמה כגידול בפרמיה על חשבון מניות, ויתרת ההלוואות שלא נפרעה, סולקה בדרך של ביטול, שאיננו גורע מנכסיה המאזניים של החברה, איננו משפיע על ההפסד הכולל ועל ההפסד למניה של החברה, וכן איננו משפיע על תזרימי המזומנים של החברה. ביום 28 בדצמבר, 2025, אישר דירקטוריון החברה את הארכת תקופת פירעון יתרת ההלוואות, עד ליום 30 ביוני, 2026. הארכת תקופת פירעון יתרת ההלוואות, התבטאה ברישום הוצאה חשבונאית חד-פעמית בסכום של כ-4 אלפי ש"ח. נכון לתאריך המאזן, נותרה יתרת הלוואות בסכום של 3,106 אלפי ש"ח, ולמועד אישור הדוחות הכספיים, היתרה הינה 1,559 אלפי ש"ח.

5) במהלך השנים 2024 ו-2025 לא מומשו כתבי אופציה.

6) במהלך שנת 2024, פקעו 750,000 כתבי אופציה יועצים אשר הוענקו לגיל שפירא, דירקטור בחברה, כפי המפורט בביאור 18(4).

השינויים בכתבי אופציה למניות, אשר הוענקו לעובדים ולנותני שירותים והממוצעים המשוקללים של מחירי המימוש שלהם, הינם כדלקמן:

	שנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר					
	2025		2024		2023	
	מספר כתבי האופציה	ממוצע משוקלל של מחיר המימוש	מספר כתבי האופציה	ממוצע משוקלל של מחיר המימוש	מספר כתבי האופציה	ממוצע משוקלל של מחיר המימוש
		ש"ח		ש"ח		ש"ח
קיימות במחזור לתחילת השנה	**143,784,164**	**0.536**	**155,458,166**	**0.529**	**72,506,126**	**0.597**
הוענקו	-	-	650,000	0.400	90,300,000	0.496
פקעו	9,231,665	0.502	12,324,002	0.440	7,347,960	0.785
קיימות במחזור לתום שנה	134,552,499	0.539	143,784,164	0.536	155,458,166	0.529
ניתנות למימוש בתום השנה	**88,764,097**	0.574	**74,639,148**	0.582	**61,608,167**	0.552

סכום ההוצאות שהוכרו בדוחות על ההפסד הכולל של החברה לשנים 2025, 2024 ו-2023 בגין הענקות של כתבי אופציה לעובדים ונותני שירותים, הינן כ-1.1 מיליון ש"ח, כ-1.6 מיליון ש"ח וכ-1.4 מיליון ש"ח, בהתאמה.

להלן מידע נוסף בהתייחס לאופציות שהוקצו לעובדים ונותני שירותים במסגרת תוכנית האופציות של החברה, הקיימות במחזור ליום 31 בדצמבר:

ביאור 12 - הון (המשך):

	2025			2024			2023		
	מספר אופציות הקיימות במחזור לתום השנה	תחום מחירי המימוש ש"ח	ממוצע משוקלל של יתרת אורך החיים החוזי בשנים	מספר אופציות הקיימות במחזור לתום השנה	תחום מחירי המימוש ש"ח	ממוצע משוקלל של יתרת אורך החיים החוזי בשנים	מספר אופציות הקיימות במחזור לתום השנה	תחום מחירי המימוש ש"ח	ממוצע משוקלל של יתרת אורך החיים החוזי בשנים
	-	-	-	-	-	-	54,000	0.245	0.53
	119,487,500	0.382-0.552	6.22	128,060,833	0.382-0.552	7.21	139,185,834	0.382-0.552	8.32
	15,064,999	1.242-1.324	6.51	15,723,331	1.242-1.324	7.47	16,218,332	1.242-1.324	8.45
סך הכל	**134,552,499**	**0.382-1.324**	**6.25**	**143,784,164**	**0.382-1.324**	**7.24**	**155,458,166**	**0.245-1.324**	**8.33**

ביאור 13 - והתחייבויות תלויות

התחייבויות תלויות

ביום 27 בפברואר, 2022, הומצאו לחברה שתי בקשות לאישור תובענה כייצוגית (להלן - "הבקשות"), אשר הוגשו למחלקה הכלכלית בבית המשפט המחוזי בחיפה כנגד החברה וכנגד בעל השליטה בה (להלן - "המשיבים"). שתי הבקשות הוגשו על ידי אותו משרד עורכי דין ושתיהן נתמכות בחוות דעת של אותו מומחה כלכלי, ושתיהן מתבססות על הטענה, לפיה החברה ובעל השליטה בה ביצעו בשלב טרום הנעילה של המסחר בבורסה, ביום 13 בינואר, 2022, פעולה יזומה להעלאת שווי מניית החברה, וכך להבטיח את היוותרות מניית החברה במדדי ת"א-90 ות"א-125 של הבורסה.

בזיקה לאירוע של הישארות מניית החברה במדדי ת"א-90 ות"א-125 של הבורסה, ביום 28 בפברואר, 2024, הגיעו אל משרדי החברה חוקרים מטעם רשות ניירות ערך, לצורך עריכת חיפוש, בהתאם לצו חיפוש. על פי הצו, החיפוש נערך בקשר עם חשד לכאורה לביצוע עבירות בניירות ערך.

כמו כן, למיטב ידיעת החברה, זומנו מספר נושאי משרה לחקירה במשרדי הרשות, וביניהם בעל השליטה, ד"ר שי מרצקי, המכהן כמנכ"ל וכדירקטור בחברה, ויו"ר הדירקטוריון, מר יוסף רויך, אשר נחקרו במשרדי הרשות, בחשד לכאורה לביצוע עבירות תרמית בניירות ערך, שימוש במידע פנים, קבלת דבר במרמה בנסיבות מחמירות לפי חוק העונשין, עבירות הלבנת הון, וכן עבירות דיווח לפי חוק ניירות ערך כאמור להלן, וזאת, לכאורה, במטרה להשפיע על היכללות החברה במדדי ת"א-90 ות"א-125, וכן כי עלה חשד לכאורה לפרסום פרטים מטעים בדיווחי החברה, בהם הדוחות הכספיים, בדבר הלוואות שניתנו לעובדים בתקופה הרלוונטית, לצורך מימוש כתבי אופציה, אשר על פי החשד, לא דווחו לציבור במועד הנדרש או באופן הנדרש.

ביום 5 ביוני, 2024, הגישו מבקשי הבקשות (להלן - "המבקשים"), בקשה לבית המשפט, להסתלקות מתביעתם, במסגרתה הצהירו, כי לאחר שבחנו את העובדות ואת חוות דעת המומחה שהוצגו להם על ידי המשיבים, וכן לאור החלטות והערות בית המשפט המחוזי ובית המשפט העליון, הם חוזרים בהם, באופן בלתי חוזר, מכל טענה עובדתית או משפטית שהעלו כלפי המשיבים, בהליכי הבקשות.

ביום 13 ביוני, 2024, ניתן פסק דין המאשר את הסכמת הצדדים להסתלקות של המבקשים, ללא תמורה, פיצוי או טובת הנאה אחרת, ולדחיית תביעותיהם האישיות.

בתחילת ינואר 2026, הובא לידיעת החברה כי הרשות סיימה את חקירתה והעבירה את תיק החקירה לפרקליטות מיסוי וכלכלה לשם בחינה האם יש להגיש כתבי אישום כנגד מעורבים בנושא, ובכלל זה ד"ר מרצקי ומר רויך.

למועד אישור הדוחות הכספיים, טרם התקבלה החלטה בדבר נקיטת הליכים מנהליים או פליליים, ככל שינקטו, ואין ביכולתה של החברה להעריך את תוצאות הבחינה האמורה או את השלכותיה האפשריות, אם בכלל, על עסקי החברה ומצבה הכספי. יחד עם זאת, בהתבסס על ייעוץ משפטי שקיבלה החברה מיועציה המשפטיים בישראל, סבורה החברה כי עומדות לה, וכן לדירקטורים ונושאי המשרה האמורים, טענות הגנה ראויות הנתמכות, בין היתר, בתשתית ראייתית חיצונית ואובייקטיבית.

ביאור 13 - והתחייבויות תלויות (המשך):

ככל שיוחלט על נקיטת הליכים כאמור נגד החברה ו/או מי מהדירקטורים או נושאי המשרה, עלולים הליכים אלה להביא להטלת סנקציות שונות, אשר עשויות להשפיע לרעה על עסקי החברה ותוצאות פעילותה.

החברה אינה יכולה להעריך את החלטת הפרקליטות, ואינה יכולה להעריך את ההשלכות הפוטנציאליות, אם ישנן, על עסקיה ומצבה הפיננסי. עם זאת, על פי חוות דעת יועציה המשפטיים בישראל, החברה סבורה כי לחברה ולנושאי המשרה שלה עומדות הגנות ראויות, הנתמכות, בין היתר, בראיות חיצוניות ואובייקטיביות.

ביאור 14 - הוצאות מחקר ופיתוח

	שנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר		
	2025	2024	2023
	אלפי ש"ח		
משכורת והוצאות נלוות בקשר לעובדים	8,394	10,260	10,834
ניסויים ורגולציה	507	1,096	1,318
הוצאות בגין חומרים	1,330	2,509	2,952
נלוות לשכר דירה ואחזקת מבנה	871	932	799
הטבה בגין כתבי אופציה	364	833	806
פחת והפחתות	1,654	1,669	1,639
אחרות	105	306	265
	13,225	**17,605**	**18,613**

ביאור 15 - הוצאות הנהלה וכלליות

	שנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר		
	2025	2024	2023
	אלפי ש"ח		
משכורת והוצאות נלוות בקשר לעובדים	5,505	5,627	5,873
גמול דירקטורים	154	155	202
אגרות וביטוחים	297	401	581
שכר מקצועי	1,271	807	960
משפטיות ופטנטים	442	525	927
פחת והפחתות	1,102	1,124	1,122
הטבה בגין כתבי אופציה	758	795	639
נלוות לשכר דירה, הוצאות משרד ותקשורת	523	641	676
אחרות	481	156	197
	10,533	**10,231**	**11,177**

ביאור 16 - הוצאות והכנסות מימון

	שנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר		
	2025	2024	2023
	אלפי ש"ח		
הוצאות מימון:			
הפסד משערוך מכשיר פיננסי נגזר	-	21	-
הוצאות מימון בגין חכירה	694	779	848
הוצאות מהפרשי שער, נטו	79	-	-
אחרות	9	18	31
	782	**818**	**879**

ביאור 16 - הוצאות והכנסות מימון (המשך):

הכנסות מימון:			
רווח משערוך מכשיר פיננסי נגזר	(6)	-	-
הכנסות ריבית מפיקדונות ואחרים	(43)	(543)	(1,641)
הכנסות מהפרשי שער, נטו	-	(285)	(499)
אחרות	(1)	-	-
	(50)	**(828)**	**(2,140)**

ביאור 17 - הפסד למניה

ההפסד למניה מחושב על ידי חלוקת ההפסד המיוחס לבעלים של החברה האם בממוצע המשוקלל של מספר המניות הרגילות המונפקות.

	שנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר		
	2025	2024	2023
הפסד המיוחס לבעלים של החברה האם (אלפי ש"ח)	(24,490)	(27,826)	(28,529)
הממוצע המשוקלל של מספר המניות הרגילות המונפקות*	669,704,803	624,423,870	623,334,799
ההפסד למניה (ש"ח)	**(0.04)**	**(0.04)**	**(0.05)**

* לא כולל: (1) המניות הנוספות המתוארות בביאור 12א'(1) לעיל מכיוון שהן מוגבלות באופן מותנה ותלויות בהתרחשות של תנאים מסוימים שיכולים להוביל לאובדן; (2) אופציות למניות של עובדים, נותני שירותים ומשקיעים, שלא מומשו (כ-193,708,000, 202,940,000, וכ-215,364,000, לימים 31 בדצמבר, 2025, 2024 ו-2023, בהתאמה), מאחר שהשפעתן הייתה אנטי-מדללת; ו-(3) מניות שעשויות להיות מונפקות בפירעון ההתחייבות המתוארת בביאור 10ב'.

נתוני הפסד מדולל למניה, זהים לנתוני הפסד בסיסי למניה, מאחר שהשפעת הכללתן של מניות מדללות פוטנציאליות אינה מדללת.

ביאור 18 - עסקאות ויתרות עם בעלי עניין וצדדים קשורים

"בעל עניין" - כהגדרת מונח זה בתקנות ניירות ערך (דוחות כספיים שנתיים), התש"ע-2010.

"צד קשור" - כהגדרת מונח זה ב-IAS 24.

אנשי המפתח הניהוליים של החברה (Key management personnel) הנכללים, יחד עם גורמים אחרים, בהגדרת "צדדים קשורים" האמורה ב- IAS 24 כוללים את חברי הדירקטוריון, ואת חברי ההנהלה הבכירה.

החברה נשלטת על ידי ד"ר שי מרצקי, אשר מכהן כמנכ"ל החברה וכחבר דירקטוריון החברה, ואשר בבעלותו 32.97% ממניות החברה ליום 31 בדצמבר, 2025 (כולל חלקו של ד"ר מרצקי, במניות הנוספות שהוקצו, ושנתונות תחת מגבלות מסוימות, כמתואר בביאור 12א'(1) לעיל).

עסקאות עם בעלי עניין וצדדים קשורים

תשלומים ותגמולים לבעלי עניין, ולאנשי מפתח ניהוליים אשר הינם בהתאם למחירים שאינם חורגים מאלה המקובלים בשוק:

ביאור 18 - עסקאות ויתרות עם בעלי עניין וצדדים קשורים (המשך):

	שנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר		
	2025	2024	2023
	אלפי ש"ח		
שכר, דמי ניהול ומשכורת לבעלי עניין ולאנשי מפתח ניהוליים המועסקים בחברה (ראה סעיף 2 להלן)	5,874	4,770	4,805
מספר האנשים אליהם מתייחסת ההטבה	4	5	4
תשלומים מבוססי מניות לבעלי עניין ולאנשי מפתח ניהוליים המועסקים בחברה (ראה סעיף 2 להלן וכן ביאור 12ב'(2))	693	533	329
מספר האנשים אליהם מתייחסת ההטבה	4	5	4
תגמול לדירקטורים שאינם מועסקים בחברה	154	155	202
מספר האנשים אליהם מתייחסת ההטבה	4	4	5
תשלומים מבוססי מניות לדירקטורים שאינם מועסקים בחברה (ראה ביאור 12ב'(2))	41	68	44
מספר האנשים אליהם מתייחסת ההטבה	4	4	5
עסקאות עם צדדים קשורים לרכישת חומרים (ראה 3 להלן)	-	582	594

1. באשר לשינוי בתנאי האופציות שהוקצו לבעלי עניין, ראה ביאור 12ב'(1).

2. הסכמים למתן שירותים:

א. מר יוסף רויך, יו"ר דירקטוריון החברה וד"ר שי מרצקי, מנכ"ל החברה, דירקטור ובעל השליטה בה, מספקים לחברה שירותי ייעוץ וניהול, על פי הסכמים שאושרו באסיפה הכללית של החברה ביום 21 בפברואר, 2021 (להלן - "הסכם 2021"), וביום 14 בנובמבר, 2023 (להלן - "הסכם 2023"). להלן תיאור תמציתי של עיקרי ההתקשרויות:

1. בגין השירותים שייתנו רויך ומרצקי לחברה, יהיו זכאים לתמורה חודשית קבועה בסך 80 אלפי ש"ח ו-106 אלפי ש"ח, בהתאמה (להלן - "התגמול הקבוע"), בהכפלה במקדם של 1.4, עבור נשיאה בתנאים סוציאליים, בכל תקופה בה לא יתקיימו יחסי עובד ומעביד בין רויך ו/או מרצקי, לבין החברה (להלן - "עלות התגמול הקבוע").

2. זכאות למענק - מיום 1 בינואר, 2021, יהיו מרצקי ורויך זכאים למענק הנובע משינוי בערך המניה לעומת השינוי בערך מדד ת"א ביומד, המחושב במצטבר בגין כל שנה, שלא יעלה על סך של 12 חודשי עלות תגמול קבוע לשנה, מהם עד 3 חודשי עלות תגמול קבוע ישולמו במזומן והיתרה ככל שתהיה, תשולם במניות החברה.

בנוסף, אם מניות החברה תירשמנה למסחר בבורסה נוספת, וכן אם תוקצינה מניות חדשות בחברה, מכח התקשרות בהסכם אחד או במספר הסכמים, להקצאת מניות לקבוצת משקיעים אחת, בעלת ייצוג משותף, כנגד השלמת קבלה בפועל של סכום מצרפי במזומן, לרבות סכום שיתקבל כתוצאה ממימוש כתבי אופציה במניות חדשות, והכל בתוך 18 חודשים ממועד ההתקשרות עם קבוצת המשקיעים, בסכום שלא ייפחת מ-6 מיליון דולר או מ-10 מיליון דולר, יהיו מרצקי ורויך זכאים למענק בסך 4 או 6 חודשי עלות תגמול קבוע במזומן, בהתאמה.

3. כאמור לעיל, האסיפה הכללית של החברה אישרה את הסכם 2023, לתקופה שמיום 1 באוקטובר, 2023, ועד לתום 5 שנים ממועד אישור האסיפה, ובלבד שלאחר תום שנתיים ממועד זה ולפני תום שלוש שנים ממועד אישור ההתקשרויות באסיפה, יתקבלו האישורים הנדרשים על פי דין לאישור הסכם לתקופה העולה על שלוש שנים ממועד אישור ההתקשרויות באסיפה, שאם לא כן, תופחת תקופת מתן השירותים ותסתיים בתום שלוש שנים ממועד אישור ההתקשרויות באסיפה.

ב. בשנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר, 2025, ההוצאות שנרשמו בדוחות הכספיים בגין שכרם של מרצקי ורויך, הסתכמו בסך של כ-2,045 אלפי ש"ח ו כ-1,548 אלפי ש"ח, בהתאמה. בשנים שהסתיימו ביום 31 בדצמבר, 2024 ו-2023, ההוצאות שנרשמו בדוחות הכספיים בגין שכרם של מרצקי ורויך, הסתכמו בסך של כ-1,979 אלפי ש"ח וכ-1,497 אלפי ש"ח, בהתאמה, בכל אחת מהשנים.

ביאור 18 - עסקאות ויתרות עם בעלי עניין וצדדים קשורים (המשך):

ג. בשנה שהסתיימה ביום 31 בדצמבר, 2025, ובהתאם לתנאי העסקתם, בגין עליית ערך המניה, זכאים מרצקי ורויך למענק, בסך של 697 אלפי ש"ח ו-538 אלפי ש"ח, במזומן, ולסך של 262 אלפי ש"ח ו-230 אלפי ש"ח, שייפרע במניות בחברה, בהתאמה. חלק המענק המשולם במזומן נמדד בכל תקופת דיווח ומחושב עד מועד ההתחשבנות, על פי תנאי השוק. חלק המענק המשולם במניות נמדד במועד תחילת ההסכם כתשלום מבוסס מניות הכולל תנאי שוק.

ד. במסגרת אישור התקשרויות של הסכם 2023 המוזכר לעיל, אישרה האסיפה הכללית את החלטת הדירקטוריון מיום 28 בספטמבר, 2023, ומיום 7 בנובמבר, 2023, לאשר הקצאת סך כולל של 24,500,000 כתבי אופציה לבעל השליטה בחברה, המכהן כמנכ"ל וכדירקטור, וליו"ר דירקטוריון החברה. כל כתב אופציה ניתן להמרה למניה אחת, בתמורה לתשלום תוספת מימוש של 0.50 ש"ח.

השווי ההוגן של כתבי האופציה, למועד ההענקה, מחושב בהתאם לנוסחת בלאק אנד שולס ומסתכם לסך של כ-1,104 אלפי ש"ח, השווי ההוגן חושב על סמך הנחות הבאות: דיבידנד צפוי של 0%, סטיית תקן של 57.5%, ריבית חסרת סיכון של 5.49% ואורך חיים ממוצע צפוי עד למימוש של 6 שנים.

3. ד"ר שי מרצקי, דירקטור ובעל השליטה בחברה, כיהן כדירקטור בחברת סרטוריוס ישראל בע"מ עד ליום 7 ביוני, 2024. רכישות החברה מסרטוריוס ישראל בע"מ במהלך השנים 2022 ועד יוני 2024, נעשו בתנאים שאינם פחותים מתנאי שוק מקובלים ובמחירים אשר אינם עולים על מחירי המכירה לצדדים שלישיים הרוכשים בהיקפים דומים.

4. ביום 22 במאי, 2022, אישרה האסיפה הכללית של בעלי המניות את התקשרות החברה בהסכם עם מר גיל שפירא (להלן - "היועץ"), דירקטור בחברה, על פיו תקבל החברה ממר שפירא, שירותי ייעוץ וניהול פרויקט מעבר החברה לבית בונוס ביוגרופ החדש, בפארק מת"ם, בחיפה (להלן - "שירותי הייעוץ לפרויקט המעבר" ו/או "שירותי הייעוץ"). שווי שירותי הייעוץ לפרויקט המעבר, הוערך על ידי החברה בסכום של 600 אלפי ש"ח (להלן - "שווי השירותים"). על פי ההסכם, בתמורה לשירותי הייעוץ לפרויקט המעבר, זכאי היועץ לקבל מהחברה סכום של 450 אלפי ש"ח במזומן והקצאה של 750,000 כתבי אופציה אשר כל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת של החברה, בתמורה לתוספת מימוש של 1.324 ש"ח, במזומן, בכל עת ממועד הקצאתם ועד ליום 15 באוגוסט, 2024. השווי ההוגן של כתבי האופציה שהוענקו הוערך בסך של כ-150 אלפי ש"ח.

יתרות עם בעלי עניין וצדדים קשורים

	31 בדצמבר	
	2025	2024
	אלפי ש"ח	
זכאים בעלי עניין*	7,880	3,038
ספקים צדדים קשורים	-	239
יתרות זכאים בעלי עניין וצדדים קשורים	**7,880**	**3,277**

* היתרה כוללת סכומים אשר טרם נמשכו במלואם לימים של 31 בדצמבר 2025 ו- 2024 בסך של 4,434 אלפי ש"ח ו-1,290 אלפי ש"ח, מתוך שכר הטרחה של יו"ר הדירקטוריון, בהתאמה וסך של 3,355 אלפי ש"ח ו- 1,711 אלפי ש"ח מתוך שכר הטרחה של המנכ"ל, בהתאמה, שהינם צדדים קשורים של החברה.

ביאור 19 - אירועים לאחר תאריך המאזן

גיוסי הון לחברה

1) ביום 7 בינואר, 2026, אישר דירקטוריון החברה התקשרות בעשרה הסכמי השקעה (בסעיף זה, להלן - "הסכמי ההשקעה"), להצעה פרטית, בסכום כולל של 2,106,610 ש"ח (בסעיף זה, להלן - "התמורה") עם עשרה משקיעים (בסעיף זה, להלן - "המשקיעים"), כנגדם תקצה החברה כ-4,541,724 מניות רגילות (בסעיף זה, להלן - "המניות"), וכן כ-2,270,864 כתבי אופציה לא סחירים (בסעיף זה, להלן - "כתבי האופציה"), שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, במשך תקופה שתחילתה במועד הקצאת כתבי האופציה וסיומה שנתיים ממועד הסכם ההשקעה הרלוונטי.

ביאור 19 - אירועים לאחר תאריך המאזן (המשך):

על פי שניים מבין הסכמי ההשקעה, עם שניים מבין המשקיעים, תקצה החברה כ-400,000 מבין המניות במחיר של 0.4 ש"ח למניה, וכן כ-200,000 מבין כתבי האופציה שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.55 ש"ח, בתנאים זהים, יחסית לסכום ההשקעה של כל אחד מהם.

על פי שמונה מבין הסכמי ההשקעה, עם שמונה מבין המשקיעים, תקצה החברה כ-4,141,724 מבין המניות במחיר של 0.47 ש"ח למניה, וכן כ-2,070,864 מבין כתבי האופציה שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.58 ש"ח, תנאי ההקצאה יהיו בתנאים זהים, יחסית לסכום ההשקעה של כל אחד מהם.

2) ביום 18 בינואר, 2026, אישר דירקטוריון החברה התקשרות בשני הסכמי השקעה (בסעיף זה, להלן - "הסכמי ההשקעה"), להצעה פרטית, בסכום כולל של כ-1,782,000 ש"ח (בסעיף זה, להלן - "התמורה") עם שני משקיעים (בסעיף זה, להלן - "המשקיעים"), כנגדם תקצה החברה כ-3,284,527 מניות רגילות (בסעיף זה, להלן - "המניות"), וכן כ-1,642,264 כתבי אופציה לא סחירים (בסעיף זה, להלן - "כתבי האופציה"), שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, במשך תקופה שתחילתה במועד הקצאת כתבי האופציה וסיומה שנתיים ממועד הסכם ההשקעה הרלוונטי.

על פי אחד מבין שני הסכמי ההשקעה, עם אחד מבין המשקיעים, תקצה החברה כ-408,163 מבין המניות במחיר של 0.49 ש"ח למניה, וכן כ-204,082 מבין כתבי האופציה שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.59 ש"ח.

על פי ההסכם האחר מבין שני הסכמי ההשקעה, עם אחד מבין המשקיעים, תקצה החברה כ- 2,876,364 מבין המניות במחיר של 0.55 ש"ח למניה, וכן כ-1,438,182 מבין כתבי האופציה שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.75 ש"ח.

3) ביום 20 בינואר, 2026, אישר דירקטוריון החברה התקשרות בשלושה הסכמי השקעה (בסעיף זה, להלן - "הסכמי ההשקעה"), להצעה פרטית, בסכום כולל של 1,578,800 ש"ח (בסעיף זה, להלן - "התמורה") עם שלושה משקיעים, בתנאים זהים יחסית לסכום ההשקעה של כל אחד מהם.

על פי הסכמי ההשקעה, תקצה החברה כ-2,722,069 מניות רגילות (בסעיף זה, להלן - "המניות"), במחיר של 0.58 ש"ח למניה, וכן כ-1,361,035 כתבי אופציה לא סחירים (בסעיף זה, להלן - "כתבי האופציה") שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.75 ש"ח, במשך תקופה שתחילתה במועד הקצאת כתבי האופציה המוקצים וסיומה שנתיים ממועד הסכם ההשקעה הרלוונטי.

4) ביום 26 בינואר, 2026, אישר דירקטוריון החברה התקשרות בשלושה הסכמי השקעה (בסעיף זה, להלן - "הסכמי ההשקעה"), להצעה פרטית, בסכום כולל של 2,368,000 ש"ח (בסעיף זה, להלן - "התמורה") עם שלושה משקיעים, בתנאים זהים יחסית לסכום ההשקעה של כל אחד מהם.

על פי הסכמי ההשקעה, תקצה החברה כ-3,758,730 מניות רגילות (בסעיף זה, להלן - "המניות"), במחיר של 0.63 ש"ח למניה, וכן כ-1,879,366 כתבי אופציה לא סחירים (בסעיף זה, להלן - "כתבי האופציה") שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.80 ש"ח, במשך תקופה שתחילתה במועד הקצאת כתבי האופציה המוקצים וסיומה שנתיים ממועד הסכם ההשקעה הרלוונטי.

5) ביום 11 במרץ, 2026, אישר דירקטוריון החברה התקשרות בשלושה הסכמי השקעה (בסעיף זה, להלן - "הסכמי ההשקעה"), להצעה פרטית, בסכום כולל של 1,337,960 ש"ח (בסעיף זה, להלן - "התמורה") עם שלושה משקיעים (בסעיף זה, להלן - "המשקיעים"), כנגדם תקצה החברה כ-2,368,715 מניות רגילות (בסעיף זה, להלן - "המניות"), וכן כ-1,184,358 כתבי אופציה לא סחירים (בסעיף זה, להלן - "כתבי האופציה"), שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, במשך תקופה שתחילתה במועד הקצאת כתבי האופציה וסיומה שנתיים ממועד הסכם ההשקעה הרלוונטי.

ביאור 19 - אירועים לאחר תאריך המאזן (המשך):

על פי הסכם אחד מבין הסכמי ההשקעה, עם אחד מבין המשקיעים, תקצה החברה 594,857 מבין המניות במחיר של 0.63 ש"ח למניה, וכן 297,429 מבין כתבי האופציה שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.80 ש"ח.

על פי הסכם אחר מבין הסכמי ההשקעה, עם משקיע אחר מבין המשקיעים, תקצה החברה 847,458 מבין המניות במחיר של 0.59 ש"ח למניה, וכן 423,729 מבין כתבי האופציה שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.75 ש"ח.

על פי הסכם נוסף מבין הסכמי ההשקעה, עם משקיע נוסף מבין המשקיעים, תקצה החברה 926,400 מבין המניות במחיר של 0.50 ש"ח למניה, וכן 463,200 מבין כתבי האופציה שכל אחד מהם ניתן למימוש למניה רגילה אחת, בתמורה לתשלום סכום של 0.75 ש"ח.

נכון למועד הדוח, התקבלו בידי החברה סך של 8,012 אלפי ש"ח, על חשבון התמורה המפורטת בסעיפים 1-5 לעיל בביאור זה.

הקצאת ניירות הערך, על פי הסכמי ההשקעה הנזכרים לעיל, עשויה להיות כפופה לאישור הבורסה לרישומן למסחר של המניות ושל המניות העשויות לנבוע ממימוש כתבי האופציה.

חלק ד

בונוס ביוגרופ בע"מ

פרטים נוספים על התאגיד

דוח תקופתי לשנת 2025

שם החברה: בונוס ביוגרופ בע"מ

מס' החברה ברשם: 520039777

כתובת: מרכז תעשיות מדע בניין 20, , חיפה 3190501, ת.ד. 15143.

טלפון: 073-2067100

פקס: 073-2067111

כתובת דואר אלקטרוני: info@bonus-bio.com

תאריך המאזן: 31.12.2025

תאריך הדוח: 31.03.2026

תקופת הדוח: 1.1.2025-31.12.2025

תקנה 10א: תמצית דוחות רווח והפסד הכולל של התאגיד לכל אחד מהחציונים בשנת 2025 (באלפי ש"ח)

	לתקופה של שישה חודשים שנסתיימה ביום		לשנה שהסתיימה ביום
	31.12.2025	30.06.2025	31.12.2025
	אלפי ש"ח		
עלויות והוצאות			
הוצאות מחקר - נטו	6,566	6,659	13,225
הוצאות הנהלה וכלליות	4,931	5,602	10,533
הפסד תפעולי	**11,497**	**12,261**	**23,758**
הוצאות מימון	337	445	782
הכנסות מימון	(12)	(38)	(50)
סך הפסד כולל לשנה	**11,822**	**12,668**	**24,490**

תקנה 11: רשימת השקעות בחברות בת ובחברות קשורות

שם החברה	סוג ני"ע	מספר מניות רגילות מונפקות	סה"כ ערך נקוב מונפק (ש"ח)	ערך בדוח הכספי הנפרד כמשמעותו בתקנה 9ג' (אלפי ש"ח)	שיעור אחזקה (ב-%)		
					בהון מניות רגילות	בכוח ההצבעה	בסמכות למנות דירקטורים
בונוס תרפואטיקה בע"מ	מניה רגילה	78,000	7,800	1,499	[1]100	100	100
בונוס סלורה בע"מ	מניה רגילה	1,047	1,047	(1,114)	[2]95.5	95.5	100

[1] למעט מניות רדומות אשר מוחזקות על ידי בונוס תראופטיקה בע"מ, ואשר לא מקנות כל זכות.

[2] למעט כתבי אופציה הניתנים להמרה למניות רגילות של בונוס סלורה, המהוות, עד כ-1.1% ממניות בונוס סלורה, בדילול מלא.

תקנה 13 : **הכנסות של חברות בת וחברות קשורות והכנסות מהן**

בתקופת הדוח, לא היו לחברה הכנסות מהחברות הבנות, למעט הכנסות מדמי ניהול מהחברה הבת בונוס תרפואטיקה בע"מ, בסך של 2,513 אלפי ש"ח.

תקנה 20 : **מסחר בבורסה**

במהלך תקופת הדוח ועד מועד פרסום הדוח, רשמה החברה למסחר בבורסה 210,000 מניות רגילות אשר הונפקו כתוצאה ממימוש כתבי אופציה שהקצתה החברה.
בשנת 2025 לא נרשמו הפסקות מסחר במניות החברה בבורסה.

תקנה 21: **תגמולים לבעלי עניין ולנושאי משרה בכירה**

להלן פירוט התגמולים שניתנו בשנת 2025, כפי שהוכרו בדוחות הכספיים לשנת 2025, לחמשת בעלי התגמולים הגבוהים ביותר מבין בעלי העניין ונושאי המשרה הבכירה, שכיהנו או מכהנים בחברה ו/או בחברה בשליטתה (הסכומים הינם באלפי ש"ח) ושיעור אחזקה ליום 31.12.2025 :

פרטי מקבל התגמולים				תגמולים עבור שירותים							תגמולים אחרים			סה"כ	
שם	תפקיד	היקף משרה (%)	שיעור החזקה בהון התאגיד (%)	שכר	מענק	תשלום מבוסס מניות	דמי ניהול	דמי ייעוץ	אחר	ריבית	דמי שכירות	אחר	סה"כ כולל תגמול מבוסס מניות ותגמול אחר	סה"כ ללא תגמול מבוסס מניות או תגמול אחר
ד"ר שי מרצקי (הערה 1)	מנכ"ל	100	32.97	-	697	394	-	1,781	264	-	-	-	3,136	2,742
מר יוסף רויך (הערה 2)	יו"ר הדירקטוריון	100	11.48	-	538	231	-	1,344	204	-	-	-	2,317	2,086
רו"ח מיטל ענבר	מנהלת כספים	100	-	453		14							467	453
ד"ר דרור בן דוד	סמנכ"ל תפעול	100	0.31	593	-	54	-	-	-	-	-	-	647	593

הערות:

(1) לפרטים בדבר תנאי ההעסקה של ד"ר מרצקי, ראו סעיף 29.8 לחלק א' לדוח התקופתי.

(2) לפרטים בדבר תנאי ההעסקה של מר רויך, ראו סעיף 29.8 לחלק א' לדוח התקופתי.

<u>גמול דירקטורים</u>

בגין שנת 2025, הסתכם הגמול המצרפי לכל הדירקטורים, יחדיו, שבתקופה זו לא נשאו בתפקיד פעיל בחברה, בסכום של כ-154 אלפי ש"ח וכן בתגמול הוני בסכום של כ-41 אלפי ש"ח.

<u>כתבי פטור ושיפוי</u>

ביום 29 באפריל, 2025, אישרה האסיפה הכללית של בעלי המניות בחברה הענקת כתבי פטור ושיפוי לדירקטורים ולנושאי המשרה המכהנים בחברה ובחברות הבנות שלה, לרבות כאלה שיכהנו בעתיד, ובכלל זה, דירקטורים ו/או נושאי משרה בעלי שליטה.

ביום 29 באפריל, 2025, אישרה האסיפה הכללית את חידוש תקפו של כתב פטור ושיפוי לד"ר שי מרצקי, אשר למועד האסיפה, היה והינו בעל השליטה היחיד בחברה ואשר מכהן כחבר בדירקטוריון החברה וכמנהלה הכללי. כתב הפטור והשיפוי אשר הוענק לד"ר שי מרצקי, בנוסח שאושר בהחלטת האסיפה הכללית מיום 29 באפריל, 2025, תקף החל מיום 29 באפריל, 2025, ועד לחלוף שלוש שנים ממועד האסיפה.

על פי כתבי הפטור והשיפוי האמורים, התחייבה החברה לשפות את נושא המשרה בשל כל חבות או הוצאה כמפורט בכתב השיפוי, שתוטל על נושא המשרה לטובת אדם ו/או תאגיד בשל פעולה שעשה, בגין תקופת כהונתו, בתוקף היותו נושא משרה בחברה, או בתוקף היותו, לפי בקשת החברה, נושא משרה בחברה בת או חברה שאינה בשליטה או בבעלות מלאה של החברה, והכול עקב המקרים המפורטים בכתב השיפוי. סכום השיפוי שישולם בפועל, יוגבל אך ורק לסכומים אשר לא כוסו על ידי הביטוח ולא שולמו בפועל. מעבר לכך, לא הוגבל השיפוי בסכום. נושא המשרה לא יהיה זכאי לתשלום מהחברה בשל נזק שבגינו כבר התקבל תשלום שיפוי מלא מאחר ו/או מהחברה.

כמו כן, התחייבה החברה, בכפוף להוראות ולסייגים שנקבעו בדין ובתקנון החברה בקשר למתן פטור לנושא משרה המהווים חלק בלתי נפרד מכתב הפטור, לפטור את נושא המשרה מראש מכל אחריות בשל נזק שנגרם או שייגרם עקב הפרת חובת הזהירות של נושא המשרה כלפי החברה. הפטור האמור לא יחול ביחס להפרת חובת הזהירות בחלוקה. הפטור מאחריות שניתן לנושא המשרה כאמור, יעמוד גם לאחר סיום כהונת נושא המשרה בחברה, ובלבד שהפעולות בגינן ניתן הפטור מאחריות נעשו ו/או ייעשו בתקופת כהונתו כנושא משרה בחברה.

לפרטים נוספים, ר' דיווח מיידי מיום 2 במאי, 2025 (אסמכתא 2025-01-030720).

ביטוח אחריות דירקטורים ונושאי משרה

לפרטים בדבר ביטוח אחריות דירקטורים ונושאי משרה, ר' תקנה 29א להלן.

תקנה 22: עסקאות עם בעל שליטה

1) לפרטים אודות הסכם הקצאת ניירות ערך עם בונוס ביוגרופ, עם מי שבאותה עת היו בעלי מניות בבונוס ביוגרופ, ובכלל זה, מי שהיה בעל השליטה בבונוס ביוגרופ והינו בעל השליטה בחברה, ראו סעיף 29.1 לחלק א' לדוח התקופתי.
2) לפרטים בדבר ביטוח אחריות דירקטורים ונושאי משרה (ביניהם, בעלי שליטה), ר' תקנה 29א להלן.
3) לפרטים בדבר הענקת כתבי פטור ושיפוי אשר לדירקטורים ולנושאי המשרה (בינהם בעלי שליטה) ר' תקנה 21 לעיל.

תקנה 24: החזקות בעלי עניין בתאריך סמוך ככל שניתן לתאריך הדוח

להלן פרטים אודות החזקות בעלי עניין בחברה סמוך לתאריך הדוח:

מספר מחזיק	שם מחזיק	סוג ני"ע	כמות מוחזקת	שיעור החזקה (%)		שיעור החזקה (דילול מלא) (%)	
				בהון	בהצבעה	בהון	בהצבעה
1	ד"ר שי מרצקי	מניות רגילות	385,017,966	32.97	32.97	28.24	28.24
2	ד"ר שי מרצקי	אופציות יועץ 2/12	11,900,000	_____	_____	0.87	0.87
3	ד"ר שי מרצקי	אופציות יועץ 9/20	14,000,000	_____	_____	1.03	1.03
4	ד"ר שי מרצקי	אופציות 12/23ב	14,000,000	_____	_____	1.03	1.03
5	יוסף רויך	מניות רגילות	134,113,339	11.48	11.48	9.84	9.84
6	יוסף רויך	אופציות יועץ 9/20	10,500,000	_____	_____	0.77	0.77
7	יוסף רויך	אופציות יועץ 2/12	4,250,000	_____	_____	0.31	0.31
8	יוסף רויך	אופציות 12/23ב	10,500,000	_____	_____	0.77	0.77
9	גיל שפירא	מניות רגילות	7,146,410	0.61	0.61	0.52	0.52
10	גיל שפירא	אופציות 2/18	500,000	_____	_____	0.04	0.04
11	גיל שפירא	אופציות יועץ 2/21	500,000	_____	_____	0.04	0.04
12	גיל שפירא	אופציות 12/23א יועצים	750,000	_____	_____	0.06	0.06
13	בנימין שפיר	אופציות 2/18	500,000	_____	_____	0.04	0.04
14	בנימין שפיר	אופציות 12/23א יועצים	750,000	_____	_____	0.06	0.06
15	מרגלית אסייג	אופציות 2/18	500,000	_____	_____	0.04	0.04
16	מרגלית אסייג	אופציות 12/23א יועצים	750,000	_____	_____	0.06	0.06
17	אלון אריאל	אופציות 2/18	500,000	_____	_____	0.04	0.04
18	אלון אריאל	אופציות 12/23א יועצים	750,000	_____	_____	0.06	0.06
				סה"כ שיעור החזקה (%)		**סה"כ שיעור החזקה (דילול מלא) (%)**	
				בהון	**בהצבעה**	**בהון**	**בהצבעה**
				45.06	45.06	43.78	43.78

להלן פרטים אודות החזקות נושאי משרה בכירה בחברה סמוך לתאריך הדוח:

מספר מחזיק	שם מחזיק	סוג ני"ע	כמות מוחזקת	שיעור החזקה (%)		שיעור החזקה (דילול מלא) (%)	
				בהון	בהצבעה	בהון	בהצבעה
19	מיטל ענבר	בונוס אפ 7/22 ב	350,000	_____	_____	0.03	0.03
20	מיטל ענבר	אופציות 12/23א עובדים	1,000,000	_____	_____	0.07	0.07
21	דרור בן דוד	מניות רגילות	3,572,528	0.31	0.31	0.26	0.26
22	דרור בן דוד	בונוס אפ 7/22 א	2,500,000	_____	_____	0.18	0.18
23	דרור בן דוד	בונוס אפ 7/22 ג	500,000	_____	_____	0.04	0.04
24	דרור בן דוד	אופציות 12/23א עובדים	4,000,000			0.29	0.29
				סה"כ שיעור החזקה (%)		סה"כ שיעור החזקה (דילול מלא) (%)	
				בהון	בהצבעה	בהון	בהצבעה
				0.31	0.31	0.87	0.87

תקנה 24א: **הון רשום, הון מונפק וניירות ערך המירים**

לפרטים אודות ההון הרשום של החברה, הונה המונפק וניירות ערך המירים, ראו באור 12 לדוחות הכספיים של החברה ליום 31 בדצמבר, 2025.

ההון המונפק של החברה, איננו כולל 84,660,304 מניות, וכן 42,330,161 מניות העשויות לנבוע מימוש כתבי אופציה, מסדרות שונות, העשויות להיות מוקצות למשקיעים, על פי הסכמי השקעה בהם התקשרה החברה עם משקיעים. הקצאת המניות וכתבי האופציה אשר טרם הוקצו, עשויה להיות כפופה לקבלת אישור האסיפה הכללית של בעלי המניות בחברה לאיחוד הון המניות בחברה, ולאישור הבורסה לרישומן למסחר של המניות ושל המניות העשויות לנבוע ממימוש כתבי האופציה.

תקנה 24ב: **מרשם בעלי המניות**

נכון למועד הדוח, מרשם בעלי המניות של החברה הינו כדלקמן:

מחזיק	שם	מספר ני"ע בבורסה	הון מונפק ונפרע
החברה לרישומים של הבורסה לניירות ערך בתל אביב בע"מ	מניות רגילות	485011	1,167,716,515
יהודה בר לב	מניות רגילות	485011	1
נוימן דוד	מניות רגילות	485011	10
Aqua Marine SA	מניות רגילות	485011	208,785
סה"כ			**1,167,925,311**

תקנה 26: **הדירקטורים של התאגיד**

לחברה דירקטוריון בן 6 חברים. להלן פרטים אודות חברי הדירקטוריון, לפי מיטב ידיעת החברה והדירקטורים שלה:

שם:	יוסף רויך
מספר זיהוי:	054215702
שנת לידה:	1957
מען להמצאת כתבי בית-דין:	רחוב התשעים ושלוש 5, פתח תקווה 4931205
נתינות:	ישראלית
חברותו בוועדה או וועדות של הדירקטוריון:	לא
האם חבר דירקטוריון זה הינו דירקטור חיצוני:	לא
דירקטור בלתי תלוי:	לא
בעל מומחיות חשבונאית ופיננסית:	לא
הדירקטור הינו עובד של התאגיד, של חברת בת או חברה קשורה שלו או של בעל עניין בו:	מכהן כיו"ר דירקטוריון החברה, בונוס תרפואטיקה בע"מ ובונוס סלורה בע"מ
תאריך מינויו:	29.04.2012

השכלה:	תואר בוגר בכלכלה ומנהל עסקים מאוניברסיטת בר אילן ; תואר מוסמך במנהל עסקים בתחומי מימון וחשבונאות, מחשבים ומערכות מידע מאוניברסיטת תל אביב
עיסוק ב-5 השנים האחרונות:	משנת 1992, מנהל בחברת י. רויך ושות' יועצים פיננסים בע"מ
משמש כדירקטור בחברות הבאות:	י. רויך ושות' יועצים פיננסיים בע"מ
קרבה משפחתית לבעל עניין אחר בחברה:	לא
שם:	**ד"ר שי מרצקי**
מספר זיהוי:	24331753
שנת לידה:	1969
מען להמצאת כתבי בית-דין:	שארית הפליטה 5, חיפה
נתינות:	ישראלית
חברותו בוועדה או וועדות של הדירקטוריון:	לא
האם חבר דירקטוריון זה הינו דירקטור חיצוני:	לא
האם הדירקטור הינו עובד של התאגיד, של חברת בת או חברה קשורה שלו או של בעל עניין בו:	מכהן כמנכ"ל החברה, בונוס תרפואטיקה בע"מ ובונוס סלורה בע"מ
דירקטור בלתי תלוי:	לא
בעל מומחיות חשבונאית ופיננסית:	לא
תאריך מינויו:	29.04.2012
השכלה:	דוקטורט בביוטכנולוגיה מהטכניון שבחיפה
עיסוק ב-5 השנים האחרונות:	מנכ"ל החברה, דירקטור בחברת סרטוריוס בע"מ עד יוני 2024 ויו"ר תעשיות ביולוגיות ישראל בית העמק בע"מ עד לסוף שנת 2021
משמש כדירקטור בחברות הבאות:	חברת מרצקי ייעוץ ופיתוח בע"מ
קירבה משפחתית לבעל עניין אחר בחברה:	לא

שם:	**בנימין שפיר**
מספר זיהוי:	50021500
שנת לידה:	1950
מען להמצאת כתבי בית-דין:	דב הוז 16, כפר סבא
נתינות:	ישראלית
חברותו בוועדה או וועדות של הדירקטוריון:	ועדת ביקורת, הועדה לבחינת דו"חות כספיים וועדת התגמול
האם חבר דירקטוריון זה הינו דירקטור חיצוני:	כן
האם הדירקטור הינו עובד של התאגיד, של חברת בת או חברה קשורה שלו או של בעל עניין בו:	לא
דירקטור בלתי תלוי:	כן
בעל מומחיות חשבונאית ופיננסית:	כן
תאריך מינויו:	29.9.2020
השכלה:	לימודי תואר ראשון בכלכלה ופסיכולוגיה, האוניברסיטה העברית
עיסוק ב-5 השנים האחרונות:	מנכ"ל משותף ובעלים ינאי משאבי מידע, מנהל כספים מתן מיתר בע"מ
משמש כדירקטור בתאגידים הבאים:	ב.ר. שפיר בע"מ , ינאי משאבי מידע בע"מ, מתן מיתר בע"מ
קירבה משפחתית לבעל עניין אחר בחברה:	לא

שם:	**מרגלית אסייג**
מספר זיהוי:	059071530
שנת לידה:	1964
מען להמצאת כתבי בית-דין:	כנרת 106, אשדוד
נתינות:	ישראלית

חברותו בוועדה או וועדות של הדירקטוריון:	ועדת ביקורת, הועדה לבחינת דו״חות כספיים וועדת התגמול
האם חבר דירקטוריון זה הינו דירקטור חיצוני:	כן
האם הדירקטור הינו עובד של התאגיד, של חברת בת או חברה קשורה שלו או של בעל עניין בו:	לא
דירקטור בלתי תלוי:	כן
בעל מומחיות חשבונאית ופיננסית:	כן
תאריך מינויו:	29.9.2020
השכלה:	בוגרת כלכלה וקרימינולוגיה, אוניברסיטת בר אילן, מוסמכת במנהל עסקים, אוניברסיטת בן גוריון.
עיסוק ב-5 השנים האחרונות:	מנכ״ל עמותת מתן משקיעים בקהילה
משמש כדירקטור בחברות הבאות:	לא
קירבה משפחתית לבעל עניין אחר בחברה:	לא

שם:	**גיל שפירא**
מספר זיהוי:	055973564
שנת לידה:	1959
מען להמצאת כתבי בית-דין:	בלינסון 12/21, נתניה
נתינות:	ישראלית
חברותו בוועדה או וועדות של הדירקטוריון:	לא
האם חבר דירקטוריון זה הינו דירקטור חיצוני:	לא
האם הדירקטור הינו עובד של התאגיד, של חברת בת או חברה קשורה שלו או של בעל עניין בו:	לא
דירקטור בלתי תלוי:	לא
בעל מומחיות חשבונאית ופיננסית:	לא
תאריך מינויו:	29.04.2012
השכלה:	תואר ראשון במנהל עסקים (התמחות בניהול תהליכי בניין)
עיסוק ב-5 השנים האחרונות:	מייסד ומנכ״ל פרופארמה, מייסד ושותף ב Q5, מייסד ושותף מנכ״ל קנאדו בע״מ, מנכ״ל קאנטק בע״מ ומנכ״ל פורמוזה בע״מ
משמש כדירקטור בחברות הבאות:	-
קירבה משפחתית לבעל עניין אחר בחברה:	לא

שם:	**אלון אריאל**
מספר זיהוי:	022329718
שנת לידה:	1966
מען להמצאת כתבי בית-דין:	קיבוץ בית העמק
נתינות:	ישראלית
חברותו בוועדה או וועדות של הדירקטוריון:	ועדת ביקורת, הועדה לבחינת דו״חות כספיים וועדת התגמול
האם חבר דירקטוריון זה הינו דירקטור חיצוני:	לא
האם הדירקטור הינו עובד של התאגיד, של חברת בת או חברה קשורה שלו או של בעל עניין בו:	לא
דירקטור בלתי תלוי:	לא
בעל מומחיות חשבונאית ופיננסית:	לא
תאריך מינויו:	29.09.2020

השכלה:	מהנדס מכונות, Berufsakademie, BA כימיה וניהול, אוניברסיטה הפתוחה, הנדסאי פלסטיקה, מרכז הנדסי טכנולוגי
עיסוק ב-5 השנים האחרונות:	מנכ"ל תשלובת מילואות, מנכ"ל תעשיות ביולוגיות ישראל בית העמק בע"מ
משמש כדירקטור בחברות הבאות:	-
קירבה משפחתית לבעל עניין אחר בחברה:	לא

תקנה 26א: **נושאי משרה בכירה של התאגיד**

להלן פרטים, למיטב ידיעת החברה, לגבי כל אחד מנושאי המשרה הבכירה בחברה, אשר פרטים אודותיהם לא הובאו בתקנה 26 לעיל:

שם:	**רו"ח מיטל ענבר (*)**
שנת לידה:	1979
תפקיד:	מנהלת כספים
מספר זיהוי:	036124147
מען להמצאת כתבי בית-דין:	רחוב דוגית 9, הושעיה
תאריך מינויו:	09.12.2024
השכלה:	רואת חשבון מוסמכת, תואר בחשבונאות מהמרכז האקדמי למשפט ועסקים ברמת גן, ותעודת חשבות וניהול כספים מאוניברסיטת חיפה.
עיסוק ב-5 השנים האחרונות:	חשבת בבונוס ביוגרופ בע"מ וחשבת בחברת סטארפלסט תעשיות בע"מ.

שם:	**דרור בן דוד**
שנת לידה:	1977
תפקיד:	סמנכ"ל תפעול
מספר זיהוי:	33915497
מען להמצאת כתבי בית-דין:	רחוב עופרה חזה 14/90, קרית מוצקין
תאריך מינויו:	21/02/2023
השכלה:	דוקטורט במדעי הרפואה, הפקולטה לרפואה בטכניון
עיסוק ב-5 השנים האחרונות:	סמנכ"ל מחקר ופיתוח, בונוס ביוגרופ

שם:	**רו"ח גיא פולינובסקי**
שנת לידה:	1973
תפקיד:	מבקר פנים
מספר זיהוי:	025754268
מען להמצאת כתבי בית-דין:	רחוב יגאל אלון 88, תל אביב
תאריך מינויו:	31.3.2016
השכלה:	תואר ראשון במנהל עסקים וחשבונאות, המכללה למנהל תואר שני במנהל עסקים, התמחות במימון וניהול פיננסי, המכללה למנהל.
עיסוק ב-5 השנים האחרונות:	מנהל תחום ביקורת פנימית שטיינמיץ עמינח ושות', רואי חשבון; רו"ח במשרד שטיינמיץ עמינח ושות', רואי חשבון.

תקנה 26ב: **מורשי החתימה בשם התאגיד**

נכון למועד הדוח, אין בחברה מורשי חתימה עצמאיים.

תקנה 27: **רואה החשבון של התאגיד**

סומך חייקין, משרד רואי חשבון
מגדל המילניום KPMG
רחוב הארבעה 17, תא דואר 609
תל אביב 6100601

למיטב ידיעת החברה, רואה החשבון ו/או שותפיו אינם בעלי עניין או בן משפחה של בעל עניין או של נושא משרה בכירה בחברה.

<u>תקנה 28</u>: **<u>תקנון החברה</u>**

בשנת 2025, לא בוצעו שינויים בתקנון החברה.

<u>תקנה 29</u>: **<u>החלטות אסיפה כללית בשנת הדוח ולאחר תאריך המאזן</u>**

א. ביום 20 במרץ , 2025, אישרה האסיפה הכללית של בעלי המניות בחברה, את ההחלטות שלהלן:

א. מינוי מחדש של מר גיל שפירא כדירקטור בחברה.
ב. דיון בדוח הדירקטוריון ובדוחות הכספיים של החברה לשנת 2023.
ג. מינוי מחדש של KPMG סומך חייקין, רואי חשבון, כרואי החשבון המבקרים של החברה.

לפרטים בדבר החלטות האסיפה הכללית, ר' דוח זימון האסיפה הכללית, אשר פורסם בדיווח מיידי מיום 12 בפברואר, 2025 (אסמכתא 2025-01-010178), ודוח מיום 20 במרץ, 2025, בדבר תוצאות האסיפה הכללית (אסמכתא 2025-01-018970), אשר תוכנם נכלל בדוח זה בדרך של הפניה.

ב. ביום 29 באפריל , 2025, אישרה האסיפה הכללית של בעלי המניות בחברה, את ההחלטות שלהלן:

א. אישור הסדר לשינוי תנאי כתבי אופציה לא סחירים, בדרך של הארכת תקופת המימוש, ללא שינוי במחיר המימוש.
ב. אישור הענקת כתבי פטור ושיפוי לכל הדירקטורים ונושאי המשרה בחברה.
ג. אישור תיקון הסכם ההקצאה.
ד. אישור תקנון באנגלית, בתוקף בכפוף (ומייד לפני) רישום למסחר בארה"ב.
ה. אישור הגדלת ההון הרשום של החברה.

לפרטים בדבר החלטות האסיפה הכללית, ר' דוח זימון האסיפה הכללית, אשר פורסם בדיווח מיידי מיום 24 באפריל, 2025 (אסמכתא 2025-01-029340), ודוחות מיום 29 באפריל, 2025, בדבר תוצאות האסיפה הכללית (אסמכתאות 2025-01-030720, 2025-01-030721, 2025-01-030722, 2025-01-030723, 2025-01-030724, 2025-01-030725, 2025-01-030726 ו- 2025-01-030727), אשר תוכנם נכלל בדוח זה בדרך של הפניה.

<u>תקנה 29א</u>: **<u>החלטות החברה</u>**

<u>ההסדר החל בגין ביטוח אחריות דירקטורים ונושאי משרה בחברה</u>:

בהתאם למדיניות התגמול של החברה, על פי אישור אסיפה כללית של בעלי המניות בחברה, מיום 14 בנובמבר, 2023, החברה תתקשר בפוליסות ביטוח לאחריות דירקטורים ונושאי משרה בחברה, לרבות לדירקטורים שהינם בעלי שליטה בחברה, אשר מעת לעת, יכהנו בחברה, בגין תקופת כהונתם, כך שהחברה תהא רשאית, מדי שנה, להאריך ו/או לחדש פוליסת ביטוח ו/או להתקשר בפוליסת ביטוח חדשה במועד החידוש או במהלך תקופת הביטוח, לביטוח אחריות נושאי משרה ודירקטורים בחברה ובחברות הבנות, וזאת בהתאם לתנאי עסקת המסגרת המפורטים להלן:

1. גבולות אחריות המבטח למקרה ולתקופת ביטוח שנתית שתחילתה ביום תחילת חוזה ביטוח וסיומה בתום שנה אחת ממועד תחילת חוזה כאמור (לעיל ולהלן - "תקופת הביטוח"), יהיו עד 400 מיליון דולר ארה"ב;
2. הפרמיה השנתית בה תישא החברה למשך כל תקופת ביטוח, לא תעלה על 2 מיליון דולר ארה"ב, בתוספת פרמיה חד-פעמית בסכום שלא יעלה על שיעור של 5% מסכום כל גיוס הון בארה"ב או בקנדה;
3. ההשתתפות העצמית של החברה לא תעלה על 2 מיליון דולר ארה"ב ובתביעות בארה"ב ו/או בקנדה, וכן בתביעות בדיני ניירות ערך, לא תעלה על 10 מיליון דולר ארה"ב. גבול האחריות וסכום פרמיית הביטוח עבור כל תקופת ביטוח יאושרו בכל שנה על ידי ועדת הביקורת ודירקטוריון החברה, ובלבד שוועדת הביקורת ודירקטוריון החברה יקבעו כי הסכום סביר בהתחשב בחשיפת החברה לסיכונים, בהיקף הכיסוי ובתנאי השוק שישררו באותה עת.

לתיאור ההסדר החל בגין שיפוי לדירקטורים ונושאי משרה בחברה, ר' תקנה 21 לעיל.
לתיאור הלוואה לנושא משרה בתנאי non-recourse ר' סעיף 2.1.3.1 לתיאור עסקי החברה בפרק א' של דוח תקופתי זה.

תאריך הדוח: 31 במרץ, 2026

<u>שמות החותמים ותפקידם</u>:

_____	_____
ד"ר שי מרצקי	**יוסף רויך**
מנכ"ל	**יו"ר הדירקטוריון**

בונוס ביוגרופ בע"מ

חלק ה'

הצהרת מנהל כללי לפי תקנה 9ב(ד)(1)

אני, ד"ר שי מרצקי, מצהיר כי:

1) בחנתי את הדוח התקופתי של בונוס ביוגרופ בע"מ (להלן: "התאגיד") לשנת 2025 (להלן - "הדוחות").
2) לפי ידיעתי, הדוחות אינם כוללים מצג לא נכון של עובדה מהותית ולא חסר בהם מצג של עובדה מהותית, הנחוץ כדי שהמצגים שנכללו בהם, לאור הנסיבות בהן נכללו אותם מצגים, לא יהיו מטעים בהתייחס לתקופת הדוחות.
3) לפי ידיעתי, הדוחות הכספיים ומידע כספי אחר הכלול בדוחות משקפים באופן נאות, מכל הבחינות המהותיות, את המצב הכספי, תוצאות הפעולות ותזרימי המזומנים של התאגיד לתאריכים ולתקופות שאליהם מתייחסים הדוחות.
4) גיליתי לרואה החשבון המבקר של התאגיד, לדירקטוריון ולוועדת הביקורת של דירקטוריון התאגיד, כל תרמית, בין מהותית ובין שאינה מהותית, שבה מעורב המנכ"ל או מי שכפוף לו במישרין או מעורבים עובדים אחרים שיש להם תפקיד משמעותי בדיווח הכספי ובגילוי ובבקרה עליהם.

אין באמור לעיל כדי לגרוע מאחריותי או מאחריות כל אדם אחר, על פי כל דין.

תאריך: 31 במרץ, 2026.

_____

ד"ר שי מרצקי, מנכ"ל ודירקטור

הצהרת נושא המשרה הבכיר ביותר בתחום הכספים לפי תקנה 9ב(ד)(2):

אני, רו"ח מיטל ענבר, מצהירה כי:

1) בחנתי את הדוחות הכספיים ומידע הכספי האחר הכלול בדוחות של בונוס ביוגרופ בע"מ (להלן: "התאגיד") לשנת 2025 (להלן - "הדוחות").
2) לפי ידיעתי, הדוחות הכספיים והמידע הכספי האחר הכלול בדוחות אינם כוללים מצג לא נכון של עובדה מהותית ולא חסר בהם מצג של עובדה מהותית, הנחוץ כדי שהמצגים שנכללו בהם, לאור הנסיבות בהן נכללו אותם מצגים, לא יהיו מטעים בהתייחס לתקופת הדוחות.
3) לפי ידיעתי, הדוחות הכספיים ומידע כספי אחר הכלול בדוחות משקפים באופן נאות, מכל הבחינות המהותיות, את המצב הכספי, תוצאות הפעולות ותזרימי המזומנים של התאגיד לתאריכים ולתקופות שאליהם מתייחסים הדוחות.
4) גיליתי לרואה החשבון המבקר של התאגיד, לדירקטוריון ולוועדת הביקורת של דירקטוריון התאגיד, כל תרמית, בין מהותית ובין שאינה מהותית, שבה מעורב המנכ"ל או מי שכפוף לו במישרין או מעורבים עובדים אחרים שיש להם תפקיד משמעותי בדיווח הכספי ובגילוי ובבקרה עליהם.

אין באמור לעיל כדי לגרוע מאחריותי או מאחריות כל אדם אחר, על פי כל דין.

תאריך: 31 במרץ, 2026.

_____

רו"ח מיטל ענבר, מנהלת כספים