

PROSPEKT AVSEENDE UPPTAGANDE TILL  
HANDEL AV AKTIER I  
ISOFOL MEDICAL AB (PUBL)  
PÅ NASDAQ STOCKHOLM

PROSPEKTET GODKÄNDES AV FINANSINSPEKTIONEN DEN 18 OKTOBER 2021.

Giltighetsperioden för Prospektet löper ut den 18 oktober 2022.

Skyldigheten att tillhandahålla tillägg till Prospektet i fall av nya omständigheter av betydelse, sakfel eller väsentliga felaktigheter kommer inte att vara tillämplig när Prospektet inte längre är giltigt.

## VIKTIG INFORMATION

Detta prospekt ("Prospektet") har upprättats med anledning av upptagande till handel av aktierna i Isofol Medical AB (publ) på Nasdaq Stockholms huvudmarknad ("Nasdaq Stockholm"). Prospektet innehåller inte något erbjudande om att teckna eller på annat sätt förvärva aktier eller andra finansiella instrument i Bolaget, vare sig i Sverige eller i någon annan jurisdiktion. Med "Isofol" eller "Bolaget" avses i Prospektet Isofol Medical AB (publ), org. nr 556759-8064, eller, beroende på sammanhang, den koncern i vilken Isofol Medical AB (publ) är moderbolag. Koncernen består av Isofol Medical AB (publ) och dess helägda dotterbolag Isofol Medical (Incentive) AB, org. nr 556894-0133. Se avsnittet "Definitioner" för definitioner av dessa samt andra begrepp i Prospektet.

De siffror som redovisas i Prospektet har, i vissa fall, avrundats och därför summerar inte nödvändigtvis tabellerna i Prospektet. Dessutom är vissa procentsatser som anges i Prospektet framräknade utifrån underliggande siffror som inte är avrundade, varför de kan komma att avvika något från procentsatser som följer av beräkningar som baseras på avrundade siffror. Samtliga finansiella siffror är i svenska kronor ("SEK") om inget annat anges och "TSEK" indikerar tusen SEK och "MSEK" indikerar miljoner SEK. Förutom vad som uttryckligen anges häri, har ingen finansiell information i detta Prospekt reviderats eller granskats av Bolagets revisor. Finansiell information som rör Bolaget i detta Prospekt och som inte är en del av den information som har reviderats eller granskats av Bolagets revisor i enlighet med vad som anges häri, är hämtad från Bolagets interna bokförings- och rapporteringssystem.

Prospektet har upprättats med anledning av upptagandet till handel av aktierna i Bolaget på Nasdaq Stockholm. Detta Prospekt har upprättats i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/1129 ("Prospektförordningen"). Tvist med anledning av detta Prospekt ska avgöras enligt svensk materiell rätt och av svensk domstol exklusivt.

Prospektet har godkänts av Finansinspektionen såsom behörig myndighet enligt Prospektförordningen. Finansinspektionen godkänner enbart detta Prospekt i så måtto att det uppfyller de krav på fullständighet, begriplighet och konsekvens som anges i Prospektförordningen och godkännandet bör inte betraktas som något slags stöd för den emittent som avses i Prospektet. Detta godkännande bör inte heller betraktas som något slags stöd för kvaliteten på de värdepapper som avses i Prospektet och investerare bör göra sin egen bedömning av huruvida det är lämpligt att investera i dessa värdepapper.

## FRAMÅTRIKTADE UTTALANDEN

Detta Prospekt innehåller vissa framåtriktade uttalanden och åsikter. Framåtriktade uttalanden är alla uttalanden som inte hänför sig till historiska fakta och händelser samt sådana uttalanden och åsikter som är hänförliga till framtiden och som exempelvis innehåller uttryck som "anser", "uppskattar", "förväntar", "väntar", "antar", "förutser", "avser", "kan", "kommer", "ska", "bör", "enligt uppskattning", "är av uppfattningen", "får", "planerar", "potentiell", "beräknar", "prognostiserar", "såvitt man känner till" eller liknande uttryck som är ägnade att identifiera ett uttalande som framåtriktat. Detta gäller särskilt uttalanden och åsikter i detta Prospekt som avser framtida finansiella resultat, planer och förväntningar på Bolagets verksamhet och ledning, framtida tillväxt och lönsamhet och allmän ekonomisk och regulatorisk omgivning samt andra omständigheter som påverkar Bolaget.

Framåtriktade uttalanden är baserade på nuvarande uppskattningar och antaganden, vilka har gjorts i enlighet med vad Bolaget känner till. Sådana framåtriktade uttalanden är föremål för risker, osäkerheter och andra faktorer som kan medföra att de faktiska resultaten, inklusive Bolagets kassaflöde, finansiella ställning och resultat, kan komma att avvika väsentligt från de resultat som uttryckligen eller indirekt ligger till grund för, eller beskrivs, i uttalandena, eller medföra att de förväntningar som uttryckligen eller indirekt ligger till grund för, eller beskrivs i, uttalandena inte infrias eller visar sig vara mindre fördelaktiga jämfört med de resultat som uttryckligen eller indirekt ligger till grund för, eller beskrivs i, uttalandena.

Potentiella investerare ska därför inte fästa otillbörlig vikt vid de framåtriktade uttalandena häri, och potentiella investerare uppmanas starkt att läsa Prospektet, inklusive följande avsnitt: "Sammanfattning", "Riskfaktorer", "Verksamhetsöversikt" och "Operationell och finansiell översikt", vilka inkluderar mer detaljerade beskrivningar av faktorer som kan ha en inverkan på Bolagets verksamhet och den marknad som Bolaget är verksamt på. Bolaget lämnar inte några garantier såvitt avser den framtida riktigheten i de uttalanden som görs häri eller såvitt avser det faktiska inträffandet av förutsedda utvecklingar.

I ljuset av de risker, osäkerheter och antaganden som framåtriktade uttalanden är förenade med, är det möjligt att framtida händelser som nämns i detta Prospekt inte kommer att inträffa. Dessutom kan framåtriktade uppskattningar och prognoser som refereras till i detta Prospekt och vilka härrör från tredje mans undersökningar visa sig vara felaktiga. Faktiska resultat, prestationer eller händelser kan avvika väsentligt från sådana uttalanden, exempelvis till följd av: förändringar i allmänna ekonomiska förhållanden, i synnerhet de ekonomiska förhållandena på de marknader där Bolaget bedriver verksamhet, förändringar som påverkar räntenivåer, förändringar som påverkar valutakurser, förändringar i konkurrensnivåer samt regulatoriska förändringar.

Efter dagen för detta Prospekt tar Bolaget inget ansvar för att uppdatera något framåtriktat uttalande eller för att anpassa dessa uttalanden till faktiska händelser eller utvecklingar, med undantag för vad som följer av lag eller Nasdaq Stockholms regelverk för emittenter.

## BRANSCH- OCH MARKNADSFÖRORDNING

Detta Prospekt innehåller bransch- och marknadsinformation hänförlig till Bolagets verksamhet och den marknad som Isofol är verksamt på. Sådan information är baserad på Bolagets analys av flera olika källor. Isofol känner inte till några uttömmande bransch- eller marknadsrapporter som omfattar eller vänder sig till marknaden för Isofols tjänster. Isofol anser att informationen om marknadsstorlekar och marknadsandelar i Prospektet utgör rättvisande och ändamålsenliga uppskattningar av storleken på de marknader där Isofol är verksamt och på ett rättvisande sätt speglar Bolagets konkurrensmässiga ställning på dessa marknader. Informationen har dock inte blivit bekräftad av någon oberoende part och Isofol kan inte garantera att en tredje part som använder andra metoder för insamling, analys eller sammanställning av marknadsinformation skulle komma fram till samma resultat. Viss information bygger också på uppskattningar av Isofol.

Branschpublikationer eller branschrapporter anger vanligtvis att informationen i dem har erhållits från källor som bedöms vara tillförlitliga, men att korrektheten och fullständigheten i informationen inte kan garanteras. Bolaget har inte på egen hand verifierat, och kan därför inte garantera korrektheten i, den bransch- och marknadsinformation som finns i detta Prospekt och som har hämtats från eller härrör ur dessa branschpublikationer eller branschrapporter. Bransch- och marknadsinformation är till sin natur framåtblickande, föremål för osäkerhet och speglar inte nödvändigtvis faktiska marknadsförhållanden. Sådan information är baserad på marknadsundersökningar, vilka till sin tur är baserade på urval och subjektiva bedömningar, däribland bedömningar om vilken typ av produkter och transaktioner som borde inkluderas i den relevanta marknaden, både av de som utför undersökningarna och respondenterna.

Information som anskaffats från tredje part har återgivits korrekt och såvitt Bolaget känner till och kan utvärdera av information som offentliggjorts av denna tredje part har inga sakförhållanden utelämnats som skulle göra den återgivna informationen felaktig eller vilseledande. Utöver vad som anges ovan har varken Bolaget eller dess rådgivare vidtagit några ytterligare åtgärder för att kontrollera riktigheten i någon bransch- eller marknadsinformation som inkluderas i detta Prospekt.

# INNEHÅLL

Sammanfattning	2	Styrelse, ledande befattningshavare och revisor	49
Risikfaktorer	8	Bolagsstyrning	53
Bakgrund och motiv	14	Aktiekapital och ägarförhållanden	59
Marknadsöversikt	15	Bolagsordning	62
Verksamhetsbeskrivning	21	Legala frågor och kompletterande information	63
Finansiell information i sammandrag	38	Definitioner och ordlista	67
Operationell och finansiell översikt	41	Adresser	69
Kapitalisering, skuldsättning och annan finansiell information	47		

## Vissa definitioner

<b>Isofol eller Bolaget</b>	Isofol Medical AB (publ)
<b>Euroclear Sweden</b>	Euroclear Sweden AB
<b>Nasdaq First North Premier Growth Market</b>	En alternativ marknadsplats som drivs av de olika börserna som ingår i Nasdaq
<b>Nasdaq Stockholm</b>	Den reglerade marknad som drivs av Nasdaq Stockholm AB
<b>Prospektet</b>	Avser detta prospekt
<b>SEK</b>	Svensk krona

## Finansiell kalender

<b>Delårsrapport juli-september 2021</b>	12 november 2021
<b>Bokslutskommuniké 2021</b>	25 februari 2022

## Listbytet i sammandrag

<b>Ny marknadsplats</b>	Nasdaq Stockholms huvudmarknad
<b>Planerad första dag för handel</b>	21 oktober 2021
<b>Tidigare marknadsplats</b>	Nasdaq First North Premier Growth Market
<b>Handelsbeteckning</b>	ISOFOL
<b>ISIN-kod</b>	SE0009581051

# SAMMANFATTNING

## INLEDNING OCH VARNINGAR

<b>Inledning och varningar</b>	<p>Denna sammanfattning bör betraktas som en introduktion till Prospektet. Varje beslut om att investera i värdepapperen bör baseras på en bedömning av hela Prospektet från investerarens sida.</p> <p>Varje beslut om att investera i värdepapperen medför risk och en investerare kan förlora hela eller delar av det investerade kapitalet.</p> <p>Vid talan i domstol angående informationen i Prospektet kan den investerare som är kârânde enligt nationell rätt bli tvungen att stå för kostnaderna för översättning av prospektet innan de rättsliga förfarandena inleds. Civilrättsligt ansvar kan endast åläggas de personer som lagt fram sammanfattningen, inklusive översättningar därav, men endast om sammanfattningen är vilseledande, felaktig eller oförenlig med de andra delarna av prospektet eller om den inte, tillsammans med de andra delarna av prospektet, ger nyckelinformation för att hjälpa investerare när de överväger att investera i sådana värdepapper.</p>
<b>Emittenten</b>	<p>Isofol Medical AB (publ), org.nr. 556759-8064, Arvid Wallgrens Backe 20, 413 46 Göteborg Sverige. Telefonnummer: +46 (0)31 7972280 LEI-kod: 549300MCXYAHG7VBHX75 Kortnamn (ticker): ISOFOL ISIN-kod: SE0009581051</p>
<b>Behörig myndighet</b>	<p>Finansinspektionen är behörig myndighet och ansvarig för godkännande av Prospektet. Finansinspektionens besöksadress är Brunnsgatan 3, 111 38 Stockholm. Finansinspektionens postadress är Box 7821, 103 97 Stockholm. E-post: finansinspektionen@fi.se Telefon: 08-408 980 00 Prospektet godkändes av Finansinspektionen den 18 oktober 2021.</p>

## NYCKELINFORMATION OM EMITTENTEN

### Vem är emittent av värdepapperen?

<b>Information om emittenten</b>	<p>Emittenten av värdepapperen är Isofol Medical AB (publ) org.nr. 556759-8064. Bolaget har sitt säte i Göteborgs kommun. Bolaget är ett svenskt publikt aktiebolag, bildat och inkorporerat i Sverige enligt svensk rätt. Verksamheten bedrivs i enlighet med svensk rätt. Bolagets associationsform styrs av aktiebolagslagen (2005:551). Bolagets LEI-kod är 549300MCXYAHG7VBHX75.</p>
<b>Emittentens huvudsakliga verksamhet</b>	<p>Isofol Medical AB (publ) är ett biotechbolag i sen klinisk utvecklingsfas som utvecklar en ny läkemedelskandidat; cancerläkemedlet arfolitixorin, avsedd främst för behandling av kolorektalcancer (CRC). Genom ett globalt licensavtal med Merck KGaA, Tyskland, har Isofol ensamrätt för utveckling och kommersialisering av arfolitixorin inom onkologi. Licensavtalet ger även Isofol tillgång till den unika patentskyddade tillverkningsprocessen för nämnda läkemedelskandidat.</p>
<b>Emittentens större aktieägare och kontroll över emittenten</b>	<p>Per den 30 juni 2021, med beaktande av för Bolaget därefter kända förändringar, utgörs Bolagets större aktieägare, vars innehav överstiger fem procent av antalet aktier och röster i Bolaget, av Futur Pension som innehar 13 370 843 aktier och 8,28 procent av kapital och röster i Bolaget. Såvitt Bolaget känner till så kontrolleras inte Bolaget direkt eller indirekt av någon enskild person.</p>
<b>Viktigaste administrerande direktörer</b>	<p>Bolagets Styrelse består av Pär-Ola Mannefred (styrelseordförande), Aram Mangasarian, Magnus Björsne, Paula Boulton, Alain Herrera, Anna Belfrage, Lennart Jeansson och Robert Marchesani. Bolagets ledning består av Ulf Jungnelius (CEO), Gustaf Albért (CFO och vice CEO) Roger Tell (CMO och CSO) och Tony Gustavsson (CCO).</p>
<b>Revisor</b>	<p>Sedan 2016 är Bolagets revisor KPMG AB, med huvudansvarig revisor Jan Malm.</p>

**Finansiell nyckelinformation för emittenten**

Utvald finansiell information i sammandrag

**Utvalda resultaträkningsposter**

	Helår 2018	Helår 2019	Helår 2020	Q2 2020	Q2 2021
Belopp i KSEK	Reviderat	Reviderat	Reviderat	Oreviderat	Oreviderat
Summa Intäkter	0	107	37 137	0	12 548
Rörelseresultat	-89 849	-167 804	-186 494	-105 268	-89 402
Periodens resultat	-83 125	-161 583	-188 992	-104 234	-88 055
Resultat per aktie före och efter utspädning (kr)	-2,60	-5,04	-3,07	-2,66	-0,99

**Utvalda balansräkningsposter**

	2018-12-31	2019-12-31	2020-12-31	2020-06-30	2021-06-30
Belopp i KSEK	Reviderat	Reviderat	Reviderat	Oreviderat	Oreviderat
Summa tillgångar	288 552	146 470	148 130	209 866	559 787
Summa eget kapital	265 008	104 908	66 567	151 265	430 829

**Utvalda kassaflödesposter**

	Helår 2018	Helår 2019	Helår 2020	Q2 2020	Q2 2021
Belopp i KSEK	Reviderat	Reviderat	Reviderat	Oreviderat	Oreviderat
Kassaflöde från den löpande verksamheten	-92 458	-147 208	-160 270	-95 548	-83 338
Kassaflöde från investeringsverksamheten	-	-324	-	-	-
Kassaflöde från finansieringsverksamheten	5 100	-243	150 013	152 676	497 942
Ökning och minskning av likvida medel	-87 358	-147 775	-10 257	57 128	414 604

## Specifika nyckelrisker för emittenten

### Väsentliga riskfaktorer specifika för emittenten

Inför ett eventuellt investeringsbeslut är det viktigt att noggrant analysera de riskfaktorer som bedöms vara av betydelse för Bolagets framtida utveckling. Dessa risker inkluderar bl.a. följande huvudsakliga bransch- och verksamhetsrelaterade risker:

- Bolagets långsiktiga verksamhet och framgång är beroende av resultatet från det pågående utvecklingsprogrammet för läkemedelskandidaten arfolitixorin. Utfallet av utvecklingsprogrammet går emellertid inte att förutse. Det finns en risk att det pågående utvecklingsprogrammet påverkas negativt i någon utsträckning, exempelvis att den pågående registreringsgrundande AGENT-studien av någon anledning försenas eller avbryts eller inte uppnår en acceptabel säkerhetsprofil, vilket skulle kunna medföra att studien, helt eller delvis, inte godkänns. För det fall studien inte godkänns eller någon annan omständighet inträffar som påverkar utvecklingsprogrammet på ett negativt sätt, kan det leda till att Isofol tvingas att upphöra med hela eller delar av sin verksamhet.
- Det finns en risk att Bolaget, eventuella samarbetspartners till Isofol, institutionella granskningsorgan och/eller tillsynsmyndigheter avbryter AGENT-studien, exempelvis om resultatet av studien inte uppnår en acceptabel säkerhetsprofil och visar på oönskade biverkningar eller inte styrker avsedd behandlingseffekt, exempelvis om studien inte uppnår alla förväntade resultatmål. Om studien avbryts kan Isofol orsakas en väsentligt försämrad intäktpotential och kan i längden även tvingas att upphöra med hela eller delar av sin verksamhet.
- Det finns en risk att AGENT-studien försenas, exempelvis på grund av Covid-19, att patienter inte slutför studien eller att Bolagets leverantörer för sent levererar material eller läkemedel som är nödvändiga för genomförandet av studien. Förseningar kan leda till att Bolaget behöver anskaffa ytterligare kapital för att genomföra studien.
- Isofols kassaflöde förväntas huvudsakligen vara negativt till dess att Isofol lyckas generera intäkter och Bolaget kommer fortsättningsvis behöva betydande kapital för forskning och utveckling i syfte att färdigställa utvecklingsprogrammet för arfolitixorin. Om Isofol misslyckas med att anskaffa tillräckligt kapital på fördelaktiga villkor, eller överhuvudtaget, skulle det medföra att Isofol kan behöva acceptera en dyrare finansieringslösning, emissioner med betydande rabatt och stor utspädning, eller leda till att Bolaget tvingas begränsa sin utveckling eller upphöra med sin verksamhet.
- För att få sälja läkemedlet arfolitixorin, förutsatt att Bolagets utvecklingsprogram visar ett positivt resultat, måste Bolaget genomgå ett omfattande registreringsförfarande och få erforderliga godkännanden hos relevanta myndigheter. Om krav som uppställs i sådant registreringsförfarande inte uppfylls kan detta medföra återkallande av produkter, importstopp eller att registrering inte medges, vilket kan leda till att Bolaget helt eller delvis tvingas upphöra med sin verksamhet.
- Isofol är ansvarigt för eventuell skada, kopplad till substansen, som kan uppstå under läkemedelsstudien. Därutöver kan nationella och internationella tillsynsmyndigheter, t.ex. FDA eller EMA stoppa eller fördröja utvecklingen av ett visst läkemedel baserat på nya data eller vetenskaplig information. Tillsynsmyndigheterna kan även, temporärt eller slutligt, dra tillbaka ett läkemedel från marknaden efter lämnat godkännande om tillsynsmyndigheten anser att allmänhetens säkerhet och hälsa är hotad. Skulle deltagare skadas i samband med en studie skulle detta, utöver avbruten läkemedelsstudie, kunna resultera i stora kostnader, påverka Bolagets renommé negativt och även kunna leda till att Bolaget tvingas upphöra med sin verksamhet.

- 
- Isofol är beroende av ett antal nyckelpersoner för den fortsatta utvecklingen av Bolagets verksamhet och utvecklingsprogram med läkemedelskandidaten arfolitixorin. Det finns en risk att någon eller några av Bolagets anställda avslutar sin anställning i Bolaget eller att rekrytering av nya individer och konsulter med relevant kunskap och expertis misslyckas, vilket skulle kunna negativt påverka utvecklingsprogrammet med läkemedelskandidaten arfolitixorin och i ett senare led kommersialisering av läkemedelskandidaten.
  - Det finns en risk att Bolagets befintliga eller licensierade patent, samt framtida patent, blir föremål för intrång från andra aktörer. Det finns även en risk att Bolaget behöver försvara sig mot påstådda intrång hos tredje man. Om Isofol tvingas försvara sina immateriella rättigheter eller försvara sig mot påstådda patent- eller rättighetsintrång kan det medföra betydande rättsliga kostnader för Bolaget.
  - Isofols potentiella framgång är beroende av att Merck & Cie upprätthåller sitt patentskydd för teknologin att producera arfolitixorin. Det finns en risk att Merck & Cie avstår från att upprätthålla sitt patentskydd eller försvara patentet vid anspråk på intrång i tredje mans patent, vilket skulle kunna medföra att Bolagets exklusiva licens till att nyttja arfolitixorin inte längre kan göras gällande, varvid Bolagets verksamhet med stor sannolikhet skulle kunna tvingas upphöra.
  - Isofol saknar för närvarande marknadsförings- och försäljningsresurser. För att kommersialisera Bolagets produkt som eventuellt erhåller marknadsgodkännande måste Bolaget därför förlita sig på samarbeten med externa parter, vilket kan vara förknippat med stora kostnader och osäkerheter avseende samarbetets framgång och beständighet. Det finns en risk att marknadsföringsinsatserna inte leder till en lyckad kommersialisering av produkten vilket kan medföra väsentliga negativa effekter på Bolagets verksamhet och finansiella ställning.
  - Förutsatt att marknadsgodkännande erhålls för Bolagets läkemedelskandidat arfolitixorin, kommer framtida intäkter för Bolaget vara beroende av dess försäljningsvolym, försäljningspris och eventuella subventioner. Det föreligger risk att det slutliga priset på arfolitixorin, samt ersättning från myndigheter och/eller försäkringsbolag, blir lägre än förväntat, vilket kan komma att påverka Bolagets framtida intäkter och resultat negativt samt försvåra kommersialiseringen av arfolitixorin.
  - Bolagets skattesituation kan försämrats om Bolagets tidigare eller nuvarande hantering av skattefrågor med framgång ifrågasätts eller om det sker förändringar i skattelagstiftningar. Bolaget redovisar per utgången av räkenskapsåret 2020 skattemässiga underskott om ca 764 MSEK. De skattemässiga underskotten, eller skatteeffekten på dessa är ej beaktade i Bolagets balansräkning. Om Bolagets skattemässiga underskott faller bort eller reduceras kan det få en betydande inverkan på Bolagets skattebelastning och potentiellt medföra skattetillägg.
-

## NYCKELINFORMATION OM VÄRDEPAPPEREN

### Värdepapperens viktigaste egenskaper

<b>Värdepapper som är föremål för upptagande till handel</b>	Aktier i Isofol Medical AB (publ). ISIN-kod: SE0009581051. Värdepapperen är denominerade i SEK. Aktiernas kvotvärde är 0,030618 SEK.
<b>Antal emitterade värdepapper</b>	Per dagen för detta Prospekt finns 161 515 440 utestående aktier i Bolaget.
<b>Rättigheter som sammanhänger med värdepapperen</b>	Varje aktie i Bolaget berättigar innehavaren till en röst på bolagsstämman, och varje aktieägare är berättigad att rösta för samtliga aktier som aktieägaren innehar i Bolaget. Aktieägare har normalt företrädesrätt till teckning av nya aktier, teckningsoptioner och konvertibler i enlighet med aktiebolagslagen, såvida inte bolagsstämman eller Styrelsen med stöd av bolagsstämmans bemyndiganden beslutar om avvikelser från aktieägarens företrädesrätt. Samtliga aktier i Bolaget ger lika rätt till utdelning samt till Bolagets tillgångar och eventuella överskott i händelse av likvidation. Aktierna medför rätt till utdelning för första gången på den avstämningsdag för utdelning som infaller närmast efter att aktierna tagits upp till handel. Rättigheterna förknippade med aktierna utgivna av Bolaget, inklusive de som framgår av bolagsordningen, kan endast ändras i enlighet med vad som framgår av aktiebolagslagen (2005:551).
<b>Utdelning och utdelningspolicy</b>	Isofol har inte lämnat och har ingen utdelning planerad för de kommande åren. I framtiden när Bolagets resultat och finansiella ställning så medger, kan aktieutdelning bli aktuell.

### Var kommer värdepapperen att handlas?

<b>Upptagande till handel</b>	Bolagets aktier handlas för närvarande på Nasdaq First North Premier Growth Market. Nasdaq Stockholms bolagskommitté har den 15 oktober 2021 beslutat att Isofol uppfyller kraven för att Bolagets aktier ska kunna tas upp till handel på huvudlistan Nasdaq Stockholm. Beslutet är villkorat av att sedvanliga villkor uppfylls, däribland att ett prospekt godkänns och registreras av Finansinspektionen. Sista dag för handel på Nasdaq First North Premier Growth Market beräknas inträffa den 20 oktober 2021. Bolagets aktier beräknas tas upp till handel på Nasdaq Stockholm omkring den 21 oktober 2021.
-------------------------------	---

### Vilka nyckelrisker är specifika för värdepapperen?

<b>Väsentliga riskfaktorer specifika för värdepapperen</b>	<p>Alla investeringar i värdepapper är förknippade med risker. Sådana risker kan leda till att priset på Bolagets aktie faller avsevärt och investerare riskerar att förlora hela eller delar av sin investering. Riskfaktorerna som avser Bolagets aktier inkluderar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bolagets aktiekurs är volatil och med tanke på fluktuationer i transaktionsfrekvensen och volymnivåerna på handeln i Bolagets aktie finns det en risk att aktien blir illikvid. Begränsad likviditet i Bolagets aktier kan bidra till att förstärka fluktuationerna i aktiekurserna samt medföra problem för enskilda aktieägare att avyttra sina aktier, innebärande en risk att aktier i Isofol inte kan säljas till ett för innehavaren godtagbart pris, eller överhuvudtaget, vid någon tidpunkt.</li> <li>Bolaget har historiskt inte lämnat någon utdelning och nuvarande utdelningspolicy är att Bolaget inte delar ut någon utdelning inom de kommande åren. Det finns en risk att Bolaget aldrig kommer lämna någon utdelning till aktieägare och investerare, exempelvis om Bolagets läkemedelskandidat inte utvecklas som Bolaget tänkt sig.</li> <li>Bolaget har historiskt finansierat sin verksamhet genom nyemissioner av aktier och kan komma att behöva ytterligare kapital för att finansiera sin verksamhet. Om Bolaget tar in ytterligare kapital, exempelvis genom riktad nyemission av aktier, finns det en risk att icke teckningsberättigade aktieägares andelar späds ut samt att aktieägares ekonomiska intresse påverkas negativt.</li> </ul>
--	--



## NYCKELINFORMATION OM UPPTAGANDET TILL HANDEL PÅ EN REGLERAD MARKNAD

### *På vilka villkor och enligt vilken tidsplan kan jag investera i detta värdepapper?*

<b>Uppgifter om upptagande till handel på en reglerad marknad</b>	Bolagets aktier handlas för närvarande på Nasdaq First North Premier Growth Market. Nasdaq Stockholms bolagskommitté har den 15 oktober 2021 beslutat att Isofol uppfyller kraven för att Bolagets aktier ska kunna tas upp till handel på huvudlistan Nasdaq Stockholm. Beslutet är villkorat av att sedvanliga villkor uppfylls, däribland att ett prospekt godkänns och registreras av Finansinspektionen. Sista dag för handel på Nasdaq First North Premier Growth Market beräknas inträffa den 20 oktober 2021. Bolagets aktier beräknas tas upp till handel på Nasdaq Stockholm omkring den 21 oktober 2021.
<b>Kostnader</b>	Kostnaderna förknippade med upptagandet till handel av Isofols aktier på Nasdaq Stockholm beräknas uppgå till cirka 4 MSEK. Sådana kostnader är framförallt hänförliga till kostnader för revisorer, rådgivare samt noteringskostnader till Nasdaq Stockholm och Finansinspektionen.

### *Varför upprättas detta prospekt?*

<b>Bakgrund och motiv</b>	<p>Noteringen på Nasdaq Stockholm sker i syfte att ytterligare stärka Bolagets position inför fortsatt tillväxt och utveckling. En notering på Nasdaq Stockholm kommer att fortsätta att öka förutsättningarna för att bredda Bolagets aktieägarbas och ge Isofol ytterligare tillgång till de svenska och internationella kapitalmarknaderna, vilket bedöms främja Bolagets fortsatta utveckling och tillväxt. Styrelsen anser att noteringen av Bolagets aktier är ett logiskt och viktigt steg i Isofols utveckling, vilket kommer att leda till ökad kännedom bland nuvarande och potentiella aktieägare, samarbetspartners, kunder och leverantörer om Isofol och dess verksamhet. Av dessa anledningar har Bolagets Styrelse ansökt om notering på Nasdaq Stockholm.</p> <p>Inga nya aktier eller andra värdepapper utges av Bolaget i samband med upptagandet till handel av aktierna på Nasdaq Stockholm, varför Bolaget inte kommer att erhålla någon emissionslikvid.</p>
<b>Intressekonflikter</b>	Carnegie Investment Bank AB (publ) är finansiell rådgivare till Isofol i samband med noteringen på Nasdaq Stockholm. Advokatfirman Vinge KB är Bolagets legala rådgivare och har biträtt Isofol i upprättandet av Prospektet. Varken Carnegie Investment Bank AB (publ) eller Advokatfirman Vinge KB har något väsentligt motstående intresse i upptagande till handel och kommer att erhålla sedvanlig ersättning för sin rådgivning från Bolaget i samband med upptagande till handel.

# RISKFaktorER

I detta avsnitt beskrivs de riskfaktorer och viktiga omständigheter som anses väsentliga för Isofols verksamhet och framtida utveckling. Riskfaktorerna hänför sig till Isofols verksamhet, bransch och marknader, och omfattar vidare operationella risker, legala risker, regulatoriska risker, skatterisker, finansiella risker samt riskfaktorer hänförliga till värdepapperen. Bedömningen av väsentligheten av varje riskfaktor är baserad på sannolikheten för dess förekomst och den förväntade omfattningen av deras negativa effekter. I enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/1129 ("Prospektförordningen") är de riskfaktorer som anges nedan begränsade till sådana risker som är specifika för Bolaget och/eller värdepapperen och väsentliga för att ett välgrundat investeringsbeslut ska kunna fattas.

Redogörelsen nedan är baserad på information som är tillgänglig per dagen för detta Prospekt. De riskfaktorer som för närvarande bedöms som mest väsentliga presenteras först i varje kategori, medan riskfaktorerna därefter presenteras utan särskild rangordning.

Nedanstående risker och osäkerhetsfaktorer kan ha en väsentligt negativ inverkan på Isofols verksamhet, finansiella ställning och/eller resultat. De kan även medföra att aktierna i Bolaget minskar i värde, vilket skulle kunna leda till att aktieägare i Bolaget förlorar hela eller delar av sitt investerade kapital.

## RISKER FÖRKNIPPADE MED ISOFOLS LÄKEMEDELSTUDIER OCH LÄKEMEDELSUTVECKLING

### ISOFOL HAR ENDAST EN LÄKEMEDELSKANDIDAT

Isofol bedriver forskning och utveckling av en behandling mot cancer, främst kolorektalcancer. Bolagets verksamhet består huvudsakligen av utveckling av läkemedelskandidaten arfolitixorin. Hela Isofols långsiktiga verksamhet och framgång är därmed beroende av resultatet från det pågående utvecklingsprogrammet för arfolitixorin, som bland annat innefattar forsknings-, prekliniska- och kliniska studier, beredning och tillverkning av läkemedelskandidaten arfolitixorin samt upparbetade immateriella rättigheter och licensavtal och förberedande kommersiella åtgärder. Utfallet av utvecklingsprogrammet går inte att förutse. Om det pågående utvecklingsprogrammet för arfolitixorin påverkas negativt i någon utsträckning, exempelvis genom att den pågående registreringsgrundande AGENT-studien av någon anledning försenas eller avbryts, eller om resultatet av studien inte uppnår en acceptabel säkerhetsprofil och visar på oönskade biverkningar eller inte styrker avsedd behandlingseffekt och således inte godkänns, kan Isofol tvingas att upphöra med hela eller delar av sin verksamhet.

### RISKER FÖRKNIPPADE MED RESULTAT FRÅN ISOFOLS REGISTRERINGSGRUNDANDE AGENT-STUDIE

Isofols verksamhet består huvudsakligen av utveckling av läkemedelskandidaten arfolitixorin. Bolagets värde och framtida möjligheter är därför väsentligen hänförliga till potentialen i Bolagets läkemedelsprojekt. Per dagen för detta Prospekt befinner sig Bolagets kliniska utvecklingsplan för arfolitixorin

i fas III, och den pågående AGENT-studien (vilket är Bolagets egen benämning av studien) är ämnad att ligga till grund för ett marknadsgodkännande av arfolitixorin på flera marknader (exempelvis USA, Kanada, Europa, Australien och Japan). Läkemedelsstudier är förknippade med osäkerhetsmoment och risker vars sannolika utfall inte är förutsägbara. Det finns en risk att Isofols AGENT-studie inte utvecklas enligt plan, vilket riskerar att medföra en väsentligt negativ inverkan på Bolagets värde och framtidspotential. Det föreligger risk att Isofol, eventuella samarbetspartners, institutionella granskningsorgan och/eller tillsynsmyndigheter avbryter läkemedelsstudien om resultatet av studien inte uppnår en acceptabel säkerhetsprofil och visar på oacceptabla biverkningar eller inte styrker avsedd behandlingseffekt. I AGENT-studien utvärderas effekten och säkerheten av arfolitixorin genom bl.a. primära och sekundära resultatmått. Det föreligger risk att AGENT-studien inte uppnår alla förväntade resultatmått, t.ex. genom att AGENT-studien inte anses ha tillräckligt underlag och därigenom exempelvis inte uppnår det sekundära resultatmålet 300 PFS-händelser (progressionsfri överlevnad). Det finns även en risk att tillsynsmyndigheter kan ändra grundläggande krav för studieresultat, vilket kan ändra förutsättningarna för ett marknadsgodkännande. Om studien avbryts eller om resultatet av studien inte är det förväntade kan Isofol orsakas en väsentligt försämrad intäktpotential och kan i längden även tvingas att upphöra med hela eller delar av sin verksamhet.

Resultatet av AGENT-studien kan även medföra att Bolaget kan komma att behöva genomföra nya eller utökade studier.

Sådana studier skulle kunna medföra väsentligt ökade kostnader, vilka inte kan förutses eftersom de beror på utfallet av AGENT-studien. Möjligheten för Isofol att finansiera sådana studier kommer vara avhängigt om Bolaget kan attrahera tillräckligt kapital. Sådana studier skulle kunna medföra påtagliga förseningar och resultera i att Bolaget tvingas fokusera på en mer begränsad indikation eller att Bolaget avstår från att kommersialisera arfolitixorin.

### **RISKER FÖRKNIPPADE MED ATT ISOFOL INTE HAR MÖJLIGHET ATT ANSÖKA OM, ERHÅLLA ELLER UPPRÄTTHÅLLA MARKNADSGODKÄNNANDE**

Om studien av arfolitixorin visar positivt resultat måste Bolaget för att få sälja läkemedlet genomgå ett omfattande registreringsförfarande och godkännas hos relevant myndighet på en enskild marknad, till exempel amerikanska Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA) och den japanska Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Registreringsförfarandet omfattar till exempel, där så är tillämpligt, krav vad avser utveckling, prövning, registrering, godkännande, märkning, tillverkning och distribution av nya läkemedel. Om sådana krav, som föreligger eller som kan tillkomma i framtiden, inte uppfylls kan detta medföra exempelvis återkallande av produkter, importstopp, att registrering ej medges, och/eller att tidigare godkända registreringar dras tillbaka. Om Isofols studie inte visar tillräckligt resultat, kommer Bolaget inte över huvud taget att kunna ansöka om marknads-godkännande, vilket i sin tur skulle kunna leda till att Bolaget tvingas att helt eller delvis upphöra med sin verksamhet. Vid erhållande av marknads-godkännande, vilket således leder till att ett läkemedel som tagits fram av Isofol registreras för kommersialisering, finns det en risk för att Isofols läkemedel inte kommer att kunna uppfylla nya regler och föreskrifter som kan komma att beslutas. Det finns också en risk att Isofol inte kommer att kunna upprätthålla registreringen eller, baserat på nya regler och föreskrifter, erhålla motsvarande tillstånd för eventuella framtida läkemedel. Om Isofol inte kan uppfylla nya regler och föreskrifter, eller erhålla motsvarande tillstånd för framtida läkemedel, innebär det sannolikt en väsentlig kostnadsfördröjning för Isofol till följd av att Isofol måste genomföra forskning och utveckling för att anpassa läkemedlet till nya regler. Kan Isofol inte överhuvudtaget uppfylla nya regler och föreskrifter kan Isofol tvingas att helt eller delvis upphöra med sin verksamhet.

### **RISKER FÖRKNIPPADE MED SÄKERHET OCH SKADESTÅND**

I enlighet med generella regler för läkemedelsstudier är Isofol ansvarigt för eventuell skada, kopplad till substansen, som kan uppstå under läkemedelsstudien. Därutöver kan nationella och internationella tillsynsmyndigheter, t.ex. FDA, EMA eller PMDA stoppa eller fördröja utvecklingen av ett visst läkemedel baserat på nya data eller vetenskaplig information. Tillsynsmyndigheterna kan även, temporärt eller slutligt, dra tillbaka ett läkemedel från marknaden efter lämnat godkännande om tillsynsmyndigheten anser att allmänhetens säkerhet och hälsa är

hotad. Om deltagare skadas i samband med en studie skulle detta, utöver avbruten läkemedelsstudie, kunna resultera i stora kostnader, inklusive skadestånd som inte täcks av Bolagets försäkringar, samt påverka Bolagets renommé negativt. Det skulle även kunna leda till att Bolaget tvingas upphöra med sin verksamhet.

### **VERKSAMHETSRELATERADE RISKER**

#### **RISKER FÖRKNIPPADE MED FÖRSENINGAR I DEN REGISTRERINGSGRUNDANDE AGENT-STUDIEN**

Det finns en risk att Bolagets AGENT-studie med läkemedelskandidaten arfolitixorin försenas. Förseningar kan uppstå av en rad olika anledningar. Utöver nedan nämnda risker relaterade till Covid-19, kan förseningar bland annat uppstå till följd av att patienter inte slutför en studie, inte återvänder till uppföljning eller av andra orsaker inte fortsatt ingår i studien, vilket exempelvis kan vara fallet där patienten genomgått operation. Det kan vidare uppstå förseningar till följd av problem i leverantörsleden, där en försening av leverans av ett exempelvis nödvändigt material eller läkemedel kan innebära en försening i studien. En sådan försening innebär i regel att studien fördröjas avsevärt, eftersom forsknings- och utvecklingskostnaderna kommer att löpa under en längre tid än planerat. En eller flera förseningar kan leda till att Bolaget behöver anskaffa ytterligare kapital för att erhålla erforderliga resurser för att slutföra studien.

#### **RISKER RELATERADE TILL COVID-19**

Bolaget har sedan utbrottet av virusjukdomen Covid-19 följt utvecklingen och dess påverkan noggrant. Bolaget har gjort en riskanalys med avseende på genomförandet av den pågående fas III-studien och försörjning av läkemedel. Riskanalysen har resulterat i slutsatsen att Covid-19 bedöms påverka studien på så sätt att genomförandet av olika delmoment inom studien kan komma att ta längre tid än beräknat, t.ex. på grund av lokala restriktioner, nedstängningar av sjukhus, att insamling av data försvåras eller att personer inom Isofols verksamhet eller i studien insjuknar i Covid-19. Det finns därför en risk att spridningen av Covid-19 kan komma att, ensam eller tillsammans med andra omständigheter, leda till att Bolagets möjlighet att utföra kliniska studier och tester kan påverkas negativt, särskilt vad gäller förseningar i Bolagets AGENT-studie.

#### **PARTNERAVTAL OCH KOMMERSIALISERING**

Isofols affärsmodell bygger i stor utsträckning på att kunna ingå avtal med samarbetspartners avseende utlicensiering eller samarbete för bland annat utveckling och kommersialisering av arfolitixorin. Isofol har per dagen för Prospektet ingått två samarbetsavtal, ett för den japanska och ett för den kanadensiska marknaden. Isofol har för avsikt att ingå ytterligare sådana partneravtal. Intäkter från avtal med samarbetspartners kan bestå av betalningar vid undertecknande av avtal, milstolpebetalningar (s.k. milestones) och royalties. Vidare kan Bolaget vara berättigat till kompensation för kostnader under olika stadier av samarbetet. Alla intäkter är beroende av att

## RISKFaktorER

läkemedelskandidaten arfolitixorin utvecklas och att resultatet från AGENT-studien är framgångsrikt och därmed resulterar i att Bolaget uppnår överenskomna milstolpar samt, för att erhålla royalties, att arfolitixorin lanseras och säljs på marknaden. Storleken på framtida intäkter är osäker och kan variera väsentligt av olika anledningar, såsom resultatet från AGENT-studien, marknadsgodkännande, prissättning av läkemedlet och marknadsföringsåtgärder.

Det finns en risk att förväntade intäkter minskar eller uteblir helt för att Bolaget för det fall partneravtal inte kan ingås eller om partners inte lyckas föra läkemedelskandidaten till marknaden eller eljest inte lyckas uppfylla sina åtaganden.

Om Isofol inte lyckas etablera en egen kommersiell organisation och/eller ingå samarbetsavtal för kommersialisering av Bolagets läkemedelskandidat kan det ha en väsentlig negativ påverkan Bolagets möjligheter att framgångsrikt lansera läkemedelskandidaten på en global marknad vilket kan medföra att Bolagets förmåga att generera intäkter väsentligt försämras.

### ISOFOL ÄR BEROENDE AV NYCKELANSTÄLLDA OCH EXTERNA KONSULTER

Isofol har femton anställda och ett flertal av dessa är nyckelpersoner som Isofols verksamhet är direkt beroende av. Utöver de anställda nyckelpersonerna har Bolaget behov av att säkerställa tillgången till specifik expertis i form av externa konsulter, vilka även de utgör nyckelpersoner för Isofol. Nyckelpersonernas särskilda expertis och kunskap är viktiga för Bolaget med hänsyn till den fortsatta utvecklingen av verksamheten och av läkemedelskandidaten arfolitixorin. Isofols förmåga att behålla och rekrytera kvalificerade medarbetare samt att upphandla och kontraktera externa konsulter med specialkompetenser är av stor betydelse för att säkerställa kompetensnivån i Bolaget. Det finns emellertid en risk att någon eller några av Bolagets anställda avslutar sin anställning i Bolaget eller att rekrytering av nya individer och konsulter med relevant kunskap och expertis misslyckas, vilket skulle kunna negativt påverka utvecklingsprogrammet med läkemedelskandidaten arfolitixorin och i ett senare led kommersialisering av sin läkemedelskandidat. En sådan brist på kompetens eller resurser riskerar i förlängningen även leda till en väsentlig kostnadsfördyring för Bolaget.

### RISKER FÖRKNIPPADE MED REGELEFTERLEVAD

Bolaget verkar inom en strikt reglerad marknad och regel efterlevnad är därför central för Bolagets verksamhet. Om Bolaget eller dess samarbetspartners inte uppfyller de regler och den praxis som uppställs för Bolagets verksamhet, dess läkemedelsutveckling eller, i förlängningen, för dess framtida produkter, försäljnings- eller marknadsföringsaktiviteter, kan Bolaget bli tvunget att allokera avsevärda finansiella resurser för att komma tillrätta med dessa regelavvikelse, försvara sig mot anklagelser, bli föremål för sanktioner som höga avgifter, böter, beslagtagnande av produkter, verksamhetsrestriktioner eller straffrättsliga påföljder. Kostnaderna för sådana regelavvikelse går inte att förutse, men om Isofol inte har möjlighet

att allokera avsevärda finansiella resurser kan en sådan regelavvikelse i förlängningen riskera att tvinga Bolaget att upphöra med hela eller delar av sin verksamhet.

Isofol behandlar känsliga personuppgifter i sina läkemedelsstudier. Den 25 maj 2018 trädde en ny dataskyddsreglering, Europaparlamentets och rådets förordning (2016/679) ("GDPR") i kraft. GDPR gäller sedan detta datum i alla EU:s medlemsländer och ersätter den tidigare gällande personuppgiftslagen. GDPR, som syftar till att harmonisera lagstiftningen för hantering av personuppgifter inom EU, innebär ett ökat krav på Isofol med avseende på Bolagets hantering av personuppgifter. Om Isofols efterlevnad av GDPR skulle vara felaktig eller otillräcklig, kan Isofol bli föremål för sanktioner med höga avgifter, böter eller straffrättsliga påföljder. Kostnaderna för sådana sanktioner och avgifter går inte att förutse, men i förlängningen riskerar de att ha en väsentlig påverkan på såväl Bolagets finansiella ställning som Bolagets renommé.

### RISKER FÖRKNIPPADE MED INTERNT KUNNANDE OCH FÖRETAGSHEMLIGHETER

Isofol använder sig av sekretessavtal för att skydda internt kunnande och företagshemligheter. Trots detta kan obehörig eller oavsiktlig spridning eller användning av Bolagets information förekomma. Det finns en risk att potentiella konkurrenter och andra parter använder sådan information för att bedriva konkurrerande verksamhet eller att Bolaget inte erhåller framtida patentgodkännanden till följd av att informationen är spridd, vilket skulle leda till en väsentlig negativ effekt på värdet av Bolagets patentportfölj och dess framtidsutsikter. Om Isofol blir utsatt för obehörig eller oavsiktlig spridning eller användning av Bolagets interna kunnande och företagshemligheter kan Bolaget, av kommersiella skäl, tvingas upphöra med hela eller delar av sin verksamhet.

### RISKER FÖRKNIPPAD MED UTVECKLING AV KONKURRERANDE SUBSTANS FÖR ATT UTVECKLA EN LIKVÄRDIG LÄKEMEDELSKANDIDAT

Bolagets läkemedelskandidat arfolitixorin bygger på en känd substans, [6R]-MTHF (6R-metylentetrahydrofolat). Bolaget licensierar en [6R]-MTHF-substans (ett [6R]-MTHF-hemisulfat (HS)-salt) från Merck & Cie som utgör API:n (aktiv farmaceutisk substans) i läkemedelskandidaten (benämningen på detta är arfolitixorin). Bolaget har en patentportfölj bestående av patent som licensieras eller ägs av Bolaget och som i huvudsak skyddar substans, formulering, rekonstituerad lösning och cancerbehandling mot potentiella generiska konkurrenter. Omfattningen och skyddet av de olika patenten varierar i olika länder, bland annat avseende den tid som skyddet kan upprätthållas. Utveckling och kommersialisering av läkemedel är en konkurrensutsatt marknad. Det går inte att utesluta att konkurrerande tillverkare eller läkemedelsföretag är framgångsrika i att utveckla en annan [6R]-MTHF-substans (saltform) för att kunna utveckla ett likvärdigt konkurrerande läkemedel med samma verkningsmekanism i kroppen. Större, konkurrerande läkemedelsföretag kan ha tillgång till ytterligare kapital och möjligheter att utveckla ett sådant läkemedel eller erhålla en större marknadsacceptans än Isofols läke-

medelsprodukt. Isofols förmåga att generera intäkter skulle kunna påverkas väsentligt om detta inträffar.

### TILLVERKNINGSPROCESSEN OCH SAMARBETSPARTNERS

Merck KGaA och Merck & Cie äger rättigheter och patent till arfolitixorin. Isofol har tillerkänts en exklusiv världsomfattande licens att nyttja, utveckla och kommersialisera arfolitixorin för behandling av cancer. Merck & Cie har gentemot Isofol åtagit sig att leverera arfolitixorin för dels utvecklingsprogrammet med arfolitixorin, dels för framtida kommersialisering. För det fall Isofol i väsentligt avseende inte uppfyller sina åtaganden i avtalet finns det en risk att Merck KGaA och Merck och Cie säger upp avtalet och licensen, vilket skulle få en avsevärt negativ inverkan på Bolagets verksamhet och dess möjlighet att utveckla och kommersialisera arfolitixorin. Detta skulle kunna leda till att Bolaget tvingas upphöra med sin verksamhet.

Isofol och Recipharm har träffat ett avtal om att Recipharm på uppdrag av Isofol ska tillverka och leverera läkemedlet till Isofol för Bolagets kliniska utvecklingsprogram för arfolitixorin samt vid en framtida kommersialisering som efterföljer ett marknadsgodkännande. Om Recipharm inte skulle uppfylla sina åtaganden eller hålla sig inom förväntade tidsramar eller misslyckas med att anskaffa tillräckligt material för framtagande av läkemedlet riskerar detta få en väsentlig negativ inverkan på Bolagets verksamhet och dess förmåga att kommersialisera sin produkt. För det fall avtalet med Recipharm skulle upphöra finns en risk att Bolaget med kort varsel inte lyckas finna eller kontraktera en ny samarbetspartner, vilket kan medföra en försening av kommersialiseringen och en väsentlig kostnadsfördyring för Bolaget.

### TVISTER OCH RÄTTSLIGA FÖRFARANDEN

Isofol bedriver verksamhet i en bransch där rättsliga förfaranden med tredje part förekommer i hög utsträckning. Rättsliga förfaranden inom läkemedelsbranschen förekommer exempelvis när olika parter i branschen inleder rättsliga förfaranden avseende intrång i patent och andra immateriella rättigheter. Rättsliga förfaranden kan även aktualiseras inom ramen för överprövningar av myndigheters beslut, till exempel med avseende på nekade tillstånd inom forsknings- och utvecklingsverksamheten.

Tvister och anspråk kan vara tidskrävande, störa verksamheten, avse betydande belopp samt medföra betydande kostnader. Om Isofol blir föremål för tvist eller anspråk finns det en risk att Bolaget behöver allokera avsevärda medel för hanteringen av detta, vilket kan leda till ett ökat kapitalbehov. Vidare kan Bolaget behöva upphöra med hela eller delar av sin verksamhet, till exempel om det visar sig att Isofol har inkräktat på en tredje parts immateriella rättigheter.

### RISKER FÖRKNIPPADE MED IMMATERIALRÄTTER

#### RISK FÖR INTRÅNG I PATENT

Det föreligger risk att Isofols befintliga eller inlicensierade patent, samt framtida patent, blir föremål för intrång från andra aktörer. Om Isofol tvingas försvara sina patenträttig-

heter kan det medföra betydande rättsliga kostnader. Kostnaderna till följd av patentintrång är förknippade med stor osäkerhet och kan inte förutses.

När Isofol i den egna verksamheten utnyttjar eller påstås utnyttja produkter eller metoder som är patentskyddade eller kommer att bli patenterade av annan, kan innehavaren av dessa patent komma att anklaga Isofol för patentintrång. Det finns därför även en risk för att Isofol dras in i processer eller andra förfaranden för påstådda patent- eller rättighetsintrång. Den osäkerhet som är förenad med patentskydd medför att utfallet av sådana tvister är svåra att förutse. Vid en för Bolaget negativ utgång av en sådan process skulle Isofol kunna bli skyldigt att utge skadestånd, förbjudas fortsätta den aktivitet som utgör ett intrång och/eller tvingas anskaffa en licens för att fortsätta att tillverka eller marknadsföra de produkter och/eller metoder som omfattas. Sådana följder skulle kunna leda till en väsentligt försämrad intäktpotential för Bolaget och kan i längden även leda till att Isofol tvingas att upphöra med hela eller delar av sin verksamhet.

### LICENSERADE PATENT

Isofols potentiella framgång är beroende av att Merck & Cie upprätthåller sitt patentskydd för teknologin att producera arfolitixorin. Det finns en risk att Merck & Cie avstår från att upprätthålla sitt patentskydd eller att försvara patentet vid anspråk på intrång i tredje mans patent, vilket skulle kunna medföra att Bolagets exklusiva licens till att nyttja arfolitixorin inte längre kan göras gällande, varvid Bolagets verksamhet med stor sannolikhet skulle kunna tvingas upphöra.

### RISKER FÖRKNIPPADE MED KOMMERSIALISERING

#### AVSAKNAD AV MARKNADSFÖRINGS- OCH FÖRSÄLJNINGRESURSER

Isofol saknar för närvarande marknadsförings- och försäljningsresurser. För att kommersialisera den eller de produkter som eventuellt erhåller marknadsgodkännande, och som Isofol har behållit rätten att marknadsföra på en eller flera marknader, måste Bolaget därför förlita sig på samarbeten med externa parter. Sådana samarbeten kan vara förknippade med stora kostnader och osäkerheter avseende samarbetets framgång och beständighet. Det finns en risk att marknadsföringsinsatserna inte leder till en lyckad kommersialisering av produkten. För det fall kommersiella framgångar uteblir skulle det kunna medföra väsentliga negativa effekter på Bolagets verksamhet och finansiella ställning. Detta kan leda till att Bolagets eller en nuvarande eller framtida partner till Bolagets förmåga att generera intäkter försvagas avsevärt och att Bolaget kan tvingas upphöra med hela eller delar av sin verksamhet av kommersiella skäl.

#### RISK ATT MARKNADSANDELEN ÄR FELTOLKAD

Isofol förväntar sig en viss marknadsandel och vissa prisnivåer när eller om arfolitixorin blir ett godkänt läkemedel och uppskattar marknadspotentialen för arfolitixorin till en årlig försäljning upp till ca en miljard USD i den patientpopulation som utvärderas i det pågående kliniska utvecklingsprogram-

## RISIKFAKTORER

met med arfolitixorin. Beräkningen av den framtida marknadsandelen är baserad på data från en marknadsundersökning som genomfördes under perioden 2016-2019, vilken inkluderat analys av primärdata, såsom intervjuer av läkare, och sekundärdata, såsom läkemedelsdatabaser. Det föreligger en risk att förväntad marknadsandel inte uppnås. Detta kan leda till att Bolagets förmåga att generera intäkter i realiteten är lägre än förväntat och att aktieägares potentiella vinster kan påverkas negativt.

### LÄKEMEDELSPRIS OCH ERSÄTTNINGSSYSTEM

Förutsatt att marknadsgodkännande erhålls för Bolagets läkemedelskandidat arfolitixorin, kommer framtida intäkter för Bolaget vara beroende av dess försäljningsvolym och försäljningspris. Konkurrenssituationen och prissättningen inom läkemedelsbranschen är hård och den generella prisutvecklingen på läkemedel ligger utom Isofols kontroll. Prissättningen är bland annat påverkad av huruvida läkemedlet omfattas av patentskydd, marknads- eller dataexklusivitet (till exempel till följd av sär läkemedelsstatus). Därutöver kan läkemedelspriser i vissa fall komma att fastställas av myndigheter eller försäkringsbolag utom Bolagets kontroll. Det föreligger därmed en risk att det slutliga priset på arfolitixorin, samt ersättning från myndigheter och/eller försäkringsbolag, blir lägre än förväntat, vilket kan komma att påverka Bolagets framtida intäkter och resultat negativt samt försvåra kommersialiseringen av arfolitixorin.

Kostnaderna för nya läkemedel finansieras och/eller subventioneras på många marknader genom offentliga eller privata ersättningssystem. Det är Bolagets uppfattning att nuvarande system för att finansiera, subventionera och prissätta läkemedel kan komma att förändras i syfte att minska samhällets kostnader för läkemedel. Utfallet av sådana eventuella förändringar riskerar att påverka huruvida Bolagets läkemedel omfattas av subventioner eller ersättningssystem och kan ha en väsentlig påverkan på efterfrågan av Isofols läkemedel och Bolagets framtida intäkter.

### FINANSIELLA RISKER

#### RISKER FÖRKNIPPADE MED FINANSIERINGS- OCH KAPITALBEHOV

Isofol har sedan verksamheten startade redovisat ett negativt rörelseresultat och kassaflödet förväntas huvudsakligen att vara fortsatt negativt till dess att Isofol lyckas generera intäkter från en lanserad produkt eller försäljning, alternativt licensiering av immateriella rättigheter eller exklusivitet för arfolitixorin på marknader där produkten förväntas bli godkänd. Bolagets utvecklingsprogram för arfolitixorin medför betydande kostnader och Bolagets utveckling av arfolitixorin kan bli mer tids- och kostnadskrävande än planerat. Isofol kommer även fortsättningsvis att behöva betydande kapital för forskning och utveckling i syfte att färdigställa utvecklingsprogram för arfolitixorin. Tillgången till samt villkoren för ytterligare finansiering påverkas av ett flertal faktorer, såsom möjligheten att ingå samarbetsavtal, den generella tillgången på krediter samt Isofols kreditvärdighet och kreditkapacitet. Även störningar och osäkerhet på kredit- och kapitalmarknaden kan begränsa

tillgången till ytterligare kapital. Det är hög sannolikhet att om Isofol misslyckas med att anskaffa tillräckligt kapital på fördelaktiga villkor, eller över huvud taget, skulle det medföra att Isofol kan behöva acceptera en dyrare finansieringslösning, emissioner med betydande rabatt och stor utspädning, eller leda till att Bolaget tvingas begränsa sin utveckling eller upphöra med sin verksamhet.

### VALUTAEXPONERING I STUDIEN

Isofols redovisnings- och funktionella valuta är SEK. Isofols resultat påverkas och kommer att påverkas av valutakursförändringar, främst mot bakgrund av att Isofols utvecklingsprogram för arfolitixorin och specifikt AGENT-studien huvudsakligen finansieras genom USD och EUR. En negativ förändring av valutakurserna för USD och EUR riskerar att föranleda en väsentlig framtida kostnadsfördyring eller besparing för Bolaget. Exempelvis skulle en tioprocentig valutakursförändring i USD eller EUR för närvarande medföra ca en tioprocentig kostnadsfördyring av AGENT-studien, vilket skulle utgöra en kostnad som Bolaget inte har haft möjlighet att förutse eller budgetera för. Framtida valutakursförändringar kan på motsvarande sätt leda till en försämrad intäktspotential för Bolaget, eftersom Bolagets framtida försäljningsintäkter även kan förväntas inflyta i sådana internationella valutor.

Bolagets huvudsakliga intäkter har fram till dagen för prospektet bestått av intäkter från ingångna licensavtal i Japan och Kanada. Intäkter från licensavtalen i Kanada erhålls i USD och intäkter från licensavtalet i Japan erhålls i JPY. Framtida intäktsflöden kan komma att erhållas i annan valuta än SEK. Bolagets rörelsekostnader uppkommer främst i SEK, USD och EUR.

### RISKER RELATERADE TILL SKATT

#### BOLAGETS SKATTESITUATION KAN FÖRSÄMRAS OM BOLAGETS TIDIGARE ELLER NUVARANDE HANTERING AV SKATTEFRÅGOR MED FRAMGÅNG IFRÅGASÄTTES ELLER OM DET SKER FÖRÄNDRINGAR I SKATTELAGSTIFTNINGAR

Bolaget bedriver verksamhet i Sverige. Hanteringen av skattefrågor inom koncernen är baserad på tolkningar av gällande skattelagstiftning och andra skatteföreskrifter i Sverige samt ställningstaganden från berörda skattemyndigheter. Bolaget och dess dotterbolag är från tid till annan föremål för skatterevisioner och granskningar. Det finns en risk att skatterevisioner eller granskningar resulterar i att tillkommande skatter påförs eller att gjorda avdrag nekas.

Om Bolagets tolkning av skattelagstiftning, skatteavtal och andra skatteföreskrifter eller dess tillämplighet är felaktig, om en eller flera myndigheter med framgång gör negativa skattejusteringar avseende en affärsenhet inom koncernen, eller om gällande lagar, avtal, föreskrifter eller tolkningar av dessa eller den administrativa praxisen i förhållande till dessa förändras, inklusive med retroaktiv verkan, kan Bolagets tidigare och nuvarande hantering av skattefrågor ifrågasättas. Om skattemyndigheter med framgång gör gällande sådana anspråk, kan detta leda till en ökad skattekostnad, inklusive skattetillägg och ränta.

Skattemässiga underskott kan begränsas eller falla bort till följd av framtida förändringar i svensk skattelagstiftning eller, enligt nuvarande regler, som ett resultat av ägarförändringar som innebär att en eller flera aktieägare enligt en särskild beräkning sammantaget innehar aktier som förvärvats över viss tid och som representerar mer än 50 procent av rösterna. Vid en sådan ägarförändring faller historiska underskott bort till den del de överstiger 200 procent av utgiften för att förvärva det bestämmande inflytandet (där tillskott och andra värdeöverföringar kan komma att reducera utgiften på visst sätt). Bolaget redovisar per utgången av räkenskapsåret 2020 skattemässiga underskott om ca 764 MSEK. Beräknat med en bolagsskattesats om 21,4 procent uppgår skatteeffekten på underskotten till ca 164 MSEK. De skattemässiga underskotten, eller skatteeffekten på dessa är ej beaktade i Bolagets balansräkning. Om Bolagets skattemässiga underskott faller bort eller reduceras kan det få en betydande inverkan på Bolagets skattebelastning och potentiellt medföra skattetillägg.

### RISKER RELATERADE TILL AKTIEN

#### RISK FÖR ATT EN AKTIV, LIKVID OCH FUNGERANDE MARKNAD INTE UTVECKLAS FÖR ISOFOLS AKTIER OCH ATT KURSEN FÖR AKTIERNA KAN BLI VOLATIL

Utvecklingen av Bolagets aktiekurs beror på flera faktorer, såsom utvecklingen av Bolagets verksamhet och projektportfölj, förändringar i Bolagets resultat och finansiella ställning, förändringar i marknadens förväntningar på resultat, framtida vinster och utdelningar samt utbud och efterfrågan på Bolagets aktier. Bolagets aktie är innan listbytet till Nasdaq Stockholm noterad på Nasdaq First North Premier Growth Market. Under 2020 har Bolagets aktiekurs uppgått vid stängningskurs till som lägst ca 14 SEK och som högst ca 30 SEK per aktie. Under perioden den 1 januari 2021 till och med den 30 juni 2021 har Bolagets aktiekurs uppgått vid stängningskurs till som lägst ca 7,8 SEK och som högst ca 26,1 SEK. Följaktligen är kursen volatil. Transaktionsfrekvensen och volymnivåerna på handeln i Bolagets aktie fluktuerar över tid och det finns en risk att Bolagets aktie blir illikvid, innebärande att det inte kommer att finnas en fullt fungerande marknad för Isofols aktie. Det finns en risk att det inte kommer att finnas köpare om investerare önskar sälja aktier i Bolaget vid en given tidpunkt eller att försäljning kommer att behöva ske till ett lägre pris än normalt till följd av låg efterfrågan. Kursen för Isofols aktie kan då bli än mer volatil och kan sjunka avsevärt utan att Bolaget aviserat någon nyhet. Begränsad likviditet i Bolagets aktier kan bidra till att förstärka fluktuationerna i aktiekurserna samt medföra problem för enskilda aktieägare att avyttra sina aktier. Det finns en risk att aktier i Isofol inte kan säljas till ett för innehavaren godtagbart pris, eller överhuvudtaget, vid någon tidpunkt.

Vidare, till följd av att Bolagets aktie är mindre likvid, kan aktiekursen för Isofols aktie påverkas negativt vid exempelvis omfattande försäljning av aktier av befintliga aktieägare, särskilt av en större aktieägare, eller någon av de styrelsemedlemmar eller ledande befattningshavare som innehar aktier. Försäljning av stora mängder aktier, eller uppfattningen om att sådan försäljning kommer ske, skulle kunna ha en väsentlig negativ inverkan på Bolagets aktiekurs.

#### ISOFOL HAR INTE HISTORISKT LÄMNAT NÅGON UTDELNING OCH FRAMTIDA UTDELNINGAR ÄR BEROENDE AV MÅNGA OLIKA FAKTORER

Isofol har inte historiskt lämnat någon utdelning och enligt Bolagets utdelningspolicy avser Bolaget att inte dela ut någon utdelning inom de kommande åren. Det finns en risk att Bolaget aldrig kommer att kunna lämna aktieutdelning, exempelvis om marknaden för Bolagets läkemedelskandidat inte utvecklas som Bolaget tänkt sig, om konkurrenter utvecklar en bättre produkt eller om Bolaget brister i sin förmåga att kommersialisera eventuella framtida produkter. Aktieägare och investerare kan därmed inte räkna med att Bolaget kommer lämna någon utdelning, varken i närtid eller längre fram i tiden.

#### FRAMTIDA FINANSIERING

Isofol har historiskt finansierat sin verksamhet genom emissioner av aktier. Finansieringen av Bolagets fortsatta verksamhet är beroende av att generera intäkter från partneravtal eller genomföra nyemissioner. Bolaget kan inte utesluta att ytterligare kapital kan komma att behövas för att möta Bolagets behov t.ex. i anledning av att finansiera Bolagets framtida rörelsekapital eller för att finansiera ytterligare eller förändrade affärsplaner. Det finns en risk att nyemissioner ej är möjliga att genomföra när behov uppstår eller att de inte kan genomföras på för Bolaget acceptabla villkor. Om Bolaget väljer att ta in ytterligare kapital, exempelvis genom riktad nyemission av aktier med stöd från bolagsstämman, finns det en risk att icke teckningsberättigade aktieägares andelar späds ut samt att aktieägares ekonomiska intresse påverkas negativt.

# BAKGRUND OCH MOTIV

Isofol är ett biotechbolag i slutfasen av en pivotal fas III-studie där Bolaget utvecklar en ny läkemedelskandidat, cancerläkemedlet arfolitixorin, initialt avsedd för behandling av avancerad/metastaserad kolorektalcancer (mCRC). Arfolitixorin är avsedd att förbättra standardbehandling med 5-FU baserad kemoterapi primärt för avancerad kolorektalcancer genom att öka tumörrespons (ORR/objective response rate) och progressionsfri överlevnad (PFS/progression free survival) och därmed på sikt förbättra värden för drabbade patienter.

Arfolitixorin – den viktigaste aktiva metaboliten av brett använda folatbaserade läkemedel – kan potentiellt gynna fler patienter med avancerad kolorektalcancer eftersom det till skillnad från dagens folatbaserade produkt inte kräver metabolisk aktivering för att utöva sin effekt. Arfolitixorin studeras för närvarande i den globala fas III AGENT-studien.

AGENT-studien är en randomiserad, kontrollerad multicenter fas III studie som utvärderar effekten och säkerheten hos arfolitixorin, [6R]-5,10-metylen-THF (MTHF), jämfört med leukovorin, som båda används i kombination med 5-FU, oxaliplatin och bevacizumab, i patienter med metastaserad kolorektalcancer i första linjens behandling. Patienterna randomiseras 1:1 och det primära resultatmåttet i studien är objektiv tumörrespons (ORR, objective response rate). De viktigaste sekundära resultatmåttarna är progressionsfri överlevnad (PFS, progression free survival) och duration av respons (DOR, duration of response). Andra sekundära resultatmått i studien inkluderar totalöverlevnad (OS, overall survival), antal opererbara metastaser, säkerhet, samt patientrapporterade resultat såsom livskvalitet (QoL). Övriga endpoints inkluderar farmakokinetiska (PK) mätningar och nivå av genuttryck av folatrelevanta gener i tumörceller. Studien är utformad för att visa kliniska fördelar för arfolitixorin jämfört med leukovorin.

AGENT-studien är fullt rekryterad och genomförs på närmare 90 kliniker i USA, Kanada, Europa, Australien och i Japan, där Isofol för närvarande har 15 aktiva sites.

I mars 2021 lämnade den oberoende säkerhetskommittén ("iDSMB") sin rekommendation att AGENT-studien skall slutföras enligt den ursprungliga studieplanen med 440 patienter. Isofol ser iDSMB:s rekommendation om fortsatt studie, utan exempelvis ändringar av protokoll, som en viktig signal om att studiebehandlingen är säker och har ökat sannolikheten för ett positivt utfall. Behandlingen av patienterna kommer att fortgå med uppföljning och upprepade tumörmätningar enligt studieprotokollet. Efter att 300 PFS-händelser har inträffat, antingen med tumörtillväxt eller att patienten avlidit, avblindas studien och dataavläsning ("read-out") påbörjas med sammanställning och statistisk analys för presentation av "top-line-data" och finala analyser. Bolaget beräknar att dessa händelser kommer att inträffa under första respektive andra halvåret av 2022.

Sedan den kapitalanskaffning som Bolaget gjorde i juni 2020 har Isofol uppnått de tidigare angivna och viktiga milstolparna, såsom att studien är fullrekryterad och att interimresultatet är presenterat. Bolaget har dessutom tecknat licensavtal med Solasia i Japan och Endo/Paladin i Kanada. Dessa licensavtal beräknas påverka Isofols finansiella position positivt över tid.

Isofol genomförde i juni 2021 en företrädesemission och övertilldelningsoption, vilket tillförde Bolaget ca 452 MSEK efter transaktionskostnader, i syfte att bland annat finansiera den pågående AGENT-studien förbi "top-line och final-data" samt för att färdigställa ansökan om marknadsregistrering för Bolagets läkemedelskandidat.

Isofols aktie upptogs till handel på Nasdaq First North Growth Market under 2017. Mot bakgrund av Bolagets utveckling och för att ytterligare stärka Bolagets position inför fortsatt tillväxt och utveckling har Bolaget och dess styrelse för avsikt att notera Bolagets aktier för handel på en reglerad marknad. Genom en notering av Bolagets aktier på Nasdaq Stockholm förbättras Bolagets tillgång till svenska och internationella kapitalmarknader och möjliggör för ökat institutionellt ägande, vilket i sin tur förväntas stödja Bolagets fortsatta utveckling. Isofols Styrelse anser vidare att en notering av Bolagets aktier på Nasdaq Stockholm kan komma att öka allmänhetens kännedom om Bolaget såväl hos nuvarande och möjliga partners, kunder och opinionsbildare inom läkemedelsindustrin, vilket bedöms gynna Bolagets fortsatta utveckling. Mot bakgrund av ovan angivna skäl har Isofols Styrelse ansökt om att notera Bolagets aktier på Nasdaq Stockholm.

*Styrelsen för Isofol är ansvarig för innehållet i detta Prospekt. Härmed försäkras att alla rimliga försiktighetsåtgärder har vidtagits för att säkerställa att uppgifterna i Prospektet, såvitt Styrelsen vet, överensstämmer med de faktiska förhållandena och att ingenting är utelämnat som skulle kunna påverka dess innebörd.*

Göteborg, 18 oktober 2021  
**Isofol Medical AB (publ)**  
Styrelsen



# MARKNADSÖVERSIKT

## MARKNADSSTORLEK

Informationen i detta Prospekt som avser marknadsförhållanden, marknadsutveckling, tillväxttal, marknadstrender och konkurrenssituationen på de marknader och i de regioner där Bolaget är verksam baseras på data, statistik och rapporter från tredje part och/eller är upprättade av Bolaget baserat på intern information och information i sådana tredjepartsrapporter. Isofol har strävat efter att använda den senaste tillgängliga informationen från relevanta källor, såsom GlobalData och externa konsulter som Deallus, Monocl och Syneos Health. Information som kommer från tredje man har återgivits korrekt och, såvitt Bolaget känner till och kan utröna av informationen som offentliggjorts av berörd tredje man, har inga sakförhållanden utelämnats som skulle göra den återgivna informationen felaktig eller vilseledande. Även om Bolaget anser att dessa källor är tillförlitliga har ingen oberoende verifiering av informationen gjorts, varför riktigheten och fullständigheten inte kan garanteras. Viss information har uppskattats av Bolaget med hjälp av industrigenomsnitt medan andra har justerats för specifika regionala skillnader baserat på Bolagets bedömning. Sådan information kan exempelvis vara: antal behandlingar; genomsnittlig användningsfrekvens med folater i behandlingsregimer; behandlingens varaktighet, vilket kan variera mellan olika behandlingslinjer samt regioner, samt; tid till att patienten försämras, vilket kan variera mellan stadier, regioner och behandlingar.

### PRIMÄR MARKNAD

CRC<sup>1)</sup>, kolorektalcancer, är den tredje vanligaste cancerdiagnosen och den näst dödligaste.<sup>2)</sup> Det finns därför ett stort behov av nya behandlingsalternativ för kolorektalcancer. Ca 1,9 miljoner människor diagnostiseras globalt med kolorektalcancer årligen och incidensen förväntas öka, 2040 beräknas de nya fallen uppgå till 3,1 miljoner personer, en ökning med 60%.<sup>3)</sup>

Arfolitixorins framtida huvudmarknad omfattar ca 370 000<sup>4)</sup> patienter som drabbats av spridd kolorektalcancer (mCRC) och behandlas i de sju största marknaderna; USA, EU5 (Frankrike, Italien, Spanien, Storbritannien och Tyskland) samt Japan i första till tredje linjens behandling. En av anledningarna till det stora behovet av nya behandlingar är att det finns få så kallade "targeted therapies" (skräddarsydda behandlingar) som fungerar för flertalet av mCRC-patienter. Det innebär att det finns färre målmolekyler/mutationer som kan adresseras med nya läkemedel, såsom immunoterapier eller kinasinhibitorer, jämfört med andra cancerformer såsom bröst- eller lungcancer. Standardbehandlingen för mCRC förväntas långsiktigt vara baserad på 5-FU/folatbaserad kemoterapi.

Arfolitixorin förväntas, givet en framgångsrik pivotal fas III-studie (AGENT-studien), erhålla marknadsgodkännande för behandling av mCRC. En breddning av användningen därefter

kommer att kräva kontakter med registreringsmyndigheter och eventuellt ytterligare kliniska prövningar. Isofol har i dagsläget inte gjort någon uppskattning avseende omfattningen av sådana studier, eller vilket försäljningsvärde eventuella positiva studier kan medföra.

Några exempel på sådana möjliga tillkommande marknader och indikationsområden diskuteras kort i nedanstående text.

### Andra potentiella marknader och indikationsområden Adjuvant behandling inom CRC

Behandling av CRC vid stadium II och III, så kallad adjuvant behandling, vilket är tilläggsbehandling efter operation för att förebygga spridning av cancer, estimerades år 2020 i 8MM; USA, EU5, Japan samt Kina, till ca 240 000 patientbehandlingar. 5-FU i kombination med leukovorin (LV), det läkemedel som arfolitixorin är tänkt att ersätta, är den i särklass vanligaste komponenten i de behandlingsregimer som ges som adjuvant behandling (t.ex. i kombinationer som FOLFOX och FOLFIRI)<sup>5)</sup>.

1) ColoRectal Cancer.

2) Sung H et al. (2021) CA: A Cancer Journal for Clinicians. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries (<https://doi.org/10.3322/caac.21660>).

3) Globocan 2020.

4) Epidemiologi (antal behandlade mCRC patienter) är baserat på konsensus från Globocan 2018-2020 samt rapporter från GlobalData som baseras både på primära och sekundära analyser.

5) GlobalData - Colorectal Cancer: Market Analysis 2018-2028. Publication Date: April 2020.

**Andra indikationer**

Utöver CRC behandlas andra solida tumörer med läkemedelskombinationen 5-FU och LV, bland annat vid förekomst i bukspottkörtel och magsäck. Antalet behandlingar med leukovorin inom dessa två indikationer uppgår årligen till ca 63 000 i USA, EU5 och Japan<sup>6)</sup>. Arfolitixorins verkningsmekanism är densamma för dessa cancerformer som för kolorektalcancer och de potentiella fördelarna med att använda arfolitixorin kan vara desamma. Dessa indikationer kommer att kräva särskilda dokumentationsprogram, alltså ytterligare kliniska studier, för att godkännas av myndigheterna. Det är värt att notera att arfolitixorin har långt patentskydd vilket gör att det är möjligt att genomföra ytterligare kliniska studieprogram och ändå ha signifikant patentliv kvar vid lansering av nya indikationer.

**Genexpression av relevanta folat-relaterade gener**

Resultat från akademiska studier på patienter med kolorektalcancer som genomgått standardbehandling med 5-Fluorouracil (5-FU), leukovorin, med eller utan tillägg av antingen oxaliplatin eller irinotekan visar att majoriteten av patienterna inte hade maximal effekt av behandlingen utan att ca 3/4 av patienterna med ett lågt uttryck av en folatrelaterad gen (ABCC3) hade en 4,7 månader sämre progressions-fri överlevnad (PFS) än de med ett högt genuttryck.<sup>7)</sup> Detta indikerar att dessa patienter, med låga nivåer av ABCC3, inte har en maximal effekt av leukovorin, ett läkemedel som måste genomgå ett flertal metaboliska steg för att omvandlas till den aktiva metaboliten [6R]-MTHF. Arfolitixorin är [6R]-MTHF och behöver alltså inte genomgå en metabolisk omvandling och är därför inte beroende av de folatrelaterade generna för aktivering. Därmed kan arfolitixorin nå in i tumörcellerna med mycket höga nivåer av [6R]-MTHF och kan, i kombination med 5-FU, minska tumörtillväxten ytterligare. Resultaten från den pivotala studien AGENT (ISO-007) kommer att visa om denna hypotes håller.

Isofol ämnar vidare undersöka om nivån av uttrycket av folat-relaterade gener som hittats i CRC också ser ut på samma sätt i andra cancerdiagnoser. Skulle detta vara fallet så blir tumörsjukdomar där 5-FU, leukovorin, med eller utan tillägg av andra cytostatika, är standardbehandling intressanta indikationer för arfolitixorin, där det finns möjligheter att förbättra resultatet av en 5-FU baserad standardbehandling med arfolitixorin, som alltså inte är beroende av en aktivering för att påverka tumörtillväxten effektivt.

**Incidens och patientbehandlingar****CRC-incidens**

Det totala antalet nya fall av CRC, (incidens) inom stadium I, II, III och IV/mCRC uppgick till 1,9 miljoner fall globalt år 2020, år 2040 beräknas incidensen vara 3,1 miljoner fall. Incidensen av olika stadier av kolorektalcancer skiljer sig mellan länderna i 8MM; USA, EU5, Japan samt Kina. Förekomsten av stadium IV/mCRC är 21% i USA, 26% i EU5, 16% i Japan samt 11% i Kina. Antalet nya fall av CRC utgjordes 2018 i EU5 av ca 243 000 nya sjukdomsfall per år, USA (135 000), Japan (139 000) och storstadsregionerna i Kina (310 000). Trots att EU5 visar på dubbelt så många fall som USA, anser Isofol att en framtida lansering av arfolitixorin i första hand bör göras på den amerikanska marknaden. Dels är möjligheterna till tidigt godkännande och lansering bättre, dessutom är lönsamheten i den amerikanska marknaden högre beroende på generellt högre prisnivåer.

**Utveckling av CRC från tidiga till sena stadier**

Av de 827 000 nya CRC fallen i 8MM, diagnostiseras ca 680 000 i stadium I-III<sup>8)</sup>. Hos många patienter som diagnostiseras med CRC stadium I, II eller III progredierar canceren, det vill säga den utvecklas till stadium IV (mCRC). Detta innebär att utöver de patienter som primärt diagnostiseras med mCRC tillkommer ett stort antal patienter som återinsjuknar med mCRC.

**Faktorer som påverkar marknadsstorleken**

Förekomsten av kolorektalcancer ökar med stigande ålder. Faktorer som livsstil, kostvanor och medicinska tillstånd såsom inflammatoriska tarmsjukdomar är också förknippade med ökad risk.<sup>9)</sup>

Baserat på demografiska beräkningar uppskattas den globala årliga incidensen av CRC öka med mer än 60 procent till 2040 med över 1,2 miljoner nya sjukdomsfall och 0,7 miljoner dödsfall.<sup>10)</sup> Studier visar att incidensökningen framförallt sker i låg- och medelinkomstländer medan höginkomstländer har en stabil eller sjunkande incidens av CRC.<sup>11)</sup>

6) Datamonitor gastric cancer Treatment Tree Summary 2016, Monocl Strategy Services Analys 2016.

7) Data on file at Isofol. Gustavsson, B, et al. ASCO 2018. Wettergren, Y, et al. AACR 2021.

8) GlobalData 2020.

9) Alalportal. Wei, E.K., et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. Int. J. Cancer, 108, 433 (2004); Chan, A.T., et al. Primary prevention of colorectal cancer. Gastroenterol., 138, 2029 (2010).

10) GloboCan 2020.

11) GlobalData 2017; Arnold M et al Gut 2017.

## ESTIMERAT VÄRDE AV MARKNADEN

Följande uppskattningar gjorda av Isofol är baserade på det uppskattade antalet patienter som finns i dagsläget för mCRC, klinisk praxis för behandlingstid och uppskattad prissättning för arfolitixorin. Marknadspenetration är baserad på marknadsundersökning gjord av extern konsult genom intervjuer med förskrivare i USA, Japan och EU-5.

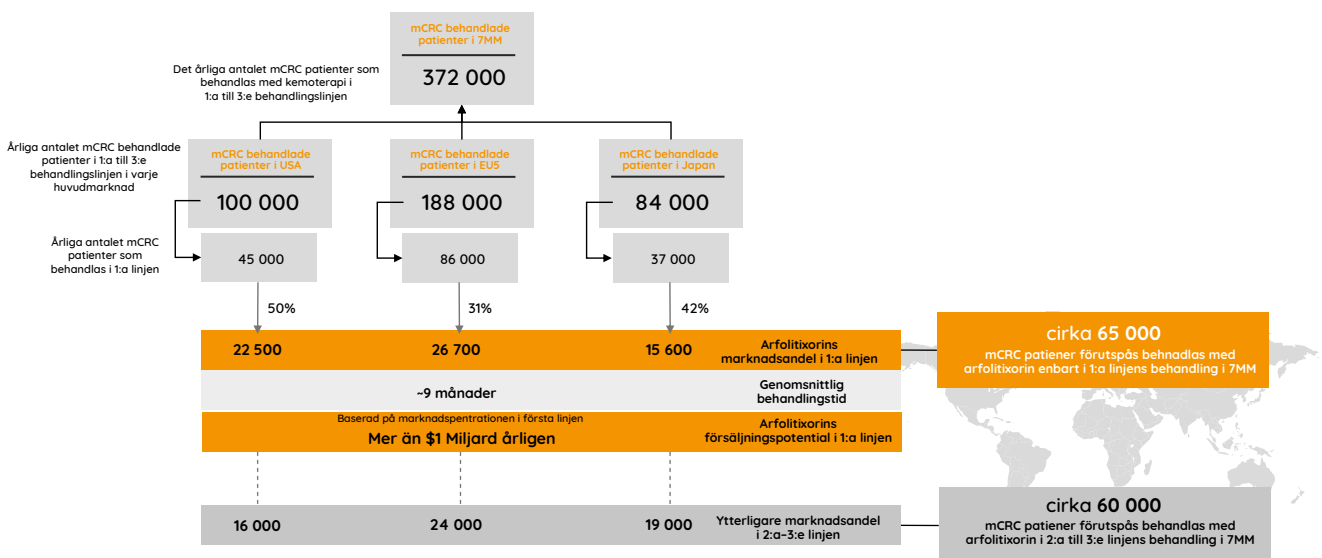
Läkemedelsmarknaden för behandling av kolorektalcan- cer för år 2018 estimerades till totalt ca 7,5 miljarder USD och beräknas växa till ca 10,6 miljarder USD fram till 2028<sup>12)</sup>. Anledningen till den relativt låga marknadstillväxten är att få nya läkemedel har eller förväntas att lanseras under kommande år, samtidigt som dominerande produkter som det biologiska läkemedlet bevacizumab (Avastin), förlorar sitt patentskydd. Därutöver bedöms den estimerade försäljningen av de läke- medel som nyligen har lanserats eller kommande lanseringar att vara relativt låg eftersom dessa främst kan hjälpa en mindre delgrupp av CRC-patienterna (t.ex. immunoterapi eller s.k. BRAF-inhibitorer).

Baserat på tillgänglig epidemiologisk data av antalet behandlade mCRC-patienter i första till tredje linjen i de ju största marknaderna (USA, EU-5 och Japan), samt mark-

nadspenetration baserat på en primär marknadsundersökning med förskrivande läkare på samma marknader, samt klinisk praxis för behandlingstid, har Isofol gjort beräkningar av det totala marknadsvärdet, se figur 1. Prissättningen är baserad på en sammanvägning av tre olika marknadsundersökningar genomförda av tre olika globala konsultbolag under perioden 2016-2019.

Baserat på detta och med utgångspunkten att Isofols primära marknad utgörs av första linjens behandling av patienter med mCRC uppskattar Bolaget att den årliga försälj- ningen av arfolitixorin kan uppgå till ca en miljard USD enbart på dessa marknader i första linjens behandling. Därutöver anser Bolaget att det finns en stor möjlighet att ett myndig- hetsgodkännande också innefattar senare behandlingslinjer vilket ytterligare ökar marknadsstorleken.

Isofol har genomfört marknadsundersökningar som visar att läkare har stor vilja att förskriva arfolitixorin i första till tredje linjen för patienter med mCRC vid positivt studieutfall. Det är emellertid viktigt att påpeka att framtida myndighets- godkännande kommer styra vilka behandlingslinjer som godkänns för behandling baserat på de data som genererats från den pivotala fas III-studien, AGENT.



**Figur 1:** Arfolitixorin bedöms, baserat på av Bolaget genomförda marknadsundersökningar, kunna uppnå en marknadsandel på upp till 50 procent, 42 procent och 31 procent i USA, Japan respektive EU5 inom första linjens mCRC-behandling. Epidemiologi (antal läkemedelsbehandlade mCRC-patienter) tas som en konsensus från Globocan 2018 och olika rapporter från GlobalData som bygger på analyser av både primär (intervjuer) och sekundärdata (databaser). Arfolitixorins marknadsandelar baseras på läkare som är villiga att förskriva läkemedelsbehandlade patienter i varje behandlingslinje (N = 34 (USA: 12, EU: 16, Asien: 6)). Studie utförd av Deallus Consulting och Syneos Health för Isofol och tillhandahåller rational för marknadspenetration samt prisantaganden i modellen.

Förutom marknaden för mCRC-behandling bedömer Bolaget att det finns en potentiell marknad för patienter med CRC i tidigare behandlingslinjer (adjuvant behandling).

Därtill kan tilläggas att figur 1 endast beskriver USA, EU5 och Japan. Det finns en betydande marknadspotential i andra EU-länder; populationen i övriga 23 EU-länder är sammanlagt omkring 60 procent av populationen i EU5 och har sannolikt en liknande förekomst av cancer. Det finns också en stor population utanför dessa regioner, till exempel i Kina, där ett stort antal patienter diagnostiseras med kolorektalcan- cer varje år, och där Bolaget genomför marknadsundersökningar under 2021 för att bedöma marknadspotentialen.

12) GlobalData 2020.

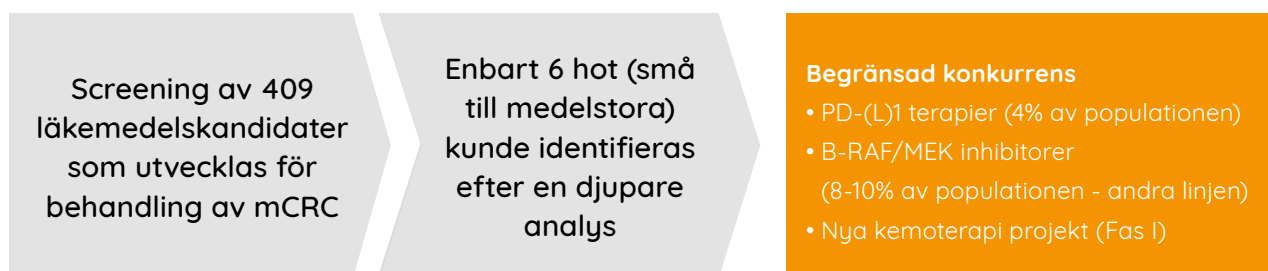
### BEGRÄNSAD KONKURRENS I mCRC

Pipeline för nya läkemedelskandidater inom CRC är omfattande, men på grund av sjukdomens komplexitet är det få projekt som, historiskt, lyckats nå hela vägen till fas III. Även dagens pipeline innehåller få projekt i sen fas. De projekt som ligger i sen utvecklingsfas, fas III eller som nyligen lanserats, se Figur 2 och 3, fokuserar på snäva patientgrupper med unika egenskaper. Immuno-onkologiska läkemedel som Keytruda fokuserar på ca 4 procent av mCRC patienter och behandling med B-RAF/MEK-inhibitorerna encorafenib och binimetinib fokuserar på 8-10 procent av mCRC-patienter i andra linjen. Därutöver utvecklas nya läkemedel för behandling av patienter

i senare behandlingslinjer, det vill säga tredje till fjärde linjen. Andra läkemedelskandidater, som till exempel napabucasin, utgör komplement till dagens 5-FU-baserade cytostatikabehandlingar och kommer således användas i kombination med arfolitixorin om de når marknaden.

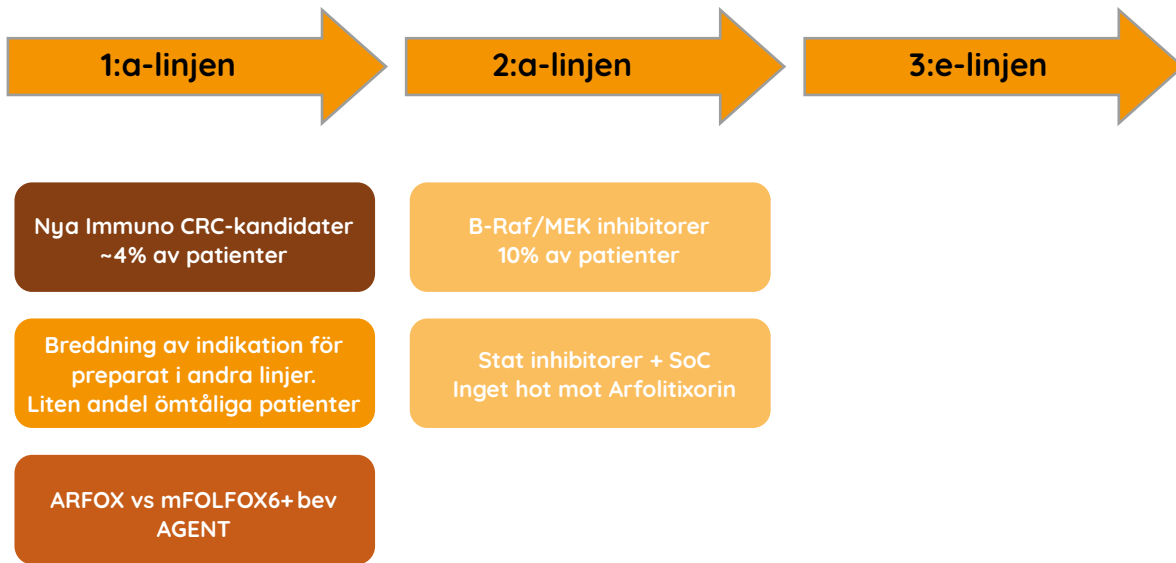
Isofol har genomfört flera konkurrentanalyser med externa partners. Utifrån den senaste genomförda analysen av fler än 400 läkemedelskandidater, identifierades enbart sex potentiella hot, där majoriteten bedömdes som svaga eller måttliga hot, dessa faller in i grupperna som beskrivs ovan, se Figur 2 och 3.<sup>13)</sup>

### KONKURRENTANALYS



**Figur 2:** Av 409 läkemedelskandidater som identifierats i en litteraturscreening är endast sex stycken att anses som litet till medelstort hot, och dessa terapier skulle om de kommer till marknaden enbart påverka en mindre andel av arfolitixorins målpopulation.

13) Adapted from Oncology Resources Group, ONCRg Pipelines Strategies 2019. Deallus Primary Market research 2018.



**Figur 3:** Vid en analys av möjliga konkurrenter fördelade på plats i terapin är de möjliga konkurrenterna av sådan art att de i första linjens terapi, som är arfolitixorins primära indikation, utgör ett mycket lågt hot som enbart kan användas på enstaka procent av målpopulationen. I andra linjens terapi kan något fler patienter komma ifråga, men eventuella konkurrenter är också här nischade och kan endast användas på en minoritet av patienterna. Arfolitixorin-behandling (ARFOX) som nu testas mot modifierad FOLFOX6-behandling kan användas på en majoritet av de patienter som diagnosticeras med metastaserande kolorektalcancer.

De sedan länge tillämpade standardregimerna med 5-FU-baserad kemoterapi, som utgör standardbehandling för mer än 70 procent av patienterna med mCRC, bedöms fortsatt utgöra standardbehandling inom överskådlig framtid. Detta då det saknas läkemedelskandidater under utveckling som är avsedda att ersätta nuvarande standardbehandling.

Ett starkt argument vid framtida marknadsföring av arfolitixorin är att produkten kan läggas till utan att någon större

förändring behöver göras i behandlingsstrategin då arfolitixorin är avsett att direkt ersätta folater såsom leukovorin i nuvarande standardbehandlingar.

Dessutom är dagens befintliga behandlingsalternativ till stor del generiska, vilket betyder att de inte har aktiva säljkårer och inte heller är utsatta från konkurrens från patentskyddade produkter. Detta leder till att ett eventuellt konkurrenstryck på marknaden för arfolitixorin enligt Isofols uppskattning bedöms vara lågt.

Isofols patentportfölj, som inkluderar både ett långvarigt substansskydd för arfolitixorin i en stabil saltform (API:n), kompositionsskydd för den lyofiliserade (frystorkade) produkten och ytterligare längre skydd för olika dosregimer, skapar enligt Bolagets uppfattning förutsättningar för lång produktlivscykel. Detta tillsammans med den begränsade konkurrenssituationen utgör goda förutsättningar för lansering och försäljningspotential vid positiva data från AGENT studien och ett godkännande från myndigheter.



# VERKSAMHETS BESKRIVNING

## BOLAGSBESKRIVNING

### INTRODUKTION

#### BOLAGETS SYFTE OCH MÅL

Isofol är ett biotechbolag i slutfasen av den pivotala studien och pre-kommersialiseringens fas som utvecklar en ny läkemedelskandidat; cancerläkemedlet arfolitixorin, initialt avsedd för behandling av avancerad/metastaserad kolorektalcancer (mCRC). Kolorektalcancer är den tredje vanligaste cancerformen<sup>14)</sup> och har ett stort behov av effektivare läkemedel. Vid behandling av mCRC ges arfolitixorin i kombination med cytotatikumet 5-fluorouracil (5-FU) för att förstärka den tumördödande effekten på cancerceller i en tumör. Arfolitixorin består av den aktiva substansen [6R]-5,10-metylentetrahydrofolat ([6R]-MTHF). Idag används de folatbaserade prodrogerna leukovorin och levoleukovorin i kombination med cellgiftet 5-FU vid behandling av kolorektalcancer. Isofol avser att ersätta dessa prodroger med arfolitixorin med målsättningen att förbättra behandlingsresultatet för ca 370 000 kolorektalcancerpatienter i USA, EU5 och Japan<sup>15)</sup> i första till tredje linjens behandling. Till skillnad från leukovorin och levoleukovorin, som måste omvandlas till [6R]-MTHF i kroppen/tumören för att bli verksamt vid cancerbehandling, består arfolitixorin av den aktiva substansen [6R]-MTHF varför ingen omvandling krävs. Arfolitixorin har därför potentialen att åstadkomma en kraftfullare antitumöreffekt för alla patienter i kombination med 5-FU behandling. Genom ett globalt licensavtal med Merck KGaA och Merck & Cie har Isofol ensamrätt för utveckling och kommersialisering av arfolitixorin inom onkologi. Licensavtalet ger även Isofol tillgång till den unika och patent-skyddade tillverkningsprocessen för arfolitixorin. Isofol är fokuserat på att göra arfolitixorin tillgängligt för patienter globalt. Bolaget utvärderar löpande olika strategiska partnerskap, och om ett avtal med en global partner ökar värdet av arfolitixorin kommer bolaget att överväga detta.

#### Arfolitixorin – Isofols läkemedelskandidat

Isofol har för avsikt att möta det medicinska behovet inom mCRC med substansen arfolitixorin, som avses att användas i kombination med ett av världens mest använda cancerläkemedel, antimetaboliten 5-FU. Arfolitixorin är Isofols patent-skyddade läkemedelskandidat som utvecklas för att öka effektiviteten av 5-FU-baserad kemoterapi för mCRC, och utvärderas för närvarande i en global klinisk fas III-studie, AGENT.

Målet med arfolitixorinbehandling för cancerpatienter är följande:

Vid behandling av kolorektalcancer ges arfolitixorin i kombination med 5-FU för att blockera DNA replikationen och därmed förhindra tumörcellstillväxt och öka celldöden i tumören vilket avser att resultera i en minskad tumörvolym och potentiellt förlänga överlevnaden.

#### BOLAGETS BAKGRUND OCH HISTORIA

Isofol grundades år 2008 baserat på ett forskarsamarbete mellan professor Bengt Gustavsson, Östra sjukhuset i Göteborg och Merck & Cie, en av världens ledande tillverkare av folatbaserade substanser. Redan under 1970-talet upptäckte forskare att den folatbaserade behandlingen med leukovorin (LV) signifikant ökade effekten av cytotatikumet 5-FU, som varit grundläggande standardbehandling av kolorektalcancer sedan 1960-talet<sup>16)</sup>. Upptäckten har senare lett till att kombinationen 5-FU/LV nu utgör grundstommen för behandlingen av all kolorektalcancer och är införlivad i aktuella behandlingsrekommendationer<sup>17)</sup>.

14) Sung H et al. (2021) CA: A Cancer Journal for Clinicians. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.

15) Epidemiologi (antal behandlade mCRC patienter) är baserat på konsensus från Globocan 2018–2020 samt rapporter från GlobalData som baseras både på primära och sekundära analyser.

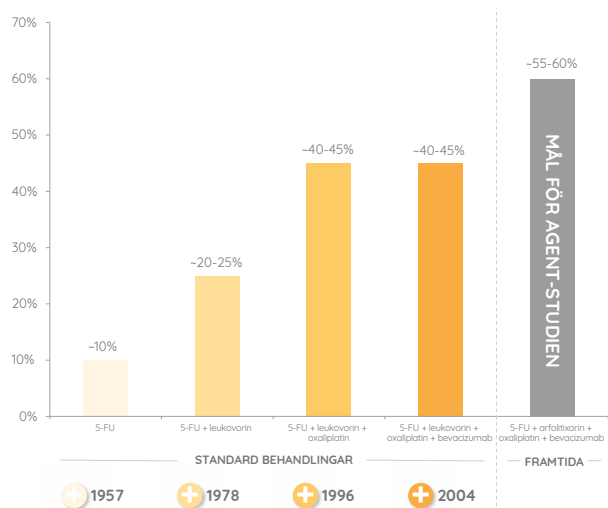
16) Heidelberger, C., et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature*, 179, 663-666 (1957).

17) Van Cutsem, E., et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 27, 1386-1422 (2016).

### GENETISK FÖRMÅGA ATT OMVANDLA FOLATER

Vid behandling med 5-FU enbart har det historiskt uppvisats att ca 10 procent av patienter svarade på behandling genom en signifikant tumörkrympning<sup>18)</sup>. Vid tillägg av leukovorin mer än fördubblades svarsfrekvensen till uppemot 25 procent<sup>19)</sup>, dock var det fortsatt en majoritet av patienter som inte svarade på behandling med 5-FU och leukovorin (se figur 4 nedan).

### BEHANDLINGSEFFEKT (ORR)



**Figur 4.** Historisk förbättring av objektiv svarsfrekvens (ORR) vid behandling av mCRC och framtida förväntade förbättring med arfolitixorin.

Professor Bengt Gustavsson formulerade hypotesen att anledningen till att en majoritet av patienter inte svarade på behandlingen berodde på deras genetiska oförmåga att enzymatiskt omvandla leukovorin till [6R]-MTHF som samverkar med 5-FU. Trots att det bedömdes som närmast omöjligt, efter att leukovorin funnits på marknaden sedan 1952 utan att finna en stabil form som inte momentant reagerade med syre, lyckades Merck & Cie efter en lång utvecklingsprocess att syntetisera det kemiskt stabila saltet [6R]-MTHF hemisulfat. Den aktiva ingrediensen [6R]-MTHF av detta salt är det som nu utgör arfolitixorin.

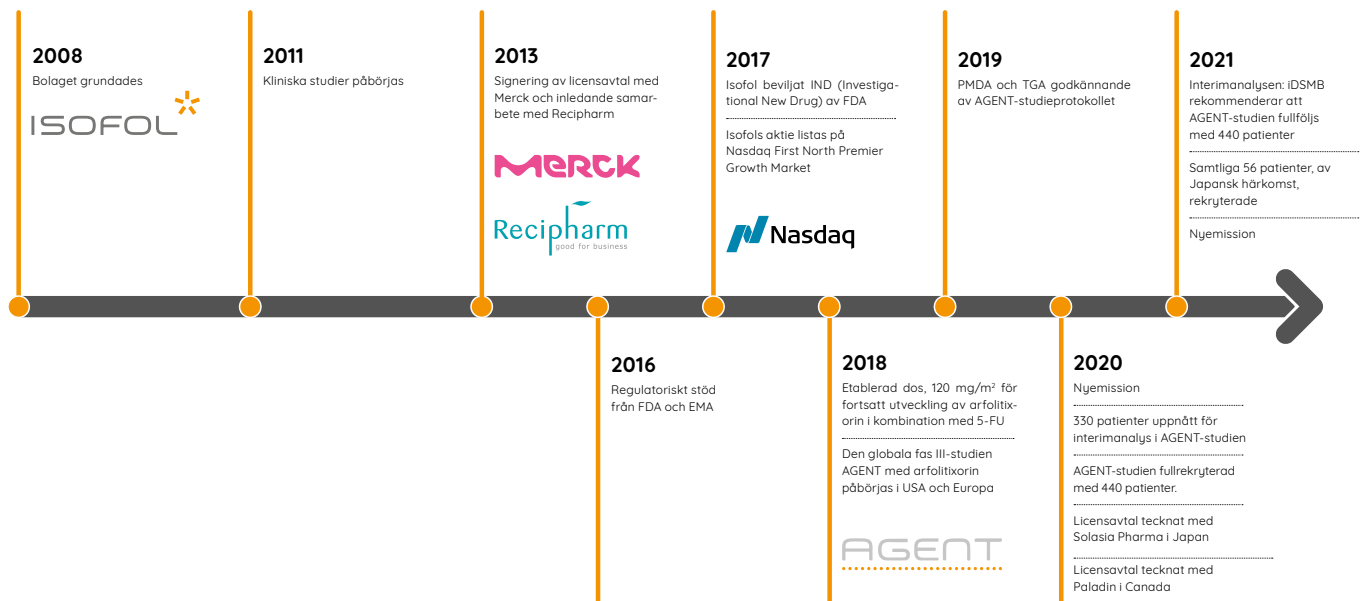
### ISOFOL GRUNDADES

För att bekräfta den ursprungliga hypotesen, designades ett utvecklingsprogram där den aktiva substansen arfolitixorin kunde prövas kliniskt. Programmet var kostsamt och för att finansiera utvecklingen samt möjliggöra en eventuell kommersialisering grundades Isofol Medical AB. Grundarna var professor Bengt Gustavsson och Yield Life Science AB (publ). Aktieägarskaran har vuxit sedan dess. Fram till 2017 hade över hundra nya aktieägare tillkommit i ett hopp om att realisera visionen om att förbättra effekten och minska biverkningarna vid cancerbehandling med antimetaboliter. Under 2017 listades Bolagets aktie på Nasdaq First North Premier Growth Market i Stockholm, och i anslutning till detta kapitaliserades Bolaget med över 400 MSEK för att finansiera det kliniska utvecklingsprogrammet för arfolitixorin.

18) Hansen, R.M., et al. Phase III study of bolus versus infusion fluorouracil with or without cisplatin in advanced colorectal cancer. J. Natl. Cancer Inst., 88, 668-74 (1996).  
 19) Poon, M.A., et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. J. Clin. Oncol., 7, 1407-1418 (1989); Thirion, P., et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. J. Clin. Oncol., 22, 3766-75 (2004).



## BOLAGETS HISTORIA I KORTHET



Figur 5

## HISTORISK FINANSIERING

Isofol blev ursprungligen finansierat av Yield Life Science, ett publikt bolag som då var noterat på Aktietorget. Isofols utveckling och kliniska program finansierades sedan av privata investerare och affärsänglar fram till Bolagets notering på Nasdaq First North Premier Growth Market under 2017. Fram till noteringen hade Yield Life Science och övriga investerare investerat ca 200 miljoner SEK i Isofol. I anslutning till Isofols notering på Nasdaq First North Premier Growth Market delade Yield Life Science ut aktier i Isofol till sina aktieägare. Vid den sagda noteringen ökade Bolagets kapital med ca 409 MSEK och antal aktieägare utökades till ca 4 000 stycken. Bland investerarna återfanns några av Bolagets nuvarande huvudägare, inklusive Handelsbanken Fonder, Swedbank Robur Fonder, Rhenman & Partners samt Peak Fonder. Under det andra kvartalet 2020 genomförde Isofol en företrädesemission som blev övertecknad, vilket medförde att övertilldelningsoptionen utnyttjades, och tillförde Bolaget ca 150 MSEK efter transaktionskostnader. I emissionen deltog såväl befintliga aktieägare som ledning och Styrelse samt nya aktieägare vilka breddade ägarbasen och tillförde institutionella investerare såsom bland annat Fjärde AP-Fonden. Under det andra kvartalet 2021 genomförde Isofol ytterligare en företrädesemission som blev övertecknad, vilket medförde att övertilldelningsoptionen utnyttjades, och genom emissionerna tillfördes Bolaget ca 452 MSEK efter transaktionskostnader.

## VÄGEN TILL ETT MARKNADSGODKÄNNANDE FÖR ARFOLITIXORIN

Isofol har väsentligen kunnat korta utvecklingstiden för arfolitixorin med tre till fyra år och därmed minskat utvecklingskostnaderna med flera hundra miljoner kronor. Detta har varit möjligt då berörda läkemedelsmyndigheter (FDA i USA, EMA i Europa) godkände att Isofol kunde gå direkt från en fas I-studie till den pågående globala fas III-studien AGENT. Under 2019 godkände även myndigheterna i Japan, PMDA, och i Australien, TGA, att studien kunde initieras i dessa länder utan ytterligare PK- eller biverkningsstudier. Studien genomförs nu under en så kallad IND (Investigational New Drug) i USA och under ett CTA (Clinical Trial Application)-godkännande i Europa. Bolagets ambition är att kunna slutföra AGENT-studien under 2022 och därefter ansöka om ett marknadsgodkännande hos FDA/EMA, vilket skulle kunna medföra en möjlig kommersialisering av arfolitixorin med början redan under år 2023.

## KAPITALBEHOV FRAM TILL MARKNADSREGISTRERING

Isofol genomför idag ett kliniskt utvecklingsprogram inom kolorektalcancer som bedöms pågå fram till 2022. Det innefattar två kliniska studier i egen regi. ISO-CC-005 en fas I studie som etablerade den rekommenderade kliniska dosen av arfolitixorin i kombination med 5-FU och oxaliplatin eller irinotekan samt två tilläggskohorter (fas IIa) för att utvärdera effekten i en patientpopulation som speglade fas III populationen, dvs första linjens behandling av kolorektalcancer. Denna studie avslutades 2020 då den uppnått sitt syfte. Den globala fas III

AGENT-studien (ISO-CC-007) pågår på ett 90-tal sjukhus i USA, Kanada, Europa, Japan och Australien. Rekruteringen av nya patienter avslutades i december 2020 efter rekommendationen från iDSMB (se vidare nedan). Vidare pågår en mindre prövarinitierad studie på patienter som opereras för kolorektalcancer som spritt sig till levern, en studie som Isofol sponsrar med läkemedel och studiestöd.

Den globala fas III AGENT-studien var fullrekryterad i december 2020 och den oberoende säkerhetskommitteen (independent Data Safety Monitoring Committee, iDSMB) rekommenderade i anslutning till interimanalysen i mitten på mars 2021 en fortsatt observation och behandling av de 440 rekryterade patienterna i AGENT-studien. Isofol beräknar ha de 300 PFS-eventen i slutet av 2021 eller början på 2022, som kommer att ligga till grund för de finala analyserna. Planen är sedan att lämna in en NDA-ansökan (New Drug Application), initialt till det amerikanska läkemedelsverket FDA, i slutet av 2022.

Bolaget har färdigrekryterat totalt 56 japanska patienter som inkluderats i studien under ett addendum (tillägg) till protokollet. Bolaget har därmed nått de 56 individer som den japanska läkemedelsmyndigheten (PMDA) krävt som ett kompletterande underlag för en registrering i Japan.

Det finns ett behov av att utveckla och förädla genexpressionsanalysen och validera den genom ytterligare populationer inom genomförda studier samt framgent inkludera andra cancerindikationer, såsom bröst-, öron-näsa-hals-, magsäcks- och bukspottkörtelcancer.

Det är även viktigt att fortsätta utveckla arbetet med pre-kommersiella aktiviteter, till exempel genom att dokumentera och kommunicera det medicinska behovet i den population som studeras i den kliniska studien, supportera områdesexperter samt öka den vetenskapliga förståelsen för området genom vetenskapliga publikationer. För att öka värdet på en framtida licensaffär är det viktigt för Bolaget att kontinuerligt följa konkurrenssituationen för produkter mot kolorektalcancer, marknadsstorlek och prisutveckling på viktiga marknader som USA, Japan, EU, Storbritannien och Kina.

Utöver ovan angivna studier planeras en framtida studie med en ny 5-FU baserad regim (FOLFIRINOX) som blivit en alternativ standardbehandling i pankreacancer (bukspottkörtelcancer), men också börjat användas inom andra cancerformer som mCRC. Denna studie ger Isofol säkerhetsdata med ARFIRINOX-regimen men också väsentliga effektdata inom pankreascancer, en indikation som de senaste åren kommit att domineras av 5-FU baserade regimer både inom första och andra linjens behandling. Denna studie kommer att genomföras på amerikanska kliniker med onkologer som också behandlar kolorektal cancer och därmed får Bolaget en ökad kunskap om arfolitixorin generellt bland framtida förskrivare. Denna studie, förutsatt att den initieras, beräknas löpa över 3-4 år.

Den totala kostnaden för ovan angivna studier, utveckling och förädling av genexpressionanalysen, pre-kommersiella aktiviteter, inklusive driftskostnader och andra kompletterande aktiviteter fram till marknadsgodkännande bedöms enligt nuvarande affärsplan uppgå till ca 525 MSEK till 575 MSEK.

Detta kapitalbehov finansieras dels genom den i juni 2021 genomförda företrädesemissionen om ca 452 MSEK efter avdrag för emissionskostnader och dels genom intäkter från de två ingångna licensavtalen avseende Japan och Kanada. Utöver detta har Isofol ambitionen att finansiera resterande kapitalbehov antingen genom att utveckla ytterligare partnerskap med licenstagare för arfolitixorin eller ta in nödvändigt kapital via kapitalmarknaden vid lämplig tidpunkt.

Med beaktande av ovanstående och Bolagets nuvarande förutsättningar så bedömer Bolaget att Isofols likviditetsbehov är tillgodosett i vart fall fram tills marknadsgodkännande.

### LÄKEMEDELSTILLVERKNING

Isofol har tillsammans med sina samarbetspartners Merck & Cie och Recipharm kvalitetssäkrat tillverkning av arfolitixorin upp till en kommersiell nivå. All tillverkning ska ske enligt Good Manufacturing Practice (GMP, på svenska "god tillverknings-sed"). Isofol har också säkerställt läkemedelsförsörjning för den pågående registreringsgrundande fas III-studien AGENT.

### MERCK & CIE - EXPERT I SUBSTANSTILLVERKNING

Isofol har ett strategiskt forsknings- och utvecklingspartnerskap och nära samarbete med Merck & Cie i Schaffhausen, Schweiz, som är ett dotterbolag till Merck KGaA i Darmstadt, Tyskland. Samarbetet innebär goda synergier där Isofol besitter specialkunskap inom användningen av arfolitixorin för cancerbehandling och Merck & Cie kunskapen kring syntetisering och analys av läkemedelssubstansen ([6R]-MTHF hemisulfat). Genom ett globalt licensavtal med Merck KGaA och Merck & Cie har Isofol ensamrätt för att utveckla och kommersialisera arfolitixorin inom onkologi. Licensavtalet ger även Isofol tillgång till den unika och patentskyddade tillverkningsprocessen av substansen [6R]-MTHF/arfolitixorin hemisulfat.

Den GMP-certifierade produktionsprocessen för arfolitixorin hemisulfat är validerad och patentskyddad. Valideringen av tillverkningen av den aktiva läkemedelssubstansen (API, Active Pharmaceutical Ingredient), har utförts i enlighet med regulatoriska riktlinjer för läkemedelssubstanser och genomfördes år 2015.

### RECIPHARM - KOMMERSIELL TILLVERKARE AV PRODUKTEN

Recipharm tillverkar produkten Arfolitixorin för injektion 100 mg (arfolitixorin DP; Drug Product) på uppdrag av Isofol och en kommersiellt fullskalig produktionsprocess enligt GMP-standard har tagits fram i Recipharms anläggning i Wasserburg, Tyskland. Arfolitixorin DP kommer att säljas i form av ett frystorkat pulver. Recipharm i Wasserburg är specialiserat inom frystorkningsteknik och har många års erfarenhet av kommersiell tillverkning av frystorkade produkter.

Den första fullskaliga GMP-batchen med arfolitixorin, ca 50 000 vialer, tillverkades i mars 2017 och ett valideringsarbete inför en planerad kommersialisering av arfolitixorin DP har påbörjats. Tillverkningen av första valideringsbatchen gjordes i början på 2020 och ytterligare två valideringsbatcher producerades under mars 2021 och genomgår nu slutgiltiga analyser innan certifiering.

**TILLVERKNINGSKOSTNADER**

Isofol förväntas ha en bruttomarginal för arfolitixorin DP som överstiger ca 90 procent, baserat på preliminära intäkt- och kostnadsberäkningar. Det inkluderar kostnaderna för API tillverkad av Merck & Cie, färdig produkt tillverkad av Recipharm i Wasserburg samt kostnader för förpackning.

**IMMATERIALRÄTTIGHETER OCH AVTAL MED MERCK KGAA OCH MERCK & CIE**

Isofol har ingått ett globalt och exklusivt leverans- och licensavtal med Merck KGaA och Merck & Cie för utveckling och kommersialisering av arfolitixorin vid cancerbehandling. Isofols leverans- och licensavtal innefattar även licensiering av samtliga patent- och immateriella rättigheter som Merck & Cie har kopplat till arfolitixorin och berör såväl API som det finala läkemedlet. Avtalet är giltigt så länge som något av Isofols eller

Merck & Cies patent är giltiga, vilka åtminstone sträcker sig till 2038. Avtalet reglerar både den ersättning som Isofol betalar för API och framtida försäljning av arfolitixorin. Isofols patentportfölj består av licensierade patent från Merck & Cie samt Bolagets egna patent som baseras på resultat från klinisk- och preklinisk forskning på arfolitixorin. Patentportföljen består av en mängd typer av patent som i huvudsak skyddar substans, formulering, rekonstituerad lösning samt hur arfolitixorin ska användas i behandling.

Vidstående tabell är en förteckning över Isofols ägda respektive licensierade patent. Utöver dessa förväntas den aktiva substansen arfolitixorin-hemisulfat ([6R]-5,10-metylen-tetrahydrofolat-hemisulfatsalt) åtnjuta dokumentskydd för nya läkemedel på åtta år från marknadsgodkännande i Europa och Japan, samt fem år från marknadsgodkännande i USA.

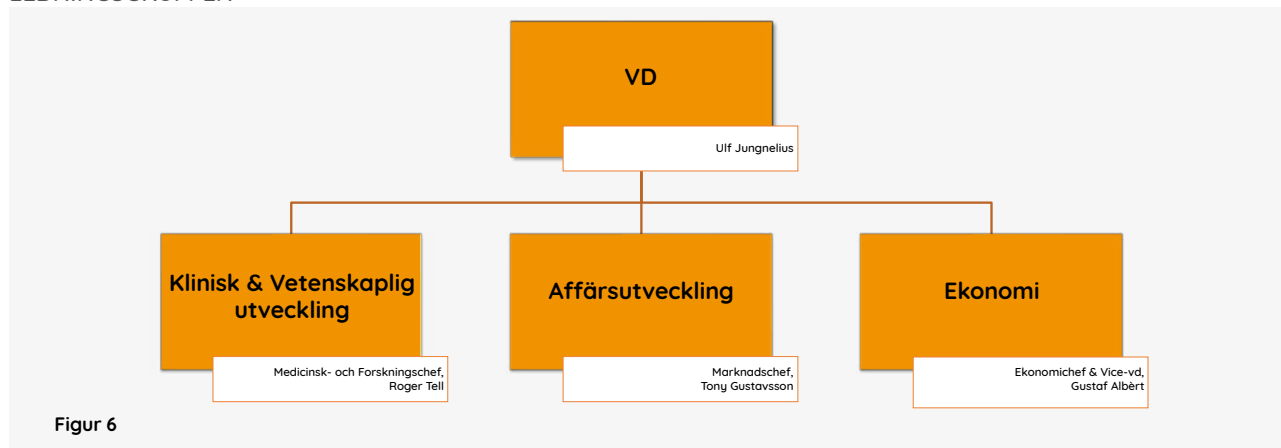
**ISOFOLS HUVUDPATENT**

Patent no	Patent	Typ av patentkrav	Giltig	Länder	Status
US 10,059,710 B2 US 10,336,758 B2 US 10, 570,134 B2	Arfolitixorin (6R-MTHF)	Substans/ Formulering/Användning Farmaceutiska kompositioner	2037 2037 2037	USA	Beviljat
WO 2015/022407 EP 3033344 B2 JP 6617104 B JP 6735321 B JP 6764501 B	Arfolitixorin (6R-MTHF)	Substans Farmaceutiska kompositioner Användning Processer	2034 2034 2034 2034 2034	Europa, Japan, Kanada m fl.	Beviljat i Europa (36 länder), Japan, Kina, Austra- lien, Mexiko, Israel, Sydafrika, Singa- pore och Hong Kong. Behandlas i Kanada och 4 övriga länder
US 9,180,128 B2	Komposition med citrat	Formulering/Användning	2029	USA	Beviljat
EP 1641460 B2 JP 4755980 B CA 2,529,531 B	Komposition med citrat	Formulering/Användning	2024 2024 2024	Europa (12 länder), Japan, Kanada, Austra- lien, Kina, Indien, Sydkorea, Mexiko, Ryssland, Sydafrika	Beviljat i alla länder
WO 2018/065445 EP 3446706 B2 US 10,328,078 B2 JP 6734308 B	Dosregimer	Användning	2038 2038 2038 2038	USA, Europa, Japan, Kanada + 9 länder	Beviljat i USA, Europa (21 länder), Japan och Korea
WO 2018/065446 EP 3446705 B2 US 11,013,744 B2	Dosregimer	Användning	2038 2038 2038	USA, Europa, Japan, Kanada + 9 länder	Beviljat i USA, Europa och Korea
WO 2018/150264 US 10,292,984 B2 US 10,639,311 B2	Enzymhämmning, mätning av biomarkör i blod	Användning	2038 2038 2038	USA, Europa, Japan, Kanada + 15 länder	Beviljat i USA
WO 2019/135157	Dosregim för pågående klinisk studie (AGENT studien)	Användning	2039	USA, Europa, Japan, Kanada + 10 länder	Behandlas
WO 2015/114099 US 10,487,364 B2	Mätning av genexpres- sion inför klinisk behand- ling	Användning	2035 2035	USA, Europa, Kanada och Australien	Beviljat i USA, "Allowed" i Australien

**Tabell 1**

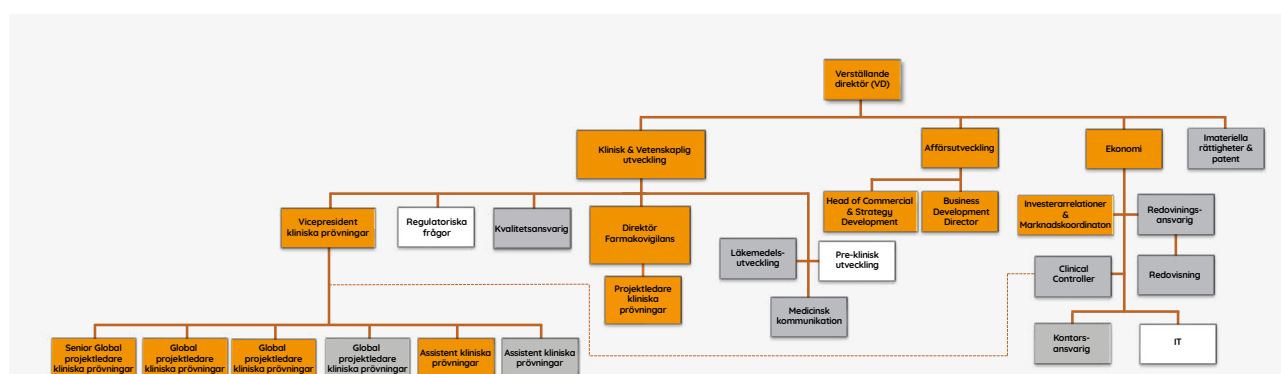
**ORGANISATION**

**LEDNINGSGRUPPEN**



Figur 6

**ORGANISATIONSÖVERSIKT**



Figur 7

Funktionerna redogjorda för ovan omfattar medicinsk expertis, ledning av kliniska studier, kvalitetssäkring, kemisk tillverkningskontroll ("CMC"), affärsutveckling, finans samt juridik. Alla dessa funktioner behövs för att kontinuerligt hålla fokus på att optimera organisationen och för att eftersträva hög effektivitet, kvalitet och flexibilitet.

Isofol besitter kompetens inom Bolagets två huvudområden, nämligen ledning av klinisk utveckling och kommersialisering. Partnersamarbeten är på plats för

övriga områden, inklusive bland annat tillverkning av API och färdigt läkemedel, preklinisk forskning, regulatoriska frågor, patent och immateriella rättigheter.

Isofols organisation består av medarbetare med hög kompetensnivå, samtliga har akademiska examina, bland annat inom medicin, farmaceutisk bioteknik, analytisk kemi, farmaci, fysikalisk kemi/yt- och kolloidkemi samt molekylärbio. Per den 23 augusti hade Isofol 15 anställda, 9 konsulter och 3 externa företag som stött Bolaget.

**ORGANISATIONSUTVECKLING**

När Bolaget genomförde noteringen på Nasdaq First North Premier Growth Market år 2017, bestod organisationen av sex heltidsanställda. Organisationen har sedan utvecklats för att kunna genomföra Bolagets kliniska utvecklingsplan med arfolitixorin och affärsstrategin att nå ett partnerskap för framtida kommersialisering av arfolitixorin.

Bolaget har per dagen för Prospektet 15 heltidsanställda, samtliga anställda vid Bolagets huvudkontor i Göteborg. Därutöver har Bolaget ett flertal konsulter varav majoriteten anses vara sysselsatta på heltid eller näst intill heltid hos Isofol.

**PARTNERSKAP OCH KLINISKT NÄTVERK**

**Isofols expertpanel**

Som stöd till ledning och Styrelse har Isofol idag seniora rådgivare i en expertpanel bestående av världsledande kolorektalforskare/onkologer som står till Bolagets förfogande i arbetet med den kliniska utvecklings- och studieplanen. Förteckning över Isofols primära rådgivare finns på Isofols hemsida, [www.isofolmedical.com](http://www.isofolmedical.com), och nedan presenteras några av dessa.

## Medlemmar i expertpanelen

<p><b>Prof. Heinz Josef Lenz (ordförande)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Professor i medicin, biträdande chef för klinisk forskning samt ledare för programmet för gastrointestinal cancer vid USC Norris Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, USA.</li> <li>• Sektionschef för gastrointestinal onkologi vid divisionen för medicinsk onkologi och chef för kolorektalcentret vid Keck School of Medicine vid University of South California, Los Angeles, USA.</li> <li>• Huvudprövare vid ett flertal studier inom mCRC, inkl för Bolagets pivotala fas 3-studie (AGENT) för de sjukhus som medverkar i USA.</li> <li>• Medlem i ett antal organisationer, bl.a. American Association for Cancer Research (AACR), American Gastrology Association och National Society of Genetic Counselors.</li> </ul>
<p><b>Prof. Sebastian Stintzing</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Professor i medicin och chef för onkologi-hematologidivisionen vid medicinkliniken, Charité Universitätsmedizin i Berlin, Tyskland.</li> <li>• Forskningsfokus på prediktiva och prognostiska markörer vid GI-cancer och framför allt kolorektalcancer.</li> <li>• Medlem i ett flertal både nationella och internationella cancerorganisationer, samt i styrkommittén för den tyska arbetsgruppen för kolorektalcancer (AIO).</li> </ul>
<p><b>Prof. Takayuki Yoshino</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chef för gastrointestinal cancer, National Cancer Center Hospital East, i Chiba, Japan, samt chef för den kliniska forskningsavdelningen.</li> <li>• Forskningsområde är framför allt transnationell forskning för potentiella prediktiva och prognostiska biomarkörer vid kolorektalcancer.</li> <li>• Har arbetat nära med flera kända institutioner i USA inklusive Mayo Clinic, Dana-Farber Cancer Institute och the Vanderbilt-Ingram Cancer Center.</li> <li>• Har författat över 20 publikationer om kolorektalcancer i bl a Lancet Oncology och The New England Journal of Medicine.</li> <li>• Dr.Yoshino är medlem i olika organisationer som utformar riktlinjer för behandling av kolorektalcancer på nationell eller internationell basis: den japanska cancerföreningen för kolorektalcancer, den europeiska föreningen för medicinsk onkologi (ESMO), samt sitter även med i styrelsen för den japanska föreningen för molekylär cancerbehandling (The Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer).</li> </ul>
<p><b>Dr. Howard Hochster</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Associate Director för Clinical Research och Director, Gastrointestinal (GI) Oncology vid Rutgers Cancer Institute New Jersey samt Director av Oncology Research vid RWJBarnabas Health.</li> <li>• Kliniskt och forskningsmässigt intresserad av läkemedelsutveckling i tidig fas, klinisk farmakologi, och med ett fokus på GI-cancer.</li> <li>• Han har författat mer än 150 publikationer om cancerbehandling, läkemedelsutveckling samt kliniska studier och är involverad i NCI National Clinical Trials Network (NCTN) och ordförande i SWOGs GI Cancer Committee.</li> <li>• Han är även Medical Director of the Chemotherapy Foundation.</li> </ul>

## Övriga rådgivare

<p><b>Prof. Bengt Glimelius</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Professor emeritus samt överläkare i onkologi vid Uppsala universitet.</li> <li>• Mellan 1998 och 2014 var han även professor vid Karolinska Institutet, Stockholm och överläkare på Karolinska universitetssjukhuset.</li> <li>• Hans forskningsområden har framför allt rört tumörbiologi, GI cancer, maligna lymfom, strålbehandling, samt psykosocial hälsa.</li> <li>• Han har medverkat både som koordinerande- och medprövare i ett stort antal kliniska studier, framför allt vid GI-cancer och maligna lymfom.</li> <li>• Han har författat mer än 600 forskningsartiklar och lärobokskapitel inom hans intresseområden, och handlett omkring ett 50-tal doktorander fram till deras avhandling.</li> <li>• Han är huvudredaktör för Acta Oncologica och dessutom medlem i redaktionsstyrelsen för ett antal vetenskapliga tidskrifter.</li> <li>• Under sex år var han vice ordförande för forskningsutskottet vid Cancerfonden.</li> </ul>
<p><b>Prof. Bengt Gustavsson</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Professor och under många år ansvarig för den kirurgisk onkologiska verksamheten vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset/ Östra, Göteborg, Sverige.</li> <li>• Grundare av Isofol Medical, nuvarande aktieägare i Bolaget och aktieägare i Carmel Pharma.</li> <li>• En av forskarna som introducerade "Nordic Schedule of bolus 5-FU/leucovorin" vid kolorektalcancerbehandling.</li> <li>• Medlem i ett flertal organisationer, bl.a. American Society of Clinical Oncology, European Surgical Society, ESMO och EORTC samt den vetenskapliga kommittén för Swedish Cancer Society.</li> </ul>

**Tabell 2:** Urval av aktuella medlemmar i Isofols expertpanel.



### ÖVRIGA NÄRA SAMARBETEN

Utöver den egna organisationen har Bolaget etablerat samarbete med ett antal partners för att kunna föra arfolitixorin till marknaden.

### SURGICAL ONCOLOGY LABORATORY

Surgical Oncology Laboratory (SOL) vid Östra sjukhuset i Göteborg bedriver forskning inom kirurgi och onkologi. SOL har internationellt erkänd kunskap rörande forskning om folater, särskilt vad gäller folater och kolorektalcancer, med spetskompetens inom molekylärbiologi. Isofols grundare, Professor Bengt Gustavsson, är också grundare av SOL.

### CRO - FRISTÅENDE

#### KONTRAKTFORSKNINGSORGANISATIONER MED EXPERTKUNSKAPER

Contract Research Organisation; ett företag som hjälper till med det praktiska genomförandet av kliniska studier, någonting som är alldeles nödvändigt för ett företag av Isofols storlek. CRO kan t.ex. hjälpa till med statistiska beräkningar och analyser, de kan ha databaser för studiedata, arbeta med prekliniska studier, märka och distribuera studieläkemedel samt vara företagets förlängda arm där resurser och geografiskt avstånd gör det svårt att arbeta direkt mot sjukhusen. Isofol samarbetar bland annat med både internationella och lokala CROs såsom Envigo, TFS, IDDI, LINK Medical Research, Precision for Medicine, Quartz-Bio, PK-Expert, Novotech, CMIC Shiftzero K.K., Banook Group, Vigipharm, m.fl.

### PATENTREGISTRERING

Isofol arbetar kontinuerligt med att patentskydda bolagets läkemedelskandidat. Detta sker genom ett kontinuerligt och strukturerat arbete i processer med syfte att skydda de immateriella rättigheterna för arfolitixorin, företagets läkemedelskandidater. Arbetet sker genom ett starkt samarbete mellan interna och externa resurser.

### MEDICAL AFFAIRS

Med en potentiell lansering under 2023 i USA så är betydelsen av att utbilda key opinion leaders mycket viktig när det gäller arfolitixorins potentiella fördelar. Här spelar bl.a. Medical Scientific Liaisons (MSLs) en viktig funktion och Isofol planerar för en etablering av MSLs på den viktiga marknaden i USA, i samarbete med bl a Syneos Health. Bolaget kommer också att ha möjligheten att koppla på andra medicinska funktioner nödvändiga för att lyckas med en lansering.

### KOMMERSIALISERING

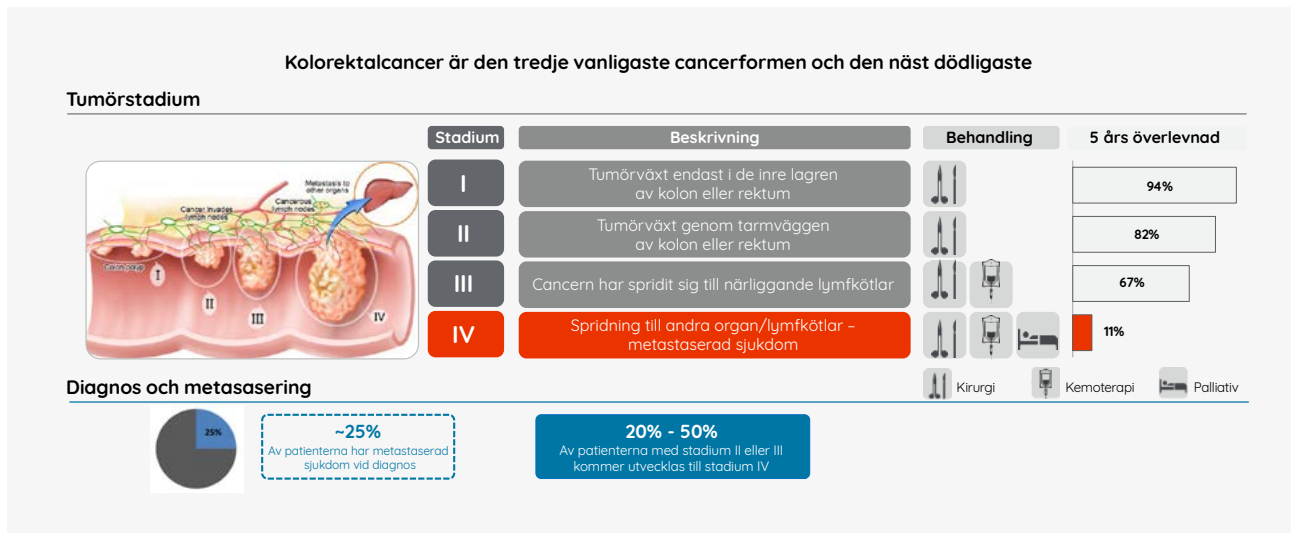
I och med Bolagets ökade fokus kring pre-kommersialisering har samarbetet med Syneos Health intensifierats för att få hjälp med det kommande kommersialiseringarbetet. Bland annat gäller samarbetet uppdaterande av tidigare gjorda marknads och betalaranalyser av de viktigaste marknaderna, kartläggande av den kinesiska marknaden, samt andra väsentliga delar av en lanserings- och kommersialiseringplan för en lyckad lansering. Syneos har en stor global organisation med mer än 24 000 anställda, och erbjuder ledande integrerade kliniska och kommersiella lösningar och är en effektiv, flexibel och erfaren samarbetspartner.

## KOLOREKTALCANCER

Kolorektalcancer, även känd som tjock- och ändtarmscancer, är en form av cancer som härrör från okontrollerad celltillväxt i tarmslemhinnans celler.<sup>20)</sup>

Sjukdomsförloppet är oftast långsamt och pågår under flera år. Sjukdomsförloppet börjar som en utskjutande vävnadstillväxt, en så kallad polyp, som utgår från slemhinnan

och sedan växer in i tarmens hålrum. Polyper kan vara cancerogena, det vill säga kan utvecklas till en cancer om de inte avlägsnas. Så småningom kan cancer bryta sig igenom tarmväggen och spridas till andra organ, så kallad metastaserad kolorektalcancer (mCRC).<sup>21)</sup>



**Figur 8<sup>22)</sup>** Kolorektalcancer är den tredje vanligaste och näst dödligaste cancerformen som drabbar både män och kvinnor. Den globala incidensen, antalet nya patienter som årligen diagnostiseras för cancerformen, är ca 1,9 miljoner patienter per år.<sup>23)</sup>

## ORSAKERNA DELVIS MILJÖMÄSSIGA OCH ÄRFTLIGA

Som vid de flesta andra cancerformer finns ingen känd enskild utlösande faktor för kolorektalcancer. Förekomsten av kolorektalcancer ökar dock med stigande ålder. Ärftliga faktorer och medicinska tillstånd såsom inflammatoriska tarmsjukdomar är också förknippade med ökad risk.<sup>24)</sup> Likaså rökning, högt salt intag och övervikt är andra faktorer som också innebär ökad risk.<sup>25)</sup>

## HÖG DÖDLIGHET

Trots att prognosen för patienter med kolorektalcancer förbättrats det sista decenniet, är prognosen för överlevnad sämre jämfört med patienter med bröst- eller prostatacancer. Kolorektalcancer är globalt den näst vanligaste orsaken till cancerrelaterade dödsfall efter lungcancer. Prognos för överlevnad är mycket god vid tidig diagnos. Genom hälsokontroller, så kallad screening, kan kolorektalcancer upptäckas tidigare vilket minskar dödligheten. Patienter i sent stadium, då cancer spritt sig till andra organ, så kallade metastaser, har sämre prognos och betydligt högre dödlighet. Endast ca 10 procent av patienter med mCRC är vid liv fem år efter diagnos.<sup>26)</sup>

20) Ewing, I., et al. The molecular genetics of colorectal cancer. *Frontline Gastroenterol.*, 5, 26-30 (2014).

21) Vogelstein, B., et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N. Engl. J. Med.*, 319, 525-532 (1988).

22) Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J. Clin. Oncol.*, 22, 3766-75 (2004). [google.com/site/contemplatingcoloncancer/home/characteristics-of-colorectal-cancer](http://google.com/site/contemplatingcoloncancer/home/characteristics-of-colorectal-cancer); [https://www.medicinenet.com/colon\\_cancer/article.htm#what\\_are\\_the\\_treatments\\_for\\_colon\\_cancer](https://www.medicinenet.com/colon_cancer/article.htm#what_are_the_treatments_for_colon_cancer); <http://www.advmodoncolres.com/index.php/AMOR/announcement/view/47>; <http://www.beseengetscreened.com/blog/colon-cancer-stages>; och <https://www.cancernetwork.com/colorectal-cancer/can-metastatic-colorectal-cancer-be-cured>.

23) GloboCan 2020.

24) The Cancer Market Outlook to 2016, Business Insights, 2011.

25) Alalportal. Wei, E.K., et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int. J. Cancer*, 108, 433 (2004); Chan, A.T., et al. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterol.*, 138, 2029 (2010).

26) Siegel, R., et al. Colorectal cancer statistics. *CA. Cancer J. Clin.*, 64, 104-117, (2014).

## METASTASERAD COLORECTALCANCER (mCRC) – INITIALT BEHANDLINGSOMRÅDE

Vid diagnos av mCRC, då cancern spritt sig utanför tarmen, undviker man oftast kirurgi då den inte påverkar prognosen positivt. Operation utförs därmed i de fall där tex. tumören mekaniskt blockerar tarmpassagen. Cytostatika (bl a 5-FU, oxaliplatin, irinotekan) är den huvudsakliga behandlingen och syftar till att lindra symtom och förlänga patientens överlevnad.<sup>27),28)</sup> Ibland används också andra terapiformer, såsom biologiska läkemedel (ex bevacizumab)<sup>29)</sup> och på senare tid immunterapier.<sup>30)</sup> Även om nyutvecklade läkemedel introduceras för att komplettera befintliga kombinationer och förbättra behandlingsresultatet, förväntas den 5-FU/folat-baserade behandlingskombinationen också fortsättningsvis vara en hörnsten vid behandling av kolorektalcancer enligt Isofol och Bolagets internationella kliniska experter. Trots ytterligare introducerade behandlingsalternativ har denna kombination givit det största bidraget till den med tiden ökade överlevnaden, se figur 8 som visar kolorektalcancers olika faser.

Strålbehandling, som har en framträdande roll vid behandling av många tumörformer, används framför allt vid tumör i ändtarmen, s.k. rektalcancer.<sup>31)</sup>

Immunterapi utnyttjar patientens egna immunsystem för att hämma tumörsjukdomen. De under senare tid uppmärksammade immunterapeutiska läkemedlen har hittills haft ett begränsat kliniskt värde för patienter med kolorektalcancer. Immunterapi är tillsvidare framför allt tillämpligt inom små väldefinierade grupper av CRC-patienter dvs patienter med microsatellite instabel-high/deficient mismatch repair (MSI-H/dMMR) mutationer, som utgör endast en liten andel (4-10%) av patienter med mCRC har nytta av behandling med dagens immunterapier.<sup>32)</sup>

## ARFOLITIXORIN – EN LÄKEMEDELSKANDIDAT FÖR BEHANDLING AV KOLOREKTALCANCER

Isofol vill med läkemedelskandidaten arfolitixorin i kombination med 5-FU (5-Fluorouracil), ett av världens mest använda cancerläkemedel, möta det stora medicinska behovet av förbättrad behandling av avancerad kolorektalcancer.

5-FU är sedan många år standardbehandling vid kolorektalcancer och ges till fler än 70 procent av patienterna<sup>33)</sup> – läs mer om sjukdomen på sidan 29. Den 5-FU-baserade cytostatikabehandlingen ges idag i kombination med leukovorin och cellgifter, t.ex. oxaliplatin och/eller irinotekan samt biologiska läkemedel som Avastin (bevacizumab) och Erbitux (cetuximab).<sup>34)</sup> Professor Bengt Gustavsson, Isofols grundare, var en av upptäckarna av den positiva påverkan som kombinationen

5-FU och leukovorin hade på effekt och säkerhet vid behandling av kolorektalcancer. Trots denna kombinationsbehandling med flera läkemedel svarar färre än hälften av patienterna på behandlingen och den 5-åriga förväntade överlevnaden ligger endast vid 10%. Det finns därför ett stort behov av att förbättra dagens standardbehandling för patienter med mCRC.

## MÅLET MED ARFOLITIXORINBEHANDLING ÄR ATT HÖJA BEHANDLINGSEFFEKTEN

När arfolitixorin ges tillsammans med 5-FU, som vid behandling av kolorektalcancer, är målsättningen att förstärka den tumördödande effekten så att fler cancerceller dör.

## LEUKOVORIN, EN PRODRUG SOM MÅSTE OMVANDLAS I KROPPEN FÖR ATT UPPNÅ EFFEKT

Dagens 5-FU förstärkande läkemedel är så kallade prodroger, det vill säga inaktiva läkemedel i den form som de administreras. Det innebär att de måste omvandlas i kroppen till den aktiva formen [6R]-MTHF.

## FÖRMÅGAN ATT TILLGODOGÖRA SIG LEUKOVORIN ÄR INDIVIDUELL

Omvandlingen från prodrogerna leukovorin/levoleukovorin till den verksamma substansen [6R]-MTHF är en biokemisk process som sker i flera steg. Omvandlingsförmågan är genetiskt betingad och forskning tyder på att en majoritet av patienterna har en begränsad förmåga till denna omvandling.

En forskningsgrupp på Östra sjukhuset i Göteborg, som samarbetar med Isofol har genomfört ett flertal genetiska studier på patienter med spridd kolorektalcancer, vilka har behandlats med 5-FU och leukovorin. Studierna har visat att ca tre fjärdedelar av dessa patienter, med lågt uttryck av genen ABCC3 (en gen kopplad till folatmetabolism), har haft en betydligt sämre progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med patienter med högt uttryck av ABCC3. Isofols hypotes är att patienter med lågt uttryck av ABCC3 har en otillräcklig förmåga till omvandling av leukovorin och levoleukovorin, vilket medför en suboptimal behandling och därav sämre PFS. Se resultat från de genetiska studierna på nedanstående figur 9, vilken baseras på en analys av över 150 mCRC patienter behandlade med 5-FU/LV. Majoriteten av patienterna hade inte en maximal effekt av behandlingen och där ca 3/4 av patienterna med ett lågt uttryck av en folatrelaterad gen (ABCC3) hade en 4,7 månader sämre progressionsfri överlevnad (PFS) än de med ett högt genuttryck.<sup>35)</sup> Detta indikerar att dessa patienter, med låga nivåer av ABCC3, inte har en maximal effekt av leukovorin, ett läkemedel som måste genomgå

27) De Gramont, A., et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 18, 2938-2947 (2000).

28) Goldberg, R.M., et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 22, 23-30 (2004).

29) Saltz, L.B., et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.*, 26, 2013-2019 (2008).

30) Ganesh, K. et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nature Reviews. Gastroenterol. & Hepatol.*, 16, 361-375 (2019).

31) Häfner, M.F., Debus, J. Radiotherapy for Colorectal Cancer: Current Standards and Future Perspectives. *Visc. Med.*, 32, 172-177 (2016).

32) Samstein, R. M., et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat. Genet.*, 51, 202-206 (2019); Chan, T. A., et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann. Oncol.*, 30, 44-56 (2019).

33) Monoclonal Strategy Services analysis 2016.

34) Van Cutsem, E. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncol.*, 27, 1386-1422 (2016).

35) Data on file at Isofol. Wettergren, Y., et al. AACR 2021, Gustavsson, B., et al ASCO 2018.



ett flertal metaboliska steg för att omvandlas till den aktiva metaboliten [6R]-MTHF. Arfolitixorin är [6R]-MTHF och behöver alltså inte genomgå en metabolisk omvandling och är därför inte beroende av de folatrelaterade generna för aktive-

ring. Därmed kan arfolitixorin nå in i tumörcellerna med mycket höga nivåer av [6R]-MTHF och kan, i kombination med 5-FU, minska tumörtillväxten ytterligare.

**Bakgrund**

Låg expression av ABCC3 genen har kopplats till en försämrad omvandling av leukovorin till [6R]-MTHF vilket är associerat med ett försämrat klinisk resultat.

**GEN EXPRESSION DATA baserad på den validerade TATAA analys metoden**

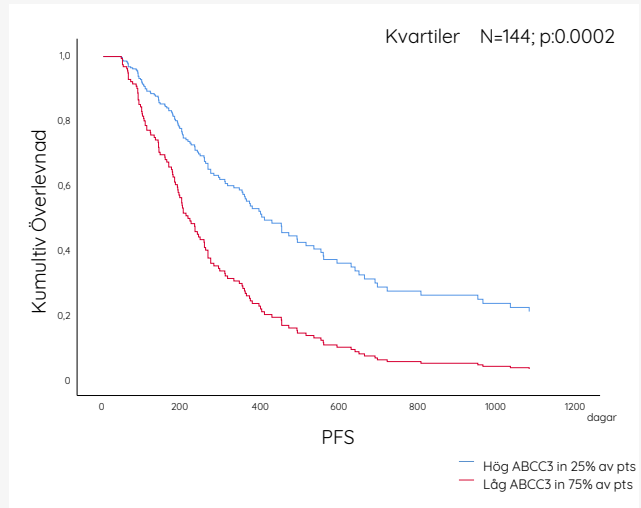
**PFS är beroende av ABCC3 uttrycks nivåer** Δ = 4.7  
 Högt ABCC3 uttryck: **11,4 månader**  
 Lågt ABCC3 uttryck: **6,7 månader**

**Hypotes**

75% av patienter med låg expression av ABCC3 kan inte optimalt utnyttja fördelarna med LV optimering av 5-FU effektivitet och detta korrelerar med en sämre PFS vis-à-vis de med hög gen expression

Resultat från fas 3 AGENT studien kommer att bekräfta hypotesen att arfolitixorin substitution av leukovorin resulterar i signifikant bättre klinisk Effekt, med dem som har lägst uttryck erhållhållande den största nyttan.

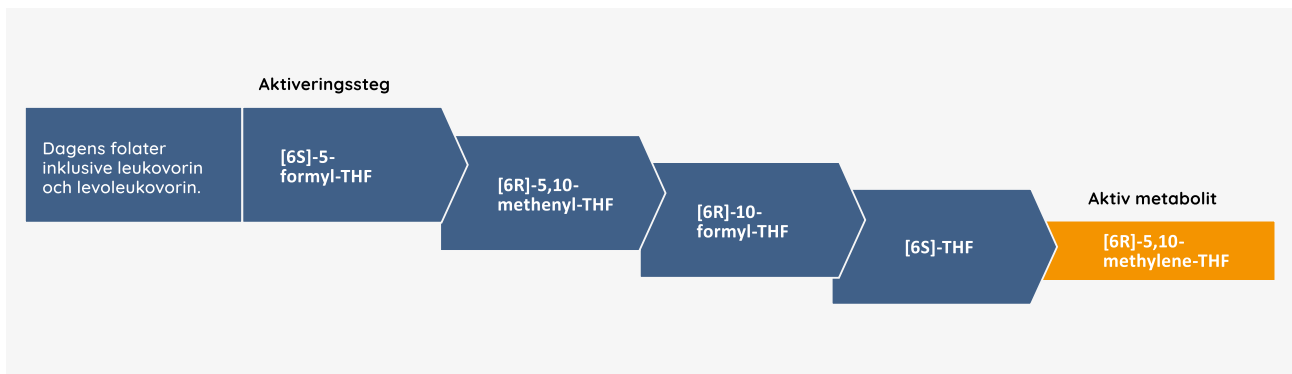
**ABCC3 expression nivåer och PFS hos patienter behandlade med 5-FU/LV kombinationer**



**Fig. 1 & 2.** Kaplan-Meier Curves visar PFS hos patienter med synkron mCRC kategoriserade baserat på ABCC3 expression

**Figur 9:** Genuttrycksstudier indikerar att arfolitixorin kan öka den progressionsfria överlevnaden (PFS) hos patienter med kolorektalcancer.

**NUVARANDE BEHANDLING MED LEUKOVORIN**



**Figur 10**

**ARFOLITIXORIN ÄR DET FÖRSTA LÄKEMEDELSKANDIDATEN SOM UTGÖRS AV MTHF OCH KRÄVER INGEN OMVANDLING**

**IV bolus push**





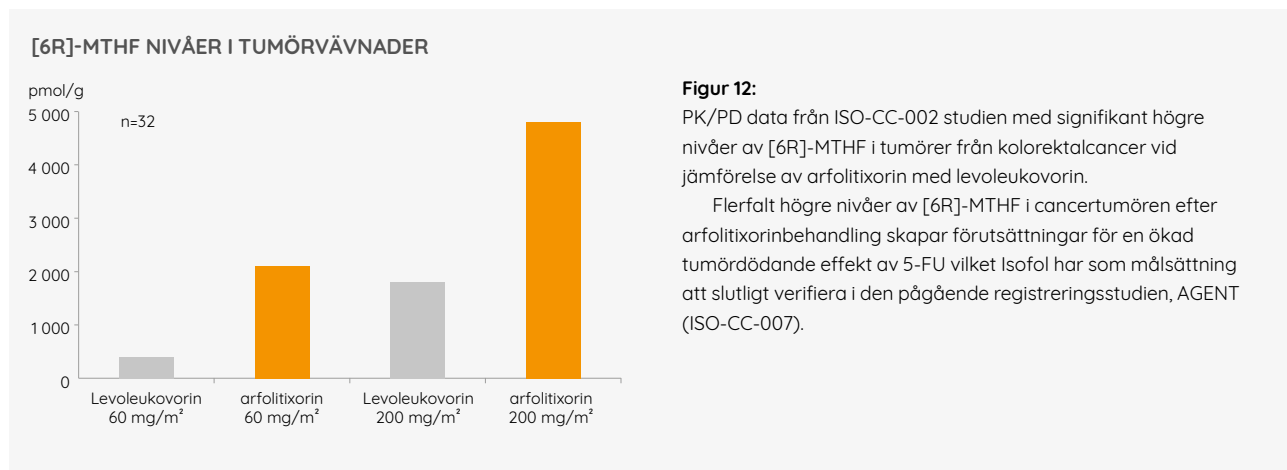
**Verksam substans direkt**

Arfolitixorin är [6R]-MTHF  
([6R]-5,10-methylene-THF)

**Figur 11:**  
Arfolitixorin kräver ingen metabolisk omvandling då den utgörs av den aktiva substansen [6R]-MTHF och därmed elimineras konsekvensen av den individuella genetiska oförmågan att omvandla leukovorin eller levoleukovorin. Betydligt fler patienter skulle därmed kunna tillgodogöra sig [6R]-MTHF via arfolitixorin än de som behandlas med prodrogerna leukovorin och levoleukovorin. Isofol's målsättning med utvecklingen av arfolitixorin är att adressera problemet att ge patienter som har en oförmåga

att tillgodogöra sig behandling med leukovorin och levoleukovorin och ge alla patienter maximal nytta av kombinationsbehandling med 5-FU.

Isofol har i en jämförande klinisk studie (ISO-CC-002) statistiskt säkerställt att kolorektalcancerpatienter får minst tre till fyra gånger högre nivåer av [6R]-MTHF i tumören vid arfolitixorinbehandling jämfört med levoleukovorinbehandling (se figur 12).

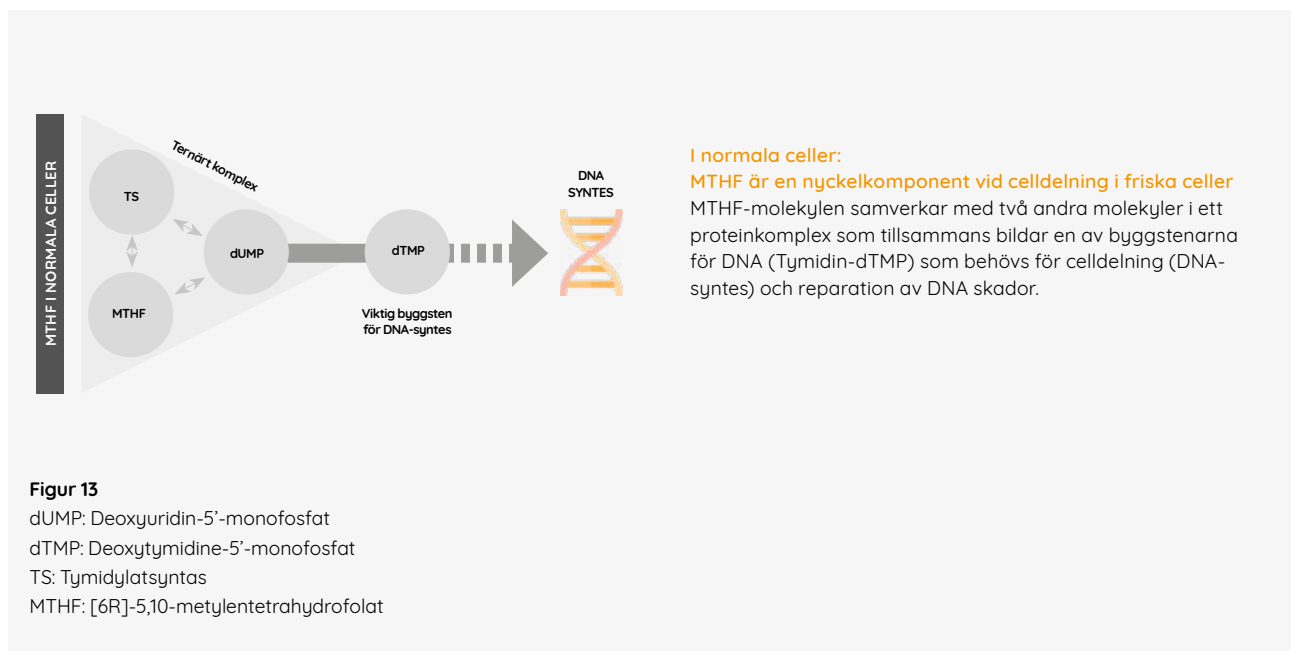


## ADMINISTRERING OCH FÖRLÄNGNING AV BEHANDLINGSTID

Arfolitixorin ges varannan vecka till patienter två gånger första dagen som en intravenös bolus push injektion i samband med en intravenös bolus push injektion av 5-FU. Detta förfarande, som Isofol patenterat, ger mycket höga intracellulära nivåer av [6R]-MTHF/arfolitixorin samtidigt som bolus push injektionen av 5-FU blockerar det viktiga enzymet DPD som bryter ner 5-FU och därmed fås höga intracellulära nivåer av F-dUMP

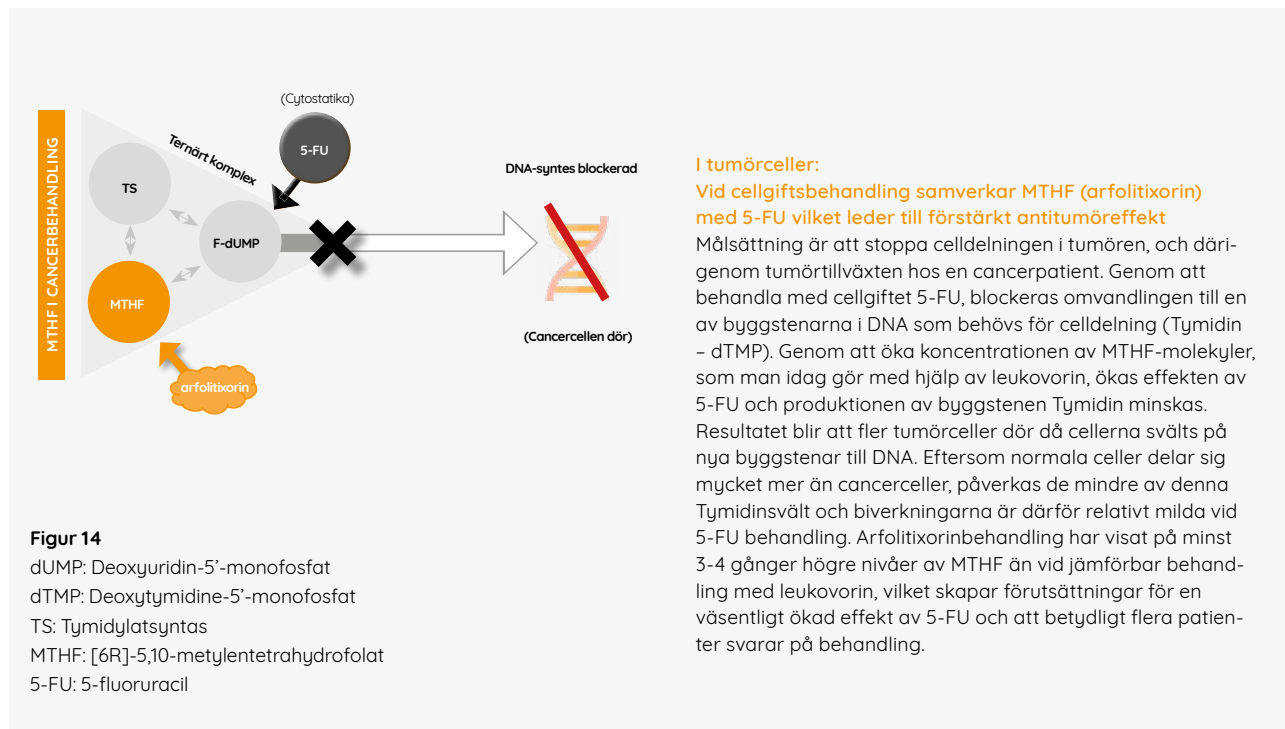
som tillsammans med [6R]-MTHF/arfolitixorin blockerar det för DNA replikationen så viktiga enzymet thymidylatsyntetas vilket leder till blockad av tumörtillväxt och celledöd. Vid första linjens behandling av patienter med spridd kolorektalcancer (mCRC), där man i tillägg ger behandling med oxaliplatin och bevacizumab, beräknas behandlingstiden med arfolitixorin i kombination med 5-FU öka från i genomsnitt nio månader till över 11 månader.

## VERKNINGSMEKANISM



### I normala celler:

[6R]-MTHF är en nyckelkomponent vid celledelning i friska celler. [6R]-MTHF-molekylen samverkar med två andra molekyler, dUMP och TS i ett proteinkomplex som tillsammans bildar en av byggstenarna för DNA (Tymin-dTMP) som behövs för celledelning, DNA-syntes, och för reparation av DNA-skador.



**I tumörceller:  
Vid cellgiftsbehandling samverkar MTHF (arfolitixorin) med 5-FU vilket leder till förstärkt antitumöreffekt**

Målsättning är att stoppa celldelningen i tumören, och därigenom tumörtillväxten hos en cancerpatient. Genom att behandla med cellgiftet 5-FU, blockeras omvandlingen till en av byggstenarna i DNA som behövs för celldelning (Tymidin – dTMP). Genom att öka koncentrationen av MTHF-molekyler, som man idag gör med hjälp av leukovorin, ökas effekten av 5-FU och produktionen av byggstenen Tymidin minskas. Resultatet blir att fler tumörceller dör då cellerna svälts på nya byggstenar till DNA. Eftersom normala celler delar sig mycket mer än cancerceller, påverkas de mindre av denna Tymidinsvält och biverkningarna är därför relativt milda vid 5-FU behandling. Arfolitixorinbehandling har visat på minst 3-4 gånger högre nivåer av MTHF än vid jämförbar behandling med leukovorin, vilket skapar förutsättningar för en väsentligt ökad effekt av 5-FU och att betydligt flera patienter svarar på behandling.

**I tumörceller:**

Vid cellgiftsbehandling samverkar [6R]-MTHF (arfolitixorin) med 5-FU vilket leder till förstärkt antitumöreffekt. Målsättningen är att stoppa celldelningen i tumören och därigenom tumörtillväxten hos en cancerpatient. Genom att behandla med cellgiftet 5-FU blockeras omvandlingen till en av byggstenarna i DNA som behövs för celldelning, nämligen tymidin, dTMP. Genom att öka koncentrationen av [6R]-MTHF-molekyler, som idag görs med leukovorin (LV), är ambitionen att ytterligare öka effekten av 5-FU så att produktionen av byggstenen tymidin minskas. Målsättningen är att fler tumörceller skall dö genom att cellerna svälts på nya byggstenar till DNA. Eftersom normala celler delar sig betydligt mer sällan och långsammare än cancerceller påverkas de mindre av denna tymidinsvält. Biverkningarna är därför relativt milda vid 5-FU behandling. Arfolitixorinbehandling har visat minst tre till fyra gånger högre [6R]-MTHF-nivåer i tumören än vid jämförbar behandling med leukovorin, vilket skapar förutsättningar för en väsentligt ökad effekt av 5-FU. Det innebär i sin tur betydligt flera patienter svarar på behandling.

**ÖKAD BEHANDLINGSEFFEKT MED BIBEHÅLLEN SÄKERHETSPROFIL**

I Isofols registreringsgrundande studie AGENT undersöks effekten av arfolitixorin i kombination med cellgifterna 5-FU, oxaliplatin och det biologiska läkemedlet bevacizumab (figur 16). Denna kombination har som mål att generera en bättre behandlingseffekt i jämförelse med nu rådande standardbehandling bestående av 5-FU, LV, oxaliplatin och bevacizumab som introducerades redan 2004. Målet är att mer än 55-60 procent av patienterna skall svara på behandlingen genom minskad tumörvolym jämfört med rådande standardbehandling där ca 40-45 procent av patienterna svarar på behandling i ett oselektat urval av inoperabla patienter (tabell 4).<sup>36)</sup> Om detta kan påvisas med registreringsstudien är det ett stort framsteg i behandlingen av patienter med metastaserad kolorektalcancer. Utöver den tumörkrympande effekten som mäts genom objektiv tumörrespons (ORR), syftar registreringsstudien att påvisa en förbättring av progressions fri överlevnad, PFS. Det innebär att patienten kan leva längre tid utan tumörtillväxt, vilket korrelerar med förlängd totalöverlevnad.

I augusti 2021 har Isofol behandlat över 400 patienter med totalt nästan 5 000 doser av arfolitixorin i Bolagets olika kliniska studier. Detta har skett i olika dosnivåer och också i kombination med andra läkemedel. Isofol har kunnat göra detta med bibehållen god säkerhetsprofil, och har inga signaler om en ökad biverkningsrapportering.

36) Marques, R. P., et al. Triple (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) as backbone chemotherapy as first line treatment for metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Crit. Rev. Oncol. Hematol., 118, 54-62 (2017).

## PREKLINISKA STUDIER

Att använda arfolitixorin i kombination med andra cancerläkemedel som till exempel 5-FU och pemetrexed baseras på den erfarenhet som finns för MTHF-prodrogerna leukovorin och levoleukovorin tillsammans med vetskapen om hur folater och särskilt MTHF förstärker TS-inhibitionen. Se ovan för en beskrivning av mekanismen.

Farmakodynamiken, som undersöker läkemedlets effekter i kroppen, för arfolitixorin och leukovorin har studerats både i prekliniska (på djur) - och kliniska studier. Vidare har flertalet specifika effektstudier på möss, i så kallade xenograftmodeller (mänskliga tumörceller överförs till en mus), genomförts med varierande resultat. Nämnvärt är att folatmetabolismen varierar kraftigt mellan olika djurarter.<sup>37),38)</sup> Detta gör djurstudier med folater, speciellt de utförda på gnagare, mindre förutsägbara.

Sammanfattningsvis bekräftar musxenograftstudierna arfolitixorins antitumorala aktivitet vid användning tillsammans med flera olika cancerläkemedel däribland 5-FU, pemetrexed och cetuximab.

## KLINISKA STUDIER

Utöver de prekliniska studierna har Isofol genomfört flera kliniska säkerhets- och tolerabilitetsstudier med arfolitixorin i enlighet med de riktlinjer som regulatoriska myndigheter i USA, Europa och Japan kräver för att kunna registrera ett nytt cancerläkemedel. Bl.a. har dessa tidiga studier genomförts:

ISO-MC-091: Förlängd fas I/II-studie av arfolitixorin och pemetrexed (Alimta) som neoadjuvant behandling av patienter med opererbar rektalcancer. Denna studie är avslutad.

ICO-CC-002: Farmakokinetisk och farmakodynamisk undersökning av nivåer av arfolitixorin i plasma, tumör och intilliggande mukosa i patienter med koloncancer. Denna studie är avslutad.

ICO-CC-005: Fas I/IIa-studie med arfolitixorin i kombination med 5-fluorouracil ensamt eller tillsammans med oxaliplatin eller irinotecan i kolorektalcancer. Denna studie är avslutad, sammanställning av resultat pågår.

För övriga avslutade och pågående studier samt mer detaljerad information, se tabell 3 nedan.

NCT ID	Studie ID	Start	Slut	Fas	Patientantal	Behandling	Status	Resultat
<b>Osteosarkom</b>								
<a href="#">01987102</a>	ISO-MTX-003	12/2013	03/2017	I/II	18	HDMTX+[6R]-MTHF	Avslutad	Final rapport
<b>Kolorektal cancer</b>								
<a href="#">03750786</a>	ISO-CC-007	12/2018	N/A	III	>440	Arm 1: [6R]-MTHF+5-FU+oxaliplatin+bevacizumab Arm 2: LV+5-FU+oxaliplatin+bevacizumab	Pågående behandling/uppföljning	N/A
<a href="#">02244632</a>	ISO-CC-005	09/2014	01/2020	I/IIa	105	Arm 1-6: [6R]-MTHF+5-FU, [6R]-MTHF+5-FU+irinotecan, [6R]-MTHF+5-FU+Oxaliplatin±bevacizumab, [6R]-MTHF+5-FU+irinotecan <sup>1)</sup>	Avslutad	Preliminära data
<a href="#">01681472</a>	ISO-CC-002	09/2012	08/2013	I/II	32	Arm 1-2: LLV Arm 3-4: [6R]-MTHF	Avslutad*	Publicerad
<a href="#">01397305</a>	ISO-MC-091	04/2011	11/2014	I/II	24	Arm 1: Pemetrexed+[6R]-MTHF	Avslutad	Publicerad
<a href="#">03203564</a>	ISO-FF-001	06/2017	08/2017	I	33	Arm 1: [6R]-MTHF (3 dosnivåer) Arm 2: Placebo	Avslutad	Final rapport

\* Resultat finns på [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)

1) Totalt 6 studiearmar, med doser mellan 30 mg/m<sup>2</sup> och 240 mg/m<sup>2</sup> MTHF i kombination med 5-FU endast eller med 5-FU plus irinotecan eller oxaliplatin ± bevacizumab

**Tabell 3:** Pågående och avslutade kliniska studier inom osteosarkom och kolorektalcancer.

37) Bailey et al., 2009.

38) Yang et al., 2014.

**EN UTÖKAD FAS I/IIA STUDIE ISO-CC-005 GER MER DATA**

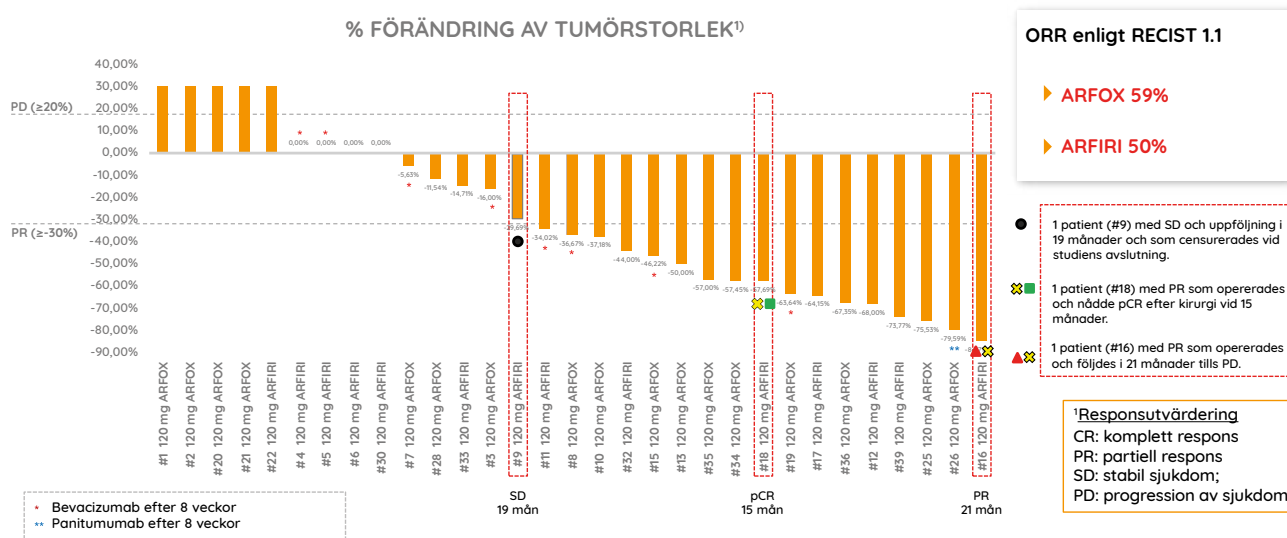
Fas I/IIa-studien, ISO-CC-005, undersökte säkerheten och effekten av arfolitixorin hos patienter med mCRC. Huvudsyftet var att fastställa en säker och effektiv dosstorlek för framtida studier samt klinisk praxis. Dosdefinitionsdelen inklusive kombinationsbehandling med bevacizumab inför starten av AGENT-studien omfattade ett 60-tal patienter och slutfördes i mars 2018.

För att generera ytterligare säkerhetsdata och tidiga effektdata som kan offentliggöras innan data från fas III-registreringsstudien AGENT (ISO-CC-007) är tillgänglig valde Isofol på eget initiativ att utöka och förlänga ISO-CC-005-studien med målsättningen att ytterligare ett 40-tal patienter skulle genomgå första linjens behandling av mCRC. Patienterna behandlades med 5-FU i kombination med arfolitixorin i doser på 120 mg/m<sup>2</sup> (motsvarande ca 200 mg för en vuxen man), vilket också är den dos som används i registrerings-

studien AGENT. I tillägg fick patienterna även oxaliplatin eller irinotekan. Patienterna följdes under 8 veckor för att mäta tolerabilitet och tidiga tecken på tumörrespons. Efter de första 8 veckorna erbjöds patienterna möjlighet fortsätta studien för fortsatt utvärdering. Lovande data kunde presenteras redan i början på 2019 från de 19 första patienterna. Efter behandling upp till 32 veckor hos vissa patienter, visade data på objektiv svarsfrekvens/tumörkrampning (ORR), definierat som en minskning lika med eller större än 30 procent, hos 58 procent av patienterna, alltså elva av nitton patienter med en fördelaktig säkerhetsprofil och totalt hade man en klinisk effekt (DCR) hos ca 90 procent. Uppdaterade data som presenterades under 2020 visade att ARFOX-armen gav ett resultat avseende ORR hos 59% av patienter som följts i minst 16 veckor. Studien avslutades under januari 2020 och sammanställning av resultat för studierapport och publikationer pågår (se även figur 15 nedan; Isofol, data on file).

**Objektiv svarsfrekvens (ORR) i fas I/IIa-studien ISO-CC-005**

- Patienter med utvärdering 16 veckor eller längre med 120 mg/m<sup>2</sup> Arfolitixorin + 5-FU + irinotecan eller oxaliplatin (ARFIRI/ARFOX)

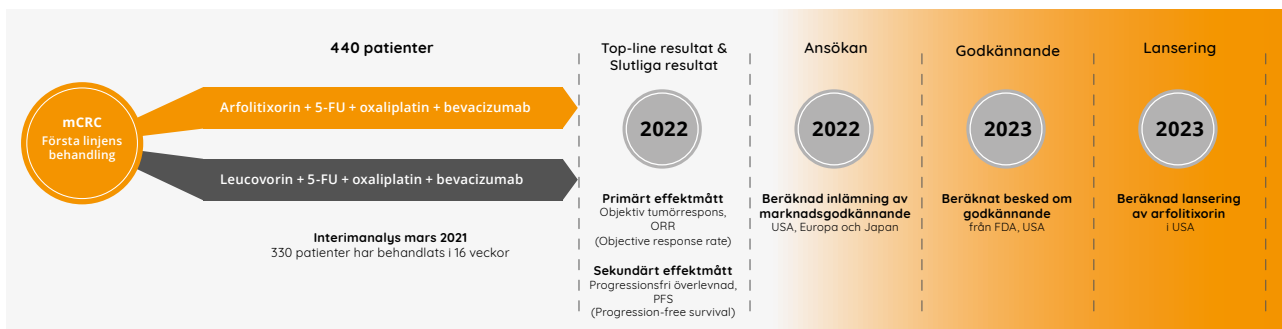


Figur 15: Effektdata från fas I/IIa-studien ISO-CC-005 för patienter behandlade med ARFOX och med minst 16 veckors uppföljning.

**FAS III-STUDIEN AGENT**

Isofols fas III-registreringsgrundande studie, AGENT (ISO-CC-007), initierades i december 2018 i USA, Kanada och Europa och under 2019 i Japan och Australien. Primär målsättning är att 440 patienter som skall genomgå första linjens behandling för metastaserad kolorektalcancer (mCRC) skall rekryteras till studien. AGENT-studien har två behandlingsarmar. Den ena gruppen behandlas med arfolitixorin och den andra gruppen med leucovorin, alltså dagens folatbaserade behandling. Båda grupperna behandlas i kombination med cellgifterna 5-FU och

oxaliplatin samt bevacizumab. I första hand mäter studien den andel patienter som visar på tumörkrympning, även kallat objektiv tumörrespons eller ORR. I andra hand mäts progressionsfri överlevnad, PFS, alltså tiden till dess att tumören åter börjar växa eller patienten avlider. Målsättningen är att tumörkrympningar ska kunna påvisas hos 55–60 procent av patienterna. Isofol har diskuterat studiedesign, inklusive de slutmål som definieras av protokollet, med ledande cancerforskare och har ett starkt stöd för valet av bl.a. ORR som studiens primära responsutvärdering, se tabell 4.



Figur 16: AGENT studiens design med kommande viktiga händelser de kommande åren.

Target Product Profile arfolitixorin	Regulatoriska krav	Isofols mål	Arfolitixorin	
Primär produktindikation	För behandling av första linjens mCRC patienter i kombination med 5-FU	För palliativ behandling av mCRC (första linjen och efterföljande linjer) patienter i kombination med 5-FU		<b>Förbättrad effekt</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utan extra biverkningar</li> <li>• En välbeprövad verkningsmekanism</li> <li>• Inga ändringar i den kliniska praxisen behövs för att används</li> <li>• Låg tröskel för att bli en viktig del av standardbehandlingen</li> </ul>
Patientpopulation	1:a linjen mCRC	1:a linjen mCRC		
ORR (%) Primärt effektmått	>55% >10% förbättring jämfört med standardbehandling	>60 % >15 % förbättring jämfört med standardbehandling		
PFS (månader)* Sekundärt effektmått	>11,8 månader - >1,8 månaders förbättring jämfört med standardbehandling	>12,5 månader - >2,5 månaders förbättring jämfört med standardbehandling		
Frekvens av biverkningar Grade III/IV AEs (%)	Liknande frekvens som vid standardbehandling	Liknande frekvens som vid standardbehandling		

\* FDA har enbart en positiv trend i PFS som krav för regulatoriskt godkännande

Tabell 4: De regulatoriska kraven för ett godkännande specificeras i tabellen, likaså företagets mål som är att överträffa de regulatoriska kraven.

# FINANSIELL INFORMATION I SAMMANDRAG

Tabellerna nedan presenterar utvald finansiell information hämtad från Isofols årsredovisningar för räkenskapsåren 2018, 2019 och 2020 och den oreviderade delårsrapporten för det halvår som avslutades den 30 juni 2021, med jämförelsesiffror för motsvarande period 2020. Om inget annat uttryckligen anges, har ingen finansiell information i Prospektet reviderats eller översiktligt granskats av Bolagets revisor KPMG AB.

Årsredovisning och delårsrapporter som presenteras i denna sektion är upprättade i enlighet med International Financial Reporting Standard så som den antagits av EU (IFRS). De siffror som redovisas i Prospektet har, i vissa fall, avrundats och därför summerar inte nödvändigtvis tabellerna i Prospektet.

Den finansiella informationen i detta avsnitt bör läsas tillsammans med avsnittet "Kapitalisering, skuldsättning och annan finansiell information" samt Bolagets finansiella information, med tillhörande noter, som har införlivats i Prospektet genom hänvisning.

## RESULTATRÄKNING I SAMMANDRAG

TSEK	2018	2019	2020	Q2 2020	Q2 2021
Revision	Reviderad	Reviderad	Reviderad	Oreviderad	Oreviderad
Redovisningsstandard	IFRS	IFRS	IFRS	IFRS	IFRS
<b>RÖRELSEINTÄKTER</b>					
Nettoomsättning	-	-	37 119	-	12 548
Övriga rörelseintäkter	-	107	18	-	-
Summa rörelseintäkter	-	107	37 137	-	12 548
<b>RÖRELSEKOSTNADER</b>					
Övriga externa kostnader	-71 906	-137 817	-199 535	-93 781	-89 193
Personalkostnader	-17 576	-28 469	-22 740	-9 877	-11 111
Avskrivningar och nedskrivningar	-157	-1 554	-1 770	-881	-799
Övriga rörelseintäkter och rörelsekostnader	-210	-71	413	-729	-847
Summa rörelsekostnader	-89 849	-167 911	-223 631	-105 268	-101 950
<b>Rörelseresultat</b>	<b>-89 849</b>	<b>-167 804</b>	<b>-186 494</b>	<b>-105 268</b>	<b>-89 402</b>
<b>FINANSIELLA POSTER</b>					
Övriga ränteintäkter	7 362	6 404	4	1 601	1 397
Räntekostnader	-638	-183	-2 501	-566	-51
Summa finansiella poster	6 724	6 221	-2 497	1 035	1 346
<b>Resultat efter finansiella poster</b>	<b>-83 125</b>	<b>-161 583</b>	<b>-188 991</b>	<b>-104 234</b>	<b>-88 055</b>
<b>Resultat före skatt</b>	<b>-83 125</b>	<b>-161 583</b>	<b>-188 991</b>	<b>-104 234</b>	<b>-88 055</b>
Skatt på årets resultat	-	-	-1	-	-
<b>Årets resultat</b>	<b>-83 125</b>	<b>-161 583</b>	<b>-188 992</b>	<b>-104 234</b>	<b>-88 055</b>
<i>Hänförligt till:</i>					
Moderbolagets aktieägare	-83 125	-161 583	-188 992	-104 234	-88 055
<i>Resultat per aktie</i>					
Före utspädning (kr)	-2,60	-5,04	-3,07	-2,66	-0,99
Efter utspädning (kr)	-2,60	-5,04	-3,07	-2,66	-0,99

Det finns inga belopp att redovisa i Övrigt totalresultat varför Årets resultat sammanfaller med Årets totalresultat.



## BALANSRÄKNING I SAMMANDRAG

<b>TSEK</b>	<b>2018-12-31</b>	<b>2019-12-31</b>	<b>2020-12-31</b>	<b>2020-06-30</b>	<b>2021-06-30</b>
<i>Revision</i>	<i>Reviderad</i>	<i>Reviderad</i>	<i>Reviderad</i>	<i>Oreviderad</i>	<i>Oreviderad</i>
<i>Redovisningsstandard</i>	<i>IFRS</i>	<i>IFRS</i>	<i>IFRS</i>	<i>IFRS</i>	<i>IFRS</i>
<b>TILLGÅNGAR</b>					
<i>Immateriella anläggningstillgångar</i>					
Koncessioner, patent, licenser, varumärken	193	94	-	44	-
<i>Materiella anläggningstillgångar</i>					
Inventarier, verktyg och installationer	132	4 434	3 258	4 099	2 459
<i>Finansiella anläggningstillgångar</i>					
Andra långfristiga fordringar	3 767	4 923	5 031	5 096	5 009
<i>Summa anläggningstillgångar</i>	<i>4 092</i>	<i>9 451</i>	<i>8 289</i>	<i>9 239</i>	<i>7 468</i>
<i>Omsättningstillgångar</i>					
Kundfordringar	-	-	2 318	-	-
Övriga fordringar	10 076	8 665	8 740	13 512	9 405
Förutbetalda kostnader och upplupna intäkter	1 487	1 371	12 390	1 405	12 231
Likvida medel	272 897	126 983	116 393	185 709	530 682
<i>Summa omsättningstillgångar</i>	<i>284 460</i>	<i>137 019</i>	<i>139 841</i>	<i>200 627</i>	<i>552 319</i>
<b>Summa tillgångar</b>	<b>288 552</b>	<b>146 470</b>	<b>148 130</b>	<b>209 866</b>	<b>559 787</b>
<b>EGET KAPITAL OCH SKULDER</b>					
<b>EGET KAPITAL</b>					
Aktiekapital	981	981	2 552	2 552	4 945
Pågående nyemission	-	-	-	-	-
Övrigt tillskjutet kapital	617 520	619 003	768 083	768 023	1 218 007
Balanserat resultat	-270 368	-353 493	-515 077	-515 077	-704 069
Årets resultat	-83 125	-161 583	-188 992	-104 234	-88 055
<i>Summa eget kapital</i>	<i>265 008</i>	<i>104 908</i>	<i>66 567</i>	<i>151 265</i>	<i>430 829</i>
<b>SKULDER</b>					
Långfristig leasingskuld	-	2 761	1 439	2 356	769
Leverantörsskulder	12 353	10 247	20 889	15 805	42 344
Övriga skulder	1 297	3 534	5 724	8 649	11 127
Upplupna kostnader och förutbetalda intäkter	9 894	25 020	53 511	31 791	74 719
<i>Summa skulder</i>	<i>23 544</i>	<i>41 562</i>	<i>81 563</i>	<i>58 601</i>	<i>128 958</i>
<b>Summa eget kapital och skulder</b>	<b>288 552</b>	<b>146 470</b>	<b>148 130</b>	<b>209 866</b>	<b>559 787</b>

## KASSAFLÖDE I SAMMANDRAG

TSEK	2018	2019	2020	Q2 2020	Q2 2021
<i>Revision</i>	<i>Reviderad</i>	<i>Reviderad</i>	<i>Reviderad</i>	<i>Oreviderad</i>	<i>Oreviderad</i>
<i>Redovisningsstandard</i>	<i>IFRS</i>	<i>IFRS</i>	<i>IFRS</i>	<i>IFRS</i>	<i>IFRS</i>
<b>DEN LÖPANDE VERKSAMHETEN</b>					
<b>Resultat efter finansiella poster</b>	<b>-83 125</b>	<b>-161 583</b>	<b>-188 991</b>	<b>-104 234</b>	<b>-88 055</b>
Justering för poster som inte ingår i kassaflödet	-10 975	4 160	3 958	-717	-757
Betald inkomstskatt	-	-	-1	-	-
Kassaflöde från den löpande verksamheten före förändringar i rörelsekapital	-94 100	-157 423	-185 033	-104 951	-88 812
<i>Förändringar i rörelsekapital</i>					
Ökning (-) / Minskning (+) av rörelsefordringar	-3 660	-3 617	-14 050	-5 456	1 778
Ökning (+) / Minskning (-) av rörelseskulder	5 302	13 832	38 813	14 859	3 696
<i>Kassaflöde från förändringar i rörelsekapital</i>	<i>1 642</i>	<i>10 215</i>	<i>24 763</i>	<i>9 403</i>	<i>5 474</i>
<b>Kassaflöde från den löpande verksamheten</b>	<b>-92 458</b>	<b>-147 208</b>	<b>-160 270</b>	<b>-95 548</b>	<b>-83 338</b>
<b>INVESTERINGSVERKSAMHETEN</b>					
Förvärv av materiella anläggningstillgångar	-	-324	-	-	-
<b>Kassaflöde från investeringsverksamheten</b>	<b>-</b>	<b>-324</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>FINANSIERINGSVERKSAMHETEN</b>					
Förändring leasingsskuld	-	-1 290	-1 553	-768	-767
Teckningsoptioner, erhållen likvid	-	1 047	308	136	55
Nyemission	5 100	-	151 258	153 308	498 655
<b>Kassaflöde från finansieringsverksamheten</b>	<b>5 100</b>	<b>-243</b>	<b>150 013</b>	<b>152 676</b>	<b>497 942</b>
<b>Periodens kassaflöde</b>	<b>-87 358</b>	<b>-147 775</b>	<b>-10 257</b>	<b>57 128</b>	<b>414 604</b>
Likvida medel vid årets början	357 331	272 897	126 983	126 983	116 393
Valutakursdifferens	2 924	1 861	-334	1 598	-315
<b>Likvida medel vid årets slut</b>	<b>272 897</b>	<b>126 983</b>	<b>116 393</b>	<b>185 709</b>	<b>530 682</b>

## NYCKELTAL

Prospektet innehåller vissa alternativa nyckeltal som inte har definierats eller specificerats enligt IFRS eller BFNAR ("Alternativa Nyckeltal"). Isofol bedömer att de Alternativa Nyckeltalen används av vissa investerare, värdepappersanalytiker och andra intressenter som kompletterande mått på resultatutveckling och finansiell ställning. De Alternativa Nyckeltalen har, om inget annat anges, inte reviderats och ska inte betraktas enskilt eller som ett alternativ till nyckeltal framtagna i enlighet med IFRS eller BFNAR. Dessutom bör de Alternativa Nyckeltalen, såsom Isofol har definierat dem, inte jämföras med andra nyckeltal med liknande namn som används av andra bolag. Detta beror på att de Alternativa Nyckeltalen inte alltid definieras på samma sätt och andra bolag kan ha beräknat dem på ett annat sätt än Isofol.

	2018	2019	2020	Q2 2020	Q2 2021
<i>Revision</i>	<i>Reviderade</i>	<i>Reviderade</i>	<i>Reviderade</i>	<i>Oreviderad</i>	<i>Oreviderad</i>
<i>Redovisningsstandard</i>	<i>IFRS</i>	<i>IFRS</i>	<i>IFRS</i>	<i>IFRS</i>	<i>IFRS</i>
<b>NYCKELTAL DEFINIERADE AV IFRS ELLER BFNAR</b>					
Antal anställda	10	14	12	12	13
Antal aktier	32 054 802	32 054 802	83 365 966	83 365 966	161 515 440
<b>ALTERNATIVA NYCKELTAL SOM INTE ÄR DEFINIERADE AV IFRS ELLER BFNAR</b>					
Soliditet (%)	91,8%	71,6%	44,9%	72,1%	77,0%

## NYCKELTALSDEFINITIONER

**Antal aktier**

Antalet utestående aktier vid periodens slut.

**Antal anställda**

Genomsnittligt antal heltidsanställda under perioden.

**Soliditet**

Eget kapital dividerat med balansomslutning vid periodens slut. Soliditet anges då Bolaget anser att det är ett, av vissa investerare, värdepappersanalytiker och andra intressenter, vanligen använt mått på Bolagets finansiella ställning. Bolaget anser att soliditet bidrar till investerarens förståelse för Bolagets finansiella ställning vid utgången av perioden.

# OPERATIONELL OCH FINANSIELL ÖVERSIKT

Den nedan presenterade informationen bör läsas tillsammans med avsnittet ”Finansiell information i sammandrag”, ”Kapitalisering, skuldsättning och annan finansiell information” och koncernens reviderade finansiella rapporter samt delårsrapporten för sexmånadersperioden som avslutades den 30 juni 2021, vilken har upprättats i enlighet med IFRS.

Nedanstående uppgifter innehåller framåtblickande uttalanden som är föremål för olika risker och osäkerhetsfaktorer. Det faktiska utfallet för Bolaget kan skilja sig väsentligt från vad som sägs i dessa framåtblickande uttalanden till följd av flertalet olika faktorer, däribland, men inte begränsat till, sådana som beskrivs i avsnittet ”Riskfaktorer” samt i andra sammanhang i Prospektet.

## ÖVERSIKT

Isofol är ett biotechbolag i slutfasen av en pivotal fas III studie som utvecklar en ny läkemedelskandidat, cancerläkemedlet arfolitixorin, initialt avsedd för behandling av avancerad/meta-staserad kolorektalcancer (mCRC). Läkemedelskandidaten, arfolitixorin, är avsedd att förbättra standardbehandling med 5-FU baserad kemoterapi primärt för avancerad kolorektalcancer genom att öka tumörrespons och progressionsfri överlevnad och därmed på sikt förbättra vården av drabbade patienter.

Arfolitixorin – den viktigaste aktiva metaboliten av brett använda folatbaserade läkemedel – kan potentiellt gynna fler patienter med avancerad kolorektalcancer eftersom det inte kräver metabolisk aktivering för att utöva sin effekt vilket dagens folatbaserade prodrugs kräver. Arfolitixorin studeras för närvarande i den globala fas III AGENT-studien.

AGENT-studien är en randomiserad, kontrollerad multicenter fas III studie som utvärderar effekten och säkerheten hos arfolitixorin, [6R]-5,10-metylen-THF (MTHF), jämfört med leukovorin, som båda används i kombination med 5-FU, oxaliplatin och bevacizumab, i patienter med metastaserad kolorektalcancer i första linjens behandling. Patienterna randomiseras 1:1 och det primära resultatmåttet i studien är objektiv tumörrespons (ORR, objective response rate). De viktigaste sekundära resultatmåttarna är progressionsfri överlevnad (PFS, progression free survival) och duration av respons (DOR, duration of response). Andra sekundära resultatmått i studien inkluderar totalöverlevnad (OS, overall survival) antal opererbara metastaser, säkerhet, samt patientrapporterade resultat såsom livskvalitet (QoL). Övriga endpoints inkluderar farmakokinetiska (PK) mätningar och nivå av genuttryck av folatrelevanta gener i tumörceller. Studien är utformad för att visa kliniska fördelar för arfolitixorin jämfört med leukovorin.

AGENT-studien var fullrekryterad i december 2020 med 440 patienter och genomförs på närmare 90 kliniker i USA, Kanada, Europa, Australien och i Japan, där Isofol för närvarande har 15 aktiva sites.

Isofols läkemedelskandidat arfolitixorins primära marknad är en global och växande marknad inom kolorektalcancer, den tredje vanligaste cancerdiagnosen och den näst dödligaste. Arfolitixorins framtida huvudmarknad omfattar ca 370 000<sup>39)</sup> patienter som drabbats av spridd kolorektalcancer (mCRC). En av anledningarna till det stora behovet av nya behandlingar är att det finns få så kallade ”targeted therapies” (skraddarsydd behandlingar) som fungerar för flertalet av mCRC-patienter.

Arfolitixorin förväntas, givet en framgångsrik pivotal fas III-studie (AGENT-studien), erhålla marknadsgodkännande för behandling av mCRC. En breddning av användningen därefter kommer att kräva kontakter med registreringsmyndigheter och eventuellt ytterligare kliniska prövningar. Isofol har i dagsläget inte gjort någon uppskattning avseende omfattningen av sådana studier, eller vilket försäljningsvärde eventuella positiva studier kan medföra.

## NYCKELFAKTORER SOM PÅVERKAR ISOFOLS RÖRELSERESULTAT OCH KASSAFLÖDE

Isofols rörelseresultat har påverkats, och kommer sannolikt att påverkas, av ett antal faktorer varav vissa ligger utanför Bolagets kontroll, både för närvarande och i framtiden. I detta avsnitt inkluderas de nyckelfaktorer som Isofol bedömer har påverkat Bolagets rörelseresultat och finansiella utveckling under perioden som omfattas av den finansiella informationen i Prospektet samt faktorerna som förväntas att göra det även i framtiden. För en mer detaljerad beskrivning av de risker som tillhör Bolagets verksamhet, se avsnittet ”Riskfaktorer” ovan.

## FORSKNING OCH UTVECKLING

Isofol bedriver forskning och utveckling med målet att ta fram en läkemedelskandidat som kan leda till ett nytt läkemedel inom kolorektalcancer. En avgörande faktor för Isofols rörelseresultat och förmåga att generera värde till sina aktieägare i framtiden är hur väl Bolaget kan driva sina kliniska studier och att därigenom generera kommersiellt säljbar data.

39) Epidemiologi (antal behandlade mCRC patienter) är baserat på konsensus från Globocan 2018-2020 samt rapporter från GlobalData som baseras både på primära och sekundära analyser.

Per dagen för Prospektet befinner sig Isofols läkemedelskandidat arfolitixorin i slutskedet av den pivotala fas III studien-AGENT. Behandlingen av patienterna kommer att fortgå med uppföljning och upprepade tumörmätningar enligt studieprotokollet. Efter att 300 PFS-händelser har inträffat, antingen med tumörtillväxt eller att patienten avlidit, avslutas studien och dataavläsning ("read-out") påbörjas med sammanställning och statistisk analys för presentation av "top-line-data" och finala analyser. Bolaget beräknar att dessa händelser kommer att inträffa under första respektive andra halvåret av 2022.

Faktorer som kan påverka framtida rörelseresultat innefattar, men är inte begränsade till, potentiella förseningar i studien, kostnadsöverskridanden och otillfredsställande kliniska resultat. Utveckling av läkemedel är förknippade med hög risk och det går därför inte exakt att fastställa framtida kostnader eller intäkter för Bolagets utvecklingsprojekt fram till färdig produkt.

### KOMMERSIELL STRATEGI

Isofols kommersiella strategi är baserad på att ansvara för utvecklingen av sin läkemedelskandidat fram tills en indikation på klinisk aktivitet erhållits, varefter syftet är att ingå partnerskap med en tredje part för att ta Isofols läkemedelskandidat vidare till marknaden. Om Isofol misslyckas med att hitta en lämplig partner eller en alternativ finansiering på för Bolaget fördelaktiga villkor, kan detta få negativ effekt på framtida rörelseresultat och därmed Bolagets förmåga att generera värde till sina aktieägare.

### IMMATERIELLA RÄTTIGHETER

Isofols verksamhet är beroende av Bolagets förmåga att skydda sin läkemedelskandidat och sina innovationer. Bolagets arbete med att skydda nuvarande och framtida patent är därför av stor betydelse när det gäller Bolagets förmåga att generera avkastning till aktieägarna. För mer information avseende Isofols patent, se avsnittet "Verksamhetsbeskrivning".

### REGULATORISKA FÖRUTSÄTTNINGAR

Läkemedelsindustrin styrs av omfattande lagar och regleringar inom bland annat kliniska prövningar, produktion, tillstånd, säkerhet, effektivitet och kvalitet. Om Isofol misslyckas med att efterleva de regelverk som påverkar dess verksamhet kan det få negativa effekter på det framtida rörelseresultatet. Därutöver kan förändringar i det befintliga rättsliga regelverket som styr Bolagets verksamhet få negativ inverkan på Bolagets potentiella intäkter och resultat.

### TILLVÄXT OCH TRENDER PÅ ISOFOLS MARKNAD

Nya läkemedelskandidater inom CRC är omfattande till antalet, men på grund av sjukdomens komplexitet är det få projekt som, historiskt, lyckats nå hela vägen till fas III och slutligen till marknaden. Idag finns få projekt som nått sen fas. Om det skulle utvecklas och lanseras nya läkemedel eller behandling av patienter vilka fokuserar på samma patientgrupp skulle det kunna påverka Bolagets möjlighet att generera intäkter och rörelseresultat. För mer information avseende Isofols patent, se avsnittet "Marknadsöversikt".

### VALUTAFLUKTUATIONER

Isofols rörelseresultat påverkas av fluktuationer i valutakurser eftersom stora delar av Bolagets kostnader utbetalas i USD och EUR och andra internationella valutor samt då Bolagets intäkter från licensavtal och eventuell framtida försäljningsintäkter kan komma att inflyta i internationella valutor. En negativ förändring av valutakurserna för USD och EUR kan riskera att föranleda en väsentlig framtida kostnadsförändring alternativt medföra en besparing för Bolaget. För mer information, se avsnittet "Finansiella risker - valutaexponering i studien".

### NYCKELPOSTER I RESULTATRÄKNINGEN

#### NETTOOMSÄTTNING

Isofols nettoomsättning härrör till intäkter från licensavtal för licensrätt till Isofols immateriella tillgångar. Intäkter från licensavtal kan bestå av engångsbetalningar, licens-, royalty- och milstolpersättningar för nyttjande av Isofols immateriella rättigheter. Isofol kan enligt licensavtal även ha rätt att erhålla ersättning för nedlagda kostnader och utförande av tjänsteuppdrag.

#### ÖVRIGA EXTERNA KOSTNADER

Bolagets övriga externa kostnader består av kostnader för kliniska studier (den pågående AGENT-studien, fas I/IIa 005-studien, Modelle-studien), affärsutveckling, investor relations, försäkringar, lokalhyra, mm.

#### PERSONALKOSTNADER

Kostnaderna för Bolagets personal består huvudsakligen av löner, rörlig ersättning, arbetsgivaravgifter, pensioner och övriga kostnader direkt relaterade till Bolagets personal.

#### AV- OCH NEDSKRIVNINGAR AV MATERIELLA OCH IMMATERIELLA ANLÄGGNINGSTILLGÅNGAR

Posten består främst av avskrivning på materiella anläggningstillgångar, leasingtillgångar samt kontorsinventarier, samt immateriella anläggningstillgångar, patent.

#### ÖVRIGA RÖRELSEINTÄKTER OCH RÖRELSEKOSTNADER

Posten består av valutakursdifferenser av rörelsekaraktär.

#### RÖRELSERESULTAT (EBIT)

Rörelseresultat före finansiella nettokostnader och skatt.

#### FINANSIELLA INTÄKTER OCH KOSTNADER

Posten består av valutakursdifferenser på finansiella tillgångar och skulder samt derivatinstrument.

#### SKATTEKOSTNAD

Skattekostnaden består i tillämpliga fall av aktuell skatt.

#### PERIODENS RESULTAT

Avser periodens resultat efter skatt.

**JÄMFÖRELSE MELLAN SEXMÅNADERSPERIODERNA SOM AVSLUTADES 30 JUNI 2021 OCH 30 JUNI 2020**

Nedanstående tabell redovisar Isofols resultat från verksamheten i MSEK samt den procentuella förändringen mellan de båda perioderna.

MSEK	Jan-jun 2021	Förändring, MSEK	Förändring, %	Jan-jun 2020
Nettoomsättning	12,5	12,5	∞	-
Övriga externa kostnader	-89,2	4,6	4,9%	-93,8
Personalkostnader	-11,1	-1,2	-12,1%	-9,9
Avskrivningar	-0,8	0,1	11,1%	-0,9
Övriga rörelseintäkter och rörelsekostnader	-0,8	-0,1	-14,3%	-0,7
<b>Rörelseresultat</b>	<b>-89,4</b>	<b>15,9</b>	<b>15,1%</b>	<b>-105,3</b>
Finansiella intäkter	1,4	-0,2	-12,5%	1,6
Finansiella kostnader	-0,1	0,5	83,3%	-0,6
Skatt som belastar årets resultat	-	-	-	-
<b>Periodens resultat</b>	<b>-88,1</b>	<b>16,1</b>	<b>15,5%</b>	<b>-104,2</b>

**NETTOOMSÄTTNING**

Isofols nettoomsättning uppgick till 12,5 MSEK (0) under det första halvåret 2021. Intäkterna är hänförliga till licensavtalet i Japan och avser vidarefaktureringar för kostnaderna inom AGENT-studien i Japan.

**ÖVRIGA EXTERNA KOSTNADER**

Bolagets övriga externa kostnader uppgick till -89,2 MSEK (-93,8), vilket motsvarar en minskning om 4,6 MSEK. Kostnaderna var lägre jämfört med samma period föregående år, vilket främst var hänförligt till lägre antal patientbesök på AGENT-studiens sites, lägre kostnader för affärsutveckling och licensavtal samt avsaknad av kostnader för regulatoriska förberedelser i Japan.

**PERSONALKOSTNADER**

Personalkostnaderna i koncernen uppgick till -11,1 MSEK (-9,9) vilket motsvarar en ökning om 1,2 MSEK, vilket är hänförligt till att antalet anställda ökat under året.

**AV- OCH NEDSKRIVNINGAR**

Avskrivningar och nedskrivningar av materiella- och immateriella anläggningstillgångar uppgick under perioden till -0,8 MSEK (-0,9).

**ÖVRIGA RÖRELSEINTÄKTER OCH RÖRELSEKOSTNADER**

Övriga rörelseintäkter och rörelsekostnader uppgick under perioden till -0,8 MSEK (-0,7).

**RÖRELSERESULTAT (EBIT)**

Rörelseresultat uppgick till -89,4 MSEK (-105,3), vilket motsvarade en minskad förlust om 15,9 MSEK.

**FINANSIELLA INTÄKTER OCH KOSTNADER**

Finansiella intäkter uppgick under perioden till 1,4 MSEK (1,6) medan de finansiella kostnaderna uppgick till -0,1 MSEK (-0,6).

**SKATT**

Bolaget hade ingen skattekostnad då någon vinst ej uppvisades under de jämförda perioderna.

**PERIODENS RESULTAT**

Periodens resultat uppgick till -88,1 MSEK (-104,2), vilket motsvarade en minskad förlust om 16,1 MSEK.

**JÄMFÖRELSE AV RÄKENSKAPSÅRET 2020 MED RÄKENSKAPSÅRET 2019**

Nedanstående tabell redovisar Isofols resultat från verksamheten i MSEK och den procentuella förändringen mellan de båda perioderna.

<b>MSEK</b>	<b>2020</b>	<b>Förändring, MSEK</b>	<b>Förändring, %</b>	<b>2019</b>
Nettoomsättning	37,1	37,1	∞	-
Övriga externa kostnader	-199,5	-61,7	-44,8%	-137,8
Personalkostnader	-22,7	5,8	20,4%	-28,5
Avskrivningar	-1,7	-0,1	-6,3%	-1,6
Övriga rörelseintäkter och rörelsekostnader	0,4	0,5	500%	-0,1
<b>Rörelseresultat</b>	<b>-186,5</b>	<b>-18,7</b>	<b>-11,1%</b>	<b>-167,8</b>
Finansiella intäkter	0	-6,4	-100%	6,4
Finansiella kostnader	-2,5	-2,3	-1150%	-0,2
Skatt som belastar årets resultat	0	0	∞	-
<b>Periodens resultat</b>	<b>-189</b>	<b>-27,4</b>	<b>-17,0%</b>	<b>-161,6</b>

**NETTOOMSÄTTNING**

Nettoomsättningen uppgick till 37,1 MSEK (0) för perioden. Intäkterna i perioden bestod av intäkter hänförligt till licensavtal för Japan och Kanada med initiala ersättningar om 27,4 MSEK och vidarefaktureringar för AGENT-studien i Japan om 9,7 MSEK.

**ÖVRIGA EXTERNA KOSTNADER**

Bolagets övriga externa kostnader uppgick till -199,5 MSEK (-137,8), vilket motsvarar en ökning om 61,7 MSEK. Kostnadsökningen jämfört med samma period föregående år är hänförlig till den pågående kliniska studien, AGENT, rekrytering av patienter, regulatoriska förberedelser för studier i Japan och kostnader hänförligt till licensavtal i Japan och Kanada samt Investor relations.

**PERSONALKOSTNADER**

Personalkostnaderna i koncernen uppgick till -22,7 MSEK (-28,5) vilket motsvarar en minskning om 5,7 MSEK. Antalet anställda uppgick till 12 personer (12) vid utgången av december månad 2020. Föregående års personalkostnader innehöll en engångspost om 4,5 MSEK hänförligt till uppsägningslön och avgångsvederlag för avgående VD. Justerat för kostnader för avgående VD motsvarar förändringen en minskning av kostnaderna om 1,3 MSEK.

**AV- OCH NEDSKRIVNINGAR**

Avskrivningar och nedskrivningar av materiella- och immateriella anläggningstillgångar uppgick under perioden till -1,8 MSEK (-1,6).

**ÖVRIGA RÖRELSEINTÄKTER OCH RÖRELSEKOSTNADER**

Övriga rörelseintäkter och rörelsekostnader uppgick under perioden till 0,4 MSEK (-0,1).

**RÖRELSERESULTAT (EBIT)**

Rörelseresultat uppgick till -186,5 MSEK (-167,8), vilket motsvarar en ökning av förlusten med 18,7 MSEK.

**FINANSIELLA INTÄKTER OCH KOSTNADER**

Finansiella intäkter uppgick under perioden till 0,0 MSEK (6,4) medan de finansiella kostnaderna uppgick till -2,5 MSEK (-0,2).

**SKATTEKOSTNAD**

Koncernens skattekostnad uppgick under perioden till -0 MSEK (0) och är hänförligt till Bolaget inte redovisar någon vinst.

**ÅRETS RESULTAT**

Periodens resultat uppgick till -189,0 MSEK (-161,6), vilket motsvarar en ökning av förlusten med 27,4 MSEK.

**JÄMFÖRELSE AV RÄKENSKAPSÅRET 2019 MED RÄKENSKAPSÅRET 2018**

Nedanstående tabell redovisar Isofols resultat från verksamheten i MSEK och den procentuella förändringen mellan de båda perioderna.

<b>MSEK</b>	<b>2019</b>	<b>Förändring, MSEK</b>	<b>Förändring, %</b>	<b>2018</b>
Nettoomsättning	-	-	-	-
Övriga externa kostnader	-137,8	-65,9	-91,7%	-71,9
Personalkostnader	-28,5	-10,9	-61,9%	-17,6
Avskrivningar	-1,6	1,4	700%	-0,2
Övriga rörelseintäkter och rörelsekostnader	-0,1	0,1	50%	-0,2
<b>Rörelseresultat</b>	<b>-167,8</b>	<b>-78,0</b>	<b>-86,9%</b>	<b>-89,8</b>
Finansiella intäkter	6,4	-1,0	-13,5%	7,4
Finansiella kostnader	-0,2	0,4	66,7%	-0,6
Skatt som belastar årets resultat	-	-	-	-
<b>Periodens resultat</b>	<b>-161,6</b>	<b>-78,5</b>	<b>-94,5%</b>	<b>-83,1</b>

**ÖVRIGA EXTERNA KOSTNADER**

Bolagets övriga externa kostnader uppgick till -137,8 MSEK (-71,9), vilket motsvarar en ökning om 65,9 MSEK. Kostnadsökningen jämfört med samma period föregående år är hänförlig till den pågående kliniska AGENT-studien, kostnader för kommersialisering, regulatoriska förberedelser för studier i Japan och Australien och Investor Relations samt marknadsföring.

**PERSONALKOSTNADER**

Personalkostnaderna i koncernen uppgick till -28,5 MSEK (-17,6) vilket motsvarar en ökning om 10,9 MSEK, varav 4,5 MSEK är hänförliga till uppsägningslön och avgångsvederlag för avgående VD och ökat antal anställda. Antalet anställda uppgick till 12 personer (11) vid utgången av december månad 2019.

**AV- OCH NEDSKRIVNINGAR**

Avskrivningar och nedskrivningar av materiella- och immateriella anläggningstillgångar uppgick under perioden till -1,6 MSEK (-0,2). Ökningen är hänförlig till implementering av IFRS 16 vilket genererat avskrivning på Leasingtillgång med -1,4 MSEK.

**ÖVRIGA RÖRELSEINTÄKTER OCH RÖRELSEKOSTNADER**

Övriga rörelseintäkter och rörelsekostnader uppgick under perioden till -0,1 MSEK (-0,2).

**RÖRELSERESULTAT (EBIT)**

Rörelseresultat uppgick till -167,8 MSEK (-89,8), vilket motsvarar en ökning av förlusten med 78,0 MSEK.

**FINANSIELLA INTÄKTER OCH KOSTNADER**

Finansiella intäkter uppgick under perioden till 6,4 MSEK (7,4) medan de finansiella kostnaderna uppgick till -0,2 MSEK (-0,6).

**SKATTEKOSTNAD**

Bolaget hade ingen skattekostnad då någon vinst ej uppvisades under de jämförda perioderna.

**ÅRETS RESULTAT**

Periodens resultat uppgick till -161,6 MSEK (-83,1), vilket motsvarar en ökning av förlusten med 78,5 MSEK.

**KASSAFLÖDE**

Nedanstående tabell redovisar Bolagets kassaflöde under de sexmånadersperioder som avslutades den 30 juni 2021 respektive 30 juni 2020, samt under räkenskapsåren 2018–2020.

MSEK	Jan-jun 2021	Jan-jun 2020	2020	2019	2018
Kassaflöde från den löpande verksamheten	-83,3	-95,5	-160,3	-147,2	-92,5
Kassaflöde från investeringsverksamheten	-	-	-	-0,3	-
Kassaflöde från finansieringsverksamheten	497,9	152,7	150,0	-0,2	5,1
Likvida medel vid årets/periodens början	116,4	127,0	127,0	272,9	357,3
<b>Likvida medel vid årets/periodens slut</b>	<b>530,7</b>	<b>185,7</b>	<b>116,4</b>	<b>127,0</b>	<b>272,9</b>

**KASSAFLÖDE FRÅN DEN LÖPANDE VERKSAMHETEN**

Det negativa kassaflödet från den löpande verksamheten är i allt väsentligt hänförligt till Bolagets kliniska utvecklingsverksamhet. Under 2020 och 2021 har Bolaget erhållit intäkter från licensavtal vilket i begränsad omfattning minskat det negativa kassaflödet från den löpande verksamheten. Skillnader mellan kassaflöde från löpande verksamheten och förändringar i rörelsekapital är hänförligt till naturliga förändringar av fordringar och leverantörsskulder.

2020 genomfördes en nyemission om 180 MSEK, vilken tillförde Bolaget 151 MSEK efter transaktionskostnader och i januari 2018 tillfördes Bolaget 5 MSEK vid inlösen av teckningsoptionsprogram som initierades 2012.

**LIKVIDITET OCH FINANSIELL STÄLLNING**

Per den 30 juni 2021 hade Bolaget tillgänglig likviditet om 530,7 MSEK, bestående av kassa och likvida medel.

**KASSAFLÖDE FRÅN FINANSIERINGSVERKSAMHETEN**

Skillnaden i kassaflöde från finansieringsverksamheten under de olika perioderna är hänförligt till genomförda nyemissioner. I juni 2021 genomfördes en nyemission om 500 MSEK, vilken tillförde Bolaget 452 MSEK efter transaktionskostnader, i juni

**INVESTERINGAR**

Nedanstående tabell redovisar Bolagets investeringar under räkenskapsåren 2018–2020 samt för sexmånadersperioden som avslutades 30 juni 2021.

MSEK	Jan-jun 2021	2020	2019	2018
Förvärv av materiella anläggningstillgångar	-	-	-0,3	-
<b>Summa</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-0,3</b>	<b>-</b>

**PÅGÅENDE OCH FRAMTIDA INVESTERINGAR**

Förutom de pågående studierna har Bolaget inga pågående eller planerade väsentliga investeringar.

är fullt avskrivna. Bolagets utgifter för att ansöka om och för att upprätthålla patent kostnadsförs löpande.

**MATERIELLA ANLÄGGNINGSTILLGÅNGAR**

Per den 30 juni 2021 hade Bolaget materiella anläggningstillgångar till ett värde av 2,5 MSEK, främst bestående av leasingtillgångar om 2,2 MSEK och inventarier, verktyg och installationer om 0,3 MSEK. Isofol har inte några inteckningar eller belastningar på Bolagets tillgångar.

**POSTER UTANFÖR BALANSRÄKNINGEN**

Bolaget saknade poster utanför balansräkningen per den 30 juni 2021, så som definierats i enlighet med IFRS.

**IMMATERIELLA ANLÄGGNINGSTILLGÅNGAR**

Per den 30 juni 2021 hade Bolaget immateriella anläggningstillgångar till ett värde av 0 MSEK, främst relaterat till patent vilka

**BETYDANDE FÖRÄNDRINGAR SEDAN DEN 30 JUNI 2021**

Inga betydande förändringar av Isofols finansiella ställning eller resultat har inträffat sedan den 30 juni 2021.



# KAPITALISERING, SKULDSÄTTNING OCH ANNAN FINANSIELL INFORMATION

Tabellerna i detta avsnitt beskriver Bolagets kapitalisering och skuldsättning på koncernnivå per den 31 juli 2021. Tabellerna i detta avsnitt ska läsas tillsammans med avsnittet ”Finansiell information i sammandrag” och Bolagets finansiella information med tillhörande noter som har införlivats i Prospektet genom hänvisning.

## EGET KAPITAL OCH SKULDSÄTTNING

I tabellen nedan sammanfattas Isofols kapitalstruktur per den 31 juli 2021. Tabellen inkluderar endast räntebärande skulder.

TSEK	Oreviderad
<b>Summa kortfristiga skulder</b>	<b>1 613</b>
För vilka garanti ställts	-
Mot annan säkerhet	-
Utan säkerhet	1 613
<b>Summa långfristiga skulder</b>	<b>687</b>
Garanterade	-
Med säkerhet	-
Utan garanti/utan säkerhet	687
<b>Eget kapital</b>	<b>413 972</b>
Aktiekapital	4 945
Övrigt tillskjutet kapital	1 217 607
Balanserat resultat	-809 581
<b>Totalt</b>	<b>416 272</b>

## NETTOSKULDSÄTTNING

I tabellen nedan sammanfattas Isofols nettoskuldsättning per den 31 juli 2021. Tabellen inkluderar endast räntebärande skulder.

TSEK	Oreviderad
(A) Kassa och bank	483 906
(B) Andra likvida medel	-
(C) Övriga finansiella tillgångar	-
<b>(D) Likviditet (A) + (B) + (C)</b>	<b>483 906</b>
(E) Kortfristiga finansiella skulder (inklusive skuldinstrument, men exklusive den kortfristiga andelen av långfristiga finansiella skulder)	1 613
(F) Kortfristig andel av långfristiga finansiella skulder	-
<b>(G) Kortfristig finansiell skuldsättning (E + F)</b>	<b>1 613</b>
<b>(H) Kortfristig finansiell skuldsättning netto (G - D)</b>	<b>-482 293</b>
(I) Långfristiga finansiella skulder (exklusive kortfristig andel och skuldinstrument)	687
(J) Skuldinstrument	-
(K) Långfristiga leverantörsskulder och andra skulder	-
<b>(L) Långfristig finansiell skuldsättning (I + J + K)</b>	<b>687</b>
<b>(M) Total finansiell skuldsättning (H + L)</b>	<b>-481 606</b>

## RÖRELSEKAPITALUTLÅTANDE

Det är Bolagets bedömning att det befintliga rörelsekapitalet är tillräckligt för att tillgodose Bolagets behov under den kommande tolv månadersperioden efter Prospektets datum. Rörelsekapital avser ett företags förmåga att få tillgång till likvida medel för att fullgöra sina betalningsåtaganden när dessa förfaller till betalning.

## INVESTERINGAR

### Väsentliga investeringar sedan senast offentliggjorda årsbokslutet

Bolaget har sedan utgången av 2020, fram till dagen för Prospektet, inte gjort några väsentliga investeringar.

### Väsentliga pågående investeringar och åtaganden om framtida investeringar

Förutom de pågående studierna har Bolaget inga pågående eller planerade väsentliga investeringar.

## FÖRUTSÄTTNINGAR FÖR LÖNSAMHET

Isofol är ett läkemedelsbolag i sen klinisk utvecklingsfas. Den pågående pivotala fas III AGENT-studien för arfolitixorin är fullrekryterad och slutligt resultat beräknas erhållas under första halvåret 2022 med en potentiell marknadsregistrering under 2023. Isofol eftersträvar att sälja eller utlicensiera produkten till ett större företag för att få ut den på marknaden, vilket förväntas skapa förutsättningar för lönsamhet. När och om Isofol uppnår lönsamhet är avhängigt ett marknadsgodkännande av arfolitixorin, försäljningsvolym, försäljningspris och Bolagets kostnadsbas.

## VIKTIGA TRENDER

Kostnaderna i Isofol har ökat under de senaste räkenskapsåren i linje med den ökade kliniska aktiviteten inom den pågående pivotala fas III AGENT-studien för arfolitixorin något som förväntas fortsätta när Isofol slutför den kliniska utvecklingsplanen för arfolitixorin och initierar förberedelserna för marknadsregistrering och en eventuell marknads lansering.

Bolaget har sedan utbrottet av virusjukdomen Covid-19 följt utvecklingen och dess påverkan noggrant. Bolaget har vidtagit åtgärder för sina kliniska studier. Bolagets bedömning är att åtgärder krävs för att säkerställa kontinuitet i den globala fas III AGENT-studien. Bolaget har gjort en riskanalys med avseende på genomförande av den pågående globala fas III AGENT-studien och försörjning av läkemedel. Arbetet utmynnade i slutsatsen att situationen med Covid-19 inte har bedömts påverka genomförandet av studien på annat sätt än att genomförandet av olika delmoment inom studien kan komma att ta längre tid än beräknat på grund av lokala restriktioner och nedstängningar av sjukhus. Bolagets bedömning är att tillgången på läkemedel är säkerställd för att genomföra och slutföra studien.

Bolaget fortsätter att följa utvecklingen noga och implementerar säkerhetsåtgärder och följer de av myndigheter utfärdade rekommendationer för att inte minimera risken för att patienter och vårdpersonal samt studien skall påverkas av Covid-19. Den pågående globala fas III AGENT-studien var

fullrekryterad i december 2020 med 440 patienter. Förutsatt att nuvarande kris med Covid-19 inte medför ytterligare begränsningar är Bolagets bedömning att effekterna på möjligheterna att driva och slutföra den kliniska studien inte skall få större påverkan än det som erfarits under 2020.

Förutom vad som anges i Prospektet finns det, såvitt Styrelsen känner till, inga kända tendenser, osäkerhetsfaktorer, potentiella fordringar eller andra krav, åtaganden eller händelser som kan förväntas ha en väsentlig inverkan på Bolagets framtidsutsikter.

Isofol känner heller inte till några offentliga, ekonomiska, skattepolitiska, penningpolitiska eller andra politiska åtgärder som, direkt eller indirekt, väsentligt påverkat eller väsentligt skulle kunna påverka Bolagets verksamhet. Bolagets verksamhet är dock förknippad med risker. I avsnittet "Riskfaktorer" presenteras ett antal övergripande riskfaktorer som bedöms kunna ha betydelse för Isofols verksamhet, finansiella ställning och framtidsutsikter.

Utöver det som beskrivs ovan och i avsnitten "Riskfaktorer", "Verksamhetsbeskrivning" samt i avsnittet "Betydande förändringar sedan den 30 juni 2021", finns per dagen för Prospektet inte några för Bolaget kända tendenser, osäkerhetsfaktorer, potentiella fordringar eller andra krav, åtaganden eller händelser som kan förväntas ha en väsentlig inverkan på Isofols affärsutsikter under det innevarande räkenskapsåret. Utöver vad som anges i avsnittet "Riskfaktorer" och ovan känner Bolaget inte heller till några offentliga, ekonomiska, skattepolitiska, penningpolitiska eller andra politiska åtgärder som, direkt eller indirekt, väsentligt påverkat eller väsentligt skulle kunna påverka Isofols verksamhet.

# STYRELSE, LEDANDE BEFATTNINGSHAVARE OCH REVISOR

## STYRELSE

Bolagets Styrelse består av åtta (8) ordinarie ledamöter, inklusive styrelseordförande, utan suppleanter, vilka valts för tiden intill nästa årsstämma 2022. Styrelsen har sitt säte i Göteborg. Tabellen nedan visar ledamöterna i Styrelsen, när de först valdes in i Styrelsen och om de är oberoende i förhållande till Bolaget och/eller större aktieägare.

### Oberoende i förhållande till

Namn	Befattning	Medlem sedan	Bolaget och bolagsledningen	Huvudägare
ANNA BELFRAGE	Styrelseledamot	2019	Ja	Ja
ALAIN HERRERA	Styrelseledamot	2018	Ja	Ja
MAGNUS BJÖRSNE	Styrelseledamot	2018	Ja	Ja
PAULA BOULTBEE	Styrelseledamot	2018	Ja	Ja
PÅR-OLA MANNEFRED	Styrelseordförande	2019	Ja	Ja
ROBERT MARCHESANI	Styrelseledamot	2019	Ja	Ja
ARAM MANGASARIAN	Styrelseledamot	2020	Ja	Ja
LENNART JEANSSON	Styrelseledamot	2021	Ja	Ja



<b>Namn</b>	<b>Anna Belfrage</b> Född 1962. Styrelseledamot sedan 2019.	<b>Alain Herrera</b> Född 1950. Styrelseledamot sedan 2018.	<b>Magnus Björnsne</b> Född 1964. Styrelseledamot sedan 2018.
<b>Utbildning:</b>	Civilekonom vid Lunds Universitet.	Legitimerad läkare.	Doktorsexamen i Läkemedelskemi vid Stockholms Universitet. Master of Business Administration vid Henley Management College UK.
<b>Övriga nuvarande befattningar</b>	Styrelseledamot i Anna Belfrage Creative Consulting AB, Ellevio AB, Mycronic AB (publ), NOTE AB (publ), Elopak Group AS, CINT Group AB (publ), Ellevio Holding 2 AB, Ellevio Holding 3 AB, Ellevio Holding 1 AB och Ellevio Holding 4 AB.	Styrelseledamot i IDDI, Nanobiotix, PDC Line Pharma, ErVaccine, Onward Therapeutics SA och EMERCell. Olika ledande positioner vid Alain Oncologie Consulting och AD Bio Consulting.	Styrelseledamot i Global Compact Network Sweden. Styrelsesuppleant i Anivator AB. Verkställande direktör för AstraZeneca BioVentureHub AB.
<b>Tidigare befattningar (senaste fem åren):</b>	Styrelseledamot i CeDe Group AB (konkurs inledd i februari 2019 och avslutad i april 2020), CEDEFT Intressenter AB, Serneke Group AB (publ), Trivselhus Aktiebolag, Södra mark & hus AB, Södra Skogsägarna TH Holding AB, Södra Mark Holding AB, Södra Silva Holding AB och Södra Skogsägarna Aktiebolag.  Styrelsesuppleant i Berg & Berg i Kungälv AB (nuvarande Mor Gerd AB) och Brodersen Automation Aktiebolag.  Extern firmatecknare i Södra Skogsägarna ekonomisk förening.  Finansiell direktör i Södra Skogsägarna Ekonomisk förening.	Alain har varit direkt involverad i ett flertal registreringsprocesser däribland läkemedlet oxaliplatin. Innan arbetet som expertrådgivare inom onkologi, var Dr.Herrera Vice President för avdelningen Global Oncology Business Strategy and Development hos Sanofi där han även tidigare haft rollen som chef för Global Oncology Franchise. Vidare har Dr. Herrera även varit ordförande för Chiron Therapeutics Europé, verkställande direktör för Pierre Fabre Oncology Laboratories och haft en ledande position vid PharmaEngine Europé.	Styrelseordförande i Termino C 2915 AB. Styrelseledamot i Beactica Therapeutics AB och SwedenBIO Service AB.  Magnus har innehaft flertalet ledande positioner, bland annat som ansvarig för affärsutvecklingen vid AstraZeneca AB.
<b>Aktieäggande i Bolaget:</b>	5 250 aktier.	-	-

STYRELSE, LEDANDE BEFATTNINGSHAVARE OCH REVISOR



<b>Namn</b>	<b>Paula Boulton</b> Född 1958. Styrelseledamot sedan 2018.	<b>Robert Marchesani</b> Född 1961. Styrelseledamot sedan 2019.	<b>Pär-Ola Mannefred</b> Född 1961. Styrelseordförande sedan 2019.
<b>Utbildning:</b>	Sjuksköterskeexamen vid Västerås sjuksköterskola.	Kandidatexamen i journalistik och PR från Indiana University. Master of Business Administration med en fördjupning i marknadsföring från University of Indianapolis.	Studier i ekonomi och juridik samt Executive Master of Business Administration, Handelshögskolan vid Göteborgs Universitet.
<b>Övriga nuvarande befattningar</b>	-	Verkställande direktör Proventur Consulting LLC. Fakultetsmentor vid Butler University.	Styrelseordförande i Geijers Vind AB, Residenset Partners AB, Örgryte Park AB, Örgryte Parken Ekonomisk Förening och Bostadsrättsföreningen Geijersgatan 4. Styrelseledamot i Aktiebolaget Äpplet, Johanneberg Science Park AB, Residenset AB och Radio Innovation Sweden AB (publ). Verkställande direktör i Aktiebolaget Äpplet.
<b>Tidigare befattningar (senaste fem åren):</b>	Styrelseordförande i The Max Foundation Non-For-Profit Global Health Organization. Vice verkställande direktör på Pharmacyclics. Även innehåft ledande positioner inom exempelvis Pharmacia (Pfizer), Novartis, Amgen, Proteolix (Onyx), CCO för Oncopeptides AB och agerat rådgivare till Enlive Therapeutic.	Innehåft ledande befattningar inom Eli Lilly & Company.	Styrelseordförande i AB Liseberg Skår 40:17, Gruppbestäder i Sverige Aktiebolag, Gruppbestäder i Sverige Förvaltnings Aktiebolag, Hotell Liseberg Heden Aktiebolag, Höggullen Akvarell AB (nuvarande LSS Bostäder Sverige AB), Höggullen LSS Gotland AB, Höggullen Omsorgsfastigheter AB, Höggullen Singoalla AB, Höggullen Sättra AB, Korsaröds Fastighets AB (nuvarande Höggullen Omsorgsfastigheter AB), Lingonet i Västervik Fastighetsaktiebolag (nuvarande Höggullen Omsorgsfastigheter AB), Liseberg Aktiebolag, Lisebergs Gäst Aktiebolag, LSS Bostäder Sverige AB och Seniorbostäder i Sverige Aktiebolag. Styrelseledamot i AB Liseberg Skår 40:17, AEVS LSS 2 AB, Aktiebolaget Höggullen (publ), Basildon Investment AB, Bygga Hem i Göteborg AB, Fjöllebro Fastighetsförvaltning AB, Geijers Vind AB, Gruppbestäder i Sverige Aktiebolag, Göteborgs Egnahems Aktiebolag, Gruppbestäder i Sverige Förvaltnings Aktiebolag, Göteborg & Co Kommuntresant Aktiebolag (nuvarande Göteborg & Co), Göteborg & Co AB, Hotell Liseberg Heden Aktiebolag, Höggullen Fastighetsservice AB (nuvarande Residenset AB), Höggullen Oldco Fastighets AB, Höggullen Omsorgsfastigheter AB, Highhill Intressenter AB, Investment AB Mollopp, Jekose Investment AB (nuvarande Residenset AB), Liseberg Aktiebolag, Lisebergs Gäst Aktiebolag, Lisebergs Restaurantaktiebolag (nuvarande Liseberg Aktiebolag), Odalen Fastigheter AB, Residenset Stockholm AB (nuvarande Residenset AB), Residenset Holding AB (nuvarande Residenset AB), Residenset Partners AB, Scandinavian Trainpartner AB, Seniorbostäder i Sverige Aktiebolag, Småland LSS AB, Stretered Förvaltning AB, Stretereds Omsorgshus AB, Tulebo Fastighets AB (nuvarande Höggullen Omsorgsfastigheter AB), och Äppelkartet AB (nuvarande Residenset Holding AB). Styrelsesuppleant i Affärsmäklaren i Borås AB, Rikshem Brovård AB och Rikshem Brågårp AB. Likvidator för Affärsmäklaren i Borås AB. Verkställande direktör i Aktiebolaget Höggullen (publ) och Residenset AB.
<b>Aktieäggande i Bolaget:</b>	-	5 000 aktier	194 448 aktier <sup>40)</sup> .

40) Varav 4 081 aktier ägs indirekt genom Aktiebolaget Äpplet.



<b>Namn</b>	<b>Aram Mangasarian</b> Född 1969. Styrelseledamot sedan 2020.	<b>Lennart Jeansson</b> Född 1941. Styrelseledamot sedan 2021.
<b>Utbildning:</b>	B.Sc. i biologi från University of Wisconsin-Madison, USA, PhD i biologi från University of California, USA och MBA från INSEAD, Frankrike.	Masterexamen i nationalekonomi vid Göteborgs universitet.
<b>Övriga nuvarande befattningar</b>	VD och medlem i styrelsen för Noxxon Pharma, Berlin.	Styrelseledamot och verkställande direktör i AB Windar. Styrelseledamot i Stena Sessan AB och Clean Motion AB. Styrelsesuppleant i Dahliaqomit AB.
<b>Tidigare befattningar (senaste fem åren):</b>	Har över 20 års erfarenhet inom bioteknikindustrin. Aram har haft ledande positioner inom bioteknikföretag så som C10 Pharma, Norge, Novoxel, Frankrike och Exonhit Therapeutics, Frankrike och arbetat med kapitalanskaffning i börsföretag och förhandlat om licens- och försäljningsavtal med ledande läkemedelsföretag som Roche, Merck & Co och AstraZeneca.	Styrelseordförande i Stena Aktiebolag och Stena Sessan Investment Aktiebolag. Styrelseledamot i Stena Metall Aktiebolag och Cellbes AB.
<b>Aktieäggande i Bolaget:</b>	-	953 750 aktier. <sup>41)</sup>

## LEDANDE BEFATTNINGSHAVARE



<b>Namn</b>	<b>Ulf Jungnelius</b> Född 1951. Chief Executive Officer sedan 2019.	<b>Gustaf Albèrt</b> Född 1968. Chief Financial Officer sedan 2017, Deputy Chief Executive Officer sedan 2019.	<b>Roger Tell</b> Född 1965. Senior Vice President, Chief Medical Officer och Chief Scientific Officer sedan 2019.
<b>Utbildning:</b>	Legitimerad läkare. Specialistkompetens i onkologi, Karolinska Institutet.	Civilekonom och Master of Science in International Accounting and Auditing, vid Handelshögskolan vid Göteborgs Universitet.	Läkarexamen och doktorsexamen i experimentell onkologi från Karolinska Institutet. Specialistläkare i onkologi, Karolinska Universitetssjukhuset.
<b>Övriga nuvarande befattningar</b>	Styrelseledamot i Biovica International AB, Carponovum AB, Oncopeptides AB och Ryvu Therapeutics S.A samt rådgivare till NOXXON Pharma N.V.	Styrelsesuppleant i Isofol Medical (Incentive) AB.	-
<b>Tidigare befattningar (senaste fem åren):</b>	VD för Isofol sedan november 2019 och före det styrelseledamot i Isofol under perioden 2010-2019 och verkade som bolagets kliniska och regulatoriska expert. Styrelseledamot i Monoc AB 2013-2020. Han har haft ledande befattningar i USA i bolag som Noxxon Pharma, Vaxxon Pharma, Celgene, Takeda, Pfizer och Eli Lilly.	Styrelseledamot och verkställande direktör i Elanders Sverige AB samt i Falköping Karlavagnen 6 AB (nuvarande Elanders Infologistics AB).	Vice president för klinisk utveckling på Aprea Therapeutics AB. Medicinsk direktör i Servier Oncology.
<b>Aktieäggande i Bolaget:</b>	408 338 aktier och 250 000 teckningsoptioner.	35 359 aktier, 176 300 teckningsoptioner	5 000 aktier, 176 300 teckningsoptioner

41) Ägs indirekt genom AB Windar.



<b>Namn</b>	<b>TONY GUSTAVSSON</b> Född 1965. Chief Commercial Officer sedan november 2020.
<b>Utbildning:</b>	Civilekonom från Lunds Universitet.
<b>Övriga nuvarande befattningar</b>	-
<b>Tidigare befattningar (senaste fem åren):</b>	Närmast kommer Tony från Astra Zeneca där han innehaft ett stort antal seniora kommersiella roller, senast som chef för den globala Pricing and Market Access funktionen för företagets kardiovaskulära, renala och metabola terapiområde.
<b>Aktieägende i Bolaget:</b>	117 534 teckningsoptioner.

## ÖVRIGA UPPLYSNINGAR AVSEENDE STYRELSE OCH LEDANDE BEFATTNINGSHAVARE

Det förekommer inga familjeband mellan några styrelseledamöter eller ledande befattningshavare.

Det föreligger inga intressekonflikter eller potentiella intressekonflikter mellan styrelseledamöternas och ledande befattningshavarnas åtaganden gentemot Bolagets och deras privata intressen och/eller andra åtaganden.

Styrelseledamoten Anna Belfrage var fram till juli 2018 styrelseledamot i CeDe Group AB. CeDe Group AB försattes i konkurs i februari 2019 av Malmö tingsrätt. Nämnda konkurs avslutades i april 2020. Utöver detta har ingen styrelseledamot eller ledande befattningshavare under de senaste fem åren (i) dömts i bedrägerirelaterade mål, (ii) representerat ett företag som försatts i konkurs eller ansökt om likvidation (annat än frivilligt), eller varit föremål för konkursförvaltning, (iii) bundits vid och/eller utfärdats påföljder för ett brott av reglerings- eller tillsynsmyndigheter (inbegripet erkända yrkessammanslutningar) eller (iv) förbjudits av domstol att ingå som medlem av förvaltnings-, lednings- eller kontrollorgan eller från att ha ledande eller övergripande funktion hos ett företag. Det finns inga särskilda överenskommelser om ersättning för styrelseledamot eller ledande befattningshavare efter det att uppdraget eller anställningen avslutats. Isofol har inga avsatta eller upplupna belopp för pensioner och förmåner eller liknande efter styrelseledamots eller ledande befattningshavares avträdande av tjänst eller uppdrag. Alla styrelseledamöter och ledande befattningshavare kan nås via Bolagets adress, Arvid Wallgrens Backe 20, 413 46 Göteborg.

## REVISOR

KPMG AB, Norra Hamngatan 22, 404 39 Göteborg, är Bolagets revisor sedan extra bolagsstämman den 21 december 2016 och omvaldes på årsstämma 2021 för perioden intill nästa årsstämma. Jan Malm är huvudansvarig revisor. Jan Malm, född 1960, är auktoriserad revisor och medlem i FAR, branschorganisationen för revisorer i Sverige.

# BOLAGSSTYRNING

## LAGSTIFTNING OCH REGELVERK

Isofol är ett svenskt publikt aktiebolag. Före noteringen på Nasdaq Stockholm har bolagsstyrningen i Bolaget grundats på svensk lag, interna regler och föreskrifter, Svensk Kod för bolagsstyrning ("Koden") samt Nasdaq First North Premier Growth Markets regelverk för emittenter. När Bolaget har noterats på Nasdaq Stockholm kommer Bolaget att följa Nasdaq Stockholms regelverk för emittenter (istället för Nasdaq First North Premier Growth Markets regelverk för emittenter).

Bolaget har sedan juli 2017 tillämpat Koden, vilken ska tillämpas av samtliga svenska bolag vars aktier är upptagna till handel på en reglerad marknad. Koden syftar till att utgöra vägledande regler för god bolagsstyrning och kompletterar lagstiftningen på ett antal områden där den ställer högre krav. Enligt principen "följ eller förklara" är det dock möjligt för bolag att avvika från Koden och välja andra lösningar som bedöms svara bättre mot omständigheterna i det enskilda fallet, förutsatt att bolaget öppet redovisar varje sådan avvikelse, beskriver den lösning man valt i stället samt anger skälen för detta.

I Bolagets bolagsstyrningsrapporter för räkenskapsåren 2018 och 2019 informerade Isofol om att Bolaget valt att göra en avvikelse från Koden, vilken ansågs vara rimlig och motiverad med tanke på Bolagets storlek och verksamhet. Ersättningsutskottet bestod, förutom av Bolagets dåvarande styrelseordförande Ulf Jungnelius, av dåvarande styrelseledamöterna Jonas Pedersén och Bengt Gustafsson. Bengt Gustafsson är inte oberoende i förhållande till Bolaget och ersättningsutskottet uppfyllde alltså inte Kodens krav avseende ledamöternas oberoende. I samband med årsstämman den 3 maj 2019 tillsattes ett nytt ersättningsutskott som inte avviker från Koden.

Bolaget rapporterade för räkenskapsår 2020 inte några avvikelser från Koden och förväntar sig för närvarande inte att rapportera någon avvikelse från Koden i den nästkommande bolagsstyrningsrapporten för räkenskapsår 2021.

## BOLAGSSTÄMMA

Enligt aktiebolagslagen (2005:551) är bolagsstämman Bolagets högsta beslutsfattande organ. På bolagsstämman utövar aktieägarna sin rösträtt i nyckelfrågor, till exempel fastställande av resultat- och balansräkningar, disposition av Bolagets resultat, beviljande av ansvarsfrihet för styrelsens ledamöter och verkställande direktör, val av styrelseledamöter och revisorer samt ersättning till styrelsen och revisorerna.

Årsstämma måste hållas inom sex månader från utgången av räkenskapsåret. Utöver årsstämman kan det kallas till extra bolagsstämma. Enligt bolagsordningen sker kallelse till bolagsstämma genom annonsering i Post- och Inrikes Tidningar och genom att kallelsen hålls tillgänglig på Bolagets webbplats. Att kallelse har skett ska samtidigt annonseras i Dagens Industri.

## RÄTT ATT DELTA I BOLAGSTÄMMA

Aktieägare som vill delta i förhandlingar på bolagsstämman ska dels vara införd i den av Euroclear Sweden förda aktieboken sex bankdagar före stämman, dels anmäla sig hos Bolaget för deltagande i bolagsstämman senast den dag som anges i kallelsen till stämman. Aktieägare kan närvara vid bolagsstämman personligen eller genom ombud och kan även biträddas av högst två personer. Vanligtvis är det möjligt för aktieägare att anmäla sig till bolagsstämman på flera olika sätt, vilka närmare anges i kallelsen till stämman. Aktieägare är berättigade att rösta för samtliga aktier som aktieägaren innehar i Bolaget.

## INITIATIV FRÅN AKTIEÄGARNA

Aktieägare som önskar få ett ärende behandlat på bolagsstämman måste skicka en skriftlig begäran härom till styrelsen. Begäran ska normalt vara styrelsen tillhanda senast sju veckor före bolagsstämman.

## VALBEREDNING

Bolag som följer Koden ska ha en valberedning. Enligt Koden ska bolagsstämman utse valberedningens ledamöter eller ange hur ledamöterna ska utses. Valberedningen ska enligt Koden bestå av minst tre ledamöter och en majoritet av dessa ska vara oberoende i förhållande till Bolaget och koncernledningen. Minst en ledamot i valberedningen ska därutöver vara beroende i förhållande till den röstmässigt största ägaren eller den grupp av aktieägare som samverkar om Bolagets förvaltning.

Bolaget har, i enlighet med Koden, inrättat en valberedning samt upprättat principer för valberedningen. Valberedningens uppdrag är att bereda och upprätta förslag till val av styrelseledamöter, styrelsens ordförande, ordförande vid stämman samt revisorer. Valberedningen ska därtill föreslå arvode till styrelseledamöter och revisorer.

På årsstämman den 23 juni 2021 beslutades att valberedningen ska bestå av minst fyra ledamöter varav en ledamot ska utgöras av styrelsens ordförande såvida denne inte representerar en större aktieägare/ägargrupp ("Största Ägarna") i Bolaget. Övriga tre ledamöter ska utses av de per utgången av september månad till röstetalet tre Största Ägarna i Bolaget, på grundval av en av Euroclear Sweden tillhandahållen aktiebok och annan tillförlitlig information. Ytterligare en valberedningsledamot får utses av minoritetsägare representerande minst 10 procent av rösterna baserat på av Euroclear Sweden tillhandahållen aktiebok och annan tillförlitlig information.

Om en av de Största Ägarna avstår från att utse ledamot övergår rätten att utse ledamot till den till röstetalet närmast följande största aktieägaren. Valberedningens ordförande ska utgöras av den vid tidpunkten för valberedningens utseende röstmässigt största aktieägaren, om inte valberedningen enas om annat, och får inte utgöras av styrelsens ordförande eller annan styrelseledamot. Styrelseordföranden ska sammankalla det första mötet i valberedningen.

Valberedningens sammansättning och kontaktuppgifter ska offentliggöras på Bolagets hemsida senast sex månader före stämman. En majoritet av ledamöterna ska vara oberoende i förhållande till Bolaget och bolagsledningen. Minst en ledamot ska vara oberoende i förhållande till den röstmässigt största aktieägaren eller grupp av aktieägare som samverkar om Bolagets förvaltning. Ingen ersättning ska utgå till ledamöterna i valberedningen. Bolaget ska ersätta de skäligena kostnader som valberedningens ledamöter kan komma att ådra sig inom ramen för sitt arbete. Valberedningens mandattid ska sträcka sig fram till dess en ny valberedning utses.

Valberedningens sammansättning kan förändras om (i) en ledamot önskar avgå i förtid, varvid en sådan begäran ska skickas till valberedningens ordförande (eller för det fall det är ordföranden som önskar avgå, till annan ledamot i valberedningen) och mottagandet innebär att begäran har blivit verkställd, (ii) en nominerande aktieägare önskar ersätta sin representant i valberedningen med en annan person, varvid en sådan begäran (innehållande de två relevanta namnen) ska skickas till valberedningens ordförande (eller för det fall det är ordföranden som ska ersättas, till annan ledamot i valberedningen) och mottagandet innebär att begäran har blivit verkställd, eller (iii) ägarförändringar i Bolaget som inträffar före den 1 januari och som medför att en nominerande aktieägare inte längre tillhör en av de tre största aktieägarna som fått nominera en ledamot till valberedningen, varvid sådan ledamoten ska anses ha avgått från valberedningen automatiskt.

Om en ledamot lämnar valberedningen innan dess arbete är slutfört, ska valberedningen utse ny ledamot enligt principerna ovan, men med utgångspunkt i Euroclear Swedens utskrift av aktieboken tillsammans med annan tillförlitlig information snarast möjligt efter det att ledamoten lämnat sin post. Ändring i valberedningens sammansättning ska omedelbart offentliggöras på Bolagets hemsida.

### STYRELSEN

Styrelsen är Bolagets högsta beslutsfattande organ efter bolagsstämman. Enligt aktiebolagslagen är styrelsen ansvarig för Bolagets förvaltning och organisation, vilket innebär att styrelsen är ansvarig för att, bl.a., fastställa mål och strategier, säkerställa rutiner och system för utvärdering av fastställda mål, fortlöpande utvärdera Bolagets resultat och finansiella ställning samt utvärdera den operativa ledningen. Styrelsen ansvarar också för att säkerställa att årsredovisningen och delårsrapporter upprättas i rätt tid. Dessutom utser styrelsen Bolagets verkställande direktör.

Styrelseledamöterna väljs normalt av årsstämman för tiden intill slutet av nästa årsstämma. Enligt Bolagets bolagsordning ska styrelsen, till den del den väljs av bolagsstämman, bestå av minst tre ledamöter och högst nio ledamöter utan suppleanter.

Enligt Koden ska styrelsens ordförande väljas av årsstämman och ha ett särskilt ansvar för ledningen av styrelsens arbete och för att styrelsens arbete är välorganiserat och genomförs på ett effektivt sätt.

Styrelsen följer en skriftlig arbetsordning som revideras årligen och ska fastställas på det konstituerande styrelsemötet

varje år. Arbetsordningen reglerar bland annat styrelsepraxis, funktioner och fördelningen av arbete mellan styrelseledamöterna och verkställande direktör. I samband med det konstituerande styrelsemötet fastställer styrelsen även instruktionen för verkställande direktör innefattande finansiell rapportering.

Styrelsen sammanträder enligt ett årligen fastställt schema. Utöver dessa styrelsemöten kan ytterligare styrelsemöten sammankallas för att hantera frågor som av olika skäl bedöms inte kan eller bör hänskjutas till ett ordinarie styrelsemöte. Utöver styrelsemötena har styrelseordföranden och verkställande direktören en fortlöpande dialog rörande ledningen av Bolaget.

För närvarande består Bolagets Styrelse av åtta ordinarie ledamöter som valts av bolagsstämman, vilka presenteras i avsnittet ”Styrelse, ledande befattningshavare och revisor”.

### REVISIONSUTSKOTT

Bolaget har ett revisionsutskott bestående av två medlemmar: Anna Belfrage och Pär-Ola Mannefred. Revisionsutskottet ska, utan att det påverkar styrelsens ansvar och uppgifter i övrigt, bland annat övervaka Bolagets finansiella rapportering, övervaka effektiviteten i Bolagets interna kontroll och riskhantering, hålla sig informerad om revisionen av årsredovisningen och koncernredovisningen, övervaka hanteringen av närstående-transaktioner, granska och övervaka revisorns opartiskhet och självständighet och därvid särskilt uppmärksamma om revisorn tillhandahåller Bolaget andra tjänster än revisionstjänster, biträda vid förberedelse av upphandling av revisorstjänster samt i samband med bolagsstämmans beslut om revisorsval. Revisionsutskottet följer en skriftlig arbetsordning som fastställts av styrelsen och som ska revideras och fastställas årligen på det konstituerande styrelsemötet.

### ERSÄTTNINGSPÅSKOTT

Bolaget har ett ersättningsutskott bestående av tre medlemmar: Robert Marchesani, Pär-Ola Mannefred och Lennart Jeansson. Ersättningsutskottet ska inför styrelsen bereda förslag avseende ersättningsprinciper, ersättningar och andra anställningsvillkor för Bolagets ledande befattningshavare.

### VERKSTÄLLANDE DIREKTÖR OCH ÖVRIGA LEDANDE BEFATTNINGSHAVARE

Den verkställande direktören är underordnad Styrelsen och ansvarar för Bolagets löpande förvaltning och den dagliga driften. Arbetsfördelningen mellan Styrelsen och verkställande direktören anges i arbetsordningen för Styrelsen och instruktionen för verkställande direktör. Verkställande direktören ansvarar också för att upprätta rapporter och sammanställa information från ledningen inför styrelsemöten och är föredragande av materialet på styrelsemötena.

Enligt instruktionerna för finansiell rapportering är den verkställande direktören ansvarig för finansiell rapportering i Bolaget och ska följaktligen säkerställa att Styrelsen erhåller tillräckligt med information för att Styrelsen fortlöpande ska kunna utvärdera Bolagets finansiella ställning.

Verkställande direktör ska hålla Styrelsen kontinuerligt informerad om utvecklingen av Bolagets verksamhet, omsätt-



ningens utveckling, Bolagets resultat och ekonomiska ställning, likviditets- och kreditläge, viktigare affärshändelser samt varje annan händelse, omständighet eller förhållande som kan antas vara av väsentlig betydelse för Bolagets aktieägare.

Verkställande direktör och övriga ledande befattningshavare presenteras i avsnittet ”Styrelse, ledande befattningshavare och revisor”.

## ERSÄTTNING TILL STYRELSELEDAMÖTER, VERKSTÄLLANDE DIREKTÖR OCH LEDANDE BEFATTNINGSHAVARE

### ERSÄTTNING TILL STYRELSELEDAMÖTER

Arvode och annan ersättning till styrelseledamöterna, inklusive ordföranden, fastställs av bolagsstämman. Vid årsstämman den 23 juni 2021 beslutades att arvode ska utgå till Styrelsens ordförande med 550 000 SEK och till övriga stämvalda ledamöter som inte är anställda i Bolaget med 250 000 SEK vardera. Därutöver beslutades att styrelseledamöter (utöver utläggsersättning för resa och logi) med hemvist inom Europa, men utanför Norden, ska erhålla en ersättning med 7 500 SEK per fysiskt styrelsemöte och styrelseledamöter med hemvist i Nordamerika ska erhålla en ersättning med 15 000 SEK per fysiskt styrelsemöte. Styrelsens ledamöter har inte rätt till några förmåner efter att deras uppdrag som styrelseledamöter har upphört.

Vidare, beslutades vid årsstämman den 23 juni 2021 att arvode ska utgå till revisionsutskottets ordförande med 75 000 SEK och till övriga ledamöter med 40 000 SEK samt till ersättningsutskottets ordförande med 50 000 SEK och till övriga ledamöter med 25 000 SEK.

### Utbetalda ersättningar under räkenskapsåret 2020

Tabellen nedan visar de arvoden som styrelseledamöterna valda av bolagsstämman erhållit under räkenskapsåret 2020.

Styrelseledamot	Befattning	Styrelsearvode / Grundlön (SEK avrundat till hela tusental)
Pär-Ola Mannefred	Styrelseordförande	615 000
Anna Belfrage	Styrelseledamot	325 000
Magnus Björsne	Styrelseledamot	225 000
Alain Herrera	Styrelseledamot	233 000
Paula Boulton	Styrelseledamot	225 000
Robert Marchesani	Styrelseledamot	265 000
Aram Mangasarian	Styrelseledamot	117 000
<b>Totalt</b>		<b>2 004 000</b>

### RIKTLINJER FÖR ERSÄTTNING TILL VERKSTÄLLANDE DIREKTÖR OCH LEDANDE BEFATTNINGSHAVARE

På bolagsstämman den 24 juni 2020 beslutades att anta riktlinjer för ersättning till, och andra anställningsvillkor för, verkställande direktör och övriga ledande befattningshavare. Ersättningsprinciperna återges nedan.

### Omfattning

Dessa riktlinjer omfattar bolagsledningen för Isofol Medical AB (publ) (”Isofol” eller ”Bolaget”) samt bolagets styrelseledamöter i den mån andra ersättningar än sådana som beslutats av årsstämman utgår till styrelseledamöter. Med bolagsledning avses verkställande direktör, vice verkställande direktör och andra personer i bolagsledningen. Med andra personer i bolagsledningen avses personer som ingår i ledningsgruppen och chefer som är direkt underställda den verkställande direktören. Chefer direkt underställda den verkställande direktören är i bolagets fall Chief Financial Officer, Chief Medical Officer, Chief Commercial Officer och Chief Scientific Officer.

Riktlinjerna är framåtblickande och ska tillämpas på ersättningar som avtalas, och förändringar som görs i redan avtalade ersättningar, efter det att riktlinjerna antagits av årsstämman 2020. Riktlinjerna omfattar inte sådana ersättningar som beslutas av bolagsstämman.

Beträffande anställningsförhållanden som lyder under andra regler än svenska får vederbörliga anpassningar ske för att följa tvingande sådana regler eller fast lokal praxis, varvid dessa riktlinjers övergripande ändamål så långt möjligt ska tillgodoses.

### Riktlinjernas främjande av bolagets affärsstrategi, långsiktiga intressen och hållbarhet

Isofols affärsidé är att bidra till förlängt liv och förbättrad livskvalité för människor som drabbas av cancer genom att globalt erbjuda läkemedlet arfolitixorin, vilket ska uppnås genom målen att i) dels säkerställa en framgångsrik registreringsstudie, ISO-CC-007, inom kolorektalcancer, ii) dels nå marknadsgodkännande för läkemedelskandidaten arfolitixorin i första hand för marknaderna i USA, Europa och Japan och iii) dels säkerställa en solid kommersialiseringsplan för en lyckad lansering av arfolitixorin.

En framgångsrik implementering av bolagets affärsstrategi och tillvaratagandet av bolagets långsiktiga intressen, inklusive dess hållbarhet, förutsätter att bolaget kan rekrytera och behålla kvalificerade medarbetare. För detta krävs att Isofol kan erbjuda konkurrenskraftig totalersättning. Totalersättningen ska vara marknadsmässig och konkurrenskraftig samt stå i relation till ansvar och befogenheter.

Eventuella rörliga kontantersättningar som omfattas av dessa riktlinjer ska även de syfta till att främja bolagets affärsstrategi och långsiktiga intressen, inklusive dess hållbarhet.

### Ersättning till ledande befattningshavare Formerna av ersättning m.m.

Isofol ska erbjuda en marknadsmässig totalkompensation som möjliggör att kvalificerade ledande befattningshavare kan rekryteras och behållas. Ersättningar inom Isofol ska vara baserade på principer om prestation, konkurrenskraft och skälighet.

Ersättning ska vara marknadsmässig och bestå av följande komponenter: fast lön, eventuell rörlig lön enligt separat överenskommelse, pension och övriga förmåner. Därutöver kan bolagsstämman om så beslutas lämna erbjudande om långsiktiga incitamentsprogram såsom aktie- eller

aktiekursrelaterade ersättningar eller incitamentsprogram. Sådana långsiktiga incitamentsprogram beslutas av bolagsstämman och omfattas därför inte av dessa riktlinjer.

### **Fast lön**

Den fasta lönen består av fast kontant lön och omprövas årligen. Den fasta lönen återspeglar de krav som ställs på befattningen avseende kompetens, ansvar, komplexitet och på vilket sätt befattningen förväntas bidra till att uppnå affärsmålen. Vidare ska den fasta lönen vara individuell och differentierad samt återspegla förutbestämda och uppnådda prestationsmål.

### **Rörlig lön**

Utöver fast lön kan verkställande direktör och övriga medlemmar av bolagsledningen, enligt separat överenskommelse, erhålla rörlig lön vid uppfyllande av förutbestämda kriterier. Eventuell rörlig lön består av årlig rörlig kontant ersättning och får som högst motsvara 50 procent av den fasta årliga lönen för verkställande direktör och 33 procent för andra ledande befattningshavare.

Den rörliga lönen ska vara kopplad till ett eller flera förutbestämda och mätbara kriterier och syfta till att främja bolagets affärsstrategi och långsiktiga intressen, inklusive dess hållbarhet, genom att exempelvis ha en tydlig koppling till affärsstrategin eller främja befattningshavarens långsiktiga utveckling. Kriterierna kan vara både finansiella och icke-finansiella. Kriterierna kan också utgöras av individanpassade kvantitativa eller kvalitativa mål. Genom att målen kopplar de ledande befattningshavarnas ersättning till bolagets resultat och hållbarhet främjar de genomförandet av bolagets affärsstrategi, långsiktiga intressen och konkurrenskraft. Kriterierna gäller för ett räkenskapsår i taget. Uppfyllelse av kriterier för utbetalning av rörlig lön mäts årligen. I samband med detta fastställs hur väl kriterierna uppfyllts. Ersättningsutskottet ansvarar för bedömningen såvitt avser rörlig kontanterättning till verkställande direktören. Vad avser rörlig kontanterättning till övriga befattningshavare ansvarar verkställande direktören för bedömningen. Finansiella mål ska bedömas baserat på den av bolaget senast offentliggjorda finansiella informationen. När mätperioden för uppfyllelse av kriterier för utbetalning av rörlig ersättning avslutats ska det fastställas i vilken utsträckning kriterierna uppfyllts. Ersättningsutskottet ansvarar för den bedömningen. Såvitt avser finansiella mål baseras bedömningen på den av bolaget senast offentliggjorda finansiella informationen.

Styrelsen ska ha möjlighet att enligt lag eller avtal och med de begränsningar som må följa därav helt eller delvis återkräva rörlig ersättning som utbetalats på felaktiga grunder.

### **Pension**

För verkställande direktören ska pensionsförmåner, innefattande sjukförsäkring, vara avgiftsbestämda och premierna ska inte överstiga 20 procent av den fasta årliga lönen. För övriga medlemmar av bolagsledningen är pensionsförmåner,

innefattande sjukförsäkring, avgiftsbestämda om inte befattningshavaren omfattas av förmånsbestämd pension enligt tvingande kollektivavtalsbestämmelser. Premierna för avgiftsbestämd pension ska inte överstiga 30 inkomstbasbelopp årligen. Rörlig kontanterättning ska inte vara pensionsgrundande.

### **Övriga förmåner**

Övriga förmåner, som bl.a. kan omfatta bilförmån, reseförmån och sjukvårdsförsäkring, är marknadsmässiga och utgör en begränsad del av den sammanlagda ersättningen. Premier och andra kostnader i anledning av sådana förmåner får sammanlagt uppgå till högst 10 procent av den fasta årliga lönen.

### **Villkor vid uppsägning**

För verkställande direktören gäller uppsägningstid om 6 månader vid uppsägning från verkställande direktörens sida. Vid uppsägning från bolagets sida gäller uppsägningstid om maximalt 6 månader. Vid uppsägning från bolagets sida kan avgångsvederlag utgå med belopp motsvarande högst 12 fasta månadslöner och utan avräkning om verkställande direktören erhåller ersättning från ny anställning eller uppdrag. Uppsägningstider för övriga ledande befattningshavare uppgår normalt till 3 till 6 månader. Vid uppsägning från bolagets sida gäller uppsägningstid om maximalt 6 månader. Inga avgångsvederlag finns avtalade med övriga ledande befattningshavare.

### **Ersättning till styrelseledamöter**

Styrelseledamöter har enbart rätt att erhålla sådant arvode som beslutats om av bolagsstämman. Styrelseledamöter kan i särskilda fall ersättas för tjänster inom deras respektive expertis- eller kompetensområde förutsatt att utförd tjänst ligger utanför vad som kan anses som sedvanligt uppdrag som styrelseledamöter. För dessa tjänster (inklusive tjänster som utförs genom av styrelseledamot helägt bolag) ska utgå ett marknadsmässigt arvode förutsatt att sådana tjänster bidrar till implementeringen av Isofols affärsstrategi och tillvaratagandet av bolagets långsiktiga intressen, inklusive dess hållbarhet. Sådant konsultarvode får för respektive styrelseledamot inte överstiga det årliga styrelsearvodet och ska regleras i ett konsultavtal som godkänns av styrelsen (dock med tillämpning av aktiebolagslagens jävsregler).

### **Lön och anställningsvillkor för anställda**

Vid beredningen av styrelsens förslag till dessa ersättningsriktlinjer har lön och anställningsvillkor för bolagets anställda beaktats genom att uppgifter om anställdas totalersättning, ersättningens komponenter samt ersättningens ökning och ökningstakter över tid, har utgjort en del av ersättningsutskottets och styrelsens beslutsunderlag vid utvärderingen av skäligheten av riktlinjerna och de begränsningar som följer av dessa.

### Berednings- och beslutsprocess

Styrelsen har inrättat ett ersättningsutskott som består av styrelsens ordförande samt två styrelseledamöter. Ersättningsutskottets ledamöter ska vara oberoende i förhållande till bolaget och bolagsledningen. I utskottets uppgifter ingår bl.a. att bereda styrelsens beslut om förslag till riktlinjer för ersättning till ledande befattningshavare. Styrelsen ska upprätta förslag till nya riktlinjer åtminstone vart fjärde år och lägga fram förslaget för beslut vid årsstämman.

Riktlinjerna gäller till dess att nya riktlinjer antagits av bolagsstämman. Ersättningsutskottet följer och utvärderar program för rörliga ersättningar till bolagsledningen, tillämpningen av riktlinjer för ersättning till ledande befattningshavare samt gällande ersättningsstrukturer och ersättningsnivåer i bolaget. Ersättning till verkställande direktör beslutas inom ramen för godkända principer av styrelsen efter beredning och rekommendation av ersättningsutskottet. Ersättning till övriga ledande befattningshavare beslutas av verkställande direktören inom ramen för fastställda principer och efter avstämning med ersättningsutskottet. Vid styrelsens behandling av och beslut i ersättningsrelaterade frågor närvarar inte verkställande direktör eller andra personer i bolagsledningen, i den mån de berörs av frågorna.

### Frålgående av riktlinjerna

Styrelsen får besluta att frånga riktlinjerna helt eller delvis, om det i ett enskilt fall finns särskilda skäl för det och ett avsteg är nödvändigt för att tillgodose bolagets långsiktiga intressen, inklusive dess hållbarhet, eller för att säkerställa bolagets ekonomiska bärkraft. Som angivits ovan ingår det i ersättningsutskottets uppgifter att bereda styrelsens beslut i ersättningsfrågor, vilket innefattar beslut om avsteg från riktlinjerna.

### Information om beslutade ersättningar som ännu inte har förfallit till betalning

Den 10 juni 2019 infördes nya regler i aktiebolagslagen bl.a. gällande ersättningsriktlinjernas utformning. Enligt övergångsbestämmelserna till de nya reglerna ska förslaget till ersättningsriktlinjer innehålla information om tidigare beslutade ersättningar som ännu inte förfallit till betalning. Utöver de åtaganden att betala löpande ersättning såsom lön, pension och andra förmåner, finns inga tidigare beslutade ersättningar till någon ledande befattningshavare som inte har förfallit till betalning. För ytterligare information om ersättning till ledande befattningshavare hänvisas till Isofols årsredovisning för 2019.

## ERSÄTTNING TILL OCH ANSTÄLLNINGSAVTAL FÖR VERKSTÄLLANDE DIREKTÖR OCH LEDANDE BEFATTNINGSHAVARE

Beslut om nuvarande ersättningsnivåer och övriga anställningsvillkor för den verkställande direktören och övriga ledande befattningshavare har fattats av styrelsen.

Tabellen nedan visar arvoden till den verkställande direktören och övriga ledande befattningshavare för räkenskapsåret 2020. Ersättningen nedan anges i SEK.

Namn	Grundlön	Rörlig ersättning	Övriga förmåner	Pension	Summa
Ulf Jungnelius, verkställande direktör	3 283 720	990 000	123 167	671 000	5 067 887
Gustaf Albért, vice verkställande direktör och CFO	1 921 239	426 030	81 091	436 133	2 864 493
Övriga ledande befattningshavare (2 personer)	3 870 190	565 250	158 832	918 399	5 512 671

Utöver fast lön kan verkställande direktör och övriga medlemmar av bolagsledningen, enligt separat överenskommelse, erhålla rörlig lön vid uppfyllande av förutbestämda kriterier. Eventuell rörlig lön består av årlig rörlig kontant ersättning och får som högst motsvara 50 procent av den fasta årliga lönen för verkställande direktör och 33 procent för andra ledande befattningshavare. Den rörliga ersättningen är inte pensionsgrundande.

För verkställande direktören är pensionsförmåner, innefattande sjukförsäkring, avgiftsbestämda och premierna ska inte överstiga 20 procent av den fasta årliga lönen. För övriga medlemmar av bolagsledningen är pensionsförmåner, innefattande sjukförsäkring, avgiftsbestämda om inte befattningshavaren omfattas av förmånsbestämd pension enligt tvingande kollektivavtalsbestämmelser. Premierna för avgifts-

bestämd pension ska inte överstiga 30 inkomstbasbelopp årligen. Rörlig kontanterersättning ska inte vara pensionsgrundande.

Anställningsavtalen med ledande befattningshavare (verkställande direktör ej inkluderad) stadgar en ömsesidig uppsägningstid om mellan tre (3) till sex (6) månader. Avtalet för den verkställande direktörens stadgar en ömsesidig uppsägningstid om sex (6) månader. Vid uppsägning av den verkställande direktören från Bolagets sida (undantaget grovt avtalsbrott) utgår avgångsvederlag om tolv (12) månadslöner.

### Incitamentsprogram

För en beskrivning av Bolagets incitamentsprogram, se avsnittet "Aktiekapital och ägarförhållanden – Incitamentsprogram".

### REVISION

Revisorn ska granska Isofols årsredovisning och räkenskaper samt Styrelsens och verkställande direktörens förvaltning. Efter varje räkenskapsår ska revisorn lämna en revisionsberättelse och koncernrevisionsberättelse till årsstämman.

Enligt Bolagets bolagsordning ska Bolaget ha lägst en (1) och högst två (2) auktoriserade revisorer. Till revisor kan även registrerat revisionsbolag utses. Bolagets revisor är KPMG AB, med Jan Malm som huvudansvarig revisor. Bolagets revisor presenteras närmare i avsnittet ”Styrelse, ledande befattningshavare och revisor”.

### INTERN KONTROLL OCH RISKHANTERING

Ramverket för intern kontroll regleras av aktiebolagslagen och Koden. Intern kontroll är en process vilken verkställs av Styrelsen, revisionsutskottet, den verkställande direktören, de ledande befattningshavarna och andra anställda och som är avsedd att på ett rimligt sätt säkerställa att Bolagets mål uppnås med hänsyn till verkningsfull och effektiv verksamhet, tillförlitlig rapportering och att tillämpliga lagar och regler efterföljs. Intern kontroll vid finansiell rapportering är en integrerad del av den övergripande interna kontrollen. Som exempel kan nämnas kontrollaktiviteter såsom fördelning av funktioner, avstämningar, godkännanden, skydd av tillgångar och övervakning av informationssystem. Den interna kontrollen över finansiell rapportering är avsedd att skapa en rimlig försäkring om tillförlitligheten i extern finansiell rapportering och att extern finansiell rapportering upprättas i enlighet med lag, tillämplig redovisningssed och andra krav för noterade bolag.

Styrelsen har det övergripande ansvaret för den interna kontrollen av vetenskapliga data, farmaceutiskt material samt den finansiella rapporteringen. Detta verkställs formellt genom ett antal skriftliga policys och styrdokument som reglerar den finansiella rapporteringen samt en skriftlig arbetsordning som definierar styrelsens ansvar och hur ansvaret fördelas mellan styrelseledamöterna, styrelseutskotten och verkställande direktören. Styrelsen har därtill tagit fram en särskild attestordning och en ekonomihandbok som innehåller principer, riktlinjer och processbeskrivningar för redovisning och finansiell rapportering. Styrelsen övervakar kontinuerligt Bolagets finansiella ställning, effektiviteten i Bolagets interna kontroll och

riskhantering. Styrelsen har även rutiner för att hålla sig informerad om revisionen av årsredovisningen och koncernredovisningen samt att granska och övervaka revisorns opartiskhet och självständighet. Ansvaret för det löpande arbetet med den interna kontrollen avseende den finansiella rapporteringen har delegerats till revisionsutskottet. Revisionsutskottet rapporterar löpande till Styrelsen i enlighet med den fastlagda instruktionen och instruktionen för finansiell rapportering.

Revisionsutskottet är ansvarigt för kvaliteten, övervakningen och kontrollen över Isofols interna kontroll och riskhantering, särskilt avseende frågor om regelefterlevnad och finansiell rapportering. För mer information avseende revisionsutskottets uppgifter, vänligen se avsnittet ”Bolagsstyrning – Revisionsutskott” ovan i detta kapitel.

Isofol identifierar, utvärderar och hanterar löpande risker utifrån Bolagets verksamhet. Inom Bolagets ledningsgrupp finns ett särskilt riskutvärderingsdokument där risker identifieras och utvärderas, samt där hantering av riskerna analyseras. Riskutvärderingsdokumentet ska presenteras till Styrelsen på årlig basis.

Bolaget har informations- och kommunikationsvägar som syftar till att främja riktigheten av den finansiella rapporteringen och möjliggöra rapportering och återkoppling från verksamheten till Styrelse och ledning, exempelvis genom styrande dokument och instruktioner, som samtliga gjorts tillgängliga och är kända för berörda medarbetare. Styrelsen har också antagit en informationspolicy som reglerar Bolagets informationsgivning. Genom den enhetliga strategin för den externa kommunikationen minskas risken för felinformation, rykten och missförstånd.

Efterlevande och effektiviteten i de interna kontrollerna följs upp löpande. Revisionsutskottet ser till att Styrelsen löpande erhåller rapportering om utveckling av Bolagets verksamhet, däribland utvecklingen av Bolagets resultat och ställning samt information om viktiga händelser. Revisionsutskottet avrapporterar också dessa frågor vid varje styrelsemöte. Bolagets efterlevnad av tillämpliga policys och styrdokument är föremål för årlig utvärdering. Resultaten av dessa utvärderingar sammanställs av revisionsutskottet och avrapporteras till Styrelsen.

# AKTIEKAPITAL OCH ÄGARFÖRHÅLLANDEN

## ALLMÄN INFORMATION

Enligt Bolagets bolagsordning får aktiekapitalet inte understiga 2 250 000 SEK och inte överstiga 9 000 000 SEK, och antalet akter får inte understiga 74 500 000 och inte överstiga 298 000 000 aktier. Per dagen för detta Prospekt uppgår aktiekapitalet i Bolaget till 4 945 252,061914 SEK fördelat på totalt 161 515 440 antal aktier. Varje aktie har ett kvotvärde om 0,030618 SEK<sup>42</sup>.

Aktierna i Bolaget är av samma aktieslag och är utfärdade i enlighet med svensk rätt och är denominerade i svenska kronor (SEK). Aktierna är fullt betalda och fritt överlåtbara.

Aktierna i Bolaget är inte föremål för erbjudande som lämnas till följd av budplikt, inlösenrätt eller lösningskyldighet. Inget offentligt uppköpserbjudande har lämnats avseende Bolagets aktier under innevarande eller föregående räkenskapsår.

## VISSA RÄTTIGHETER FÖRENADE MED AKTIERNA

Aktierna i Isofol har utgivits i enlighet med aktiebolagslagen (2005:551) och de rättigheter som är förenade med aktier som är emitterade av Bolaget, inklusive de rättigheter som följer av bolagsordningen, kan endast ändras i enlighet med de förfaranden som anges i denna lag.

## RÖSTRÄTT

Varje aktie berättigar till en (1) röst på Bolagets bolagsstämma. Varje röstberättigad aktieägare får vid bolagsstämman rösta för fulla antalet av denne ägda och företrädde aktier.

## FÖRETRÄDESRÄTT TILL NYA AKTIER MED MERA

Aktieägare har normalt företrädesrätt till teckning av nya aktier, teckningsoptioner och konvertibler i enlighet med aktiebolagslagen, såvida inte bolagsstämman eller Styrelsen med stöd av bolagsstämmans bemyndigande beslutar om avvikelser från aktieägarens företrädesrätt.

## RÄTT TILL UTDELNING OCH ÖVERSKOTT VID LIKVIDATION

Varje aktie ger lika rätt till andel av Bolagets tillgångar och vinst. Vid eventuell likvidation av Bolaget har aktieägare rätt till andel av överskott i förhållande till det antal aktier som aktieinnehavaren innehar.

Beslut om vinstutdelning beslutas av bolagsstämman och utbetalning ombesörjs av Euroclear Sweden. Utdelning får endast ske med ett sådant belopp att det efter utdelningen finns full täckning för Bolagets bundna egna kapital och endast om utdelningen framstår som försvarlig med hänsyn till (i) de krav som verksamhetens art, omfattning och risker

ställer på storleken av det egna kapitalet samt (ii) Bolagets och koncernens konsolideringsbehov, likviditet och ställning i övrigt (den så kallade försiktighetsregeln). Som huvudregel får aktieägarna inte besluta om utdelning av ett större belopp än Styrelsen föreslagit eller godkänt.

Rätt till utdelning tillkommer den som på den av bolagsstämman fastställda avstämningsdagen för utdelningen är registrerad som innehavare av aktier i den av Euroclear Sweden förda aktieboken. Om aktieägare ej kan nås för mottagande av utdelning kvarstår aktieägarens fordran på Bolaget och begränsas endast genom allmänna regler för preskription. Vid preskription tillfaller hela beloppet Bolaget.

Bolaget tillämpar inte några restriktioner eller särskilda förfaranden vad avser kontant utdelning till aktieägare bosatta utanför Sverige. Med undantag för eventuella begränsningar som följer av bank- och clearingsystem sker utbetalning på samma sätt som för aktieägare bosatta i Sverige. Skattlagstiftningen i investerarens hemland kan dock påverka de eventuella intäkter som erhålls från aktier i Bolaget, se avsnittet "Viktig information om beskattning".

## INFORMATION OM UPPKÖPSERBJUDANDEN OCH INLÖSEN AV MINORITETSAKTIER

Efter upptagandet till handel på Nasdaq Stockholm kommer Isofols aktier att vara upptagna till handel på en reglerad marknad. Enligt lag (2006:451) om offentliga uppköpserbjudande på aktiemarknaden ska den som inte innehar några aktier eller innehar aktier som representerar mindre än tre tiondelar av röstetalet för samtliga aktier i ett svenskt aktiebolag vars aktier är upptagna till handel på en reglerad marknad ("Målbolaget"), och genom förvärv av aktier i Målbolaget, ensam eller tillsammans med någon som är närstående uppnår ett aktieinnehav som representerar minst tre tiondelar av röstetalet för samtliga aktier i Målbolaget omedelbart offentliggöra hur stort hans eller hennes aktieinnehav i bolaget är och inom fyra veckor därefter lämna ett offentligt uppköpserbjudande avseende resterande aktier i bolaget (budplikt).

En aktieägare som själv eller genom dotterbolag äger mer än 90 procent av aktierna i ett svenskt aktiebolag har rätt att av de övriga aktieägarna i bolaget lösa in återstående aktier. Den vars aktier kan lösas in har rätt att få sina aktier inlösta av majoritetsaktieägaren. Den formella processen för inlösen av minoritetsaktier är reglerat i aktiebolagslagen.

## UTDELNINGSPOLICY

Isofol är ett tillväxtbolag och någon aktieutdelning är inte planerad för de kommande åren. I framtiden när Bolagets resultat och finansiella ställning så medger, kan aktieutdelning bli aktuell.

42) Aktiens kvotvärde beräknas genom att dela Bolagets aktiekapital om 4 945 252,061914 SEK med Bolagets antal aktier om 161 515 440 stycken.

## AKTIEKAPITALET UTVECKLING

Nedanstående tabell visar den historiska utvecklingen för Bolagets aktiekapital under tiden för den historiska finansiella informationen i Prospektet.

Tidpunkt	Händelse	Kurs (SEK/ aktie)	Förändring antal aktier och röster	Totalt antal aktier och röster efter transaktionen	Aktiekapital (SEK)		Kvotvärde (SEK)
					Förändring	Totalt	
2018	Utbyte av tecknings- optioner till aktier	17	450 302	32 054 802	13 787	981 448,4	0,03
2020	Nyemission (företrä- desemission och över- tilldelningsoption) <sup>1</sup>	3,50	51 311 164	83 365 966	1 571 036,5	2 552 484,9	0,03
2021	Nyemission (företrä- desemission och över- tilldelningsoption) <sup>2</sup>	6,40	78 149 474	161 515 440	2 392 767,2	4 945 252,1	0,03

Not: (1) Registreringen av nyemissionen bestod av tre delregistreringar hos Bolagsverket.

Not: (2) Registreringen av nyemissionen bestod av tre delregistreringar hos Bolagsverket.

## KONVERTIBLER, TECKNINGSOPTIONER, ETCETERA

Vid noteringen av Bolagets aktier på Nasdaq Stockholm kommer det inte finnas några utestående teckningsoptioner, konvertibler eller andra aktierelaterade finansiella instrument i Bolaget, utöver vad som beskrivs under "Incitaments-program" nedan.

## INCITAMENTSPROGRAM

### OPTIONSPROGRAM 2018

Vid extra bolagsstämma den 17 december 2018 beslutades om att inrätta ett teckningsoptionsbaserat incitamentsprogram (Optionsprogram 2018), riktat till samtliga anställda i Bolaget och framtida nyckelpersoner genom riktad emission av sammanlagt högst 1 461 698 stycken teckningsoptioner, varav högst 730 849 teckningsoptioner Serie 2018/2022 och högst 730 849 teckningsoptioner Serie 2018/2023 till det helägda dotterbolaget Isofol Medical (Incentive) AB ("Incentive"). Incentive har rätt och skyldighet att överlåta optionerna enligt följande:

- (i) VD får i Serie 2018/2022 förvärva 128 219 teckningsoptioner och i Serie 2018/2023 förvärva 128 219 teckningsoptioner,
- (ii) Kategorin "Övrig koncernledning" (fem personer) får vardera i Serie 2018/2022 förvärva 80 137 teckningsoptioner och i Serie 2018/2023 förvärva 80 137 teckningsoptioner,
- (iii) Kategorin "Övriga nyckelpersoner" (sex personer) får vardera i Serie 2018/2022 förvärva 25 644 teckningsoptioner och i Serie 2018/2023 förvärva 25 644 teckningsoptioner,
- (iv) Kategorin "Supportpersonal" (tre personer) får vardera i Serie 2018/2022 förvärva 16 027 teckningsoptioner och i Serie 2018/2023 förvärva 16 027 teckningsoptioner.

Varje option berättigar till teckning av en ny aktie i Bolaget under tiden från och med den 15 maj 2022 till och med 15 juli 2022 avseende Serie 2018/2022 respektive från och med den 15 maj 2023 till och med 15 juli 2023 avseende Serie 2018/2023. Teckningskursen för aktier som tecknas med stöd av teckningsoptionerna ska för Serier 2018/2022 fastställas till ett

belopp som motsvarar 200 procent av den genomsnittliga volymviktade börskursen för Isofol-aktien under mätperioden från och med den 17 december 2018 till och med den 3 januari 2019 och för Serie 2018/2023 fastställas till ett belopp som motsvarar 300 procent av den genomsnittliga börskursen för Isofol-aktien under mätperioden från och med den 17 december 2018 till och med den 3 januari 2019. Teckningskursen, beräknad i enlighet med villkoren för respektive serie och omräknad med anledning av Bolagets nyemissioner som genomfördes under 2020 och 2021, för aktier som tecknas med stöd av teckningsoptionerna för Serier 2018/2022 uppgår till 28,3 SEK och teckningskursen för aktier som tecknas med stöd av teckningsoptionerna för Serier 2018/2023 uppgår till 42,5 SEK. Teckningskursen ska erläggas kontant.

1 260 136 teckningsoptioner har förvärvats av deltagarna, till en teckningskurs motsvarande optionsrättens marknadsvärde beräknat genom en oberoende värdering enligt Black & Scholes-modellen, vilket inbringade 1 482 674 SEK i optionspremier. Samtliga ledande befattningshavare och medarbetare valde att delta i Optionsprogram 2018.

Syftet med incitamentsprogrammet och skälet till avvikelsen från aktieägarnas företrädesrätt är att programmet bland annat förväntas bidra till högre motivation och engagemang hos deltagarna, stärka banden mellan de anställda och Bolaget, ett ökat intresse för verksamheten och resultatutvecklingen i Bolaget samt bidra till möjligheterna att rekrytera och bibehålla kunniga och erfarna medarbetare.

I början av februari 2020 och i maj 2020 har 207 287 stycken teckningsoptioner återköpts av Isofol hänförligt till personer som slutat sin anställning på Isofol. Återköpen har skett till marknadsvärde beräknat enligt Black & Scholes. Marknadsvärderingen har skett av extern värderingskonsult. Av det totala antalet optioner återstod ca 408 000 teckningsoptioner som inte överlätits respektive återköpts av deltagare vars anställning i Bolaget upphört. I samband med årsstämman 2020 har samtliga utestående teckningsoptioner som saknade innehavare avseende optionsprogram 2018 makulerats.

Baserat på antal aktier per dagen för Prospektet, innebär optionsprogrammet, vid fullt utnyttjande av teckningsoptionerna, en full utspädning motsvarande 1,46 procent av det totala antalet utestående aktier och röster i Bolaget.

### OPTIONSPROGRAM 2020

Vid årsstämman den 24 juni 2020 beslutades om att inrätta ett teckningsoptionsbaserat incitamentsprogram (Optionsprogram 2020), riktat till Bolagets verkställande direktör genom riktad emission av sammanlagt högst 250 000 stycken teckningsoptioner till det helägda dotterbolaget Incentive.

Varje option berättigar till teckning av en ny aktie i Bolaget under tiden från och med den 15 maj 2023 till och med 15 juli 2023. Teckningskursen för aktierna är, efter omräkning med anledning av Bolagets nyemission som genomfördes under 2021, fastställd till 30,3 kronor per aktie. Teckningskursen ska erläggas kontant.

Per dagen för detta Prospekt har samtliga 250 000 teckningsoptioner förvärvats av Bolagets verkställande direktör till en teckningskurs om 0,24 SEK per teckningsoption, vilket inbringade 60 000 SEK i optionspremie. Teckningsoptionerna har överlåtits till marknadsvärde.

Syftet med incitamentsprogrammet och skälet till avvikelsen från aktieägarnas företrädesrätt är att programmet bland annat förväntas bidra till högre motivation och engagemang hos verkställande direktören samt stärka bandet mellan den verkställande direktören och Bolaget. Ett sådant engagemang förväntas öka intresset för verksamheten och resultatutvecklingen i Bolaget samt bidra till möjligheterna att kunna bibehålla kunskapen och erfarenheten hos den verkställande direktören.

Baserat på antal aktier per dagen för Prospektet, innebär optionsprogrammet, vid fullt utnyttjande av teckningsoptionerna, en full utspädning motsvarande 0,28 procent av det totala antalet utestående aktier och röster i Bolaget.

### Sammanlagd utspädning

Den totala utspädningseffekten för samtliga utestående incitamentsprogram i Bolaget uppgår till 2,32 procent av det totala antalet utestående aktier och röster i Bolaget.

### ÄGARSTRUKTUR

Per den 30 juni 2021, med beaktande av för Bolaget därefter kända förändringar, utgörs Bolagets större aktieägare, vars innehav överstiger fem procent av antalet aktier och röster i Bolaget, av Futur Pension som innehar 13 370 843 aktier och 8,28 procent av kapital och röster i Bolaget. Såvitt Bolaget känner till så kontrolleras inte Bolaget direkt eller indirekt av någon enskild person.

### AKTIEÄGARAVTAL

Såvitt Bolagets Styrelse känner till finns inga aktieägaravtal mellan Bolagets aktieägare som syftar till gemensamt inflytande över Bolaget. Bolagets Styrelse känner inte heller till några avtal eller motsvarande överenskommelser som kan leda till att kontrollen över Bolaget förändras.

### CENTRAL VÄRDEPAPPERSFÖRVARING

Aktierna i Bolaget är registrerade i ett avstämningsregister enligt lagen (1998:1479) om värdepapperscentraler och kontoföring av finansiella instrument. Detta register förs av Euroclear Sweden AB, Box 191, 101 23 Stockholm. Inga aktiebrev är utfärdade för Bolagets aktier.

### ANSÖKAN OM NOTERING PÅ NASDAQ STOCKHOLM

Bolagets aktier handlas sedan den 4 april 2017 på Nasdaq First North Premier Growth Market under kortnamnet ISOFOL och med ISIN-kod SE0009581051. Nasdaq Stockholms bolagskommitté har den 15 oktober 2021 beslutat att Isofol uppfyller kraven för att Bolagets aktier ska kunna tas upp till handel på huvudlistan Nasdaq Stockholm. Beslutet är villkorat av att sedvanliga villkor uppfylls, däribland att ett prospekt godkänns och registreras av Finansinspektionen. Sista dag för handel på Nasdaq First North Premier Growth Market beräknas inträffa den 20 oktober 2021. Bolagets aktier beräknas tas upp till handel på Nasdaq Stockholm omkring den 21 oktober 2021. I samband därmed kommer aktierna handlas under samma kortnamn, ISOFOL, och med samma ISIN-kod SE0009581051.

# BOLAGSORDNING

## 1 § Företagsnamn

Bolagets företagsnamn är Isofol Medical AB (publ).

## 2 § Säte

Styrelsen skall ha säte i Göteborgs kommun.

## 3 § Verksamhet

Föremålet för bolagets verksamhet är att bedriva forskning och utveckling av medicintekniska produkter och läkemedel, konsultverksamhet inom det läkemedels- och medicintekniska området samt därmed förenlig verksamhet.

## 4 § Aktiekapital

Aktiekapitalet ska utgöra lägst 2 250 000 kronor och högst 9 000 000 kronor.

## 5 § Aktier

Antalet aktier ska vara lägst 74 500 000 och högst 298 000 000.

## 6 § Styrelse

Förutom personer som på grund av lag kan komma att utses i annan ordning, ska styrelsen bestå av lägst tre (3) och högst nio (9) ledamöter.

## 7 § Revisor

Bolaget ska ha en eller två auktoriserade revisorer. Till revisor kan även registrerat revisionsbolag utses.

## 8 § Kallelse

Kallelse till bolagsstämma ska genom annonsering i Post- och Inrikes Tidningar samt på bolagets webbplats. Att kallelse skett ska annonseras i Dagens Industri.

För att få deltaga på bolagsstämma ska aktieägare anmäla sig till Bolaget senast den dag som anges i kallelsen till stämman. Denna dag får inte vara söndag, allmän helgdag, lördag, midsommarafton, julafton eller nyårsafton och inte infalla tidigare än femte vardagen före stämman. Aktieägare får vid bolagsstämma medföra ett eller två biträden, dock endast om aktieägaren till bolaget anmält detta på sätt som ovan angivits.

Styrelsen äger besluta att den som inte är aktieägare ska, på de villkor som styrelsen bestämmer, ha rätt att närvara eller på annat sätt följa förhandlingarna vid bolagsstämma.

## 9 § Ärenden på årsstämma

På årsstämma ska följande ärenden komma till behandling:

1. Val av ordförande vid stämman.
2. Upprättande och godkännande av röstlängd.
3. Godkännande av dagordningen.
4. Val av en eller två justeringspersoner att jämte ordförande justera protokollet.
5. Prövning av om stämman blivit behörigen sammankallad.
6. Framläggande av årsredovisningen och revisionsberättelsen samt i förekommande fall koncernredovisning och koncernredovisningsberättelse.
7. Beslut om fastställelse av resultaträkningen och balansräkningen samt i förekommande fall koncernredovisning och koncernbalansräkning.
8. Beslut om dispositioner beträffande bolagets vinst eller förlust enligt den fastställda balansräkningen.
9. Beslut om ansvarsfrihet åt styrelseledamöterna och verkställande direktör.
10. Bestämmande av antalet styrelseledamöter, som utses av stämman.
11. Fastställande av arvoden åt styrelsen och i förekommande fall revisorerna.
12. Val av styrelse samt i förekommande fall, revisor/er och i förekommande fall revisionsbolag.
13. Fastställande av riktlinjer för ersättning till ledande befattningshavare.
14. Annat ärende, som ankommer på stämman enligt aktiebolagslagen eller bolagsordningen

## 10 § Avstämningsförbehåll

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

## 11 § Räkenskapsår

Bolagets räkenskapsår ska vara 1 januari – 31 december.



# LEGALA FRÅGOR OCH KOMPLETTERANDE INFORMATION

## ALLMÄNT, LEGAL KONCERNSTRUKTUR

Bolagets firma tillika handelsbeteckning är Isofol Medical AB (publ) och Bolagets LEI-kod är 549300MCXYAHG7VBHX75. Bolagets organisationsnummer är 556759-8064 och styrelsen har sitt säte i Göteborg kommun. Bolaget är ett svenskt publikt aktiebolag, anslutet till Euroclear Sweden AB och dess associationsform regleras av aktiebolagslagen. Bolagets adress är Arvid Wallgrens backe 20, 413 46 Göteborg. Bolaget bildades den 23 maj 2008 och registrerades hos Bolagsverket den 16 juni 2008.

Bolaget är moderbolag till ett helägt svenskt dotterbolag, Isofol Medical (Incentive) AB med organisationsnummer 556894-0133, som bildades den 23 maj 2012 och registrerades vid Bolagsverket samma datum.

## BOLAGETS VERKSAMHET

Enligt Bolagets bolagsordning ska föremålet för Bolagets verksamhet vara att bedriva forskning och utveckling av medicintekniska produkter och läkemedel, konsultverksamhet inom det läkemedels- och medicintekniska området samt därmed förenlig verksamhet.

## VIKTIG INFORMATION OM BESKATTNING

Skattelagstiftningen i investerarens hemland och i Sverige kan påverka de eventuella intäkter som erhålls från aktier i Bolaget.

Beskattningen av eventuell utdelning, liksom kapitalvinstbeskattning och regler om kapitalförluster vid avyttring av värdepapper, beror på varje enskild aktieägares specifika situation. Särskilda skatteregler gäller för vissa typer av skattskyldiga och vissa typer av investeringsformer. Varje innehavare av aktier och teckningsrätter bör därför rådfråga en skatterådgivare för att få information om de särskilda konsekvenser som kan uppstå i det enskilda fallet, inklusive tillämpligheten och effekten av utländska skatteregler och skatteavtal.

## VÄSENTLIGA AVTAL

Förutom sådana väsentliga avtal som ingåtts som ett led i den löpande affärsverksamheten har Bolaget inga väsentliga avtal utöver de avtal som beskrivs nedan.

### *Licensavtal med Merck KgaA och Merck & Cie*

Bolaget träffade den 14 maj 2013 ett utvecklings-, licens- och leveransavtal med Merck KgaA och Merck & Cie. Enligt avtalet har Isofol en exklusiv världsomfattande licens att nyttja, utveckla och kommersialisera arfolitixorin för behandling av cancer. Vidare har Merck & Cie enligt avtalet åtagit sig att samarbeta avseende kommersialiseringen av arfolitixorin samt att tillverka och leverera arfolitixorin under Bolagets prekliniska och kliniska studier samt under den framtida kommersialiseringen. Isofols licens är beroende av att kliniska,

regulatoriska och kommersiella delmål uppnås. Avtalet reglerar såväl den ersättning som Isofol betalar för den aktiva läkemedelssubstansen och framtida försäljning av arfolitixorin.

### *Tillverkningsavtal med Recipharm*

Bolaget träffade den 14 juli 2014 ett avtal med Recipharm om att Recipharm på uppdrag av Isofol ska tillverka och leverera läkemedlet när det har godkänts för kommersialisering. Avtalet är giltigt tills Isofol och Recipharms tillverkande dotterbolag ingår ett avtal varigenom Recipharms tillverkande dotterbolag får en exklusiv rätt att tillverka och leverera arfolitixorin eller vid det tillfälle Recipharm eller dess tillverkande dotterbolag bekräftar att man inte kan tillhandahålla produkten på marknadsmässiga villkor, eller om de avböjer att tillverka produkten eller att ingå det exklusiva tillverkningsavtalet på vad som kan bedömas vara marknadsmässiga villkor.

### *Avtal om kvalitetssäkring med Merck & Cie och Recipharm*

Bolaget, Merck & Cie och Recipharm har den 13 februari 2018 ingått ett avtal som reglerar respektive parts ansvar vid tillverkningsprocessen av arfolitixorin. Avtalet är en del av den kvalitetssäkring som ingår i de regler, Good manufacturing practice (GMP), som parterna har att förhålla sig till när arfolitixorin tillverkas för att behandla patienter.

### *Licensavtal med Solasia Pharma K.K*

Bolaget träffade den 13 augusti 2020 ett licensavtal med Solasia Pharma K.K, enligt vilket Solasia Pharma K.K erhåller en exklusiv rätt till vissa patent (innefattande patent ägda av Isofol och Merck) att i Japan, utveckla, importera, sälja och marknadsföra en produkt innehållande arfolitixorin för behandling av cancer. Av avtalet följer att Isofol ska tillverka och leverera den tilltänkta produkten till Solasia Pharma K.K. I enlighet med avtalet kan Isofol erhålla totalt uppemot ca 100 miljoner dollar (ca 890 miljoner SEK) fördelat på initiala ersättningar och framtida delbetalningar kopplade till milstolpar avseende klinisk utveckling, regulatorisk process och försäljning. Solasia Pharma K.K har också åtagit sig att till fullo finansiera en expansion av AGENT-studien i Japan. Dessutom kommer Isofol erhålla en stegvis solid tvåsiffrig royalty baserad på den framtida nettoförsäljningen.

### *Licensavtal med Endo Ventures Limited*

Bolaget träffade den 31 oktober 2020 ett licensavtal med Endo Ventures Limited ("Endo Ventures") enligt vilket Endo Ventures och Paladin Labs Inc., ett operativt bolag under Endo Ventures, erhåller en exklusiv rätt till vissa patent (innefattande patent ägda av Isofol och Merck) att i Kanada söka tillstånd hos behörig myndighet för att möjliggöra import, försäljning,

marknadsföring och distribution av en produkt innehållande arfolitixorin för behandling av metastaserad kolorektalcancer. Av avtalet följer att Isofol ska tillverka och leverera den tilltänkta produkten till Endo Ventures. I enlighet med avtalet kan Isofol erhålla totalt uppemot ca 23,05 miljoner USD (ca 205 miljoner SEK) fördelat på initiala ersättningar och framtida delbetalningar kopplade till milstolpar avseende klinisk utveckling, regulatorisk process och försäljning. Dessutom kommer Isofol erhålla en stegvis solid tvåsiffrig royalty baserad på den framtida nettoförsäljningen.

## IMMATERIELLA RÄTTIGHETER

### Beskrivning av patenträttigheter som omfattas av licensavtalet med Merck KGaA och Merck & Cie

Bolaget har från Merck licensierat ett patent som täcker den aktiva farmaceutiska ingrediensen (API) 5,10-metylen-[6R]-tetrahydrofolsyra hemisulfatsalt (arfolitixorin hemisulfat). Patentansökan inlämnades 2014 och har nu godkänts på alla betydande marknader, såsom USA (via en speciell "grace period" ansökan), Europa, Japan och Kina. Beviljade patent löper ut 2037 i USA och 2034 i övriga länder.<sup>43)</sup> I det beviljade USA-patentet ingår även patentkrav för den farmaceutiska beredningen samt process till denna. I USA har dessutom ett (avdelat) användningspatent för ett flertal cancerformer beviljats. I Europa finns beviljade krav på farmaceutisk beredning och användning vid behandling av cancer. I Europa och flera övriga länder har efter hand avdelade patentansökningar för den intravenösa beredningsformen och vidhängande process inlämnats och i flera fall även beviljats.

Merck har även en äldre patentportfölj bestående av två patentfamiljer som täcker förfaranden för framställning av den rena aktiva stereoisomeren av tetrahydrofolsyra. Dessa patent, som löpte ut 2020 får bl.a. anses markera Mercks framskjutna position i världen inom folatområdet och speciellt kemisk produktion inom detta område.

Den aktiva substansen 5,10-metylen-[6R]-tetrahydrofolsyra hemisulfatsalt förväntas åtnjuta dokumentskydd för nya läkemedel under tio år från marknadsgodkännandet i Europa och fem år från marknadsgodkännandet i USA.

Isofol har även licensierat ytterligare ett patent från Merck som bl.a. täcker en farmaceutisk beredning av den aktiva substansen 5,10-metylen-[6R]-tetrahydrofolsyra och salter därav. Patentansökan inlämnades under 2004 och har godkänts i ett flertal betydande marknader såsom USA, Europa, Japan och Kina. Beviljade patent löper ut 2024, med undantag för det amerikanska patentet som löper ut 2029 på grund av förlängd patenttid (PTA).

### Patent som ägs av Isofol

Isofol lämnade i oktober 2016 in en patentansökan på dosregimer för arfolitixorin, baserade på den pågående kliniska ISO-005 studien. Ansökan delades i augusti 2017 upp i två olika ansökningsserier och förstärktes med positiva kliniska behandlingsdata. Den ena serien innehåller den idag mest använda dosregimen med dubbla injektioner av arfolitixorin och ledde i juni 2019 till att ett "Clinical Use Patent" beviljades i USA. Ytterligare beviljanden har senare följt i bl.a. Europa och Japan. En senare dosregimansökan, specifikt inriktad på Isofols pågående Fas III studie AGENT (med dubbla injektioner av arfolitixorin) inlämnades i april 2018, utlandssöktes i januari 2019 och nationaliserades under 2020 i 14 länder (inkluderat EPO som i detta sammanhang räknas som ett land). Beviljade patent från dessa dosregimansökningar beräknas löpa ut tidigast oktober 2038 respektive 2039.

Isofol har i februari 2017 även inlämnat en patentansökan på en "metod att med arfolitixorin på cancerpatienter hämma enzymet Tymidylat-Syntas (TS)" (som är essentiellt för DNA-syntesen) och att mäta denna hämning genom att bestämma blodkoncentrationen av biomarkören 2'-deoxyuridine (dUrd) hos patienter. Isofol fick i maj 2019 och i maj 2020 två "Clinical Use Patent" ur denna patentfamilj beviljade i USA. Därutöver finns ansökningar i ett stort antal länder, bl.a. Europa och Japan. Beviljade patent på denna patentansökning beräknas löpa ut tidigast 2038.

Isofol har under 2019 erhållit ett beviljat patent (US 10,487,364 B2) i USA för en genexpressionsbaserad mätmetod för att förutbestämma huruvida arfolitixorin kommer att vara överlägset det idag använda folatbaserade medlet vid behandling av cancer hos enskilda patienter.

## INCITAMENTSPROGRAM

För en beskrivning av Bolagets incitamentsprogram, se avsnittet "Aktiekapital och ägarförhållanden – Incitamentsprogram".

## RÄTTSLIGA FÖRFARANDEN OCH SKILJEFÖRFARANDEN

Isofol är inte, och har inte varit, involverat i några myndighetsförfaranden, rättsliga förfaranden eller skiljeförfaranden (inklusive ännu icke avgjorda ärenden eller sådana som Bolaget är medvetet om kan uppkomma) under de senaste tolv månaderna, vilka nyligen har haft eller skulle kunna ha betydande inverkan på Bolagets finansiella ställning eller lönsamhet. Bolaget och dess Styrelse känner inte heller till att något sådant myndighetsförfarande, rättsligt förfarande eller skiljeförfarande skulle kunna uppkomma. För ytterligare information se avsnittet "Riskfaktorer – Verksamhetsrelaterade risker – Tvister och rättsliga förfaranden".

43) År 2037 baserat på en speciell "grace period" ansökan som endast finns i USA. I övriga länder 2034 baserat på 20 år från ursprungligt ansökningsdatum.

## MILJÖFRÅGOR OCH TILLSTÅNDSPLIKTIG VERKSAMHET

Isofol strävar efter att säkerställa att all miljöpåverkan är så liten som möjligt. Bolagets verksamhet är inte anmälnings- eller tillståndspliktig enligt miljöbalken (1998:808).

## FÖRSÄKRING

Enligt Bolagets Styrelse innehar Isofol för branschen sedvanliga försäkringar, vilka av ledningen bedöms ge ett fullgott försäkringsskydd för den verksamhet som Bolaget bedriver per dagen för detta Prospekt.

## TRANSAKTIONER MED NÄRSTÅENDE

### PÅGÅENDE NÄRSTÅENDETRANSAKTIONER

I avsnittet "Aktiekapital och ägarförhållanden – Incitamentsprogram" beskrivs Bolagets incitamentsprogram som bl.a. består av Optionsprogram 2018. Bolagets ledning och Styrelse har erlagt teckningsoptionslikviden genom kontant betalning och genom lån från Bolaget. Följande personer närstående till Bolaget har erhållit lån från Bolaget för teckning av teckningsoptionerna; Gustaf Albèrt och Roger Tell. Återstående lån uppgår till 20 000 SEK per person per den 30 juni 2021.

Enligt Bolaget har ovanstående transaktioner skett på marknadsmässiga villkor.

### HISTORISKA NÄRSTÅENDETRANSAKTIONER

Bolaget har under tiden för den historiska finansiella informationen i Prospektet haft följande, numera avslutade, närstående-transaktioner.

I oktober 2019 tecknade Bolaget ett konsultavtal med ett bolag delvis ägt av styrelseledamoten Robert Marchesani. Konsultavtalet upphörde den 13 september 2021. Isofol erlade en ersättning för uppdraget om 3 000 USD per arbetsdag. Konsultuppdraget utfördes av annan person än Robert Marchesani. Den totala ersättningen som Bolaget har utgett till Robert Marchesanis konsultbolag under avtalet har uppgått till 150 936 SEK för räkenskapsåret 2019, 197 654 SEK för räkenskapsåret 2020 och per dagen för Prospektet 78 332 SEK för räkenskapsåret 2021.

I juli 2017 tecknade Bolaget ett konsultavtal med Alain Herreras bolag AD Bio Consulting Sarl. Konsultavtalet förutsatte att uppdraget utfördes genom Alain Herrera. Avtalet upphörde den 26 juni 2021. Alain Herrera var berättigad till en ersättning om 2 500 EUR per arbetad dag. Den totala ersättningen som Bolaget har utgett under konsultavtalet har uppgått till 99 172 SEK för räkenskapsåret 2018 och 41 495 SEK för räkenskapsåret 2019. För räkenskapsåren 2020 och 2021 har ingen ersättning utgått.

Bolaget hade under perioden april 2016 till november 2019 ett konsultavtal med Bolagets dåvarande styrelseordförande tillika nuvarande verkställande direktör Ulf Jungnelius bolag, Healthcom GmbH, avseende arbete utöver Ulf Jungnelius styrelseuppdrag i Bolaget, främst läkemedelsutveckling och läkemedelshantering. Konsultavtalet löpte tillsvidare med en uppsägningstid om en månad och Bolaget erlade en ersättning för uppdraget om 2 500 EUR per arbetsdag. Den totala ersättningen som Bolaget utgav till Healthcom GmbH uppgick

till 468 868 SEK för räkenskapsåret 2018 och 726 620 SEK för räkenskapsåret 2019.

Bolaget ingick i maj 2018 ett konsultavtal med tidigare styrelseledamoten Bengt Gustavssons bolag, Biofol AB, avseende arbete utöver Bengt Gustavssons styrelseuppdrag i Bolaget, främst genomförande av kliniska studier och läkemedelsforskning. Konsultavtalet löpte ut i december 2018 och därefter tecknades ett nytt avtal för 2019. Den totala ersättningen som Bolaget utgav till Biofol AB uppgick till 554 074 SEK för räkenskapsåret 2018 och 618 951 SEK för räkenskapsåret 2019 och 727 969 SEK för räkenskapsåret 2020. Ingen ersättning har utgått för räkenskapsåret 2021. Bengt Gustavsson upphörde att vara styrelseledamot i Bolaget under räkenskapsår 2019.

Bolaget ingick i april 2018 ett konsultavtal med styrelseledamot Paula Boults bolag PTB Consulting LLC, avseende arbete utöver Paula Boults styrelseuppdrag i Bolaget, främst läkemedelsutveckling och läkemedelskommercialisering. Konsultavtalet löpte ut i december 2018 och det har inte tecknats något nytt avtal. Bolaget utgav inte någon ersättning till PTB Consulting LLC för räkenskapsåret 2018.

Bolaget ingick under räkenskapsår 2016 ett konsultavtal med tidigare styrelseordförande Jan-Eric Österlunds bolag, Gilera, senare namnändrat till TenFrame, avseende arbete utöver Jan-Eric Österlunds styrelseuppdrag i Bolaget, främst strategiarbete. Konsultavtalet löpte ut i april 2018 och det har inte tecknats något nytt avtal. Den totala ersättningen som Bolaget utgav till Gilera, senare namnändrat till TenFrame uppgick till 729 392 SEK för räkenskapsåret 2018.

Bolaget ingick år 2014 ett konsultavtal med tidigare styrelseledamot Lars Linds bolag, Lars Lind AB, avseende arbete utöver Lars Linds styrelseuppdrag i Bolaget, främst strategiarbete. Konsultavtalet löpte ut i december 2018. Bolaget utgav inte någon ersättning till Lars Lind AB för räkenskapsåret 2018.

Bolaget ingick den 7 augusti 2017 ett konsultavtal med DeLiSci AB, ett bolag som den dåvarande ledande befattningshavaren Sven Erickson äger, avseende utförande av konsulttjänster i form av Chief Commercial Officer för Bolaget. Konsultavtalet löpte ut i december 2018 i samband med att Sven Erickson blev anställd som Chief Commercial Officer i Bolaget. Den totala ersättningen som Bolaget utgav till DeLiSci AB uppgick till 2 200 000 SEK för räkenskapsåret 2018.

Enligt Bolaget har samtliga ovanstående avtal ingåtts på marknadsmässiga villkor.

## LAGSTIFTNING OCH REGELVERK

Isofol bedriver verksamhet i ett antal olika länder, vilket innebär att Bolaget måste efterleva kraven i ett antal lagar och regleringar, inklusive sanktions- och korruptionsbestämmelser. Eftersom Bolaget behandlar personuppgifter måste Bolaget även följa dataskyddsregleringen GDPR som trädde ikraft den 25 maj 2018. GDPR syftar till att harmonisera lagstiftningen för hantering av personuppgifter inom EU och innebär bland annat ett ökat integritetsskydd för privatpersoner samt kraftigt ökade sanktionsavgifter för bristande efterlevnad av förordningen, vilket för Isofol medför ökade krav på hanteringen av personuppgifter. Såvitt Bolaget känner till finns det

inga utestående väsentliga klagomål eller rättsliga förfaranden avseende Bolagets hantering av personuppgifter.

Vidare är Isofol även föremål för allmänna regelverk som gäller för svenska publika aktiebolag, och framgent kommer Bolaget även bli föremål för de lagar, regler och rekommendationer som följer av noteringen av Bolagets aktier på Nasdaq Stockholm.

### KOSTNADER FÖR UPPTAGANDE TILL HANDEL

Isofols kostnader hänförliga till upptagandet av aktierna till handel på Nasdaq Stockholm beräknas uppgå till ca 4 MSEK. Sådana kostnader är framförallt hänförliga till kostnader för revisorer och rådgivare samt avgifter till Nasdaq Stockholm och Finansinspektionen.

### RÅDGIVARES INTRESSEN

Carnegie Investment Bank AB (publ) är finansiell rådgivare till Isofol i samband med noteringen på Nasdaq Stockholm. Advokatfirman Vinge KB är Bolagets legala rådgivare och har biträtt Isofol i upprättandet av Prospektet. Varken Carnegie Investment Bank AB (publ) eller Advokatfirman Vinge KB har något väsentligt motstående intresse i upptagande till handel och kommer att erhålla sedvanlig ersättning för sin rådgivning från Bolaget i samband med upptagande till handel. Bolagets rådgivare kan komma att tillhandahålla ytterligare rådgivning till Bolaget.

### PROSPEKTETS GODKÄNNANDE

Detta Prospekt har godkänts av Finansinspektionen, som behörig myndighet enligt förordning (EU) 2017/1129. Finansinspektionen godkänner detta Prospekt enbart i så måtto att det uppfyller de krav på fullständighet, begriplighet och konsekvens som anges i förordning (EU) 2017/1129. Detta godkännande bör inte betraktas som något slags stöd för den emitent eller för kvaliteten på de värdepapper som avses i detta Prospekt. Investerares bör göra sin egen bedömning av huruvida det är lämpligt att investera i dessa värdepapper.

Prospektet godkändes av Finansinspektionen den 18 oktober 2021. Giltighetsperioden för Prospektet löper ut den 18 oktober 2022, förutsatt att Prospektet kompletteras med tillägg när så krävs enligt Prospektförordningen, eller när upptagandet till handel av aktierna på Nasdaq Stockholm har genomförts. Skyldigheten att tillhandahålla tillägg till Prospektet i fall av nya omständigheter av betydelse, sakfel eller väsentliga felaktigheter kommer inte att vara tillämplig när Prospektet inte längre är giltigt.

### HANDLINGAR SOM INFÖRLIVATS GENOM HÄNVISNING

Följande handlingar har införlivats genom hänvisning och utgör således en del av Prospektet och kan läsas som en del därav:

– Årsredovisningen 2018: Koncernens resultaträkning (sidan 44), Koncernens balansräkning (sidan 44), Koncernens rapport över förändringar i eget kapital (sidan 45), Koncernens kassaflödesanalys (sidan 46), noter (sidorna 50 – 66) och revisionsberättelse (sidorna 68-69).

Länk till finansiell rapport: [https://isofolmedical.com/wp-content/uploads/2019/07/Isofol\\_Arsredovisning-2018-final-web.pdf](https://isofolmedical.com/wp-content/uploads/2019/07/Isofol_Arsredovisning-2018-final-web.pdf)

– Årsredovisningen 2019: Koncernens resultaträkning (sidan 45), Koncernens balansräkning (sidan 45), Koncernens rapport över förändringar i eget kapital (sidan 46), Koncernens kassaflödesanalys (sidan 47), noter (sidorna 51 – 69) och revisionsberättelse (sidorna 71-72).

Länk till finansiell rapport: [https://isofolmedical.com/wp-content/uploads/2020/08/Isofol\\_Arsredovisning-2019-ISO-106.pdf](https://isofolmedical.com/wp-content/uploads/2020/08/Isofol_Arsredovisning-2019-ISO-106.pdf)

– Årsredovisningen 2020: Koncernens resultaträkning (sidan 45), Koncernens balansräkning (sidan 45), Koncernens rapport över förändringar i eget kapital (sidan 46), Koncernens kassaflödesanalys (sidan 47), noter (sidorna 51-70) och revisionsberättelse (sidorna 71-73).

Länk till finansiell rapport: [https://isofolmedical.com/wp-content/uploads/2021/05/Isofol\\_Arsredovisning-2020-ISO-172\\_final-1.pdf](https://isofolmedical.com/wp-content/uploads/2021/05/Isofol_Arsredovisning-2020-ISO-172_final-1.pdf)

– Delårsrapporten för perioden 1 januari – 30 juni 2021: Koncernens resultaträkning (sidan 8), Koncernens balansräkning (sidorna 9-10), Koncernens rapport över förändringar i eget kapital (sidan 11), kassaflödesanalys (sidan 12), noter (sidorna 15-16).

Länk till finansiell rapport: [https://isofolmedical.com/wp-content/uploads/2021/08/20210824\\_Isofol\\_Halvarsrapport-2021\\_ISO-205\\_final.pdf](https://isofolmedical.com/wp-content/uploads/2021/08/20210824_Isofol_Halvarsrapport-2021_ISO-205_final.pdf)

Bolagets årsredovisningar för räkenskapsåren 2018, 2019 och 2020 har reviderats av Bolagets revisor. Revisionsberättelse är fogad till varje årsredovisning. Årsredovisningarna har upprättats i enlighet med IFRS. Delårsrapporten för perioden 1 januari – 30 juni 2021 har upprättats i enlighet med IFRS men har inte reviderats av Bolagets revisor.

Förutom Bolagets reviderade årsredovisningar för räkenskapsåren 2018, 2019 och 2020 har ingen information i Prospektet granskats eller reviderats av Bolagets revisor. De delar av den finansiella informationen som inte har införlivats genom hänvisning är antingen inte relevanta för en investerare eller återfinns på annan plats i Prospektet.

### HANDLINGAR SOM HÅLLS TILLGÄNGLIGA FÖR INSPEKTION

Kopior av följande handlingar kan under Prospektets giltighetstid granskas på Bolagets kontor (Arvid Wallgrens Backe 20, 413 46 Göteborg) under Prospektets giltighetstid under ordinarie kontorstid:

- Bolagets bolagsordning och registreringsbevis.
- Bolagets årsredovisningar för räkenskapsåren 2018, 2019 och 2020 (inklusive revisionsberättelser).
- Bolagets delårsrapport för perioden 1 januari – 30 juni 2021.
- Prospektet.

Handlingarna ovan finns även tillgängliga i elektronisk form på Bolagets webbplats [www.isofolmedical.com](http://www.isofolmedical.com). Utöver de handlingar som införlivats i Prospektet genom hänvisning enligt ovan, utgör ingen information på Bolagets webbplats en del av Prospektet.

# DEFINITIONER OCH ORDLISTA

## MEDICINSKA FÖRKORTNINGAR OCH DEFINITIONER

<b>CMC</b>	Chemistry, Manufacturing and Controls
<b>iDSMB</b>	Oberoende säkerhetskommittén (Data Safety Monitoring Board)
<b>EMA</b>	Europeiska läkemedelsmyndigheten (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	USA:s livsmedels- och läkemedelsmyndighet (Food and Drug Administration)
<b>IND</b>	Investigational New Drug Application (för FDA)
<b>MTHF</b>	Metylentetrahydrofolat
<b>ORR</b>	Objektiv tumörrespons (eng. Objective Response Rate)
<b>OS</b>	Total överlevnad (eng. Overall Survival)
<b>TGA</b>	Australienska myndigheten för godkännande av terapeutiska produkter (Therapeutic Goods Administration)
<b>PMDA</b>	Japanska läkemedelsmyndigheten (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)

## STUDIEFASERNA

<b>Preklinisk studie</b>	Forskning som äger rum innan läkemedel eller behandlingsmetod är tillräckligt dokumenterat för att studeras på människor. Till exempel testning av substanser på vävnadsprov samt senare testning på försöksdjur.
<b>Klinisk studie / prövning</b>	Undersökning av ett nytt läkemedel eller behandlingsform med friska försökspersoner eller med patienter där avsikten att studera effekt och säkerhet för en ännu inte godkänd behandlingsform.
<b>Klinisk fas I</b>	Det första tillfället då en ny substans ges till människa. Fas I-studier utförs ofta med ett litet antal friska frivilliga försökspersoner för att studera säkerhet och dosering för en ännu inte godkänd behandlingsform.
<b>Klinisk fas II</b>	Fas II avser den första gång som ett läkemedel under utveckling tillförs patienter för att studera säkerhet, dosering och effekt med en ännu inte godkänd behandlingsform. Fas IIa avser en tidig studie för att utröna säkerhetsprofilen och en tidig indiktion på effekten i en väldefinierad patientgrupp. Fas IIb avser en randomiserad studie med målet att jämföra läkemedelskandidaten med standard behandling på en surrogat endpoint i en väldefinierad patientgrupp, en s.k. proof of concept studie.
<b>Klinisk fas III</b>	Fas III-studie/prövning omfattar många patienter och pågår ofta under längre tid. De avses kartlägga läkemedlets effekter och biverkningar under ordinära men ändå noggrant kontrollerade förhållanden.
<b>Pivotal studie (Beslutsgrundande studie)</b>	En klinisk studie som ska tillhandahålla data om läkemedlets effektivitet och säkerhet för marknadsgodkännande från t ex FDA eller EMA.

## ÖVRIGA DEFINITIONER

<b>8MM</b>	8 Major Markets (åtta största onkologiska marknaderna, USA, EU5, Japan samt Kina).
<b>Alternativa Nyckeltal</b>	Nyckeltal som inte har definierats eller specificerats enligt IFRS eller BFNAR
<b>EUR</b>	Euro
<b>Euroclear Sweden</b>	Avser Euroclear Sweden AB
<b>GDPR</b>	Europaparlamentets och rådets förordning (2016/679)
<b>Incentive</b>	Avser det helägda dotterbolaget Isofol Medical (Incentive) AB
<b>Koden</b>	Svensk Kod för bolagsstyrning
<b>Nasdaq Stockholm</b>	Avser Nasdaq Stockholms huvudmarknad
<b>Isofol eller Bolaget</b>	Avser Isofol Medical AB (publ)
<b>Prospektet</b>	Avser detta prospekt
<b>Prospektförordningen</b>	Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/1129
<b>SEK/MSEK/TSEK</b>	Svenska kronor/miljoner svenska kronor / tusentals svenska kronor
<b>Styrelsen</b>	Avser styrelsen för Isofol Medical AB
<b>USD</b>	Amerikanska dollar

# ADRESSER

## **BOLAGET**

### **ISOFOL MEDICAL AB (PUBL)**

Arvid Wallgrens Backe 20

413 46 Göteborg

[www.isofolmedical.com](http://www.isofolmedical.com)

Telefonnummer: +46 (0)31 7972280

## **FINANSIELLA RÅDGIVARE**

### **CARNEGIE INVESTMENT BANK AB (PUBL)**

Regeringsgatan 56

111 56 Stockholm

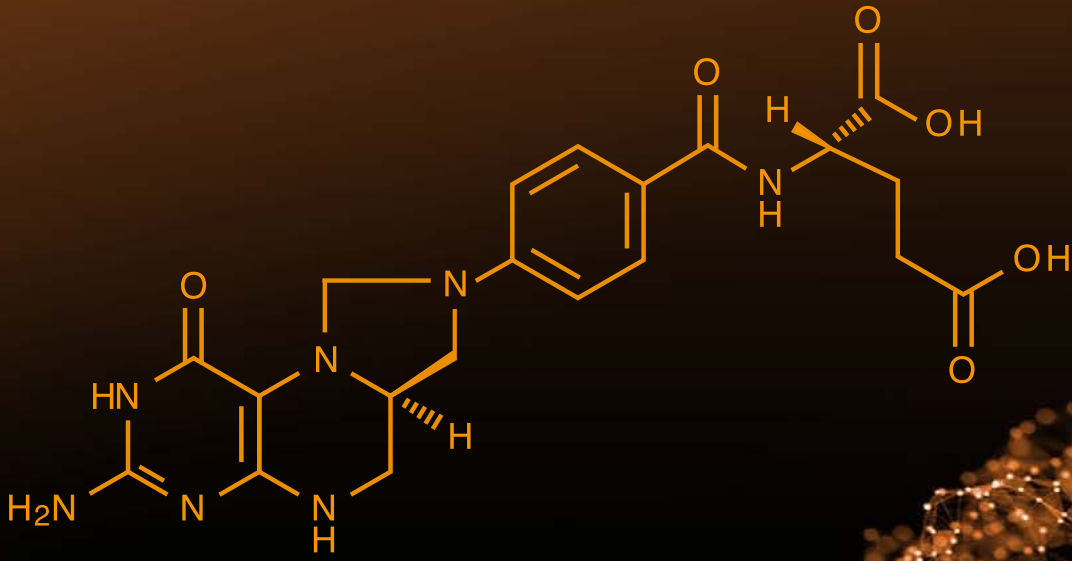
## **LEGAL RÅDGIVARE TILL BOLAGET**

### **ADVOKATFIRMAN VINGE KB**

Nordstadstorget 6

Box 11025

404 21 Göteborg



ISOFOL 

ISOFOL MEDICAL AB (publ) | Biotech Center | Arvid Wallgrens Backe 20 | 413 46 Göteborg | [www.isofolmedical.com](http://www.isofolmedical.com)