

INBJUDAN TILL FÖRVARV AV AKTIER I ISO FOL MEDICAL AB (PUBL)

Global Coordinator and Sole Bookrunner

VIKTIG INFORMATION

Med "Isofol" eller "**Bolaget**" avses i detta prospekt ("**Prospektet**"), beroende på sammanhang, Isofol Medical AB (publ) eller den koncern i vilken Isofol Medical AB (publ) är moderbolag till Isofol Medical (Incentive) AB. Med "**Koncernen**" avses den koncern i vilken Isofol Medical AB (publ) är moderbolag.

Detta Prospekt har upprättats med anledning av erbjudandet till allmänheten i Sverige och institutionella investerare av nyemitterade aktier i Bolaget och upptagande till handel av aktier på Nasdaq First North Premier ("**Erbjudandet**").

Prospektet har upprättats i enlighet med lagen (1991:980) om handel med finansiella instrument samt Kommissionens förordning (EG) nr 809/2004 av den 29 april 2004 om genomförande av Europaparlamentets och rådets direktiv nr 2003/71/EG. Prospektet har registrerats och godkänts av Finansinspektionen i enlighet med bestämmelserna i 2 kap. 25-26 §§ lagen om handel med finansiella instrument. Godkännandet och registreringen innebär inte att Finansinspektionen garanterar att sakuppgifterna är riktiga eller fullständiga.

För Prospektet och Erbjudandet enligt Prospektet gäller svensk rätt. Tvist i anledning av detta Prospekt, Erbjudandet, och därmed sammanhängande rättsförhållanden ska avgöras av allmän svensk domstol exklusivt.

Prospektet har upprättats i både en svenskspråkig och engelskspråkig version. Vid eventuell avvikelse mellan språkversionerna ska den svenska versionen ha företräde.

Bolaget har inte vidtagit och kommer inte att vidta åtgärder för att tillåta ett erbjudande till allmänheten i någon annan jurisdiktion än Sverige. Inga teckningsrätter, betalda tecknade aktier eller nya aktier ("**Värdepapper**") får erbjudas, tecknas, säljas eller överföras, direkt eller indirekt, i eller till USA förutom i enlighet med tillämpliga undantag från registreringskraven i United States Securities Act från 1933 ("**Securities Act**"). Erbjudandet riktar sig inte till personer med hemvist i USA, Australien, Kanada, Nya Zeeland, Hongkong, Japan eller Sydafrika, eller i någon annan jurisdiktion där deltagande skulle kräva ytterligare prospekt eller andra åtgärder än vad som följer av svensk rätt. Prospektet får följaktligen inte distribueras i eller till jurisdiktion där distribution av Prospektet, eller Erbjudandet enligt detta Prospekt kräver sådana åtgärder eller strider mot reglerna i sådan jurisdiktion. Teckning eller förvärv av Värdepapper i strid mot ovanstående begränsningar kan vara ogiltig. Personer som mottar exemplar av detta Prospekt måste informera sig om och följa sådana restriktioner. Åtgärder i strid med restriktionerna kan utgöra brott mot tillämplig värdepapperslagstiftning. Bolaget förbehåller sig rätten att efter eget bestämmande ogiltigförklara aktieteckning som Bolaget eller dess rådgivare anser kunna innebära en överträdelse eller ett åsidosättande av lagar, regler eller föreskrifter i någon jurisdiktion.

En investering i Värdepapper är förenad med risker, se avsnittet "*Risikfaktorer*". När investerare fattar ett investeringsbeslut måste de förlita sig på sin egen bedömning av Bolaget enligt detta Prospekt, inklusive föreliggande sakförhållanden och risker. Inför ett investeringsbeslut bör potentiella investerare anlita sina egna professionella rådgivare samt noga utvärdera och överväga investeringsbeslutet. Investerare får endast förlita sig på informationen i detta Prospekt samt eventuella tillägg till detta Prospekt. Ingen person har fått tillstånd att lämna någon annan information eller göra några andra uttalanden än de som finns i detta Prospekt och, om så ändå sker, ska sådan information eller sådana uttalanden inte anses ha godkänts av Bolaget eller Pareto Securities AB ("**Pareto Securities**") och Bolaget och Pareto Securities ansvarar inte för sådan information eller sådana uttalanden. Varken offentliggörandet av detta Prospekt eller några transaktioner som genomförs i anledning härav ska under några omständigheter anses innebära att informationen i detta Prospekt är korrekt och gällande vid någon annan tidpunkt än per dagen för offentliggörandet av detta Prospekt eller att det inte har förekommit någon förändring i Koncernens verksamhet efter denna dag.

Manager och finansiell rådgivare till Bolaget avseende Erbjudandet är Pareto Securities som, mot avtalad ersättning vid genomförd transaktion, biträdd Bolaget vid utformning av övergripande transaktionsstruktur, garantikonsortium samt vid upprättandet av detta Prospekt. Pareto Securities har förlitat sig på information tillhandahållen av Bolaget och då samtliga uppgifter i Prospektet härrör från Bolaget eller tredjeman friskriver sig Pareto Securities från allt ansvar avseende Bolagets aktieägare samt andra direkta eller indirekta konsekvenser till följd av investeringsbeslut eller andra beslut som helt eller delvis grundas på uppgifter i Prospektet. Pareto Securities företräder Bolaget och ingen annan i samband med Erbjudandet. Pareto Securities ansvarar inte gentemot någon annan än Bolaget för tillhandahållande av rådgivning i samband med Erbjudandet eller något annat ärende till vilket hänvisning görs i detta Prospekt.

FRAMÅTRIKTAD INFORMATION OCH MARKNADSFÖRUTSÄGELSE

Prospektet innehåller viss framåtriktad information som återspeglar Bolagets aktuella syn på framtida händelser samt finansiell och operativ utveckling. Ord som "avses", "bedöms", "förväntas", "kan", "planerar", "uppskattar" och andra uttryck som innebär indikationer eller förutsägelser avseende framtida utveckling eller trender och som inte är grundade på historiska fakta, utgör framåtriktad information. Framåtriktad information är till sin natur förenad med såväl kända som okända risker och osäkerhetsfaktorer eftersom den är avhängig framtida händelser och omständigheter. Framåtriktad information utgör inte någon garanti avseende framtida resultat eller utveckling och verkligt utfall kan komma att väsentligen skilja sig från vad som uttalas i framåtriktad information.

Faktorer som kan medföra att Bolagets och Koncernens framtida resultat och utveckling avviker från vad som uttalas i framåtriktad information innefattar, men är inte begränsade till, de som beskrivs i avsnittet "*Risikfaktorer*". Framåtriktad information i detta Prospekt gäller endast per dagen för Prospektets offentliggörande. Bolaget lämnar inga utfästelser om att offentliggöra uppdateringar eller revideringar av framåtriktad information till följd av ny information, framtida händelser eller liknande omständigheter annat än vad som följer av tillämplig lagstiftning.

Prospektet innehåller viss marknads- och branschinformation som kommer från tredje man. Även om informationen har återgivits korrekt och Bolaget anser att källorna är tillförlitliga, har Bolaget inte oberoende verifierat denna information, varför dess riktighet och fullständighet inte kan garanteras. Såvitt Bolaget känner till och kan förvissa sig om genom jämförelse med annan information som offentliggjorts av dessa källor, har inga uppgifter utelämnats på ett sätt som skulle kunna göra den återgivna informationen felaktig eller missvisande.

PRESENTATION AV FINANSIELL INFORMATION

Viss finansiell information som presenteras i Prospektet har avrundats för att göra informationen tillgänglig för läsaren. Följaktligen överensstämmer inte siffrorna i vissa kolumner exakt med angiven totalsumma. Förutom när så uttryckligen anges har ingen information i Prospektet granskats eller reviderats av Bolagets revisorer.

VIKTIG INFORMATION OM NASDAQ FIRST NORTH

Nasdaq First North Premier är en alternativ marknadsplats som drivs av de olika börserna som ingår i Nasdaq. Den har inte samma juridiska status som en reglerad marknad. Bolag på Nasdaq First North Premier regleras av Nasdaq First North Premiers regler och inte av de juridiska krav som ställs för handel på en reglerad marknad. En placering i ett bolag som handlas på Nasdaq First North Premier är mer riskfylld än en placering i ett börsnoterat bolag. Alla bolag vars aktier är upptagna till handel på Nasdaq First North Premier har en Certified Adviser som övervakar att reglerna efterlevs. Bolaget har utsett FNCA Sweden AB till Certified Adviser. Det är Nasdaq Stockholm AB som godkänner ansökan om upptagande till handel på Nasdaq First North Premier.

INNEHÅLL

Sammanfattning	2	Utvald finansiell information	61
Risikfaktorer	13	Kommentarer till den finansiella utvecklingen	64
Inbjudan till förvärv av aktier i Isofol Medical	20	Kapitalstruktur, skuldsättning och annan finansiell information	67
Bakgrund och motiv	21	Aktiekapital och ägarförhållanden	69
Villkor och anvisningar	22	Bolagsordning	72
VD har ordet	26	Styrelse, ledande befattningshavare och revisorer	73
Introduktion till folater, cancer, cancerbehandling och läkemedelsutveckling	28	Bolagsstyrning	77
Marknadsöversikt	35	Legala frågor och kompletterande information	78
Bolagsbeskrivning	41	Skattefrågor i Sverige	82
Klinisk beskrivning	49	Definitioner	84
Prekliniska och kliniska studier	55	Adresser	86

ERBJUDANDET I SAMMANDRAG

Erbjudandet

Detta Prospekt har upprättats med anledning av Erbjudandet till allmänheten i Sverige och till institutionella investerare att förvärva aktier i Isofol Medical AB (publ) och upptagande till handel av Bolagets aktier på Nasdaq First North Premier i Stockholm.

Antal aktier som erbjuds

Erbjudandet omfattar 14 828 000 nyemitterade aktier. För att täcka en möjlig övertilldelning eller korta positioner i samband med Erbjudandet har Bolaget, på begäran av Pareto Securities, åtagit sig att emittera ytterligare högst 1 482 800 nya aktier ("Övertilldelningsoptionen").

Erbjudandepris

Det pris till vilket aktier erbjuds i Erbjudandet är 29 SEK per aktie ("Erbjudandepriset"). Priset har fastställts av Isofols styrelse ("Styrelsen") i samråd med Pareto Securities och är detsamma för både institutionella investerare som för allmänheten.

Övrigt

Kortnamn (ticker): ISOFOL
ISIN-kod: SE0009581051

Preliminär tidsplan

Anmälningssperiod för allmänheten: 21 mars 2017–31 mars 2017
Anmälningssperiod för institutionella investerare: 21 mars 2017–3 april 2017
Besked om tilldelning: 4 april 2017
Första dag för handel på Nasdaq First North Premier: 4 april 2017
Likviddag: 6 april 2017

Finansiell kalender

Kvartalsrapport 1 januari–31 mars 2017: 16 maj 2017
Årsstämma 2017: 16 maj 2017
Kvartalsrapport 1 april–30 juni 2017: 19 augusti 2017

SAMMANFATTNING

Sammanfattningen ställs upp efter informationskrav i form av ett antal "punkter". Dessa punkter är numrerade i avsnitt A–E (A.1 – E.7). Denna sammanfattning innehåller alla de punkter som ska ingå i en sammanfattning för denna typ av värdepapper och emittent. Eftersom vissa punkter inte behöver ingå, kan det finnas luckor i numreringen av punkterna. Även om en viss punkt ska ingå i sammanfattningen för denna typ av värdepapper och emittent kan det förekomma att det inte finns någon relevant information att ange beträffande sådan punkt. I sådant fall innehåller sammanfattningen en kort beskrivning av aktuell punkt tillsammans med angivelsen "ej tillämplig".

AVSNITT A – INTRODUKTION OCH VARNINGAR

A.1	<i>Introduktion och varningar</i>	Denna sammanfattning bör läsas som en introduktion till Prospektet. Varje beslut om att investera i värdepapperen ska baseras på en bedömning av Prospektet i sin helhet från investerarens sida. Om yrkande avseende information i ett prospekt anförts vid domstol, kan den investerare som är kärande i enlighet med medlemsstaternas nationella lagstiftning bli tvungen att svara 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, läst tillsammans med andra delar av prospektet, ger nyckelinformation för att hjälpa investerare i övervägandet att investera i de värdepapper som erbjuds.
A.2	<i>Samtycke till finansiella mellanhänders användning av Prospektet</i>	Ej tillämplig; finansiella mellanhänder förekommer ej.

AVSNITT B – EMITTENT OCH EVENTUELL GARANTIGIVARE

B.1	<i>Firma och handelsbeteckning</i>	Bolagets firma och handelsbeteckning är Isofol Medical AB (publ), org. nr 556759-8064.									
B.2	<i>Emittentens säte och bolagsform</i>	Isofol är ett svenskt publikt aktiebolag vars verksamhet bedrivs enligt svensk rätt. Styrelsen har sitt säte i Göteborgs kommun. Bolagets associationsform regleras av aktiebolagslagen (2005:551).									
B.3	<i>Beskrivning av emittentens verksamhet</i>	Isofol är ett läkemedelsbolag med läkemedelskandidaten Modufolin® i klinisk fas. Isofol avser nå ett marknadsgodkännandebaserat på dokumenterade fördelar jämfört med dagens standardbehandling av i första hand mCRC. Isofol vill därefter sälja eller utlicensiera produkten till ett större företag för att nå en vidare marknad. Modufolin® är i första hand framtaget för att öka effekten av dagens cytostatikabehandling för patienter som behandlas för kolorektalcancer. Målet är ytterst att med Modufolin® ersätta de existerande allmänt använda läkemedlen av folattyp, leukovorin och levoleukovorin, vilka brukas tillsammans med cellgiftet 5-fluorouracil (5-FU). Modufolin® har även potential att användas inom behandling av andra former av cancer och med andra cytostatika. Isofol Medical grundades 2008 bland annat baserat på ett samarbete mellan professor Bengt Gustavsson och Merck & Cie, en ledande tillverkare av folatbaserade läkemedel. Bolaget har idag sex heltidsanställda och omkring fyra konsultanställda.									
B.4a	<i>Tendenser</i>	Kostnaderna i Isofol har ökat under de senaste räkenskapsåren i linje med ökad klinisk aktivitet något som förväntas fortsätta när Isofol genomför den planerade kliniska utvecklingsplanen för Modufolin®. 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.									
B.5	<i>Beskrivning av koncernens och bolagets plats i koncernen</i>	Bolaget är moderbolag till det helägda dotterbolaget Isofol Medical (Incentive) AB med organisationsnummer 556894-0133.									
B.6	<i>Större aktieägare, kontroll över bolaget och anmälningspliktiga personer</i>	Isofol hade per den 31 december 2016 cirka 100 aktieägare. Aktieägare i Bolaget vars innehav översteg 5,0 procent av kapital och röstetalet i Bolaget den 31 december 2016 framgår av tabellen nedan. <table> <tr> <th>Aktieägare</th><th>Antal aktier</th><th>Procent av antal aktier och röster</th></tr> <tr> <td>Biofol AB¹⁾</td><td>3 172 500</td><td>19,71</td></tr> <tr> <td>Yield Life Science AB²⁾</td><td>2 466 500</td><td>15,33</td></tr> </table>	Aktieägare	Antal aktier	Procent av antal aktier och röster	Biofol AB ¹⁾	3 172 500	19,71	Yield Life Science AB ²⁾	2 466 500	15,33
Aktieägare	Antal aktier	Procent av antal aktier och röster									
Biofol AB ¹⁾	3 172 500	19,71									
Yield Life Science AB ²⁾	2 466 500	15,33									

1) Biofol har sedan den 31 december 2016 ingått avtal om förvärv av ytterligare 214 139 aktier med Pro Value AB och de två styrelseledamöterna Anders Vedin och Lars Lind och/eller bolag ägda av dessa. Enligt avtalet tillträder Biofol aktierna den 24 mars 2017. Biofol har också erhållit ytterligare 15 732 aktier efter utdelning från Yield.

2) Vid extra bolagsstämma den 15 mars 2017 beslutade Yield om utdelning av 60 procent av Yields innehav i Isofol till Yields cirka 2 400 aktieägare.

B.7 Utvald finansiell information i sammandrag

Tabellerna nedan presenterar utvald finansiell information hämtad från Isofols reviderade koncernredovisning för räkenskapsåren 2015 och 2016, samt oreviderade jämförelsesiffror för räkenskapsåret 2015, hämtade från årsredovisningen 2016, för att öka jämförbarheten i den historiska finansiella informationen. Om inget annat uttryckligen anges, har ingen finansiell information i Prospektet reviderats eller granskats av Bolagets revisor.

Årsredovisningen för räkenskapsåret 2016, inklusive jämförelsesiffrorna för räkenskapsåret 2015, är upprättad i enlighet med International Financial Reporting Standard så som den antagits av EU (IFRS). Årsredovisningen för räkenskapsåret 2015 är upprättad i enlighet med Årsredovisningslagen och Bokföringsnämnden allmänna råd, BFAR 2008:1 Årsredovisning i mindre aktiebolag.

De siffror som redovisas i Prospektet har, i vissa fall, avrundats och därför summerar inte nödvändigtvis tabellerna i Prospektet.

Koncernens resultaträkning i sammandrag

TSEK	2015	2015	2016
Revision	Reviderad	Oreviderad	Reviderad
Redovisningsstandard	BFAR	IFRS	IFRS
RÖRELSEINTÄKTER			
Övriga rörelseintäkter	187	187	508
Summa rörelseintäkter	187	187	508
RÖRELSEKOSTNADER			
Övriga externa kostnader	-34 889	-34 898	-57 084
Personalkostnader	-5 855	-5 855	-7 113
Avskrivningar och nedskrivningar	-110	-110	-132
Övriga rörelsekostnader	-12	-12	-196
Summa rörelsekostnader	-40 866	-40 875	-64 525
Rörelseresultat	-40 679	-40 688	-64 017
FINANSIELLA POSTER			
Övriga ränteintäkter	0	-	1
Räntekostnader	-1	-1	-2
Summa finansiella poster	-1	-1	-1
Resultat efter finansiella poster	-40 680	-40 689	-64 018
BOKSLUTSDISPOSITIONER			
Lämnade koncernbidrag	-9	-	-
Summa bokslutsdispositioner	-9	-	-
Resultat före skatt	-40 688	-40 689	-64 018
Skatt på årets resultat	-	-	-
Årets resultat	-40 688	-40 689	-64 018

B.7 Utvald finansiell information i sammandrag, forts.

Koncernens balansräkning i sammandrag

TSEK	2015-12-31	2015-12-31	2016-12-31
<i>Revision</i>	<i>Reviderad</i>	<i>Oreviderad</i>	<i>Reviderad</i>
<i>Redovisningsstandard</i>	<i>BFNAR</i>	<i>IFRS</i>	<i>IFRS</i>
TILLGÅNGAR			
<i>Anläggningstillgångar</i>			
Koncessioner, patent, licenser, varumärken	491	491	392
Inventarier, verktyg och installationer	130	130	171
Andelar i koncernföretag	50	n.a.	n.a.
<i>Summa anläggningstillgångar</i>	<i>671</i>	<i>621</i>	<i>563</i>
<i>Omsättningstillgångar</i>			
Kundfordringar	27	27	17
Fordringar hos koncernföretag	378	n.a.	n.a.
Övriga fordringar	1 217	1 218	2 088
Förutbetalda kostnader och upplupna intäkter	617	617	1 108
Kassa och bank	7 244	7 294	19 114
<i>Summa omsättningstillgångar</i>	<i>9 482</i>	<i>9 156</i>	<i>22 327</i>
Summa tillgångar	10 153	9 777	22 890
EGET KAPITAL			
Aktiekapital	273	273	322
Pågående nyemission	n.a.	–	10 136
Övrigt tillskjutet kapital	132 933	132 556	191 166
Balanserat resultat	–90 814	–90 819	–131 507
Årets resultat	–40 688	–40 688	–64 018
<i>Summa eget kapital</i>	<i>1 704</i>	<i>1 322</i>	<i>6 099</i>
SKULDER			
Leverantörsskulder	5 408	5 408	12 406
Övriga skulder	1 177	1 178	611
Upplupna kostnader och förutbetalda intäkter	1 864	1 869	3 774
<i>Summa skulder</i>	<i>8 450</i>	<i>8 455</i>	<i>16 791</i>
Summa eget kapital och skulder	10 153	9 777	22 890

B.7 Utvald finansiell information i sammandrag, forts.

Koncernens kassaflöde i sammandrag

TSEK	2015-12-31	2015-12-31	2016-12-31
Revision	n.a.	Oreviderad	Reviderad
Redovisningsstandard	BFNAR	IFRS	IFRS
DEN LÖPANDE VERKSAMHETEN			
Resultat efter finansiella poster	n.a.	-40 688	-64 018
Justering för poster som inte ingår i kassaflödet	n.a.	110	132
Betald inkomstskatt	n.a.	-	-
Kassaflöde från den löpande verksamheten före förändringar i rörelsekapital	n.a.	-40 578	-63 886
<i>Förändringar i rörelsekapital</i>			
Ökning (-)/Minskning (+) av rörelsefordringar	n.a.	-617	-1 351
Ökning (+)/Minskning (-) av rörelseskulder	n.a.	4 428	8 335
Kassaflöde från förändringar i rörelsekapital	n.a.	3 811	6 984
Kassaflöde från den löpande verksamheten	n.a.	-36 767	-56 902
INVESTERINGSVERKSAMHETEN			
Förvärv av materiella anläggningstillgångar	n.a.	-137	-73
Kassaflöde från investeringsverksamheten	n.a.	-137	-73
FINANSIERINGSVERKSAMHETEN			
Nyemission	n.a.	37 876	61 324
Emissionskostnader	n.a.	-	-2 643
Pågående nyemission	n.a.	-	10 136
Inlösen optioner	n.a.	-	-22
Utbetald utdelning	n.a.	-	-
Kassaflöde från finansieringsverksamheten	n.a.	37 876	68 795
Periodens kassaflöde	n.a.	972	11 820
Likvida medel vid årets början	n.a.	6 322	7 294
Likvida medel vid årets slut	n.a.	7 294	19 114

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.

TSEK	2015	2015	2016
Redovisningsstandard	BFNAR	IFRS	IFRS
NYCKELTAL DEFINIERADE AV IFRS ELLER BFNAR			
Antal anställda	6	6	6
Antal aktier	27 332	27 332	16 093 500 ¹
ALTERNATIVA NYCKELTAL SOM INTE ÄR DEFINIERADE AV IFRS ELLER BFNAR			
Soliditet (%)	16,8	13,5	26,6

1) Antalet aktier presenteras efter aktiesplit, som beslutades på bolagsstämma 21 december 2016, för att öka jämförbarheten med nyemissionen som genomförs som del av Erbjudandet. Split av Bolagets aktier registrerades hos Bolagsverket i januari 2017 och genomfördes på villkoren 500:1. Bolaget hade 32 187 utestående aktier (före split) per 31 december 2016.

B.7 <i>Utvald finansiell information i sammandrag, forts.</i>	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 investerares förståelse för Bolagets finansiella ställning vid utgången av perioden. Väsentliga händelser under räkenskapsåren 2015 och 2016 • Under räkenskapsåret 2015 tillfördes Bolaget cirka 38 miljoner SEK i eget kapital som följd av två nyemissioner och inlösen av utestående optioner. • I maj 2015 godkändes Isofols patent nr 12/805.287 av United States Patent and Trademark Office. Patentet omfattar användningen och den kemiska kompositionen av Modufolin® ([6R]-5,10-metylentetrahydrofolat, MTHF) vid reducering av toxicitet som uppkommer i samband med cytostatikabehandling. • Under räkenskapsåret 2016 tillfördes Bolaget cirka 61 miljoner SEK som följd av tre nyemissioner; emissionerna genomfördes i februari, mars och november. • Under april 2016 genomförde Isofol möten med både FDA och EMA (den amerikanska respektive europeiska läkemedelsmyndigheten). Myndigheterna var positiva till upplägget av Isofols planerade studie för att visa Modufolins® effekt vid kolorektalcancer och konkluderade, under förutsättning av positivt resultat, att studien kunde bli registreringsgrundande. Detta skulle då medföra en flerårig tidsvinst och en stor kostnadsbesparing och en möjlighet för Isofol att ta Modufolin® hela vägen till marknaden. • Under 2016 ingick Isofol ett tilläggsavtal till det exitavtal som ingicks under 2014. Ingåendet av detta avtal medförde en engångsersättning till Jan-Eric Österlund, Anders Vedin och Lars Lind om sammanlagt cirka 19 miljoner SEK, att betalas genom en nyemission av aktier, varav cirka tio miljoner SEK är upptaget som en skuld i Bolagets balansräkning. Väsentliga händelser sedan 31 december 2016 • I januari 2017 meddelade Isofol att den amerikanska läkemedelsmyndigheten (FDA) har slutfört sin granskning av Bolagets ansökan om inledande av kliniska studier i USA (<i>Investigational New Drug</i>, IND) och meddelat att den första föreslagna kliniska studien med Modufolin® under en IND kan påbörjas. • I januari 2017 genomfördes en aktiesplit av Bolagets aktier med villkoren 500:1. • Resterande del (10 miljoner SEK) av engångsersättningen, som del av avtalet med Jan-Eric Österlund, Anders Vedin och Lars Lind, har betalats genom en nyemission av aktier.
B.8 <i>Proforma-redovisning</i>	Ej tillämplig; Prospektet innehåller ingen proformaredovisning.
B.9 <i>Resultatprognos</i>	Ej tillämplig; Prospektet innehåller ingen resultatprognos.
B.10 <i>Anmärkningar i revisionsberättelsen</i>	Ej tillämplig; inga anmärkningar finns i revisionsberättelserna för den historiska finansiella informationen inkluderad i Prospektet.
B.11 <i>Otillräckligt rörelsekapital</i>	Styrelsen gör bedömningen att det befintliga rörelsekapitalet, före slutförandet av Erbjudandet, inte är tillräckligt för Bolagets aktuella behov under den kommande tolv månadersperioden givet den aktuella affärs-, forsknings- och utvecklingsplanen. Bolagets rörelsekapitalbehov under den kommande tolv månadersperioden uppgår till cirka 60 miljoner SEK. Befintligt rörelsekapital bedöms räcka till och med slutet av maj 2017. Rörelsekapitalbehovet för perioden fram till slutförandet av den pivotala studien för Modufolin® (ISO-CC-007) uppgår till cirka 410 miljoner SEK och förväntas kunna tillgodoses genom den nyemission som genomförs som en del av Erbjudandet samt Bolagets befintliga kassa, vilken förväntas uppgå till cirka 6 miljoner SEK innan Erbjudandet. Nyemissionen förväntas tillföra Bolaget cirka 402–445 miljoner SEK efter transaktionskostnader, beroende på i vilken utsträckning Övertilldelningsoptionen utnyttjas.

- B.11** *Otillräckligt rörelsekapital, forts.* Mot bakgrund av Bolagets rörelsekapitalbehov har Styrelsen beslutat att villkora genomförandet av Erbjudandet och noteringen på Nasdaq First North Premier av att Erbjudandet inbringa minst 275 miljoner SEK efter transaktionskostnader. Om intresset i Erbjudandet inte är tillräckligt och detta minimikrav inte uppnås kommer Erbjudandet att dras tillbaka och den efterföljande noteringen på Nasdaq First North Premier kommer inte att genomföras.
- I det fall Erbjudandet genomförs men att Erbjudandet inte fulltecknas kan Bolaget komma att anpassa takten eller omfattningen av forsknings- och utvecklingsplanen. Bolaget kan exempelvis välja att dela upp den registreringsgrundande pivotala studien i två delar samt avvakta med vissa studier som inte krävs av myndigheterna för marknadsregistreringen av Modufolin®.
- I det fall Erbjudandet ej skulle komma att fullföljas kan Bolaget tvingas söka alternativa finansieringsmöjligheter i form av exempelvis en företrädesemission, en riktad nyemission eller långsiktig lånefinansiering från existerande eller nya investerare. Styrelsen gör bedömningen att endera av dessa lösningar är genomförbara.

AVSNITT C – VÄRDEPAPPER

- | | | |
|------------|---|--|
| C.1 | <i>Slag av värdepapper</i> | Aktier i Isofol Medical (ISIN-kod SE0009581051). |
| C.2 | <i>Valuta</i> | Aktierna är denominerade i SEK. |
| C.3 | <i>Totalt antal aktier i bolaget</i> | Per dagen för detta Prospekt uppgår Bolagets aktiekapital till 513 660 SEK och antalet aktier till 16 776 500. Varje aktie har ett kvotvärde om 0,03 SEK. |
| C.4 | <i>Rättigheter som sammanhänger med värdepapperen</i> | <p>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.</p> <p>Varje aktie berättigar till en (1) röst på Bolagets bolagsstämma. Varje röstberättigad aktieägare får vid bolagsstämma rösta för fulla antalet av denne ägda och företrädde aktier. Varje aktie ger lika rätt till andel av Bolagets tillgångar och vinst. Vid en eventuell likvidation av Bolaget har aktieägare rätt till andel av överskott i förhållande till det antal aktier som aktieägaren innehar. Inga begränsningar föreligger avseende aktiernas överlåtbarhet.</p> <p>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 avvikelse från aktieägarnas företrädesrätt.</p> |
| C.5 | <i>Inskränkningar i den fria överlåtbarheten</i> | Det föreligger inga inskränkningar i rätten att fritt överlåta aktier i Bolaget. |
| C.6 | <i>Upptagande till handel på reglerad marknad</i> | Ej tillämplig; Styrelsen för Isofol har ansökt om notering av Bolagets aktier på Nasdaq First North Premier, en multilateral handelsplats som inte har samma juridiska status som en reglerad marknad. Under förutsättning att Nasdaq First North Premier beviljar Bolagets ansökan beräknas första dagen för handel ske den 4 april 2017. Ett villkor för godkännande är att spridningskravet för Bolagets aktier är uppfyllt senast den dag då handeln inleds. Kortnamnet på Nasdaq First North Premier för Bolagets aktie är ISOFOL. |
| C.7 | <i>Utdelningspolicy</i> | 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. |

AVSNITT D – RISKER

D.1 Huvudsakliga risker avseende emittenten och dess verksamhet

Isofols verksamhet är förenad med risker som kan ha väsentligt negativ inverkan på Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat, vilket kan medföra att värdet på Bolagets aktier minskar och att en aktieägare kan förlora hela eller delar av sitt investerade kapital.

Nedan sammanfattas Isofols huvudsakliga risker:

- **Forskning och utveckling och beroende av läkemedelskandidat:** Per dagen för detta Prospekt har Bolaget ännu inte lanserat någon läkemedelsprodukt på marknaden. Någon försäljning av läkemedel har därför inte påbörjats varför Isofols verksamhet hittills inte har genererat några försäljningsintäkter. Modufolin® är för närvarande Bolagets enda läkemedelskandidat. Utvecklingen av Modufolin® är, precis som all utveckling av läkemedel, förenad med betydande risker att misslyckas och/eller att resultaten är sådana att fortsatt forskning och utveckling krävs innan ett slutligt resultat kan erhållas. Om Bolaget eller dess partners drabbas av avsevärda förseningar med att färdigställa Modufolin®, erhåller ogynnsamma eller endast marginellt gynnsamma resultat från nuvarande eller framtida studier, eller misslyckas med att erhålla relevanta godkännanden eller ett positivt mottagande på marknaden kan även Isofols kortsiktiga förmåga att generera intäkter, dess rykte och dess förmåga att anskaffa ytterligare kapital försvagas, vilket skulle få en väsentlig negativ inverkan på Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat.
- **Genomförande av prekliniska och kliniska studier:** Det finns en risk att de planerade studierna inte kommer att indikera tillräcklig säkerhet och effektivitet för att erforderliga myndighetstillstånd ska kunna erhållas eller för att Bolaget ska kunna utlicensiera, etablera partnerskap eller sälja sin eventuella produkt. Det finns också en risk att negativa eller ofullständiga resultat av kliniska prövningar angående Isofols produktkandidat kan, i ett tidigt såväl som i ett sent skede av läkemedelsutvecklingen, komma att resultera i uteblivna godkännanden, erfordra att Isofol och/eller dess partners utför ytterligare kliniska prövningar vilket kan resultera i ökade kostnader, påtagligt försena registreringen hos tillståndsgivande myndigheter, resultera i registrering av en mer begränsad indikation eller föranleda Isofol och/eller dess partners att avstå från att kommersialisera produktkandidaten. Nämnade risker skulle kunna få en väsentlig negativ inverkan på Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat.
- **Registreringar och godkännanden:** För det fall Isofol inte erhåller erforderliga produktgodkännanden eller för det fall framtida eventuella godkännanden återkallas eller begränsas skulle det kunna medföra väsentliga negativa effekter på Isofols verksamhet, finansiella ställning och resultat.
- **Licensiering av Modufolin® från Merck:** Merck äger väsentliga rättigheter och patent till Modufolin®. Isofol har tillerkänts en exklusiv världsomfattande licens att nyttja, utveckla och kommersialisera Modufolin® för behandling av cancer. För det fall Isofol inte uppfyller sina åtaganden i avtalet med Merck finns det en risk att Merck säger upp avtalet och licensen, vilket skulle få en väsentlig negativ inverkan på Bolagets verksamhet och dess förmåga att utveckla och kommersialisera sitt läkemedel.
- **Skydd för immateriella rättigheter:** Isofols potentiella framgång är beroende av att Merck upprätthåller sitt patentskydd för teknologin att producera Modufolin® samt Bolagets möjlighet att erhålla och upprätthålla bästa möjliga skydd för sina framtida produkter, användningsområden och produktionsmetoder bland annat i form av olika patent samt i övrigt skydda företagshemligheter och know-how. Det finns en risk att Merck 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 Modufolin® inte längre kan göras gällande varvid Bolagets verksamhet skulle tvingas upphöra. Ett misslyckande med att upprätthålla sina egna, och/eller ett inkräktande på andras, immateriella rättigheter skulle kunna få en väsentligt negativ inverkan på Isofols verksamhet, finansiella ställning och resultat.

D.1 Huvudsakliga risker avseende emittenten och dess verksamhet, forts.	• Beroende av nyckelpersoner och externa konsulter: Isofol är beroende av ett antal nyckelpersoner för den fortsatta utvecklingen av Bolagets verksamhet och prekliniska och kliniska projekt. 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 försena Bolagets utveckling och kommersialisering av sin läkemedelskandidat, vilket skulle kunna inverka negativt på Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat.
D.3 Huvudsakliga risker avseende värdepapperen	De huvudsakliga riskerna relaterade till Bolagets aktie och Erbjudandet inkluderar: • Aktiekurs och likviditet: En investering i aktier kan minska i värde och det finns en risk att en investerare som investerar i Erbjudandet inte kommer att få tillbaka det satsade kapitalet. Bolagets aktiekurs kan komma att falla efter genomförandet av Erbjudandet på grund av det ökade antalet aktier i Bolaget. Aktiekursen kan vidare komma att påverkas negativt till följd av marknadsvolatilitet (se ovan), av att aktier eventuellt avyttras på marknaden eller till följd av en förväntan om att sådan avyttring kommer att ske eller annars som en konsekvens av eller i relation till Erbjudandet. • Framtida utdelning: Bolaget är i utvecklingsfas och eventuella överskott är planerade att återinvesteras i Bolagets utveckling och försäljning. Så länge inga utdelningar lämnas kommer en investerares avkastning enbart att vara beroende av aktiens framtida kursutveckling. • Handel på en oreglerad marknad: Aktierna i Isofol handlas på Nasdaq First North Premier som inte är en reglerad marknad, utan en så kallad handelsplattform. En handelsplattform är inte föremål för ett lika strikt regelverk som en reglerad marknad, och därmed är en investering i aktier på en handelsplattform typiskt sett förknippat med högre risker än en investering på en reglerad marknad. • Deltagande i framtida nyemissioner: Om Isofol emitterar nya aktier ska aktieägare som en generell regel ha företrädesrätt till att teckna nya aktier i förhållande till antalet innehavda aktier vid emissionen. Aktieägare i andra länder än Sverige kan dock vara föremål för begränsningar som förhindrar dem att delta i sådana nyemissioner och/eller begränsar och försvårar deras deltagande på andra sätt. De eventuella begränsningarna för aktieägare i länder utanför Sverige att delta i nyemissioner kan innebära att deras ägande späds ut och minskar i värde. • Noteringen av aktierna förutsätter att Nasdaq First North Premiers spridningskrav är uppfyllt: Isofol har ansökt om notering av Bolagets aktier på Nasdaq First North Premier, en multilateral handelsplats som inte har samma juridiska status som en reglerad marknad. Nasdaq First North Premier har ett regelverk innehållandes bland annat bestämmelser om att det ska finnas förutsättningar för tillräcklig tillgång och efterfrågan på en emittents aktie i syfte att uppnå en fungerande prismekanism. Bestämmelserna innebär att en tillräcklig andel av emittentens aktier ska finnas i allmän ägo och att en emittent ska ha tillräckligt antal aktieägare med innehav överstigande ett visst värde, så kallade spridningskrav. Om inte spridningskraven är uppfyllda kan ansökan om noteringen av aktierna komma att avslås. Isofols aktier kan komma att avnoteras för det fall Bolaget framdeles inte lever upp till spridningskraven.

AVSNITT E – ERBJUDANDE

E.1	<i>Emissionsbelopp och emissionskostnader</i>	Nyemissionen som genomförs som en del i Erbjudandet förväntas tillföra Isofol en emissionslikvid om cirka 430–473 miljoner SEK, före transaktionskostnader, beroende på i vilken utsträckning Övertilldelningsoptionen utnyttjas. Det totala värdet av Erbjudandet uppgår därav till högst cirka 473 miljoner SEK inklusive Övertilldelningsoptionen. Bolagets transaktionskostnader i samband med Erbjudandet beräknas uppgå till 28,5 miljoner SEK, inklusive avgifter till Pareto Securities och andra rådgivare.
E.2a	<i>Motiv och användning av emissionslikviden</i>	Isofol planerar att genomföra ett antal studier under kommande tre till fyra år. Erbjudandets huvudsakliga syfte är att finansiera dessa studier. Den totala kostnaden för dessa studier, inklusive samtliga driftskostnader för Bolagets dagliga verksamhet och andra kompletterande aktiviteter, uppgår till cirka 410 miljoner SEK. Kostnaden för registreringsstudien kommer att uppgå till cirka 270 miljoner SEK. Kostnadsuppskattningen baseras på beräkningar med totalt 450 patienter, varav 325 i Europa och 125 i USA. Kostnaden för ytterligare kompletterande studier uppgår till cirka 45 miljoner SEK. Kostnaden för andra kompletterande aktiviteter kommer uppgå till cirka 30 miljoner SEK och inkluderar forskningssamarbete med Sahlgrenska Universitetssjukhuset (Östra Sjukhuset) även omfattande vidare genexpressionsstudier, förstärkning av patentportföljen samt kompletterande aktiviteter avseende tillverkning vid Merck och Recipharm. Kostnaden för löpande driftskostnader kommer att uppgå till cirka 65 miljoner SEK. Styrelsen gör bedömningen att det befintliga rörelsekapitalet, före slutförandet av Erbjudandet, inte är tillräckligt för Bolagets aktuella behov under den kommande tolv månadersperioden givet den aktuella affärs-, forsknings- och utvecklingsplanen. Bolagets rörelsekapitalbehov under den kommande tolv månadersperioden uppgår till cirka 60 miljoner SEK. Befintligt rörelsekapital bedöms räcka till och med slutet av maj 2017. Rörelsekapitalbehovet för perioden fram till slutförandet av den pivotala studien för Modufolin® (ISO-CC-007) uppgår till cirka 410 miljoner SEK och förväntas kunna tillgodoses genom den nyemission som genomförs som en del av Erbjudandet samt Bolagets befintliga kassa, vilken förväntas uppgå till cirka 6 miljoner SEK innan Erbjudandet. Nyemissionen förväntas tillföra Bolaget cirka 402–445 miljoner SEK efter transaktionskostnader, beroende på i vilken utsträckning Övertilldelningsoptionen utnyttjas. I det fall Erbjudandet ej skulle komma att fullföljas kan Bolaget tvingas söka alternativa finansieringsmöjligheter i form av exempelvis en företrädesemission, en riktad nyemission eller långsiktig lånefinansiering från existerande eller nya investerare. Styrelsen gör bedömningen att endera av dessa lösningar är genomförbara.
E.3	<i>Villkor</i>	Allmänt: Erbjudandet omfattar 14 828 000 nyemitterade aktier som erbjuds av Bolaget. De nya aktierna i Erbjudandet emitteras av Bolaget med avvikelse från aktieägarnas företrädesrätt. Erbjudandet är uppdelat i två delar: (1) Erbjudandet till allmänheten i Sverige³⁾; och (2) Erbjudandet till institutionella investerare i Sverige och internationellt²⁾. ErbjudandepriSET: ErbjudandepriSET har fastställts till 29 SEK per aktie. Övertilldelningsoption: För att täcka en möjlig övertilldelning i samband med Erbjudandet har, på begäran av Pareto Securities, Styrelsen, med stöd av bemyndigande från extra bolagsstämma den 22 februari 2017, åtagit sig att emittera ytterligare högst 1 482 800 nya aktier, motsvarande högst 10 procent av det totala antalet aktier som omfattas av Erbjudandet. Övertilldelningsoptionen kan utnyttjas helt eller delvis under 30 kalenderdagar från den första dagen för handel i Bolagets aktier på Nasdaq First North Premier. PriSET för aktier i Övertilldelningsoptionen kommer att vara detsamma som ErbjudandepriSET.

E.3 Villkor, forts.	Anmälningsperiod: För allmänheten ska anmälan om förvärv av aktier kan ske under perioden 21 mars 2017–31 mars 2017. Anmälningsperioden för institutionella investerare i Sverige och internationellt äger rum under perioden 21 mars 2017–3 april 2017. Anmälan: Anmälan för allmänheten i Sverige ska avse lägst 350 aktier och upp till 35 000 aktier³⁾, i jämna poster om 10 aktier. Anmälan sker antingen till Pareto Securities, Avanza eller Nordnet. För institutionella investerare i Sverige och internationellt sker anmälan till Pareto Securities enligt särskilda instruktioner. Tilldelning: Beslut om tilldelning av aktier fattas av Styrelsen i samråd med Pareto Securities varvid målet är att uppnå en god institutionell ägarbas och bred spridning av aktierna bland allmänheten för att möjliggöra en regelbunden och likvid handel med Bolagets aktie på Nasdaq First North Premier. Det slutliga utfallet av Erbjudandet kommer att offentliggöras genom ett pressmeddelande som även kommer att vara tillgängligt på Bolagets webbplats www.isofol.se, omkring den 4 april 2017. Första dag för handel: Planerad första dag för handel är den 4 april 2017. Likviddag: Planerad likviddag är den 6 april 2017. Villkor för Erbjudandets genomförande: Erbjudandet är villkorat av (i) att Bolaget och Pareto Securities träffar avtal om placering av aktier ("Placeringsavtalet") i Bolaget omkring den 3 april 2017, (ii) att vissa villkor i Placeringsavtalet uppfylls, (iii) att Placeringsavtalet inte sägs upp, (iv) att intresset för Erbjudandet enligt Pareto Securities bedöms vara tillräckligt stort för tillfredställande handel i aktien, (v) att Nasdaq godkänner Styrelsens ansökan om notering av Bolagets aktier på Nasdaq First North Premier samt (vi) att inga händelser inträffar som har så väsentligt negativ inverkan på Bolaget att det är olämpligt att genomföra Erbjudandet samt att Erbjudandet inbringar minst 275 miljoner SEK efter transaktionskostnader. Om dessa villkor inte är uppfyllda kommer Erbjudandet att dras tillbaka och den efterföljande noteringen på Nasdaq First North Premier kommer inte att genomföras.
E.4 Intressen och intressekonflikter	Ett antal investerare har lämnat teckningsåtaganden i samband med Erbjudandet. Ingen ersättning utgår för lämnade teckningsåtaganden. Utöver dessa parter intresse att Erbjudandet ska genomföras framgångsrikt finns inga ekonomiska eller andra intressen i Erbjudandet. Pareto Securities är finansiell rådgivare till Bolaget samt agerar emissionsinstitut i samband med Erbjudandet. Advokatfirman Vinge KB är legal rådgivare till Isofol i samband med Erbjudandet. Pareto Securities erhåller en på förhand avtalad ersättning för utförda tjänster i samband med Erbjudandet och Advokatfirman Vinge KB erhåller löpande ersättning för utförda tjänster. Därutöver har Pareto Securities och Advokatfirman Vinge KB inga ekonomiska eller andra intressen i Erbjudandet. Det bedöms inte föreligga några intressekonflikter mellan parterna som i enlighet med det ovanstående har ekonomiska eller andra intressen i Erbjudandet.
E.5 Lock-up avtal	Aktieägare som tillsammans äger totalt cirka 14 miljoner aktier i Bolaget har genom avtal förbundit sig gentemot Pareto Securities att inom en period om 360 dagar från första dag för handel på Nasdaq First North Premier, inte direkt eller indirekt avyttra aktier i Bolaget utan att, i varje enskilt fall, först ha inhämtat ett skriftligt godkännande från Pareto Securities. Undantag från lock-up får göras enligt villkoren i (och som en accept av) ett offentligt uppköps-erbjudande enligt lag (2006:451) om offentliga uppköpserbjudanden på aktiemarknaden. Sammantaget omfattas cirka 14 miljoner aktier av lock-up, vilket utgör cirka 84 procent av samtliga aktier före Erbjudandet och cirka 42 procent av aktierna efter Erbjudandet vid full anslutning och om Övertilldelningsoptionen utnyttjas till fullo.
E.6 Utspädningsseffekt	Nyemissionen som genomförs i Erbjudandet kan, under förutsättning att Övertilldelningsoptionen inte utnyttjas, medföra att antalet aktier i bolaget ökar från 16 776 500 aktier till 31 604 500 aktier, vilket motsvarar en utspädning om cirka 46,9 procent. Under förutsättning att Övertilldelningsoptionen utnyttjas i sin helhet, kan nyemissionen som genomförs i Erbjudandet medföra att antalet aktier i bolaget ökar från 16 776 500 aktier till 33 087 300 aktier, vilket motsvarar en utspädning om cirka 49,3 procent.
E.7 Kostnader som åläggs investerare	Ej tillämpligt; Courtage utgår ej.

1) Till allmänheten räknas privatpersoner och juridiska personer som anmäler sig för teckning av upp till 35 000 aktier.

2) Till institutionella investerare räknas privatpersoner och juridiska personer som anmäler sig för teckning av 35 000 aktier eller fler.

3) Institutionella investerare som anmäler sig för förvärv av 35 000 aktier eller fler måste kontakta Pareto Securities.

RISKFAKTORER

Att investera i aktier är till sin natur förknippat med risk. Investeringen kan både gå upp och ned i värde. Aktiebolags olika verksamheter är ständigt utsatta för påverkan, såväl från faktorer inom det specifika bolaget som från faktorer som är utanför det enskilda bolagets räckvidd men som ändå kan påverka verksamheten och dess förutsättningar. En investerare bör noggrant beakta de riskfaktorer som beskrivs nedan innan denne beslutar sig för att investera i Erbjudandet. Var och en av dessa riskfaktorer kan komma att påverka Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat negativt och kan därmed komma att reducera värdet på Bolagets aktier. Isofols verksamhet är föremål för ett antal riskfaktorer som helt eller delvis står utanför Bolagets kontroll och som påverkar eller kan komma att påverka aktiernas värde. Nedan beskrivs faktorer som bedöms ha särskild betydelse för Isofols framtida utveckling. Den nedanstående redovisningen av riskfaktorer gör inte anspråk på att vara heltäckande och görs utan inbördes rangordning. Ytterligare risker och osäkerheter som Isofol inte känner till kan också komma att ha en negativ effekt på Isofols verksamhet, finansiella ställning och resultat. Utöver nedan beskrivna riskfaktorer bör en investerare även beakta all annan information i Prospektet.

RISKER RELATERADE TILL BOLAGET OCH DESS VERKSAMHET

FORSKNING OCH UTVECKLING OCH BEROENDE AV LÄKEMEDELSKANDIDAT

Isofol bedriver forskning och utveckling av en behandling mot cancer, främst kolorektalcancer. Per dagen för detta Prospekt har Bolaget ännu inte lanserat någon läkemedelsprodukt på marknaden. Någon försäljning av läkemedel har därför inte påbörjats varför Isofols verksamhet hittills inte har genererat några försäljningsintäkter. Under 2017 kommer kliniska studier fortsätta av Bolagets läkemedelskandidat Modufolin®. Modufolin® är för närvarande Bolagets enda läkemedelskandidat. Utvecklingen av Modufolin® är, precis som all utveckling av läkemedel, förenad med betydande risker att misslyckas och/eller att resultaten är sådana att fortsatt forskning och utveckling krävs innan ett slutligt resultat kan erhållas. Dessa risker innefattar att Modufolin® kan visa sig vara ineffektivt, farligt, toxiskt eller på annat sätt inte lyckas uppfylla tillämpliga krav från regulatoriska myndigheter, att nödvändiga godkännanden eller tillstånd från regulatoriska myndigheter inte kan erhållas eller att produktkandidaten visar sig vara svår att utveckla till en kommersiellt gångbar produkt som genererar intäkter till Bolaget. För det fall Bolaget, av en eller annan anledning, inte lyckas utveckla, erhålla godkännande för, eller framgångsrikt utlicensiera eller kommersialisera sin produktkandidat kan detta hindra Isofol från att

generera tillräckliga intäkter för att uppnå långsiktig lönsamhet. Om Bolaget eller dess partners drabbas av avsevärda förseningar med att färdigställa Modufolin®, erhåller ogynnsamma eller endast marginellt gynnsamma resultat från nuvarande eller framtida studier, eller misslyckas med att erhålla relevanta godkännanden eller ett positivt mottagande på marknaden kan även Isofols kortsiktiga förmåga att generera intäkter, dess rykte och dess förmåga att anskaffa ytterligare kapital försvagas, vilket skulle få en väsentlig negativ inverkan på Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat.

YTTERLIGARE INDIKATIONER

Utöver kolorektalcancer avser Isofol fortsätta forskningen och vidareutvecklingen kring bland annat behandling med Modufolin® i samband med höga doser av metotrexat vid behandling av osteosarkom. Att fortsätta denna vidareutvecklingen kan medföra att Bolagets organisatoriska resurser behöver utökas, vilket kan medföra att Bolaget drabbas av ytterligare kostnader. Det finns inga garantier att dessa kliniska studier kommer att medföra positiva resultat. Det finns därmed en risk att Bolagets arbete med ytterligare indikationer medför en negativ inverkan på Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat.

GENOMFÖRANDE AV PREKLINISKA OCH KLINISKA STUDIER

Innan ett läkemedel kan lanseras på marknaden måste dess säkerhet och effektivitet vid behandling av människor säkerställas, vilket sker genom omfattande prekliniska och kliniska studier. Sådana studier är förknippade med stor osäkerhet och risker avseende bland annat tidplaner, resultat och utfall. Resultat från tidiga kliniska studier överensstämmer inte alltid med resultat i mer omfattande kliniska studier. Det finns en risk att de planerade studierna inte kommer att indikera tillräcklig säkerhet och effektivitet för att erforderliga myndighetstillstånd ska kunna erhållas eller för att Bolaget ska kunna utlicensiera, etablera partnerskap eller sälja sin eventuella produkt. Resultaten från prekliniska och kliniska studier kan även medföra att Isofol kan komma att tvingas genomföra utökade studier. Sådana skulle kunna resultera i ökade kostnader, påtagligt försena registreringen hos tillståndsgivande myndigheter, resultera i registrering av en mer begränsad indikation eller föranleda Isofol att avstå från att kommersialisera sin produktkandidat.

Det finns också en risk att negativa eller ofullständiga resultat av kliniska prövningar angående Isofols produktkandidat kan, i ett tidigt såväl som i ett sent skede av läkemedelsutvecklingen, komma att resultera i uteblivna godkännanden, erfordra att Isofol och/eller dess partners utför ytterligare kliniska prövningar vilket kan resultera i ökade kostnader, påtagligt försena registreringen hos tillståndsgivande myndigheter, resultera i registrering av en mer begränsad indikation eller föranleda Isofol och/eller dess partners att avstå från att kommersialisera produktkandidaten. Isofol, dess nuvarande och eventuella framtida samarbetspartners, institutionella granskningsorgan och/eller regulatoriska myndigheter kan vidare när som helst komma att avbryta kliniska prövningar om det antas att försökspersoner eller patienter som deltar i sådana studier utsätts för oacceptabla hälsorisker. Exempelvis kan patienter som deltar i studierna drabbas av biverkningar som kan försena eller stoppa den fortsatta produktutvecklingen. Risken att en produkt uppvisar negativa effekter kvarstår även efter ett potentiellt marknadsgodkännande. En redan godkänd produkt kan således dras tillbaka från marknaden om den exempelvis ur säkerhetssynpunkt konstateras vara bristfällig. Nämda risker skulle kunna få en väsentlig negativ inverkan på Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat.

REGISTRERINGAR OCH GODKÄNNANDEN

För att godkännas för genomförande av prekliniska och kliniska studier och/eller för att erhålla rätt att marknadsföra och sälja ett läkemedel, måste alla läkemedelsprodukter under utveckling genomgå ett

omfattande registreringsförfarande och godkännas hos relevant myndighet på en enskild marknad, till exempel amerikanska Food and Drug Administration (FDA) eller European Medicines Agency (EMA). 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, att tidigare godkända ansökningar dras tillbaka eller att åtal väcks. Skulle ett läkemedel som tagits fram av Isofol registreras för kommersialisering, finns det en risk för att Isofol inte kommer att kunna uppfylla nya regler eller kommer att kunna upprätthålla registreringen eller erhålla motsvarande tillstånd för eventuella ytterligare läkemedel.

Det finns vidare en risk för att de regler som idag gäller för registrering, eller tolkningar av dessa regler, kommer att ändras på ett för Isofol ofördelaktigt sätt. Myndigheter är inte bundna av de råd som tillhandahålls under utvecklingsprocessen, utan kan ändra sina bedömningar, vilket kan leda till förseningar med anledning av nödvändiga ändringar i forsknings- och utvecklingsprogrammet. Myndigheter kan dessutom göra andra bedömningar än Isofol, till exempel i fråga om tolkning av data från studier eller kvalitet på data. För det fall Isofol inte erhåller erforderliga produktgodkännanden eller för det fall framtida eventuella godkännanden återkallas eller begränsas skulle det kunna medföra väsentliga negativa effekter på Isofols verksamhet, finansiella ställning och resultat.

LAGSTIFTNING OCH REGELVERK

Läkemedelsbranschen är starkt reglerad av lagar och andra regler, vilka omfattar utvecklingsprocessen, godkännandeprocessen, kvalitetskontroller, dokumentationskrav och prissättningssystem. Isofol är av uppfattningen att Bolaget följer dessa lagar och regler. Det finns emellertid en risk att ny lagstiftning kommer att antas vilken, i ett försök att minska det allmännas sjukvårdskostnader, väsentligt kan komma att förändra det regulatoriska ramverk som reglerar prekliniska och kliniska studier, myndighetsgodkännanden, produktion och marknadsföring av reglerade produkter såväl som prissättningen av dessa. Sådana förändringar, revideringar och/eller omtolkningar kan medföra exempelvis krav på ytterligare prekliniska och kliniska studier, förändrade produktionsmetoder och ökade dokumentationskrav. Ändringar i lagar och regler för läkemedel, i såväl USA som i EU, liksom på andra större marknader för läkemedel, kan medföra ökade kostnader och även få en väsentlig negativ inverkan på Isofols verksamhet, finansiella ställning och resultat.

LICENSIERING AV MODUFOLIN® FRÅN MERCK

Merck & Cie (**"Merck"**) äger väsentliga rättigheter och patent till Modufolin®. Isofol har tillerkänts en exklusiv världsomfattande licens att nyttja, utveckla och kommersialisera Modufolin® för behandling av cancer. Merck har gentemot Isofol åtagit sig att samarbeta avseende kommersialisering av Modufolin® samt att leverera Modufolin® för dels prekliniska och kliniska studier, dels för framtida kommersialisering. För det fall Isofol inte uppfyller sina åtaganden i avtalet med Merck finns det en risk att Merck säger upp avtalet och licensen, vilket skulle få en väsentlig negativ inverkan på Bolagets verksamhet och dess förmåga att utveckla och kommersialisera sitt läkemedel.

TILLVERKNINGSAVTAL MED RECIPHARM

Isofol och Recipharm har träffat ett avtal om att Recipharm på uppdrag av Isofol ska tillverka och leverera läkemedlet till den pivotala studien och när det har godkänts för kommersialisering. För det fall avtalet med Recipharm skulle upphöra finns en risk att Bolaget med kort varsel inte lyckas kontraktera nya lämpliga samarbetspartners vilket skulle kunna få en väsentlig negativ inverkan på Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat.

Om Recipharm inte skulle uppfylla sina åtaganden eller hålla sig inom förväntade tidsramar eller misslyckas med att anskaffa tillräckligt behövligt material för framtagande av läkemedlet riskerar detta få en väsentlig negativ inverkan på Bolagets verksamhet och dess förmåga att kommersialisera sin produkt.

Vidare, och för det fall utvecklingen av Modufolin® fortlöper framgångsrikt, kommer Isofol även att vara beroende av externa parter för marknadsföring och försäljning. Om Bolaget inte är framgångsrikt i sina ansträngningar att ingå framtida eller upprätthålla nuvarande samarbetsavtal avseende Modufolin® kan Isofols verksamhet, finansiella ställning och resultat påverkas negativt i väsentlig utsträckning.

SKYDD FÖR IMMATERIELLA RÄTTIGHETER

Isofols potentiella framgång är beroende av att Merck upprätthåller sitt patentskydd för teknologin att producera Modufolin®. Det finns en risk att Merck 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 Modufolin® inte längre kan göras gällande varvid Bolagets verksamhet skulle tvingas upphöra.

Isofols potentiella framgång är vidare beroende av Bolagets möjlighet att erhålla och upprätthålla bästa möjliga skydd för sina framtida produkter, användningsområden och produktionsmetoder bland annat i form av olika patent samt i övrigt skydda företagshemligheter och know-how. Det finns en risk

för att läkemedel och produktionsmetoder som utvecklats av Isofol inte kan patentskyddas, att Isofol kommer att vara oförmöget att registrera och fullfölja alla nödvändiga eller önskvärda patentansökningar till en rimlig kostnad eller att en framtida patentportfölj och övriga immateriella rättigheter som innehas av Bolaget inte kommer att utgöra ett fullgott kommersiellt skydd. Det finns vidare en risk för att ett patent inte medför en konkurrensfördel för Bolagets läkemedel och/eller metoder eller att konkurrenter lyckas kringgå Bolagets patent. Om Isofol tvingas försvara sina patenträttigheter mot en konkurrent kan detta medföra betydande kostnader, särskilt i tvister med konkurrenter med betydligt större resurser än Isofol och med bättre förutsättningar att klara kostnaderna för komplexa patentprocesser. Dessutom kan Bolagets existerande och framtida samarbetsavtal föreskriva att samtliga eller vissa av de beviljade patenten endast får utnyttjas av Bolagets partners och således inte stå under Bolagets direkta kontroll. Vidare kan Bolagets medarbetare, konsulter, rådgivare, partners eller andra komma att bryta mot sekretessförbindelser vad avser Bolagets forskningshemligheter och know-how. Konkurrerande företag kan även självständigt utveckla motsvarande forskningsresultat eller know-how.

Om 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.

Ett misslyckande med att upprätthålla sina egna, och/eller ett inkräktande på andras, immateriella rättigheter skulle kunna få en väsentligt negativ inverkan på Isofols verksamhet, finansiella ställning och resultat.

BEROENDE AV NYCKELPERSONER OCH EXTERNA KONSULTER

Isofol är beroende av ett antal nyckelpersoner för den fortsatta utvecklingen av Bolagets verksamhet och prekliniska och kliniska projekt. 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 försena Bolagets utveckling och kommersialisering av sin läkemedelskandidat. För det fall Bolaget skulle förlora någon av sina anställda skulle, åtminstone på kort sikt, det således kunna inverka negativt på Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat.

FÖRHÅLLANDE TILL ARBETSTAGAR-ORGANISATIONER

Det finns en risk för att problem kan uppstå i framtiden i relationen med de anställda och deras fackliga representanter, framförallt för det fall Bolaget av en eller annan anledning tvingas genomföra uppsägningar till följd av neddragningar av verksamheten. Om sådana problem resulterar i strejk, lock-out eller liknande stridsåtgärder kan detta medföra avbrott i Bolagets verksamhet och få negativa följder för Bolagets finansiella ställning och resultat.

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 någon lanserad produkt eller sälja eller utlicensiera rättigheter. Bolagets prekliniska och kliniska studier medför betydande kostnader och Bolagets utveckling av sin produktkandidat kan bli mer tids- och kostnadskrävande än planerat. Isofol kommer även fortsättningsvis att behöva betydande kapital för forskning och utveckling i syfte att genomföra prekliniska och kliniska studier med Modufolin®. 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. Om Isofol, helt eller delvis, misslyckas med att anskaffa tillräckligt kapital, eller lyckas göra det endast till ofördelaktiga villkor, skulle det kunna inverka väsentligt negativt på Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat.

ISOFOL ÄR BEROENDE AV FRAMGÅNGSRIK KOMMERSIALISERING

Isofol saknar för närvarande marknadsförings- och försäljningsresurser och har heller inte för avsikt att utveckla sådana resurser. För att kommersialisera 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, finansiella ställning och resultat.

FÖRÄNDRINGAR I KONJUNKTUR OCH PRISSÄTTNING AV LÄKEMEDEL

Prissättningen och efterfrågan på läkemedel kan komma att påverkas negativt av en allmän ekonomisk nedgång internationellt för läkemedel. En ekonomisk nedgång kan bland annat påverka betalare av sjukvård, såsom myndigheter, försäkringsbolag och sjukhus, och resultera i försämrade betalningsvilja för läkemedel. Detta, tillsammans med bland annat andra förändringar i sådana betalares budgetar skulle kunna medföra minskad ersättning för läkemedelsbolag, inklusive för Isofol för det fall Isofol i framtiden erhåller relevanta godkännanden för sina produkter. I vissa länder bestäms prissättningen för läkemedel på myndighetsnivå och således kan, vid en lansering av läkemedel, prissättningen komma att regleras av myndigheter i flera länder. Följaktligen kan en försämring av den allmänna konjunkturen och/eller myndighetsbeslut medföra att prissättningen av läkemedelsprojekten kan komma att bli lägre än vad Isofol beräknar, vilket skulle kunna få en väsentlig negativ inverkan på Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat.

UNDERSKOTTSAVDRAG

Mot bakgrund av att Isofols verksamhet har genererat betydande underskott har Bolaget stora ackumulerade skattemässiga underskott. Ägarförändringar som innebär att det bestämmande inflytandet över Bolaget ändras kan innebära begränsningar (helt eller delvis) i möjligheten att utnyttja sådana underskott i framtiden. Möjligheten att utnyttja underskotten i framtiden kan även komma att påverkas negativt av ändringar i tillämplig lagstiftning. Sådana inskränkningar i rätten att använda Bolagets ackumulerade skattemässiga underskott kan medföra negativa effekter på Isofols finansiella ställning och resultat.

KONKURRENS

Det finns många företag, universitet och forskningsinstitutioner som bedriver forskning och utveckling av läkemedel. Således råder det hård konkurrens inom läkemedelsbranschen. Medicinsk forskning och läkemedelsutveckling kännetecknas av att nya och inte förutsedda rön kan få väsentlig och plötslig negativ inverkan på Bolaget. Bolagets konkurrenter kan utgöras av multinationella företag med stora ekonomiska resurser och bättre kapacitet vad avser till exempel forskning och utveckling och

kontakter med tillståndsgivande myndigheter än Isofol. Om en konkurrent lyckas utveckla och lansera ett effektivt cancerläkemedel kan det medföra att Bolaget får försämrade intäktsmöjligheter.

Vidare kan teknologi som kontrolleras av utomstående parter och som skulle kunna vara till nytta för Bolagets verksamhet komma att förvärfas eller licensieras av Isofols konkurrenter, och därigenom hindra Isofol från att erhålla sådan teknologi på kommersiella godtagbara villkor, eller överhuvudtaget. Konkurrenter med större resurser kan dessutom komma att framgångsrikt marknadsföra ett likartat eller till och med sämre läkemedel och erhålla ett bredare erkännande inom sjukvården i allmänhet för ett sådant läkemedel vilket skulle kunna få en negativ inverkan på Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat.

PRODUKTANSVAR

Isofols verksamhet är föremål för olika ansvarsrisker som är vanligt förekommande för företag som bedriver forskning och utveckling av läkemedel. Detta inkluderar risken för produktansvar som kan uppkomma i samband med tillverkning och kliniska studier där deltagande patienter kan drabbas av biverkningar eller insjukna under behandlingen. Det finns en risk att anspråk rörande produktansvar skulle kunna få en väsentlig negativ inverkan på Isofols verksamhet, finansiella ställning och resultat.

FÖRSÄKRINGSSKYDD

Det finns en risk att Isofols försäkringsskydd visar sig vara otillräckligt för anspråk som kan uppkomma i förhållande till produktansvar och andra skador. Vidare är det inte säkert att Bolaget kan behålla försäkringsskyddet på fördelaktiga villkor, eller överhuvudtaget. Det finns därför en risk att ett otillräckligt eller för dyrt försäkringsskydd kan få en väsentlig negativ inverkan på Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat.

TVISTER

Isofol kan från tid till annan bli inblandat i tvister förknippade med Bolagets löpande verksamhet. Sådana tvister skulle kunna avse bland annat påstådda intrång i immateriella rättigheter, vissa patents giltighet samt andra kommersiella tvister. Tvister och anspråk kan vara tidskrävande, störa den löpande verksamheten, avse betydande belopp eller principiellt viktiga frågor samt medföra betydande kostnader och påverka Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat.

MILJÖRÄTTSLIGA RISKER

På grund av de kemiska beståndsdelarna i läkemedel och tillvägagångssättet i tillverkningen är läkemedelsindustrin föremål för miljörättsliga bestämmelser vilket innebär en risk att ådra sig ett skadestands- eller kostnadsansvar för avhjälpande, sanering eller kontroll av miljöproblem. Skulle Bolaget misslyckas med att efterleva tillämpliga miljörättsliga regler, såsom användning eller avhändande och bortforslande av farligt material, skulle Bolaget kunna bli föremål för straffrättsliga sanktioner och omfattande skadestånd eller bli skyldigt att upphöra eller förändra sin verksamhet vilket skulle kunna få en negativ inverkan på Bolagets finansiella ställning och resultat.

VALUTAKURSRISK

Tillgångar, skulder, intäkter och kostnader i utländsk valuta ger upphov till valutaexponeringar. En försvagning av SEK mot andra valutor ökar Isofols redovisade tillgångar, skulder, intäkter och resultat, medan en förstärkning av SEK mot andra valutor minskar dessa poster. Bolaget är exponerat för sådana förändringar då delar av Bolagets kostnader utbetalas i EUR och andra internationella valutor samt då en avsevärd del av Bolagets framtida försäljningsintäkter kan komma att inflyta i internationella valutor. En väsentlig förändring av sådana valutakurser skulle kunna ha en negativ inverkan på Bolagets räkenskaper, vilket i sin tur skulle kunna medföra negativa effekter på Isofols finansiella ställning och resultat.

LIKVIDITETS- OCH RÄNTERISK

Likviditetsrisk avser risken för att Isofol på grund av brist på likvida medel inte kan fullgöra sina ekonomiska åtaganden eller får minskad möjlighet att bedriva verksamheten på ett effektivt sätt. Det finns en risk att Bolaget kan komma att få en brist på likvida medel, vilket i sin tur skulle kunna komma att få en väsentlig negativ inverkan på Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat.

Ränterisk avser risken att Isofols exponering för förändringar i marknadsräntan påverkar Bolagets nettoresultat negativt. Räntebindningstiden på Bolagets finansiella tillgångar och skulder är den mest betydande faktorn som inverkar på ränterisken. Förändringar i marknadsräntan skulle kunna inverka negativt på Bolagets verksamhet, finansiella ställning och resultat.

RISKER RELATERADE TILL ISOFOLS AKTIE OCH ERBJUDANDET

AKTIEKURS OCH LIKVIDITET

En investering i aktier kan minska i värde och det finns en risk att en investerare som investerar i Erbjudandet inte kommer att få tillbaka det satsade kapitalet. Aktiekursens utveckling är beroende av en rad faktorer, varav en del är bolagsspecifika och andra är knutna till aktiemarknaden som helhet. Aktiekursen för värdepapper utgivna av läkemedels-, bioteknik- och andra life science-bolag kan vara mycket volatil. Isofols aktiekurs skulle kunna påverkas negativt om läkemedel, som har utvecklats av Bolaget eller andra företag, inte lyckas i kliniska prövningar eller misslyckas med att erhålla myndighetstillstånd, oavsett om sådana misslyckanden är direkt eller indirekt relaterade till Bolagets produktkandidater.

Aktiekursen kan vidare komma att påverkas negativt till följd av marknadsvolatilitet (se ovan), av att aktier eventuellt avyttras på marknaden eller till följd av en förväntan om att sådan avyttring kommer att ske eller annars som en konsekvens av eller i relation till Erbjudandet. Försäljning av aktier kan även göra det svårt för Bolaget att i framtiden anskaffa kapital genom nyemission av aktier eller andra värdepapper. Vidare kan begränsad likviditet i Isofol-aktien medföra ökade aktiekursfluktuationer. Begränsad likviditet i Bolagets aktier kan även medföra problem för enskilda aktieägare att sälja större handelsposter. Det finns en risk för att aktier i Isofol inte kommer att kunna säljas till en för innehavaren acceptabel kurs vid någon tidpunkt.

HANDEL PÅ EN OREGLERAD MARKNAD

Aktierna i Isofol handlas på Nasdaq First North Premier som inte är en reglerad marknad, utan en så kallad handelsplattform. En handelsplattform är inte föremål för ett lika strikt regelverk som en reglerad marknad, och därmed är en investering i aktier på en handelsplattform typiskt sett förknippat med högre risker än en investering på en reglerad marknad.

UTDELNING

Med hänsyn till Isofols finansiella ställning och hittillsvarande negativa rörelseresultat har Bolaget inte lämnat någon utdelning till aktieägarna. Bolagets styrelse avser heller inte att föreslå att någon utdelning ska lämnas under de närmaste åren. Då Bolaget befinner sig i en forsknings- och utvecklingsfas planeras istället eventuella överskott att investeras i Bolagets utveckling. Storleken av eventuella framtida utdelningar från Isofol är beroende av ett antal faktorer, såsom Bolagets framtida vinst, finansiella ställning, kassaflöde, behov av rörelsekapital, investeringar och andra faktorer.

Det finns en risk att Bolaget kanske inte kommer att ha tillräckligt med utdelningsbara medel för att genomföra utdelningar överhuvudtaget eller i den utsträckning som aktieägarna framgent förväntar sig. Det finns också en risk för att Bolaget och/eller dess större aktieägare av olika anledningar förhindrar eller begränsar framtida utdelningar. För det fall ingen utdelning lämnas kommer en investerares eventuella avkastning att vara beroende av aktiekursens framtida utveckling.

TECKNINGSÅTAGANDEN

Bolaget har erhållit teckningsåtaganden i Erbjudandet från Handelsbanken Fonder och AFA Försäkring ("Cornerstone Investors") samt ett antal svenska och internationella institutionella investerare och ett antal befintliga aktieägare i Bolaget.¹⁾ Tillsammans omfattar dessa teckningsåtaganden aktier motsvarande cirka 235 miljoner SEK eller 55 procent av Erbjudandet exklusive Övertilldelningsoptionen. Åtagandena är emellertid inte säkerställda genom bankgaranti, spärrmedel, pantsättning eller liknande arrangemang, varför det finns en risk för att åtagandena, helt eller delvis, inte kommer att infrias. Detta skulle kunna ha en väsentlig negativ inverkan på Erbjudandets genomförande.

Dessa åtaganden är vidare förenade med vissa villkor avseende bland annat att en viss spridning av Bolagets aktier uppnås i samband med Erbjudandet, eller att en viss storlek på Erbjudandet uppnås. För det fall något av dessa villkor inte uppfylls finns det en risk för att åtagandena inte fullföljs, vilket skulle kunna få en negativ effekt på Erbjudandets genomförande.

ÄGARE MED BETYDANDE INFLYTANDE

Isofol har ett antal större aktieägare. Dessa aktieägare har möjlighet att gemensamt utöva ett betydande inflytande över de frågor som hänskjuts till Bolagets aktieägare för godkännande, inklusive val av styrelseledamöter och framtida förvärv eller försäljningar av delar av verksamheten. Detta kan gynna Bolaget, men kan också vara till nackdel för övriga aktieägare som eventuellt har andra intressen än de större aktieägarna. Utöver tillämpning av de skyddsregler som följer av lag, exempelvis aktiebolagslagens minoritetsskyddsregler, har Isofol inte någon möjlighet att vidta åtgärder för att garantera att de större aktieägarnas gemensamma inflytande inte missbrukas.

1) Se avsnitt "Legala frågor och kompletterande information – Teckningsåtaganden".

UTSPÄDNING

Bolaget kan i framtiden komma att genomföra nyemissioner av aktier och aktierelaterade instrument för att anskaffa kapital. Alla sådana emissioner kan minska det proportionella ägandet och röstandel samt vinst per aktie för innehavare av aktier i Bolaget. Vidare kan eventuella nyemissioner få en negativ effekt på aktiernas marknadspris.

DELTAGANDE I FRAMTIDA NYEMISSIONER

Om Isofol i framtiden emitterar nya aktier ska aktieägare som en generell regel ha företrädesrätt till att teckna nya aktier i förhållande till antalet innehavda aktier vid emissionen. Aktieägare i andra länder än Sverige kan dock vara föremål för begränsningar som förhindrar dem att delta i sådana nyemissioner och/eller begränsar och försvårar deras deltagande på andra sätt. Exempelvis riktar sig inte Erbjudandet till aktieägare eller andra investerare med hemvist i USA, Australien, Japan eller Kanada eller till någon person i en jurisdiktion där det inte skulle vara tillåtet att lämna Erbjudandet eller där Erbjudandet skulle förutsätta ytterligare prospekt, registrerings- eller andra åtgärder än enligt svensk rätt.

Aktieägare i USA kan i en framtida emission vara förhindrade att utöva sin företrädesrätt att teckna sig för nya aktier eller teckningsoptioner som inte är registrerade i enlighet med Securities Act om inget undantag från registreringskraven är tillämpligt. Aktieägare i andra jurisdiktioner utanför Sverige kan påverkas på liknande sätt om teckningsrätterna eller de nya aktierna inte är registrerade hos de berörda

myndigheterna i sådana jurisdiktioner. Isofol har ingen skyldighet att utreda om det finns krav på registrering enligt Securities Act eller motsvarande lagstiftning i andra jurisdiktioner än Sverige, och Bolaget har inte någon skyldighet att ansöka om registrering av Bolagets aktier eller försäljning av Bolagets aktier i enlighet med sådan lagstiftning utanför Sverige. De eventuella begränsningarna för aktieägare i länder utanför Sverige att delta i nyemissioner kan innebära att deras ägande späds ut och minskar i värde.

NOTERINGEN AV AKTIERNA FÖRUTSÄTTER ATT NASDAQ FIRST NORTH PREMIERS SPRIDNINGSKRAV ÄR UPPFYLLETT

Isofol har ansökt om notering av Bolagets aktier på Nasdaq First North Premier, en multilateral handelsplats som inte har samma juridiska status som en reglerad marknad. Nasdaq First North Premier har ett regelverk innehållandes bland annat bestämmelser om att det ska finnas förutsättningar för tillräcklig tillgång och efterfrågan på en emittents aktie i syfte att uppnå en fungerande prismekanism. Bestämmelserna innebär att en tillräcklig andel av emittentens aktier ska finnas i allmän ägo och att en emittent ska ha tillräckligt antal aktieägare med innehav överstigande ett visst värde, så kallade spridningskrav. Om inte spridningskraven är uppfyllda kan ansökan om noteringen av aktierna komma att avslås. Isofols aktier kan komma att avnoteras för det fall Bolaget framdeles inte lever upp till spridningskraven.

INBJUDAN TILL FÖRVÄRV AV AKTIER I ISOFOL MEDICAL

Styrelsen för Isofol har beslutat att diversifiera bolagets ägarbas och ta in nytt kapital genom ett Erbjudande att teckna aktier i Bolaget. Styrelsen har därför ansökt om upptagande till handel av Isofols aktier på Nasdaq First North Premier. Investerarna inbjuds härmed, i enlighet med villkoren i Prospektet, att teckna aktier i Isofol.

Erbjudandet omfattar 14 828 000 nyemitterade aktier, vilket motsvarar cirka 46,9 procent av det totala antalet aktier och röster i Bolaget efter Erbjudandet. För att täcka eventuell övertilldelning i samband med Erbjudandet har Bolaget, på begäran av Pareto Securities, åtagit sig att emittera ytterligare högst 1 482 800 nya aktier, motsvarande högst 10 procent av antalet aktier i Erbjudandet. Övertilldelningsoptionen kan helt eller delvis utnyttjas inom 30 kalenderdagar från den första dagen för handel av Bolagets aktier. Om Erbjudandet fulltecknas och Övertilldelningsoptionen utnyttjas till fullo kommer Erbjudandet att omfatta 16 310 800 aktier, vilket motsvarar 49,3 procent av det totala antalet aktier och röster i Bolaget efter Erbjudandet.

Försäljningspriset har fastställts av Styrelsen i samråd med Pareto Securities till 29 SEK per aktie och är detsamma för både institutionella investerare och allmänheten. Priset för aktierna i Erbjudandet är baserat på en förhandling mellan Cornerstone Investors, övriga institutionella investerare som lämnat teckningsåtaganden och Bolaget där utgångspunkten var värderingen vid den senaste emissionen som genomfördes av Bolaget i november 2016¹⁾. Baserat på ett pris om 29 SEK per aktie uppgår det totala värdet av Bolagets aktier före Erbjudandet till cirka 487 miljoner SEK. Efter Erbjudandet uppgår det totala värdet av Bolagets aktier till cirka 917–960 miljoner SEK, beroende på i vilken utsträckning Övertilldelningsoptionen utnyttjas i sin helhet. Priset för aktierna i Övertilldelningsoptionen kommer att vara samma som priset i Erbjudandet.

Nyemissionen som genomförs som en del i Erbjudandet förväntas tillföra Isofol en emissionslikvid om cirka 430–473 miljoner SEK, före transaktionskostnader, beroende på i vilken utsträckning Övertilldelningsoptionen utnyttjas. Det totala värdet av Erbjudandet uppgår därav till högst cirka 473 miljoner SEK inklusive Övertilldelningsoptionen.

De nya aktierna i Erbjudandet utfärdas av Bolaget med avvikelse från aktieägarnas företrädesrätt, med stöd från den Extra Bolagstämman som hölls den 22 februari 2017. Rätten att teckna nya aktier ska tillkomma allmänheten i Sverige och institutionella investerare i Sverige och internationellt. Styrelsen har för avsikt att öka aktiekapitalet med ett belopp om högst 499 401 SEK genom en nyemission av högst 16 310 800 aktier. Nyemissionen som genomförs i Erbjudandet kan, under förutsättning att Övertilldelningsoptionen inte utnyttjas, medföra att antalet aktier i Bolaget ökar från 16 776 500 aktier till 31 604 500 aktier, vilket motsvarar en utspädning om cirka 46,9 procent. Under förutsättning att Övertilldelningsoptionen utnyttjas i sin helhet, kan nyemissionen som genomförs i Erbjudandet medföra att antalet aktier i bolaget ökar från 16 776 500 aktier till 33 087 300 aktier, vilket motsvarar en utspädning om cirka 49,3 procent.

I Erbjudandet har ett antal svenska och internationella institutioner åtagit sig att, på vissa villkor och till samma pris som övriga investerare, teckna aktier motsvarande sammanlagt cirka 215 miljoner SEK eller 50 procent av Erbjudandet exklusive Övertilldelningsoptionen. Dessa teckningsåtaganden utgörs av bland annat Cornerstone Investors: Handelsbanken Fonder (50 miljoner SEK) och AFA Försäkring (20 miljoner SEK). Utöver dessa har ett antal befintliga ägare tecknat aktier i Erbjudandet motsvarande cirka 20 miljoner SEK. Bolaget har sammanlagt mottagit teckningsförbindelser motsvarande cirka 235 miljoner SEK eller 55 procent av Erbjudandet exklusive Övertilldelningsoptionen.²⁾

Göteborg, 20 mars 2017

Isofol Medical AB (publ)

Styrelsen

1) Se avsnitt "Bolagsbeskrivning – Historisk finansiering".

2) Se avsnitt "Legala frågor och kompletterande information – Teckningsåtaganden".

BAKGRUND OCH MOTIV

Isofol Medical grundades 2008 och bygger på ett samarbete mellan professor Bengt Gustavsson och Merck & Cie, en ledande tillverkare av folatbaserade läkemedelssubstanter. Isofol strävar efter att Modufolin® i framtiden skall kunna ersätta de idag använda folatläkemedlen, leukovorin och levoleukovorin (båda hädanefter benämnda som leukovorin), som idag är standardbehandling mot kolorektalcancer tillsammans med bland andra cellgiftet 5-FU. Cellgifter benämns även ofta cytostatika.

Störst marknadspotential för Modufolin® förväntas inom kolorektalcancer, en av världens vanligaste cancerformer. Idag behandlas mer än 350 000 patienter årligen¹⁾ med leukovorin i USA, EU²⁾ och Japan. Mindre än hälften av dessa svarar på standardbehandlingen med 5-FU plus tillägg av ett annat cellgift (oxaliplatin eller irinotecan). Modufolin® utvecklas för att öka behandlingseffekten, (eng. response rate) och minska biverkningarna vid sådan cytostatikabehandling.

Modufolin® är läkemedelsberedningen av ett specifikt folat med det kemiska namnet [6R]-5,10-metylentetrahydrofolat (fortsättningsvis betecknat MTHF) som även är den slutliga, aktiva metabolit (omvandlingsprodukt) till vilken alla folater, inklusive leukovorin måste omvandlas i kroppens vävnader. För att bli verksamt måste leukovorin undergå ett antal kemiska reaktioner och omvandlas till den aktiva metaboliten MTHF, vilken i sin tur samverkar med och förstärker effekten av cellgiftet fluorouracil (5-FU). Omvandlingsstegen styrs av enzymer vilka i sin tur är reglerade av genetiska faktorer som varierar mellan individer. Olika patienter har därför bättre eller sämre förmåga att tillgodogöra sig leukovorinets effekter. Isofol bedömer det därför som troligt att Modufolin®, som ersättning för leukovorin, har samma funktion men utan behovet av omvandling. Det torde i så fall medföra att, tack vare Modufolin®, alla patienter kan tillgodogöra sig MTHF oberoende av patientens förmåga att omvandla förstadiet leukovorin.

I januari 2017 godkände *Food and Drug Administration* (FDA) i USA Isofols *Investigational New Drug*-ansökan (IND) och gav därmed Isofol tillåtelse att inleda kliniska studier på patienter i USA. Den första studie som kommer att genomföras under denna IND är en undersökning med friska forskningspersoner för att uppfylla kraven på dokumenterad frihet från ogynnsamma hjärteffekter. Under den senare delen av 2017 planerar Isofol sedan att påbörja en registreringsstudie (pivotal studie³⁾) med Modufolin® jämfört med leukovorin hos patienter med metastaserad (spridd) kolorektalcancer. Målsättningen är att resultaten skall ligga till grund för marknadsregistrering av Modufolin®. Under genomförande kommer studien att övervakas av ett oberoende organ, en *Data Safety Monitoring Board* (DSMB), vilket kommer att under 2019 meddela huruvida studien ska fortsätta eller avbrytas. Hela studien beräknas vara klar under 2020. Ett positivt resultat kommer att öppna betydande kommersiella möjligheter för Modufolin®.

Utöver den pivotala huvudstudien kräver myndigheterna några kompletterande studier, bland annat den ovannämnda första kliniska studien under IND samt en tremånaders preklinisk toxicitetsstudie på råttor och hund. Isofol förväntar sig inga anmärkningsvärda fynd i dessa studier som beräknas vara klara under 2017.

Den totala kostnaden för de planerade studierna, inklusive samtliga driftskostnader för Bolagets dagliga verksamhet och andra kompletterande aktiviteter, under perioden 2017 till 2021 beräknas uppgå till cirka 410 miljoner SEK, vilket motsvarar Bolagets rörelsekapitalbehov för perioden.⁴⁾

Styrelsen gör bedömningen att det befintliga rörelsekapitalet, före slutförandet av Erbjudandet, inte är tillräckligt för Bolagets aktuella behov under den kommande tolv månadersperioden givet den aktuella affärs-, forsknings- och utvecklingsplanen. Bolagets rörelsekapitalbehov under den kommande tolv månadersperioden uppgår till cirka 60 miljoner SEK. Befintligt rörelsekapital bedöms räcka till och med slutet av maj 2017. Rörelsekapitalbehovet förväntas kunna tillgodoses genom den nyemission som genomförs som en del av Erbjudandet samt Bolagets befintliga kassa, vilken förväntas uppgå till cirka 6 miljoner SEK innan Erbjudandet. Nyemissionen förväntas tillföra Bolaget cirka 402–445 miljoner SEK efter transaktionskostnader, beroende på i vilken utsträckning Övertilldelningsoptionen utnyttjas.

Utöver ovanstående kommer Erbjudandet att öka antalet aktieägare i Isofol och förbättra Bolagets tillgång till svenska och internationella kapitalmarknader, vilket i sin tur förväntas stödja Bolagets fortsatta utveckling. Isofols styrelse och ledning anser att erbjudandet är ett logiskt och viktigt nästa steg i Bolagets utveckling och ökar kännedomen ytterligare hos nuvarande och möjliga partners, kunder och opinionsbildare inom läkemedelsindustrin. Av dessa skäl har Isofols styrelse ansökt om att notera Bolagets aktier på Nasdaq First North Premier.

I övrigt hänvisas till redogörelsen i föreliggande Prospekt, vilket har upprättats av Styrelsen för Isofol med anledning av ansökan om upptagande till handel av Bolagets aktier på Nasdaq First North Premier samt det i samband därmed lämnade Erbjudandet.

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, 20 mars 2017
Isofol Medical AB (publ)
Styrelsen

- 1) Datamonitor CRCTreatment Tree Summary (2014), Monoclonal Strategy Services Analysis (2016), Globocan 2012, Ferlay et al. 2013, SEER data 2016
- 2) Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien och Storbritannien.
- 3) En pivotal studie är normalt en internationell fas III-studie (slutgiltig) som syftar till en marknadsregistrering (godkännande från tillståndsmyndigheter) av läkemedlet; se avsnitt "Introduktion till folater, cancer, cancerbehandling, läkemedelsutveckling – "Läkemedelsutveckling" för mer information.
- 4) Se avsnitt "Bolagsbeskrivning – Vägen till ett marknadsgodkännande för Modufolin® – Kapitalbehov fram till marknadsregistrering" samt "Kapitalstruktur, skuldsättning och annan finansiell information – Rörelsekapitalutlåtande" för mer information.

VILLKOR OCH ANVISNINGAR

ERBJUDANDET

Erbjudandet omfattar 14 828 000 nyemitterade aktier som erbjuds av Bolaget. De nya aktierna i Erbjudandet emitteras av Bolaget med avvikelse från aktieägarnas företrädesrätt.

Erbjudandet är uppdelat i två delar:

- (1) Erbjudandet till allmänheten i Sverige¹⁾; och
- (2) Erbjudandet till institutionella investerare i Sverige och internationellt²⁾.

Utfallet av Erbjudandet förväntas offentliggöras genom pressmeddelande omkring den 4 april 2017.

ÖVERTILLDELNINGSOPTION

För att täcka en möjlig övertilldelning i samband med Erbjudandet har, på begäran av Pareto Securities, Styrelsen, med stöd av bemyndigande från extra bolagsstämma den 22 februari 2017, åtagit sig att emittera ytterligare högst 1 482 800 nya aktier, motsvarande högst 10 procent av det totala antalet aktier som omfattas av Erbjudandet. Övertilldelningsoptionen kan utnyttjas helt eller delvis under 30 kalenderdagar från den första dagen för handel i Bolagets aktier på Nasdaq First North Premier. Priset för aktier i Övertilldelningsoptionen kommer att vara detsamma som Erbjudandepriset.

FÖRDELNING AV AKTIER

Fördelning av aktier till respektive del i Erbjudandet kommer att ske på basis av efterfrågan. Fördelningen kommer att beslutas av Styrelsen i samråd med Pareto Securities.

ERBJUDANDEPRISET

Erbjudandepriset är fastställt till 29 kronor per aktie. Det har fastställts av Styrelsen i samråd med Pareto Securities och är baserat på en förhandling mellan Cornerstone Investors, övriga institutionella investerare som lämnat teckningsåtaganden och Bolaget³⁾ där utgångspunkten var värderingen vid den senaste emissionen som genomfördes i november 2016⁴⁾. Priset för aktierna i Övertilldelningsoptionen kommer att vara samma som priset i Erbjudandet. Erbjudandepriset är detsamma för både institutionella investerare som för allmänheten. Courtage utgår ej.

ERBJUDANDE TILL ALLMÄNHETEN I SVERIGE

ANMÄLAN

Anmälan om förvärv av aktier kan ske under perioden 21 mars 2017–31 mars 2017.

Anmälan om förvärv av aktier ska avse lägst 350 aktier och upp till 35 000 aktier⁵⁾, i jämna poster om 10 aktier. Anmälan är bindande.

Anmälan om förvärv av aktier kan göras antingen (1) via en särskilt upprättad anmälningssedel som lämnas till Pareto Securities, (2) via Avanzas internettjänst av de som är depåkunder hos Avanza, (3) via Nordnets internettjänst av de som är depåkunder hos Nordnet. Anmälningar ska vara Pareto Securities, Avanza eller Nordnet tillhanda senast den 31 mars 2017 klockan 17:00.

För sent inkommen anmälan, liksom ofullständig eller felaktigt ifylld anmälningssedel, kan komma att lämnas utan avseende. Inga tillägg eller ändringar får göras i den på anmälningssedeln förtryckta texten. Endast en anmälan per investerare får göras. Om fler anmälningar görs förbehåller sig Pareto Securities rätten att endast beakta den först mottagna.

Investerare som har en depå med specifika regler för värdepapperstransaktioner, exempelvis IPS-depå, ISK-depå, eller depå i kapitalförsäkring, måste kontrollera med sin depåbank eller förvaltare om och hur de kan förvärva aktier i Erbjudandet.

Bolaget, i samråd med Pareto Securities, förbehåller sig rätten att förlänga anmälningsperioden. Sådan förlängning kommer att offentliggöras genom pressmeddelande före utgången av anmälningsperioden.

Anmälan via anmälningssedel till Pareto Securities

Den som anmäler sig för förvärv av aktier genom Pareto Securities måste ha ett VP-konto eller värdepappersdepå hos valfritt svenskt konförförande institut, eller värdepappersdepå alternativt investeringssparkonto hos Pareto Securities. Anmälan om förvärv av aktier kan göras via en särskilt upprättad anmälningssedel som finns tillgänglig på Isofols hemsida (www.isofol.se) och Pareto Securities hemsida (www.paretosec.com/corp/isofolmedical). Anmälningssedeln kan även hämtas på Isofols eller Pareto Securities respektive kontor.

1) Till allmänheten räknas privatpersoner och juridiska personer som anmäler sig för teckning av upp till 35 000 aktier.

2) Till institutionella investerare räknas privatpersoner och juridiska personer som anmäler sig för teckning av 35 000 aktier eller fler.

3) Se avsnitt "Legala frågor och kompletterande information – Teckningsåtaganden".

4) Se avsnitt "Bolagsbeskrivning – Historisk finansiering".

5) Institutionella investerare som anmäler sig för förvärv av 35 000 aktier eller fler måste kontakta Pareto Securities i enlighet med vad som anges i avsnittet "Villkor och anvisningar – Erbjudande till institutionella investerare".

Anmälningar ska vara Pareto Securities tillhanda senast den 31 mars 2017 klockan 17:00. Anmälningar ska skickas alternativt lämnas till:

Pareto Securities AB
Issuer Service/Isofol
Box 7415
103 91 Stockholm
Besöksadress: Berzelii Park 9, Stockholm
Tfn: +46 8 402 51 40
Fax: +46 8 402 51 41
E-post: issueservice.se@paretosec.com (inskannad anmälningssedel)

Anmälan via Avanza

Depåkunder hos Avanza kan anmäla sig för förvärv av aktier via Avanzas internetjänst från och med den 21 mars 2017 till och med den 31 mars 2017 klockan 23:59. För att inte riskera att förlora rätten till eventuell tilldelning ska depåkunder hos Avanza ha tillräckliga likvida medel tillgängliga på depån från och med den 31 mars 2017 klockan 23:59 till likviddagen som beräknas vara den 6 april 2017. Mer information om anmälningsförfarande via Avanza finns tillgänglig på www.avanza.se.

Anmälan via Nordnet

Depåkunder hos Nordnet kan anmäla sig för förvärv av aktier via Nordnets internetjänst från och med den 21 mars 2017 till och med den 31 mars 2017 klockan 23:59. För att inte riskera att förlora rätten till eventuell tilldelning ska depåkunder hos Nordnet ha tillräckliga likvida medel tillgängliga på depån från och med den 31 mars 2017 klockan 23:59 till likviddagen som beräknas vara den 6 april 2017. Mer information om anmälningsförfarande via Nordnet finns tillgänglig på www.nordnet.se.

TILLDELNING

Beslut om tilldelning av aktier fattas av Styrelsen i samråd med Pareto Securities, varvid målet är att uppnå en god institutionell ägarbas och bred spridning av aktierna bland allmänheten för att möjliggöra en regelbunden och likvid handel med Bolagets aktie på Nasdaq First North Premier. Tilldelningen är inte beroende av när under anmälningsperioden anmälan inges. I händelse av överteckning kan tilldelning komma att utebli eller ske med ett lägre antal aktier än vad anmälan avser, varvid tilldelning helt eller delvis kan komma att ske genom slumpmässigt urval. Anmälningar från anställda, affärspartners, befintliga ägare och andra närstående till Isofol samt vissa kunder till Pareto Securities kan komma att särskilt beaktas vid tilldelning. Tilldelning kan ske till anställda hos Pareto Securities, Avanza och Nordnet, dock utan att dessa prioriteras. Tilldelningen sker i sådant fall i enlighet med

Svenska Fondhandlareföreningens regler och Finansinspektionens föreskrifter.

Utöver det ovannämnda kan befintliga aktieägare som tecknar aktier i Erbjudandet komma att prioriteras vid tilldelning. Cornerstone Investors är garanterade tilldelning i enlighet med sina respektive åtaganden.

BESKED OM TILLDELNING

Via Pareto Securities

Besked om tilldelning för de som har anmält sig via anmälningssedel till Pareto Securities beräknas ske omkring den 4 april 2017. Så snart som möjligt därefter kommer avräkningsnota att sändas ut till de som erhållit tilldelning i Erbjudandet. De som inte tilldelats aktier får inget meddelande.

Via Avanza

De som anmält sig via Avanzas internetjänst erhåller besked om tilldelning genom en teckning av aktier mot samtidig debitering av likvid på angiven depå, vilket beräknas ske omkring den 4 april 2017.

Via Nordnet

De som anmält sig via Nordnets Internetjänst erhåller besked om tilldelning genom en teckning av aktier mot samtidig debitering av likvid på angiven depå, vilket beräknas ske omkring den 4 april 2017.

BETALNING

Via Pareto Securities

Full betalning för tilldelade aktier ska vara Pareto Securities tillhanda kontant senast den 6 april 2017 enligt anvisningar på utsänd avräkningsnota. Observera att om full betalning inte erläggs inom föreskriven tid kan tilldelade aktier komma att överlåtas till annan. Skulle försäljningspriset vid en sådan överlåtelse komma att understiga Erbjudandepriset enligt Erbjudandet, kan den som ursprungligen erhöll tilldelning av dessa aktier komma att få svara för mellanskillnaden.

Via Avanza

För den som är depåkund hos Avanza kommer tilldelade aktier bokas mot debitering av likvid på angiven depå omkring 4 april då besked om tilldelning lämnas, dock senast på likviddagen den 6 april 2017. Observera att likvida medel för betalning av tilldelade aktier ska finnas på depån från sista anmälningsdag den 31 mars 2017 till och med likviddagen 6 april 2017.

Via Nordnet

För den som är depåkund hos Nordnet kommer tilldelade aktier bokas mot debitering av likvid på angiven depå omkring 4 april då besked om tilldelning lämnas, dock senast på likviddagen den 6 april 2017. Observera att likvida medel för betalning av tilldelade aktier ska finnas på depån från sista anmälningsdag den

31 mars 2017 till och med likviddagen 6 april 2017.

Bristande eller felaktig betalning

Om tillräckliga medel inte finns tillgängliga på bankkonto, värdepappersdepå eller Investeringsparkonto på likviddagen, eller om full betalning inte sker i rätt tid, kan tilldelade aktier komma att överlåtas eller säljas till annan part. Skulle försäljningspriset vid en sådan överlåtelse komma att understiga ErbjudandepriSET enligt Erbjudandet kan den som ursprungligen erhöLL tilldelning av dessa aktier komma att få svara för mellanskillnaden.

ERBJUDANDE TILL INSTITUTIONELLA INVESTERARE

ANMÄLAN

Anmälningsperioden för institutionella investerare i Sverige och internationellt äger rum under perioden 21 mars 2017–3 april 2017. Anmälan ska ske till Pareto Securities i enlighet med särskilda instruktioner.

Isofol förbehåller sig rätten att förkorta och förlänga anmälningstiden i det institutionella erbjudandet. Sådan förkortning eller förlängning av anmälningstiden kommer att offentliggöras av Bolaget genom pressmeddelande före anmälningsperiodens utgång.

TILLDELNING

Beslut om tilldelning av aktier fattas av Styrelsen i samråd med Pareto Securities varvid målet är att uppnå en god institutionell ägarbas och bred spridning av aktierna bland allmänheten för att möjliggöra en regelbunden och likvid handel med Bolagets aktie på Nasdaq First North Premier. Tilldelningen kommer att beslutas helt diskretionärt och någon garanti för tilldelning lämnas inte. De institutionella investerare som lämnat teckningsåtaganden gentemot Pareto och Bolaget¹⁾ kan komma att prioriteras vid tilldelning. Cornerstone Investors är emellertid garanterade tilldelning i enlighet med sina respektive åtaganden.

BESKED OM TILLDELNING

Institutionella investerare beräknas i särskild ordning erhålla besked om tilldelning omkring den 4 april 2017 varefter avräkningsnota utsänds.

BETALNING

Full betalning för tilldelade aktier ska erläggas kontant mot leverans av aktier senast den 6 april 2017, enligt anvisningar på utsänd avräkningsnota.

Bristande eller felaktig betalning

Observera att om full betalning inte erläggs inom föreskriven tid kan tilldelade aktier komma att överlåtas till annan. Skulle försäljningspriset vid en sådan överlåtelse komma att understiga ErbjudandepriSET enligt Erbjudandet, kan den som ursprungligen erhöLL

tilldelning av dessa aktier komma att få svara för mellanskillnaden.

REGISTRERING AV TILLDELADE OCH BETALDA AKTIER

Registrering av tilldelade och betalade aktier hos Euroclear Sweden beräknas, för såväl institutionella investerare som för allmänheten i Sverige, ske omkring den 6 april 2017, varefter Euroclear Sweden sänder ut en VP-avi som utvisar det antal aktier i Isofol som har registrerats på mottagarens VP-konto/servicekonto. Avisering till aktieägare vars innehav är förvaltarregistrerat sker i enlighet med respektive förvaltares rutiner.

Observera att de som anmält sig i Erbjudandet ("Förvärvare") tillhörande allmänheten som betalar tilldelade aktier i enlighet med instruktioner på avräkningsnota till angivet bankkonto, det vill säga inte har angivit depå hos Pareto Securities, kommer att få förvärvade aktier till anvisat VP-konto eller värdepappersdepå först när full betalning har mottagits av Pareto Securities. Detta kan beroende på var, hur, och vid vilken tidpunkt på dagen betalning görs, komma att ta två till tre bankdagar från inbetalningstidpunkten, vilket kan påverka möjlighet till handel.

NOTERING AV AKTIERNA PÅ NASDAQ FIRST NORTH PREMIER

Styrelsen för Isofol har ansökt om notering av Bolagets aktier på Nasdaq First North Premier, en multilateral handelsplats som inte har samma juridiska status som en reglerad marknad. Under förutsättning att Nasdaq First North Premier beviljar Bolagets ansökan beräknas första dagen för handel ske den 4 april 2017. Ett villkor för godkännande är att spridningskravet för Bolagets aktier är uppfyllt senast den dag då handeln inleds. Kortnamnet på Nasdaq First North Premier för Bolagets aktie är ISOFOL.

STABILISERING

I samband med Erbjudandet kan Pareto Securities komma att genomföra transaktioner för att stödja aktiekursen eller marknadspriset på aktierna eller på annat sätt påverka priset på aktierna i upp till 30 kalenderdagar från första dagen för handel i Bolagets aktier på Nasdaq First North Premier (stabiliseringsåtgärder). Pareto Securities är inte skyldigt att vidta sådana stabiliseringsåtgärder och sådana stabiliseringsåtgärder kan, om de vidtas, komma att nå som helst upphöra utan föregående meddelande. Se avsnitt "Legala frågor och kompletterande information – Stabilisering" för mer information.

1) Se avsnitt "Legala frågor och kompletterande information – Teckningsåtaganden".

OFFENTLIGGÖRANDE AV UTFALLET I ERBJUDANDET

Det slutliga utfallet av Erbjudandet kommer att offentliggöras genom ett pressmeddelande som även kommer att vara tillgängligt på Bolagets webbplats www.isofol.se, omkring den 4 april 2017.

RÄTT TILL UTDELNING

De erbjudna aktierna medför rätt till vinstutdelning första gången på den avstämningsdag för utdelning som infaller närmast efter Erbjudandets genomförande. Utdelning, om någon, betalas efter beslut från årsstämman. Betalning kommer att administreras av Euroclear Sweden AB (*"Euroclear Sweden"*), eller, för förvaltarregistrerade innehav, i enlighet med respektive förvaltares rutiner. För mer information, se avsnitt *"Aktiekapital och ägarförhållanden – Utdelningspolicy och utdelning"*.

VIKTIG INFORMATION RÖRANDE MÖJLIGHET ATT SÄLJA TILDELADE AKTIER

Besked om tilldelning till allmänheten i Sverige sker genom utskick av avräkningsnota, vilket beräknas ske omkring den 4 april 2017. Efter det att betalning för tilldelade aktier hanterats av Pareto Securities kommer betalda aktier att överföras till av Förvärvaren anvisad värdepappersdepå eller VP-konto. Den tid som erfordras för överföring och registrering av betalning samt överföring av betalda aktier till Förvärvarna av aktier i Isofol kan medföra att dessa Förvärvare inte kommer att ha förvärvade aktier tillgängliga på anvisad värdepappersdepå eller VP-konto förrän tidigast den 6 april 2017. Handel i Isofols aktier på Nasdaq First North Premier beräknas komma att påbörjas omkring den 4 april 2017. Investerare uppmärksammas på att det kan hända att aktier inte finns tillgängliga på Förvärvarens VP-konto eller värdepappersdepå förrän tidigast 6 april 2017, vilket kan innebära att Förvärvaren inte har möjlighet att sälja dessa aktier över handelsplatsen från och med den dag då handeln i aktien påbörjats utan först när aktierna finns tillgängliga på VP-kontot eller värdepappersdepån.

VILLKOR FÖR ERBJUDANDETS FULLFÖLJANDE

Bolaget i samråd med Pareto Securities avser att besluta om tilldelning av aktier i Erbjudandet omkring den 4 april 2017 och avräkningsnotor beräknas skickas till investerare som erhållit tilldelning omkring samma dag. Handel i Isofols aktier på Nasdaq First North Premier beräknas komma att påbörjas omkring den 4 april 2017.

Erbjudandet är villkorat av (i) att Bolaget och Pareto Securities träffar avtal om placering av aktier (Placeringsavtalet) i Bolaget omkring den 3 april 2017, (ii) att vissa villkor i Placeringsavtalet uppfylls, (iii) att Placeringsavtalet inte sägs upp, (iv) att intresset för Erbjudandet enligt Pareto Securities bedöms vara tillräckligt stort för tillfredställande handel i aktien, (v) att Nasdaq godkänner Styrelsens ansökan om notering av Bolagets aktier på Nasdaq First North Premier samt (vi) att inga händelser inträffar som har så väsentligt negativ

inverkan på Bolaget att det är olämpligt att genomföra Erbjudandet (*"Väsentliga negativa händelser"*). Sådana Väsentliga negativa händelser kan exempelvis vara av ekonomisk, finansiell eller politisk karaktär och kan avse såväl Väsentliga negativa händelser i Sverige som utomlands. Vid bedömning om intresset är tillräckligt stort för tillfredställande handel i aktien tas till exempel antalet inkomna tecknare och det aggregerade beloppet som tecknats i beaktande. Denna bedömning görs av Pareto Securities. Om ovan angivna villkor ej uppfylls kan Erbjudandet avbrytas. I sådant fall kommer varken leverans av eller betalning för aktier genomföras under Erbjudandet. Om Erbjudandet avbryts kommer detta att offentliggöras senast den 6 april 2017 via pressmeddelande och inkomna anmälningar kommer att bortses från. Se vidare avsnittet *"Legala frågor och kompletterande information – Avtal om placering av aktier"*.

Erbjudandet är vidare villkorat av att Erbjudandet inbringar minst 275 miljoner SEK efter transaktionskostnader. Om intresset i Erbjudandet inte är tillräckligt och detta minimikrav inte uppnås kommer Erbjudandet att dras tillbaka och den efterföljande noteringen på Nasdaq First North Premier kommer inte att genomföras.

INFORMATION OM BEHANDLING AV PERSONUPPGIFTER

Den som förvärvar aktier i Erbjudandet kommer att lämna in personuppgifter till Pareto Securities. Personuppgifter som lämnas till Pareto Securities kommer att behandlas i datasystem i den utsträckning som behövs för att tillhandahålla tjänster och administrera kundengagemang. Även personuppgifter som inhämtas från annan än den kund som behandlingen avser kan komma att behandlas. Det kan också förekomma att personuppgifter behandlas i datasystem hos företag eller organisationer med vilka Pareto Securities samarbetar.

ÖVRIG INFORMATION

Att Pareto Securities är emissionsinstitut innebär inte i sig att Pareto Securities betraktar den som anmält sig i Erbjudandet som kund hos Pareto Securities för placeringen.

Pareto Securities mottagande och hantering av anmälningssedlar leder inte till att det uppstår ett kundförhållande mellan Förvärvare i Erbjudandet och Pareto Securities. Förvärvaren betraktas för placeringen som kund hos Pareto Securities endast om Pareto Securities har lämnat råd till Förvärvaren om placeringen eller annars har kontaktat Förvärvaren individuellt angående placeringen. Följden av att Pareto Securities inte betraktar Förvärvaren som kund för placeringen är att reglerna om skydd för investerare i lagen (2007:528) om värdepappersmarknaden inte kommer att tillämpas på placeringen. Detta innebär bland annat att varken så kallad kundkategorisering eller så kallad passandebedömning kommer att ske beträffande placeringen. Förvärvaren ansvarar därmed själv för att denne har tillräckliga erfarenheter och kunskaper för att förstå de risker som är förenade med placeringen.

VD HAR ORDET



Jag har de senaste sju åren haft förmånen att leda ett fantastiskt team runt Isofol Medical och vår utveckling av cancerläkemedlet Modufolin®, som nu går in i sin klinisk fas. Läkemedlet Modufolin® innehåller ett reducerat folat (MTHF) som också är den aktiva slutprodukten för ett av världens mest sålda cancerläkemedel, leukovorin eller levoleukovorin (gemensamt benämnt leukovorin) vilka ges till patienter för att öka effekten av cellgiftet 5-fluorouracil (5-FU).

Varje år drabbas omkring 1,4 miljoner människor i världen av kolorektalcancer (tjock- och ändtarmscancer), den tredje vanligaste cancerformen, och betydligt fler lever med sjukdomen. Många patienter behandlas framgångsrikt med enbart kirurgi, men en stor del av dem får i tillägg en standardbehandling som bland annat omfattar cellgiftet 5-FU i kombination med leukovorin. Bara i USA, de fem största länderna i Europa och Japan genomförs årligen cirka 365 000 patientbehandlingar med 5-FU och leukovorin. De svårast sjuka patienterna, de som har spridd cancer (mCRC), får dessutom tilläggsbehandlingar med andra cancerläkemedel. Totalt uppgår marknaden för cancerläkemedel vid behandling av kolorektalcancer till mer än nio miljarder USD.

Isofols läkemedelskandidat Modufolin® har potentialen att väsentligt förbättra standardbehandling av kolorektalcancer. Vårt primära mål är

att genomföra en registreringsstudie med syftet att nå marknadsregistrering med Modufolin® vid behandling av spridd kolorektalcancer och på sikt ersätta leukovorin. Vi skall också genomföra en fas-2 studie med Modufolin® inom så kallad *rescue therapy*, räddningsbehandling, efter höga doser av cellgiftet metotrexat (HDMTX) hos patienter med osteosarkom, en form av skelettcancer som främst drabbar barn och ungdomar.

Isofol har sedan starten 2008 haft ett genuint stöd från våra aktieägare vilka har investerat närmare 200 miljoner kronor i Isofol, vilket har gjort det möjligt för oss att kunna utveckla läkemedelskandidaten Modufolin®. Jag vill därför ta tillfället i akt och rikta ett varmt tack till samtliga aktieägare, medarbetare, samarbetspartners och inte minst sjukvård och patienter, som stöttat Isofol under vår resa hittills.

Nu är det dags att ta ett nytt steg i bolagets utveckling när vi förbereder Isofol inför en notering på Nasdaq First North Premier. I samband med noteringen söker vi finansiering för vårt kliniska utvecklingsprogram med en registreringsstudie som syftar till att få Modufolin® godkänt som läkemedel. Min förhoppning är att Isofols attraktiva investeringserbjudande inspirerar dig att investera i Bolaget och samtidigt bidrar till att kunna förbättra livet för hundratusentals cancerpatienter.

Av de patienter som behandlas för mCRC svarar endast 25 procent på behandlingen med kombinationen 5-FU och leukovorin. Detta genom att tumören slutar växa eller minskar i storlek, vilket får till följd att patienterna mår bättre, att sjukdomen hålls i schack och att patienterna lever längre. Med ytterligare tillägg av andra läkemedel svarar uppåt 45 procent av patienterna på behandling, men fortfarande är det en majoritet som inte svarar. Det finns alltså stort medicinskt behov och en potential att förbättra behandlingen ytterligare, vilket vi bedömer att vi kan åstadkomma med Modufolin®.

Leukovorin behöver omvandlas till MTHF i ett antal steg i främst tumörvävnaden för att bli aktivt och därigenom öka effekten av cellgiftet 5-FU. Isofol har i flera forskningsstudier visat att patienter som har ett lågt uttryck av relevanta gener för folatomvandling, får ett betydligt sämre utfall av behandlingen med 5-FU och leukovorin än de patienter som har ett högt sådant genuttryck. Isofols forskning pekar på att närmare 70 procent av de studerade patienterna med metastaserad kolorektalcancer har en sämre genetisk förmåga att tillgodogöra sig behandling med leukovorin och därigenom betydligt sämre överlevnadsprognos. Vi

vill med Modufolin® (MTHF), som inte behöver aktiveras för att kunna åstadkomma en klinisk effekt, ge samtliga patienter bästa möjliga förutsättning att svara på folatbehandling oavsett deras genetiska förutsättningar.

Isofols grundare, professor Bengt Gustavsson, är en pionjär inom klinisk forskning och utveckling av reducerade folater och har under drygt 40 år dedikerat sitt liv åt att behandla patienter med kolorektalcancer genom kirurgi och behandling med bland annat cellgifter och folater. Bengts forskning, som bedrivs på Östra Sjukhuset i Göteborg, och vårt nära samarbete med Merck & Cie i Schweiz, är grunden till Isofols verksamhet och hittillsvarande framgång. Isofol har tagit en världsledande roll i att studera och dokumentera folaters verkningsmekanism vid cancerbehandling och bolaget är banbrytande inom forskning kring geners betydelse vid cancerbehandling med cellgifter och folater.

Läkemedelsutveckling är ofta förenat med höga risker, och det kan vara svårt att nå hela vägen fram till en kommersialiserad produkt. Modufolin® har uppvisat en gynnsam säkerhetsprofil både i djurstudier och i kliniska studier. Totalt har Isofol genomfört fyra kliniska studier med Modufolin®, och ett flertal sjukhus i Skandinavien och Europa har deltagit i studierna. Vi har på nära håll följt ett 80-tal patienter som genom åren behandlats med Modufolin®. Isofol har även genomfört ett flertal retrospektiva studier, där vi studerat och analyserat behandlingsresultat i över 600 patienter som behandlats med cellgifter i kombination med folater. Tillsammans med våra partners, Merck & Cie och Recipharm (kontraktstillverkare av läkemedel), har Isofol satt upp metoder för storskalig tillverkning av Modufolin®. Vi räknar med att ha en så kallad GMP-sats (eng. *Good Manufacturing Practice*) med 50 000 injektionsförpackningar (vialer) Modufolin® på plats under våren.

Förutom tillgång till ett som vi bedömer starkt patent för den aktiva substansen i Modufolin® (MTHF), indikativt giltigt till 2034, har vårt utvecklingsarbete även lett till nya patentansökningar inriktade på själva behandlingen. Dessa är baserade på resultat från vår pågående forskning och kliniska studier, som bland annat indikerar en betydande ökning av den antitumoral effekten av 5-FU efter behandling med Modufolin® jämfört med leukovorin.

Regulatoriska myndigheter i Europa och USA har uttryckt sitt stöd för vår plan på en klinisk studie med syfte att nå en marknadsregistrering av Modufolin® för behandling av patienter med spridd kolorektalcancer.

Isofol har dessutom nyligen erhållit ett så kallat IND-godkännande (eng. *Investigational New Drug*) från Food & Drug Administration (FDA) i USA för att inleda kliniska studier med Modufolin® i kolorektalcancer även i USA. Detta godkännande var en viktig milstolpe för Isofol, eftersom USA är en strategisk målmarknad. I kombination med det starka stöd Isofol byggt upp hos ledande opinionsbildare för fortsatt klinisk utveckling av Modufolin® indikerar detta ett stort intresse kring de potentiella behandlingsfördelarna med Modufolin®.

Vi lägger nu de sista pusselbitarna för registreringsstudien med Modufolin®. ISO-CC-007-studien kommer att inkludera cirka 450 patienter som genomgår första linjens behandling för spridd kolorektalcancer och planeras att starta under 2017. Patientrekrytering kommer genomföras vid ett 60-tal kliniker runtom i Europa och USA, och huvudresultaten från studien bedöms vara tillgängliga under 2020. Vårt mål med studien är att visa att Modufolin®, jämfört med leukovorin, väsentligt ökar den kliniska nyttan för patienter med spridd kolorektalcancer och detta med bibehållen säkerhetsprofil.

Sammantaget står Isofols utveckling av Modufolin® på en stabil grund. Detta skapar bättre förutsättningar att nå hela vägen till marknaden jämfört med läkemedelsprojekt i tidigare faser. Den avgörande kliniska studien på patienter med spridd kolorektalcancer återstår att genomföras. Med en framgångsrik pivotal studie på plats bedöms också möjligheterna att på sikt nå ett brett godkännande inom kolorektalcancer som goda.

Min ambition är nu att medverka till att göra Isofol till ett framgångsrikt börsnoterat bolag och framförallt göra Modufolin® tillgängligt för patienter. Runt mig finns ett erfaret team av drivna medarbetare, en stark styrelse, många kunniga rådgivare och konsulter, och Isofol stöds av en grupp ledande kliniska specialister som också är erkända opinionsbildare. Med stödet från våra befintliga aktieägare och de nya som tillkommer vid börsintroduktionen, kommer vi att fortsätta driva Isofol i en inspirerad och professionell anda. Min övertygelse om att lyckas med detta har stärkts ytterligare genom det förtroende vi nu erhållit från svenska och internationella välrenommerade investerare.

Anders Rabbe

Verkställande Direktör

INTRODUKTION TILL FOLATER, CANCER, CANCERBEHANDLING OCH LÄKEMEDELSUTVECKLING

FOLATER

Folater är en förutsättning för liv och återfinns i en rad olika livsmedel, bland annat gröna bladgrönsaker, torkade bönor och ärter. Folater är nödvändiga för att människokroppen ska kunna bilda nya celler. Reducerade folater, såsom leukovorin, har historiskt använts terapeutiskt vid cancerbehandling. Cytostatika (cellgifter) i form av 5-FU i kombination med leukovorin är en av de vanligaste cancerbehandlingarna som används idag.¹⁾

Leukovorin har huvudsakligen två användningsområden inom cancerbehandling. Det används som:

- Biokemisk modulator för att öka den cytotoxiska effekten av 5-FU, ett vanligt cancerläkemedel, särskilt inom behandling av kolorektalcancer samt;
- Motgiftsbehandling (hädanefters benämnd med det engelska namnet, *rescue therapy*) i samband med högdosbehandling med ett annat cytostatikum, metotrexat²⁾ (HDMTX), för att upphäva den cytotoxiska effekten i frisk vävnad. Behandlingen tillämpas vid vissa typer av cancer, såsom osteosarkom.

Samtliga av dagens folatbaserade läkemedel är så kallade prodroger, vilka kräver att kroppen omvandlar dessa till en aktiv metabolit, metylenetetrahydrofolat (MTHF), för att behandlingen ska ha effekt. Isofol har, tillsammans med forskare som arbetar nära Bolaget, kunnat påvisa att ett antal gener är avgörande för patienters förmåga att omvandla dessa prodroger. Patienter som har en låg förekomst av vissa gener (genuttryck) har sämre förmåga att omvandla och därmed sämre förmåga att tillgodogöra sig behandlingen.³⁾ Detta har påvisats genom att en stark korrelation föreligger mellan detta genuttryck och sannolikheten för överlevnad hos patienter som genomgår cancerbehandling med 5-FU och leukovorin.⁴⁾

Baserat på dessa resultat har Isofol lagt fram hypotesen att patienter med lågt uttryck av gener kopplat till folatomvandling bör kunna uppnå ett bättre behandlingsresultat genom direktbehandling med den aktiva metaboliten (MTHF). Merck har lyckats producera ett stabilt salt av MTHF, vilket utgör den aktiva substansen i Modufolin®.

Mot denna bakgrund anser Isofol att Modufolin® har potentialen att ersätta alla folatbaserade läkemedel som används idag.

Isofol har som initial målsättning att, med Modufolin®, ersätta de folater som idag används vid behandling av kolorektalcancer. Därefter planeras en utökning av användningsområdet till ytterligare indikationer, däribland *rescue therapy* vid osteosarkombehandling.

TUMÖRSJUKDOMAR F.N. RELEVANTA FÖR ISOFOL

KOLOREKTALCANCER

Kolorektalcancer (CRC, eng. *colorectal cancer*) är en form av cancer som härrör från okontrollerad celltillväxt i tjocktarmen, ändtarmen eller blindtarmen. Sjukdomsförloppet är oftast långsamt flerårigt och börjar som en uppskjutande vävnadstillväxt, en så kallad polyp, som utgår från slemhinnan och sedan växer in i tarmens hålrum. Polyper kan vara cancerogena, det vill säga kunna utvecklas till en cancer om de inte avlägsnas. Så småningom kan canceren bryta sig igenom tarmväggen men också spridas till andra organ, så kallad metastaserad kolorektalcancer (mCRC).

Kolorektalcancer är den tredje vanligaste cancerformen, den drabbar både män och kvinnor, och är den fjärde vanligaste orsaken till cancerrelaterade dödsfall.⁵⁾ Den globala incidensen (antalet nya patienter som årligen diagnostiseras) för cancerformen är omkring 1,35 miljoner patienter per år.⁶⁾

1) Foliates as adjuvants to anticancer agents: Chemical rationale and mechanism of action: 2016, Peter V. Danenberg, Bengt Gustavsson, Patrick Johnston, Per Lindberg, Rudolf Moser, Elisabeth Odén, Godefridus J. Peters, Nicholas Petrelli.

2) Metotrexat är ett cytotoxiskt läkemedel som används vid cytostatikabehandling som ett immunförsvarsdämpande medel; används vanligen vid behandling av bröstcancer, leukemi, lungcancer, lymfom och osteosarkom.

3) Odén et al., 2015; Wettergren et al., A, kommer publiceras; Wettergren et al., B, kommer publiceras.

4) CRC-behandling med användning av 5-FU och leukovorin som behandlingsregim. Se avsnittet "Klinisk beskrivning – Genetikens roll i folatbehandling" för mer information om resultatet från genuttrycksstudierna.

5) World Health Organisation, World Cancer Report 2014.

6) Globocan 2012, Ferlay et al., 2013.

Orsakerna till kolorektalcancer är såväl miljömässiga som ärftliga men i många fall är orsaken oklar. Trots att prognosen för patienter med kolorektalcancer har förbättrats det sista decenniet, är prognosen sämre jämfört med den vid bröst- eller prostatacancer.

Mortalitet

Dödligheten för patienter med kolorektalcancer är hög. Patienter i sent stadium, då den ursprungliga canceren har spritts sig till andra organ, har en betydligt högre mortalitet än de som diagnostiseras i ett tidigare skede av sjukdomen. Mortaliteten hos patienter som behandlas med leukovorin och 5-FU är också korrelerad till uttrycksnivåerna av vissa gener, som styr omvandlingen av leukovorin till den aktiva metaboliten MTHF och transporten av MTHF till rätt vävnader och celldelar. Efter 18 månaders behandling är sannolikheten för överlevnad 20 procentenheter högre för patienter med högt genuttryck än för dem med lågt genuttryck. Se avsnitt "*Klinisk beskrivning – Genetikens roll i folatbehandling*" för mer information.

Dessa resultat stöder behovet av en mer effektiv behandling samt det rationella i att pålitligt höja de intracellulära nivåerna av MTHF hos alla patienter, oavsett genetiska förutsättningar. Isofol avser visa att alla patienter genom behandling med Modufolin® kan uppnå minst lika bra överlevnad som överlevnaden hos de med naturligt högt genuttryck.

Stadier av kolorektalcancer

Kolorektalcancer indelas i fem stadier, 0 till IV, baserat på dess lokala utbredning samt eventuell spridning till andra organ (se tabell nedan).

Flertalet (ungefär 80 procent) av nydiagnostiserade patienter med kolorektalcancer har en lokaliserad sjukdom som lämpar sig för kirurgi (stadium 0, I, II och III).¹⁾ När tumören når stadium III har den spritts till regionala lymfkörtlar men inte längre. Stadium III behandlas inledningsvis kirurgiskt följt av tilläggsbehandling med cytostatika (så kallad adjuvant behandling). Den allvarligaste formen av kolorektalcancer är metastaserad kolorektalcancer (mCRC), även klassad som stadium IV. Metastaserad cancer har spritts till andra organ och medför en mycket högre mortalitetsrisk. Ungefär 20 procent av alla nydiagnostiserade fall har mCRC. Stadium IV behandlas oftast inte kirurgiskt men regelmässigt med cytostatika.

En betydande andel av patienterna som tidigare har behandlats för kolorektalcancer i stadium I, II eller III (adjuvant behandling) kommer att återfalla eller utveckla metastaser, vanligtvis i lever eller lungor.²⁾ Ungefär 30 procent av nydiagnostiserade patienter i stadium I, II eller III kommer att utveckla mCRC. Ungefär 60 procent av patienterna som tidigare har behandlats för mCRC kommer att få återfall och behöva uppföljande behandlingsomgångar (andra-, tredje- och fjärde behandlingslinjerna etc.).³⁾

Tabellen nedan beskriver de olika stadierna av kolorektalcancer, relativ förekomst, användningen av cytostatika och leukovorin (LV).

Stadium	Cancercellers lokalisering och utbredning	Andel (%) ¹⁾	Andel patienter som behandlas med cytostatika (%) ²⁾	Andel därav som behandlas med LV (%) ²⁾
0	Innersta cellagret (slemhinnan). Ingen behandling efter kirurgi.	n.a.	n.a.	n.a.
I	Flera cellager men ej genombrott genom hela tarmväggen. Ingen behandling efter kirurgi.	28	n.a.	n.a.
II	Tumören har växt genom hela tarmväggen men ej spritt sig till lokala lymfkörtlar. Cytostatika i vissa fall efter kirurgi.	30	37	74
III	Spridning till lokala lymfkörtlar, men ej andra organ. Cytostatika i tillägg till kirurgi (adjuvant behandling).	25	92	74
IV (mCRC)	Spridning till andra organ (exempelvis lever och lungor). Cytostatika (palliativ behandling), kirurgi endast i vissa fall.	17	88	86 ³⁾

1) Medelvärde för USA, Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien, Storbritannien och Japan. Relativ fördelning för första cancerdiagnosen varierar regionalt.

2) Avser USA.

3) Första behandlingslinjen (~68% LV användning i 2:a linjen, ~34% i 3:e och 4:e behandlingslinjen i USA).

Källa: Globocan 2012, Ferlay et al. 2013, SEER data 2016, estimat gjorda av Isofol utifrån en analys från Monoclonal Strategy Services 2016 baserat på data från Datamonitor CRC Treatment Tree Summary 2014.

1) L. Lombardi, et al., Adjuvant colon cancer chemotherapy: where we are and where we'll go, Cancer Treatment Reviews, Elsevier Ltd., 2010.

2) S. Gill, et al., Colorectal Cancer, Mayo Clin Proc., 2007.

3) Datamonitor CRC Treatment Tree Summary 2014, Monoclonal Strategy Services analysis 2016.

Behandling av kolorektalcancer

Kirurgi, cytostatika (cellgifter) och strålning är de vanliga formerna av tumörbehandling.

Kirurgi är ofta den första behandlingsform som erbjuds en patient med lokaliserad sjukdom. Radikal kirurgi med avlägsnande av hela tumören går då vanligen att genomföra och patienten blir botad. Vid stadium 0 till och med II är behandlingen rent kirurgisk och cytostatika tillkommer endast undantagsvis.

Nya läkemedel introduceras fortlöpande men förblir ännu under lång tid tillägg till existerande cytostatika snarare än ersättningar. Dessa tilläggsbehandlingar ingår i nya kombinationer avsedda att öka effekten av behandlingen. Detta gäller även de under senare tid mycket uppmärksammade immunterapeutiska metoderna. Dessa är till vidare framför allt tillämpbara inom små väldefinierade grupper av tumörpatienter. Immunterapi utnyttjar patientens egna immunsystem för att hämma tumörsjukdomen. Detta kan antingen ske genom att stimulera immunsystemet, eller genom att tillföra immunkomponenter. Många typer av immunbehandlingar utvärderas för närvarande. Komplexiteten i kolorektalcancer, som består av en mängd undertyper som inte berörts här, försvårar dock utvecklingen av immunterapi.

Isofol och Bolagets internationella kliniska experter delar uppfattningen att 5-FU tillsammans med folater under överskådlig tid fortsatt kommer att utgöra basbehandling för de stora grupperna CRC-patienter. Detta understryker behovet av en förbättrad folat-effekt, vilket medför stora användningsmöjligheter för Modufolin® om utvecklingen går som planerat.

För patienter med CRC stadium III, läggs cytostatika till efter det kirurgiska ingreppet (så kallat adjuvant terapi). Behandlingen pågår i genomsnitt sex månader och syftar till att förebygga återfall. Vid stadium IV undviker man numera kirurgi då den inte påverkar prognosen positivt. Operation tillgrips därmed endast i undantagsfall, som till exempel när tumören mekaniskt blockerar tarmpassagen. Cytostatika är den huvudsakliga behandlingen (palliativ terapi) vid stadium IV och syftar till att förlänga överlevnaden för patienten.

Ibland används också andra terapiformer. Strålbehandling som har en framträdande roll vid behandling av många tumörformer används vid CRC framför allt vid tumör i ändtarmen.

För att öka effekten av 5-FU vid CRC ges samtidigt leukovorin och för att ytterligare öka effekten även andra cytostatika (exempelvis oxaliplatin¹⁾ och irinotekan). Dessa kombinationer utgör stommen för all cytostatikabehandling vid CRC. Dessa och liknande kombinationer används också vid behandling av andra cancerformer, såsom cancer i bukspottkörtel och magsäck.

Många läkemedelskombinationer används vid CRC, och över 70 procent av dessa inkluderar 5-FU och leukovorin²⁾. Läkemedelskombinationerna får ofta namn där de ingående läkemedlen finns med i förkortad form³⁾; FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX och FOLFIRI-BEVACIZUMAB, är några av dessa. Samtliga inkluderar 5-FU och leukovorin. På vissa sjukhus används 5-FU-liknande preparat i tablettform, vilka inte kombineras med folater.

Mot ovan beskrivna bakgrund anser Isofol att Modufolin® bör ha möjlighet att ersätta leukovorin i ett betydande antal olika behandlingsregimer. Även om nyutvecklade läkemedel introduceras för att komplettera befintliga kombinationer och förbättra behandlingsresultatet, förväntas 5-FU och leukovorin fortsättningsvis utgöra grunden i all cytostatikabehandling vid CRC. Trots alla ytterligare introducerade behandlingsalternativ har kombinationen 5-FU plus folater givit det överväldigande och största bidraget till den med tiden ökade överlevnaden.

Behandlingsresultaten har förbättrats men behandlingssvaret (*response rate*) ger fortfarande stort utrymme för förbättring,⁴⁾ särskilt för behandling som kan användas redan i första behandlingslinjen. Det är här Isofol arbetar för att dokumentera effekten av Modufolin®. Cytostatika i första linjen vid mCRC ges i genomsnitt cirka åtta månader. Behandling i varje efterföljande linje är i genomsnitt betydligt kortare. Hänsyn har tagits till detta när Isofol för alla CRC-patienter uppskattat den genomsnittliga behandlingstiden i de efterföljande behandlingslinjerna till fyra månader. Den totala behandlingstiden för en CRC-patient kan uppgå till mer än 20 månader. Kombinationen 5-FU och leukovorin, när den används i första linjen, används då vanligen också i andra, tredje och fjärde linjen etc.

1) Oxaliplatin är en plantbaserad antineoplastiskt medel som används vid cancerkemoterapi.

2) Datamonitor CRC Treatment Tree Summary 2014, Monoclonal Strategy Services analysis 2016.

3) FOL = Leucovorin calcium (folic acid), F = Fluorouracil (5-FU), OX = Oxaliplatin; IRI = Irinotecan hydrochloride, Bevacizumab (branded Avastin®).

4) P. Danenberg, et al., Folate as adjuvants to anticancer agents: Chemical rationale and mechanism of action, Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2016.

OSTEOSARKOM

Osteosarkom är en sällsynt sjukdom men samtidigt ändå den vanligaste formen av primär skelettcancer. Den förekommer oftast hos barn och unga vuxna. Bentumörer utgör tre till fem procent av alla fall av barncancer och mindre än en procent av alla fall av cancer hos vuxna.¹⁾ Hos barn och unga förekommer osteosarkom vanligtvis i områden där benet växer snabbt, som till exempel nära ändarna av rörbenen runt knäet och i överarmen nära axeln men kan uppträda annorstädes.

Den årliga incidensen för osteosarkom i USA för patienter under 20 år är fem per en miljon invånare, med liten variation mellan etniska grupper. Osteosarkom är något vanligare hos män (5,4 per miljon) än hos kvinnor (fyra per miljon).¹⁾ Den globala årliga incidensen är tre per miljon.²⁾ Femårsöverlevnaden är 68 procent, åldersberoende och lägre hos äldre.³⁾

Behandling av osteosarkom

Högdosbehandling med metotrexat (HDMTX) är vanlig behandling vid osteosarkom. Metotrexat (MTX) utövar sin cytostatiska effekt genom att motverka och konkurrera med naturligt förekommande folater i cancercellerna, vilket resulterar i en folatbrist som leder till celledöd. En vanligt förekommande behandling för patienter med osteosarkom är en kombination där HDMTX ingår, så kallad MAP-behandling (Metotrexat, Adriamycin och cisPlatin). Behandlingen ges i upprepade kurer. MAP är en effektiv behandling som i samband med kirurgiskt avlägsnande av en lokaliserad tumör ger en femårs överlevnad mellan 60 och 80 procent. För patienter med metastaserat osteosarkom är femårs överlevnaden betydligt sämre (15 till 40 procent).^{4), 5), 6), 7), 8)}

Vid MAP-behandling ges så höga doser av MTX att patienterna utan andra åtgärder riskerar att dö. Inom bestämd tid efter tillförsel av höga doser MTX måste därför så kallad *rescue therapy*, räddningsbehandling, ges i form av folater doserade efter ett speciellt schema. Härigenom skyddas och bevaras funktionen i vitala organ medan tumören med sin snabbare celledelning

påverkas. Idag används leukovorin. *Rescue*-behandlingen startas 24 timmar efter HDMTX-behandlingen. Om det uppstår problem, exempelvis om patienten får svåra biverkningar av MAP-behandlingen, kommer nästa behandlingsomgång att försenas vilket visats försämrat resultatet av behandlingen och patientens prognos.

Genom att Modufolin® inte behöver aktiveras anser Isofol att Modufolin® skulle kunna vara gynnsamt för alla patienter som får *rescue therapy* efter HDMTX.

I den tolerabilitets- och dosdefinierande kliniska studien ISO-MTX-003 med Modufolin®, som undersöker säkerhet och dosering av Modufolin® som *rescue therapy* har tolerabilitet och dosen fastställts som kommer att användas i kommande studier.

LÄKEMEDELSUTVECKLING

PREKLINISK UTVECKLING

(ENG. NON-CLINICAL DEVELOPMENT)

Nya läkemedelsprojekt inleds i laboratorier med försök i provrör, cellpreparationer och djurmodeller med såväl normala djur som djur som modifierats och bär sjukdomen man avser behandla. Denna prekliniska fas, innehåller också månadslånga studier av det nya läkemedlet när det ges i höga doser till minst två djurslag för att fastställa att det är tillräckligt säkert för att kunna ges till människa i den påföljande *kliniska fasen*. Den kliniska fasen kan inledas efter att läkemedelsmyndigheten och etiska tillståndsgivare gjort sin bedömning och givit sitt tillstånd.

För Isofol återstår enbart en tremånaders-toxicitetsstudie på råttor och hund. En tidigare gjord enmånadsstudie visade inte några som helst anmärkningsvärda fynd. Sådana förväntas heller inte i denna nya studie.

För att i USA inleda kliniska studier krävs en klassificering hos FDA av läkemedlet som tillräckligt dokumenterat för att studier på människa skall kunna inledas. Om ansökan om en sådan klassificering godkänns hos Food and Drug Administration (FDA) rubriceras läkemedlet som en *Investigational New Drug* (IND). Modufolin® fick detta godkännande i januari 2017 vilket betraktas som en kvalitetsstämpel för det hittillsvarande arbetet.

1) MonocI Cancer Indication Analysis Report 2013.

2) L. Mirabello, et al., International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages, and elderly persons, NJC, 2009.

3) G. Ottaviani, N. Jaffe, The epidemiology of osteosarcoma, Cancer Treatment and Research, 2009.

4) National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Practice Guidelines in Oncology: Bone Cancer, Version 1.2014.

5) Osteosarcoma. Union for International Cancer Control, 2014 Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines.

6) American Cancer Society®, What Are the Survival Rates for Osteosarcoma?, And Chemotherapy for Osteosarcoma.

7) Lewis DR, Ries LAG. Cancers of bone and joint. In: Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J, eds. SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215, Bethesda, MD, 2007.

8) Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds), Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.

Godkännandet beviljades efter FDAs noggranna genomgång av all dokumentation, bland annat toxikologiska studier, dokumentation av läkemedelskvalitet, kontroller som används vid tillverkningen av läkemedlet, befintliga kliniska data, protokoll för kommande studier och andra uppgifter för att ytterligare säkerställa framtida forskningspatienters säkerhet.

KLINISK UTVECKLING (ENG. *CLINICAL DEVELOPMENT*)

Den kliniska utvecklingen indelas traditionellt i tre faser som betecknas med romerska siffror.

Fas I

Fas I innebär det tillfället då läkemedlet för första gången ges till människa. I allmänhet provas ett nytt läkemedel först på friska frivilliga forskningspersoner men vid cancer på grund av medlens toxicitet utnyttjas även frivilliga patienter som ändå skall undergå cytostatikabehandling. Man inleder behandlingsförsöken med mycket låga doser som sedan stegras och prövningen genomförs under noggrann övervakning. Syftet med studien är att fastställa tolerans och om läkemedlet omsätts i människa på förväntat sätt.

Fas II

Fas II innebär normalt att läkemedlet för första gången administreras till patienter med den aktuella sjukdomen. För cancerläkemedel har man ofta redan givit medlet till patienter i Fas I. Ofta delas Fas II in i IIa och IIb. Fas IIa syftar till att visa att man har tillräckliga effektindikationer för att gå vidare och Fas IIb till att fastställa det kvantitativa sambandet mellan läkemedelsdos och grad av effekt. På så sätt bekräftar även Fas IIb med ett högre patientantal resultaten från Fas IIa som genomförts med ett lägre antal patienter. Samtidigt dokumenteras grad av patientsäkerhet.

Fas III

Fas III påbörjas endast om resultaten från fas II är tillräckligt bra för att motivera fortsatt klinisk utveckling. Den skall nu dels säkerställa effekten ytterligare från fas II men även säkerställa att läkemedlet har en acceptabel säkerhetsprofil i relation till placebo eller standardbehandling. De samlade kraven gör att en fas III-studie omfattar betydligt fler patienter än studier i Fas II. Studierna är randomiserade och blindade (det vill säga undersökarna kan inte påverka valet av behandling för patienterna och behandlingens art hålls dold under studien även för patienterna). Koden för blindningen bryts först i avslutningen av utvärderingen för att säkerställa att resultaten blir helt objektivt bedömda. Resultaten analyseras statistiskt för att utesluta felaktiga slutsatser. Om det nya läkemedlet visar goda resultat kan ytterligare studier behövas för att verifiera dessa resultat.

Därefter kan en ansökan om marknads-godkännande av det nya läkemedlet lämnas till berörda myndigheter (exempelvis Food and Drug Administration (FDA) i USA och den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) i Europa).

UTVECKLING AV TILLVERKNINGSMETODER

Tillverkning av läkemedel är noggrant reglerad av nationella och internationella bestämmelser sammanfattade i ett regelverk, *Good Manufacturing Practice* (GMP). Färdiga läkemedel måste uppfylla av myndigheterna uppställda krav med specificerade gränser för tillåtna avvikelser. MTHF är den aktiva beståndsdel i Modufolin®. I myndighetssammanhang benämns här MTHF som en API (eng. *Active Pharmaceutical Ingredient*). Denna levereras typiskt sett sedan till en tillverkare av den färdiga läkemedelsberedningen.





Lisa Skintemo (Clinical Trial Manager).

MARKNADSÖVERSIKT

MARKNADSSTORLEK

Uppgifter och bedömningar som lämnas i detta avsnitt är baserat på, om inte annat anges, uppgifter från tredje man.¹⁾ Isofol har strävat efter att använda den senaste tillgängliga informationen från relevanta källor. Information har återgivits exakt och, såvitt Bolaget kan känna till och försäkra genom jämförelse med annan information som offentliggjorts av berörd tredje man, har inga uppgifter utelämnats på ett sätt som skulle göra den återgivna informationen felaktig eller missvisande. 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; durationen av behandlingsregimen, vilka kan variera mellan olika behandlingslinjer samt regioner; tid till att patienten progredierar (stadium I, II och III utvecklas till stadium IV/mCRC), vilket kan variera mellan stadier, regioner och behandlingar.

PRIMÄR MARKNAD

Den primära marknaden för Modufolin® är inom palliativ behandling av mCRC och omfattar cirka 248 000 patientbehandlingar med leukovorin årligen i USA, EU5²⁾ och Japan. Av dessa utförs 128 000 patientbehandlingar i första behandlingslinjen och 120 000 patientbehandlingar i andra till fjärde behandlingslinjerna.³⁾

Modufolin® förväntas, givet en framgångsrik pivotal studie (ISO-CC-007), erhålla marknadsgodkännande för 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.

Några exempel på sådana möjliga tillkommande marknader och indikationsområden diskuteras kort nedan.

ANDRA POTENTIELLA MARKNADER OCH INDIKATIONSOMRÅDEN

Adjuvant behandling inom CRC

Behandling av CRC, stadium II och III, så kallad adjuvant behandling (tilläggsbehandling efter operation för att förebygga spridning av cancer), förekommer i 117 000 patientbehandlingar med leukovorin årligen i USA, EU5 och Japan.³⁾

Rescue therapy vid HDMTX

Rescue therapy vid högdosbehandling med metotrexat (HDMTX) ges vid osteosarkom, akut lymfatisk leukemi, Burkitts lymfom och lymfom i centrala nervsystemet i 27 000 behandlingar med leukovorin årligen i USA, EU5 och Japan.⁴⁾ Den begränsade storleken gör att marknaden inte nu är en fokusmarknad för Modufolin®. Dock planerar Isofol att genomföra en mindre effektstudie för osteosarkom och kan senare komma att fortsätta med en pivotal studie inom denna indikation.

Andra indikationer

Utöver CRC behandlas andra solida tumörer med kombinationen 5-FU plus LV, bland annat vid förekomst i bukspottkörtel och magsäck. Antalet behandlingar med leukovorin inom dessa två indikationer uppgår till cirka 63 000 i USA, EU5 och Japan.⁵⁾ Folaters verkningsmekanism är densamma för dessa cancerformer som för kolorektalcancer, och de potentiella fördelarna med att använda Modufolin® kan vara desamma. Dessa indikationer kan komma att kräva särskilda dokumentationsprogram för att godkännas av myndigheterna som för närvarande varken tids- eller kostnadsberäknats av Isofol.

1) Datamonitor CRC Treatment Tree Summary 2014, Monoclonal Strategy Services Analysis 2016, Globocan 2012, Ferlay et al. 2013, SEER data 2016.

2) Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien och Storbritannien.

3) Beräkningar genomförda av Isofol, baserade på en analys av Monoclonal Strategy Services 2016 med data hämtad från Datamonitor CRC Treatment Tree Summary 2014, samt GfK US payer survey 2016, beställd av Isofol.

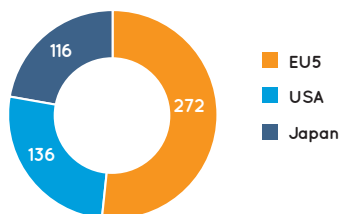
4) Deallus Consulting December 2014; incidens om 33 000 av vilka 27 000 är uppskattade av Isofol att behandlas med LV.

5) Datamonitor gastric cancer Treatment Tree Summary 2016, Monoclonal Strategy Services Analysis 2016.

INCIDENS OCH PATIENTBEHANDLINGAR CRC-incidens¹⁾

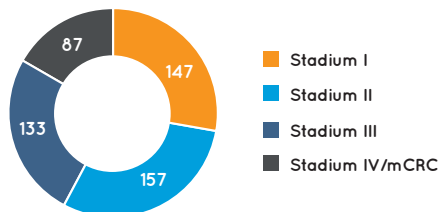
Det totala antalet nya fall av kolorektalcancer (incidens) inom stadium I, II, III och IV/mCRC uppgår till 1,35 miljoner globalt, där cirka 524 000 fall observeras i USA, EU5 samt Japan. Förekomsten av olika stadier av kolorektalcancer är ganska jämnt fördelat mellan stadium I, II och III medan förekomst av stadium IV/mCRC är betydligt mindre. Det högsta antalet nya fall av CRC observeras i EU5 med cirka 272 000 nya sjukdomsfall per år, följt av USA (136 000) och Japan (116 000).²⁾ Trots att EU5 visar på dubbelt så många fall som USA, anser Isofol att en framtida lansering av Modufolin® skall påbörjas på den amerikanska marknaden. Marknaden i USA kännetecknas av en högre prisnivå, vilket beskrivs i avsnittet "Marknadsöversikt – Prissättning och konkurrens".

CRC-incidens per region (stadium I, II, III, IV/mCRC)



Källa: Globocan 2012, Ferlay et al. 2013, SEER data 2016.

CRC-incidens per stadium (EU5, USA, Japan)



Källa: Globocan 2012, Ferlay et al. 2013, SEER data 2016.

mCRC och uppföljningsbehandling

Hos en del patienter som diagnostiseras med CRC stadium I, II eller III progredierar cancer, det vill säga den utvecklas till stadium IV (mCRC). Det innebär att patientpopulationen som får metastaserad CRC ökar med ytterligare cirka 105 000 patienter årligen i USA, EU5 och Japan.³⁾

Dessutom kan vissa patienter, oavsett CRC stadium, behöva uppföljningsbehandling. Således kan marknaden storlek bäst anges i antalet patientbehandlingar per år, eftersom en del patienter får flera behandlingar. Med en patientbehandling avses den totala durationen av behandlingen, vilken kan bestå av många behandlingsomgångar under flera månader.

Antal behandlingar där leukovorin ingår

Alla nya och progredierade fall av kolorektalcancer behandlas inte med cytostatika och av de som behandlas med cytostatika behandlas inte alla med leukovorin, utan andra behandlingar kan förekomma. Se avsnittet "Introduktion till folater, cancer, cancerbehandling och läkemedelsutveckling – Behandling av kolorektalcancer" för en beskrivning av de vanligaste behandlingsformerna.

Det totala antalet CRC-behandlingar som görs med leukovorin beräknas uppgå till cirka 365 000 per år i USA, EU5 och Japan.³⁾

Av det totala antalet nya patienter i stadium II och III, behandlas cirka 35 till 45 procent med en adjuvant behandling som innehåller leukovorin, vilket motsvarar cirka 117 000 behandlingar per år. Den vanligaste behandlingstiden för dessa patienter är sex månader.³⁾

Antalet behandlingar inom mCRC beräknas till cirka 248 000, vilket är betydligt fler än antalet årliga nydiagnostiserade fall inom kategorin. Detta beror på att enbart 20 till 30 procent av dessa härstammar från de nydiagnostiserade fallen av mCRC. Resterande återfinns i antingen andra, tredje eller fjärde behandlingslinjen eller patienter vars sjukdom har progredierat från tidigare stadium till mCRC.³⁾

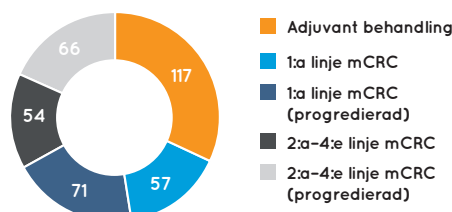
Isofol uppskattar att längden av första behandlingslinjen är cirka åtta månader medan behandling inom de efterföljande behandlingslinjerna har antagits pågå i genomsnitt fyra månader. Det kan förekomma viss variation mellan andra, tredje och fjärde behandlingslinjerna samt mellan olika länder.

1) Eng. colorectal cancer.

2) Globocan 2012, Ferlay et al. 2013, SEER data 2016.

3) Estimerat av Isofol utifrån en analys genomförd av Monoclonal Strategy Services 2016 baserat på data från Datamonitor CRC Treatment Tree Summary 2014.

CRC-behandlingar med LV per behandlingssteg (EU5, US, Japan)



Källa: Datamonitor CRC Treatment Tree Summary 2014, Monoclon Strategy Services analys 2016

En detaljerad beskrivning av den möjliga patientpopulationen inom varje geografiskt område och behandlingstyp/linje återfinns i tabellen i följande avsnitt.

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 en ökad risk.²⁾

I USA har det skett en minskning i årlig CRC-incidens under det första decenniet av tjugohundratalet.³⁾ Inom Europa ser man en större variation mellan länder, CRC-incidens och trender. Under första decenniet av tjugohundratalet var den genomsnittliga förändringen noll procent (EU28+3). Japan, som typiskt sett har en hög CRC-incidens visar en något minskande trend sedan mitten av 1990-talet. Denna trend tycks ha planat ut under de senaste åren då den inte visat någon förändring. Under 2017 har det inte skett några väsentliga förändringar som påverkar utvecklingen av global sjukdomsincidens.^{4), 5)}

UPPSKATTAD MARKNADSPOTENTIAL

Följande uppskattningar gjorda av Isofol är baserade på det uppskattade antalet patienter som i dagsläget behandlas med LV, klinisk praxis för behandlingstid och doseringsuppskattning (cirka ett gram Modufolin® per patient och behandlingsmånad) och uppskattad prissättning för Modufolin® (se avsnittet "Marknadsöversikt – Prissättning och konkurrens"). Isofol har inte gjort någon uppskattning av marknadsandelen som Modufolin® skulle kunna uppnå. Bolaget har därför valt att presentera marknadspotentialen i sin helhet.

Den totala marknadspotentialen för Modufolin® inom mCRC-behandling uppskattas till cirka 6,8 miljarder USD, varav cirka 4,6 miljarder USD i första behandlingslinjen och cirka 2,1 miljarder USD i andra till fjärde behandlingslinjen. Den totala marknadspotentialen inom adjuvant behandling uppskattas till cirka 3,2 miljarder USD.

USA förväntas utgöra den största potentiella marknaden, vilken på grund av en hög prisnivå i kombination med en stor patientpopulation, uppgår till cirka 2,6 miljarder USD inom mCRC-behandling och cirka 1,2 miljarder USD inom adjuvant behandling. EU5 är den näst största marknaden och uppgår till cirka 2,3 miljarder USD inom mCRC-behandling och cirka en miljard USD inom adjuvant behandling. Japan är den minsta marknaden av dessa tre och uppgår till cirka 1,9 miljarder USD inom mCRC-behandling och cirka 900 miljoner USD inom adjuvant behandling.

Förutom marknaden inom CRC-behandling (i tabellen på följande sida) bedömer Bolaget att det finns en potentiell marknad inom *rescue therapy* vid HDMTX-behandling samt inom cancer i bukspottkörtel, magsäck, bröst, huvud, nacke och svalg.

Därtill kan tilläggas att tabellen endast beskriver USA, EU5 och Japan. Det finns en betydande marknadspotential i andra EU-länder; populationen i de övriga 23 EU-länder är sammanlagt omkring 60 procent av populationen i EU5 och har antagligen en liknande förekomst av cancer. Det finns också en stor population utanför dessa regioner, till exempel i Indien och Kina, där ett betydande antal patienter diagnostiseras med kolorektalcancer varje år.

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

2) Centers for disease control and Prevention (CDC), <http://www.cdc.gov/cancer/colorectal/statistics/trends.htm>.

3) Globocan Fact sheets, http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.

4) Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. <http://globocan.iarc.fr>.

Incidens och behandlingar (tusental)	Totalt	USA	EU5	Japan	Behandlingstid (månader)
INCIDENS					
Stadium I	147	37	75	35	
Stadium II	157	41	88	28	
Stadium III	133	33	70	30	
Stadium IV/mCRC	87	25	39	23	
Incidens (totalt stadium I–IV)	524	136	272	116	
PROGREDIERADE mCRC-PATIENTER (från stadium I–III)					
Totalt antal progredierade mCRC-patienter	105	27	59	19	
BEHANDLINGAR MED LV					
Adjuvant behandling (stadium II–III)	117	34	58	25	6
mCRC-behandling	248	69	126	53	–
av vilka i 1:a behandlingslinjen	57	19	24	14	8
av vilka i 1:a behandlingslinjen (progredierad)	71	20	39	12	8
av vilka i 2:a–4:e behandlingslinjen	54	15	24	15	4
av vilka i 2:a–4:e behandlingslinjen (progredierad)	66	15	39	12	4
Totalt antal behandlingar med leukovorin	365	103	184	78	
Värde av marknader (miljoner USD)					
Antaget pris per behandlingsmånad (USD) ¹⁾	–	6 000	3 000	6 000	
Adjuvant behandling (stadium II–III)	3 168	1 224	1 044	900	
mCRC-behandling	6 756	2 592	2 268	1 896	
av vilket 1:a behandlingslinjen	2 160	912	576	672	
av vilket 1:a behandlingslinjen (progredierad)	2 472	960	936	576	
av vilket 2:a–4:e behandlingslinjen	1 008	360	288	360	
av vilket 2:a–4:e behandlingslinjen (progredierad)	1 116	360	468	288	

1) Se avsnitt "Marknadsöversikt – Prissättning och konkurrens".

Källa: Beräkningar genomförda av Isofol, baserade på Globocan 2012, Ferlay et al. 2013, SEER data 2016, GfK US payer survey 2016, beställd av Isofol, en analys av Monoclonal Strategy Services 2016 med data hämtad från Datamonitor CRC Treatment Tree Summary 2014, samt den industriexpertis som existerar inom Bolaget.

PRISSÄTTNING OCH KONKURRENS

NUVARANDE FOLATBASERADE BEHANDLINGAR Leukovorin

Leukovorin godkändes för första gången 1952 och har sedan dess använts brett både i många geografiska områden och för olika tillämpningar. Leukovorin blev generisk för ett par decennier sedan och det generiska priset är idag mindre än 50 cent (USD) per milligram, vilket motsvarar cirka 500 USD per patient och behandlingsmånad (förutsatt att cirka ett gram används per patient och månad).

Idag finns det ett stort antal företag som producerar leukovorin, exempelvis Mylan Inc. (producerar även generiskt levoleukovorin, förvärvade MEDA AB som sålde leukovorin i Sverige), Teva Pharmaceutical Industries, Allergan Inc. och Taiho Pharmaceuticals. En av de största tillverkarna av leukovorin är Merck KGaA.

Levoleukovorin

Leukovorin består av två spegelbildsmolekyler som kallas enantiomerer, men endast en av dessa är aktiv. Levoleukovorin består av enbart den aktiva enantiomeren som finns i leukovorin. Studier har visat att det inte finns någon säkerhets- eller effektfördel hos levoleukovorin jämfört med leukovorin.¹⁾

Spectrum Pharmaceuticals lanserade år 2008 Fusilev®, vilket är en varumärkesskyddad version av levoleukovorin. Produkten godkändes samma år av FDA för *rescue therapy* efter HDMTX-behandling av osteosarkom och år 2011 godkände FDA Fusilev® för behandling av mCRC i kombination med 5-FU.

Fusilev® marknadsförs idag på den amerikanska marknaden till ett pris om cirka fyra USD per milligram, vilket motsvarar cirka 4 000 USD per patient och behandlingsmånad (förutsatt att cirka ett gram används

1) Kooor, P. A.; Karim, S. M.; Marshall, J. L. (2009). "Is levoleucovorin an alternative to racemic leucovorin? A literature review". *Clinical Colorectal Cancer*. 8 (4): 200–6. doi:10.3816/CCC.2009.n.034. PMID 19822510.

per patient och månad).¹⁾ Efter godkännandet från FDA ökade den årliga försäljningen av Fusilev® snabbt till 200 miljoner USD under 2012 på grund av en brist på leukovorin på den amerikanska marknaden (bristen existerar i viss mån fortfarande).²⁾

Patentet på Fusilev® har sedan dess blivit utmanat³⁾ och nya generiska produkter har introducerats på marknaden (exempelvis av Sandoz och Mylan). Sandoz generiska version av levoleukovorin lanserades kort efter att exklusiviteten inom osteosarkom hade löpt ut (den 7 mars 2015). Priset för de generiska produkterna samt för Fusilev® har dock förblivit detsamma, cirka fyra USD per milligram.

PRISSÄTTNING AV MODUFOLIN®

Godkännandet av Modufolin® kommer att baseras på ett krav på bättre effekt (eng. *superiority*) gentemot leukovorin. Detta gör att Isofol räknar med ett högre pris och en hög marknadspenetration för Modufolin®. Isofol är förstads medvetet om att den initiala

prissättning som väljs för Modufolin® kommer att påverka hur hög marknadspenetration som uppnås.

Isofol har, med hjälp av externa konsulter (GfK), genomfört en marknadsundersökning för att bedöma betalningsviljan i USA.⁴⁾ GfK intervjuade läkare, sjukhusadministratörer och försäkringsbolag som betalar för medicinska kostnader. Resultatet av dessa intervjuer var att man med ett mer effektivt Modufolin® torde kunna kräva ett 40 procent högre pris än för Fusilev® i USA. Utfallet motsvarar sex USD per milligram eller 6 000 USD per patient och behandlingsmånad (med ett antagande om att samma dos används som för levoleukovorin). Isofol har inte utfört några prisundersökningar i Europa eller i Japan. Priset i Europa har i marknadsvärdesbedömningen i tabellen ovan mycket förenklat antagits av Bolaget vara hälften av det amerikanska priset, det vill säga 3 000 USD per patient och behandlingsmånad. Priset i Japan antas av Bolaget vara lika med det amerikanska priset, det vill säga 6 000 USD per patient och behandlingsmånad.



Från vänster: Louise Kvistgaard (Medicinska avdelningen), Magnus Östberg (Medicinska avdelningen).

1) GfK US payer survey, januari 2016, beställd av Isofol.

2) Hayes et al., Lessons from the Leucovorin Shortages Between 2009 and 2012 in a Medicare Advantage Population: Where Do We Go from Here? Am Health Drug Benefits. 2014 Aug; 7(5): 264–270. FDA Drug Shortages, ASHP current drug shortage bulletin (LV), Am J Health Syst Pharm. 2013; 70: 609–617.

3) FDA law blog, Thomson Reuters, Fiercebitech, Thetodayonline, court case citations (Dec 29, 2014 & Jun 8, 2015).

4) GfK US payer survey, januari 2016, beställd av Isofol.



BOLAGSBESKRIVNING

INTRODUKTION

BOLAGETS SYFTE OCH MÅL

Isofol är ett läkemedelsbolag med läkemedelskandidaten Modufolin® i klinisk fas. Isofol avser nå ett marknadsgodkännande baserat på dokumenterade fördelar jämfört med dagens standardbehandling av i första hand mCRC. Isofol vill därefter sälja eller utlicensiera produkten till ett större företag för att nå en vidare marknad.

MODUFOLIN® – ISOFOLS LÄKEMEDELSKANDIDAT

Modufolin® är ett nytt folatbaserat läkemedel framtaget för att öka effekten och minska biverkningarna vid cytostatikabehandling. Modufolin® innehåller den aktiva substansen MTHF ([6R]-5,10-metylentetrahydrofolat) som är den aktiva metaboliten för alla folater, inklusive leukovorin, och kräver därför inte aktivering för att utöva sin effekt. Se avsnitt *”Introduktion till folater, cancer, cancerbehandling, läkemedelsutveckling – Folater”* för information om folater och deras roll i cancerbehandling.

BOLAGETS BAKGRUND OCH HISTORIA

Isofol grundades 2008 bland annat baserat på forskning av professor Bengt Gustavsson och hans samarbete med det tyska konglomeratet Merck, en ledande tillverkare av folatbaserade läkemedel.

BOLAGETS BAKGRUND

Under 1970-talet deltog Bengt Gustavsson i ett flertal studier avseende farmakokinetik och farmakodynamik av 5-FU. Det framkom bland annat att 5-FU endast undantagsvis kunde inhibera nyckelenzymet TS, varför behandling av solida tumörer med 5-FU enbart gav effekt cirka tio procent av fallen. I samarbete med Professor Charles Heidelberger, som ursprungligen syntetiserat fluorinerade pyrimidiner, kunde man i kliniska studier visa att leukovorin tillsammans med 5-FU ökade inhiberingen av TS. Dock ökade den intracellulära nivån av MTHF endast marginellt med tillägget av leukovorin. Fyndet ledde till en ny klinisk standard inom behandling av kolorektalcancer.

Efter en omfattande utvecklingsprocess lyckades Merck under 2005 slutligen göra vad som tidigare ansetts omöjligt; att i stor skala syntetisera en stabil, steriskt ren form av MTHF, den aktiva substansen i Modufolin®.

Denna utveckling hade under 90-talet föregåtts av studier av den diastereometrisk 1:1 blandningen av både den naturliga formen av MTHF och den onaturliga formen. Detta ämne benämndes CoFactor. Ett antal studier genomfördes men utvecklingen lades ned utan att man nådde framgång. Isofol har förvärvat rätten till den data som alltså finns arkiverade i Kalifornien och kunnat konstatera:

- Studierna var ofta små och genomförda i heterogena patientmaterial med blandade diagnoser;
- Man förstod inte administrationssättets betydelse och att CoFactor inte kunde ges som infusion (dropp under två timmar) utan måste ges som snabb injektion intravenöst;
- Man hade inte tagit konsekvensen av den påverkan på vita blodkroppar man såg i sin toxicitetsstudie och som man återfann i en stor klinisk studie, vilket ledde till att utvecklingsarbetet avbröts och företaget avvecklades.

Under utvecklingen av Modufolin® har inga iakttagelser av ovan nämnt slag gjorts. Det är väl känt att olika isomerer kan ha olika biologiska effekter, ett känt exempel är talidomid. Isofol anser att diskrepansen mellan CoFactor och Modufolin® skulle kunna förklaras genom att i CoFactor finns också den onaturliga och icke biologiska aktiva formen.

För att verifiera den ursprungliga hypotesen och pröva Modufolin® kliniskt på patienter och få det godkänt som läkemedel, utformades ett kliniskt utvecklingsprogram där den aktiva substansen i Modufolin®, MTHF, kunde testas. För att finansiera det kliniska programmet och för att möjliggöra kommersialisering av Modufolin®, grundade professor Gustavsson Isofol Medical AB (publ) tillsammans med Yield Life Science AB (publ).

BOLAGETS HISTORIA

Innan Isofol Medical	1978	Genom ett forskningssamarbete var professor Bengt Gustavsson delaktig i upptäckten av 5-FU/LV-behandling.
	1993	Diastereomeriskt metylentetrahydrofolat ([6R,S]-5,10-metylentetrahydrofolat) syntetiseras av Merck.
	2005	Steriskt ren [6R]-5,10-metylentetrahydrofolat (MTHF) tillverkas som en stabil farmaceutisk komposition av Merck – Modufolin®.
Isofol Medical	2008	Isofol Medical AB (publ) grundas.
	2010	Läkemedelsverket godkänner Isofols första kliniska prövning. Isofols första patentfamilj beviljas i Europa.
	2011	Isofol initierar kliniska fas I/II-prövningar med Modufolin®, Bolagets kliniska huvudkandidat.
		Pre-kliniskt program startas: 28 dagars toxicitetsstudie i hund och råtta.
	2012	Isofol erhåller godkännande att starta en randomiserad fas I/II farmakokinetisk (PK) ¹⁾ och farmakodynamisk (PD) ²⁾ studie med Modufolin® i patienter med kolorektalcancer.
	2013	Isofol tecknar ett globalt, exklusivt leverans- & licensieringsavtal med Merck KGaA och Merck & Cie (Merck) för utveckling och kommersialisering av Modufolin® för cancerbehandling.
		Studien ISO-MTX-003 påbörjas (avslutas 2017).
		Studien ISO-CC-005 påbörjas (pågående).
		Isofol har ett framgångsrikt pre-IND-möte med FDA gällande osteosarkom.
	2014	Recipharm kontrakteras som exklusiv tillverkare av Modufolin® för Isofol.
	2015	Patent som täcker användning och farmaceutisk komposition av Modufolin® godkänns av det amerikanska patentverket.
		Genexpressionsstudier publiceras som visar de potentiella bristerna med leukovorin och förbättringspotential med Modufolin®.
	2016	Isofols kliniska utvecklingsplan för Modufolin® i CRC stäms av med FDA och EMA.
		Valideringsarbetet för Mercks kommersiella tillverkning av den aktiva substansen i Modufolin® (API) färdigställs.
		Arbetet med att färdigställa valideringen av den storskaliga tillverkningen av slutprodukten Modufolin® med Recipharm går in i slutfasen.
	2017	I januari godkänner FDA Isofols IND-ansökan; beviljar därmed tillstånd att inleda kliniska studier på människor i USA.
		I februari lämnade Isofol in en ny patentansökan till det amerikanska patentverket baserat på fynd som gjorts i en interimanalys av 005-studien.

1) Farmakokinetik hänvisar till vad som händer med en medicin från inträde i kroppen tills det inte finns några spår av den kvar.

2) Farmakodynamik är studien av biokemiska och fysiologiska effekter av läkemedel.

HISTORISK FINANSIERING

Isofol var i ett tidigt skede finansierat av Yield Life Science, ett publikt bolag noterat på Aktietorget, en svensk handelsplattform för mindre företag. Yield Life Science äger i januari 2017 nära 15 procent av Isofols aktier och Bolaget utgör Yields huvudsakliga innehav.

Isofols utveckling och kliniska program har (bortsett från Yield Life Science enligt ovan) finansierats av cirka hundra privata investerare och affärsänglar. Yield Life

Science och övriga investerare har hittills tillsammans investerat cirka 194 miljoner SEK i Isofol. I listan av investerare ingår även Recipharm AB (publ), noterat på Nasdaq Stockholm) via sitt dotterbolag Recipharm Venture.

Under de senaste fyra åren har Isofol tagit in 33 miljoner SEK (2013), 24 miljoner SEK (2014), 38 miljoner SEK (2015) och 61 miljoner SEK (2016) från sina ägare.

Den senaste nyemissionen genomfördes till en kurs om 14 000 SEK per aktie. Isofol hade 32 187 aktier direkt efter nyemissionen, vilket värderade bolaget till cirka 451 miljoner SEK. Sedan dess har Bolaget genomfört en aktiesplit med villkoren 500:1 (1 gammal aktie ger 500 nya aktier).

VÄGEN TILL ETT MARKNADSGODKÄNNANDE FÖR MODUFOLIN®

Modufolin® utvärderas för närvarande i fas I/II-studier och har hittills, efter behandling av cirka 80 patienter, tolererats väl.

Under 2016 har Isofol haft flera framgångsrika möten med regulatoriska myndigheter i Europa och USA. Mötena har bidragit till en tydlig klinisk utvecklingsplan som förväntas leda till marknadsregistrering. Planen, i korthet, möjliggör för bolaget att gå direkt från säkerhets- och doseringsstudier (fas I/II) till en pivotal studie (fas III).

I januari 2017 godkände *Food and Drug Administration* (FDA) i USA Isofols *Investigational New Drug*-ansökan (IND) och gav därmed Isofol tillåtelse att inleda kliniska studier på patienter i USA. Den första studie som kommer att genomföras under denna IND är en undersökning med friska forskningspersoner för att uppfylla kraven på dokumenterad frihet från ogynnsamma hjärteffekter. Under den senare delen av 2017 planerar Isofol sedan att påbörja en registreringsstudie (pivotal studie) med Modufolin® jämfört med leukovorin hos patienter med metastaserad (spridd) kolorektalcancer. Målsättningen är att resultaten skall ligga till grund för marknadsregistrering av Modufolin®. Under genomförandet kommer studien att övervakas av ett oberoende organ, en *Data Safety Monitoring Board* (DSMB), vilket kommer att under 2019 meddela huruvida studien ska fortsätta eller avbrytas. Hela studien beräknas vara klar under 2020. Ett positivt resultat kommer att öppna betydande kommersiella möjligheter för Modufolin®.

Utöver den pivotala studien kräver myndigheterna att Isofol genomför några kompletterande studier, ett arbete som kommer att påbörjas under 2017. En farmakokinetisk humanstudie på friska volontärer kommer bli den första studien som bedrivs under bolagets IND-ansökan (en så kallad *IND opening study*). Den andra kompletterande studien som påbörjas under 2017 är en tremånaders preklinisk toxicitetsstudie på råttor och hund.

PIVOTAL STUDIE

Isofols pivotala studie (ISO-CC-007) kommer att genomföras på patienter med mCRC i första behandlingslinjen. Se avsnittet "*Prekliniska och kliniska studier – Pivotal studie (ISO-CC-007): Treårs-marknadsregistreringsstudie*" för mer information om den pivotala studien.

KAPITALBEHOV FRAM TILL MARKNADSREGISTRERING

Isofol planerar att genomföra ett flertal kliniska studier under kommande tre till fyra år. Den totala kostnaden för dessa, inklusive driftskostnader och andra kompletterande aktiviteter, uppgår till cirka 410 miljoner SEK. Detta bedöms vara tillräckligt för att finansiera samtliga studier samt den löpande verksamheten fram tills den pivotala studien för Modufolin® är klar.

Kostnaden för den pivotala studien kommer att uppgå till cirka 270 miljoner SEK. Kostnadsuppskattningen baseras på beräkningar med totalt 450 patienter, varav 325 i Europa och 125 i USA.

Kostnaden för ytterligare kompletterande studier uppgår till cirka 45 miljoner SEK. Dessa inkluderar de av FDA krävda studierna (farmakokinetisk studie och preklinisk tremånaders toxstudie) samt en TS-inhiberingsstudie i levermetastaser, *Proof of Concept*-studier i osteosarkom och de återstående kostnaderna för den pågående ISO-CC-005 säkerhets- och doseringsstudien.

Kostnaden för andra kompletterande aktiviteter kommer uppgå till cirka 30 miljoner SEK och inkluderar forskningssamarbete med Sahlgrenska Universitetssjukhuset (Östra Sjukhuset) även omfattande vidare genexpressionsstudier, förstärkning av patentportföljen samt kompletterande aktiviteter avseende tillverkning vid Merck och Recipharm.

Löpande driftskostnader kommer att uppgå till cirka 65 miljoner SEK.

LÄKEMEDELSTILLVERKNING

Isofols tillverkningsprocess av Modufolin® har utvecklats parallellt med det kliniska utvecklingsprogrammet. Tillverkningen är utformad för kommersiell skala och kvalitet, enligt väldefinierade rutiner och föreskrifter. Processen är i linje med alla steg och specifikationer som krävs för den produkt som ska kommersialiseras.

FDA granskade Isofols initiala tillverkningsprocess och kvalitetsprogram när det presenterades på ett pre-IND-möte (eng. *Investigational New Drug*) under 2013. Valideringen av tillverkningen av API såväl som den färdiga läkemedelsprodukten i full kommersiell skala kommer att vara slutförd 2017.

PRODUKTION AV DEN AKTIVA LÄKEMEDELSSUBSTANSEN (API)

Den aktiva läkemedelssubstansen i Modufolin® produceras i kommersiell kvalitet och skala av Merck & Cie i Schaffhausen i Schweiz som kommer att fortsätta tillverkning när produkten har kommersialiserats. Slutvalideringen av tillverkningen av den aktiva läkemedelssubstansen (API) i enlighet med myndigheternas krav har slutförts 2016.

PRODUKTION AV DEN SLUTGILTIGA LÄKEMEDELSPRODUKTEN

Den aktiva läkemedelssubstansen levereras till en tillverkare av den färdiga läkemedelsberedningen som för den kommersiella fasen kommer att handhas av Recipharms anläggning i Wasserburg i Tyskland. Isofol har även samarbete med Recipharm Development i Stockholm.

Slutprodukten, Modufolin®, kommer att säljas i form av ett frystorkat pulver. Recipharm i Wasserburg är specialiserat på frystorkningsteknik och både Recipharm Development och Recipharm i Wasserburg har lång erfarenhet av utveckling och kommersiell tillverkning av läkemedel.

Arbetet med att slutföra tillverkningen i kommersiell skala pågår. Den första av tre fullskaliga satser tillverkade enligt föreskrifterna (GMP, eng. *Good Manufacturing Practice*) planeras att tillverkas i mars 2017. Därefter kommer Isofol ha en färdig tillverkningsprocess för Modufolin® för kommersiell skala och kvalitet. Vialer (injektionsflaskor) från den första GMP-satsen kommer att användas i den planerade pivotala studien för Modufolin® i Europa och USA.

TILLVERKNINGSKOSTNADER

Isofol förväntas ha en bruttomarginal som överstiger cirka 90 procent baserat på preliminära intäkts- och kostnadsberäkningar. Det inkluderar kostnaderna för: API som Merck tillverkar, den färdiga produkten som Recipharm tillverkar samt kostnader för förpackningen och royalty.

IMMATERIALRÄTTIGHETER OCH AVTAL MED MERCK

Merck utvecklade ursprungligen Modufolin® på initiativ av Professor Gustavsson. Isofol har ett globalt, exklusivt leverans- och licensavtal för användning av Modufolin® vid cancerbehandling.

Det ansågs länge omöjligt att producera Modufolin® på grund av stabiliseringsproblem. Produktions-teknologin för Modufolin® är ny och patenterad av Merck. Isofols leverans- och licensieringsavtal med Merck är giltigt så länge som något av Isofols eller Mercks patent är giltiga, det vill säga åtminstone fram till 2034, eventuellt längre i ljuset av senare inlämnade patent. Detta avtal reglerar både priset som Isofol betalar för API och framtida royalties på försäljning. Se avsnitt "*Legala frågor och kompletterande information – Allmän bolagsinformation*" för mer information om Bolagets patent och avtal.

Isofol har från Merck licensierat en patentansökan som bl.a. täcker den aktiva substansen (API) i Modufolin®, 5,10-metylen-[6R]-tetrahydrofolsyra hemisulfatsalt. Patentansökan inlämnades 2014 och förväntas bli godkänd i ett flertal betydande marknader, såsom USA, Europa och Japan. Beviljade patent löper ut 2034¹⁾. Patentsförlängning (PTE) eller tilläggsskydd (SPC) på upp till fem år kan erhållas i USA, Japan och Europa beroende på de faktiska omständigheterna vid registreringsförfarandet i respektive land.

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

Isofol har även licensierat ytterligare patent från Merck som bl.a. täcker en farmaceutisk beredning av den aktiva substansen 5,10-metylen-[6R]-tetrahydrofolsyra hemisulfatsalt. Patentansökan inlämnades under 2004 och har godkänts i ett flertal betydande marknader såsom USA, Europa och Japan. Beviljade patent löper ut 2024¹⁾ med undantag för det amerikanska patentet som löper ut 2029 (PTA).

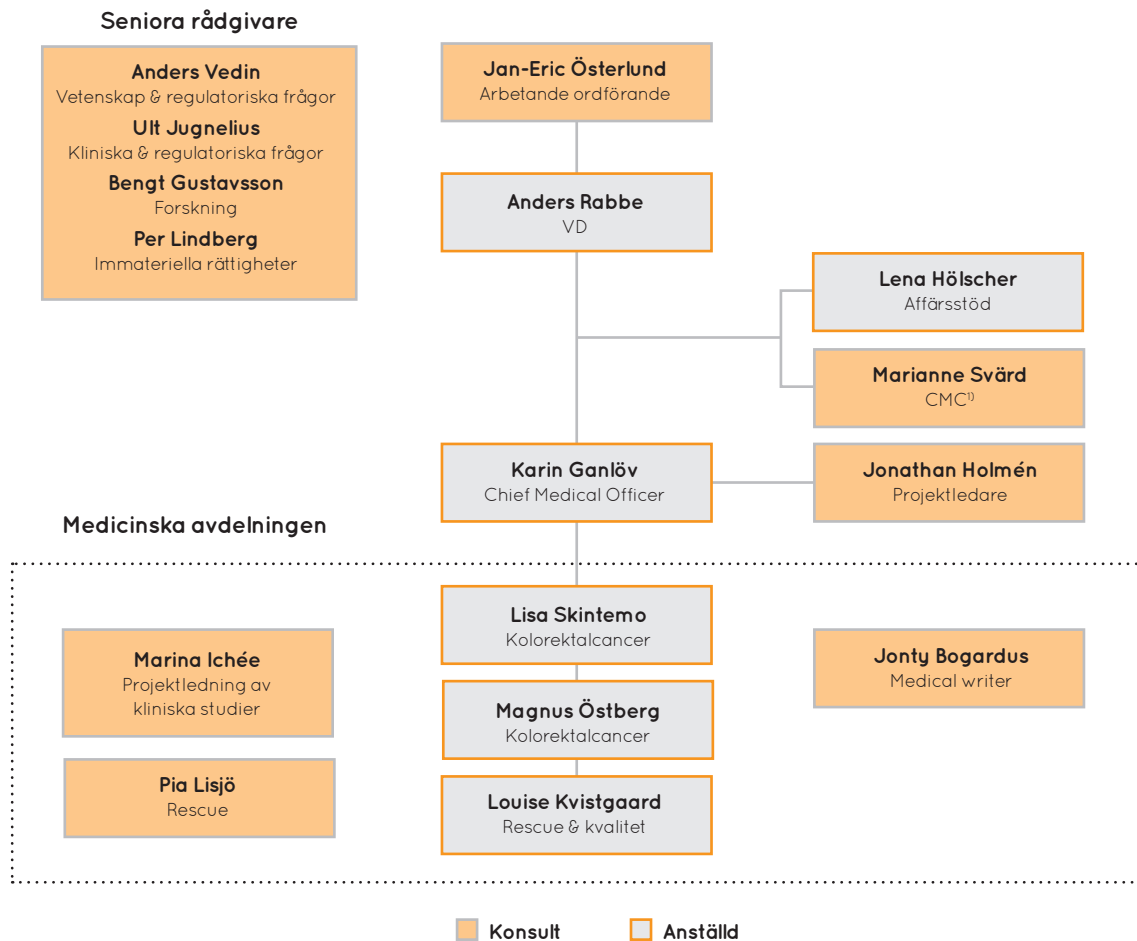
Isofol har lämnat in två nya patentansökningar i oktober 2016 respektive februari 2017. Underlag för patentansökan utgörs av nya rön rörande den kliniska effekten av Modufolin® samt andra forskningsdata. Beviljade patent från dessa patentansökningar beräknas löpa ut tidigast oktober 2036.¹⁾

Isofol har dessutom licensierat från Merck en patentportfölj som består av två patentfamiljer som täcker förfaranden för framställning av rena stereoisomerer av tetrahydrofolsyraestersalter och tetrahydrofolsyra genom fraktionerad kristallisering av tetrahydrofolsyrasalter samt ett förfarande för framställning av optiskt rena tetrahydroproteiner och derivat, speciellt optiskt ren tetrahydrofolsyra och dess derivat, genom stereospecifik hydrogenering.

Isofol bedömer den samlade patentportföljen som stark. Merck och Isofol arbetar gemensamt och kontinuerligt med att bredda och ytterligare förstärka denna plattform genom att lämna in nya patent i samarbete med ledande internationella IP-experter.

1) Beräkningen baseras på 20 års patenttid från ansökningsdatum.

ORGANISATION



ANSTÄLLDA

Vid slutet av december 2016 hade Isofol sex heltidsanställda, vilka samtliga är anställda på bolagets huvudkontor i Göteborg, Sverige. Därutöver hade bolaget omkring fyra konsulter varav majoriteten anses jobba heltid eller nästintill heltid med Isofol.

Vid slutet av december 2015 hade Isofol sex heltidsanställda, vilka samtliga är anställda på bolagets huvudkontor i Göteborg, Sverige. Därutöver hade bolaget omkring fyra konsulter varav majoriteten anses jobba heltid eller nästintill heltid med Isofol.

PARTNERSKAP OCH KLINISKT NÄTVERK

Isofols expertpanel

Isofol har en expertpanel (eng. *Advisory Board*) bestående av viktiga internationella opinionsbildare inom området för kolorektalcancer. Dessa personer står till förfogande för råd till Bolaget avseende den kliniska utvecklingsplanen för Modufolin®. Det första mötet hölls i oktober 2016.

1) Eng. *Chemistry, Manufacture and Controls*

Medlemmar i expertpanelen

Prof. Bengt Glimelius (ordförande)	• Professor Emeritus vid Karolinska Institutet, Stockholm, Sverige. • Betraktas som en av grundarna till medicinsk onkologi. • Huvudprövare för flera kliniska studier. • Författare till mer än 500 forskningsartiklar och böcker samt ett antal publikationer inom området för kolorektalcancer. Glimelius har därtill föreläst vid flera internationella konferenser och tilldelats åtskilliga prestigefulla utmärkelser för sin forskning. • Innehar positioner i ett flertal vetenskapliga organisationer och är bl.a. chefredaktör för Acta Oncologica.
Prof. Bengt Gustavsson	• Professor och under många år ansvarig för den kirurgisk onkologiska verksamheten vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg, Sverige. • Grundare av Isofol Medical och Carmel Pharma. • En av forskarna som introducerade "the Nordic Schedule of bolus 5-FU/leucovorin" vid kolorektalcancerbehandling. • Medlem i ett flertal organisationer, bl.a. American Society of Clinical Oncology, European Surgical Society, ESMO och EORTC.
Prof. Aimery de Gramont	• Professor i Onkologi och sedan 2002 chef för departementet för invärtesmedicin inom onkologi vid Saint-Antoine Hospital, Paris, Frankrike. • En av huvudprövarna vid utvecklingen av FOLFOX samt grundare till de Gramont-regimen som är en standardreferens vid kolorektalcancerbehandling. • Styrelseordförande för International Society of Gastrointestinal Oncology och medlem i ett flertal andra organisationer inom området för medicinsk och klinisk onkologi. • Medlem i en internationell expertpanel som är sammansatt för att utveckla rekommendationer för behandling av patienter med levermetastaser från kolorektalcancer. • Har haft en central roll i ett kolorektalcancerprogram som har involverat över 6000 patienter sedan 1984.
Prof. Heinz Josef Lenz	• Professor i Medicin, Associate Director för klinisk forskning samt ledare för programmet för gastrointestinal cancer vid USC Norris Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, USA. • Sektionschef för gastrointestinal onkologi vid divisionen för medicinsk onkologi och Co-Director för kolorektalcentret vid Keck School of Medicine vid University of South California, Los Angeles, USA. • Huvudprövare vid ett flertal studier inom mCRC. • Medlem i ett antal organisationer, bl.a. American Association for Cancer Research (AACR), American Gastrology Association och National Society of Genetic Counselors. • Har tilldelats ett flertal forskningspriser och är sedan 2003 listad som en av USAs främsta läkare.
Prof. Josep Tabernero	• Chef över departementet för medicinsk onkologi och Director på Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spanien. • Sitter i styrelsen för European Society for Medical Oncology (ESMO), kommer inneha rollen som President för organisationen under 2018 och 2019 samt är medförfattare till ESMOs riktlinjer för behandling av patienter med mCRC. • Innehar flera andra framstående positioner i organisationer och tidskrifter inom området för onkologi, bl.a. American Society of Clinical Oncology (ASCO), AACR och Journal of Clinical Oncology.
Prof. Per Pfeiffer	• Professor vid University of Southern Denmark, Senior Consultant vid departementet för onkologi vid Odense University Hospital, Odense, Danmark, samt chef för Centre for Experimental Cancer Therapy. • Huvudprövare för flera kliniska studier på mCRC. • Författare till över 100 vetenskapliga artiklar, varav många inom mCRC och CRC, samt ESMOs riktlinjer för behandling av patienter med mCRC. • Medlem i den redaktionella styrelsen inom medicinsk onkologi för European Journal of Surgical Oncology.
Prof. Werner Scheithauer	• Professor i Invärtesmedicin vid Division of Oncology and Internal Medicine vid University of Vienna, Wien, Österrike. Därtill specialist inom medicinsk onkologi och internmedicin med fokus på gastroenterologi och hepatologi. • Har omfattande erfarenhet som huvudprövare för kliniska studier inom mCRC. • Medlem i flera internationella organisationer inom området för onkologi, så som ASCO, AACR och ESMO. • Medförfattare till ESMOs riktlinjer för behandling av patienter med mCRC och Oncology Agents-sektionen i F1000. • Har tilldelats ett flertal vetenskapliga priser för sin forskning.
Prof. Alberto Sobrero	• Professor i Medicinsk Onkologi, specialist på invärtesmedicin och sedan 2002 chef över enheten för medicinsk onkologi vid Ospedale San Martino, Geneve, Italien. • Innehar flera olika roller inom ESMO, däribland som vetenskaplig ordförande för 2017 års kongress, fakultetskoordinator för gastrointestinala tumörer samt medförfattare till ESMOs riktlinjer för behandling av patienter med mCRC. • Prisades under 2016 av ESMO för sina enastående bidrag till utvecklingen av medicinsk onkologi.
Prof. Claus-Henning Köhne	• Professor i Medicinsk Onkologi och specialist på invärtesmedicin. Arbetar för tillfället som Director för Clinic of Oncology and Hematology vid Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Tyskland. • Medlem i flera framstående organisationer inom området för onkologi, bl.a. ASCO och ESMO, och är därtill medförfattare till ESMOs riktlinjer för behandling av patienter med mCRC. • Deltagit i flera nationella och internationella studier avseende biokemisk modulering av 5-FU. • Huvudprövare och koordinator för flera European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-studier. • Medgrundarna till Pan European Trials for Adjuvant Colon Cancer (PETACC) samt medlem i den redaktionella styrelsen för Annals of Oncology. • Frekvent föreläsare vid internationella konferenser relaterade till mCRC-studier.



Merck

Isofol har ett strategiskt forsknings- och utvecklingspartnerskap och nära samarbete med Merck & Cie, ett dotterbolag till Merck KGaA, Darmstadt, Tyskland, ett ledande företag inom sjukvård, life science och avancerade material. Partnerskapet erbjuder många synergier. Isofol har specialkunskap inom användningen av reducerande folater för cancerbehandling och andra medicinska applikationer. Merck är en ledande cGMP-producent (eng. *Current Good Manufacturing Practice*) av reducerade folater, inklusive leukovorin, med expertis och kunskap inom processutveckling, formulering och tillverkning av reducerade folater så som Modufolin®.

Genom ett exklusivt licensavtal har Isofol fått tillgång till den unika, patenterade tillverkningsprocessen och produktionskapaciteten hos Merck för användning i kliniska studier och den efterföljande kommersialiseringen av Modufolin®. Genom samarbetet stärker Merck sin position i utvecklingen av reducerade folater inom cancerbehandling.

För mer information om Merck, besök www.merckgroup.com.



Recipharm

Recipharm är den kommersiella tillverkaren av Modufolin® och har tillsammans med Isofol och Merck validerat den kommersiella fullskaliga produktionsmetoden.

Recipharm är en ledande europeisk CDMO (eng. *Contract Development and Manufacturing Organisation*) inom läkemedelsindustrin i Sverige och sysselsätter cirka 1 500 anställda.

Genom sitt erbjudande om tillverkningstjänster för läkemedel i olika beredningsformer, produktion av kliniska provningsmaterial och läkemedelsutveckling tillverkar Recipharm för närvarande fler än 200 olika produkter till både läkemedelsindustrin och mindre forsknings- och utvecklingsföretag.

För mer information om Recipharm, besök www.recipharm.com.



Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Sahlgrenska Universitetssjukhuset (SU) fungerar som en viktig klinisk utvecklingsplattform för Isofol. SU, som ligger i Göteborg, har viktig klinisk- och medicinsk kompetens samt en modern klinisk provningsplats för att utföra delar av Isofols kliniska studier.

Forskning vid Göteborgs Universitet (GU) till vilket SU hör har resulterat i ett stort antal landvinningar och innovationer. Som exempel kan nämnas utveckling av antibiotikumet para-aminosalicylsyra (PAS) mot tuberkulos och det blodförtunnande läkemedlet Apekumarol, olika betablockerare och magsårsmedlet omeprazol (Losec®). Även nobelpristagaren Arvid Carlsson var verksam vid GU.

Professor Bengt Gustavsson har varit verksam vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, SU, sedan 1974. Han blev docent i kirurgi 1981 och har varit verksamhetschef i kirurgi vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Parallellt med detta har han sedan mitten av 70-talet fokuserat sin forskning på farmakokinetik och farmakodynamik av fluorinerade pyrimidiner. Projektet har kontinuerligt under mer än 35 år haft betydande stöd av Cancerfonden. Teamet runt honom vid SU är sammansvetsat och inkluderar medicinska forskare, sjuksköterskor och laboratoriepersonal som deltagit i hans kliniska studier och forskning kring effekterna av folater på cytostatika i årtionden. Isofol har ett samarbetsavtal med Västra Götalandsregionen och Sahlgrenska Universitetssjukhuset och har finansierat forskningsverksamhet kring folater, mätmetoder, genexpressionsstudier och flera kliniska studier där Isofol äger rättigheter till resultat.



Lena Hölsher (Affärsstöd).

KLINISK BESKRIVNING

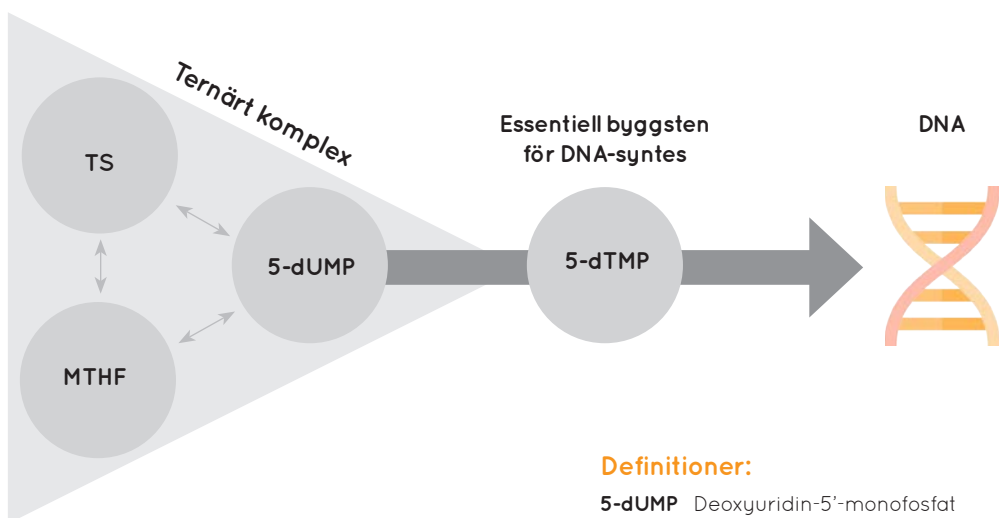
MODUFOLIN® – ISOFOLS KLINISKA LÄKEMEDELSKANDIDAT

FOLATER OCH CANCERBEHANDLING

MTHF ([6R]-5,10-metylentetrahydrofolat) behövs för nybildning av DNA, så kallad DNA-syntes vilket är nödvändigt för celledelning. MTHF finns i alla levande organismer, från enkla bakterier till djur och människor.

Verkningsmekanismen för MTHF i normalfallet, samt verkningsmekanismen när det administreras i kombination med cellgiftet 5-FU, illustreras och beskrivs nedan.

Verkningsmekanismen i normalfallet



Ternärt komplex.

Definitioner:

5-dUMP Deoxyuridin-5'-monofosfat

5-dTMP Deoxytymidin-5'-monofosfat

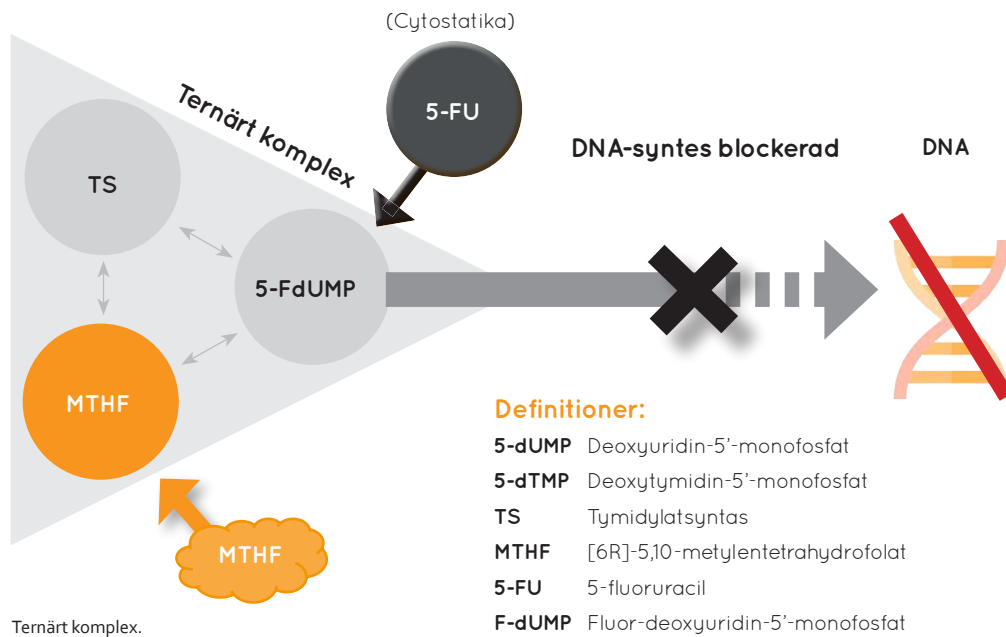
TS Tymidylatsyntas

MTHF [6R]-5,10-metylentetrahydrofolat

- DNA-syntesen är avgörande för bildning av nya celler, till exempel för naturlig nybildning av hud och slemhinnor, sårläkning m.m.
- DNA-syntesen kräver löpande tillgång till 5-dTMP och för att säkra tillgången på 5-dTMP måste omvandlingen från 5-dUMP ske kontinuerligt, vilken katalyseras av enzymet tymidylatsyntas (TS) i närvaro av kofaktorn MTHF (kofaktor är ett ämne som binder till ett enzym och ökar dess katalytiska förmåga). Tillsammans bildar de det så kallade ternära komplexet bestående av MTHF, enzymet tymidylatsyntas (TS) och 5-dUMP vilket omvandlas till 5-dTMP.

Folsyra omvandlas i kroppens vävnader till en serie av så kallade reducerade folater. Bland dessa är MTHF viktigast. För att DNA-syntes skall äga rum krävs närvaro av ett ternärt komplex mellan MTHF, TS och 5-dUMP. Det ternära komplexet krävs för omvandlingen från 5-dUMP till DNA-byggstenen 5-dTMP. Om förekomsten av det ternära komplexet minskar hämmas nybildningen av DNA, vilket förhindrar celledelningen och därigenom celltillväxten. Blockering av TS och därmed det ternära komplexet är därför ett effektivt sätt att hämma celltillväxten vilket gynnar tillämpningen vid cancerbehandling.

Verkningsmekanismen när Modufolin® administreras i kombination med 5-FU



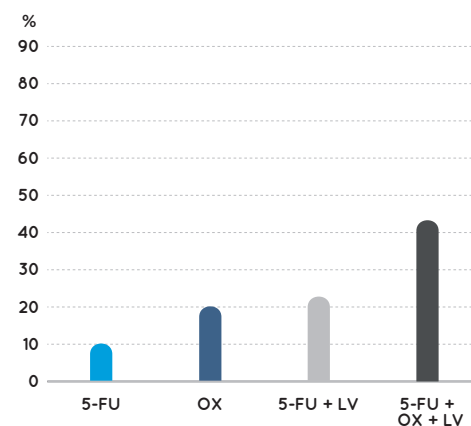
- Förenklat beskrivet medföljer fluoratomen i cellgiftet 5-FU till den eljest naturligt förekommande molekylen 5-dUMP som i stället blir 5-FdUMP. Denna fluoratom i 5-FdUMP leder till att det ternära komplexet och DNA-syntesen blockeras vilket hämmar celledning och tumörtillväxt.
- Som beskrivet tidigare stabiliserar MTHF (Modufolin®) det ternära komplexet nu förstärker och förlänger den cytotoxiska effekten av 5-FU. Blockeringen av DNA-syntesen, som beskrivet ovan, är mest framträdande i vävnad med frekvent celledning, som till exempel i cancerceller, vilket är gynnsamt för effekten, mot cancer och innebär att normal vävnad i relativ mening skonas.
- Genom direkt administrering av MTHF i form av Modufolin®, istället för leukovorin som kräver omvandling, säkerställs tillräckligt höga nivåer av MTHF för att stabilisera det ternära komplexet hos *alla* patienter oberoende av patienternas genetiska förmåga att omvandla folater och hämningen av cancercellstillväxt blir mer effektiv och förutsägbar.

Leukovorin och andra folaters påverkan på effekten av CRC-behandling

Folater, som till exempel leukovorin har använts tillsammans med 5-FU som en del av standardbehandlingen av CRC sedan slutet av 1970-talet. Då medverkade professor Bengt Gustavsson, en av Isfols grundare, vid upptäckten av kombinationens positiva påverkan på behandlingens säkerhet och effekt. Tillägget av leukovorin till 5-FU ökar svarsfrekvensen

response rate (andelen patienter som svarar på behandlingen) från cirka 10 procent när 5-FU används ensamt, till cirka 20 till 25 procent tillsammans med LV. Om man också lägger till oxaliplatin (OX) till kombinationen ökar *response rate* ytterligare, till omkring 40 till 45 procent¹⁾. Fortfarande svarar dock en majoritet av patienterna inte på behandlingen. Isfols hypotes är att detta beror på patienters individuella uttryck av vissa för folatomsättningen relevanta gener. Se avsnittet "Klinisk beskrivning – Genetikens roll i folatbehandling" för mer information om vilken roll genetiken spelar.

Response rate



Källa: Gustavsson et. al., A Review of the Evolution of Systemic Chemotherapy in the Management of Colorectal Cancer. Clinical Colorectal Cancer, Mars 2015, Vol. 14, No. 1, 1-10.

1) Gustavsson et. al., A Review of the Evolution of Systemic Chemotherapy in the Management of Colorectal Cancer. Clinical Colorectal Cancer, Mars 2015, Vol. 14, No. 1, 1-10.

FOLATERS ROLL VID HDMTX-BEHANDLING

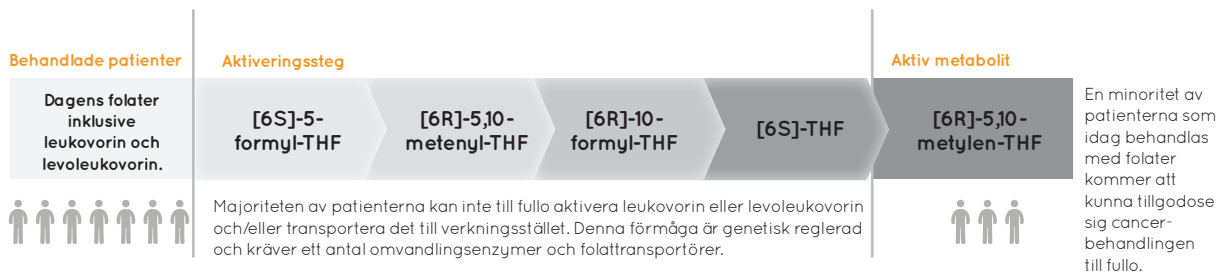
Förutom att i närvaro av 5-FU förstärka blockeringen av DNA-syntesen i cancerceller, vilket leder till celldöd, har den verksamma substansen i Modufolin® en annan primär verkan som är av intresse för Isofol. MTHF skyddar DNA-syntesen efter att en patient har givits höga doser av metotrexat (HDMTX). Folatbehandlingen används i detta fall som en så kallad *rescue therapy* efter HDMTX-behandling.

Både celldöd och *rescue therapy*-processerna är välbeskrivna i litteraturen och Isofol har genomfört omfattande litteraturstudier och sammanfattat och publicerat dessa i översiktsartiklar.^{1), 2)}

GENETIKENS ROLL I FOLATBEHANDLING

Nuvarande behandling kräver metabol aktivering

All nuvarande folatbaserad terapi vid behandling av cancer, såsom med leukovorin, sker med prodroger som kräver flera enzymatiska aktiveringssteg, för att omvandlas till den aktiva metaboliten MTHF. Enzymerna är i sin tur genetiskt styrda. Isofol har visat att ett fåtal gener, som är relevanta för folaters aktivering och transport, påverkar sannolikheten för överlevnad hos cancerpatienter som genomgått behandling med leukovorin plus 5-FU.³⁾ Isofol har en hypotes att det är troligt att överlevnaden är kopplad till att vissa människor har en bättre förmåga att omvandla leukovorin⁴⁾ och därmed svarar bättre på behandlingen än andra. Processen för att omvandla leukovorin till den aktiva komponenten i Modufolin®, MTHF, illustreras nedan.



Gener reglerar metabol aktivering och därmed överlevnad

Isofol har data som visar att vissa folatrelevanta gener är direkt kopplade till förmågan att generera höga vävnadskoncentrationer av MTHF när ökande doser av leukovorin har administrerats. Patienter med lågt uttryck av dessa gener kan inte väsentligt öka MTHF-nivåerna i tumörerna trots att de får en högre dos av leukovorin. Isofol har också visat att uttrycket av sådana gener är kopplat till sannolikheten att svara på

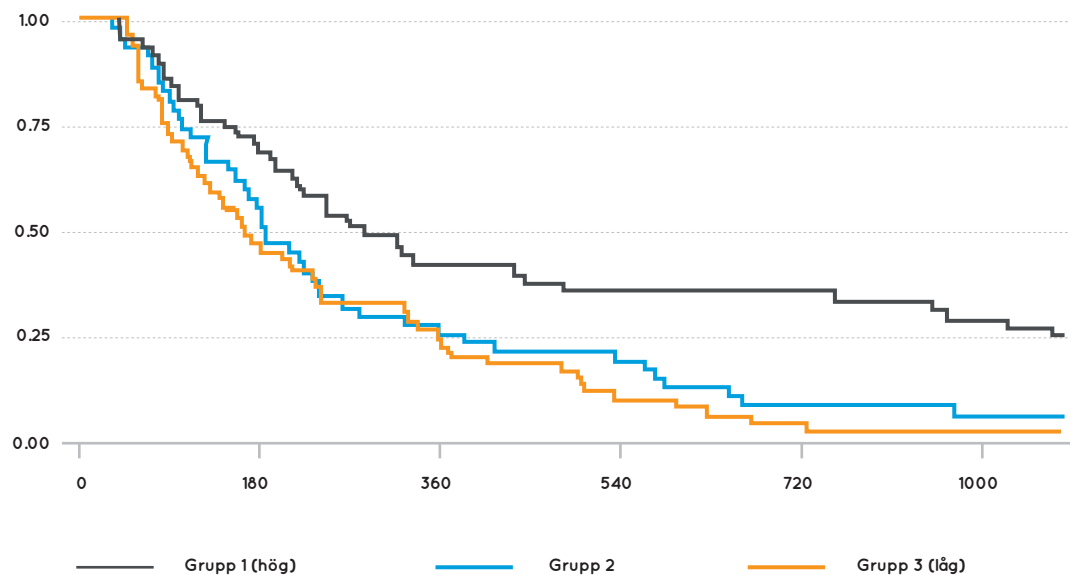
kombinationsterapi med LV och 5-FU samt oxaliplatin.

Isofol har genomfört olika studier^{3), 5), 6)} för att bekräfta sambandet mellan genuttryck och överlevnad.

Nedanstående graf visar de ovannämnda resultaten och är tagen från en studie som undersökte sambandet mellan genuttryck och överlevnad hos patienter med mCRC behandlade med 5-FU plus LV.

- 1) Danenberg, Gustavsson, Johnston, Lindberg, Moser, Odin, Peters, Petrelli. Foliates as adjuvants to anticancer agents: Chemical rationale and mechanism of action. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Oct; 106:118-31.
- 2) Gustavsson, Carlsson, Machover, Petrelli, Roth, Schmoll, Tveit, Gibson. A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer. 2015 Mar; 14(1):1-10.
- 3) Odin et. al., Expression of Folate Pathway Genes in Stage III Colorectal Cancer Correlates with Recurrence Status Following Adjuvant Bolus 5-FU-Based Chemotherapy. Mol Med. 2015 Jul 17;21:597-604.
- 4) Beskriver främst LV men är även lika relevant för LLV. LV är den racemiska blandningen av en vänstervriden och en högerstervriden molekyl, medan LLV endast innehåller den vänstervridna, aktiva molekylen. Både LLV och LV måste gå igenom samma metaboliska process för att omvandlas till den aktiva metaboliten [6R]-5, 10-metylentetrahydrofolat.
- 5) Wettergren Y, et al. Impact of expression levels of specific folate relevant genes on prognosis in patients with colorectal cancer – a confirmatory study. Manuscript in preparation, to be published.
- 6) Wettergren Y, et al. Impact of expression levels of specific folate relevant genes on prognosis in patients with severe, metastasizing colorectal cancer. Manuscript in preparation, to be published.

Överlevnad (dagar)



Grafen ovan visar sannolikheten för överlevnad över tid för patienter med metastaserad kolorektalcancer (mCRC) behandlade med 5-FU plus LV. Grupperna med lågt och medelhögt uttryck av genen ABCC3 (grupp 3 respektive grupp 2 i diagrammet ovan) har en mycket sämre prognos, medan patienterna med det högsta uttrycket av ABCC3 (grupp 1) har en mycket bättre prognos (N=148, $p=0.0002$).

Efter sex månader är sannolikheten för överlevnad för patienter med låga uttrycksnivåer 50 procent och för patienter med höga uttrycksnivåer 67 procent. Studierna visar att efter 18 månader har patienter med låga genuttrycksnivåer 15 procent sannolikhet att överleva medan de med högre uttrycksnivåer har 35 procent sannolikhet att överleva. Detta motsvarar mer

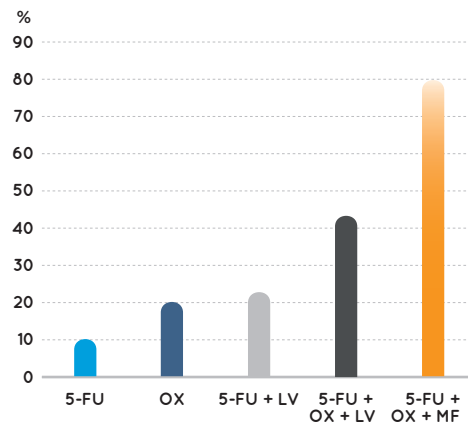
än dubbelt så hög sannolikhet jämfört med patienter som har ett lågt genuttryck. Det bör noteras att ungefär två tredjedelar av patienterna med de lägsta uttrycksnivåerna inte överlever längre än tre år, medan 25 procent i den högsta tredjedelen överlever tre år eller längre.



Modufolin® – Den första stabila formen av rent MTHF

Isofol har med Modufolin® skapat en produkt som inte kräver metabol aktivering för att vara verksamt, vilket framgår i diagrammet nedan. Genom att eliminera behovet av att omvandla en prodrog förväntar sig Isofol att patienter som behandlas med Modufolin® svarar åtminstone lika bra som de med hög respons (grupp 1 i diagrammet ovan). Sannolikt finns även potential att nå ännu högre *response rate*, illustrerad i kolumndiagrammet till höger. Mot denna bakgrund menar Isofol att Modufolin® har potential att ersätta de folater som används i dagens cancerbehandling.

Response rate



Not: Response rate för behandling med 5-FU + OX + MF är enbart en illustration av ett potentiellt scenario om högre response rate och inte baserat på kliniska studier.

Källa: Gustavsson et. al., A Review of the Evolution of Systemic Chemotherapy in the Management of Colorectal Cancer. Clinical Colorectal Cancer, Mars 2015, Vol. 14, No. 1, 1–10.





Professor Bengt Gustavsson (Grundare och Styrelse).

PREKLINISKA OCH KLINISKA STUDIER

Nedan beskrivs kortfattat de studier som Isofol har genomfört, för närvarande genomför eller planerar att genomföra i framtiden. De siffer- och bokstavskombinationer (till exempel ISO-CC-002) som anges i samband med merparten av studierna är namnen under vilka studierna är registrerade hos European Clinical Trials Database och FDA. Mer information om respektive studie finns tillgänglig på www.clinicaltrials.gov och hittas genom att söka på studiens namn.

PREKLINISKA STUDIER

TREMÅNADERS-TOXICITETSSTUDIER

Utöver de genomförda prekliniska studierna planerar Isofol att genomföra tremånaders-toxicitetsstudier på råttor och hund före initieringen av den pivotala studien. Studierna förväntas slutföras under 2017 med slutgiltig rapport under 2018.

Isofol kommer inte genomföra några ytterligare prekliniska studier, vilket inte heller har begärts av myndigheterna.

PÅGÅENDE OCH AVSLUTADE KLINISKA STUDIER

Isofols läkemedelskandidat Modufolin® har för närvarande två terapeutiska användningsområden som är inkluderade i utvecklingsprogrammet: (1) biomodulator av 5-FU-aktivitet i kolorektalcancer, (2) *rescue therapy* för användning efter HDMTX-behandling.

NCT ID		Preklinik	Fas I/IIa	Fas IIb	Fas III
	Kolorektalcancer				
01681472	ISO-CC-002, Farmakokinetisk och farmakodynamisk undersökning av nivåer av Modufolin® i plasma, tumör och intilliggande mukosa i patienter med koloncancer.		Avslutad		
02244632	ISO-CC-005, Fas I/II-studie med Modufolin® i kombination med 5-fluorouracil ensamt eller tillsammans med oxaliplatin eller irinotekan i kolorektalcancer.		Pågående		
01397305	ISO-MC-091, En förlängd fas I/II-studie av Modufolin® och pemetrexed som neoadjuvant behandling av patienter med opererbar rektalcancer.		Avslutad		
	Osteosarkom				
02383901	ISO-MTX-OB1, En retrospektiv icke-interventionsstudie för att karaktärisera folat som en <i>rescue therapy</i> för osteosarkompatienter som behandlats med HDMTX (FORTEO).	Avslutad			
01987102	ISO-MTX-003, Fas I/II öppen dositering- och tolerabilitetsstudie i osteosarkom.		Avslutas mars 2017		



Från vänster: Professor Bengt Gustavsson (Grundare och Styrelsemedlem), Anders Rabbe (Verkställande Direktör), Professor Anders Vedin (Styrelse), Jan-Eric Österlund (Styrelseordförande), Lars Lind (Styrelse), Karin Granlöv (Chief Medical Officer), Tommy Marklund (fd. Styrelse).

KOLOREKTALCANCER

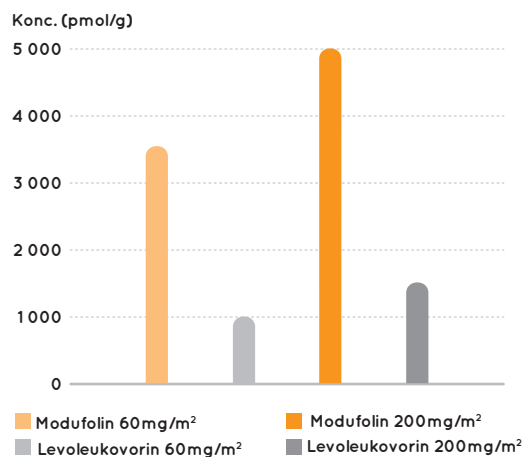
Farmakokinetisk (PK)-studie (ISO-CC-002): Jämförelse mellan Modufolin® och levoleukovorin (LLV)

Studien var en randomiserad och blindad studie omfattande 32 patienter med opererbar CRC. Studien genomfördes i samband med kirurgiskt avlägsnande av tumören. Patienterna fick en bolusinjektion, antingen

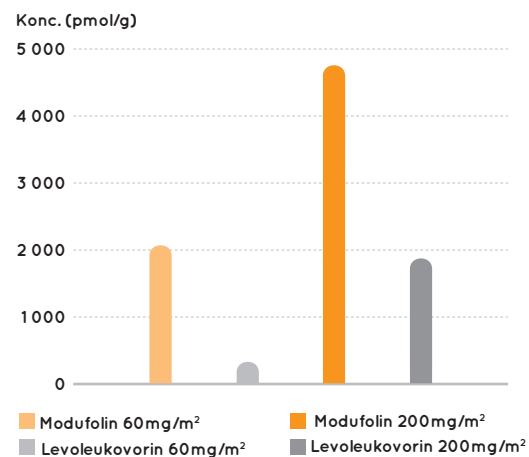
60 eller 200 mg/m² av antingen Modufolin® eller LLV direkt innan den kirurgiska borttagningen av tumören.

Analys av den borttagna tumören visade att administrering av Modufolin® gav betydligt högre vävnadskoncentrationer av den aktiva metaboliten (MTHF) i både tumörer och i angränsade normal slemhinna jämfört med gruppen som fick jämförbar mängd LLV.

[6R]-5,10-MTHF nivåer i slemhinna (mukosa)



[6R]-5,10-MTHF nivåer i tumör



Tolerabilitets och dosdefinitionsstudie i mCRC patienter (ISO-CC-005) med Modufolin® + 5-FU enbart eller i kombination med oxaliplatin eller irinotekan

Studien genomförs vid Sahlgrenska Universitets-sjukhuset i Göteborg, Radiumhospitalet i Oslo och Skaraborgs sjukhus i Skövde. Rekrutering av ytterligare sjukhus pågår. Till och med februari 2016 har 30 patienter inlett behandling i grupper med olika, stigande doser av Modufolin® i kombination med standarddoserna av 5-FU ensamt eller i kombination med ett annat cytostatikum, oxaliplatin eller irinotekan. I respektive grupper var dosen av Modufolin® endera 30, 60, 120 eller 240 mg/m².

Dosen i den kommande effektstudien väntas ligga i intervallet 60–120 mg/m² och ges i kombination med oxaliplatin och fastställs efter att tolerabiliteten säkerställts även tillsammans med bevacizumab.

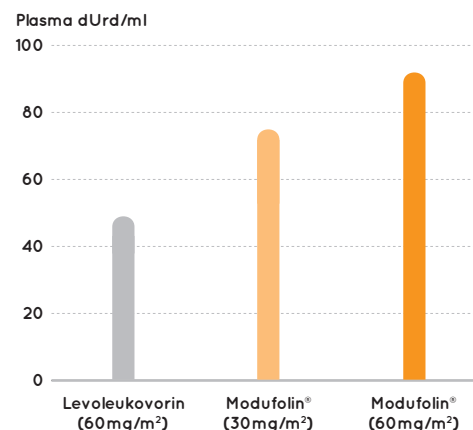
Biverkningsmönstret i studien har hittills varit som förväntat vid behandling av denna sjukdom och med dessa läkemedel. Förekomsten av rapporteringskrävande biverkningar har omfattat 18 så kallade SAE (eng. *Serious Adverse Event*), vilka har observerats hos tolv av patienterna men endast tre av dessa har ansetts möjligen relaterade till kombinationen 5-FU och Modufolin®. Fynden är väl förenliga med att fortsätta studien och även gå vidare med ISO-CC-007.

Ett mått på effekt mot tumörsjukdomen har registrerats genom mätning av tumörpåverkan hos 24 av de 30 patienterna. Även om studien saknar en randomiserad kontrollgrupp är resultatet uppmuntrande då 20 patienter antingen hade stabil sjukdom eller minskning av tumörstorleken efter åtta veckor och sex patienter har utvärderats efter 16 veckor varav hela fem hade stabil sjukdom och endast en uppvisade tumörtillväxt. Denna studie beräknas vara genomförd sommaren 2017.

Resultaten i grafen till höger är hämtade från en delanalys genomförd i februari 2017 och visar ökade värden av plasma 2'-deoxyuridin (dUrd), vilket är en biomarkör för graden av inhibering av enzymet tymidylatsyntas (TS).¹⁾

Resultaten visar dels att jämförbara mängder, samma molekyllantal, av Modufolin® jämfört med leukovorin leder till 50 procent högre hämning av TS (jämförelse mellan vänstra och mellersta stapeln), dels att hämningen ökar ytterligare när dosen av Modufolin® ökas (jämförelse mellan mellersta och högra stapeln). Det är första gången det är visat att Modufolin inte bara når den kritiska punkten, TS-enzymet, utan även att effekten är överlägsen dagens standardbehandling, LV. Isofol anser att fynden talar för att utfallet av ISO-CC-007 har fått ökad sannolikhet att bli positivt.

TS-inhibering



Den 20 februari lämnade Isofol in en ny patentansökan till det amerikanska patentverket baserat på fynden gjorda i denna interimanalys av 005-studien.

Öppen feasibility-studie (ISO-MC-91):

Modufolin® i kombination med pemetrexed

24 patienter med opererbar CRC behandlades med en intravenös infusion av en fixerad dos av pemetrexed, ett antifolat som säljs av Eli Lilly under namnet Alimta, och Modufolin® i olika upprepade doser (10, 50, 100 och 500 mg/m² varje vecka). Totalt gavs 240 administrationer.

Ingen Modufolin®-relaterad toxicitet observerades vid någon av de olika dosnivåerna och alla patienter fullföljde de nio veckorna av behandling.

1) Ford H E R et al, Patterns of Elevation of Plasma 2'-Deoxyuridine, a Surrogate Marker of Thymidylate Synthase (TS) Inhibition, after Administration of Two Different Schedules of 5-Fluorouracil and the Specific TS Inhibitors Raltitrexed (Tomudex) and ZD9331 Clinical Cancer Research 2002; 8(1): 103-109.

OSTEOSARKOM**Observationsstudie (ISO-MTX-OB1):****Rescue therapy i osteosarkom**

Isofol har genomfört en internationell multicenter observationsstudie med genomgång av journaler från 116 patienter från Lund, Stockholm, Warszawa, Oslo och Budapest för att se hur ofta förseningar i den planerade behandlingen inträffade. Patienterna hade behandlats med HDMTX följt av *rescue therapy* med leukovorin. Bara 50 procent av behandlingsomgångarna kunde ges på utsatt tid och endast ett fåtal patienter fullföljde hela behandlingen under planerad tid. En rad toxikologiska biverkningar och inte tillräckligt effektiv *rescue therapy*-behandling förhindrade att behandlings-schemat följdes. Således visar studien ett tydligt medicinskt behov av en mer effektiv och reproducerbar *rescue therapy*. Isofol kommer att presentera fynden vid ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) och ESMO (*European Society for Medical Oncology*) under 2017.

Säkerhets- och dositeringsstudie**(ISO-MTX-003): Rescue therapy i osteosarkom**

Studien, med deltagande kliniker i Sverige, Polen, Ungern och Tjeckien, pågår och hittills har sju patienter behandlats. Studien startade med en dos av 15 mg/m² av Modufolin®, där fyra patienter behandlats framgångsrikt. Ytterligare tre patienter har behandlats med 7,5 mg/m² och räddningseffekten verkar fortfarande vara tillfredsställande. Isofol har nu tillräckligt med data för att gå vidare med det kliniska utvecklingsprogrammet av Modufolin® som *rescue therapy* i osteosarkom efter HDMTX-behandling (se framtida planerade studie 004). Rekryteringen av patienter har avslutats, och 003-studien beräknas vara avslutad inom den närmaste tiden.

ISO-MTX-003 har visat att Modufolin® fungerar som en *rescue therapy* efter HDMTX, det vill säga Isofol har ett *proof of concept* för denna verkningsmekanism. Isofol planerar att presentera fynden vid kongresser så som ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) och ESMO (*European Society for Medical Oncology*) under 2017.

FRAMTIDA KLINISKA STUDIER

Isofol har planerat att genomföra ett antal kliniska studier under perioden 2017 till 2021, vilka presenteras nedan. De kommer genomföras i USA och Europa.

PIVOTAL STUDIE (ISO-CC-007):**MARKNADSREGISTRERINGSSTUDIE**

Nästa stora studie enligt Isofols forskningsplan är den pivotala studien ISO-CC-007. Studien genomförs hos patienter i första behandlingslinjen av mCRC. Detta är den viktigaste studien vars syfte är att uppnå marknadsregistrering för Modufolin®.

Design

Studien kommer att ha **två armar** med upp till 225 patienter i varje arm, totalt 450 patienter. Referensbehandling kommer att vara modifierad FOLFOX-6 (5-FU, leukovorin och oxaliplatin) med Bevacizumab/Avastin® adderat. I den experimentella armen kommer leukovorininfusion bytas ut mot Modufolin® som bolusinjektion, allt annat lika.

Rekryteringen kommer ske kontinuerligt under studien. En interimanalys kommer att genomföras efter de cirka 200 första patienterna (nedan). De första cirka 200 patienterna kommer primärt rekryteras från Europa medan de återstående cirka 250 patienterna kommer att rekryteras från både Europa och USA.

Studiedeltagande kliniker och antal patienter

Antalet europeiska kliniker som planeras delta i studien i Europa är 40–50¹⁾. Dessutom skall minst 10–20 kliniker i USA vara med. Isofol uppskattar att det kommer att vara möjligt att rekrytera så många som 200 patienter per år när alla studiekliniker har kommit igång.

Genuttryckstudien som Isofol utförde under 2015/2016 i mCRC-patienter, visade en väsentlig skillnad i överlevnad mellan patienter med högt och lågt genuttryck och skillnaden har använts vid de statistiska beräkningarna av studiens storlek. Antalet patienter som krävs för att uppnå tillräcklig statistisk styrka i den pivotala studien uppskattas till cirka 450 patienter.

Endpoints – Effektvariabler som registreras i studien

Den primära effektvariabeln (eng. *endpoint*) i den pivotala studien kommer att vara ORR (eng. *Objective Response Rate*) och studiens viktigaste sekundära effektvariabel kommer att vara PFS (progressionsfri överlevnad, eng. *Progression Free Survival*). ORR mäter andelen patienter med minskad tumörbörda (storlek eller andel). ORR bedöms av ett oberoende

1) Sverige, Danmark, Norge, Tyskland, Frankrike, Spanien, Italien, Polen, Grekland, Österrike och Storbritannien.

röntgenologiskt laboratorium som utan att känna till given behandling (så kallad blindad utvärdering) bedömer tumörbördan enligt en internationellt accepterat system (RECIST 1.1). PFS mäter tiden från starten av behandlingen till när sjukdomen progredierar eller till att patienten avlider. Både amerikanska och europeiska tillsynsmyndigheter har godkänt ovannämnda *endpoints* för en pivotal studie i första linjens mCRC-patienter som grund för ett marknadsgodkännande för Modufolin®, förutsatt att studien får ett positivt resultat.

Studien kommer att ha en adaptiv design där, beroende på resultaten från interimanalysen, och antalet patienter i studien kan ökas om det anses vara nödvändigt för att uppnå tillräcklig statistisk styrka för slutresultatet. Den planerade interimanalysen, som genomförs efter de cirka 200 första patienterna, måste utföras av ett oberoende organ, en Data Safety Monitoring Board (DSMB), bestående av ett antal internationella kliniska och statistiska experter. Enligt ett fördefinierat beslutsträd kommer DSMB att avgöra om studien ska fortsätta, avbrytas i förtid (om studien inte anses resultera i ett positivt resultat givet de observerade trenderna) eller fortsätta, men med ett utökat antal patienter för att säkerställa att studieresultatet får ett statistiskt signifikant resultat. Några detaljer utöver detta blir inte offentliga förrän efter studiens slut.

Huvudprövare

Isofol har utsett två huvudprövare (eng. *principal investigators*); en i Europa och en i USA.

Prof. Josep Tabernero blir huvudprövare och kommer övervaka forskning vid de europeiska studieklinikerna. Han är också koordinerande prövare för hela studien. Prof. Tabernero är för närvarande chef över departementet för medicinsk-onkologiska kliniken och Director på Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spanien. Han sitter även i styrelsen för European Society for Medical Oncology (ESMO) och kommer inneha rollen som President för organisationen under 2018–2019.

Prof. Heinz Josef Lenz blir huvudprövare för de amerikanska studieklinikerna. Prof. Lenz är professor i Medicin, Associate Director för klinisk forskning samt ledare för programmet för gastrointestinal cancer vid USC Norris Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, USA. Han är därtill sektionschef för gastrointestinal onkologi vid divisionen för medicinsk onkologi och Co-Director för kolorektalcentret på Keck School of Medicine vid University of South California, Los Angeles, USA.

Se avsnittet "*Bolagsbeskrivning – Partnerskap och kliniskt nätverk*" för mer information om de två huvudprövarna.

Tidplan

Isofol fick klartecken för sin IND-ansökan av FDA i januari 2017 och kan därmed inleda kliniska studier i USA.

Förberedelser inför start av 007-studien har inletts under Q1 2017; slutgiltig utformning av studien, kontakter med regulatoriska myndigheter (inklusive en så kallad *Special Protocol Assessment* med FDA), kontraktering av CROs och så vidare skall slutföras innan studiestart i slutet av året.

Rekrytering av kliniker till studien har inletts och de första patienterna kommer att tas in i till studien Q4 2017. Patienterna kommer behandlas och följas upp i studien till dess sjukdomen progredierat. Detta beräknas motsvara en period på cirka tio månader per patient.

Den planerade interimanalysen, som genomförs efter de cirka 200 första patienterna kommer att ske under 2019 och *Data Safety Monitoring Board* (DSMB), rapporterar sin rekommendation om huruvida studien ska fortsätta, avbrytas eller fortsätta med ett utökat antal patienter.

Slutresultaten beräknas vara klara 2020 med en potentiell marknadsregistrering kort därefter.

Budget

Den totala budgeten för den pivotala studien uppgår till cirka 270 miljoner SEK. Kostnadsberäkningen är baserad på totalt 450 patienter varav 325 i Europa och 125 i USA. Kostnaden beror på, bland annat, antal patienter som ska ingå i studien, läkemedelspriser och växlingskurs.

KOMPLETTERANDE STUDIER

QTc och farmakokinetikstudie (IND opening study)

Isofol skall också genomföra en klinisk fas I-studie på friska frivilliga, för att utesluta hjärtpåverkan (mätt med EKG) i samband med administrering av Modufolin®. Dessutom kommer säkerhet och tolerabilitet för Modufolin® och dess metaboliter i plasma efter bolusinjektioner med olika doser att kartläggas ytterligare, man beskriver således läkemedlets farmakokinetiska (PK) och farmakodynamiska (PD) profil. Studien ska genomföras under en amerikansk IND-tillsyn vid *Clinical Trials Consultants* (CTC) fas I-anläggning på Uppsala Akademiska sjukhus. Studien förväntas omfatta 33 patienter och resultaten förmodas vara tillgängliga under andra halvan av 2017.

Tymidylatsyntas (TS)-inhibitionsstudie

Enzymet TS är ett viktigt målenzym vid cytostatikabehandling så som redogjorts för i samband med beskrivningen av det ternära komplexet. Se avsnittet "*Klinisk beskrivning – Folater och cancerbehandling*" för denna beskrivning. TS är också anrikat i många tumörtyper, vilket understryker enzymets betydelse för delning och överlevnad av cancerceller. Graden av TS-inhibering som uppnås är därför en indirekt mätning av läkemedlets antitumorala aktivitet.

Den påbörjade TS-inhiberingsstudien, Modelle-001, kommer att mäta effekten av Modufolin® plus 5-FU jämfört med leukovorin plus 5-FU på hämning av TS i tumören och angränsade frisk levervävnad hos patienter med levermetastaser från kolorektalcancer.

I Modelle-001-studien kommer 24 vuxna patienter med levermetastaser från kolorektalcancer, där metastaserna skall avlägsnas kirurgiskt, få en intravenös bolusinjektion av studieläkemedlet (Modufolin® plus 5-FU eller leukovorin plus 5-FU) under operationen. Biopsier från tumören och intilliggande levervävnad kommer att samlas in och graden av TS-inhibering kommer att mätas.

Studien ska genomföras som en prövarsponsrad studie av doktor Helena Taflin vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. Analyserna av TS-aktiviteten ska utföras av professor Godefrideus Peters vid Clinical Research Laboratory of the Department of Medical Oncology från VU University Medical Center i Holland. Slutresultatrapport från Modelle-001-studien förväntas 2018.

En framtida studie för att mäta TS-inhibering hos patienter med kolorektalcancer med omfattande spridning till bukhinnan är också planerad. Administrering av läkemedel, provtagning samt analys sker sedan som beskrivet i Modelle-001 studien.

ISO-MTX-004

Enligt en observationsstudie på 116 patienter som behandlats för osteosarkom, genomförd av Isofol, var cirka 50 procent av alla administreringscyklerna för högdosbehandling med metotrexat (HDMTX) försenade. En viktig orsak till detta är att *rescue therapy*, den cellräddande terapin med leukovorin, som ges 24 till 36 timmar efter högdosmetotrexatbehandlingen, inte är tillräckligt effektiv. Isofol anser att det finns ett stort

medicinskt behov av att förbättra denna och att Modufolin®, som är den aktiva metaboliten till vilken leukovorin skall omvandlas, kan erbjuda en bättre och mer tillförlitlig *rescue therapy*.

I den planerade ISO-MTX-004-studien kommer Isofol undersöka effekten av Modufolin® i osteosarkompatienter som tidigare har uppvisat otillräcklig effekt vid standardmässig *rescue therapy* med leukovorin efter att ha behandlats vid HDMTX.

ISO-MTX-004-studien är en del av Isofols utvecklingsplan för Modufolin® som *rescue therapy* efter HDMTX-behandling i osteosarkom. Studien kommer att vara en internationell multicenterstudie omfattande 15–20 barn och ungdomar med osteosarkom. Utvecklingen av Modufolin® som *rescue therapy* i osteosarkom stöds av de viktiga opinionsbildarna professor Mikael Eriksson, Institutionen för onkologi, Universitetssjukhuset i Lund, och professor Jeremy Whelan, Department of Oncology, UCL Hospital Foundation Trust, London.

Förberedelser inför start av 004-studien har inletts under Q1 2017; slutgiltig utformning av studien, kontakter med regulatoriska myndigheter, rekrytering av huvudprövare, kontraktering av CROs och så vidare skall slutföras innan studiestart i slutet av året. Slutresultat från studien förväntas vara tillgängliga under 2019.

Genuttryckstudier – geners roll vid folatbehandling

Isofol kommer att fortsätta sitt samarbete med Bengt Gustavssons grupp vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset för att befästa den världsledande positionen rörande förståelsen av främst tumör genomets betydelse för behandlingseffekten. Isofol har unika detaljkunskaper rörande strategiskt viktiga genetiska och biokemiska detaljer bakom leukovorins svagheter respektive Modufolins® fördelar. Därför kommer nya molekyllärgenetiska studier att drivas och Isofol förväntar sig att dessa kommer att förstärka intresset för Modufolin® bland forskare och kliniker. Sådana studier är nu under genomförande och ytterligare studier kan komma att initieras när det bedöms motiverat. De resurser som krävs kommer att rymmas inom gällande ekonomiska planer.

UTVALD FINANSIELL INFORMATION

Tabellerna nedan presenterar utvald finansiell information hämtad från Isofols reviderade koncernredovisning för räkenskapsåren 2015 och 2016, samt oreviderade jämförelsesiffror för räkenskapsåret 2015, hämtade från årsredovisningen 2016, för att öka jämförbarheten i den historiska finansiella informationen. Om inget annat uttryckligen anges, har ingen finansiell information i Prospektet reviderats eller granskats av Bolagets revisor.

Årsredovisningen för räkenskapsåret 2016, inklusive jämförelsesiffrorna för räkenskapsåret 2015, är upprättad i enlighet med International Financial Reporting Standard så som den antagits av EU (IFRS). Årsredovisningen för räkenskapsåret 2015 är upprättad i enlighet med Årsredovisningslagen och Bokföringsnämnden allmänna råd, BFNAR 2008:1 Årsredovisning i mindre aktiebolag.

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 avsnitten "Kommentarer till den utvalda finansiella informationen", "Kapitalstruktur, skuldsättning och annan finansiell information" samt Bolagets finansiella information, med tillhörande noter, som har införlivats i Prospektet genom hänvisning.

KONCERNENS RESULTATRÄKNING I SAMMANDRAG

TSEK	2015	2015	2016
Revision	Reviderad	Oreviderad	Reviderad
Redovisningsstandard	BFNAR	IFRS	IFRS
RÖRELSEINTÄKTER			
Övriga rörelseintäkter	187	187	508
Summa rörelseintäkter	187	187	508
RÖRELSEKOSTNADER			
Övriga externa kostnader	-34 889	-34 898	-57 084
Personalkostnader	-5 855	-5 855	-7 113
Avskrivningar och nedskrivningar	-110	-110	-132
Övriga rörelsekostnader	-12	-12	-196
Summa rörelsekostnader	-40 866	-40 875	-64 525
Rörelseresultat	-40 679	-40 688	-64 017
FINANSIELLA POSTER			
Övriga ränteintäkter	0	-	1
Räntekostnader	-1	-1	-2
Summa finansiella poster	-1	-1	-1
Resultat efter finansiella poster	-40 680	-40 689	-64 018
BOKSLUTSDISPOSITIONER			
Lämnade koncernbidrag	-9	-	-
Summa bokslutsdispositioner	-9	-	-
Resultat före skatt	-40 688	-40 689	-64 018
Skatt på årets resultat	-	-	-
Årets resultat	-40 688	-40 689	-64 018

KONCERNENS BALANSRÄKNING I SAMMANDRAG

TSEK	2015-12-31	2015-12-31	2016-12-31
<i>Revision</i>	<i>Reviderad</i>	<i>Oreviderad</i>	<i>Reviderad</i>
<i>Redovisningsstandard</i>	<i>BFNAR</i>	<i>IFRS</i>	<i>IFRS</i>
TILLGÅNGAR			
<i>Anläggningstillgångar</i>			
Koncessioner, patent, licenser, varumärken	491	491	392
Inventarier, verktyg och installationer	130	130	171
Andelar i koncernföretag	50	n.a.	n.a.
<i>Summa anläggningstillgångar</i>	<i>671</i>	<i>621</i>	<i>563</i>
<i>Omsättningstillgångar</i>			
Kundfordringar	27	27	17
Fordringar hos koncernföretag	378	n.a.	n.a.
Övriga fordringar	1 217	1 218	2 088
Förutbetalda kostnader och upplupna intäkter	617	617	1 108
Kassa och bank	7 244	7 294	19 114
<i>Summa omsättningstillgångar</i>	<i>9 482</i>	<i>9 156</i>	<i>22 327</i>
Summa tillgångar	10 153	9 777	22 890
EGET KAPITAL			
Aktiekapital	273	273	322
Pågående nyemission	n.a.	–	10 136
Övrigt tillskjutet kapital	132 933	132 556	191 166
Balanserat resultat	–90 814	–90 819	–131 507
Årets resultat	–40 688	–40 688	–64 018
<i>Summa eget kapital</i>	<i>1 704</i>	<i>1 322</i>	<i>6 099</i>
SKULDER			
Leverantörsskulder	5 408	5 408	12 406
Övriga skulder	1 177	1 178	611
Upplupna kostnader och förutbetalda intäkter	1 864	1 869	3 774
<i>Summa skulder</i>	<i>8 450</i>	<i>8 455</i>	<i>16 791</i>
Summa eget kapital och skulder	10 153	9 777	22 890

KONCERNENS KASSAFLÖDE I SAMMANDRAG

TSEK	2015-12-31	2015-12-31	2016-12-31
Revision	n.a.	Oreviderad	Reviderad
Redovisningsstandard	BFNAR	IFRS	IFRS
DEN LÖPANDE VERKSAMHETEN			
Resultat efter finansiella poster	n.a.	-40 688	-64 018
Justering för poster som inte ingår i kassaflödet	n.a.	110	132
Betald inkomstskatt	n.a.	-	-
Kassaflöde från den löpande verksamheten före förändringar i rörelsekapital	n.a.	-40 578	-63 886
<i>Förändringar i rörelsekapital</i>			
Ökning (-)/Minskning (+) av rörelsefordringar	n.a.	-617	-1 351
Ökning (+)/Minskning (-) av rörelseskulder	n.a.	4 428	8 335
Kassaflöde från förändringar i rörelsekapital	n.a.	3 811	6 984
Kassaflöde från den löpande verksamheten	n.a.	-36 767	-56 902
INVESTERINGSVERKSAMHETEN			
Förvärv av materiella anläggningstillgångar	n.a.	-137	-73
Kassaflöde från investeringsverksamheten	n.a.	-137	-73
FINANSIERINGSVERKSAMHETEN			
Nyemission	n.a.	37 876	61 324
Emissionskostnader	n.a.	-	-2 643
Pågående nyemission	n.a.	-	10 136
Inlösen optioner	n.a.	-	-22
Utbetald utdelning	n.a.	-	-
Kassaflöde från finansieringsverksamheten	n.a.	37 876	68 795
Periodens kassaflöde	n.a.	972	11 820
Likvida medel vid årets början	n.a.	6 322	7 294
Likvida medel vid årets slut	n.a.	7 294	19 114

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.

	2015	2015	2016
Redovisningsstandard	BFNAR	IFRS	IFRS
NYCKELTAL DEFINIERADE AV IFRS ELLER BFNAR			
Antal anställda	6	6	6
Antal aktier	27 332	27 332	16 093 500 ¹⁾
ALTERNATIVA NYCKELTAL SOM INTE ÄR DEFINIERADE AV IFRS ELLER BFNAR			
Soliditet (%)	16,8	13,5	26,6

Not: (1) Antalet aktier presenteras efter aktiesplit, som beslutades på bolagsstämman 21 december 2016, för att öka jämförbarheten med nyemissionen som genomförs som del av Erbjudandet. Split av Bolagets aktier registrerades hos Bolagsverket i januari 2017 och genomfördes på villkoren 500:1. Bolaget hade 32 187 utestående aktier (före split) per 31 december 2016.

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.

KOMMENTARER TILL DEN FINANSIELLA UTVECKLINGEN

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

RESULTATRÄKNING

JÄMFÖRELSE MELLAN RÄKENSKAPSÅREN 2016 OCH 2015 (IFRS)

Belopp angivna utan parenteser avser räkenskapsåret 2016 och belopp angivna inom parenteser avser räkenskapsåret 2015.

Rörelsens intäkter

Isofol är ett utvecklingsbolag vars läkemedel fortfarande befinner sig i utvecklingsstadiet. Därför har Bolaget inga försäljningsintäkter att redovisa för räkenskapsåret 2016, vilket är i likhet med föregående räkenskapsår. Övriga rörelseintäkter uppgick till 508 TSEK (187 TSEK), vilket motsvarar en ökning om 321 TSEK eller 171,7 procent. Ökningen är hänförlig till att Bolaget under 2016 hyrt ut delar av sina lokaler.

Övriga externa kostnader

Övriga externa kostnader uppgick till –57 084 TSEK (–34 898 TSEK), vilket motsvarar en ökning om 22 186 TSEK eller 63,6 procent. Ökningen är huvudsakligen hänförlig till tillverkningen av Modufolin® samt högre konsultarvoden under året, där exitkommissionen om totalt 19 124 TSEK ingår. För mer information om exitkommissionen se avsnitt "*Legala frågor och kompletterande information – Transaktioner med närstående*".

Personalkostnader

Personalkostnaderna i Bolaget uppgick till –7 113 TSEK (–5 855 TSEK), vilket motsvarar en ökning om 1 258 TSEK eller 21,5 procent. Under räkenskapsåret 2015 ökade personalstyrkan från tre till sex anställda, en ökning som huvudsakligen skedde i maj. Under räkenskapsåret 2016 har antal anställda varit oförändrat (sex anställda).

Avskrivningar och nedskrivningar

Avskrivningar och nedskrivningar av materiella och immateriella anläggningstillgångar uppgick under perioden till –132 TSEK (–110 TSEK), vilket motsvarar en ökning om 22 TSEK eller 20,0 procent. Ökningen är

huvudsakligen hänförlig till inköp av kontorsinredning. Av de totala av- och nedskrivningarna utgörs samtliga av materiella anläggningstillgångar.

Rörelseresultat (EBIT)

Resultat före skatt uppgick till –64 018 TSEK (–40 689 TSEK), vilket motsvarar en förändring om –23 329 TSEK eller 57,3 procent.

Finansiella poster

Finansnettot uppgick till –1 TSEK (–1 TSEK) och har därmed varit konstant mellan räkenskapsåren 2015 och 2016.

Resultat före skatt

Resultat före skatt uppgick till –64 018 TSEK (–40 689 TSEK), vilket motsvarar en förändring om –23 329 TSEK eller 57,3 procent. Bolaget har ingen skattekostnad då det ej uppvisat någon vinst under de jämförda räkenskapsåren.

TILLGÅNGAR

Balansposter angivna utan parenteser avser räkenskapsåret 2016 och balansposter angivna inom parenteser avser räkenskapsåret 2015.

JÄMFÖRELSE MELLAN RÄKENSKAPSÅREN 2016 OCH 2015 (IFRS)

Totala tillgångar

Bolagets totala tillgångar uppgick per 31 december 2016 till 22 890 TSEK (9 777 TSEK), vilket motsvarar en ökning om 13 113 TSEK eller 134,1 procent. Av de totala tillgångarna utgjordes 563 TSEK (621 TSEK) av anläggningstillgångar och 22 327 TSEK (9 156 TSEK) av omsättningstillgångar.

Anläggningstillgångar

Per 31 december 2016 utgjordes Bolagets anläggningstillgångar av 392 TSEK (491 TSEK) immateriella anläggningstillgångar och 171 TSEK (130 TSEK) materiella anläggningstillgångar.

Omsättningstillgångar

Bolagets omsättningstillgångar bestod per 31 december 2016 av 19 114 TSEK (7 294 TSEK) likvida medel, 2 088 TSEK (1 218 TSEK) övriga fordringar, 1 108 TSEK (617 TSEK) förutbetalda kostnader och upplupna intäkter samt 17 TSEK (27 TSEK) kundfordringar.

EGET KAPITAL OCH SKULDER

Balansposter angivna utan parenteser avser räkenskapsåret 2016 och balansposter angivna inom parenteser avser räkenskapsåret 2015.

JÄMFÖRELSE MELLAN RÄKENSKAPSÅREN 2016 OCH 2015 (IFRS)**Eget kapital**

Eget kapital uppgick per 31 december 2016 till 6 099 TSEK (1 322 TSEK), motsvarade en ökning om 4 777 TSEK eller 361,3 procent vilken huvudsakligen är hänförlig till nyemissioner.

Totala skulder

Bolagets totala skulder uppgick per 31 december 2016 till 16 791 TSEK (8 455 TSEK), motsvarande en ökning om 8 336 TSEK eller 98,6 procent. Samtliga skulder utgjordes av kortfristiga skulder.

Kortfristiga skulder

De kortfristiga skulderna bestod per 31 december 2016 av 12 406 TSEK (5 408 TSEK) leverantörsskulder, 3 774 TSEK (1 869 TSEK) upplupna kostnader och förutbetalda intäkter samt 611 TSEK (1 178 TSEK) övriga skulder.

KASSAFLÖDE

Belopp angivna utan parenteser avser räkenskapsåret 2016 och belopp angivna inom parenteser avser räkenskapsåret 2015.

JÄMFÖRELSE MELLAN RÄKENSKAPSÅREN 2016 OCH 2015 (IFRS)**Kassaflöde från den löpande verksamheten**

Kassaflödet från den löpande verksamheten uppgick under räkenskapsåret 2016 till -56 902 TSEK (-36 767 TSEK), vilket motsvarar en förändring om -20 135 TSEK eller 54,8 procent. Förändringen är huvudsakligen driven av kostnadsutvecklingen i Bolaget, se avsnitt "*Kommentarer till den finansiella utvecklingen – Resultaträkning – Övriga externa kostnader*" för mer information.

Kassaflöde från investeringsverksamheten

Kassaflödet från investeringsverksamheten uppgick under 2016 till -73 TSEK (-137 TSEK), vilket motsvarar en förändring om 64 TSEK eller 46,7 procent. Förändringen är hänförlig till lägre investeringar i materiella anläggningstillgångar.

Kassaflöde från finansieringsverksamheten

Kassaflödet från finansieringsverksamheten uppgick under 2016 till 68 795 TSEK (37 876 TSEK), vilket motsvarar en ökning om 30 919 TSEK eller 81,6 procent.

Bolaget genomförde under 2016 tre nyemissioner om totalt 61 324 TSEK och har en pågående nyemission om 10 136 TSEK. Under 2015 genomförde Bolaget två nyemissioner om totalt 37 876 TSEK. Dessa nyemissioner förklarar skillnaden i kassaflöde från finansieringsverksamheten mellan de jämförda åren.

INVESTERINGAR**INVESTERINGAR GJORDA UNDER RÄKENSKAPSÅRET 2015**

Bolagets investeringar under räkenskapsåret 2015 uppgick till 137 TSEK, vilket är hänförligt till investeringar i materiella anläggningstillgångar. Samtliga investeringar har genomförts i Sverige och har finansierats med eget kapital. Merparten av Bolagets utgifter är relaterade till forskning och utveckling. Dessa utgifter kostnadsförs löpande och klassificeras således ej som investeringar.

INVESTERINGAR GJORDA UNDER RÄKENSKAPSÅRET 2016

Bolagets investeringar uppgick under räkenskapsåret 2016 till 73 TSEK, vilket är hänförligt till investeringar i materiella anläggningstillgångar. Samtliga investeringar har genomförts i Sverige och har finansierats med eget kapital. Merparten av Bolagets utgifter är relaterade till forskning och utveckling. Dessa utgifter kostnadsförs löpande och klassificeras således ej som investeringar.

PÅGÅENDE OCH BESLUTADE INVESTERINGAR

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

TRENDER I BOLAGETS VERKSAMHET

Kostnaderna i Isofol har ökat under de senaste räkenskapsåren i linje med ökad klinisk aktivitet något som förväntas fortsätta när Isofol genomför den planerade kliniska utvecklingsplanen för Modufolin®.

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.

VÄSENTLIGA HÄNDELSE UNDER RÄKENSKAPSÅREN 2015 OCH 2016

- Under räkenskapsåret 2015 tillfördes Bolaget cirka 38 miljoner SEK i eget kapital som följd av två nyemissioner och inlösen av utestående optioner.
- I maj 2015 godkändes Isofol's patent nr 12/805.287 av United States Patent and Trademark Office. Patentet omfattar användningen och den kemiska kompositionen av Modufolin® ([6R]-5,10- metylen-tetrahydrofolat, MTHF) vid reducering av toxicitet som uppkommer i samband med cytostatikabehandling.
- Under räkenskapsåret 2016 tillfördes Bolaget cirka 61 miljoner SEK som följd av tre nyemissioner; emissionerna genomfördes i februari, mars och november.
- Under april 2016 genomförde Isofol möten med både FDA och EMA (den amerikanska respektive europeiska läkemedelsmyndigheten). Myndigheterna var positiva till upplägget av Isofol's planerade studie för att visa Modufolins® effekt vid kolorektalcancer och konkluderade, under förutsättning av positivt resultat, att studien kunde bli registreringsgrundande. Detta skulle då medföra en flerårig tidsvinst, en stor kostnadsbesparing och en möjlighet för Isofol att ta Modufolin® hela vägen till marknaden.
- Under 2016 ingick Isofol ett tilläggsavtal till det exitavtal som ingicks under 2014. Ingåendet av detta avtal medförde en engångsersättning till Jan-Eric Österlund, Anders Vedin och Lars Lind om sammanlagt cirka 19 miljoner SEK, att betalas genom en nyemission av aktier, varav cirka tio miljoner SEK för Bolaget är upptaget som en skuld i Bolagets balansräkning.

VÄSENTLIGA HÄNDELSE SEDAN 31 DECEMBER 2016

- I januari 2017 meddelade Isofol att den amerikanska läkemedelsmyndigheten (FDA) har slutfört sin granskning av Bolagets ansökan om inledande av kliniska studier i USA (*Investigational New Drug, IND*) och meddelat att den första föreslagna kliniska studien med Modufolin® under IND kan påbörjas.
- I januari 2017 genomfördes en aktiesplit av Bolagets aktier med villkoren 500:1.
- Resterande del (10 miljoner SEK) av engångsersättningen, som del av avtalet med Jan-Eric Österlund, Anders Vedin och Lars Lind, har betalats genom en nyemission av aktier.

KAPITALSTRUKTUR, SKULDSÄTTNING OCH ANNAN FINANSIELL INFORMATION

Tabellerna i detta avsnitt beskriver Bolagets kapitalisering och skuldsättning på koncernnivå per den 31 december 2016. Tabellerna i detta avsnitt ska läsas tillsammans med avsnittet "Utvald finansiell information", "Kommentarer till den finansiella utvecklingen" samt Bolagets finansiella information med tillhörande noter som har införlivats i Prospektet genom hänvisning.

KAPITALISERING

I tabellen nedan sammanfattas Isofols kapitalstruktur per den 31 december 2016. Tabellen inkluderar endast räntebärande skulder.

TSEK	2016-12-31
Kortfristiga skulder (inklusive kortfristig del av långfristiga räntebärande skulder)	
Mot borgen	–
Mot säkerhet	–
Utan garanti/borgen eller annan säkerhet	16 791
Summa kortfristiga skulder	16 791
Långfristiga skulder	
Mot borgen	–
Mot säkerhet	–
Utan garanti/borgen eller annan säkerhet	–
Summa långfristiga skulder	–
Summa kortfristiga och långfristiga skulder	16 791
Eget kapital	
Aktiekapital	322
Övrigt tillskjutet kapital	201 302
Övriga reserver	–
Balanserade vinstmedel	–195 525
Summa eget kapital	6 099

NETTOSKULDSÄTTNING

I tabellen nedan sammanfattas Isofols nettoskuldsättning per den 31 december 2016. Tabellen inkluderar endast räntebärande skulder.

TSEK	2016-12-31
(A) Kassa	–
(B) Likvida medel	19 114
(C) Lätt realiserbara värdepapper	–
(D) <i>Likviditet (A) + (B) + (C)</i>	19 114
(E) Kortfristiga finansiella fordringar	3 214
(F) Kortfristiga räntebärande bankkulder	–
(G) Kortfristig del av långfristiga räntebärande skulder	–
(H) Andra kortfristiga räntebärande skulder	–
(I) <i>Kortfristiga räntebärande skulder (F) + (G) + (H)</i>	–
(J) Netto kortfristig räntebärande skuldsättning (I) – (E) – (D)	–22 328
(K) Långfristiga räntebärande banklån	–
(L) Emitterade räntebärande obligationer	–
(M) Andra långfristiga räntebärande skulder	–
(N) <i>Långfristig räntebärande skuldsättning (K) + (L) + (M)</i>	–
(O) Nettoskuldsättning (J) + (N)	–22 328

MATERIELLA ANLÄGGNINGSTILLGÅNGAR

Bolagets materiella anläggningstillgångar består uteslutande av inventarier och uppgick till 171 TSEK (130 TSEK) per 31 december 2016. Bolaget har inga väsentliga materiella anläggningstillgångar.

IMMATERIELLA ANLÄGGNINGSTILLGÅNGAR

Bolagets immateriella anläggningstillgångar består uteslutande av patent och uppgick till 392 TSEK (491 TSEK) per 31 december 2016. Värdet av Bolagets patent baseras på anskaffningskostnaderna för patenten och har en avskrivningstid på tio år.

RÖRELSEKAPITALUTLÅTANDE

Styrelsen gör bedömningen att det befintliga rörelsekapitalet, före slutförandet av Erbjudandet, inte är tillräckligt för Bolagets aktuella behov under den kommande tolv månadersperioden givet den aktuella affärs-, forsknings- och utvecklingsplanen. Bolagets rörelsekapitalbehov under den kommande tolv månadersperioden uppgår till cirka 60 miljoner SEK. Befintligt rörelsekapital bedöms räcka till och med slutet av maj 2017.

Rörelsekapitalbehovet för perioden fram till slutförandet av den pivotala studien för Modufolin® (ISO-CC-007) uppgår till cirka 410 miljoner SEK och förväntas kunna tillgodoses genom den nyemission som genomförs som en del av Erbjudandet samt Bolagets befintliga kassa, vilken förväntas uppgå till cirka 6 miljoner SEK innan Erbjudandet. Nyemissionen förväntas tillföra Bolaget cirka 402–445 miljoner SEK efter transaktionskostnader, beroende på i vilken utsträckning Övertilldelningsoptionen utnyttjas.

Mot bakgrund av Bolagets rörelsekapitalbehov har Styrelsen beslutat att villkora genomförandet av Erbjudandet och noteringen på Nasdaq First North Premier av att Erbjudandet inbringa minst 275 miljoner SEK efter transaktionskostnader. Om intresset i Erbjudandet inte är tillräckligt och detta minimikrav inte uppnås kommer Erbjudandet att dras tillbaka och den efterföljande noteringen på Nasdaq First North Premier kommer inte att genomföras.

I det fall Erbjudandet genomförs men att Erbjudandet inte fulltecknas kan Bolaget komma att anpassa takten eller omfattningen av forsknings- och utvecklingsplanen. Bolaget kan exempelvis välja att dela upp den registreringsgrundande pivotala studien i två delar samt avvakta med vissa studier som inte krävs av myndigheterna för marknadsregistreringen av Modufolin®.

I det fall Erbjudandet ej skulle komma att fullföljas kan Bolaget tvingas söka alternativa finansieringsmöjligheter i form av exempelvis en företrädesemission, en riktad nyemission eller långsiktig lånefinansiering från existerande eller nya investerare. Styrelsen gör bedömningen att endera av dessa lösningar är genomförbara.

FÖRUTSÄTTNINGAR FÖR LÖNSAMHET

Isofol är ett läkemedelsbolag i klinisk fas. Den pivotala studien för Modufolin® beräknas vara klara 2020 med en potentiell marknadsregistrering därefter. Isofol vill därefter 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 Modufolin®, försäljningsvolym, försäljningspris och Bolagets kostnadsbas.

AKTIEKAPITAL OCH ÄGARFÖRHÅLLANDEN

ALLMÄN INFORMATION

Enligt Bolagets bolagsordning ska aktiekapitalet vara lägst 500 000 SEK och högst 2 000 000 SEK fördelat på lägst 15 000 000 och högst 60 000 000 aktier. Per dagen för detta Prospekt uppgår Bolagets aktiekapital till 513 660 SEK och antalet aktier till 16 776 500. Varje aktie har ett kvotvärde om 0,03 SEK¹⁾. 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.

Vid bolagsstämman den 22 februari 2017 beslutade stämman att bemyndiga Styrelsen att, vid ett eller flera tillfällen, under tiden fram till nästkommande årsstämma, med eller utan företrädesrätt för aktieägarna, besluta om nyemission av högst 20 miljoner aktier och för det fall nyemissionen övertecknas finns möjlighet att genomföra ytterligare en emission varigenom Bolaget får emittera högst tre miljoner aktier. Emissionsbeslutet ska kunna ske mot kontant betalning och/eller med bestämmelse om apport eller kvittning eller att teckning ska kunna ske med andra villkor. Styrelsen kommer, med stöd av bemyndigandet, fatta beslut om nyemission av aktier, såsom framgår av Erbjudandet. Den förestående nyemissionen kommer, vid full anslutning till Erbjudandet och om Övertilldelningsoptionen utnyttjas till fullo, medföra att aktiekapitalet i Bolaget ökar med 499 401 SEK och att antalet aktier ökar med 16 310 800 aktier. För befintliga aktieägare som inte deltar i nyemissionen innebär detta en utspädning om cirka 49,3 procent.

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.

Varje aktie berättigar till en (1) röst på Bolagets bolagsstämma. Varje röstberättigad aktieägare får vid bolagsstämma rösta för fulla antalet av denne ägda och företrädda aktier. Varje aktie ger lika rätt till andel av Bolagets tillgångar och vinst. Vid en eventuell likvidation av Bolaget har aktieägare rätt till andel av överskott i förhållande till det antal aktier som aktieägaren innehar. Inga begränsningar föreligger avseende aktiernas överlåtbarhet.

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 avvikelse från aktieägarnas företrädesrätt.

CENTRAL VÄRDEPAPPERSFÖRING

Isofol är anslutet till Euroclears kontobaserade värdepapperssystem, varför inga fysiska aktiebrev utfärdas. Samtliga till aktien knutna rättigheter tillkommer den som är registrerad i den av Euroclear förda aktieboken. Aktiens ISIN-kod är SE0009581051.

ÖVRIGT

Bolagets aktier är inte föremål för erbjudande som lämnats till följd av budplikt, inlösenrätt eller lösningsskyldighet. Det har inte förekommit några offentliga uppköpserbjudanden beträffande Bolagets aktier under det innevarande eller föregående räkenskapsåret.

1) Aktiens kvotvärde beräknas genom att dela Bolagets aktiekapital om 513 660 SEK med antal utestående aktier (16 776 500 aktier).

AKTIEKAPITALET'S UTVECKLING

Bolagets aktiekapital har sedan 2008 förändrats enligt tabellen nedan.

År	Händelse	Förändring antal aktier	Totalt antal aktier	Förändring aktiekapital (SEK)	Totalt aktie- kapital (SEK)	Kvotvärde (SEK)
2008	Nybildning	10 000	10 000	100 000	100 000	10
2008	Nyemission	909	10 909	9 090	109 090	10
2008	Nyemission	1 091	12 000	10 910	120 000	10
2009	Nyemission	240	12 240	2 400	122 400	10
2010	Nyemission	450	12 690	4 500	126 900	10
2011	Nyemission	381	13 071	3 810	130 710	10
2012	Nyemission	822	13 893	8 220	138 930	10
2012	Nyemission	1 470	15 363	14 700	153 630	10
2012	Nyemission	650	16 013	6 500	160 130	10
2013	Nyemission	1 600	17 613	16 000	176 130	10
2013	Nyemission	2 331	19 444	23 310	199 440	10
2014	Utbyte av teckningsoptioner	800	20 744	8 000	207 440	10
2014	Nyemission	1 243	21 987	12 430	219 870	10
2014	Nyemission	889	22 876	8 890	228 760	10
2015	Nyemission	2 078	24 954	20 780	249 540	10
2015	Nyemission	150	25 104	1 500	251 040	10
2015	Utbyte av teckningsoptioner	2 228	27 332	22 280	273 320	10
2016	Nyemission	3 000	30 332	30 000	303 320	10
2016	Nyemission	323	30 655	3 230	306 550	10
2016	Nyemission	1 532	32 187	15 320	321 870	10
2017	Nyemission ¹⁾	1 366	33 553	13 660	335 530	10
2017	Split av aktier ²⁾	N/A	16 776 500	N/A	335 530	0,02
2017	Fondemission	N/A	16 776 500	178 130	513 660	0,03

1) Motsvarar 683 000 aktier efter aktiesplit. Avser ersättning enligt ett exitavtal som Bolaget ingått med Jan-Eric Österlund, Anders Vedin och Lars Lind. Avtalet finns beskrivet i sektionen "Legala frågor och kompletterande information – Transaktioner med närstående".

2) Beslut om aktiesplit fattades på bolagsstämma 21 december 2016 men registrerades hos Bolagsverket i januari 2017. Split av Bolagets aktier genomfördes på villkoren 500:1.

ÄGARFÖRHÅLLANDEN

Antalet aktieägare i Isofol uppgick till cirka 100 stycken den 31 december 2016. De största aktieägarna per den 31 december 2016 framgår av tabellen nedan. Antalet aktier i tabellen avser ägandet efter aktiesplit som beslutades på bolagsstämma 21 december 2016 men registrerades hos Bolagsverket i januari 2017. Split av Bolagets aktier genomfördes på villkoren 500:1.

Aktieägare	Antal aktier	Procent av antal aktier och röster
Biofol AB ¹⁾	3 172 500	19,71
Yield Life Science AB ²⁾	2 466 500	15,33
Recipharm Venture Fund AB	696 500	4,33
Urus AB	600 000	3,73
Christina Enoksson	435 500	2,71
Toftnäs Förvaltning AB	435 500	2,71
Lars Lind	432 000	2,68
Ulf Tuneld	390 000	2,42
Sune Svedberg	376 000	2,34
Tellort Capital AB	315 000	1,96
Övriga aktieägare	6 774 000	42,08
Totalt	16 093 500	100

1) Biofol har sedan den 31 december 2016 ingått avtal om förvärv av ytterligare 214 139 aktier med Pro Value AB och de två styrelseledamöterna Anders Vedin och Lars Lind och/eller bolag ägda av dessa. Enligt avtalet tillträder Biofol aktierna den 24 mars 2017. Biofol har också erhållit ytterligare 15 732 aktier efter utdelning från Yield.

2) Vid extra bolagsstämma den 15 mars 2017 beslutade Yield om utdelning av 60 procent av Yields innehav i Isofol till Yields cirka 2 400 aktieägare.

Efter den 31 december 2016 har var och en av de tre styrelseledamöterna Jan-Eric Österlund, Anders Vedin och Lars Lind, genom bolag, tilldelats totalt 683 000 aktier (1 366 aktier före split) efter beslut om riktad nyemission fattat vid bolagsstämman den 21 december 2016. Den riktade emissionen avser ersättning enligt ett exitavtal som Bolaget ingått med Jan-Eric Österlund, Anders Vedin och Lars Lind, vilket finns beskrivet i sektionen "Legala frågor och kompletterande information – Transaktioner med närstående". Genom den riktade nyemission erhöll bolag tillhörande Jan-Eric Österlund 362 000 aktier, bolag tillhörande Anders Vedin 287 000 aktier och bolag tillhörande Lars Lind 34 000 aktier.

AKTIEÄGARAVTAL MED MERA

Mellan Bolagets aktieägare har det ingåtts ett aktie-ägaravtal. Aktieägaravtalet kommer dock att upphöra automatiskt vid genomförandet av en notering på Nasdaq First North Premier. Utöver detta finns, såvitt Bolagets styrelse känner till, inga andra aktieägaravtal mellan Bolagets aktieägare som syftar till gemensamt inflytande över Bolaget. Bolagets styrelse känner inte heller till några andra avtal eller motsvarande överenskommelser som kan leda till att kontrollen över Bolaget förändras.

UTDELNINGSPOLICY OCH UTDELNING

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.

Beslut om vinstutdelning beslutas av bolagsstämman och utbetalning ombesörjs av Euroclear. 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 förda aktieboken. Om aktieägare ej kan nås för mottagande av utdelning kvarstår aktie-ägarens 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. För aktieägare som inte är skatterättsligt hemmahörande i Sverige utgår dock normalt svensk kupongskatt, se avsnittet "Vissa skattefrågor i Sverige".

AKTIEBASERADE INCITAMENTSPROGRAM

Bolaget beslutade vid extra bolagsstämman den 18 december 2012 att inrätta ett incitamentsprogram baserat på teckningsoptioner respektive personaloptioner, riktat till Styrelsen och anställda. Totalt emitterades 940 000 teckningsoptioner (efter

genomförd split) vilka berättigar till teckning av högst 940 000 aktier. Per dagen för detta Prospekt har det tecknats 625 000 teckningsoptioner och 130 000 personaloptioner. Några ytterligare teckningsoptioner kommer inte att tecknas under programmet. Fullt utnyttjande av optionerna kommer att leda till en total utspädningseffekt om maximalt cirka 4,3 procent av aktiekapitalet och antal röster, baserat på antalet aktier per dagen för detta Prospekt. Enligt villkoren för incitamentsprogrammet ska förändring av antal aktier i anledning av fondemission, företrädesemission av aktier, teckningsoptioner och konvertibla skuldebrev samt minskning av aktiekapital med återbetalning till aktieägarna föranleda omräkning av antal teckningsoptioner och lösenpris.

Teckningskursen för aktier som tecknas med stöd av optionerna ska vara 17 SEK per aktie. Premien för en teckningsoption uppgick till 2,84 SEK och premien för en personaloption var vederlagsfri. Teckning av aktier kan ske från och med den 24 januari 2013 till och med den 24 januari 2018. Vid fullt utnyttjande av teckningsoptionerna kommer Bolagets aktiekapital att öka med 23 131 SEK.

LOCK-UP

Aktieägare som tillsammans äger totalt cirka 14 miljoner aktier i Bolaget har genom avtal förbundit sig gentemot Pareto Securities att inom en period om 360 dagar från första dag för handel på Nasdaq First North Premier, inte direkt eller indirekt avyttra aktier i Bolaget utan att, i varje enskilt fall, först ha inhämtat ett skriftligt godkännande från Pareto Securities. Undantag från lock-up får göras enligt villkoren i (och som en accept av) ett offentligt uppköpserbjudande enligt lag (2006:451) om offentliga uppköpserbjudanden på aktiemarknaden. Bolagets huvudägare Yield äger rätt att under lock-up perioden utdela och/eller utskifta aktierna till sina aktieägare. Ett flertal av Yields aktieägare som äger eller genom utdelning från Yield under perioden kan komma att äga mer än 30 000 aktier i Bolaget har ingått motsvarande lock-up åtagande som Bolagets aktieägare. Sammantaget omfattas cirka 14 miljoner aktier av lock-up, vilket utgör cirka 84 procent av samtliga aktier före Erbjudandet och cirka 42 procent av aktierna efter Erbjudandet vid full anslutning och om Övertilldelningsoptionen utnyttjas till fullo.

HANDEL MED AKTIEN

Styrelsen för Isofol har ansökt om listning av Isofols aktier på Nasdaq First North Premier. Ett av syftena med det förestående Erbjudandet är att bredda aktieägandet i Isofol. Preliminär första dag för handel är den 4 april 2017. Isofols aktie kommer att handlas under kortnamnet ISOFOL.

BOLAGSORDNING

Antagen på extra bolagsstämma 21 december 2016.

1 § Firma

Bolagets firma är Isofol Medical AB (publ).

2 § Säte

Styrelsen skall ha säte i Göteborgs kommun, Västra Götalands län.

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 skall utgöra lägst 500 000 kronor och högst 2 000 000 kronor.

5 § Aktier

Aktier skall kunna utges till ett lägsta antal av 15 000 000 och ett högsta antal av 60 000 000.

6 § Styrelse

Styrelsen skall bestå av lägst tre (3) och högst nio (9) ledamöter med högst tre (3) suppleanter. Ledamöterna och suppleanterna väljs på ordinarie bolagsstämma för tiden intill slutet av nästa årsstämma.

7 § Revisor

För granskning av bolagets årsredovisning jämte räkenskaperna samt Styrelsens och verkställande direktörens förvaltning utses 1 till 2 revisorer med eller utan suppleant/er på årsstämma.

8 § Kallelse

Kallelse till ordinarie bolagsstämma ska ske tidigast sex veckor och senast fyra veckor innan bolagsstämman.

Kallelse till extra bolagsstämma som inte behandlar bolagsordning kan ske tidigast sex veckor och senast två veckor innan bolagsstämman.

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

9 § Bolagsstämma

Ordinarie bolagsstämma (årsstämma) hålls årligen inom sex månader efter räkenskapsårets utgång.

På ordinarie bolagsstämma (årsstämma) skall följande ärenden förekomma till behandling:

1. Val av ordförande vid bolagsstämman.
2. Upprättande och godkännande av röstlängd.
3. Val av justeringspersoner.
4. Prövning av om stämman blivit behörigen sammankallad.
5. Godkännande av dagordningen.
6. Framläggande av årsredovisningen och revisionsberättelsen.
7. Beslut om fastställelse av resultaträkningen och balansräkningen.
8. Beslut om dispositioner beträffande Bolagets vinst eller förlust enligt den fastställda balansräkningen.
9. Beslut om ansvarsfrihet åt styrelseledamöterna och verkställande direktör.
10. Fastställande av arvoden åt Styrelsen och revisorn.
11. Val av styrelse samt i förekommande fall, revisorer och revisorssuppleanter.
12. Annat ärende, som ankommer på stämman enligt aktiebodagslagen eller bolagsordningen.

10 § Avstämningsförbehåll

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

11 § Räkenskapsår

Bolagets räkenskapsår skall omfatta tiden 1 januari till och med 31 december.

STYRELSE, LEDANDE BEFATTNINGSHAVARE OCH REVISORER

STYRELSE

Enligt Isofols bolagsordning ska styrelsen bestå av lägst tre (3) och högst nio (9) ledamöter med högst tre (3) suppleanter. Bolagets styrelse består för närvarande av sex (6) styrelseledamöter utan suppleanter. Styrelsen har sitt säte i Göteborgs kommun. Styrelseledamöterna är valda för tiden intill slutet av årsstämman 2017.

Namn	Befattning	Födelseår	Invald	Innehav ¹⁾	Oberoende i förhållande till Bolaget och dess ledning	Oberoende i förhållande till Bolaget och dess ledning
Jan-Eric Österlund	Styrelseordförande	1945	2012	625 000	Nej	Ja
Bengt Gustavsson	Styrelseledamot	1947	2008	3 417 371 ²⁾	Ja	Nej
Anders Vedin	Styrelseledamot	1942	2013	235 247 ³⁾	Nej	Ja
Lars Lind	Styrelseledamot	1941	2008	466 201 ⁴⁾	Ja	Ja
Ulf Jungnelius	Styrelseledamot	1951	2010	–	Ja	Ja
Jonas Pedersén	Styrelseledamot	1969	2011	–	Ja	Ja

1) Avser eget samt närstående fysiska och juridiska personers innehav per dag för Prospektets godkännande.

2) Inkluderar förvärv av 214 139 aktier, vilka tillträdts den 24 mars 2017 samt 15 732 aktier som erhållits efter utdelning från Yield.

3) Överlåtelse av 63 140 aktier, vilka tillträdts av köparen den 24 mars 2017, har beaktats.

4) Överlåtelse av 60 999 aktier, vilka tillträdts av köparen den 24 mars 2017, har beaktats. Inkluderar 61 200 aktier som erhållits efter utdelning från Yield.



Jan-Eric Österlund
Styrelseordförande sedan 2012.

Född: 1945.

Utbildning: Civilingenjör vid Chalmers Tekniska Högskola och fil kand företagsekonomi, statistik och nationalekonomi vid Uppsala Universitet.

Övriga uppdrag: Styrelseledamot och ordförande MVSC Holding Sweden AB och MVI Equity AB. Styrelseledamot och vice ordförande Council of Lutheran Churches, UK. Styrelseledamot MVI Fund I AB, Enkam Pharmaceuticals A/S, Denmark och Swedish Benevolent Trust Ltd, UK.

Tidigare uppdrag de senaste fem åren:

Styrelseledamot och ordförande Inn and Out Ltd (catering company). Förtroendevald Swedish Church i London.

Innehav: 625 000 aktier och 0 optioner.



Bengt Gustavsson
Styrelseledamot sedan 2008.
Född: 1947.

Utbildning: Legitimerad läkare och Medicine Doktor vid Göteborgs Universitet. Docent i kirurgi vid Göteborgs Universitet.

Övriga uppdrag: Styrelse-

uppdrag för Anna-Lisa och Bror Björnssons forskningstiftelse samt Ehrenströmska forskningsstiftelsen.

Tidigare uppdrag de senaste fem åren: Professor i kirurgi vid Sahlgrenska universitetssjukhuset. Universitetssjukhusöverläkare med ansvar för FOU enheten vid kir kliniken SU/Östra.

Innehav privat och via bolag: 3 417 371¹⁾ aktier och 50 000 optioner.

1) Inkluderar förvärv av 214 139 aktier. Enligt avtal om förvärv sker tillträde den 24 mars 2017. Inkluderar också 15 732 aktier som erhållits efter utdelning från Yield.



Anders Vedin
Styrelseledamot sedan 2013.

Född: 1942.

Utbildning: Studier i matematik, fysik och statistik vid Chalmers och Göteborgs Universitet, Med.lic. och leg. läk vid Göteborgs Universitet, docent i medicin vid Göteborgs Universitet.

Övriga uppdrag: Styrelseledamot och ordförande IRLAB Therapeutics AB, IRL 752 AB, IRL 790 AB, IRL 626 AB och Integrative Research Laboratories Sweden AB. Styrelseledamot Vedicus AB, Vedicon A AB och QuiaPEG Pharmaceuticals. Styrelsesuppleant Vedicon Å AB.

Tidigare uppdrag de senaste fem åren: Styrelseledamot och ordförande Cewatech AB och Lund University Bioscience. Styrelseledamot MD Pharma AB.

Innehav via bolag: 235 247¹⁾ aktier och 0 optioner.



Lars Lind
Styrelseledamot sedan 2008 (styrelseordförande 2008-2012).

Född: 1941.

Utbildning: Civilekonom vid Handelshögskolan i Göteborg.

Övriga uppdrag: Styrelseledamot och ordförande Lars Lind Holding

AB. Styrelseledamot Yield Life Science AB.

Tidigare uppdrag de senaste fem åren: Styrelseledamot Dermafol AB. Styrelsesuppleant North Sea Group AB.

Innehav privat och via bolag: 466 201²⁾ aktier och 118 750 optioner.



Ulf Jungnelius
Styrelseledamot sedan 2010.

Född: 1951.

Utbildning: Legitimerad läkare. Specialistkompetens i onkologi, Karolinska Institutet.

Övriga uppdrag: Styrelseledamot Oncopeptide

AB, Monocl AB och Biovica AB. Chief Medical Officer Vaximm AG och Noxxon AG.

Tidigare uppdrag de senaste fem åren: Styrelseledamot Mesothelioma Applied Research Foundation. VP CRD Celgene Corporation.

Innehav: 0 aktier och 100 000 optioner.



Jonas Pedersén
Styrelseledamot sedan 2011.

Född: 1969.

Utbildning: Executive MBA vid Stockholm School of Economics och PhD vid Medicinska Fakulteten vid Umeå Universitet.

Övriga uppdrag: Verkställande direktör och

ledamot Deallus Consulting Ltd. Verkställande direktör Crebena AB. Suppleant Prolegal AB.

Tidigare uppdrag de senaste fem åren: Styrelseordförande Intaktus AB.

Innehav: 0 aktier och 100 000 optioner.

1) Överlåtelse av 63 140 aktier, vilka tillträds av köparen den 24 mars 2017, har beaktats.

2) Överlåtelse av 60 999 aktier, vilka tillträds av köparen den 24 mars 2017, har beaktats. Inkluderar också 61 200 aktier som erhållits efter utdelning från Yield.

LEDANDE BEFATTNINGSHAVARE

Nedanstående tabell listar namn, position, födelseår, anställningsår och aktieinnehav för Bolagets ledande befattningshavare.

Namn	Position	Födelseår	Anställd sedan	Innehav ¹⁾
Anders Rabbe	Verkställande direktör	1970	2010	32 613
Karin Ganlöv	Chief Medical Officer	1964	2015	–

1) Avser eget samt närstående fysiska och juridiska personers innehav.

**Anders Rabbe**

VD sedan 2010.

Anställd sedan 2010.

Född: 1970.

Utbildning: BA Degree in Economics vid Webster University, (st Louis) Geneva Branch Switzerland.

Övriga uppdrag:

Styrelseledamot Baricol Bariatrics AB, Brain Bridge Commerce AB, Investment Aktiebolaget Akkumula, Albonja AB och Forest Road Investment AB.

Tidigare uppdrag de senaste fem åren:

Styrelseledamot Anbudsbilse AB, Deer Mountain Golf AB och Fond & Finans Asset Management i Norden AB.

Innehav privat och via bolag: 32 613 aktier och 200 000 optioner.

**Karin Ganlöv**

Chief Medical Officer sedan 2015.

Anställd sedan 2015.

Född: 1964.

Utbildning: Läkarexamen vid Lunds Universitet. Legitimerad läkare. Specialistexamen i thoraxkirurgi.

Övriga uppdrag: –

Tidigare uppdrag de senaste fem åren: Medical Director Mölnlycke Healthcare AB.

Innehav: 0 aktier och 50 000 optioner.

ÖVRIGA UPPLYSNINGAR AVSEENDE STYRELSE OCH LEDANDE BEFATTNINGSHAVARE

Samtliga Isofols styrelseledamöter och ledande befattningshavare kan nås via Isofols adress, Arvid Wallgrens Backe 20, 413 46 Göteborg.

Ingen styrelseledamot eller ledande befattningshavare har under de senaste fem åren dömts i bedrägerirelaterat mål. Inga personer i Styrelse eller i ledande befattning har varit inblandad i någon konkurs, konkursförvaltning eller likvidation under de senaste fem åren. Ingen av Bolagets styrelseledamöter eller ledande befattningshavare har under de senaste fem åren varit föremål för anklagelser eller sanktioner av i lag eller förordning bemyndigade myndigheter (däribland godkända yrkessammanslutningar) eller förbjudits av domstol att ingå som medlem av en emittents förvaltnings-, lednings- eller kontrollorgan eller från att ha ledande eller övergripande funktioner hos en emittent. Det föreligger inga familjeband mellan några styrelseledamöter eller ledande befattningshavare. Som beskrivs i avsnittet "*Legala frågor och kompletterande information*" har ingen styrelseledamot eller ledande befattningshavare några privata intressen som kan stå i strid med Isofols intressen. Som framgår ovan har dock ett flertal styrelseledamöter och ledande befattningshavare ekonomiska intressen i Bolaget genom aktieinnehav.

REVISORER

KPMG AB (Norra Hamngatan 22, 404 39 Göteborg) är Bolagets revisor sedan extra bolagsstämman den 21 december 2016, med Jan Malm som huvudansvarig revisor. Malm, född 1960, är auktoriserad revisor och medlem i FAR, branschorganisationen för revisorer i Sverige.

Fram till och med extra stämman den 21 december 2016 var Ronny Kristiansson (Partille Revision AB, Industrivägen 2, 433 61 Sövedalen) Bolagets revisor. Ronny Kristiansson är auktoriserad revisor och medlem i FAR, branschorganisationen för revisorer i Sverige. Bytet av revisor från Ronny Kristiansson till KPMG föranleddes av resultatet av en upphandling av revisorstjänster som Bolaget genomförde.

ERSÄTTNING TILL STYRELSE OCH LEDANDE BEFATTNINGSHAVARE

För räkenskapsåret 2016 har 532 TSEK utgått i styrelsearvode till Styrelsen. För revisionsarbete samt andra uppdrag under räkenskapsåret 2016 har 276 TSEK utbetalats till Partille Revision AB och KPMG AB.

I tabellen nedan presenteras en översikt över ersättningen till den verkställande direktören och övriga ledande befattningshavare för räkenskapsåret 2016.

ERSÄTTNINGAR UNDER 2016

Styrelsen (privat och/eller genom bolag)	Styrelse-arvode	Rörlig ersättning ¹⁾	Övriga förmåner	Pension	Summa
Styrelsens ordförande Jan-Eric Österlund	110 000	11 136 000	–	–	11 246 000
<i>Övriga styrelseledamöter</i>					
Bengt Gustavsson, styrelseledamot	66 000	500 000	–	–	566 000
Anders Vedin, styrelseledamot	66 000	9 532 000	–	–	9 598 000
Lars Lind, styrelseledamot	66 000	1 258 000	–	–	1 324 000
Ulf Jungnelius, styrelseledamot	79 000	611 000	–	–	690 000
Jonas Pedersén, styrelseledamot	79 000	–	–	–	79 000
Tommy Marklund, styrelseledamot ²⁾	66 000	–	–	–	66 000

1) Den rörliga ersättningen avser arbete utfört under åren 2012–2016 och hänförs till dels löpande konsultarbete, dels en engångsersättning till bolag ägda av var och en av Jan-Eric Österlund, Anders Vedin och Lars Lind för arbete utfört inför Bolagets notering på Nasdaq First North Premier. För ytterligare information – se avsnittet "Legal frågor och kompletterande information – Transaktioner med närstående".

2) Tommy Marklund avgick som styrelseledamot i Bolaget per den 28 februari 2017.

Ledande befattningshavare	Lön	Rörlig ersättning	Övriga förmåner	Pension	Summa
Anders Rabbe, verkställande direktör	1 552 000	–	151 000	255 000	1 958 000
Övrig ledande befattningshavare	1 060 000	–	–	144 000	1 204 000
Totalt	3 144 000	23 037 000	151 000	399 000	26 731 000

BOLAGSSTYRNING

BOLAGSSTYRNING

Isofol är ett svenskt publikt aktiebolag och styrs genom bolagsstämman, Styrelsen, verkställande direktören och andra ledande befattningshavare i Bolaget. Bolaget följer gällande regler och föreskrifter i enlighet med Aktiebolagslagen, bolagsordningen och Styrelsens arbetsordning.

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 samt på Bolagets webbplats. Att kallelse har skett ska samtidigt annonseras i Dagens Industri.

RÄTT ATT DELTA I BOLAGSTÄMMA

Aktieägare som vill delta i förhandlingarna på bolagsstämma ska dels vara införd i den av Euroclear Sweden förda aktieboken fem vardagar före stämman, dels anmäla sig hos Bolaget för deltagande i bolagsstämman senast den dag som anges i kallelsen till stämman. Denna dag får inte vara söndag, annan allmän helgdag, lördag, midsommarafton, julafton eller nyårsafton och inte infalla tidigare än femte vardagen före bolagsstämman. Aktieägare kan närvara vid bolagsstämmor personligen eller genom ombud och kan även biträdas 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.

REVISIONSUTSKOTT

Bolagets styrelse har inte inrättat något revisionsutskott. Eftersom Bolagets aktier kommer att handlas på Nasdaq First North Premier, som är en multilateral handelsplattform och inte en reglerad marknad, har Bolaget ingen skyldighet att inrätta ett revisionsutskott.

ERSÄTTNINGSPÅSKOTT

Isofol har ett ersättningsutskott bestående av tre medlemmar; Bengt Gustavsson, Jonas Pedersén och Jan-Eric Österlund. Ersättningsutskottet ska bereda förslag avseende ersättningsprinciper, ersättningar och andra anställningsvillkor för verkställande direktören och ledande befattningshavare.

VALBEREDNING

Bolagets valberedning ska bestå av fyra ledamöter. Styrelsens ordförande ska ingå i valberedningen men ska inte vara dess ordförande. Valberedningens ledamöter ska väljas av bolagsstämman som även ska fastställa instruktioner för valberedningens arbete.

Inför 2017 års årsstämma består valberedningen av Lennart Jeansson (ordförande), Matsola Palm, Carl-Johan Spak och Jan-Eric Österlund (Styrelsens ordförande).

Bolagsstämman har fastställt instruktioner för valberedningens arbete. Valberedningen ska utarbeta följande förslag till årsstämma:

- Val av styrelseledamöter
- Val av revisor
- Arvode åt Styrelsens ledamöter och ordförande
- Arvode åt revisor
- Ledamöter till valberedningen samt förslag till instruktion för valberedningens arbete

Valberedningens förslag enligt ovan jämte motiverade yttrande ska tillställas bolaget senast en vecka innan kallelse till årsstämma ska kungöras.

LEGALA FRÅGOR OCH KOMPLETTERANDE INFORMATION

ALLMÄN BOLAGSINFORMATION

Bolagets verksamhet bedrivs i enlighet med aktiebolagslagen (2005:551). Moderbolaget Isofol Medical AB (publ), org. nr 556759-8064, är ett svenskt publikt aktiebolag som bildades den 23 maj 2008 och registrerades hos Bolagsverket den 16 juni 2008. Bolaget bildades i Sverige och har sitt säte i Göteborgs kommun. Bolagets firma och handelsbeteckning är Isofol Medical AB (publ). Bolaget är för närvarande moderbolag till ett direktägt dotterbolag, Isofol Medical (Incentive) AB med organisationsnummer 556894-0133, som bildats i Sverige och har sitt säte i Göteborgs kommun.

VÄSENTLIGA AVTAL

Bolaget har inga väsentliga avtal, förutom sådana väsentliga avtal som ingåtts som ett led i den löpande affärsverksamheten.

FÖRSÄKRINGAR

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.

IMMATERIELLA RÄTTIGHETER

Bolaget träffade den 14 maj 2013 ett utvecklings-, licens- och leveransavtal med Merck. Enligt avtalet har Isofol en exklusiv världsomfattande licens att nyttja, utveckla och kommersialisera Modufolin® för behandling av cancer. Vidare har Merck enligt avtalet åtagit sig att samarbeta avseende kommersialiseringen av Modufolin® samt att tillverka och leverera Modufolin® under Bolagets prekliniska och kliniska studier samt under den framtida kommersialiseringen. Isofols licens är beroende av att kliniska, regulatoriska och kommersiella delmål uppnås. Mercks rätt till ersättning inträder i samband med att Bolaget erhåller marknadsgodkännande för Modufolin® och utgörs av en omsättningsbaserad royalty.

Bolaget har från Merck licensierat en patentansökan som bl.a. täcker den aktiva substansen (API) i Modufolin®, 5,10-metylen-[6R]-tetrahydrofolsyra hemisulfatsalt. Patentansökan inlämnades 2014 och förväntas bli godkänd i ett flertal betydande marknader, såsom USA, Europa och Japan. Beviljade patent löper ut 2034¹⁾. Patenttidsförlängning (PTE) eller tilläggskydd (SPC) på upp till fem år kan erhållas i USA, Japan och Europa beroende på de faktiska omständigheterna vid registreringsförfarandet i respektive land.

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

Isofol har även licensierat ytterligare patent från Merck som bl.a. täcker en farmaceutisk beredning av den aktiva substansen 5,10-metylen-[6R]-tetrahydrofolsyra hemisulfatsalt. Patentansökan inlämnades under 2004 och har godkänts i ett flertal betydande marknader såsom USA, Europa och Japan. Beviljade patent löper ut 2024¹⁾ med undantag för det amerikanska patentet som löper ut 2029 på grund av förlängd patenttid (PTA).

Isofol har lämnat in två nya patentansökningar i oktober 2016 respektive februari 2017. Underlag för patentansökan utgörs av nya rön rörande den kliniska effekten av Modufolin® samt andra forskningsdata. Beviljade patent från dessa patentansökningar beräknas löpa ut tidigast oktober 2016¹⁾.

Isofol har vidare licensierat från Merck en patentportfölj som består av två patentfamiljer som täcker förfaranden för framställning av rena stereoisomerer av tetrahydrofolsyraestersalter och tetrahydrofolsyra genom fraktionerad kristallisering av tetrahydrofolsyrasalter samt ett förfarande för framställning av optiskt rena tetrahydroproteiner och derivat, speciellt optiskt ren tetrahydrofolsyra och dess derivat, genom stereospecifik hydrogenering.

1) Beräkningen baseras på 20 års patenttid från ansökningsdatum.

TECKNINGSÅTAGANDE

I Erbjudandet har ett antal svenska och internationella institutioner åtagit sig att, på vissa villkor och till samma pris som övriga investerare, teckna aktier motsvarande sammanlagt cirka 215 miljoner SEK eller 50 procent av Erbjudandet exklusive Övertilldelningsoptionen. Dessa teckningsåtaganden utgörs av bland annat Cornerstone Investors: Handelsbanken Fonder (50 miljoner SEK) och AFA Försäkring (20 miljoner SEK). Dessa åtaganden är förenade med vissa villkor avseende bland annat att en viss spridning av Bolagets aktier uppnås i samband med Erbjudandet, eller att en viss storlek på Erbjudandet uppnås.

Cornerstone Investors är garanterade tilldelning i enlighet med sina respektive åtaganden. Övriga institutionella investerare som lämnat teckningsåtaganden gentemot Pareto och Bolaget kan komma att prioriteras vid tilldelning. Ingendera erhåller ersättning för sina respektive åtaganden.

Därutöver har vissa av Bolagets befintliga aktieägare åtagit sig gentemot Pareto och Bolaget att, till samma pris som övriga investerare, teckna aktier motsvarande cirka 20 miljoner SEK eller 5 procent av Erbjudandet exklusive Övertilldelningsoptionen, dock utan att vara garanterade tilldelning. Befintliga aktieägare, såväl de som på förhand förbundit sig att teckna aktier i Erbjudandet som de som väljer att teckna aktier utan att ha ingått sådant åtagande, kan komma att prioriteras vid tilldelning.

Totala teckningsåtaganden från både Cornerstone Investors, övriga institutionella investerare samt befintliga aktieägare uppgår till cirka 235 miljoner SEK eller 55 procent av Erbjudandet exklusive Övertilldelningsoptionen.

Handelsbanken Fonder

Handelsbanken Fonder är ett helägt dotterbolag till Svenska Handelsbanken och är en betydande fondförvaltare i Skandinavien. Handelsbanken Fonder erbjuder fonder som riktar sig till såväl privatpersoner som institutionella klienter.

AFA Försäkring

AFA Försäkring är samlingsnamnet för AFA Trygghetsförsäkringsaktiebolag, AFA Sjukförsäkringsaktiebolag och AFA Livförsäkringsaktiebolag. Vart och ett av dessa bolag är den största försäkringsgivaren inom sitt område i Sverige. Kapitalförvaltningens uppdrag är att förvalta AFA Försäkrings kapital så att försäkringsåtagandena uppfylls samtidigt som försäkringarnas premiekostnader ska hållas låga.

RÄTTSLIGA FÖRFARANDE OCH SKILJEFÖRFARANDE

Inom ramen för den löpande verksamheten kan Koncernen från tid till annan bli involverad i tvister. Koncernen är dock inte, och har under de senaste tolv

månaderna inte varit, part i något rättsligt förfarande eller skiljeförfarande som fått eller kan komma att få betydande effekter på Koncernens finansiella ställning eller lönsamhet. Styrelsen har inte heller kännedom om någon omständighet som skulle kunna föranleda något sådant förfarande av betydande omfattning för Koncernen.

KREDITER, STÄLLDA SÄKERHETER OCH ANSVARSFÖRBINDELSER

Bolaget har ställt ut en bankgaranti från Danske Bank om 50 000 SEK till förmån för Euroclear Sweden AB.

Som säkerhet för Isofols förpliktelser i förhållande till Danske Bank finns en generell pantförskrivning med pantsättning av befintliga och framdeles inestående medel på visst konto.

TRANSAKTIONER MED NÄRSTÅENDE

Bolaget har ingått konsultavtal med bolag ägda av var och en av styrelseledamöterna Bengt Gustavsson, Lars Lind och Jarl Ulf Jungnelius avseende uppdrag utöver det sedvanliga styrelsearbetet. Konsultavtalen föreskriver att uppdrag ska bemannas med Bengt Gustavsson, Lars Lind respektive Jarl Ulf Jungnelius. Konsultavtalet med Lars Lind gällde för år 2016. Lars Lind erhöll för uppdraget en ersättning om totalt 300 TSEK. Konsultavtalet med Bengt Gustavsson löper tills vidare och berättigar Bengt Gustavsson till en ersättning om 40 TSEK per månad. Konsultavtalet med Jarl Ulf Jungnelius löper tills vidare med en uppsägningstid om en månad och Jarl Ulf Jungnelius är berättigad till en ersättning om 2 500 EUR per arbetad dag.

Vidare har Bolaget under år 2014 ingått strategiskt konsult- och exitavtal, jämte tilläggsavtal till detta under år 2016, med bolag ägda av var och en av styrelseledamöterna Jan-Eric Österlund, Anders Vedin och Lars Lind. Avtalen ersätter ett tidigare avtal av likartad karaktär ingått 2012 mellan Isofol och bolag ägt av styrelseordförande Jan-Eric Österlund. Enligt exitavtalet ska Jan-Eric Österlund, Anders Vedin och Lars Lind bland annat aktivt arbeta med att utveckla och verkställa Bolagets strategier samt vidta erforderliga åtgärder med syfte att förbereda Bolaget inför en notering av dess aktier på Nasdaq First North Premier. Jan-Eric Österlund och Anders Vedin har uppburit en fast ersättning om en miljon SEK per år för sitt arbete. Utöver detta har Anders Vedin erhållit en ersättning om 750 000 SEK under år 2016 för utökade konsulttjänster. Därutöver utgår en engångsersättning till Jan-Eric Österlund, Anders Vedin och Lars Lind, under förutsättning att Bolagets aktier tas upp till handel på Nasdaq First North Premier. Jan-Eric Österlunds ersättning uppgår till 10 136 TSEK, Anders Vedins ersättning uppgår till 8 036 TSEK och Lars Linds ersättning uppgår till 952 TSEK. Av konsultavtalet framgår att parterna är överens om att arvudet i samband med en exit ska utbetalas i aktier genom en riktad emission. Vid extra bolagsstämma den

21 december 2016 beslutade stämman om en riktad emission av 362 000 aktier till Jan-Eric Österlund, 287 000 aktier till Anders Vedin och 34 000 aktier till Lars Lind. Betalning skedde genom kvittning av den fordran som uppstår i samband med att Bolagets aktier tas upp till handel på Nasdaq First North Premier. För det fall noteringen inte genomförs ålägger det strategiska konsult- och exitavtalet de tre styrelseledamöterna att vederlagsfritt återlämna aktierna till Bolaget.

Sedan Bolagets aktier upptagits till handel på Nasdaq First North Premier upphör ovan nämnda avtal att gälla beträffande Lars Lind. Jan-Eric Österlund kommer fortsatt att verka som konsult åt Bolaget under avtalet medan Anders Vedins konsultinsatser upphör per den 31 augusti 2017.

Enligt Bolaget har samtliga ovanstående avtal ingåtts på marknadsmässiga villkor.

STABILISERING

I samband med Erbjudandet kan Pareto Securities, i egenskap av Stabilising manager, komma att genomföra transaktioner med syfte att hålla marknadspriset på Bolagets aktier på en högre nivå än den som i annat fall kanske hade varit rådande på marknaden. Sådana stabiliseringstransaktioner kan komma att genomföras på vilken värdepappersmarknad, OTC-marknad (eng. *over-the-counter*) eller på annat sätt och kan komma att vidtas under en period från och med första dagen för handel i Bolagets aktier på Nasdaq First North Premier och till och med 30 kalenderdagar därefter. Pareto Securities har dock ingen skyldighet att genomföra någon stabilisering. Stabilisering, om påbörjad, kan komma att avbrytas när som helst och utan förvarning.

AVTAL OM PLACERING AV AKTIER

Enligt villkoren i det avtal om placering av aktier som avses att ingås omkring den 3 april 2017 mellan Bolaget och Pareto Securities (Placeringsavtalet) åtar sig Bolaget att emittera de aktier som omfattas av Erbjudandet till de köpare som anvisas av Pareto Securities, alternativt till Pareto Securities (såvida Pareto Securities misslyckats att anvisa köpare). Bolaget avser vidare lämna en Övertilldelningsoption som innebär en utfästelse att, på begäran av Pareto Securities, emittera ytterligare tre miljoner aktier. Övertilldelningen får endast utnyttjas i syfte att täcka eventuell övertilldelning i Erbjudandet.

Genom Placeringsavtalet lämnar Bolaget sedvanliga uppgifter och garantier till Pareto Securities, främst seende att informationen i Prospektet är korrekt, att Prospektet och Erbjudandet uppfyller relevanta krav i lagar och regelverk samt att inga legala eller andra hinder föreligger för Bolaget att ingå avtalet eller för

Erbjudandets genomförande. Enligt Placeringsavtalet villkoras Pareto Securities åtagande att ange köpare av eller, om Pareto Securities underlåter att göra detta, själva förvärva aktierna som omfattas av Erbjudandet, bland annat av att uppgifterna och garantierna som Bolaget lämnat är korrekta. Enligt Placeringsavtalet kommer Bolaget, med sedvanligt förbehåll, åta sig att under vissa förutsättningar hålla Pareto Securities skadeslösa från vissa anspråk.

Enligt Placeringsavtalet åtar sig Bolaget att inte (i) emittera, erbjuda, pantsätta, sälja, åta sig att sälja eller på annat sätt överlåta eller avyttra, direkt eller indirekt, några aktier i Bolaget eller några andra värdepapper som kan konverteras till eller som kan utnyttjas eller bytas mot sådana aktier, eller (ii) köpa eller sälja optioner eller andra instrument eller ingå swap-avtal eller andra arrangemang som helt eller delvis överflyttar den finansiella risken som förknippas med ägande i Bolaget till annan part tidigare före 360 dagar efter den dag när handel inleds på Nasdaq First North Premier. Pareto Securities kan dock medge undantag från dessa begränsningar.

RÅDGIVARE

Finansiell rådgivare till Bolaget är Pareto Securities som biträtt Isofol i upprättandet av Prospektet. Pareto Securities är även emissionsinstitut avseende Erbjudandet. Advokatfirman Vinge KB är Bolagets legala rådgivare i samband med Erbjudandet. FNCA Sweden AB är certified advisor till Bolaget.

INTRESSEN OCH INTRESSEKONFLIKTER

Ett antal externa investerare har lämnat teckningsåtaganden i samband med Erbjudandet. Ingen ersättning utgår för lämnade teckningsåtaganden. Utöver ovanstående parter intresse att Erbjudandet ska genomföras framgångsrikt finns inga ekonomiska eller andra intressen i Erbjudandet.

Pareto Securities är finansiell rådgivare till Bolaget samt agerar emissionsinstitut i samband med Erbjudandet. Advokatfirman Vinge KB är legal rådgivare till Isofol i samband med Erbjudandet. Pareto Securities erhåller en på förhand avtalad ersättning för utförda tjänster i samband med Erbjudandet och Advokatfirman Vinge KB erhåller löpande ersättning för utförda tjänster. Därutöver har Pareto Securities och Advokatfirman Vinge KB inga ekonomiska eller andra intressen i Erbjudandet. Det bedöms inte föreligga några intressekonflikter mellan parterna som i enlighet med det ovanstående har ekonomiska eller andra intressen i Erbjudandet.

HANDLINGAR SOM INFÖRLIVAS GENOM HÄNVISNING**HANDLINGAR INFÖRLIVADE GENOM HÄNVISNING**

Följande handlingar, vilka finns tillgängliga på Bolagets hemsida www.isofol.se samt tidigare har publicerats ska införlivas via hänvisning och utgöra en del av Prospektet:

Information	Sidor	Dokument
Koncernens finansiella information med tillhörande noter och revisionsberättelse för räkenskapsåret 2015.	Resultaträkning på sidan 4, balansräkning på sidorna 5 och 6, redovisningsprinciper och noter på sidorna 7–9 och revisionsberättelse på sidorna 10 och 11.	Årsredovisning för Isofol Medical AB (publ) för räkenskapsåret 2015 (BFNAR 2008:1).
Koncernens finansiella information med tillhörande noter och revisionsberättelse för räkenskapsåret 2016 samt jämförelsesiffror för 2015.	Resultaträkning på sidan 5, balansräkning på sidan 6, rapport över förändringar i eget kapital på sidan 7, kassaflödesanalys på sidan 8, redovisningsprinciper och noter på sidorna 12–24 och revisionsberättelse på sidorna 27–29.	Årsredovisning för Isofol Medical AB (publ) för räkenskapsåret 2016 med jämförelsesiffror för 2015 (IFRS).

Isofols årsredovisningar för räkenskapsåren 2015 och 2016 har reviderats av Bolagets revisor och revisionsberättelsen är fogad till respektive årsredovisning.

HANDLINGAR TILLGÄNGLIGA FÖR INSPEKTION

Kopior av följande handlingar finns tillgängliga under Prospektets giltighetstid på Bolagets huvudkontor Biotech Center, Arvid Wallgrens Backe 20, 413 46 Göteborg, Sverige, för granskning på vardagar under vanliga kontorstider:

- Bolagets bolagsordning och stiftelseurkund,
- Bolagets samt alla dess dotterbolags reviderade års- och koncernredovisningar för räkenskapsåren 2015 och 2016 inklusive revisionsberättelser.

Dokumentet finns även tillgängliga i elektronisk form på Bolagets hemsida, www.isofol.se.

SKATTEFRÅGOR I SVERIGE

Nedan sammanfattas vissa svenska skatteregler som kan aktualiseras i anledning av Erbjudandet att förvärva aktier i Bolaget och att aktierna i samband med detta tas upp till handel på Nasdaq First North Premier. Sammanfattningen är baserad på nu gällande lagstiftning och är endast avsedd som allmän information för aktieägare som är obegränsat skattskyldiga i Sverige, såvida inte annat anges.

Sammanfattningen behandlar inte situationer då värdepapper innehas som lagertillgångar i näringsverksamhet eller av handelsbolag, situationer då värdepapper innehas av utländska investerare som bedriver verksamhet från fast driftställe i Sverige eller av utländska företag som har varit svenska företag, eller de särskilda reglerna om skattefri kapitalvinst (inklusive avdragsförbud för kapitalförlust) och utdelning i bolagssektorn som kan bli tillämpliga på innehav av aktier i Bolaget som anses näringsbetingade.

Särskilda skatteregler gäller vidare för vissa företagskategorier. Beskattningen av varje enskild aktieägare beror delvis på dennes speciella situation. Varje aktieägare rekommenderas därför att rådfråga skatterådgivare om de särskilda skattekonsekvenser som kan uppstå i det enskilda fallet, inklusive tillämpligheten och effekten av utländska regler och dubbelbeskattningsavtal. Bolaget tar ej på sig ansvaret att innehålla källskatt.

FYSISKA PERSONER

För fysiska personer som är obegränsat skattskyldiga i Sverige beskattas kapitalinkomster såsom räntor, utdelningar och kapitalvinster i inkomstslaget kapital. Skattesatsen i inkomstslaget kapital är 30 procent.

Kapitalvinst respektive kapitalförlust beräknas som skillnaden mellan försäljningsersättningen, efter avdrag för eventuella försäljningsutgifter, och de avyttrade aktiernas omkostnadsbelopp (anskaffningsutgift). Omkostnadsbeloppet för samtliga aktier av samma slag och sort läggs samman och beräknas gemensamt med tillämpning av genomsnittsmetoden. Vid försäljning av marknadsnoterade aktier, såsom aktierna i Bolaget, får alternativt schablonregeln användas. Denna regel innebär att omkostnadsbeloppet får bestämmas till 20 procent av försäljningsersättningen efter avdrag för försäljningsutgifter.

Uppkommer kapitalförlust på marknadsnoterade aktier är förlusten fullt avdragsgill mot skattepliktiga kapitalvinster samma år på aktier och andra marknadsnoterade delägarätter förutom andelar i värdepappersfonder eller specialfonder som enbart innehåller svenska fordringsrätter (sk. räntefonder). Kapitalförlust på marknadsnoterade aktier som inte kan kvittas på detta sätt är avdragsgill med 70 procent mot annan inkomst av kapital. Uppkommer underskott i inkomstslaget kapital medges reduktion av skatten på

inkomst av tjänst och näringsverksamhet samt fastighetsskatt och kommunal fastighetsavgift. Skattereduktion medges med 30 procent av den del av underskottet som inte överstiger 100 000 SEK och med 21 procent av eventuell resterande del. Underskott kan inte sparas till senare beskattningsår.

För fysiska personer som är obegränsat skattskyldiga i Sverige innehålls preliminär skatt på utdelningar med 30 procent. Den preliminära skatten innehålls normalt av Euroclear eller, beträffande förvaltarregistrerade aktier, av förvaltaren.

INVESTERINGSSPARKONTON

Fysiska personer och dödsbon från fysiska personer som äger aktier via så kallade investeringssparkonton är inte skattskyldiga för kapitalvinster vid försäljning av sådana aktier. Kapitalförluster på sådana aktier är inte avdragsgilla. Utdelningar på aktier som ägs genom investeringssparkonton är inte heller skattepliktiga. På denna typ av innehav utgår istället en skattepliktig schablonintäkt som baseras på ett kapitalunderlag multiplicerat med statslåneräntan. Detta gäller oavsett om utfallet blir en vinst eller förlust på aktieinnehavet. Schablonintäkten utgör inkomst av kapital för vilken skatt beslutas och betalas årligen. Schablonskatten uppgår 2017 till cirka 0,42 procent av kapitalunderlaget.

JURIDISKA PERSONER

För aktiebolag beskattas alla inkomster, inklusive skattepliktiga kapitalvinster, i inkomstslaget näringsverksamhet med en skattesats om 22 procent. Kapitalvinster och kapitalförluster beräknas på samma sätt som beskrivits ovan avseende fysiska personer. Avdragsgilla kapitalförluster på aktier och andra delägarätter får endast dras av mot skattepliktiga kapitalvinster på aktier och andra delägarätter. En sådan kapitalförlust kan även, om vissa villkor är uppfyllda, kvittas mot kapitalvinster i bolag inom samma koncern, under förutsättning att koncernbidragsrätt föreligger mellan bolagen. Kapitalförluster som inte har kunnat utnyttjas ett visst år får dras av mot kapitalvinster på aktier och andra delägarätter under efterföljande beskattningsår utan begränsning i tiden. Särskilda skatteregler kan vara tillämpliga på vissa företagskategorier eller vissa juridiska personer, exempelvis investeringsfonder och investmentföretag.

UTLÄNDSKA AKTIEÄGARE

För aktieägare som är begränsat skattskyldiga i Sverige och som erhåller utdelning på aktier i ett svenskt aktiebolag uttas normalt svensk kupongskatt. Detsamma gäller vid utbetalning från ett svenskt aktiebolag i samband med bland annat inlösen av aktier och återköp av egna aktier genom ett förvärvserbjudande som har riktats till samtliga aktieägare eller samtliga ägare till aktier av ett visst

slag. Skattesatsen är 30 procent, men är i allmänhet reducerad genom skatteavtal som Sverige ingått med vissa andra länder för undvikande av dubbelbeskattning. Flertalet av Sveriges skatteavtal möjliggör nedsättning av den svenska skatten till avtalets skattesats direkt vid utdelningstillfället, om erforderliga uppgifter om den utdelningsberättigades hemvist föreligger. I Sverige verkställs avdraget för kupongskatt normalt av Euroclear eller, beträffande förvaltarregistrerade aktier, av förvaltaren. I de fall 30 procent kupongskatt innehålls vid utdelningstillfället till en person som har rätt att beskattas enligt en lägre skattesats, eller kupongskatt annars innehållits med för högt belopp, kan återbetalning begäras hos Skatteverket före utgången av det femte kalenderåret efter utdelningstillfället.

Innehavare av aktier som är begränsat skattskyldiga i Sverige och vars innehav inte är hänförligt till ett fast driftställe i Sverige beskattas normalt inte vid avyttring av sådana värdepapper. Innehavaren kan dock bli föremål för beskattning i sin hemviststat. Enligt en särskild regel kan dock fysiska personer som är begränsat skattskyldiga i Sverige bli föremål för svensk beskattning vid avyttring av vissa svenska värdepapper om de vid något tillfälle under avyttringsåret eller något av de tio föregående kalenderåren varit bosatta eller stadigvarande vistats i Sverige. Tillämpligheten av regeln är dock i flera fall begränsad genom dubbelbeskattningsavtal.

DEFINITIONER

MEDICINSKA OCH ANDRA FÖRKORTNINGAR

5-dUMP	Deoxyuridin-5'-monofosfat
5-dTMP	Deoxytymidine-5'-monofosfat
5-FU	5-Fluorouracil (cytostatikum)
AACR	American Association for Cancer Research
ABCC3	En gen som kodar för proteinet "Canalicular multispecific organic anion transporter 2"
API	Aktiv substans (eng. <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CDMO	Kontraktsutveckling och tillverkningsorganisation (eng. <i>Contract Development and Manufacturing Organization</i>)
GMP/cGMP	God tillverkningssed / Aktuell god tillverkningssed (eng. <i>Current Good Manufacturing Practice</i>)
CMC	Kemi, Tillverkning och Kontroller (eng. <i>Chemistry, Manufacture and Controls</i>)
CRC/mCRC	Kolorektalcancer / Metastaserad kolorektalcancer (steg IV kolorektalcancer) (eng. <i>colorectal cancer / metastatic colorectal cancer</i>)
CTC	Konsulter för kliniska prövningar (eng. <i>Clinical Trial Consultants</i>)
DSMB	Datasäkerhetskontrollstyrelse (eng. <i>Data Safety Monitoring Board</i>)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
F-dUMP	Fluor-deoxyuridin-5'-monofosfat
HDMTX	Högdosbehandling med metotrexat
IMPd	Investigational Drug Medical Dossier (för EU)
IND	Investigational New Drug Application (för FDA)
LLV	Levoleukovorin
LV	Leukovorin
MTHF	Metylentetrahydrofolat
MTX	Metotrexat
ODD	Särläkemedelsskydd (eng. <i>Orphan Drug Designation</i>)
ORR	Objektiv svarsfrekvens (eng. <i>Objective Response Rate</i>)
OX	Oxaliplatin
PAS	Para-aminosalicylsyra
PD	Farmakodynamik (eng. <i>Pharmacodynamics</i>)
PETACC	Pan European Trials for Adjuvant Colon Cancer
PFS	Progressionsfri överlevnad (eng. <i>Progression Free Survival</i>)
PK	Farmakokinetik (eng. <i>Pharmacokinetics</i>)
SAE	Allvarliga biverkningar (eng. <i>Serious Adverse Events</i>)
SU	Sahlgrenska Universitetssjukhuset
TS	Tymidylatsyntas
WHO	Världshälsoorganisationen (eng. <i>World Health Organization</i>)

ÖVRIGA DEFINITIONER

Alternativa Nyckeltal	Alternativa resultatmått (eng. <i>Alternative Performance Measure</i>)
Cornerstone Investors	Refererar till Handelsbanken Fonder och AFA Försäkring
Erbjudandepriiset	Erbjudandepriiset om 29 SEK per aktie
Erbjudandet	Erbjudandet av aktier i enlighet med detta Prospekt
EU5	De fem största länderna i EU (Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien, Storbritannien)
EUR	Euro
Euroclear Sweden	Euroclear Sweden AB
Förvärvaren	Individ eller bolag som ansöker om att teckna aktier i Erbjudandet
GfK	Externa konsulter anlitade av Isofol för att genomföra en marknadsundersökning i USA
IFRS	International Financial Reporting Standards
Isofol eller Bolaget	Avser Isofol Medical AB (publ)
Lock-up-period	Lock-up-perioden som beskrivs i avsnittet "Aktiekapital och ägarförhållanden – Lock-up"
Merck	Merck & Cie
Pareto Securities	Pareto Securities AB
Prospektet	Detta prospekt
SEK/MSEK/TSEK	Svenska kronor / miljoner svenska kronor / tusental svenska kronor
Styrelsen	Styrelsen för Isofol Medical AB (publ)
USD/MUSD/TUSD	Amerikanska dollar / miljoner amerikanska dollar / tusental amerikanska dollar
Yield eller Yield Life Science	Yield Life Science AB
Övertilldelningsoptionen	Övertilldelningsoptionen som beskrivs i detta Prospekt

ADRESSER

BOLAGET

ISOFOL MEDICAL AB

Biotech Center

Arvid Wallgrens Backe 20

SE-413 46 Göteborg

Sverige

FINANSIELL RÅDGIVARE

PARETO SECURITIES

Berzelii Park 9

SE-103 91 Stockholm

Sverige

LEGAL RÅDGIVARE

ADVOKATFIRMAN VINGE AB

Nordstadstorget 6

SE-404 21 Göteborg

Sverige

CERTIFIED ADVISOR

FNCA Sweden AB

Humlegårdsgatan 5

SE-102 48 Stockholm

Sverige

REVISOR

KPMG AB

Norra Hamngatan 22

SE-404 39 Göteborg

Sverige

Denna sida har avsiktligt lämnats blank.

Denna sida har avsiktligt lämnats blank.



ISO FOL 

Biotech Center | Arvid Wallgrens Backe 20 | 413 46 Göteborg | Sverige