



Investermöte

20 november 2024

Jan-Eric Österlund, Styrelseordförande





Petter Segelman Lindqvist

Verkställande direktör

Agenda

**Evidensplattform och underlag
för kliniska studier**

Petter Segelman Lindqvist
Verkställande direktör

Studiedesign

Roger Tell
Medicinsk chef

**Marknadslandskap
och Isofols strategi framåt**

Petter Segelman Lindqvist
Verkställande direktör

Frågestund

Disclaimer

Forward-looking statements

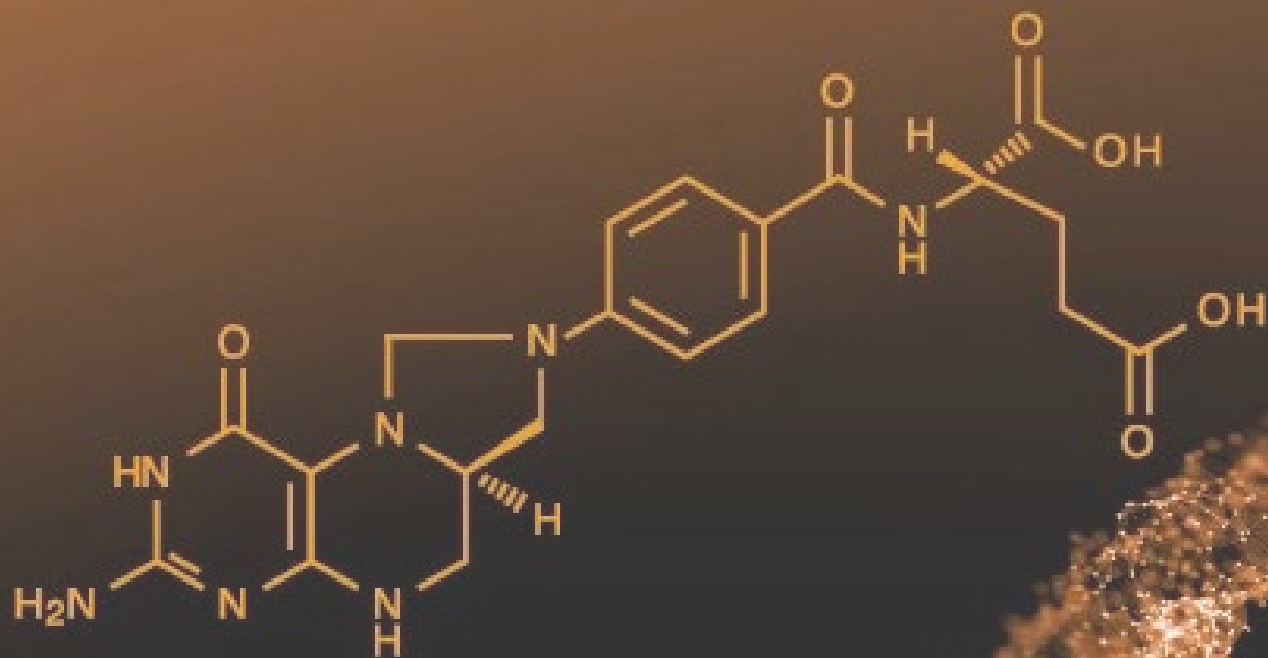
This presentation of Isofol Medical AB (publ) ("Isofol") contains certain forward-looking statements with respect to certain of the company's current expectations and projections about future events. These statements, which sometimes use words such as "intend," "proposed," "plan," "expect," and words of similar meaning, reflect management's beliefs and expectations and involve a number of risks, uncertainties and assumptions that could cause actual results and performance to differ materially from any expected future results or performance expressed or implied by the forward-looking statement. Statements contained in this presentation regarding past trends or activities should not be taken as a representation that such trends or activities will continue in the future. The information contained in this presentation is subject to change without notice and, except as required by applicable law, Isofol does not assume any responsibility or obligation to update publicly or review any of the forward-looking statements contained in it. You should not place undue reliance on forward-looking statements, which speak only as at the date of this presentation.

Not a prospectus

This presentation has been prepared for advertisement purposes. It is not a prospectus and has not been prepared in accordance with the prospectus requirements in the Swedish Financial Instruments Trading Act (lagen (1991:980) om handel med finansiella instrument) or the European prospectus regulation (809/2004/EC) (the "Prospectus Regulations"). This presentation is not subject to any registration or approval requirements under the Prospectus Regulations and has not been, and will not be, examined, approved or registered by the Swedish Financial Supervisory Authority or any financial supervisory authority or other supervisory body within the EU. The presentation may not be forwarded, reproduced or made available in or into any jurisdiction in which such publication or distribution would require any additional documentation to be prepared or registration effected or that any measures are taken in addition to those required under Swedish law or where it would be in conflict with any law or regulation in such jurisdiction. Persons who come into possession of this presentation are required to inform themselves about, and to observe, such restrictions.

Jurisdiction

The courts of Sweden shall have exclusive jurisdiction over any dispute arising out of or in connection with this presentation and the City Court of Gothenburg, Sweden, shall be the court of first instance.



Arfolitixorin har en viktig roll att fylla

Petter Segelman Lindqvist, vd

ISOFOL 

Basen för vårt värdebyggande

**Stort medicinskt
behov**

**Arfolitixorin har
potential att
signifikant
förbättra
prognosen**

**Hög marknads-
potential**

Kolorektalcancer är ett fortsatt stort medicinskt problem

154 000

personer per år
drabbas
enbart i USA

53 000

patienter per år
avlider
enbart i USA

86 %

av patienter med
metastaserad sjukdom
avlider inom fem år



Dagens behandlingar är otillräckliga

Grunden i behandlingen av metastaserad kolorektalcancer består

5-FU

Basen i cytostatika-kombinationer
(t ex FOLFOX)



Folat

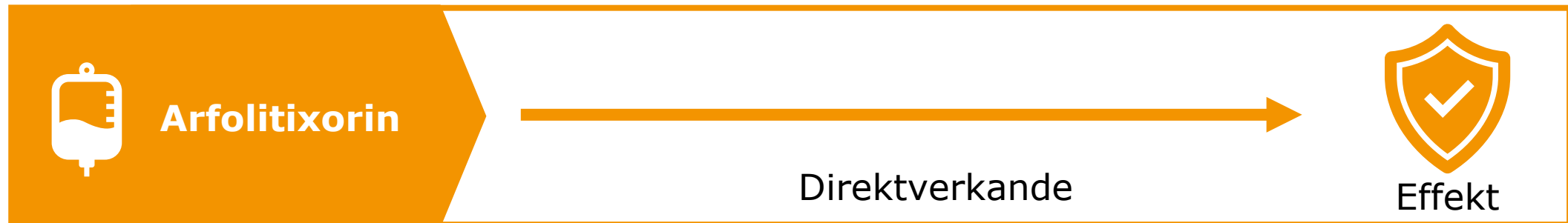
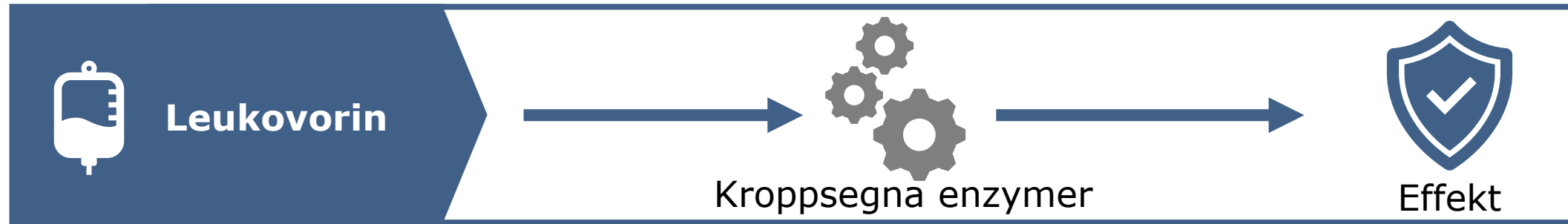
Läkemedel som stärker
5-FU-effekten
(leukovorin)

arfolitixin

Ersätter leukovorin som nästa generations folat

**Förbättrade behandlingar i första linjen ger störst potential att
höja behandlingsresultaten**

Arfolitixorin behöver inte omvandlas i kroppen



**Omfattande dataunderlag
stärker utsikterna för
framgång i kommande
studie**

Omfattande dataunderlag som bas för nästa steg

ISO-CC-002 (Fas I/II)

ISO-CC-005 (Fas I/II)

AGENT-studien (Fas III)

Post hoc-analys av AGENT-studien

Tumörhomogenatstudier

Cellinjeförsök

Tumöroidstudier

Modelle-studien

Omfattande dataunderlag som bas för nästa steg

ISO-CC-002 (Fas I/II)

ISO-CC-005 (Fas I/II)

AGENT-studien (Fas III)

Post hoc-analys av AGENT-studien

Tumörhomogenatstudier

Cellinjeförsök

Tumöroidstudier

Modelle-studien

► Fas I/II-prövningar indikerar att läkemedlet är säkert, tolereras väl och har effekt.

Omfattande dataunderlag som bas för nästa steg

ISO-CC-002 (Fas I/II)

ISO-CC-005 (Fas I/II)

AGENT-studien (Fas III)

Post hoc-analys av AGENT-studien

Tumörhomogenatstudier

Cellinjeförsök

Tumöroidstudier

Modelle-studien

- Fas III-prövningen visade på effekt jämförbar med leukovorin i ITT-populationen med den valda dosen
- Post-hoc per-protokollanalysen indikerade *bättre* effekt än leukovorin

Omfattande dataunderlag som bas för nästa steg

ISO-CC-002 (Fas I/II)

ISO-CC-005 (Fas I/II)

AGENT-studien (Fas III)

Post hoc-analys av AGENT-studien

Tumörhomogenatstudier

Cellinjeförsök

Tumöroidstudier

Modelle-studien (levermetastaser)

► **Nya studier stärker evidensläget ytterligare**

Stabil evidensplattform inför den fortsatta utvecklingen

1

Arfolitixorin har redan visat effekt i en omfattande fas 3-studie.



2

Högre doser med ny administreringsregim bör leda till bättre effekt.



3

Högre doser kan sannolikt ges utan att påverka säkerhetsprofilen.



Evidensplattformen 1/3

1

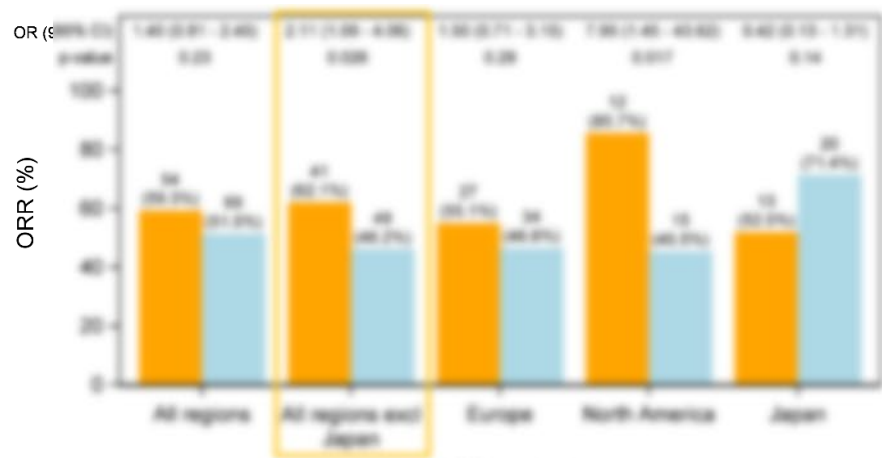
Arfolitixorin har redan visat effekt i en omfattande fas 3-studie.



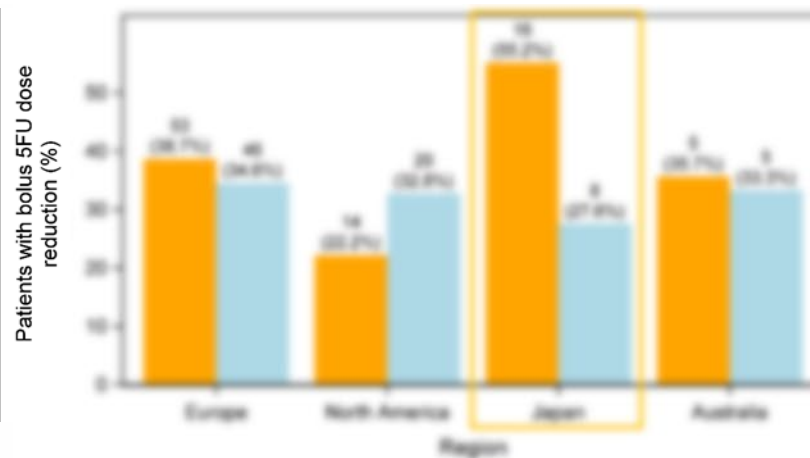
- ITT-analysen av fas 3-studien AGENT visade en numeriskt jämförbar effekt mellan arfolitixorin och leukovorin
→ *klarlagt att produkten är aktiv och har effekt redan vid vald dos*
 - En post hoc, per protokoll-analys indikerar att arfolitixorin var effektivare än leukovorin med statistisk signifikans i alla regioner exklusive Japan
 - Resultatavvikelsen i Japan bedöms bero på dosreduktioner som enkelt kan undvikas i framtida studier
- *bättre effekt redan vid vald dos om protokollet följts exakt*

EMBARGOED

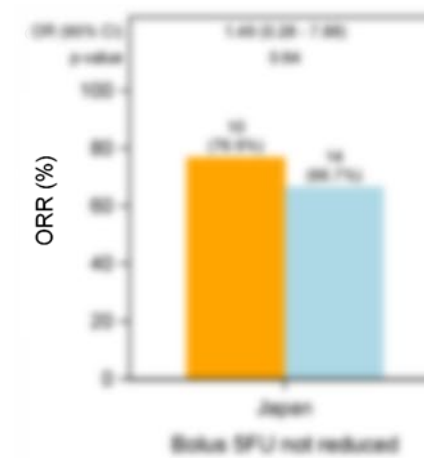
AGENT: Post hoc, per protokoll-analys visar bättre effekt redan med den valda dosen



Randomized treatment Arfolitixorin Leucovorin



Randomized treatment group Arfolitixorin Leucovorin



Randomized treatment
Arfolitixorin Leucovorin

► Patientpopulationen rensad för avvikelser från studieprotokollet visar **signifikant högre effekt av arfolitixorin** jämfört med leukovorin, exkl Japan.

► Betydande högre andel reducerade 5-FU i Japan jämfört med andra geografiska regioner.

► Resultat rensat från fall med reducerade 5-FU-doser visar numerärt högre effekt även i Japan.

Evidensplattformen 2/3

2

Högre doser med ny administreringsregim bör leda till bättre effekt



- Analyser visar att dosregimen troligen inte gav tillräckliga förutsättningar för synergistisk verkan mellan 5-FU och arfolitixin. Dosen var för låg och gavs inte på ett optimalt sätt.
→ *studien visade inte på produktens fulla potential*

Var doseringsregimen i AGENT optimal?

Verkningsmekanism 5-FU + folat

- a) 5-FU metaboliseras intracellulärt till FdUMP, som binder snabbt till målenzymet TS (som är centralt för tumörcellernas förökning).
- b) Det bildade komplexet är inte stabilt men kan binda sig till en tredje komponent, MTHF (arfolitixorin eller den aktiva metaboliten av leukovorin). Detta ternära komplex är stabilare och leder till att enzymet TS binds upp och hindrar tumörcellernas förökning – utan fritt TS blockeras tumörcellernas DNA-syntes.
- c) Ökad koncentration av MTHF i tumörcellerna när FdUMP binder sig till TS ger ökad bildning och stabilitet av det ternära komplexet och därmed förstärks och förlängs anti-tumöreffekten. → *synergistisk verkan mellan 5-FU + arfolitixorin.*
- Effekten är således beroende av att 5-FU/FdUMP och arfolitixorin kan samverka och finns tillgängligt i tumörcellen i tillräckligt höga koncentrationer samtidigt.
- *Möjliggjorde dosregimen i AGENT detta i tillräckligt hög grad?*

AGENT-studien

- Arfolitixorin gavs i <50% lägre dos än leukovorin.
 - Första dosen arfolitixorin gavs 30 min *efter* 5-FU-bolus, och i många fall följdes inte protokollet.
 - Jämförelseprodukten leukovorin gavs *före* 5-FU-bolus.
 - Sannolikheten att MTHF i fallet leukovorin fanns tillgängligt när FdUMP bildades och band till TS var därmed mycket hög.
 - Sannolikheten att arfolitixorin och FdUMP kunde verka synergistiskt var betydligt lägre då arfolitixorin gavs långt efter 5-FU och med lägre dos. Risk att FdUMP redan hunnit börja binda till TS.
- ▶ **Den valda dosregimen gav sannolikt inte optimala förutsättningar för synergistisk verkan mellan 5-FU och arfolitixorin.**

Evidensplattformen 2/3

2

Högre doser med ny administreringsregim bör leda till bättre effekt



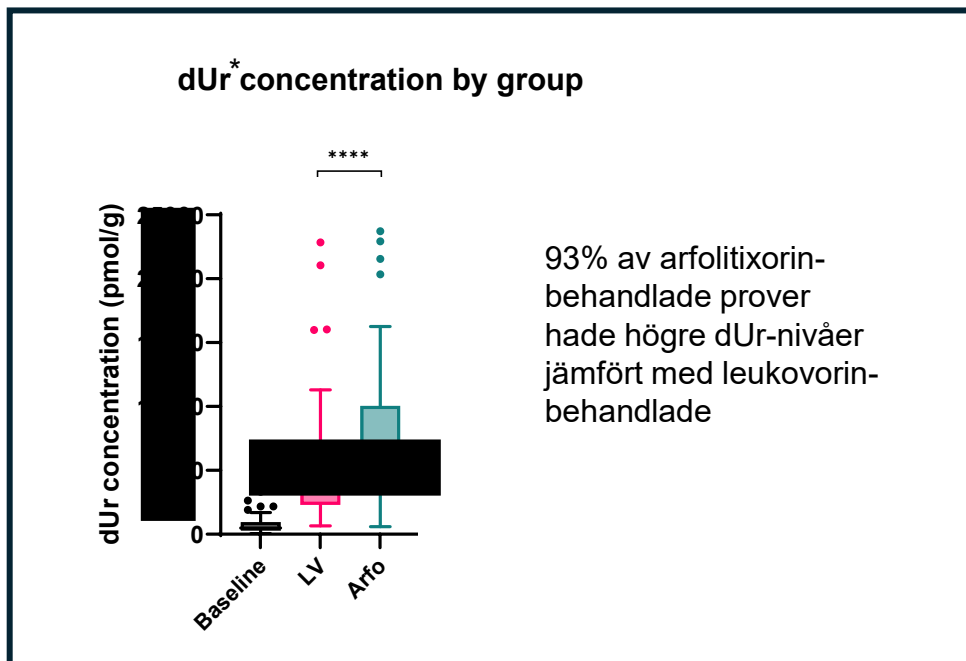
- Analyser visar att dosregimen troligen inte gav tillräckliga förutsättningar för synergistisk verkan mellan 5-FU och arfolitixin. Dosen var för låg och gavs inte på ett optimalt sätt
→ *studien visade inte på produktens fulla potential*
- Tydligt dos-respons-förhållande dokumenterat i tre nyligen genomförda studier (tumörhomogenat¹, tumöroid-modeller² samt i levermetastaser³)

¹ Surgical Oncology Laboratory, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

² Oncosyne & Akershus Universitetssjukhus

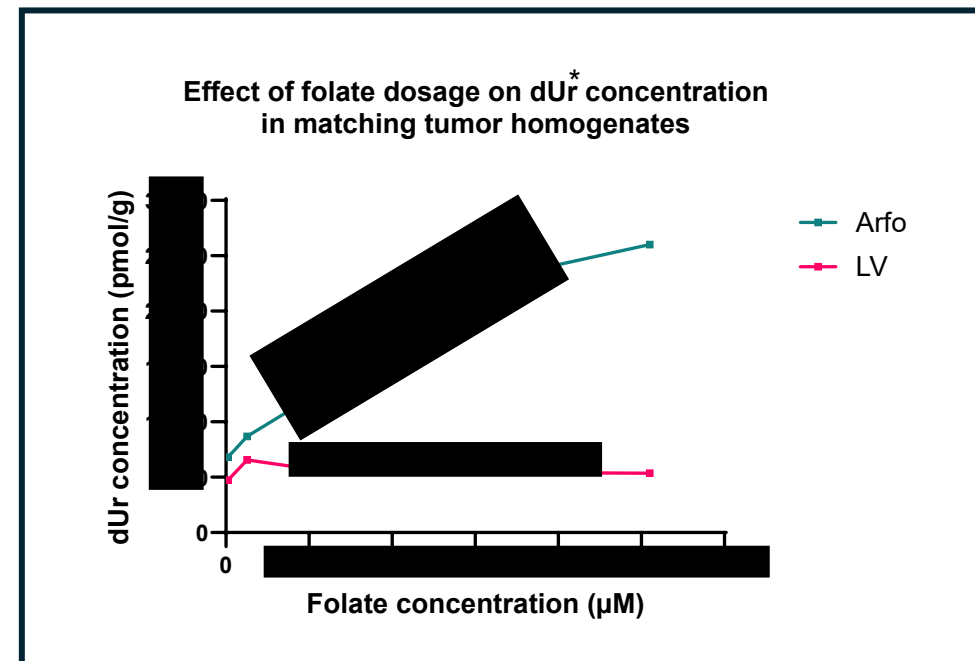
³ Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Umeå Universitetssjukhus, et al

Tumörhomogenatstudier



*) dUr är en surrogatmarkör för TS-inhibering

► Högre effekt med arfolitixorin än med leukovorin

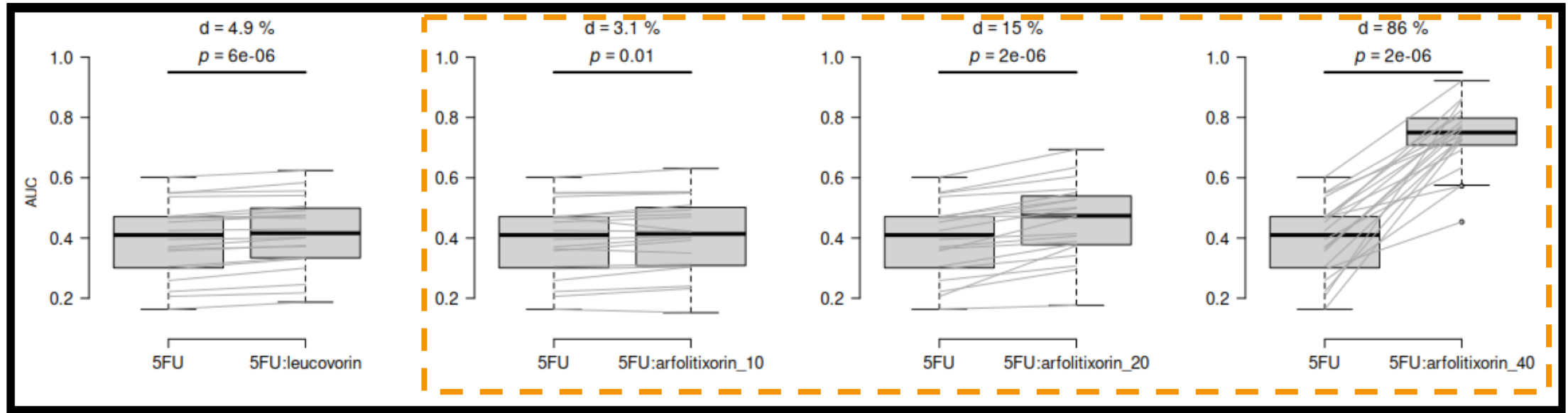


► Dos-respons: Ökad effekt med högre doser av arfolitixorin men ej med leukovorin

Studies on CRC tumor homogenates, Surgical Oncology Laboratory, Sahlgrenska Universitetssjukhuset (2024). Data on file.

Tumöröidstudier

Presenterade på ENA 2024 som late-breaking abstract



► Figuren visar effekt vid ökade doser av arfolitixorin (10, 20 och 40 μM). Dos-responssambandet är uppenbart och slutsatsen är att ”arfolitixorins aktivitet är positivt korrelerad med läkemedelskoncentrationen”.

Studies on Patient-Derived Tumoroids (PTD) conducted by Oncosyne A/S and Akershus University Hospital, presented at ENA 2024, arranged by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), National Cancer Institute, U.S. (NCI) and American Association for Cancer Research (AACR)

Bruun et al. European Journal of Cancer 211S1 (2024) 114988 <https://10.1016/j.ejca.2024.114988>

Modelle-studien

In conclusion, the Modelle-001 Trial demonstrated significantly higher levels of MeTHF (both mono- and polyglutamates) in metastases following Arfo compared to LV. This resulted in a greater reduction of TS inhibition in metastases although not statistically significant. All patients in the A30 group showed TS inhibition in metastases, whereas several patients in the LV60 group had no TS inhibition. The median TS inhibition was highest in the A120 group.

- ▶ Median TS-inhibering var högst i den grupp som fått högst dos arfolitixorin, vilket stödjer dos-responsförhållandet

Evidensplattformen 3/3

3

Högre doser kan sannolikt ges utan att påverka säkerhetsprofilen.



- Tillgängliga säkerhetsdata från kliniska studier och PK-simuleringar visar att det är möjligt att administrera signifikant högre doser av arfolitixorin med bibehållen säkerhetsprofil.
 - Studier har genomförts med doser upp till 500 mg/m² (i friska frivilliga) och 240 mg/m² (i patienter med metastaserad kolorektalcancer i kombination med 5-FU och andra läkemedel) med en bibehållen säkerhetsprofil.
- Citrat i formuleringen förknippas med en viss, men liten, risk för kardiotoxicitet vid högre doser som ges under en koncentrerad tidsperiod. Detta kan dock undvikas med en förlängd injektionstid.

Osedvanligt starkt evidensläge inför kommande fas Ib/II-studie

1

Arfolitixorin har redan visat effekt i en omfattande fas 3-studie



2

Högre doser med ny administreringsregim bör leda till bättre effekt.



3

Högre doser kan sannolikt ges utan att påverka säkerhetsprofilen.





Slutsatserna integreras i designen av kommande studie och ökar sannolikheten för positiva utfall

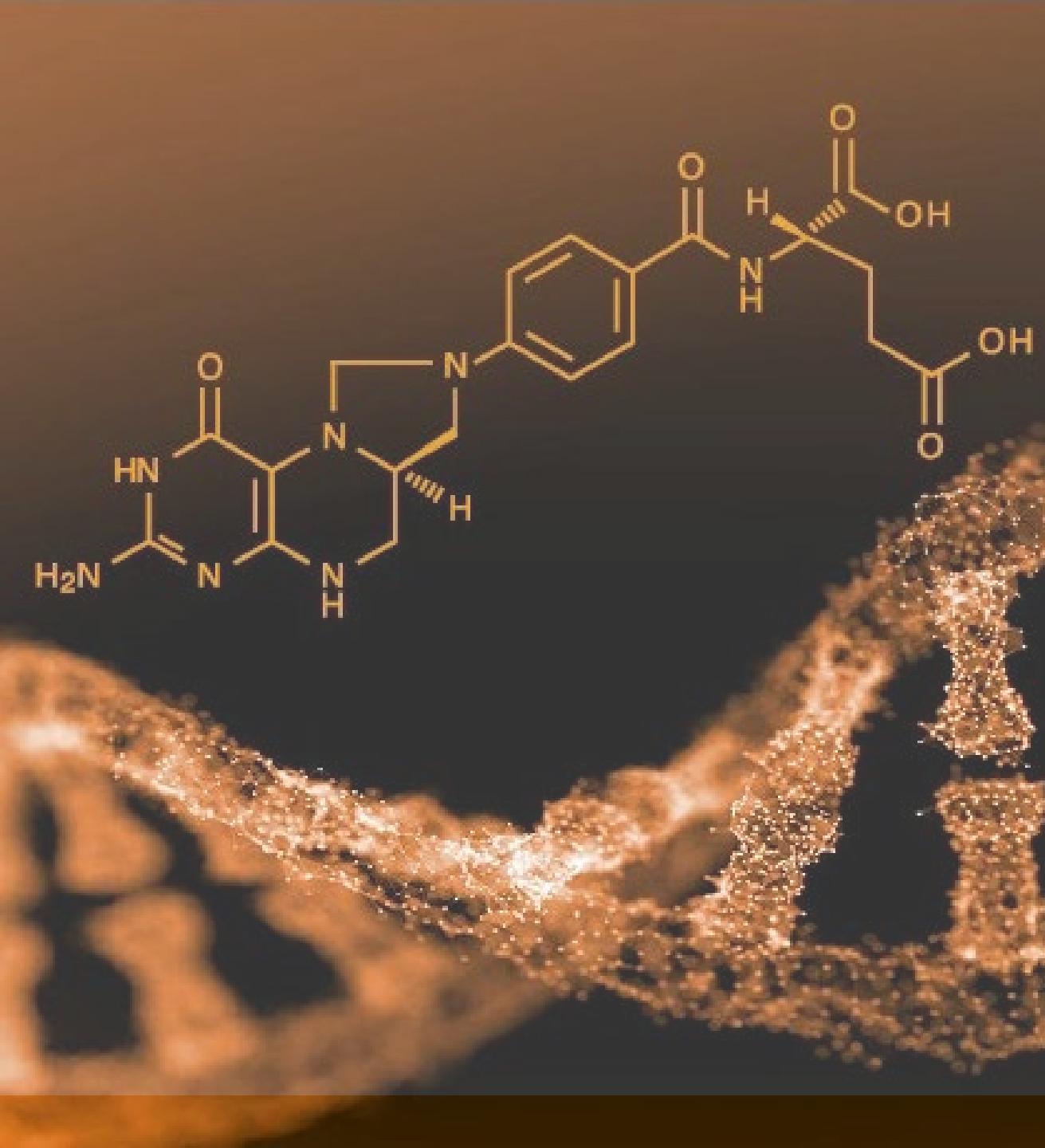
Fas Ib/II-studien:

- **Högre dos** → högre effekt
- **Längre injektionstid med start tidigare** → optimerar för synergistisk verkan och säkerhet, samt minskar behovet av precision



Roger Tell

Medicinsk chef



Designen av den kliniska fas 1b/2-studien – en översikt

Dr Roger Tell, Chief Medical Officer

ISO FOL 

Vägen mot ett godkännande

AGENT Fas 3

- Ingen påvisad bättre effekt jämfört med leukovorin (i ITT-populationen).
- Analyser visar att en suboptimal dosregim användes.
- Dos-respons-förhållande etablerat (bl a i patientderiverade tumöroider).

Fas 1b/2

- Primärt mål i fas 1b är att definiera en säker (högre) dos baserat på doslimiterande toxicitet (DLT) och en ny administreringsregim.
- I fas 2 utvärderas om en högre dos ökar effekten (jmf med en lägre dos).

Fas 2/3

- Rekommenderad dos för vidare utveckling baserat på genererade data.
- Planering av fortsatt utveckling i samarbete med globala Key Opinion Leaders.

Den kliniska fas 1b/2-studien

Behandlingsnaiva
patienter med
metastaserad
kolorektalcancer.

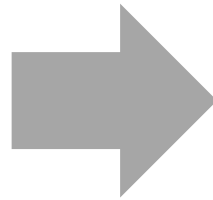
Arfolitixorin som
tillägg till 5-FU-
baserad
kemoterapi.

Optimerad dos och
administration
baserat på tidigare
genererade data.

Studiedesign

Fas 1b: Doseskalering

**Fem dosnivåer
upp till 500 mg/m²
Intravenös kort infusion
(upp till 20 patienter)**



Fas 2: Dosoptimering

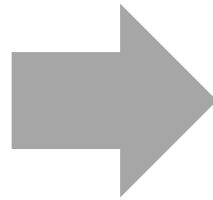
**Maximal tolererad dos (MTD)
(~20 patienter)**

**En dosnivå under MTD
(~20 patienter)**

Studiens endpoints

Fas 1b: Doseskalering

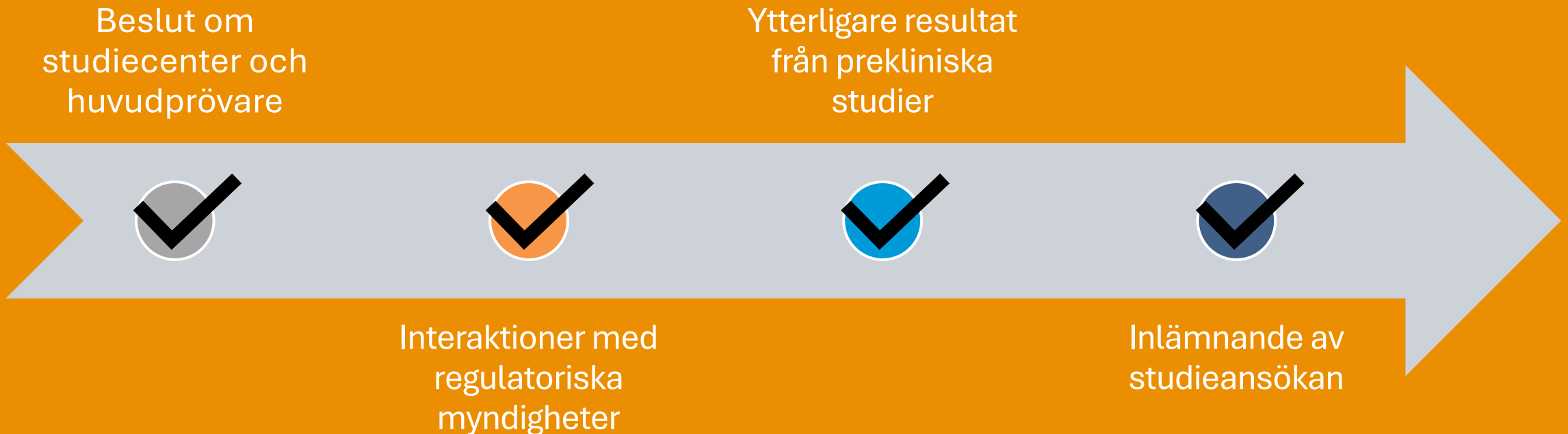
- **Säkerhet och tolerabilitet**
- Farmakokinetik
- Effektaavläsning (ORR, PFS)



Fas 2: Dosoptimering

- **Objektiv respons (ORR)**
- Progressionsfri överlevnad (PFS)
- Total överlevnad (OS)
- Säkerhet och tolerabilitet
- Farmakokinetik
- ctDNA
- Biopsianalyser

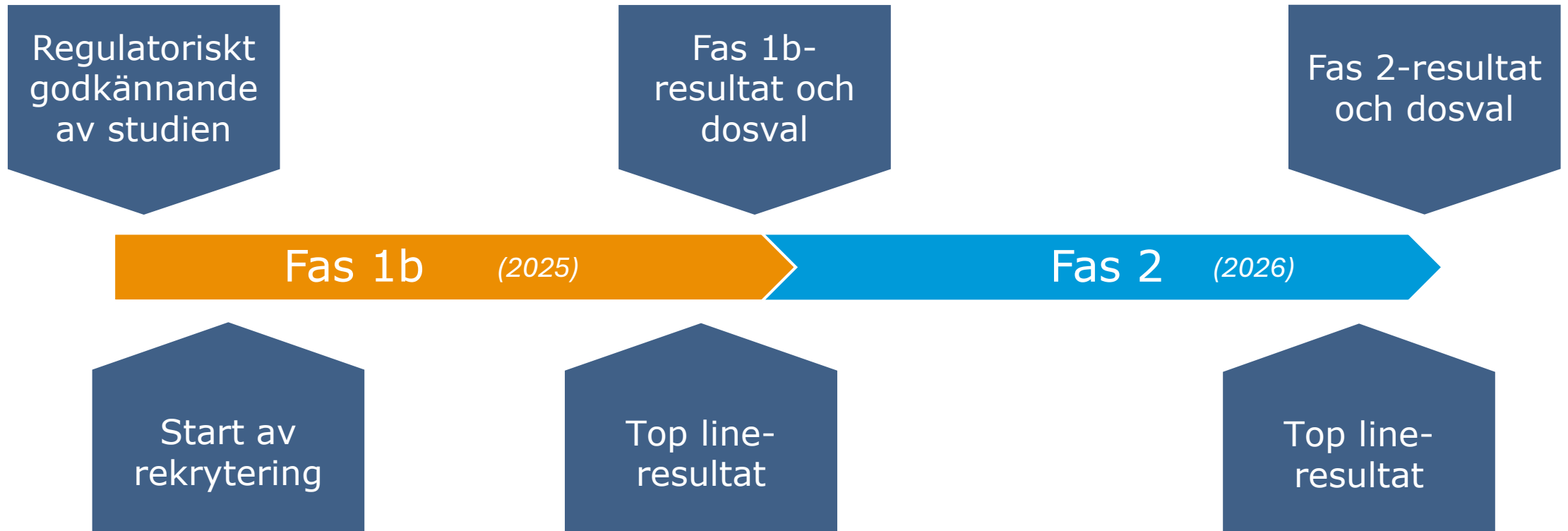
Nästa steg (mars 2024)



Nästa steg (november 2024)



Övergripande tidsplan



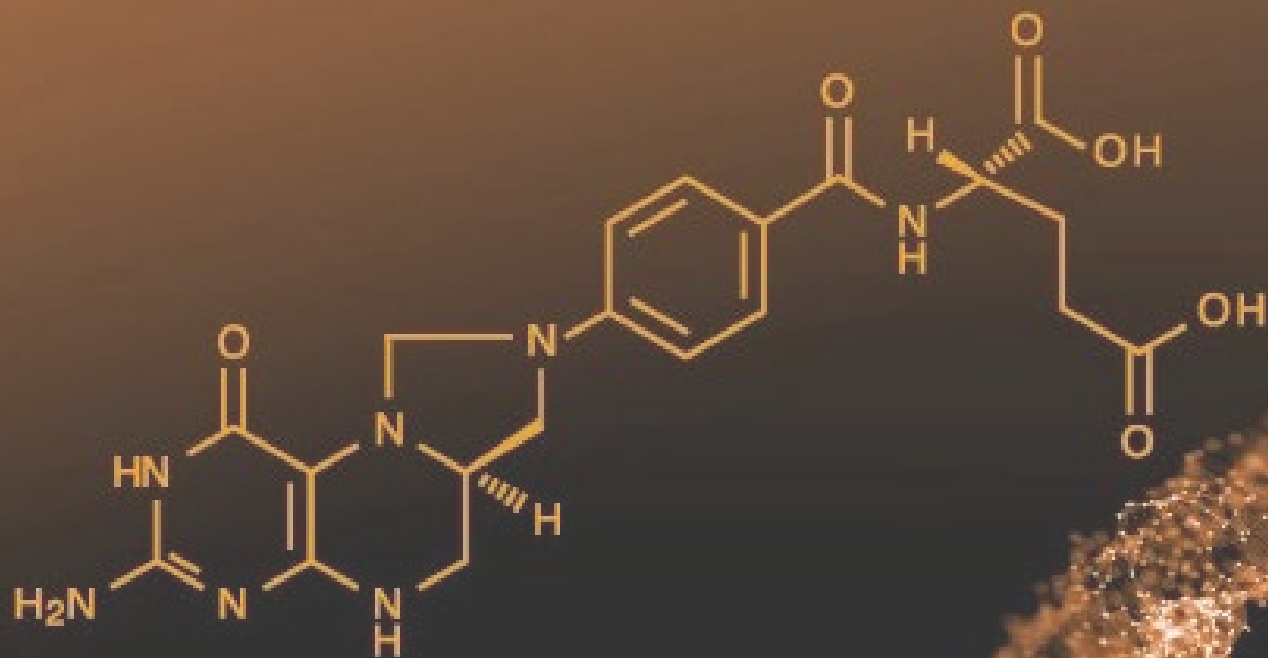
Strategiskt utvecklingssamarbete



**Prof. Dr. med.
Sebastian Stintzing**

Head of the Department of
Hematology, Oncology and
Cancer Immunology (CCM)





Marknadspotentialen för arfolitixorin

Petter Segelman Lindqvist, vd

Basen för vårt värdebyggande

**Stort medicinskt
behov**

**Arfolitixorin har
potential att
signifikant
förbättra
prognosen**

**Hög marknads-
potential**

Marknaden för behandling av metastaserad kolorektalcancer

65

miljarder SEK

Nuvarande marknadsstorlek
för läkemedelsbehandlingar

80

miljarder SEK

Förväntad marknadsstorlek
2032

5-FU kombinerat med folat utgör grunden i första linjens behandling av metastaserad cancer

Patient-grupper:	MSS/pMMR (~95%)		MSI-H/dMMR (5%)
	RAS/BRAF mutant	RAS/BRAF wild-type	
Första linjens behandling:	<u>Patients eligible for intensive therapy (95%):</u> FOLFOX/FOLFIRI/CAPEOX +/- bevacizumab or FOLFOXIRI +/- bevacizumab	Right-sided: FOLFOX/FOLFIRI/CAPEOX/ FOLFOXIRI +/- bevacizumab (Avastin) Left-sided: FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuximab (Erbix) +/- panitumumab (Vectibix)	Keytruda Opdivo ± Yervoy
	<u>Patients ineligible for intensive therapy (5%):</u> Capecitabine + bevacizumab or 5-FU + leucovorin + bevacizumab		

Möjliga patientgrupper för arfolitixorin

Regimen*	Irinotecan	Oxaliplatin	Leucovorin ¹	Fluorouracil/capecitabine	Schedule
FOLFIRI ^[1]	180 mg/m ² day 1		400 mg/m ² over two hours day 1	Fluorouracil 400 mg/m ² bolus day 1, followed by 2400 to 3000 mg/m ² over 46 hours, continuous infusion	Every two weeks
Douillard regimen ^[2]	180 mg/m ² day 1		200 mg/m ² leucovorin over two hours days 1 and 2 before fluorouracil	Fluorouracil 400 mg/m ² bolus then 600 mg/m ² over 22 hours days 1 and 2	Every two weeks
FOLFOX 4 ^[3]		85 mg/m ² day 1	400 mg/m ² over two hours days 1 and 2 before fluorouracil ¹	Fluorouracil 400 mg/m ² bolus, then 600 mg/m ² over 22 hours days 1 and 2	Every two weeks
FOLFOX 6 ^[1]		100 mg/m ² day 1	400 mg/m ² over two hours day 1	Fluorouracil 400 mg/m ² bolus day 1, followed by 2400 to 3000 mg/m ² over 46 hours, continuous infusion	Every two weeks
Modified FOLFOX 6 ^[4,5]		85 mg/m ² day 1	350 mg total dose over two hours day 1	Fluorouracil 400 mg/m ² bolus day 1, followed by 2400 mg/m ² over 46 hours	Every two weeks
FOLFOX 7 ^[6]		130 mg/m ² day 1	400 mg/m ² over two hours day 1	Fluorouracil 400 mg/m ² bolus, then 2400 mg/m ² over 46 hours	Every two weeks
Modified FOLFOX 7 ^[7] (Optimox)		100 mg/m ² day 1	400 mg/m ² over two hours day 1	Fluorouracil 3000 mg/m ² over 46 hours	Every two weeks
Modified FOLFOX 7 ^[8] (CONCEPT) [§]		85 mg/m ² day 1	200 mg/m ² over two hours day 1	Fluorouracil 2400 mg/m ² over 46 hours	Every two weeks
XELOX ^[5]		130 mg/m ² day 1		Capecitabine 1000 mg/m ² orally twice per day on days 1 to 14	Every three weeks
FOLFOXIRI ^[9]	165 mg/m ² day 1	85 mg/m ² day 1	400 mg/m ² leucovorin over two hours day 1	Fluorouracil 3200 mg/m ² over 48 hours	Every two weeks

UpToDate®

5-FU kombinerat med folat kommer fortsatt utgöra grunden i behandlingen

	Phase 2 / Proof-of-Concept	Phase 3 / Pivotal
1L	ABBV-400 PolyPEPI1018 Deflexifol Onvansertib Ivonescimab Zanidatamab	Encorafenib GRANITE-001 Tucatinib
2L	MK-7684A BXQ-350 SCO-101 ADG126 BOT/BAL Zamaporvint DKN-01 MK-1308A NT-17 TTX-080 Petosemtamab Tinodasertib Etrumadenant	Zanzalintinib
3L	E04010 CTX-009	Sotorasib

“It is inconceivable to think that 5-FU backbone will not be the mainstay care, it is a very effective drug within our treatment landscape”

“I think we are going to get smarter and find more actionable mutations, but I do not think this will impact the 1L SoC”

“5-FU is the most effective drug in this disease, I don’t think it will ever go away ever”

*“There isn’t anything that comes close to chemo or has a response rate high enough to replace the chemo backbone. **5-FU will remain the pyrimidine of choice** in multi-agent chemo regimens in 1L”*

► En uppsjö av läkemedel under utveckling, samtliga avsedda att användas antingen som tillägg till 5-FU+folat eller i senare behandlingslinjer.

► Konsensus bland kliniska experter att 5-FU+folat kvarstår som grundbult i behandlingen under överskådlig framtid.

Gynnsam konkurrenssituation

**5-FU-baserad
behandling består**

Kemoterapin 5-FU+folat

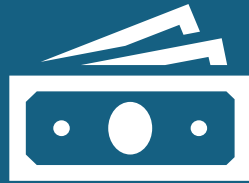
förväntas fortsatt utgöra basen i behandlingen

**En av få
innovationer**

Arfolitixorin

har potential att ersätta leukovorin och signifikant
potentiera effekten av 5-FU-behandling

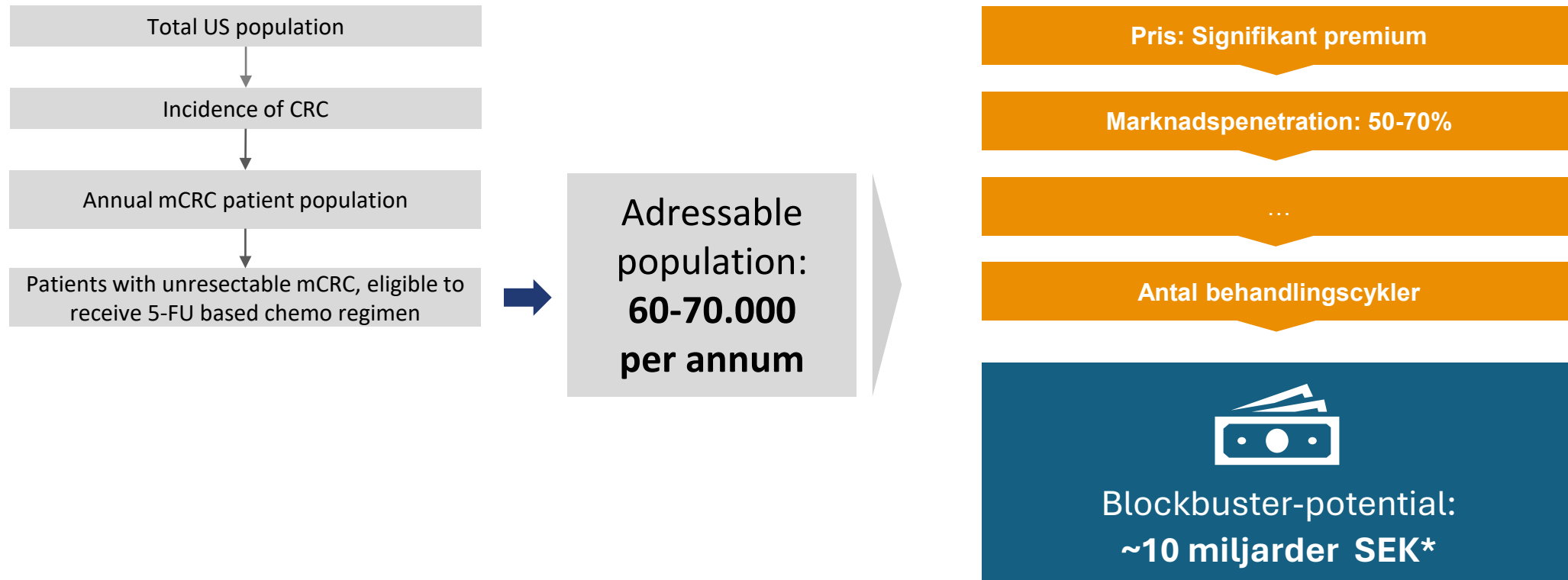
USA-marknaden indikerar stor kommersiell potential för arfolitixorin



Blockbuster-potential:
~10 miljarder SEK*

*Bruttoförsäljning i USA. Estimatet grundas på marknadsundersökningar och analyser utförda av Back Bay Life Science Advisors i oktober 2024

Stor patientpopulation och gynnsam prissättning ger blockbuster-potential



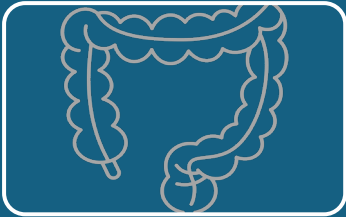
*Bruttoförsäljning i USA. Estimatet grundas på marknadsundersökningar och analyser utförda av Back Bay Life Science Advisors i oktober 2024.

Ytterligare marknader och användningsområden kan tillkomma



Samtliga relevanta marknader utöver USA

- **Japan, Kanada,** Europa
- Samt tillkommande regioner



Potentiell utökning av indikationer inom kolorektalcancer

- Adjuvant / neoadjuvant behandling



Potentiella ytterligare indikationer i andra cancerformer / solida tumörer

- Exempelvis pancreas, bröst, huvud/hals

Basen för vårt värdebyggande

**Stort medicinskt
behov**

**Arfolitixorin har
potential att
signifikant
förbättra
prognosen**

**Hög marknads-
potential**

**Vi är övertygade om att
arfolitixorin har potential att
revolutionera behandlingen
av kolorektalcancer.**

Q&A