

Follicum hoppas att Nyhetsbladet når ut till så många som möjligt av bolagets ägare och intressenter. Om du vill följa vår fortsatta utveckling ber vi dig därför att [registrera din e-postadress](#) på vår hemsida, www.follicum.com. Du kan också följa oss på LinkedIn.

Julhälsning från Follicum

Företaget har haft en mycket intensiv höst och slutfört en rad olika viktiga aktiviteter som har genererat stort intresse. De viktigaste milstolparna är att den nya fas II-studien för stimulering av hårväxt framgångsrikt har slutförts och samtidigt har nya prekliniska data genererats inom diabetesprojektet! Resultaten från den kliniska studien visade att hårväxten under studieperioden ökade med i genomsnitt 7 hår per cm² vid den högsta dosen av FOL-005. Studien visade också en markant ökning av antalet hårsäckar i tillväxtfas, särskilt vid den högsta undersökta dosen, medan placebogruppen istället visade en tydlig minskning.

Arbetet med att vidareutveckla tillverkningsprocessen för den topikala formulering vi valde i juni har fortsatt. Viktiga förberedelser inför tillverkning till de kliniska studierna har genomförts under hösten och arbetet fortsätter under första halvan av 2019 för att processen ska vara klar i god tid innan tillverkning sker inför nästa kliniska studie. Formuleringen motsvarar våra högt ställda krav vad avser stabilitet och transport av FOL-005 till hårsäcken. Dessutom har formuleringen mycket tilltalande kosmetiska egenskaper.

Inom diabetesprojektet har våra patenterade peptider, i pre-kliniska studier, visat intressanta effekter bland annat på frisättning av insulin. Projektet avancerar snabbt och vi skickade in en ny patentansökan i november för att bredda vårt skydd. Den aktuella patentansökan skyddar nya aspekter som upptäckts under de prekliniska studierna med peptidklassen. Experimentella studier visar också att våra nya optimerade peptider har en skyddande och bevarande effekt på betaceller som utsatts för långvarig exponering av höga glukoskoncentrationer. Resultaten som är entydigt positiva visar att våra peptidklasser har potential att bli ett värdefullt komplement inom behandling av diabetes. Vi planerar att välja läkemedelskandidat under början av 2019 för att därefter förbereda projektet för kommande kliniska studier.

I början av året kunde vi berätta att vi delvis kartlagt verkningsmekanismen för våra peptider inom både hår och diabetes, då vi har identifierat intressanta receptorer som verkar vara nya terapeutiska "targets" inom båda områdena. Detta arbete är viktigt för kommande diskussioner med regulatoriska myndigheter och potentiella partners och för att kunna vidareutveckla våra produkter. Arbetet kommer att fortsätta under det närmaste året för att i detalj förstå hur receptorerna och våra peptidklasser fungerar. Follicum har nyligen tecknat avtal med centralt för hudvetenskap (CSS) vid University of Bradford i Storbritannien för att fortsätta att utreda verkningsmekanismen. Syftet är att kombinera *in vitro*-experiment med användning av bioinformatik och datasökning med Follicums olika peptidklasser. Arbetet görs i samarbete med universitetet vilket innebär att bolaget får tillgång till en unik kompetens på ett synnerligen kostnadseffektivt sätt. Den breda erfarenhet som CSS tar med i projektet är av stor betydelse för att öka förståelsen för verkningsmekanismen hos våra peptider. Projektet kommer att omfatta både hud/hårbiologi och diabetes.

Viktiga kommande milstolpar under 2019 för hårprojektet är aktiviteter inför och start av en klinisk Fas II-studie på patienter med håravfall, med den topikala formuleringen. För vårt diabetesprojekt

ser vi under början av 2019 fram emot ytterligare *in vivo*-resultat av bolagets peptider, val av läkemedelskandidat samt inledande data på effekter på diabeteskomplikationer.

Biologisk koppling mellan hårfall och diabetes

Även om hårfall och diabetes är två vitt skilda indikationer finns det en biologisk koppling mellan sjukdomarna. Forskning har visat att män kan drabbas av hårfall redan i tidiga stadier av diabetes och att hårfall kan vara ett tidigt tecken på typ 2-diabetes. Normal hårväxt växlar mellan aktivitet och inaktivitet i hårsäckarna och brist på insulin verkar ha en negativ inverkan på hårsäckarnas övergång till tillväxtfasen. Detta kan göra att håret växer långsammare eller inte alls hos diabetiker. Våra peptidbaserade läkemedelprojekt har potential att kunna behandla båda indikationerna på ett effektivt och säkert sätt.

Bättre vävnadsreparation, mindre diabeteskomplikationer

Processen för hårtillväxt påminner om vävnadsreparation och många diabeteskomplikationer uppstår på grund av nedsatt förmåga att reparera skadad vävnad. En förbättrad förmåga att reparera en skadad vävnad kan minska risken för diabeteskomplikationer vilket vore önskvärt utifrån ett behandlingsperspektiv.

Synergieffekter mellan hår och diabetes-projekten

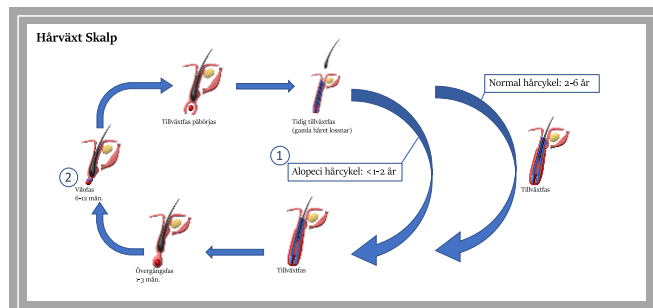
Det finns tydliga synergier med att driva två peptidbaserade projekt i olika utvecklingsfas i bolaget. Med den omfattande kompetens och erfarenhet av peptidläkemedel som vi har utvecklat sedan start 2011, ser vi bl a att vi snabbt kan driva fram diabetesprojektet till ett utvecklingsstadium där vi är redo att starta en första klinisk studie på diabetes under 2020 för att studera säkerhet och effekt.

Positiv effekt på hårväxten med en ökning om 7 hår per cm²

Vi presenterade nya spännande resultat från den första fas IIa-studien på skalp i oktober. Studien genomfördes i Tyskland, på tyska Clinical Research Center for Hair and Skin Science (CRC) i Berlin och vid bioskin i Hamburg, ett fullservice-CRO specialiserat på dermatologi. I studien har behandlingen administrerats som injektioner på definierade minizoner på patientens skalp.



Placering av minizoner på skalp



Normal och störd hårcykel hos alopeci-patienter

Resultaten visar att hårväxten under studieperioden ökade med i genomsnitt 7 hår per cm² vid den högsta dosen med FOL-005. Effekten var dessutom nästan statistiskt signifikant jämfört med före behandling (baseline). I placebo-gruppen uppmättes ingen statistiskt signifikant behandlingseffekt. Studien var designad att mäta effekten efter behandlingen gentemot baseline och inte som en jämförelse med placebo-gruppen. Den uppmätta ökningen överensstämmer med de fynd som man ser efter behandling med t ex minoxidil och finasteride under betydligt längre tid.

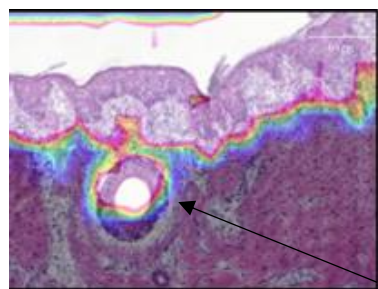
Utöver en ökning av antalet hårstrån, kunde studien också visa en markant ökning av antalet hårsäckar som befann sig i tillväxtfas efter behandling, särskilt vid den högsta undersökta dosen, medan placebogruppen istället visade en tydlig minskning. Denna positiva effekt tyder på att FOL-005 kan leda till ytterligare ökad hårväxt vid en längre behandling. Vi är mycket nöjda med att ha visat så fina resultat i en relativt liten och kort studie. Nu har vi initierat arbetet med att förbereda för kliniska studier med den topikala formuleringen samt doseroptimering.

Resultat från publicerade kliniska studier med etablerade behandlingar (rad 1-4) som jämförelse till fas II-studien med FOL-005 (rad 5).

Compound	Publication	# subjects	Change in Hair Density	
Minoxidil	D. H. Rushton et al 1989 Quantitative assessment of 2 % topical minoxidil in the treatment of male pattern baldness	47 (12)	6 months 7 hairs	12 months 4 hairs
Minoxidil	Olsen et al 2002 A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men	5%: 139 2%: 142	11 months 18.6 hairs 12.7 hairs	
Minoxidil and Finasteride	Rushton et al 2016 Hair regrowth in male and female pattern hair loss does not involve the conversion of vellus hair to terminal hair	Minoxidil: 15 Finasteride: 15	12 months 4 hairs 13 hairs	
Finasteride	D. Van Neste et al 2000 Finasteride increases anagen hair in men with androgen alopecia	93	11 months 7 hairs	
FOL-005	FCS-002, 2018	23	3 months 7 hairs	

En användarvänlig topikal formulering med god stabilitet och penetration

Arbetet med att ta fram en användarvänlig formulering fortgår enligt plan. Vi valde formulering i juni och denna beredningsform ska nu skalas upp och kommer framöver att prövas i kliniska fas II och fas III-studier inför registrering och lansering av produkten.



Hårsäck

FOL-005 som applicerats med den topikala formuleringen, transporteras genom hudlagren och ner till hårsäcken.

Det finns få läkemedel i sen klinisk utveckling inom hårväxt – FOL-005 är ett av dessa

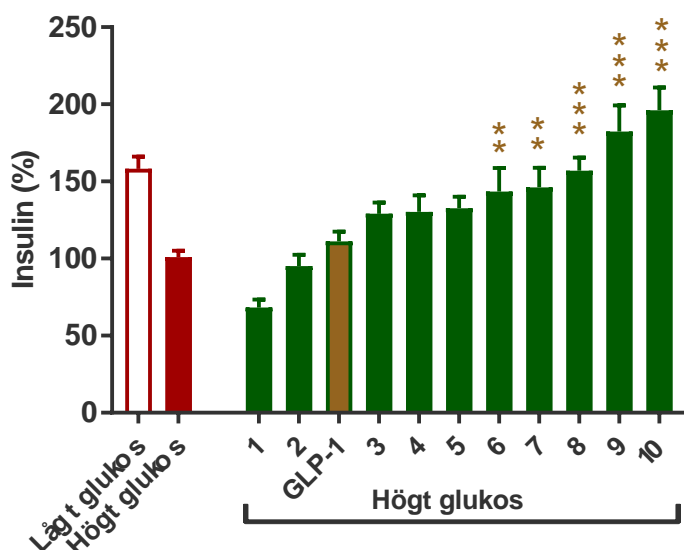
Marknaden för behandling av alopecia, d v s hårfall, är mycket omfattande. Försäljningen av registrerade läkemedel uppgår till cirka 3 miljarder USD globalt årligen och dessutom säljs andra produkter som inte är klassade som läkemedel för stora belopp. Follicum arbetar kontinuerligt med att kommunicera resultat och framgångar till potentiella partners och vi ser ett starkt och växande intresse för FOL-005 från många läkemedelsföretag. Det är värt att notera att det finns få läkemedel i sen klinisk utveckling inom hårväxt – FOL-005 är ett av dessa. Vi fick mycket positiv återkoppling på studieresultaten från potentiella partners när vi träffade dem under det stora partnermötet *BIO-Europe* i Köpenhamn i november månad.

Vi arbetar målinriktat med att identifiera faktorer som kan differentiera oss från konkurrenter

Vår nya peptidklass stimulerar frisättning av insulin och resultaten visar tydligt att den har potential att bli ett värdefullt komplement inom behandling av diabetes. Vid typ 2-diabetes är förmågan att producera insulin nästan helt borta och mängden insulin räcker inte. Kroppen kan inte svara med ökad insulinproduktion i tillräcklig mängd när blodsockret stiger efter exempelvis en måltid och dessutom är kroppens förmåga att utnyttja insulinet nedsatt. Detta innebär att det behövs en större mängd insulin för att kontrollera blodsockret. Läkemedel som hjälper till att förbättra insulinproduktionen och sänka blodsockernivån finns redan på marknaden. Alla dessa behandlingar är relativt effektiva, men endast under en begränsad tid. En variation i blodsockernivå skapar ett antal komplikationer i kroppen som t ex hjärtkärleffekter, fetma, lever- och njurskador. När effekterna avtar och komplikationer uppstår behövs således andra behandlingar som kan komplettera den befintliga arsenalen eller kan användas som tilläggsbehandling, t ex för att minska riskerna för de allvarligaste diabeteskomplikationerna. Vi har under 2018 genomfört en mängd prekliniska försök som har visat att Follicums peptider har en insulinfrisättande effekt som är jämförbar, eller till och med bättre än, vissa befintliga diabetespreparat. Dessutom potentiernas insulinfrisättningen med ökande glukoskoncentration i *in vitro*-försök, precis det man vill uppnå för patienter som har ett högt blodsocker. Potentialen hos peptiderna har också bekräftats i glukostoleranstester där de har en glukossänkande effekt hos försöksdjur. Experimentella studier visar dessutom att våra nya optimerade peptider har en skyddande och bevarande effekt på betaceller som utsatts för långvarig exponering av höga glukoskoncentrationer.

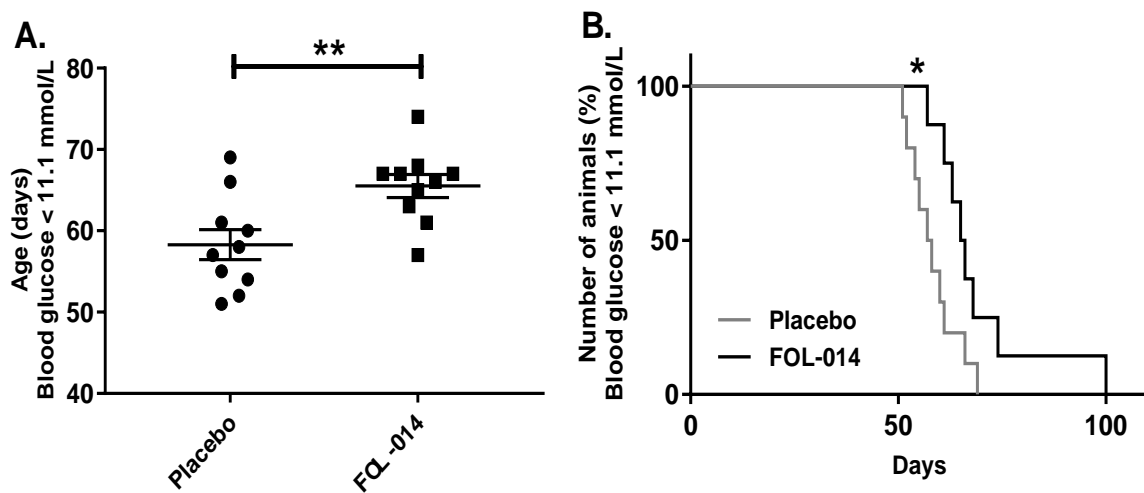
Diabetesmarknaden är mycket stor och konkurrensintensiv. Vi arbetar därför målinriktat med att identifiera faktorer som kan differentiera oss från konkurrenter och innebära ett tidigt partnerskap. I vårt internationella nätverk för vi diskussioner om hur vi kan skraddarsy vår forskning optimalt genom att inrikta oss på att begränsa problem orsakade av vissa diabeteskomplikationer. Eftersom stora delar av patientens ohälsa och vårdens kostnader kommer från just komplikationer har Follicum ett mål att ta fram en behandling för dessa problem.

Under hösten har vi förstärkt vårt diabetespatent ytterligare och skickade in en uppdaterad ansökan till patentmyndigheterna i början av november månad samtidigt som vi fick det första patentet publicerat. Det prekliniska arbetet genomförs framför allt i samarbete med Follicums forskarnätverk vid Lunds Universitet.



Experiment med insulinproducerande beta-celler visar att Follicums peptider bevarar beta-cellernas förmåga att utsöndra insulin efter långvarig exponering av höga halter glukos, vilket efterliknar den fysiologiska situationen i diabetespatienter. Den vita stapeln representerar friska celler och den röda stapeln representerar diabetiska celler. De gröna staplarna (numrerade 1-10) visar att behandling av diabetiska celler med Follicums olika peptider återställer de sjuka cellernas förmåga att utsöndra insulin. Stjärnorna (*) på staplarna anger statistisk skillnad mot kontrollen (högt glukos).

Våra prekliniska resultat visar dessutom att peptiderna har kapacitet att fördröja insjuknandet i Typ 1-diabetes i en djurmodell. Resultaten tydliggör att peptiden letar sig till, och stannar i, bukspottskörteln vilket är fördelaktigt för ett insulinreglerande preparat eftersom bukspottskörteln är kroppens centrum för insulinproduktion. Nuvarande arbete omfattar dosoptimering såväl som studier för att ta reda på verkningsmekanismen av Follicums peptider i Typ-1 diabetes. Arbetet sker i nära samarbete med en expertgrupp vid Lunds Universitets diabetescentrum.



Behandling med FOL-014 förlänger signifikant tiden fram till insjuknandet i en modell för Diabetes typ 1.

Nästa milstolpe inom diabetesprojektet är att välja en läkemedelskandidat under början av 2019 för att därefter under 2020 starta en fas I-studie. Målet är att utveckla ett projekt inom diabetes som är attraktivt för globala partners.

Deltagande i internationellt diabetesprojekt

Follicum ingår sedan 2017 i ett omfattande diabetesprojekt som leds från Lunds Universitet och vars arbete finansieras av Stiftelsen för Strategisk Forskning. Utöver Follicum ingår bl a Novo Nordisk, Johnson & Johnson Innovation och Pfizer i projektet. Detta ger oss värdefulla kontakter och möjligheter till nätverkande på internationell toppnivå. Vi är också mycket glada att Novo Nordisk Foundation återigen tilldelat Professor Jan Nilssons forskargrupp på Clinical Research Center vid Lunds Universitet pengar, denna gång 1 400 000 kr, för att utföra prekliniska diabetesstudier med Follicums peptider.

Vi är också entusiastiska över det resurstillskott i form av en postdoktortjänst som vi har erhållit under december. Det internationella diabeteskonsortiet har finansierat 5 post-doktortjänster för att ytterligare stärka forskningen. Av totalt 11 sökande har Follicums projekt tilldelats en av de 5 tjänsterna. Syftet är att ytterligare stärka forskningen kring potentialen av Follicums peptiders för framtida diabetesbehandling. Post-doktortjänsten är 100% finansierad av LUDC-IRC och är en två-årig heltidstjänst. Arbetet avser att i detalj studera verkningsmekanismen hos våra peptidklasser. En

postdoktor är en person som utför avancerad forskning efter doktorsexamen.

Avslutningsvis vill jag tacka Er för Ert intresse och stöd i arbetet med att utveckla Follicum till ett ledande internationellt företag inom hår och diabetesforskning. Vi har många intressanta och spännande milstolpar som kommer att bygga ytterligare värde i bolaget framför oss det närmaste året – start av den nya kliniska fas II-studien på patienter med hårfall, ytterligare *in vivo*-resultat med bolagets diabetespeptider, val av läkemedelskandidat inom diabetes, samt data på effekter av peptidklassen på diabeteskomplikationer är några av de viktigaste.

God Jul och Ett Gott Nytt År!

Lund den 18 december 2018

Jan Alenfall, VD