NULÄGESANALYS

Follicum

Jan Alenfall, vd
Gun-Britt Fransson, styrelseordförande
www.follicum.se

Sammanfattning

Follicum är ett virtuellt biotechbolag som grundades 2011 och utvecklar peptidbaserade läkemedel med unika verkningsmekanismer. Bolagets affärsmodell går ut på att erhålla intäkter genom utlicensiering eller försäljning av hela, eller delar av, bolagets läkemedelsprojekt till större läkemedelsbolag och/eller finansiella aktörer. På så vis ämnar bolaget generera avkastning och intäkter till sina ägare samt framtida projekt.

Bolaget har två aktiva läkemedelsprojekt, huvudkandidaten FOL-005 som utvecklas mot håravfall (alopecia) och diabetesprojektet FOL-014, vilka båda är inne i mycket intressanta utvecklingsskeden.

Hösten 2018 rapporterades en fas IIa-studie som visade att FOL-005 ökade hårväxten med 7 hår/cm2 under studieperioden. Studien visade också en ökning av antalet hårsäckar i tillväxtfas, särskilt vid den högsta undersökta dosen, medan placebogruppen istället visade en tydlig minskning. Studien genomfördes dock med injicerad FOL-005 endast 3 gånger per vecka – den kommersiella slutprodukten kommer att vara en krämliknande formulering som kommer att appliceras på hårbotten varje dag.

Under det gångna året tog Follicum fram en topikal formulering av FOL-005. Denna har, i en in vivo-modell, visats ge ökad hårväxt i linje med ledande produkter på marknaden. Nu förbereds en uppföljande fas IIa-studie med den topikala formuleringen som väntas starta under sista kvartalet 2019. I denna ska dos, behandlingsfrekvens och studielängd optimeras. Därefter siktar bolaget på utlicensiering av FOL-005.

Inom diabetes-projektet har bolagets peptider visat god insulinfrisättande och glukossänkande effekt i prekliniska studier. Peptidklassen har även uppvisat skyddande inverkan på β-celler, som spelar en avgörande roll inom diabetes genom att bevara funktionen hos cellerna så att insulinfrisättningen kan bibehållas, samt en kapacitet att skjuta fram insjuknandet i typ 1-diabetes. En ny patentansökan skickades in i november 2018 för att skydda nya aspekter med peptidklassen. I veckan valde Follicum läkemedelskandidat inom projektet och den kommer nu att tas vidare i ett prekliniskt program inför kommande kliniska studier. Bolaget siktar på utlicensiering av kandidaten senast under preklinik/fas I.

Genom diabetesprojektet ingår Follicum i det internationella diabeteskonsortiet SFF/LUDC-IRC tillsammans med välkända spelare som Novo Nordisk, Pfizer och Johnson & Johnson Innovation. Att bolaget ingår i konsortiet ger, förutom en tydlig kvalitetsstämpel, tillgång till ett stort nätverk och validerade diabetesmodeller.

Inom det internationella konsortiet för bolaget diskussioner om hur man kan optimera sin forskning, vilket har resulterat i ett fokus på att minska diabeteskomplikationer. Follicums nätverk har även resulterat i upprepad extern finansiering av projektet, bland annat genom en av konsortiet fullt finansierad postdoc-tjänst.

Vid positiva resultat i den planerade fas IIa-studien bedömer BioStock att Follicum har goda möjligheter att utlicensiera FOL-005-projektet. Detta dels p.g.a. bristen på effektiva alopecia-behandlingar på marknaden och dels på den begränsade utvecklingspipelinen. Även diabetesprojektet ser lovande ut genom bolagets gedigna nätverk och möjlighet till guidning av världsledande experter inom ett utmanande och komplext område.

Bolaget har en pågående teckningsoption – TO 2018/2019 – med teckningstid fram till 15 februari 2019 och till en kurs om 2,20 SEK/aktie. Det totala emissionsbeloppet är 15,5 Mkr, varav 47 procent är garanterat. Likviden ska användas till att bibehålla ett högt tempo inom bolagets båda projekt samt till fortsatta affärsutvecklingsaktiviteter.

Kommande triggers för Follicum

- FOL-005
  - Inleda prekliniska säkerhetsstudier med topikal formulering (Q2 2019)
  - Planering för start av klinisk fas II-studie på skalp med topikal formulering (H1 2019)
  - Start av klinisk fas II-studie på skalp med topikal formulering (Q4 2019)
- FOL-014
  - Inledande säkerhetsstudier för vald kandidat (H1 2019)
  - Uppskalning av tillverkning (H1 2019)
  - Data kring effekter på diabeteskomplikationer (Q4 2019)
  - Planering av klinisk fas I-studie (Q4 2019)
  - Inleda klinisk fas I-studie (2020)

Bolaget

Follicum AB bildades 2011 för att vidareutveckla ett forskningsfynd från Lunds universitet. Follicum är ett virtuellt biotechbolag som utveckla peptidbaserade läkemedel med unika verkningsmekanismer.

Teamet består idag av 4 anställda med sammantaget över 100 års erfarenhet av läkemedelsutveckling, då framförallt peptidutveckling.

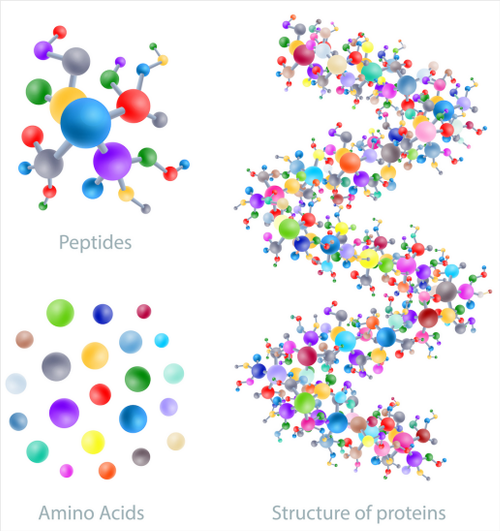
Bolagets utvecklings- och studieprogram sker i huvudsak via externa samarbeten med specialister inom respektive område t.ex. produktion, analys och kliniska prövningar. Bolaget har även etablerade partnerskap med världsledande forskare.

Bolagets primära läkemedelskandidat FOL-005, är en peptid som utvecklas för att stimulera hårväxt vid håravfall (alopecia). Man bedriver också ett prekliniskt projekt med peptider inom diabetes.

Parallellt med utvecklingsarbetet inom ovan nämnda projekt arbetar bolaget aktivt med att stärka sina kontakter med tänkbara framtida partners och licenstagare. Bolagets affärsmodell går ut på att erhålla intäkter genom utlicensiering eller försäljning av hela, eller delar av, bolagets läkemedelsprojekt till större läkemedelsbolag och/eller finansiella aktörer. På så vis ämnar bolaget generera avkastning och intäkter till sina ägare och framtida projekt. Follicum avser inte bedriva egen försäljning av läkemedel.

Sedan börsnoteringen i slutet av 2014 handlas bolagets aktie på Spotlight Stock Market (ticker: FOLLI).

Peptider



Follicums läkemedel består av kortare sekvenser av proteiner, så kallade peptider.

Både peptider och proteiner består av kedjor av aminosyror som länkas samman via peptidbindningar. Det enda som skiljer dem åt är kedjans längd, där kedjor som består av färre än 50 aminosyror brukar kallas peptider medan de som innehåller fler kallas proteiner.

Insulin, med sina 51 aminosyror, räknas som det minsta proteinet.

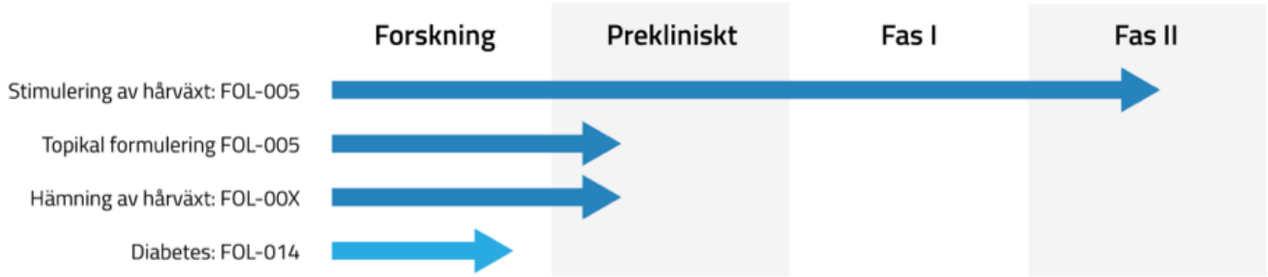
Peptider kan ha många olika funktioner, t.ex. att signalera inuti och mellan celler och organ. Peptider kan därför med fördel användas i medicinskt syfte för att justera cellers funktioner, vilket Follicum bygger sin läkemedelsutveckling på.

Pipeline

Follicums primära läkemedelskandidat FOL-005 utvecklas mot håravfall medan FOL-014-klassen utvecklas mot diabetes.

I början av 2018 kunde Follicum delvis kartlägga verkningsmekanismen för peptiderna inom de båda aktiva projekten. De identifierade intressanta receptorer som verkar vara nya terapeutiska targets inom respektive område.

Utöver de aktiva projekten har bolaget även en peptid mot oönskad hårväxt, ett projekt som f.n. är pausat (FOL-00X).



FOL-005

Läkemedelskandidaten FOL-005 är en syntetisk peptid, baserad på det mänskliga proteinet osteopontin, som utvecklas för stimulering av hårväxt vid håravfall (alopecia).

Follicum har utvecklat FOL-005 tillsammans med världsledande forskare inom hårområdet i framförallt Tyskland och Israel.

FOL-005 är en potentiell ”first-in-class” behandling och inga biverkningar har hittills observerats.

Fas I/IIa-studie på lår

Under andra halvåret 2016 och fram till februari 2017 genomfördes den första kliniska studien med FOL-005. Studien genomfördes på 40 friska, frivilliga, manliga försökspersoner på ett sjukhus i Berlin där FOL-005 doserades med injektion under huden på sex minizoner på försökspersonernas lår. FOL-005 administrerades 2 eller 3 gånger i veckan under 3 månaders tid.

I juli 2017 kunde bolaget förmedla att behandlingen är säker och tolereras mycket väl. Detta var studiens huvudsakliga syfte.

Men data kunde även visa att FOL-005 ökar hårväxt vid behandling på låret.

Flertal doser undersöktes i studien och vid den näst lägsta dosen fick 76 procent av försökspersonerna en högre hårtäthet och hårväxten stimulerades med cirka 8 procent jämfört med före behandling (p=0,0038). Motsvarande effekt för placebo var en minskning om 2 procent av hårväxten (p=0,4613).

Trots en begränsad studiestorlek, och att undersökningarna gjordes på lår, visade Follicums substans ett statistiskt säkerställt effektresultat som är i linje med vad som är publicerat i fas III-studier för befintliga läkemedel på marknaden.

Fas IIa-studie på skalp

Under 2018 genomförde Follicum en fas IIa-studie där effekten av FOL-005 testades på alopecia-patienters skalp. Studien utfördes i Tyskland, vid **Charitesjukhuset** i Berlin och **bioskin** i Hamburg.

I studien, som inkluderade 60 frivilliga alopecia-patienter, injicerades behandlingen 3 gånger i veckan under 3 månader. På varje patient behandlades 2 minizoner i hårbotten med antingen placebo eller någon av 4 olika aktiva doseringar av FOL-005.

Studiens mål var att bekräfta säkerheten av FOL-005 samt förhoppningsvis se en behandlingseffekt på skalp hos försökspersonerna.

Studieresultaten, som rapporterades i oktober 2018, visade att hårväxten – studiens primära endpoint – ökade i genomsnitt med 7 hår/cm2. Resultaten var nära att vara statistiskt signifikant jämfört med baseline (p=0,078). Bolaget menar att signifikans hade uppnåtts vid några få ytterligare patienter. Det fanns ingen statistisk signifikans för placebo avseende på behandlingseffekt gentemot baseline.

Resultaten visade också ett ökat antal hårsäckar i tillväxtfas, en annan viktig parameter för hårväxt. Vid högsta dosen konstaterades en markant ökning om 11% (median) av antalet hårsäckar i tillväxt. Dessutom ökade förhållandet mellan antalet hår i tillväxtfas och antalet hår i vilofas med 18% (median) medan motsvarande siffra för placebo var minus 16% (median).

Inga biverkningar för FOL-005 rapporterades i studien.

För placebo gick merparten av de sekundära parametrarna i motsatt riktning, d.v.s. mot försämrad hårväxt.

Kliniska resultat jämfört med konkurrenter

Den uppmätta ökningen om 7 extra hårstrån per cm2 är väl i linje med de resultat som kunnat ses efter behandling med dagens produkter mot håravfall, minoxidil och finasteride, när dessa använts under betydligt längre tid.

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	H. Rushton et at 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 at al, 2002 A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men	139 (5%) 142 (2%)	11 months 18.6 hairs (5%) 12.7 hairs (2%)
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

Topikal formulering

I ovannämnda studier användes en vattenlösning av FOL-005 för intradermal injektion i överhuden. Under 2018 tog Follicum fram en krämliknande beredning för administration på huden som ska främja produktens användarvänlighet och göra den kosmetiskt tilltalande.

Nyligen rapporterade Follicum att den krämliknande formuleringen av FOL-005 har testats i en in vivo-modell för hårtillväxt. Formuleringen applicerades en gång dagligen, fem dagar i veckan under fyra veckor och effekten avlästes enligt ett etablerat scoringsystem.

Resultaten visade att FOL-005-krämen ger god hårtillväxt och är jämförbar med minoxidil (Minoxil 5%), en ledande kommersiell produkt. Skillnaden var att FOL-005 appliceras 1 gång per dag medan minodixil appliceras 2 gånger per dag.

Bäst effekt uppmättes vid högsta dosen och för de lägre styrkorna sågs en tydlig dos-respons.

Resultaten från in vivo-studien med FOL-005-krämen ommer att ligga till grund för val av doser i kommande kliniska studier.

Nästa steg

Förberedelser för uppföljande klinisk fas IIa-studie med den topikala formuleringen av FOL-005 pågår. Eftersom den topikala formuleringen är ny och medför en ny administrationsväg kräver regelverket för läkemedelsutveckling att Follicum genomför en ny toxikologi-studie. Syftet är att säkerställa att inga lokala reaktioner sker vid applicering på huden. En sådan studie räknar bolaget med att starta under våren 2019.

Därutöver ska formulering tas fram i större mängd (uppskalning) och man ska kontraktera ett lämpligt företag som skall utföra den kliniska studien. Även större delen av dessa aktiviteter räknar man med att färdigställa innan sommaren.

Samarbete med Bradford University

I december 2018 ingick Follicum ett samarbetsavtal med Centre for Skin Sciences (CSS) vid University of Bradford, Storbritannien. Samarbetet går ut på att genom så kallad "big data"-analys, med hjälp av CSS unika kompetens samt deras tillgång på mänskligt hudmaterial, undersöka verkningsmekanismen hos Follicums peptidklasser ytterligare. Projektet kommer att fokusera på både hud/hår-biologi och diabetes.

Studierna kommer att förstärka kunskapen om den biologiska aktiviteten hos bolagets peptider ytterligare. Detta är inte minst viktigt då man identifierat nya terapeutiska targets för sina peptider.

En förbättrad karaktärisering av verkningsmekanismen i Follicums båda projekt är viktigt för de pågående partnerdiskussionerna då det gör att man att i mer detalj kan beskriva hur kandidaten tentativt fungerar kliniskt.

Studierna vid CSS kommer att färdigställas under 2019.

Bolaget ämnar även föra förberedande diskussioner med tyska myndigheter kring studiedesign och krav på prekliniska dokumentationen, då studien är tänkt att utföras i Tyskland.

I den kommande fas IIa-studien ska dos, doseringsfrekvens och behandlingstid optimeras. Fas IIa-studien planeras inledas under Q4 2019.

Parallellt kommer företaget att fokusera på att hitta en lämplig utvecklingspartner för FOL-005.

Kliniskt program för FOL-005

Follicum förväntar sig att ingå partnerskap efter avslutad fas IIa-studie med den topikala formuleringen. Tanken är därmed att fas IIb- och fas III-studien i det kliniska programmet ska genomföras av den framtida partnern/licenstagaren.

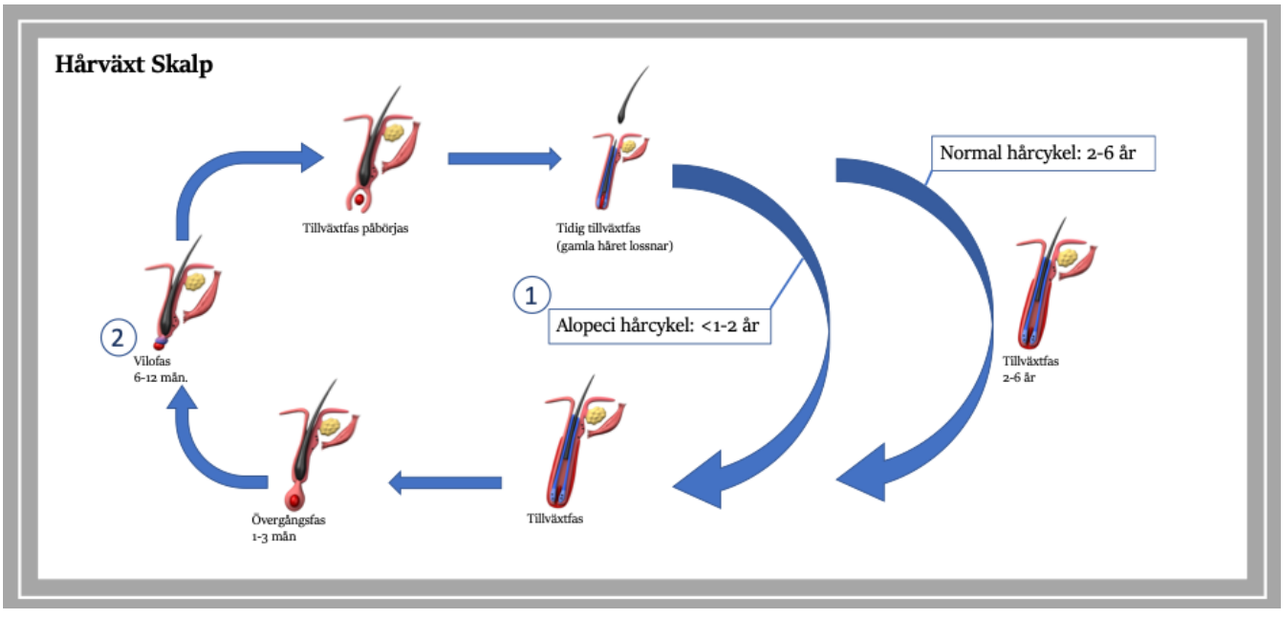
Study	Phase I	Phase IIa	Phase IIa	Phase IIa	Phase IIb	Phase III
Purpose	Safety	Safety Efficacy – hair density	Efficacy – hair density Safety	Efficacy – hair density Safety	Efficacy – hair density Safety	Efficacy – hair density Safety
Area	Thighs	Thighs	Scalp	Scalp	Scalp	Scalp
Treatment	Injections Single ascending 4 doses	Injections 2 or 3 times/week 4 doses	Injections 3 times/week 3 months 4 doses	**Topical** Daily/weekly ≥3 months 4 doses	**Topical** Daily/weekly ≥3 months 2 doses	**Topical** Daily/weekly ≥ 3 months 2 doses
Subjects	10 Males	30 Males	Alopecia >60 Males	Alopecia TBD	Alopecia TBD	Alopecia TBD
Results	No safety issues related to product	No safety issues related to product. Stimulation of hair growth +8%. High rate of responders	Result planned for Q 3-4, 2018	2019		
Year	2016	2017	2018			

Follicums mål med FOL-005

- Ta fram en effektiv och säker stimulering av hårväxt för män och kvinnor som lider av alopecia.
- Bättre effekt för användarna och/eller högre antal användare som svarar positivt, jämfört med konkurrerande preparat.
- Utlicensiera efter fas II studier med den topikala beredningen

Alopecia

Håravfall (alopecia) påverkar miljontals människor världen över och orsakar ofta både fysiskt och psykiskt lidande hos såväl kvinnor som män.



Normal och störd hårcykel hos alopecia-patienter

Det som händer vid håravfall är: (1) En minskning av varaktigheten av tillväxtfasen för en stor andel hår, vilket ger en kortare hårcykel. Denna förändring ökar i storlek över tid. Ju mer avancerat håravfallet är desto större andel hårsäckar befinner sig i vilofas. En parallell nedgång i hårdiametern sker, vilket också ger en visuell minskning av hårtätheten. (2) Viloperioderna innan hårets tillväxtfas inträder blir längre, vilket leder till en minskning av antalet hår som finns på hårbotten

På skalp har den normala hårcykeln 3 stadier där den längsta är tillväxtfasen (anagen), där ca 80% av hårsäckarna befinner sig. Denna fas är ca 2-6 år lång. Nästa fas kallas övergångsfasen (katagen) och är 1-3 månader. Vilofasen (telogen) är 6-12 månader och ca 15-20% av hårsäckarna befinner sig i denna fas. Hår i tillväxtfas på våra huvuden växer alltså kontinuerligt i 2 till 6 år jämfört med på andra delar av vår kropp som våra ögonbryn, ögonfransar, armar och ben, som bara växer i upp till 45 dagar.

När man blir äldre kan vissa hårsäckar sluta att växa, varför gamla människor ofta drabbas av håravfall och blir tunnhåriga eller slutligen blir skalliga. Dessutom har olika människor, mestadels på grund av den genetiska bakgrunden, olika långa tillväxtperioder. Sammantaget innebär det att det finns en stor variation mellan olika människors hårväxt, beroende på ålder, genetisk predisposition, näringsstatus, stressnivåer, var på kroppen man mäter hårväxt, med mera.

Håravfall i siffror

- >95% procent av håravfall hos män är ärftligt
- 25% av män i 30-årsåldern upplever håravfall
- 67% av män i 60-årsåldern upplever håravfall
- För ¼ av män med håravfall börjar processen redan i 20-årsåldern
- 30% av kvinnor i 50-årsålden upplever håravfall
- 40% av personer med alopecia i USA är kvinnor

Hos patienter med håravfall (alopeci) är alltså tiden hos hårcykelns faser förändrade. De viktigaste förändringarna är att tillväxtfasen är förkortad samt vilofasen blir förlängd som beskrivs ovan. Det är därför viktigt att genomföra studier under en längre tidsperiod med olika doseringar för att undersöka den fulla potentialen hos en läkemedelskandidat.

Konkurrenssituation för FOL-005

Konkurrensen inom hårväxtområdet är begränsad. Inga nya läkemedel för alopecia har registrerats under de senaste 25 åren.

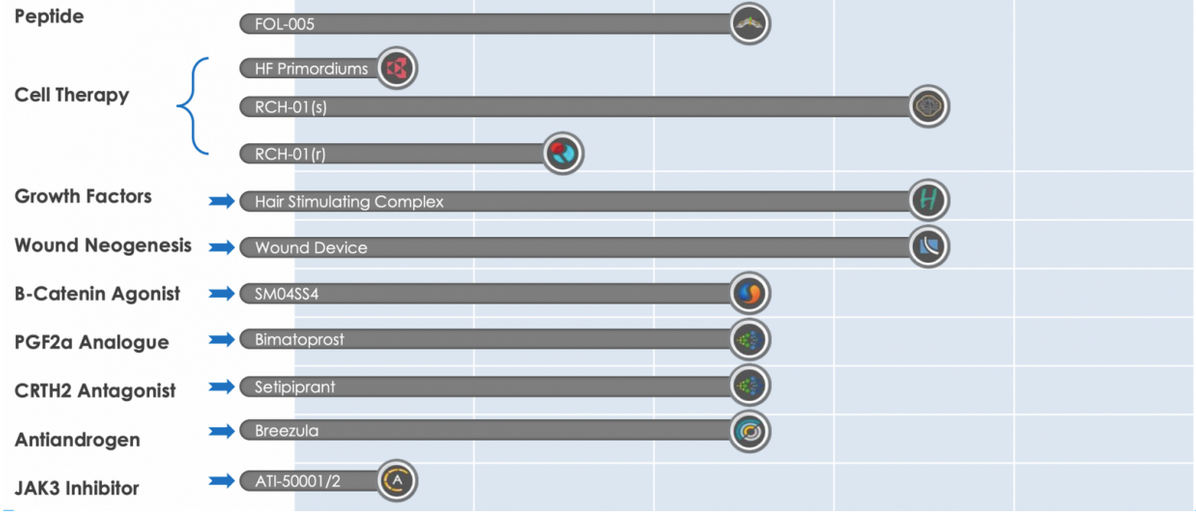
Det finns en rad substanser i klinisk utveckling, men konkurrensen från dessa är ändå begränsad då många av produkterna har stått stilla i flera år. Follicum menar att FOL-005 är minst lika lovande som de få som utgör direkta konkurrenter.

I huvudsak används två olika behandlingar idag – minodixil (Rogaine) och finasterid (Propecia). Minodixil är en receptfri produkt indikerad för både män och kvinnor, men enbart en tredjedel svarar på behandlingen. Finasterid är receptbelagt och endast indikerat för män med håravfall, med en svarsfrekvens på omkring 80 procent. Båda befintliga behandlingsalternativ är förknippade med vissa biverkningar såsom hudreaktioner, nedsatt sexlust och erektionsproblem.

Behovet av – och efterfrågan på – nya, säkra, effektiva och innovativa produkter är därmed stort.

Global Hair Growth Pipeline – Selected Advanced Projects

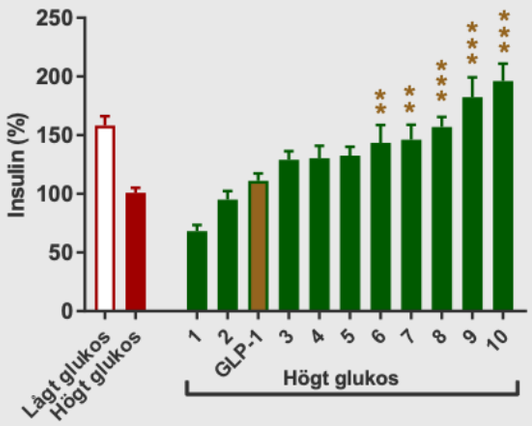
	Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Registered



FOL-014

Follicums andra projekt – FOL-014 – är en peptidklass som utvecklas mot diabetes.

Under 2018 har Follicum genomfört en mängd prekliniska försök med sin peptidklass inom diabetes. Dessa har visat att FOL-014 besitter en insulinfrisättande effekt som är jämförbar, eller till och med bättre än, vissa befintliga diabetespreparat. Dessutom potentieras insulinfrisättningen med ökande glukoskoncentration i in vitro-försök. Potentialen hos peptiderna har också bekräftats i glukostoleranstester där de har en glukossänkande effekt hos försöksdjur.



Experiment med insulinproducerande β-celler visar att Follicums peptider bevarar β-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 signifikant skillnad mot kontrollen (högt glukos).

Experimentella studier visar dessutom att bolagets nya optimerade peptider har en skyddande och bevarande effekt på β-celler som utsatts för långvarig exponering av höga glukoskoncentrationer.

Detta är viktigt därför att höga glukoskoncentrationer är giftiga för β-cellerna och då kan de inte fungera normalt, d.v.s. insulinfrisättningen fungerar inte korrekt.

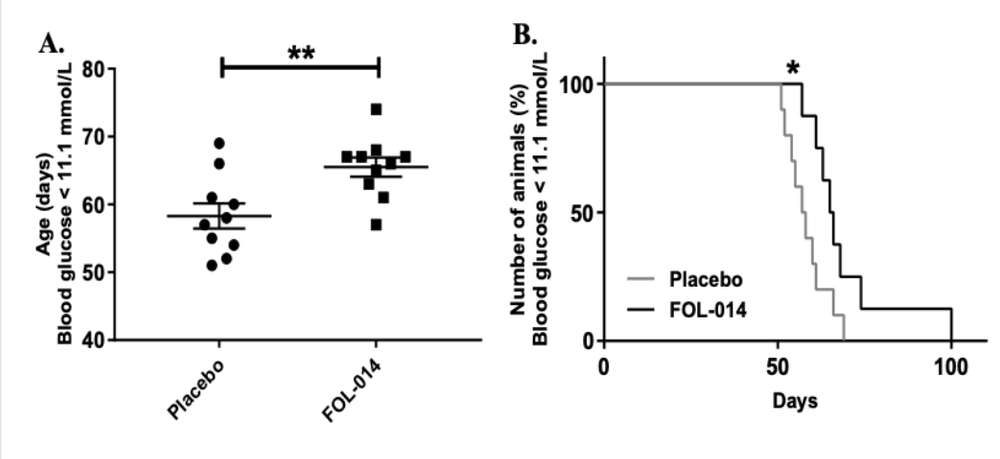
Follicum riktar in sig på att minska risken för diabeteskomplikationer. Detta baseras på att diabetes-peptiderna har en vävnadsreparerande förmåga. Många diabeteskomplikationer uppstår på grund av nedsatt förmåga att reparera skadad vävnad. Om denna förmåga förbättras kan risken för diabeteskomplikationer minskas.

Ytterligare prekliniska resultat visar 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. Det prekliniska arbetet genomförs framför allt i samarbete med Follicums forskarnätverk vid Lunds Universitets diabetescentrum i Malmö.

I veckan valde Follicum läkemedelskandidat inom projektet och den kommer nu att tas vidare i ett prekliniskt program, med ytterligare studier av säkerhet och effekt, inför kommande kliniska studier.

För diabetesprojektet kommer 2019 medföra ytterligare *in vivo*-resultat samt inledande data på effekter på diabeteskomplikationer. Planen är att under 2020 starta en fas I-studie. Bolaget siktar på utlicensiering av kandidaten senast under preklinik/fas I.

Förutom den valda diabetes-kandidaten har bolaget även identifierat tre *follow-up*-kandidater med effektprofiler som skiljer sig från huvudkandidaten. Dessa kommer att utvärderas för behandling av andra diabetes-komplikationer parallellt med vidareutvecklingen av projektets huvudkandidat.



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

Diabeteskonsortiet LUDC-IRC

Follicum är sedan 2017 del i det internationella diabeteskonsortiet LUDC-IRC i Malmö/Lund. Konsortiet drivs av Lunds Universitet och har tilldelats finansiering om upp till 100 Mkr av **Stiftelsen för Strategisk Forskning**. I konsortiet ingår bland andra läkemedelsjättarna **Novo Nordisk**, **Pfizer** och **Johnson & Johnson Innovation**.

Konsortiet, som leds av **Lunds universitet**, inkluderar omkring 300 forskare och ger Follicum tillgång till ett stort kompetenskapital och validerade diabetesmodeller och modellsystem. Inom det internationella nätverket för bolaget diskussioner om hur man kan skräddarsy sin forskning optimalt, vilket har resulterat i ett fokus på att minska diabeteskomplikationer.

Extern finansiering

Bolagets forskningspartner, professor **Jan Nilssons** forskningsgrupp vid Lunds universitet, har fått upprepade anslag från **Novo Nordisk Foundation** för att studera effekten och verkningsmekanismen av Follicums peptider. Även om stödet går direkt till universitetsgruppen har det avgörande betydelse för diabetes-projektet.

I december 2018 stod det också klart att bolaget erhåller ett resurstillskott i form av en postdoc-tjänst. Syftet är att ytterligare stärka forskningen kring potentialen av Follicums peptiders för framtida diabetesbehandling.

Post-doctjänsten är till 100% finansierad av LUDC-IRC och motsvarar en 2-årig heltidstjänst. Tjänsten kommer att i detalj studera verkningsmekanismen hos bolagets peptidklasser och innebär en effektiv kartläggning av hur peptiderna fungerar. Sökandet efter rätt person inom den internationella forskarvärlden pågår för fullt.

Konkurrenssituation

Det finns många konkurrenter inom diabetesområdet. Många bolag, av alla storlekar, arbetar på att ta fram nya innovativa behandlingsalternativ. Flera big pharma-bolag är dessutom mycket aktiva med att bredda sin diabetespipeline.

Follicum har lagt stor vikt att differentiera sig mot andra aktörer genom att fokusera på att minska diabeteskomplikationer.

Diabetes

Diabetes är en kronisk sjukdom som uppstår antingen när bukspottkörtelns β-celler inte producerar tillräckligt med insulin eller när kroppen inte effektivt kan använda det insulin som det producerar.

Insulin är ett hormon som reglerar blodsockret. Hyperglykemi, eller förhöjt blodsocker, är en vanlig effekt av okontrollerad diabetes och med tiden leder det till allvarliga skador på många av kroppens system, särskilt nerverna och blodkärlen.

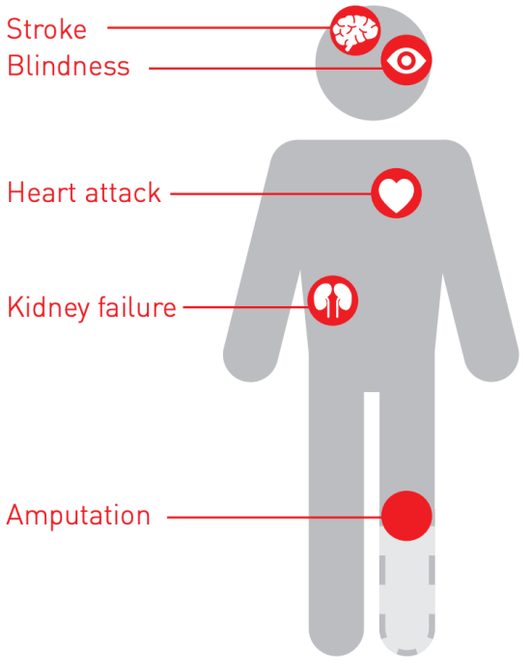
Världshälsoorganisationen, WHO, uppskattar att 422 miljoner människor världen över hade diabetes 2014. Diabetes ökar snabbt globalt och inom 20 år förväntas patientgruppen som lider av typ 2-diabetes ha fördubblats. Till detta kommer ett mörkertal med ännu oupptäckt diabetes. Diabetes räknas idag som en folksjukdom.

Olika diabetestyper

Typ 1-diabetes kännetecknas av bristfällig insulinproduktion och kräver daglig administrering av insulin. Orsaken till typ 1-diabetes är inte känd och baserat på vad vi kan om sjukdomen idag kan den inte förebyggas.

Typ 2-diabetes beror på kroppens ineffektiva användning av insulin. Typ 2-diabetes omfattar majoriteten av personer med diabetes och är till stor del ett resultat av överflödig kroppsvikt och fysisk inaktivitet.

Symtomen kan likna typ 1-diabetes, men är ofta mindre framträdande. Därför är det inte ovanligt att sjukdomen diagnosticeras först efter flera år, när komplikationer redan uppstått.



Bildkälla: WHO

Fluktuerande blodsockernivåer är förknippat med ett antal diabeteskomplikationer såsom hjärtinfarkt, stroke, blindhet, njursvikt, diabetiska fotsår och benamputation. Både sjukdomen i sig och dess följdsjukdomar innebär en stor börda, dels för den enskilda patienten men också för hela sjukvårdsystemet. Därför behöver personer med diabetes en behandling som på ett effektivt sätt kontrollerar blodsockernivån och förebygger diabetes-relaterade komplikationer.

Läkemedel som hjälper till att förbättra insulinproduktionen, och därigenom sänka blodsockernivån, finns redan på marknaden. Alla dessa behandlingar är relativt effektiva, men effekten avtar ofta med tiden. När behandlingseffekterna avtar behövs således andra behandlingsalternativ, antingen som ersättning eller komplement.

Diabetestyper

Typ 1- och typ 2-diabetes är den etablerade diabetesindelningen. Enligt en svensk publikation från våren 2018 kan man göra en mer finmaskig indelning, och artikeln föreslog hela 5 olika diabetesvarianter. Forskningsgruppen bakom publikationen, som fått stort internationellt genomslag, är den grupp som Follicum samarbetar med för sitt projekt.

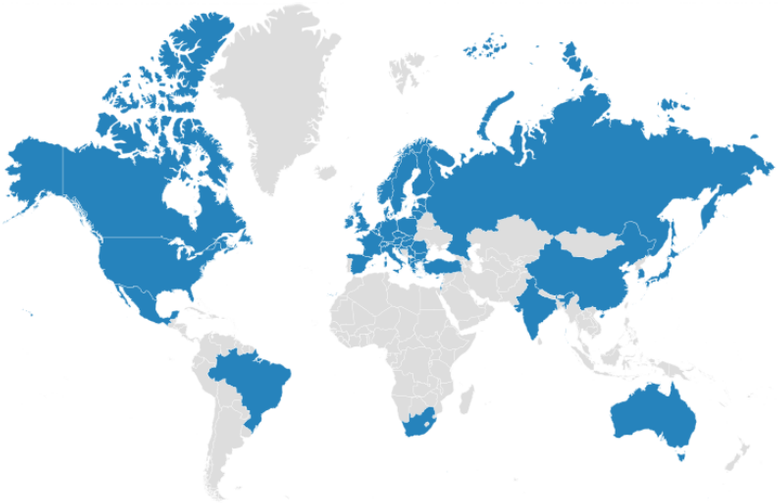
Det finns en *biologisk koppling* mellan håravfall och diabetes. Den består av att män kan drabbas av håravfall i tidiga stadier av diabetes och att håravfall kan vara ett tidigt tecken på typ 2-diabetes. Normal hårväxt växlar mellan aktivitet och inaktivitet i hårsäckarna och brist på insulin verkar ha en negativ inverkan på hårsäckarnas övergång till tillväxtfasen. Detta kan göra att håret växer långsammare eller inte alls hos diabetiker.

Patent

Follicums patentstrategi är att säkerställa ett brett patentskydd för bolagets produktkandidater för att optimera värdet av projektportföljen, inte minst på de marknader som anses viktiga inför utlicensiering. Bolaget ser kontinuerligt över möjligheterna att förbättra patentskyddet ytterligare.

För FOL-005, och varianter på densamma, har bolaget erhållit patentskydd på viktiga marknader för behandling avseende både stimulering och hämning av hårväxt. Det nuvarande patentet för FOL-005 löper till 2032.

För diabetes skickade Follicum in en ny ansökan om breddat skydd i november 2018. Den aktuella patentansökan skyddar nya aspekter som upptäckts under de prekliniska studierna med peptidklassen. Samtidigt publicerades det första patentet för bolagets diabetespeptider.



PATENTFAMILJ	STATUS	JURISDIKTION	LÖPTID

Stimulering av hårväxt (produkt och användning)	Godkänd	Australien, Brasilien, Kanada, Kina Europa, Hongkong, Indien, Japan, Ryssland, Sydkorea, USA	2012-2032
Hämmande av hårväxt (användning)	Godkänd	Australien, Brasilien, Kanada, Kina, Europa, Israel, Japan, Mexiko, Ryssland, Singapore, Sydafrika, Sydkorea, USA	2015-2035
Diabetes	Ansökan inlämnad	Europa, med möjlighet till ansökan via Patent Cooperation Treaty (PCT) för giltighet i 152 länder	2017-2038

Marknad

HÅRAVFALL

Den globala alopecia-marknaden beräknades till 7,3 miljarder USD 2015, varav läkemedel utgör nära hälften. Dessutom säljs andra produkter som inte är klassade som läkemedel för stora belopp.

Framtidsprognoser pekar på att marknaden kommer växa till ungefär 11,8 miljarder USD år 2024. Om läkemedel fortfarande utgör 50 procent av kakan motsvarar det alltså 5,9 miljarder USD.

Den största enskilda marknaden är USA.

Det finns ett stort omättat kliniskt behov av effektiva och säkra behandlingar då befintliga alternativ inte är indikerade för alla patienter, har en relativt låg svarsfrekvens och är förknippade med biverkningar.

DIABETES

År 2015 beräknades marknaden för diabetesläkemedel till omkring 65 miljarder USD, varav läkemedelstypen GLP-1 stod för runt 6 miljarder USD. GLP-1 är den substansklass som FOL-014 bäst kan liknas vid, då GLP-1-analogerna också baseras på en kroppsegen peptid som inte bara ökar insulinfrisättningen utan även har andra positiva egenskaper för diabetespatienter.

Behandlingseffekten med befintliga terapier avtar ofta med tiden och därför finns fortfarande ett omättat kliniskt behov av diabetesbehandlingar och behandlingar som motverkar diabetes-relaterade komplikationer.

Marknaden estimeras ha en årlig tillväxttakt om 12 procent.

Finansiell situation

Enligt den nyligen publicerade årsrapporten hade Follicum likvida medel motsvarande 7,2 Mkr per 2018-12-31. Under året hade bolaget en månatlig burn rate om knappt 2,4 Mkr.

Till den företrädesemission som genomfördes 2018 hörde också teckningsoptioner som maximalt kan tillföra bolaget 15,5 Mkr före emissionskostnader. Dessa teckningsoptioner – av serien TO 2018/2019 – är högaktuella då teckningstiden löper mellan 21 januari och 15 februari 2019.

Bolaget har meddelat att personer ur styrelse och ledning, huvudägare och flera större teckningsoptionsinnehavare kommer att nyttja sina respektive teckningsoptioner genom teckningsförbindelseavtal. Sammanlagt har Follicum erhållit teckningsförbindelser om cirka 5,3 Mkr samt garantiåtagande om 2 Mkr, totalt alltså 7,3 Mkr vilket motsvarar 47 procent av det totala emissionsbeloppet.

Datum för **Follicums** nästa finansiella rapport, Q1 2019:

2019-05-23

Bolaget ämnar använda likviden från teckningsoptionerna till att bibehålla ett högt tempo inom sina två projekt samt till fortsatta affärutvecklingsaktiviteter.

TO 2018/2019

- Teckningstid: 21 januari – 15 februari 2019
- Teckningskurs: 2,20 SEK/aktie
- Maximal emissionslikvid: 15,5 Mkr
- Tecknings- & garantiåtaganden: 47%

15,5
miljoner

Vid en bolagspresentation i januari fick vd **Jan Alenfall** en fråga om hur länge pengarna, vid en fullt tecknad TO 2018/2019, skulle räcka. Han svarade att det är avhängigt bolagets planerade diskussioner med myndigheter. Dessa kommer att belysa kapitalbehovet eftersom de kommer klargöra hur kommande studier ska se ut och hur omfattande de kommer bli.

Analyskommentar

Bolaget

Sedan sin börsnotering 2014 har Follicum uppnått samtliga milstolpar i enlighet med den tidsram och budget man kommunicerat. Detta är relativt ovanligt inom life science-branschen där både ledtider och kostnader kan vara svårestimerade. Bolagets historik får ses som ett gott tecken på dess kapacitet att driva sina peptidbaserade projekt.

Bolagets affärsmodell om utlicensiering vid optimerat projektvärde, givet bolagets förutsättningar, får också ses som en nykter strategi. Det vore t.ex. inte realistiskt att förvänta sig att ett bolag av Follicums storlek skulle kunna ta en ny diabeteskandidat genom upprepade kliniska studier givet det kapacitets- och kapitalbehov det skulle medföra. Förutsättningarna för att ta ett projekt långt genom klinisk utveckling i egen regi är mer realistiska inom hårväxt där konkurrensen och kraven på studieomfattning är mindre. Affärsmodellen resulterar i en väldisponerad allokering av det virtuella bolagets resurser.

Det är värt att upprepa att Follicum har lyckats skapa ett brett nätverk av högkvalitativa samarbetspartners. Både inom hår- och diabetesprojektet samarbetar man med världsledande forskare. Dessa samarbeten, för att inte tala om deltagandet i LUDC-IRC, är betydande kvalitetsstämplar för Follicums projekt såväl som bolagets interna projektledningskompetens. Något som befästs ytterligare av den upprepade externa finansieringen, från både Novo Nordisk Foundation och LUDC-IRC.

Projektutveckling

FOL-005

Utöver håravfall kan alopecia ha en stor psykisk inverkan på den drabbade individen. Håravfall är ofta stigmatiserande, inte minst för kvinnor, och studier har visat att individer med alopecia har en förhöjd självmordsrisk. Detta, i kombination med att befintliga produkter bara vänder sig till en undergrupp av patientpopulationen eller har en låg svarsfrekvens tydliggör behovet av nya produkter och den potentiella betalningsviljan för detsamma. Nya produkter med en förbättrad biverkningsprofil kommer sannolikt att få ett stort genomslag på marknaden.

BioStock bedömer Follicums resultat från höstens fas IIa-studie som mycket lovande. Den tydliga ökningen i antal hårsäckar i tillväxtfas förstärker de övriga resultaten. Samtidigt är det tydligt att dosen och behandlingslängden behöver anpassas för att erhålla maximal effekt. Med den nya topikala formuleringen kommer det att vara möjligt att dosera mera frekvent och bolaget kan därmed också undersöka optimering av doseringen. BioStock ser därför med spänning fram emot data från den kommande fas IIa-studien med den topikala formuleringen av FOL-005.

Även om fas IIa-studien med den topikala formuleringen bara är i planeringsstadiet har bolaget kartlagt varje steg på vägen dit och allt pekar på att ägarna kan förvänta sig en studiestart inom utsatt tid.

Eftersom det i realiteten enbart finns två konkurrenter på marknaden är det enkelt för Follicum att utvärdera FOL-005 jämfört med dessa i kliniska studier. Därmed är chansen god att studieresultaten accepteras av de olika regulatoriska myndigheterna – som inte sällan har starka åsikter om lämplig jämförelsebehandling – vid en framtida marknadsansökan.

Att det inte tillkommit någon ny härväxtstimulerande produkt på 25 år belyser samtidigt svårigheten med att ta fram alopecia-läkemedel. Follicum har kommit långt, men det är först fas II-resultaten med den topikala formuleringen som är riktigt intressanta och inom läkemedelsutveckling finns aldrig några garantier. Dock kan risken anses lägre än i en genomsnittlig fas II-studier givet positiv fas II-data med injicerad FOL-005.

Diabetesprojektet

Erfarenheten och den samlade kunskapen från hårprojektet kommer att vara en stor fördel när Follicum går vidare med diabetesprojektet eftersom man utgår från en liknande peptidfamilj och utvecklingsprocessen är snarlik.

Diabetes peptiderna befinner sig fortsatt i mycket tidigt skede även om hittillsvarande resultat varit imponerande.

Bolaget bygger kontinuerligt upp sin kunskap inom projektet, bland annat genom studierna kring verkningsmekanismer i samarbete med Bradford University och den kommande postdoc-tjänsten. Tidiga satsningar på gedigen kunskapsinhämtning inom projektet kan bli avgörande för att minska dess risk på längre sikt.

Något som redan nu inger förtroende för projektet är att det utvecklas i samarbete med världsledande diabetesforskare vid Lunds Universitets diabetescentrum i Malmö. Ett kvitto på forskargruppens kompetens är att man lyckats etablera LUDC-IRC-nätverket med bas på Lunds Universitet. Den geografiska närheten till denna kompetens – Follicums huvudkontor är i Lund – är en stor fördel för bolaget.

Betydelsen av att Follicum, som ett litet virtuellt bolag ingår i ett konsortium med engagerat deltagande från Novo Nordisk, Pfizer och Johnson & Johnson kan inte nog poängteras. Man får tillgång till kompetens som ett bolag i Follicums situation annars svårligen hade fått. Man får möjlighet att söka forskningsanslag via universitetet, något som annars inte är möjligt för privata bolag. Bolaget har även fått anslag genom konsortiet i sig, som nu ska finansiera en post-doc tjänst. Detta, icke-utspädande, kapitaltillskott kan få stor betydelse för bolagets interna kompetensutveckling.

Den kompetens som Follicum, direkt eller indirekt, samlar på sig genom LUDC-IRC kan skapa färdighet att fånga upp potential inom ytterligare indikationsområden. Något som på lång sikt kan bli gynnsamt för både specifika projekt och bolaget i stort.

Utlicensieringspotential

Ju längre Follicum lyckas driva sina projekt, desto högre värde har det vid en eventuell utlicensiering. Samtidigt ska man vara medveten om att varje utvecklingssteg medför ett riskmoment (risk vs reward).

För FOL-005 avvaktar bolaget fas II-data med den topikala formuleringen innan ett licensavtal är relevant. Då ledande konkurrenter inte tillfredsställer marknadens medicinska behov, i kombination med den begränsade konkurrensen inom hårväxt-området gör att Follicum har ett unikt erbjudande till potentiella licenstagare, vilket skapar goda förutsättningar för ett framtida partnerskap.

Follicum arbetar kontinuerligt med att kommunicera resultat och utvecklingssteg till potentiella partners och har signalerat ett starkt och växande intresse för FOL-005 från flera håll. Bland annat fick man mycket positiv återkoppling på höstens studieresultat från potentiella partners vid det stora partnermötet BIO-Europe i Köpenhamn under november 2018.

För diabetesprojektet bedöms utlicensiering som aktuellt redan i preklinik/fas I, inte minst då det finns ett flertal big pharma-bolag med en diabetespipeline som man ständigt är ute efter att bredda. Vad som styrker Follicums möjligheterna att träffa ett sådant avtal är återigen att man, bland alla bolag aktiva inom diabetesområdet, valts ut att delta i LUDC-IRC-konsortiet. Därigenom har externa aktörer redan visat att man ser stor potential i bolagets projekt, vilket är en gynnsam kvalitetsstämpel att ha med in i avtalsdiskussioner.

Det är heller inget nytt att just lovande diabeteskandidater utlicensieras i tidiga utvecklingsskeden. Bara under 2018 slöts flera sådana avtal. Till exempel förvärvade Novo Nordisk de fullständiga rättigheterna till brittiska Ziylos unika syntetiska glukosbindningsplattform. Plattformen gör det möjligt för den danska läkemedelsjätten att utveckla glukosreaktiva insuliner (GRI) vilket hindrar diabetespatienter från att

Patent

Det är rimligt att anta att FOL-005, vid en fortsatt optimal utvecklingsprocess framgent, kan nå marknaden omkring år 2024, vilket ger minst 8 års skydd för produkten då patentet sträcker sig till 2032.

För FOL-014 kommer bolaget troligtvis fortsätta sin strategi att uppdatera patentfamiljen vid ytterligare upptäckter.

Finansiell situation

Follicums finansiella situation är i stor utsträckning beroende av utfallet av den aktuella teckningsoptionen. Hittills har bolaget gjort kontinuerliga emissioner och därigenom rest kapital allteftersom projekten utvecklats. BioStock ser i drabbas av hypoglykemi, en potentiell biverkning vid insulinbehandling. Förvärvet gjordes till ett avtalsvärde om totalt 800 miljoner USD.

första hand ett kapitalbehov för den fortsatta kliniska utvecklingen av FOL-005.

Konkurrens & Marknad

Som tidigare nämnts finns det idag framförallt två produkter på marknaden för behandling av alopecia. Att bolaget redan kunnat visa en effekt i linje med dessa, men utan biverkningar, räcker rimligen för att ta betydande marknadsandelar. För en alopecia-patient är likvärdig effekt i kombination med färre biverkningar ett tillräckligt gott argument för att välja FOL-005 framför konkurrenten.

Uppvisar den topikala formuleringen av FOL-005 också andra karaktäristika som gör den mer användarvänlig, såsom applikation en gång om dagen istället för två, så bli valet ännu lättare. Kan man i slutändan dessutom bevisa bättre effekt under optimerad behandling så skulle det naturligtvis stärka Follicums case ytterligare.

Det faktum att FOL-005 är en läkemedelskandidat innebär att den, vid en eventuell marknadslansering, skulle vara en receptbelagd produkt. I alla fall initialt. Detta skulle kunna bli ett hinder för att snabbt nå stora marknadsandelar. Givet den stora efterfrågan hos patientgruppen, och hur stor andel av densamma som idag saknar behandlingsalternativ, så bör marknadsandelen dock öka över tid allteftersom fler är villiga att prova produkten. När både läkare och patienter börjar se FOL-005s effekt i klinisk torde försäljningen ta ytterligare fart. Detta påverkar enbart Follicum indirekt, i termer av projektets värde vid licensdiskussioner, då man inte avser saluföra det färdiga läkemedlet i egen regi.

Diabetesmarknaden är, i motsats till alopecia-marknaden, både stor och konkurrensintensiv. Trots detta har Follicums projekt mött ett genuint intresse från stora aktörer. För att nå genom bruset är det naturligtvis en stor fördel att ingå i LUDC-IRC, då det sätter bolagets namn på diabeteskartan.

enom sitt internationella nätverk har Follicum fått möjlighet att diskutera hur man kan skräddarsy sin forskning på ett optimalt sätt. Det har resulterat i att man valt att differentiera sig från mängden genom att fokusera på att minska diabeteskomplikationer. Detta fokus motiveras av att stora delar av diabetespatienters ohälsa och vårdens kostnader kommer från just komplikationer.

På så vis har Follicum riktat in sig på en del av diabetesvården med behov av nya behandlingsalternativ. Inriktningen väcker sannolikt externt intresse eftersom de stora aktörerna ser att en sådan kandidat skulle utgöra ett fördelaktigt case i förhandlingar med prismyndigheter och vårdens betalare. Att Follicum deltar i LUDC-IRC har därigenom bidragit till att kratta manegen för ett tidigt partnerskap inom diabetes.

Utmaningar & Risker

En konstant utmaning för små läkemedelsutvecklande bolag är att säkra en finansiering som säkerställer att man kan avancera sina projekt planenligt. Detta är inte minst sant för Follicum som är i behov av det kapitaltillskott som den nuvarande teckningsoptionen kan erbjuda. Kliniska studier är kostsamma och oavsett utfallet av den aktuella teckningsoptionen kommer ytterligare kapitaltillskott sannolikt behövas senast i samband med att fas IIa-studien av den topikala formuleringen av FOL-005 startar. Precis som alla mindre bolag är Follicum högst beroende av vilka individer man lyckas knyta till sig. Det virtuella upplägget löser detta genom att knyta till sig större, externa, samarbetspartners som besitter expertkompetens inom respektive område. Men självklart ställer bolagsformen samtidigt stora krav på den intern projektledningskompetens hos Follicum. I detta avseende är dock bolagets historik ett betryggande kvitto. Oavsett bolagsstruktur eller affärsmodell är den största risken inom läkemedelsutveckling ändå alltid projektens inbyggda osäkerhet. Det går inte att på förhand veta huruvida man kommer uppnå positiva studieresultat. Här satsar Follicum högt genom att ta huvudkandidaten FOL-005 genom ytterligare en klinisk studie där utfallet ännu är ovisst. Å andra sidan är det troligtvis det enda alternativet för att fånga intresset hos potentiella licenstagare, då man i dagsläget saknar data på den tänkta slutprodukten.

Disclaimer & info BioStock

Disclaimer – Nulägesanalys

Detta är en nulägesanalys utförd av BioStock i samband med investerareventet BioStock Live. BioStocks ersättning för nulägesanalysen har bestämts på förhand och ersättningen är oavhängig analysens innehåll. Innehållet i denna analys baseras på Bolagets presentation på BioStock Live och eventuellt annan offentlig information. Informationen om Bolaget har faktagranskats och godkänts för publicering av Bolaget. Analysen innehåller subjektiva bedömningar om framtiden vilket skall anses medföra osäkerhet. Värderingar av bolag, produkter och marknad har utförts av BioStocks analytiker. Analytikern äger ej aktier i Bolaget. Denna analys skall ej betraktas som en rekommendation eller uppmaning att investera i Bolaget och skall ej tolkas som finansiell rådgivning. BioStock kan ej garantera att de slutsatser som presenteras i analysen kommer att uppfyllas. BioStock kan ej hållas ansvariga för vare sig direkta eller indirekta skador som orsakats av beslut fattade på grundval av information i denna analys. BioStock står ej under Finansinspektionens tillsyn och behöver därmed ej följa de regler som annars gäller för analysföretag som står under Finansinspektionens tillsyn.

OM BIOSTOCK

BioStock är en nyhets- och analystjänst som fokuserar på nordiska börsbolag inom Life Science, med en engagerad och stadigt växande läsarkrets. Vi följer såväl bioteknik- och läkemedelsbranschen som aktiemarknaden med stort intresse. Genom att analysera och publicera nyheter och intervjuer på ett transparent och lättillgängligt sätt har BioStock snabbt vunnit gillande hos såväl investerare som bolagen inom sektorn.

KONTAKTA OSS

Stora Södergatan 8A
222 23 Lund
Telefon: 070 652 42 72
E-post : red@biostock.se
Hemsida : www.biostock.se

DELA GÄRNA ANALYSEN!