



XSTEM® - En stamcellsprodukt med unika egenskaper och bred terapeutisk potential

● I det här nyhetsbrevet fokuserar vi på vår stamcellsprodukt XSTEM, dess konkurrensfördelar, status i vår kliniska utveckling och de behandlingsmöjligheter som XSTEM kan leverera till patienter.

Vi har bett Lucienne Vonk, vår nya forskningschef, att presentera sin bakgrund och sitt engagemang inom området regenerativ medicin samt hennes perspektiv på Xintelas XSTEM-produktplattform.

Lucienne, vad fångade ditt intresse för regenerativ medicin?

Tidigt i min karriär, under en praktik på min kandidatutbildning i molekylärbiologi, blev jag introducerad till "tissue engineering" och regenerativ medicin, vilket fascinerade mig. Jag hade förmånen att som doktorand få fortsätta min utbildning inom det här området med fokus på "tissue engineering" för broskvävnad, vid institutionen för oral cellbiologi vid Academic Center for Dentistry Amsterdam, Nederländerna. Därefter började jag på avdelningen för ortopedi vid University Medical Center Utrecht, Nederländerna där jag fokuserade på cellbaserade terapier och min forskning gick från grundforskning till translationell och klinisk forskning. Jag var en del av ett team som utvecklade en ny cellterapi metod för fokala broskskador, från start fram till akademiska kliniska prövningar i sen fas, med hjälp av en kombination av patientens egna broskceller och mesenkymala

stromaceller från en donator. Det var mycket stimulerande och tillfredsställande att se hur min forskning kunde påverka och förbättra patienters behandling och deras livskvalitet. Under åren 2019 – 2022 hade jag chefsroller inom forskning och utveckling och inom Scientific Liaison vid CO.DON AG i Tyskland. Genom CO.DONs marknads-godkända cellterapi produkt för behandling av fokala broskskador, fick jag ytterligare erfarenhet av industridrivna kliniska prövningar och alla processer kring regulatoriska frågor, kommersiell produktion, och marknadstillträde för avancerade terapiläkemedel (ATMP). I oktober 2022 började jag på Xintela som Director Musculoskeletal Diseases och i februari 2024 fick jag äran att ta över rollen som Chief Scientific Officer i bolaget.



Lucienne Vonk, CSO



"Jag tror att Xintelas stamcellsteknologi, baserad på stamcellsmarkören integrin $\alpha 10\beta 1$, har en stor fördel i utvecklingen av säkra och effektiva allogena stamcellsterapier." Lucienne Vonk

Varför började du på Xintela?

Jag tror att Xintelas stamcellsteknologi, baserad på stamcellsmarkören integrin $\alpha 10\beta 1$, har en stor fördel i utvecklingen av säkra och effektiva allogena stamcellsterapier. Selektionen av allogena (donerade) mesenkymala stamceller (MSCer), med hjälp av denna markör, säkerställer en homogen och reproducerbar produkt av hög kvalitet som kan uppfylla regulatoriska krav för ATMP och som även har en stor fördel för framtida marknadsgodkännanden. Stamcellspreparationer som inte selektas innehåller kontaminerande celler som kan påverka säkerheten och den terapeutiska effekten negativt. Eftersom antalet kontaminerande celler varierar i stamcellspreparationer från olika donatorer kommer även kvaliteten på olika preparationer att variera. MSC-selektionen gör XSTEM unik och är anledningen till att vår produkt skiljer sig från andra stamcellsprodukter. Jag tror också att användningen av allogena celler kommer att bli den ledande behandlingsprincipen inom cellterapiområdet. Endast med allogena celler är det möjligt att erbjuda en cellbaserad produkt som är "off-the-shelf" och en behandling som är enkel för både patienten och läkaren eftersom cellerna kommer från en

donator och inte tas fram från patienterna själva (autologa celler). Behandlingskostnaderna per patient är också mycket lägre jämfört med autologa celler eftersom flera tusen patienter kan behandlas med stamceller från en och samma donator. Dessutom kan celler av hög kvalitet och med hög terapeutisk potential förberedas och förvaras inför behandling av patienter.

Min position på Xintela ger mig möjlighet att aktivt bidra till och arbeta med det jag brinner för; att avancera regenerativ medicin genom translationell forskning och kliniska studier inom cellterapi, för att på sikt få fram nya effektiva produkter på marknaden som kan förbättra människors livskvalitet.

Varför har Xintela valt artros som första indikation för XSTEM-behandling?

Det finns ett stort behov av en effektiv behandling av artros. Mer än 500 miljoner människor lider av denna sjukdom globalt, och med en åldrande befolkning och ökande fetma förväntas förekomsten av artros öka ytterligare. Artros är en degenerativ ledsjukdom som kännetecknas av successiv nedbrytning av ledbrosket och

även förändringar i andra vävnader i leden, ofta i kombination med en låggradig kronisk inflammation. Detta orsakar ihållande smärta, funktionsnedsättning och försämrad livskvalitet. Dessutom är artros förknippad med en enorm ekonomisk börda för samhället. Nuvarande behandlingar för artros är inriktade på att minska smärta och förbättra funktion. Dessa behandlingar kan vara icke-farmakologiska som sjukgymnastik och livsstilsutbildning, eller farmakologiska, t.ex. användning av smärtstillande och anti-inflammatoriska läkemedel. Ingen av de nuvarande behandlingarna kan stoppa eller vända utvecklingen av artros. Ledproteskirurgi är en behandlingsmetod för patienter med långt gången artros men rekommenderas endast för patienter över 60 – 65 år. Även om den första ledoperationen vanligtvis är mycket framgångsrik, har proteser en begränsad livslängd och att byta ut en protes är förknippat med ökad risk för komplikationer. Det finns därför en stor grupp artrospatienter som är för unga för en ledprotes och behöver leva med sin sjukdom samtidigt som de ofta är beroende av användning av smärtstillande läkemedel. Därför finns det fortfarande ett stort behov av ett så kallat sjukdomsmodifierande artrosläkemedel (DMOAD, Disease-modifying osteoarthritis drug) som kan påverka utvecklingen av artros genom att stoppa nedbrytningen av ledbrosk och förändringen av andra vävnader i leden eller till och med vända förloppet och bidra till en regenerering av ledbrosket och förbättring av symptom och ledfunktion.

I våra prekliniska studier har vi visat att integrin $\alpha 10\beta 1$ -selektade MSCer har just en sådan DMOAD-effekt. Resultaten har bland annat visat att XSTEM, efter injektion i en led med broskskada, söker sig till skadan, omvandlas till broskceller och producerar ny broskvävnad. Dessutom utsöndrar de faktorer som har anti-inflammatorisk och immunmodulerande effekt och som kan stimulera andra celler i leden till att reparera vävnadsskador. Vi har även visat med vår motsvarande MSC-produkt för hästar, EQSTEM, att en injektion av EQSTEM i leder hos hästar med posttraumatisk artros leder till minskad smärta, mindre skada på brosk och ben samt förbättrad ledfunktion. Sammantaget så bekräftar våra prekliniska studier att vi har en effektiv stamcellsprodukt som genom sin sjukdomsmodifierande effekt kan göra stor skillnad för människor och djur med artros.

Berätta om den pågående kliniska studien på patienter med knäartros

Detta är vår första kliniska studie i människa (fas I/IIa) med XSTEM för måttlig knäartros och som pågår i Australien. Det primära målet med studien är att visa att XSTEM är säker, men även preliminära effektsignaler, inklusive DMOAD-effekter, undersöks. Vi har valt knäartrospatienter eftersom knät är den mest frekvent drabbade leden. Tre olika dosnivåer har doserats på totalt 24 patienter, 8 patienter per dosnivå. Studiens säkerhetskommitté har bedömt att de tre dosnivåerna är säkra, tre månader efter behandling. Så här långt i studien kan vi se en tidig trend, på samtliga dosnivåer, att patienter upplever minskad smärta och förbättrad ledfunktion i knät sex månader efter injektionen med XSTEM. För alla patienter görs effektmätningar var sjätte månad upp till 18 månader. Vi har möjlighet att utöka studien med ytterligare 30 patienter och vi diskuterar för närvarande den bästa vägen framåt.

Hur är det med XSTEM för andra indikationer?

XSTEM har genom sin förmåga att regenerera skadade vävnader, reglera immunsystemet och minska inflammation, potential att behandla många olika sjukdomar. Xintela fokuserar på utveckling av stamcellsterapier för sjukdomar där det finns ett stort medicinskt behov. Vår andra kliniska studie (fas I/IIa) med XSTEM pågår på patienter med svårsläkt venösa bensår. Venösa bensår är ett av de vanligaste kroniska sår och uppskattas drabba cirka 4 % av personer över 65 år. Bensåren orsakar smärta, klåda och svullnad i det drabbade benet och leder ofta till social isolering. De första patienterna har nu doserats i studien och ytterligare rekrytering pågår. Totalt kommer tolv patienter att få antingen XSTEM eller placebo applicerat i såret och därefter utvärderas säkerhet och effekt varje vecka i tio veckor samt fyra månader efter behandling. Vi har tidigare, i prekliniska studier, visat att XSTEM har en utmärkt sår-läkande effekt.

Vi har även starka prekliniska data för användning av XSTEM vid behandling av akut andnödssyndrom (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome). Detta är en allvarlig lungsjukdom med hög dödlighet och kan vara en komplikation från till exempel blodförgiftning, lunginflammation och lungskador och många patienter dog av ARDS under covid-19-pandemin. Våra prekliniska resultat som publicerades i den veten-

skapliga tidskriften *Respiratory Research* ([Edström et al., 2023](#)) visade att XSTEM hade en terapeutisk effekt och bland annat minskade lungvävnadsskador i en ARDS-modell.

Intressant nog slutar inte möjligheterna för XSTEM där. Enbart inom det muskuloskeletala området kan XSTEM vara en behandling för artros i andra leder, inklusive hand, höft och fotled, för degenerativ disksjukdom, för svårsläkt bensador samt för skador i senor och ligament. Vi ser även stora möjligheter för XSTEM inom hudindikationer som brännskador och för sjukdomar i centrala nervsystemet som Alzheimers sjukdom, amyotrofisk lateralskleros (ALS), multipel skleros (MS) samt ryggmärgsskador. Det finns även en hel rad inflammatoriska sjukdomar där XSTEM har stor terapeutisk potential. För att kunna vidareutveckla och kommersialisera XSTEM för flera indikationer framöver har vi planer på att ingå partnerskap och utlicensiera XSTEM. En stor konkurrensfördel är att vi har godkänt produktpatent på flera viktiga marknader, inklusive USA,

Europa och Japan för alla terapeutiska användningsområden för XSTEM. En annan stor fördel är att vi själva producerar XSTEM i vår egen GMP-godkända anläggning.

Förutom behandlingsbehovet hos människor så lider många djur av liknande sjukdomar. Till exempel är de ovan nämnda muskuloskeletala sjukdomarna också vanligt förekommande hos hästar och hundar. En stor del av vårt prekliniska arbete inom artros har utförts på hästar vilket också ger en bra grund för fortsatt utveckling och kommersialisering av en hästprodukt. Jag ser verkligen fram emot att återuppta vår utveckling av stamcellsprodukter för hästar och andra djur, när vi har resurser tillgängliga, till exempel genom en partner.

Kan du kommentera konkurrensen från andra stamcells företag inom artrosområdet?

Som jag tidigare nämnt finns det för närvarande ingen godkänd DMOAD. Det finns dock flera bolag som har startat eller planerar starta en klinisk fas III-studie med sin cellterapiprodukt för behandling av





VÄSTRA HAMNEN
CORPORATE FINANCE

"Xintela: Inväntar resultat från studier och diskussioner"

Läs forskningsuppdateringen Q4 2023 här.



artros. Stempeutics (Indien) har publicerat fas III data på sin allogena MSC-produkt, Stempeucel-OA från benmärg (Gupta et al., Am J Sports Med. 2023). Medipost (Korea) har produkten Cartistem, en allogen MSC-produkt från navelsträngsblod, som är godkänd i Korea och de genomför för närvarande en fas III-studie för artros i Japan. Magellan (Australien) planerade att starta en fas III-studie med MAG200 (allogena MSCer från fettväv) under sista kvartalet 2023, liksom Cellular Biomedicine Group Ltd (Kina) med den allogena produkten Allojoin som består av mesenkymala progenitorceller från fettväv. En annan pågående fas III-studie för artros med cellterapi, är från Cynata (Australien) med CYP-004, en MSC-liknande produkt som kommer från så kallade inducerade pluripotenta stamceller (iPS).

Jag vill förtydliga att ingen av ovan nämnda cellterapi består av selekterade homogena MSCer.

Det finns även cellbaserade behandlingar som ges på kliniker och som ibland felaktigt benämns stamcellsbehandlingar. Dessa behandlingar sker med minimalt manipulerade vävnadsprodukter, såsom benmärgs-koncentrat eller den stromala vaskulära fraktionen från fettvävnad. Endast en mycket liten andel av cellerna i dessa preparationer är mesenkymala stamceller (0,001 % till 0,01 % i benmärgs-koncentrat, 1-4 % i fettvävnad). Dessa vävnadsprodukter tillverkas ofta med en registrerad (t.ex. CE-märkt) medicinteknisk produkt men själva vävnadsprodukterna är inte registrerade. Reglerna kring dessa produkter är mindre strikta än för ATMPs. Eftersom produkterna inte är läkemedel eller ATMP täcks de vanligtvis inte av sjukvårdsförsäkringen. Xintelas stamcells-

produkter regleras som ATMP och måste ha bevisad säkerhet och effekt. Dessutom är varje produkt kvalitetstestad och kan omfattas av sjukvårdsförsäkring och därmed bli tillgänglig för alla.

Slutligen, berätta om ditt nätverk och ditt engagemang inom broskregenerering

Jag har varit mycket aktiv i flera nationella och internationella vetenskapliga föreningar. En av dessa är International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society (ICRS). Jag var ordförande för det vetenskapliga programmet för ICRS världsmöte 2019 i Vancouver och har varit medlem i olika ICRS kommittéer sedan 2013. För närvarande är jag vice ordförande i kommittén för translationell forskning, och jag är Senior and Social Media Associate Editor för den officiella tidskriften för ICRS, Journal of Cartilage & Joint Preservation. För mig är detta ett mycket effektivt sätt att vara aktiv inom broskregenereringsfältet, att utbilda andra och bli uppdaterad om vad som pågår inom området, tidigt identifiera kommande trender och förändringar och vara en del av ett globalt nätverk med befintliga och framtida Key Opinion Leaders (KOLs). Jag blir regelbundet inbjuden att tala vid olika internationella konferenser. Vid dessa möten representerar jag alltid Xintela, men presentationerna är inte alltid direkt relaterade till den verksamhet som för närvarande sker inom bolaget. Förra året höll jag till exempel presentationer om syntetiska bentransplantat samt reparation av ligament. Att aktivt delta i diskussioner på dessa möten kan vara både informativt och inflytelserikt, och viktigt i vår ambition att bredda användningen av XSTEM till andra muskuloskeletala indikationer.



Vi ser vi fram emot en fortsatt spännande resa med XSTEM med resultat från våra pågående kliniska studier samt partnerskap för att ta XSTEM vidare genom kliniskt utvecklingsarbete och till marknaden och till patienterna.

Med bästa hälsningar,
Evy Lundgren-Åkerlund
Verkställande direktör



Prenumerera på vårt nyhetsbrev