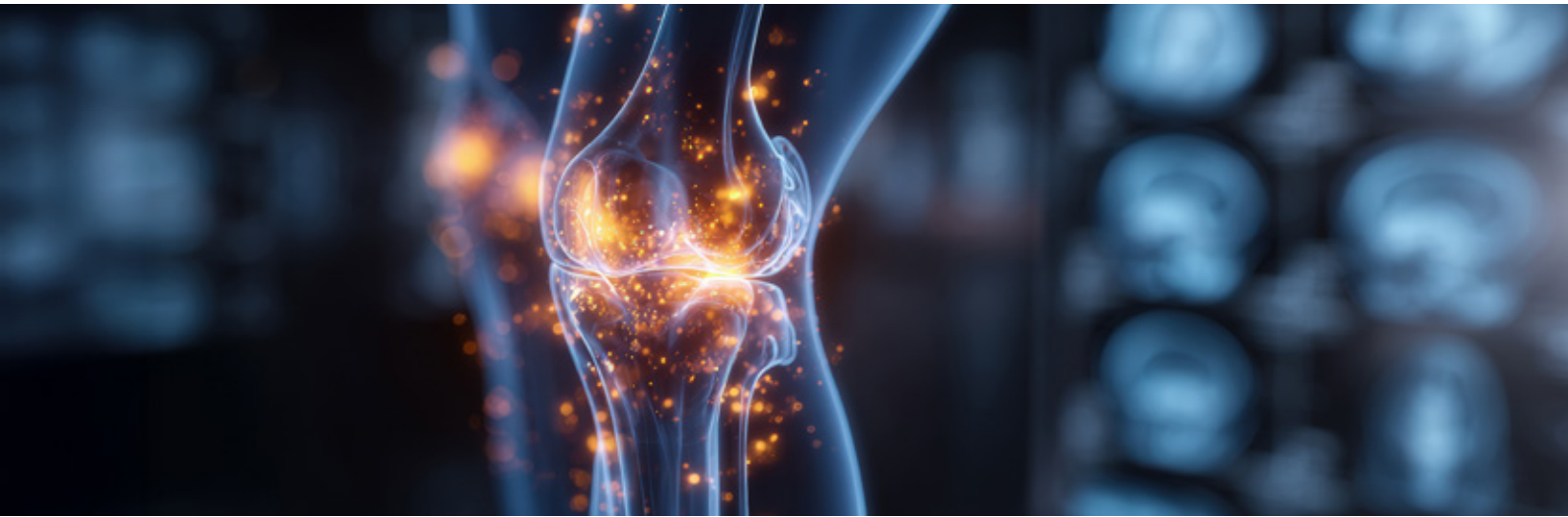




XSTEM går från klarhet till klarhet

● I det här nyhetsbrevet uppmärksammar vi XSTEMs utmärkta och bestående terapeutiska effekt på knäartros två år efter behandling, dosering av den sista patienten i vår svårläkta bensårsstudie och vår senaste nyhet att Targinta startar samarbete med Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

Vår stamcellsprodukt XSTEM visar sjukdomsmodifierande potential på knäartros

Vi har nyligen rapporterat utmärkta 24-månaders resultat från vår avslutade kliniska fas I/IIa studie på knäartros. I studien har vi utvärderat tre olika dosnivåer av XSTEM (4, 8 och 16 miljoner stamceller) på totalt 24 patienter (åtta patienter/dosnivå). Patienter som erhöll de två lägsta dosnivåerna av XSTEM avslutade studien 18 månader efter behandling och resultaten har tidigare presenterats i en interimrapport. Patienter på den högsta dosnivån har utvärderats efter ytterligare sex månader, 24 månader efter behandling. Resultaten fortsätter visa att XSTEM är säker samt att behandlingen ger en signifikant och klinisk relevant minskning av knäsmärta, förbättrad ledfunktion och även förbättrad brosk- och benstruktur vilket bekräftar en långvarig behandlings-

effekt och visar även att XSTEM har en sjukdomsmodifierande potential.

När vi utvärderar XSTEMs effekt i studien använder vi oss av både subjektiva och objektiva mätmetoder. I den subjektiva utvärderingen rapporterade patienterna hur XSTEM behandlingen påverkade smärtan i knäleden (VAS, Visual Analogue Scale) och funktionen av knäleden (KOOS, Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) där patienterna bedömde smärta, andra symtom, funktion i vardagliga aktiviteter, funktion inom idrott och fritid samt livskvalitet. Patienterna rapporterade en signifikant minskad ledsmärta och förbättrad ledfunktion redan vid 1-månadsuppföljningen och att effekten av XSTEM behandlingen kvarstod efter två år.

Det är notervärt att patienterna fortsatte att uppleva en förbättring av sina symtom i upp till två år efter en enda XSTEM-injektion, vilket är betydligt längre jämfört med andra vanligt förekommande injektionsbehandlingar, som kortikosteroider och hyaluronsyra, där effekterna ofta varar mellan sex veckor och sex månader. Detta visar verkligen vilken effektiv behandling XSTEM kan bli.

I den objektiva utvärderingen, undersökte vi med hjälp av röntgen (X-Ray) och magnetröntgen (MRI) vilken effekt XSTEM har på ledbrosket, på underliggande benvävnad och på andra vävnader i leden. Det är den objektiva utvärderingen som kan avgöra om behandlingen har en sjukdomsmodifierande effekt. Med röntgen





"Sammantaget ger dessa resultat det första starka beviset för en sjukdomsmodifierande effekt på artros."

Dr. Sven Kili, MD, specialist inom ortopedi och cell-och genterapi



Kommentar från

Dr. Sven Kili, MD, specialist inom ortopedi och cell- och genterapi, och tidigare rådgivare och styrelseledamot i Xintela:

"De nyligen rapporterade kliniska 24-månadersdata för XSTEM signalerar en förändring i hur vi kommer att kunna behandla patienter med knäartros. Artros är en progressiv sjukdom som leder till skador och nedbrytning av vävnader i leden vilket resulterar i smärta och ledförändringar. En verklig sjukdomsmodifierande behandling för artros har gäckt oss i många år, och som ett resultat av detta är alla nuvarande behandlingar, inklusive ledplastik, inriktade på symtomatisk kontroll av smärtan, snarare än att stoppa sjukdomsutvecklingen. Det är det som gör de nya resultaten från Xintelas XSTEM studie så spännande. Detta är första gången vi ser en varaktig (24 månader) effekt inte bara på smärta, utan även på strukturella förändringar vid knäartros. XSTEMs 24-månaders data visar tydligt en kliniskt relevant förbättring av smärta och även av andra symtom, knäfunktion, sport och dagliga aktiviteter, vilket registrerats av patienterna. Centrala fynd i XSTEMs 24-månadersdata är även de objektiva resultat som ger stöd för XSTEMs förmåga att modifiera strukturella förändringar i leden vid artros, genom att kliniskt relevant bromsa nedbrytning av ledbrusk och statistiskt signifikant förbättra broskkvaliteten.

Sammantaget ger dessa resultat det första starka beviset för en sjukdomsmodifierande effekt på artros. På en global marknad, som för närvarande värderas till 13-15 miljarder dollar^{1,2}, representerar detta "a clear market disruptor".

kunde vi visa att den högsta dosen av XSTEM (16 miljoner stamceller) stoppade nedbrytningen av ledbrusk till skillnad från lägsta dosen som inte visade någon tydlig effekt. Dessutom visade MRI att den högsta dosen statistiskt signifikant förbättrade kvaliteten av broskvävnaden vilken inte detekterades med den lägsta dosen. MRI visade även att XSTEM förbättrade strukturen av benvävnaden i leden, vilket ger ytterligare support för XSTEMs sjukdomsmodifierande egenskaper.

Att XSTEM, förutom en signifikant förbättring av smärta och knäfunktion, dessutom visar en bestående förbättring av brosk och benvävnaden i minst två år, gör XSTEM unik jämfört med andra tillgängliga behandlingar för artros och andra produkter under utveckling. Denna gynnsamma effekt av XSTEM kan innebära en betydande förbättring av livskvaliteten för artrospatienter som är allvarligt drabbade av smärta och försämrad

rörlighet. Idag saknas en sjukdomsmodifierande behandling för denna mycket stora patientgrupp.

XSTEMs framgång kommer från vår patentskyddade stamcellsteknologi baserad på stamcellsmarkören integrin $\alpha 10\beta 1$. Genom att använda vår unika markör i ett selektionssteg i produktionsprocessen, kan vi selektera integrin $\alpha 10\beta 1$ -uttryckande stamceller och bli av med kontaminerande celltyper som inte är stamceller och därigenom producera homogena, best-in-class stamcellsprodukter med hög och reproducerbar kvalitet. Detta ger Xintela och Xintelas partners en stark position i utveckling och kommersialisering av stamcellsbaseerade terapier.

Sista patienten har doserats i vår svåriläkta bensårsstudie

Vi har nu doserat sista patienten i vår kliniska fas I/IIa-studie på svåriläkta venösa bensår. Vi har tidigare informerat att

"Xintelas innovativa stamcellsteknologi har potential att avsevärt lindra lidande och förbättra livskvaliteten för många individer." *Professor emeritus Folke Sjöberg, MD, PhD*

antalet patienter i studien har minskats från 12 till 6 för att kunna avsluta studien tidigare. Det primära målet med studien, att undersöka säkerhet och tolerabilitet, kommer kunna uppnås även med reducerat antal patienter. Anledningen till att vi gör den här förändringen är att patienter med venösa svårläkta bensår är en svår patientgrupp att rekrytera. Mycket svårare än vi ursprungligen trodde. Vi valde den här patientgruppen eftersom det är den största patientgruppen inom bensår och som drabbar ca 4% av individer över 60 år. Vår ambition är att XSTEM ska bli en effektiv behandling av alla typer av svårläkta sår, inklusive brännskador. Vi väljer därför att fortsätta utvecklingen inom andra sårbehandlingsindikationer där rekrytering av patienter kan ske snabbare och därmed påskynda XSTEMs väg till godkännande för sårsläkning. Detta kan på sikt även vara fördelaktigt för patienter med svårläkta venösa bensår.

I vårt arbete med XSTEM som en effektiv behandling av svårläkta sår, har vi etablerat ett mycket givande samarbete med Brännskadecentrum vid Universitetssjukhuset i Linköping. Vi har tidigare genomfört prekliniska sårsläkningsstudier i en grismodell som visade utmärkt läkningseffekt av XSTEM. Vi samarbetar även i vår svårläkta bensårsstudie och i vårt pågående uppdrag för Region Östergötland för att etablera en GMP-kompatibel produktionsprocess för keratinocyter (hudceller) från hudbiopsier från brännskadade patienter. Xintela kommer att producera och kvalitets-säkra keratinocyterprodukten i deras planerade kliniska studie för behandling av brännskador.

Parallellt undersöker vi tillsammans möjligheten att genomföra kliniska studier med XSTEM för behandling av brännskador och andra svårläkta sår.

Kommentar från

**Professor emeritus
Folke Sjöberg, MD, PhD,
Brännskadecentrum, universitetssjukhuset Linköping:**

"Det finns ett stort behov av en effektiv behandling som främjar läkning hos patienter med svårläkta bensår och andra hudkomplikationer, särskilt brännskador. I min roll som läkare och genom internationella uppdrag, som ordförande för World Organization for Burns, har jag ännu inte stött på ett behandlingsalternativ som är lika lovande som Xintelas allogena stamcellsprodukt XSTEM. Denna produkt har visat anmärkningsvärda läkningsegenskaper i avancerade prekliniska sårsläkningsmodeller. Jag är genuint entusiastisk över potentialen för XSTEM att bli tillgängligt för alla patienter med sår, särskilt de som lider av brännskador. Xintelas innovativa stamcellsteknologi har potential att avsevärt lindra lidande och förbättra livskvaliteten för många individer".



Targinta startar samarbete med Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Vi har nyligen meddelat att Xintelas dotterbolag inom onkologi, Targinta AB, har inlett ett samarbete med Memorial Sloan Kettering Cancer Centers (MSK:s) Therapeutics Accelerator i New York för att kliniskt utveckla Targintas integrin $\alpha 10\beta 1$ -riktade antikroppar för behandling av patienter med aggressivt sarkom. MSKs Therapeutics Accelerator är ett initiativ från MSK för att stimulera samarbete mellan MSK och bolag som utvecklar

läkemedel inom cancer för att med hjälp av MSKs kunskap och infrastruktur accelerera utveckling av nya läkemedel till cancerpatienter. Samarbetet med MSK ger oss en fantastisk möjlighet att tillsammans med ett av världens främsta cancercenter, kliniskt utveckla Targintas läkemedelskandidater och för första gången ta Targintas nya riktade cancerterapi till patienter. Det är en stor milstolpe för Targinta och en nytändning för vårt onkologiprogram.

För mer information om MSK Therapeutics Accelerator program:
[Commercialization Accelerators & Programs: MSK Therapeutics Accelerator | Memorial Sloan Kettering Cancer Center](#)

Forskargruppen vid MSK som leds av Dr Samuel Singer, har under många år studerat integrin $\alpha 10\beta 1$ i aggressivt sarkom. Deras forskningsresultat validerar våra egna resultat som visar att

integrin $\alpha 10\beta 1$ är en unik mål molekyl för riktad behandling av aggressiva cancerformer. Genom att studera uttryck av gener i den mycket aggressiva sarkomformen Myxofibrosarkom (MFS), kunde de visa att ITGA10 (integrin $\alpha 10$) var den gen som var mest signifikant associerad med dödligt utfall och metastasering av cancerceller. De har även identifierat specifika intracellulära mekanismer som styrs av integrin $\alpha 10\beta 1$ och på så sätt kunnat visa att integrin $\alpha 10\beta 1$ har en central roll i tillväxt, migration och överlevnad av aggressiva cancerceller (Okada et al, 2016). De har även funnit högt uttryck av integrin $\alpha 10\beta 1$ på andra aggressiva sarkomformer som Odifferentierat Pleomorft Sarkom (UPS).

Vi har studerat funktionen av integrin $\alpha 10\beta 1$ genom att utveckla specifika antikroppar som binder till integrin $\alpha 10\beta 1$ på cancercellers yta och som blockerar integrinets signaler till cellen. På så sätt har vi visat att integrin $\alpha 10\beta 1$ har en viktig roll i reglering av kritiska funktioner av cancercellerna som tillväxt, migration och överlevnad. Vi har i prekliniska cancermodeller validerat vår cancercell genom att visa att våra integrin $\alpha 10\beta 1$ -riktade läkemedelskandidater TARG9, en ADC (Antibody-drug conjugate), och TARG10, en funktions-

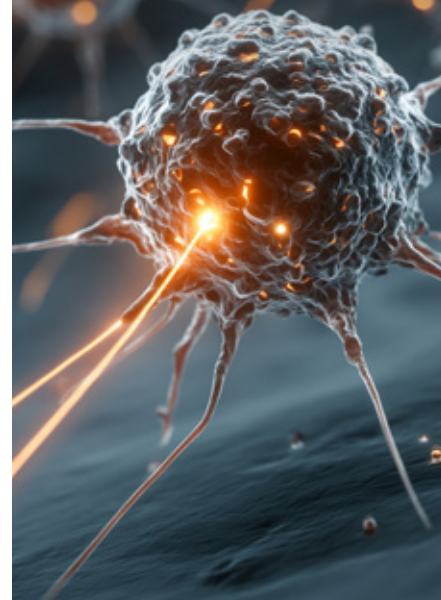
blockerande antikropp, effektivt hämmar tumörtillväxt och metastasering av aggressiva cancerformer som trippelnegativ bröstcancer, glioblastom och även sarkom. Vår forskning och unika antikroppar uppmärksammades av sarkomexperterna på MSK som sedan kontaktade oss om partnerskap för klinisk utveckling.

För att möjliggöra för MSK att starta kliniska fas I/IIa-studier på patienter med mycket aggressivt sarkom inklusive MFS och UPS, planerar vi nu för att slutföra prekliniskt utvecklingsarbete inklusive GMP-produktion av vald antikropp och för att förbereda en IND (Investigational New Drug) för FDA godkännande och start av kliniska studier. Vi utvärderar olika former av finansiering, även tillsammans med MSK, inklusive forskningsbidrag, partnerskap och kapitalisering genom en riktad nyemission till nya investerare direkt i Targinta.

Vårt samarbete med MSK på sarkom är extra intressant eftersom vi kan få sällskapsstatus och accelererad utveckling av vår terapeutiska antikropp till marknads godkännande. Det banar också väg för utveckling av Targintas läkemedelskandidater för behandling av andra aggressiva cancerformer.

"Targintas antikroppar riktade mot integrin $\alpha 10\beta 1$ har potential att signifikant förbättra utfall för patienter som diagnostiseras med dessa dödliga sjukdomar."

Dr. Samuel Singer, MD, FACS, Chief, Gastric & Mixed Tumor Service



Kommentar från

Dr. Samuel Singer, MD, FACS, Chief, Gastric & Mixed Tumor Service, Vincent Astor Chair of Clinical Research, MSK:

"Vi har under många år studerat uttryck och funktion av integrin $\alpha 10\beta 1$ i mycket aggressiva och svårbehandlade genetiskt komplexa sarkomtyper som myxofibrosarkom och odifferentierat pleomorft sarkom. Vi har visat att integrin $\alpha 10\beta 1$ har en unik och central roll i tillväxt, metastaserande potential och överlevnad av cancerceller i sarkom. Högt uttryck av integrin $\alpha 10\beta 1$, som vi ser hos 30 % till 50 %

av flera aggressiva genetiskt komplexa sarkomtyper, är kopplat till en mycket dålig prognos för patienterna. Targintas antikroppar riktade mot integrin $\alpha 10\beta 1$ har potential att signifikant förbättra utfall för patienter som diagnostiseras med dessa dödliga sjukdomar. Mina kollegor och jag är glada över att kunna hjälpa till att påskynda utvecklingen av Targintas antikroppar till klinisk användning".



Med bästa hälsningar,

Evy Lundgren-Åkerlund
Verkställande direktör

Källor

1. <https://www.coherentmi.com/industry-reports/knee-osteoarthritis-market>
2. <https://www.archivemarketresearch.com/reports/knee-osteoarthritis-treatment-350161>



Prenumerera på vårt nyhetsbrev