

NOXXON RÉSUME LES POINTS CLES DE L'ÉVÉNEMENT PRÉSENTÉ PAR UN EXPERT SCIENTIFIQUE, LE DR FRANK A. GIORDANO, SUR L'ASSOCIATION DU NOX-A12 ET DE LA RADIOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU CERVEAU QUI S'EST TENU LE 23 NOVEMBRE 2021

Berlin, Allemagne, le 02 décembre 2021, 08h00 CET - NOXXON Pharma N.V. (Euronext Growth Paris : ALNOX), société de biotechnologie spécialisée dans le développement des traitements améliorés du cancer en ciblant le microenvironnement tumoral (MET), a organisé un événement présenté par un expert scientifique, Franck A. Giordano, M.D., le 23 novembre 2021, pour discuter de l'association du NOX-A12 et de la radiothérapie dans le traitement du cancer du cerveau (glioblastome multiforme). Le Dr Giordano est directeur et président du département de radio-oncologie de l'hôpital universitaire de Bonn, en Allemagne, et investigateur principal de l'étude de phase 1/2 GLORIA sur le NOX-A12 dans le traitement du glioblastome.

"Je suis impliqué dans la recherche et le traitement du glioblastome depuis de nombreuses années et nous n'avons pas vu de changements majeurs dans la prise en charge de cette terrible maladie depuis près de deux décennies. Bien que le développement d'un traitement efficace contre le glioblastome se soit avéré extrêmement difficile, les données de l'étude GLORIA sont très prometteuses et, si elles sont confirmées dans une étude clinique pivot, pourraient transformer la vie des patients touchés par cette maladie dévastatrice", commente le Dr Frank Giordano.

"Le Dr. Giordano est un pionnier de la recherche et un expert en radiothérapie de précision et en irradiation peropératoire des tumeurs malignes. Il a réuni une équipe exceptionnelle autour de l'étude GLORIA, ce qui était évident lors de la présentation des données à la conférence SNO. Sa supervision de l'essai garantira que toutes les observations faites seront utilisées lors des essais futurs de NOX-A12.", commente Aram Mangasarian, PDG de NOXXON.

Le glioblastome est une maladie dévastatrice qui touche 23 000 nouveaux patients chaque année aux États-Unis et en Europe. La survie globale médiane pour cette population de patients n'est que de 14 mois, et elle est encore plus faible dans la sous-population de patients avec promoteur MGMT non méthylé (réfractaires à la chimiothérapie). Le webinaire présenté par un expert scientifique a mis en lumière les données de l'étude de phase 1/2 GLORIA lors de la réunion annuelle de la Society for Neuro-Oncology (SNO). La réduction de la tumeur des patients participant à l'étude était nettement plus forte que chez ceux d'une cohorte historique appariée ayant reçu le traitement standard. 8 des 9 patients atteints de glioblastome non méthylé MGMT (89%) recevant du NOX-A12 ont montré une réduction de la taille de leur tumeur, alors que seulement 1 des 13 patients d'une cohorte appariée (8%) a montré une réduction de la tumeur.

Au cours de l'événement, le Dr Giordano a souligné plusieurs autres points importants, résumés dans l'annexe de ce communiqué de presse.

L'enregistrement du webinaire est disponible [ici](#), et les diapositives du webinaire sont accessibles [ici](#).

Pour plus d'informations, merci de contacter :

NOXXON Pharma N.V.

Aram Mangasarian, Ph.D.
Président Directeur Général
Tél. +49 (0) 30 726 247 0
amangasarian@noxxon.com

Relations avec les investisseurs et médias :

LifeSci Advisors

Guillaume van Renterghem
Tél. +41 (0) 76 735 01 31
gvanrenterghem@lifesciadvisors.com

NewCap

Arthur Rouillé
Tél. +33 (0) 1 44 71 00 15
arouille@newcap.fr

À propos de NOXXON

Les produits du portefeuille oncologique développé par NOXXON agissent sur le microenvironnement tumoral et le cycle immunitaire anticancéreux par la rupture de la barrière de protection tumorale et l'inhibition de la réparation tumorale. En neutralisant des chimiokines dans le microenvironnement tumoral, NOXXON développe une approche unique, pouvant être utilisée en combinaison avec d'autres approches thérapeutiques afin d'affaiblir les défenses de la tumeur contre le système immunitaire et renforcer l'effet du traitement. Son programme principal, NOX-A12, a d'ores et déjà généré des données cliniques finales à l'issue d'un essai de combinaison Keytruda® chez des patients atteints de cancer colorectal et pancréatique métastatique. NOXXON a présenté ces données au cours du congrès virtuel de l'ESMO en septembre 2020. En juillet 2021, la Société a annoncé son étude de phase 2, OPTIMUS, visant à évaluer plus en détail la sécurité et l'efficacité de NOX-A12 en association avec le produit phare de Merck, Keytruda® et deux régimes de chimiothérapie différents en tant que traitement de deuxième ligne chez des patients atteints de cancer pancréatique métastatique. Par ailleurs, l'association de NOX-A12 et d'une radiothérapie a reçu le statut de médicament orphelin aux États-Unis et dans l'Union Européenne pour le traitement de certains cancers du cerveau. De plus, les données intermédiaires issues du traitement des deux premières cohortes de l'essai GLORIA évaluant NOX-A12 en combinaison avec une radiothérapie chez des patients atteints d'un cancer du cerveau récemment diagnostiqué et qui ne pouvaient pas cliniquement bénéficier d'une chimiothérapie standard, ont permis de mettre en évidence une réduction constante des tumeurs et des réponses tumorales avérées dans cette population de patients. Le deuxième candidat médicament de la Société en phase clinique, le NOX-E36, agit sur le micro-environnement tumoral en ciblant le système immunitaire inné. NOXXON prévoit d'évaluer l'action de NOX-E36 chez les patients atteints de tumeurs solides. Plus d'informations sont disponibles sur : www.noxxon.com.

Keytruda® est une marque déposée de Merck Sharp & Dohme Corp.

Visitez NOXXON sur [LinkedIn](#) et [Twitter](#).

À propos de l'étude GLORIA

GLORIA (NCT04121455) est une étude de phase 1/2 menée par NOXXON, à un seul bras, avec escalade de dose, portant sur NOX-A12 en association avec l'irradiation chez des patients atteints de glioblastome (cancer du cerveau) en première intention et présentant un promoteur MGMT non-méthylé (résistant au chimiothérapie standard).

À propos de l'étude OPTIMUS

OPTIMUS (NCT04901741) est une étude de phase 2 ouverte à deux bras menée par NOXXON évaluant NOX-A12 en association avec le pembrolizumab et l'irinotecan nano-liposomal/5-FU/leucovorine ou la gemcitabine/nab-paclitaxel chez des patients atteints de cancer pancréatique métastatique à microsatellites stables.

Déclarations prospectives

Ce communiqué contient des déclarations prospectives ou des termes se rapportant aux développements futurs ou futurs, ainsi que les négations de telles formulations ou termes, ou une terminologie similaire. Ces déclarations ne constituent pas des faits historiques. Ces déclarations comprennent des projections et des estimations ainsi que les hypothèses sur lesquelles celles-ci reposent, des déclarations portant sur des projets, des objectifs, des intentions et des attentes concernant des résultats financiers, des événements, des opérations, des services futurs, le développement de produits et leur potentiel ou les performances futures. La société ne prend aucun engagement de mettre à jour les informations et déclarations prospectives, qui ne représente que l'état des choses le jour de la publication.

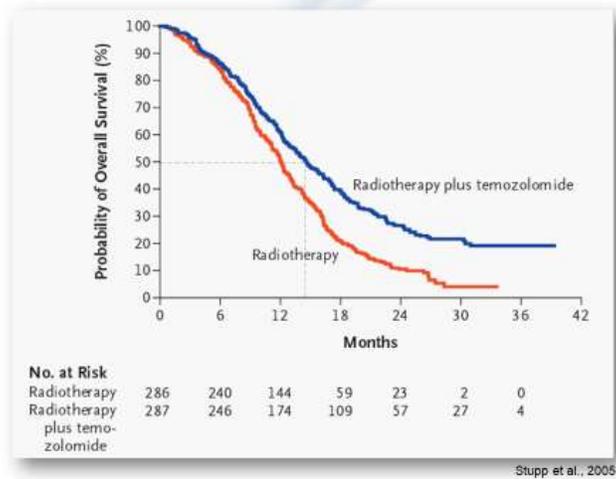
Annexe

Messages clés de l'événement présenté par un expert scientifique sur l'association du NOX-A12 et de la radiothérapie dans le cancer du cerveau qui s'est tenu le 23 novembre 2021 avec le Dr Giordano.

Comme l'a souligné le Dr Giordano, le pronostic des patients atteints de glioblastome (GBM) est très mauvais avec le traitement actuel (résection chirurgicale de la tumeur dans la mesure du possible, suivie d'une radiochimiothérapie avec témozolomide), atteignant une survie globale médiane (mOS) d'environ 14 mois (voir figure 1). Le témozolomide a été approuvé en 2005 pour le traitement des patients adultes atteints d'un glioblastome diagnostiqué récemment, en association avec une radiothérapie, et est resté depuis le traitement de référence, ce qui souligne la nécessité d'une nouvelle vague d'innovation dans le traitement du glioblastome.

Figure 1: Les avantages limités des traitements de référence actuels dans le glioblastome.

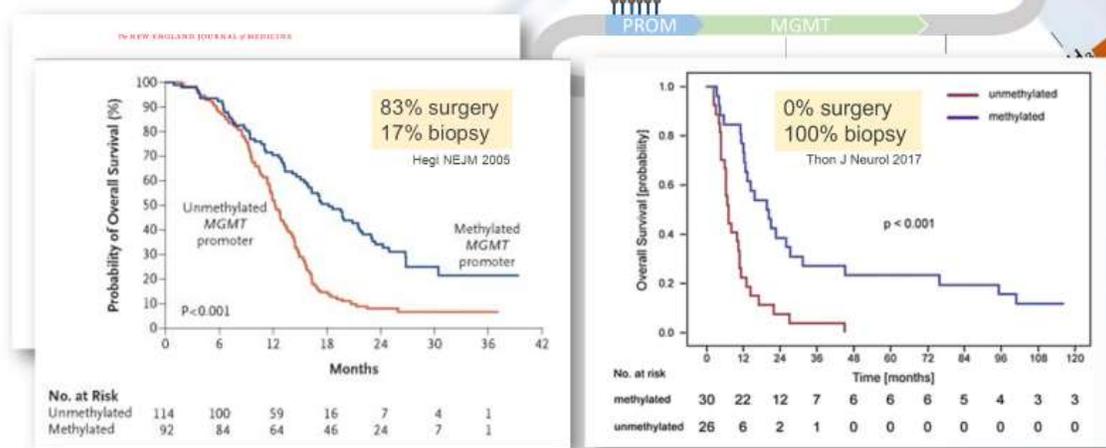
Standard of care for GBM: outcome



Les résultats sont encore plus médiocres chez les patients au promoteur MGMT non méthylé, avec une survie globale médiane bien inférieure à 12 mois (voir **Figure 2**) et une absence de réponse à la chimiothérapie standard avec temozolomide. Cette population de patients représente environ 55% des patients nouvellement diagnostiqués et revêt donc une importance particulière.

Figure 2 : Pronostic significativement plus mauvais chez les patients atteints de GBM dont le promoteur MGMT n'est pas méthylé.

Role of MGMT expression in GBM

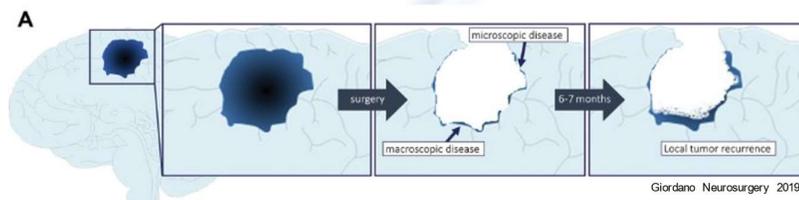


Source : Dr Frank Giordano, 2021

Si une chirurgie aussi poussée que possible reste importante pour éliminer la tumeur, il restera au moins une maladie microscopique autour de la cavité de résection. La radiochimiothérapie standard qui suit la résection vise à réduire la récurrence de la tumeur à partir de la maladie restante, mais comme ces cellules présentent un degré élevé de radio- et de chimiorésistance, on observe généralement une récurrence locale rapide dans les mois qui suivent la radiochimiothérapie (voir Figure 3).

Figure 3 : Raisons de la récurrence locale rapide du glioblastome

Reasons for rapid local recurrence



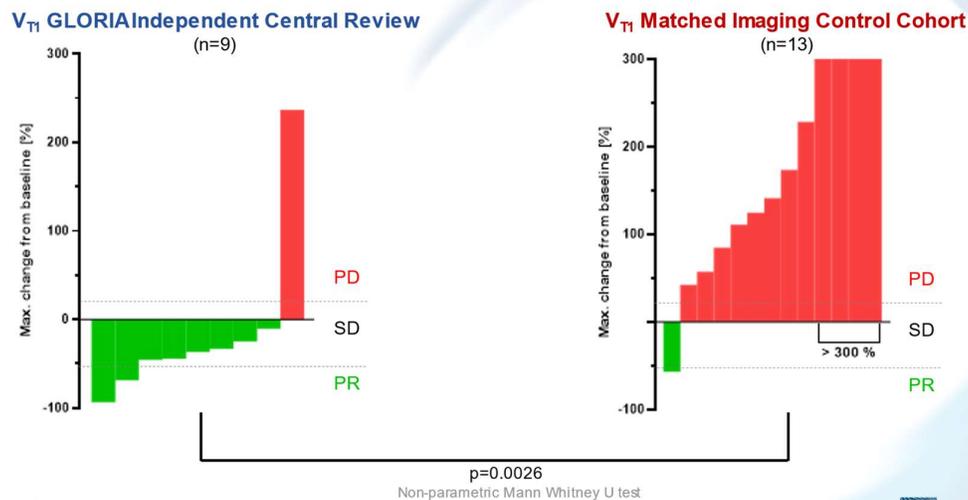
- residual tumor cells remain even after “perfect” (or supramaximal) surgery
- GB stem cells show a high degree of radio- and chemoresistance
- highly effective revascularization after radiotherapy

Source : Dr Frank Giordano, 2021

NOX-A12 (OLA, olaptese pegol), un inhibiteur du CXCL12, est testé chez 9 patients atteints de glioblastome (promoteur MGMT non méthylé). Sur les 9 patients traités avec NOX-A12, 2 patients ont eu une réponse partielle (RP, >50% de réduction de la taille de la tumeur) et 6 patients ont stabilisé la maladie (<50% de réduction de la taille de la tumeur), tandis qu'un seul patient a progressé par une meilleure réponse. Ces résultats se comparent favorablement à ceux de la cohorte de contrôle par imagerie appariée pour laquelle 12 patients sur 13 ont présenté une maladie progressive et seulement 1 patient sur 13 a obtenu une réduction de la taille de la tumeur par rapport à la réponse partielle de base (voir Figure 4), ce qui souligne le pronostic extrêmement défavorable de cette population de patients.

Figure 4 : Meilleure réponse d'imagerie sous évaluation longitudinale en ligne (OLA, Online Longitudinal Assessment)

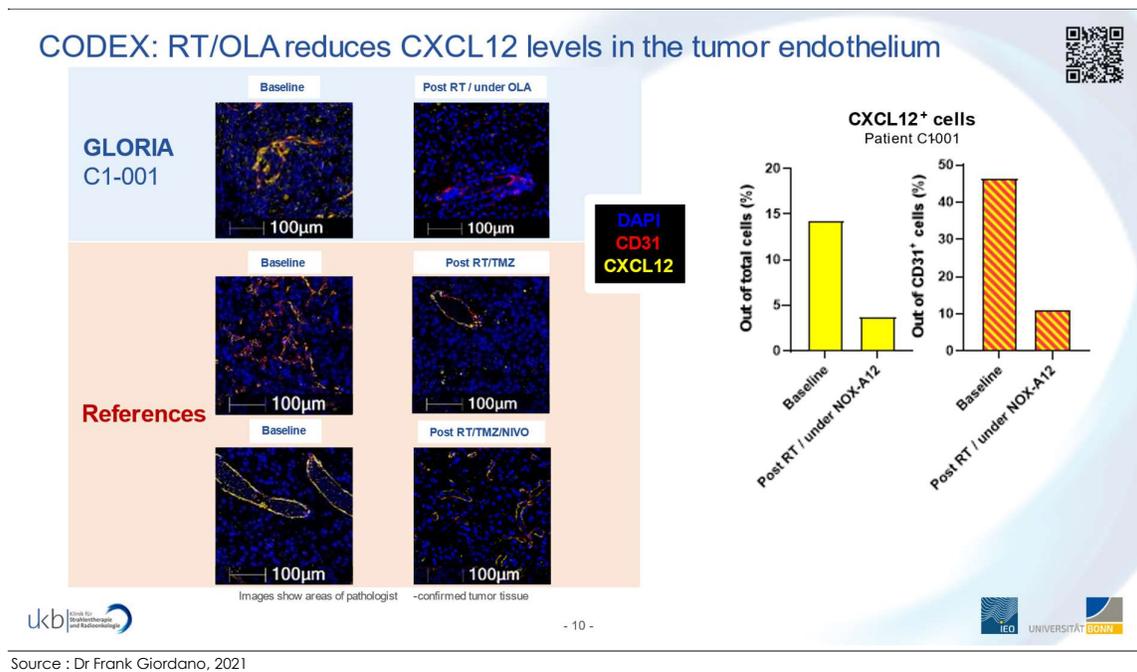
Best response under OLA (volume of T1 enhancing lesions)



De plus, NOX-A12 a démontré une réduction significative des niveaux de CXCL12 dans les vaisseaux sanguins de la tumeur (voir Figure 5) et une augmentation significative de l'infiltration des cellules T cytotoxiques (voir Figure 6), ce qui suggère la capacité du NOX-A12 à remodeler le microenvironnement tumoral et à permettre aux cellules immunitaires de pénétrer dans la tumeur et de la détruire.

Dans les images de la Figure 5, ci-dessous, le DAPI colore les noyaux de toutes les cellules, le CD31 est un marqueur des cellules endothéliales (cellules des vaisseaux sanguins) et le CXCL12 est la chimiokine ciblée par NOX-A12. Au départ (colonne de gauche des images), le CXCL12 apparaît au même endroit que CD31, ce qui suggère que le CXCL12 est présent sur les parois des vaisseaux sanguins où il peut attirer les cellules pour réparer les vaisseaux sanguins et également empêcher l'entrée des cellules T cytotoxiques. Sous traitement par NOX-A12, le signal CXCL12 n'est plus présent sur l'endothélium (image en haut à droite), alors que les patients de référence traités par d'autres thérapies montrent une présence continue de CXCL12 sur les parois des vaisseaux sanguins. Le pourcentage de cellules exprimant CXCL12 est fortement réduit à la fois dans l'ensemble du tissu tumoral et si l'on considère uniquement les cellules endothéliales (voir les graphiques à barres).

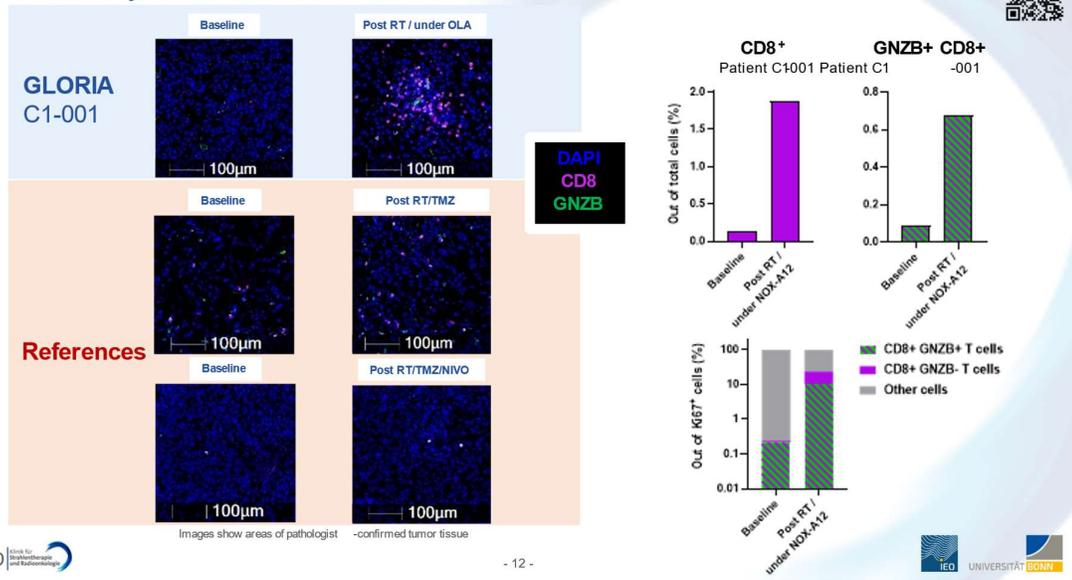
Figure 5 : NOX-A12 conduit à une réduction significative des niveaux de CXCL12 dans l'endothélium tumoral



Sur les images de la Figure 6, ci-dessous, le DAPI colore les noyaux de toutes les cellules, le CD8 est un marqueur des cellules T cytotoxiques et le granzyme B (GNZB) est un marqueur des cellules T cytotoxiques activées. Au départ (colonne de gauche des images), il n'y a presque pas de cellules T cytotoxiques présentes dans le tissu tumoral, ce qui est typique du glioblastome. Sous traitement par NOX-A12, on observe une multiplication par 15 du nombre de cellules T cytotoxiques CD8+ dans le tissu tumoral, dont la grande majorité est également activée comme le montre la coloration conjointe avec le GNZB. De plus, ces cellules T se regroupent d'une manière similaire à celle observée dans des biopsies répétées de patients atteints de cancer du pancréas après une monothérapie avec NOX-A12 pendant 2 semaines - un phénomène qui est typiquement associé à une présentation accrue de l'antigène et à une activation des cellules T (Suarez-Carmona, 2021). La combinaison d'une infiltration, d'une activation et d'un regroupement accrus n'a pas été observée chez les patients de référence, y compris ceux traités par des inhibiteurs de points de contrôle.

Figure 6 : NOX-A12 entraîne une augmentation significative de l'infiltration des cellules T cytotoxiques.

CODEX: Cytotoxic T cell infiltration and activation



Pris ensemble, ces résultats confirment le mécanisme d'action unique de NOX-A12 sur le CXCL12 et fournissent les premiers signaux d'efficacité prometteurs du traitement associant du NOX-A12 et de la radiothérapie (voir Figure 7). L'étude clinique GLORIA est en cours et les résultats de la cohorte à forte dose sont attendus pour le premier trimestre 2022. Le suivi des patients est en cours. De plus, des bras d'expansion évaluant l'association du NOX-A12 avec un PD-1 et un anti-VEGF sont en cours de lancement. Citant des exemples d'évolution rapide après l'arrêt du traitement par NOX-A12, le Dr Giordano a noté que, selon lui, le traitement par NOX-A12 devrait être poursuivi plus longtemps que les 6 mois initialement prévus dans cette étude, afin d'en voir tous les effets.

Pour plus d'informations sur l'étude GLORIA, consultez le numéro NCT04121455 de ClinicalTrials.gov.

Figure 7 : Signaux d'efficacité dans l'étude GLORIA et Conclusions

Conclusions – GLORIA Study

- **Combined RT + OLA (NOX-A12) treatment is feasible and safe**
- **Initial promising efficacy signals**
 - 8 out of 9 patients showed a response as per volume of T1-contrast (2 x PR)
 - reduced cellularity in 8 out of 9 patients
 - reduced perfusion 7 out of 9 patients
- **Tissue analysis (re-surgery under OLA) confirms mode(s) of action:**
 - CD31/CXCL12 co-localization is abrogated
 - Strong reduction in tumor cell proliferation
 - CD8+ T cell count increases by 15-fold
 - *De-novo* clusters of proliferating and cytotoxic CD8+ T cells
- **Follow-up ongoing, expansion cohorts planned**

ukb Umwelt- und Klimaforschung

UNIVERSITÄT BONN

Source : Dr Frank Giordano, 2021