



Communiqué de Presse

Ne doit pas être publié, transmis ou distribué directement ou indirectement aux Etats-Unis d'Amérique, au Canada, au Japon ou en Australie

NH TherAguix annonce l'approbation de son document d'enregistrement par l'Autorité des marchés financiers dans le cadre de son projet d'introduction en bourse sur le marché d'Euronext Growth à Paris

Grenoble (France), le 13 septembre 2021

NH TherAguix, biotech française spécialisée dans le développement de nanomédicaments innovants pour le traitement des cancers par radiothérapie, annonce aujourd'hui l'approbation de son document d'enregistrement par l'Autorité des marchés financiers (l'« AMF ») sous le numéro I.21-048 en date du 10 septembre 2021.

L'approbation de ce document d'enregistrement constitue la première étape du projet d'introduction en bourse de NH TherAguix sur le marché d'Euronext Growth à Paris, sous réserve de conditions de marché favorables et de l'approbation par l'AMF du prospectus relatif à l'opération.

Géraldine Le Duc, Directrice Générale de NH TherAguix déclare :

*« NH TherAguix a pour ambition de démontrer que son médicament candidat AGuIX® permet d'augmenter l'efficacité de la radiothérapie sur les tumeurs solides, tout en préservant les tissus sains environnants. C'est un nouvel espoir pour les patients atteints de cancers et **notre ambition est de faire d'AGuIX® le nouveau standard de soins dans le traitement de certaines pathologies cancéreuses par radiothérapie.** Pour cela, nous avons développé AGuIX® afin qu'il puisse être intégré dans tous les protocoles de soins actuels, sans modifier la prise en charge des patients. Les indications que nous visons prioritairement comptent notamment le cancer du pancréas, le glioblastome, cancer cérébral le plus fréquent chez l'adulte, et les métastases cérébrales. Ce projet d'introduction en bourse va nous permettre de prolonger le financement de nos essais cliniques actuellement en Phase II, avec l'objectif d'une demande d'enregistrement d'AGuIX® dès 2025. »*

Repousser les limites actuelles de la radiothérapie

En matière de lutte contre le cancer, la radiothérapie est l'un des traitements de référence. En effet, 60% des patients atteints de cancer sont soignés par radiothérapie au cours de leur parcours de soins.

Cependant, malgré les avancées technologiques et l'amélioration continue des équipements, la radiothérapie présente des limites en raison des effets néfastes qu'elle provoque sur les tissus sains à proximité de la tumeur. Ces effets secondaires limitent l'efficacité de certains traitements et rendent parfois la radiothérapie inadaptée à certaines formes de cancer.



Communiqué de Presse

Ne doit pas être publié, transmis ou distribué directement ou indirectement aux Etats-Unis d'Amérique, au Canada, au Japon ou en Australie

Une approche théranostique¹ pour une radiothérapie de précision

L'augmentation du différentiel de dose de rayons X entre la tumeur et les tissus sains environnants est désormais le vecteur d'amélioration le plus prometteur en matière de radiothérapie.

Partant de ce constat, NH TherAguix a développé une approche théranostique¹ innovante en nano-médecine : AGuIX[®]. Conçue pour pouvoir augmenter le différentiel de dose entre la tumeur et les tissus sains et donc pour pouvoir augmenter l'efficacité de la radiothérapie, AGuIX[®] permet en outre d'effectuer un guidage par imagerie plus précis après ciblage de la tumeur. La combinaison de ces trois propriétés (ciblage, imagerie et traitement) ouvre la voie à une nouvelle génération de radiothérapie de précision.

Le premier médicament « triple action »

Par l'injection d'une seule dose, AGuIX[®] agit de trois manières complémentaires :

1. **Cibler** : Les nanoparticules sont injectées par voie intraveineuse. Grâce à leur taille de 5 nanomètres, elles s'accumulent naturellement et exclusivement dans la tumeur par un procédé de biodistribution (effet dit EPR²).
2. **Imager** : Grâce à la présence d'atomes de gadolinium au sein de la structure d'AGuIX[®], la tumeur est visible avec précision sur l'imagerie par résonance magnétique avant la radiothérapie, permettant ainsi une délimitation de la tumeur en vue du calibrage de la radiothérapie.
3. **Traiter** : Grâce à ses propriétés radiosensibilisantes, AGuIX[®] amplifierait l'effet des rayons dirigés contre la tumeur, par une interaction physique. En créant un différentiel de dose entre le cancer et les tissus adjacents, il rendrait la radiothérapie plus efficace.

Un médicament adapté au parcours de soins des patients

L'injection d'AGuIX[®] par voie intraveineuse est un élément clé de son efficacité thérapeutique car elle le rend facile à utiliser par le personnel soignant. Elle ne perturbe pas le parcours de soin, et ne nécessite aucun équipement ou entraînement spécifique. Il est également possible de combiner AGuIX[®] avec l'ensemble des technologies de radiothérapie actuelles et futures.

¹ Théranostique : approche thérapeutique alliée à un meilleur diagnostic

² Enhanced Permeability Retention effect : les nanoparticules ont tendance à davantage s'accumuler au niveau de la tumeur que dans les tissus sains, principalement en raison de 2 phénomènes biologiques : le développement anormal des vaisseaux sanguins et l'inefficacité du drainage lymphatique dans les tissus cancéreux.



Communiqué de Presse

Ne doit pas être publié, transmis ou distribué directement ou indirectement aux Etats-Unis d'Amérique, au Canada, au Japon ou en Australie

Une preuve de concept forte

La première étude chez l'homme a été réalisée lors de l'essai de Phase 1b portant sur les métastases cérébrales chez 15 patients, NANORAD 1, qui a tout d'abord permis d'établir l'absence de toxicité et d'effets indésirables liés à AGuIX[®]. Au-delà des paramètres de sécurité, cette étude a mis en évidence un bénéfice clinique avec une survie globale encourageante et a permis de valider le triple effet d'AGuIX[®] après injection (cibler, imager, traiter). Enfin, un effet dose a été mis en évidence : plus la concentration en AGuIX[®] est importante dans les métastases cérébrales, plus leur taille diminue et donc meilleure est la réponse au traitement.³

Les observations préliminaires de l'essai en cours de Phase 2 NANORAD 2, portant sur les métastases cérébrales, montrent une tolérance et une prise de contraste en parfaite cohérence avec les résultats de l'essai de Phase 1. Il semble aussi que les signaux d'activité d'AGuIX[®] déjà cités, à savoir une réponse de radiosensibilisation en relation avec une amélioration du contrôle du volume tumoral et de la survie puissent être observés ici. Ces observations très préliminaires révèlent une tendance qu'il conviendra de confirmer ou d'infirmer en s'appuyant sur l'existence du bras contrôle et la force statistique de l'essai si elle est suffisante.

Un potentiel pan-cancer déployé au travers de sept essais cliniques de Phase 1 et 2, dont trois sont déjà en cours de recrutement

Les propriétés d'AGuIX[®] présentent un potentiel d'application "pan-cancer" : le mode d'injection par intraveineuse, combiné à la capacité d'AGuIX[®] à cibler précisément la tumeur permet de traiter des types de cancer difficilement accessible par injection intra tumorale. A ce stade, toutes les tumeurs injectées ont pu être visualisées par IRM (49 patients).

Markus Loeffler, Directeur médical de NH TherAguix, commente :

« Les résultats de l'étude de Phase 1 sont très encourageants. NH TherAguix est maintenant entrée en Phase 2 avec deux essais cliniques portant sur la radiothérapie des métastases cérébrales, soit par radiothérapie du cerveau entier (NANORAD 2), soit de manière complémentaire par radiochirurgie/radiothérapie stéréotaxique (NANOBRAINMETS), et a également un essai de Phase 1 portant sur le cancer avancé du col de l'utérus (NANOCOL). Le lancement d'autres essais en Europe et aux Etats-Unis, en partenariat avec des instituts de recherche contre le cancer mondialement reconnus, est une étape stratégique très importante pour NH TherAguix. ».

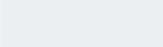
³ Targeting brain metastases with ultras-small theranostic nanoparticles, a first-in-human trial from an MRI perspective. Verry C *et al.* **Science Advances**. 2020

Theranostic AGuIX nanoparticles as radiosensitizer: A phase I, dose-escalation study in patients with multiple brain metastases (NANO-RAD trial) Verry C. *et al.* **Radiotherapy & Oncology**, 2021

Communiqué de Presse

Ne doit pas être publié, transmis ou distribué directement ou indirectement aux Etats-Unis d'Amérique, au Canada, au Japon ou en Australie

D'ici fin 2021, la technologie AGuIX® devrait être déployée au travers de 8 essais cliniques de Phase 1 et 2, dont 3 sont déjà en cours de recrutement :

Indications	Protocole ¹	Pays	Préclinique	Phase Clinique			Partenaires	Prochain jalon
				Phase 1	Phase 2	Phase 3		
Métastases cérébrales	NANORAD 2 100(50)			Essai achevé et publié	Recrutement en cours 51 / 100			Rapport Interim T1-2022
	 NANOBRAINMETS 136 (67)				Recrutement en cours 0/136			Rapport Interim T3-2023
Col de l'utérus	 NANOCOL 12(12)				Recrutement en cours 9/12			Résultats Phase 1 T2-2022
Pancréas / Poumon	 NANOSMART 100 (60)			Protocole Phase 1-2 APPROUVE				Démarrage Phase 1 T4-2021
				*ODD				
Glioblastome	 NANOGBM 66(46)			Protocole Phase 1-2 APPROUVE				Démarrage Phase 1 T4-2021
				*ODD				
Autres indications (Rectum, Tête & Cou...)	NANOPRO 46 (46)			NANOPRO-APPROUVE Ph2 NANORT-MSK - APPROUVE Ph2 NANOREC - PREPARATION Ph1-2				Démarrage T4 2021 T4 2021
	NANORT-MSK 132 (66)							
	NANOREC 34 (34)							

Note 1 : Les patients non traités par AGuIX constituent le bras contrôle

Lancement d'Essai(s) d'enregistrement(s) prévu(s) en 2022

***ODD (Orphan Drug Designation) :** obtention du statut de médicament orphelin aux Etats-Unis, ce qui permet de prétendre à une voie d'enregistrement plus rapide (Fast Track) en cas de résultats probants.

Stratégie de développement clinique

La stratégie de développement clinique d'AGuIX® vise à exploiter son **potentiel pan-cancer avec un objectif d'enregistrement aussi rapide que possible dans les cancers primaires et orphelins tels que le cancer du pancréas ou le glioblastome**, pour lesquels l'arsenal thérapeutique est très limité et qui représentent une opportunité de marché importante. Pour ces indications, la Société opère en partenariat avec des instituts de renom tels que Dana-Farber Cancer Institute à Harvard. La Société vise en parallèle un marché plus large, celui du traitement des métastases cérébrales, indication où des résultats ont déjà été acquis par la Société, et dont le potentiel est important de par son incidence, et sur lequel le nombre de concurrents est limité. Enfin, la Société envisage le développement d'AGuIX® pour traiter d'autres indications, et à ce titre, elle favorise la mise en œuvre d'essais cliniques dans le cadre de collaboration académiques et financés par des subventions de recherche afin de lui permettre de collecter des données cliniques et scientifiques, tout en préservant ses ressources financières.



Communiqué de Presse

Ne doit pas être publié, transmis ou distribué directement ou indirectement aux Etats-Unis d'Amérique, au Canada, au Japon ou en Australie

Un soutien financier et industriel

En 2019, la société a connu une croissance forte avec une levée de fonds de Série A de 12,3 millions d'euros auprès de fonds de capital-risque de renom (BPI Innobio2, Arbevel, Omnes et Supernova). Grâce à ce financement, la Société a pu démarrer ses essais cliniques de Phase 2 et financer une mise à l'échelle de la production de son médicament expérimental, en partenariat avec Sanofi, laboratoire qui produit la nanoparticule AGuIX®.

Mise à disposition du document d'enregistrement

Des exemplaires du document d'enregistrement de NH TherAguix, approuvé par l'AMF en date du 10 septembre 2021 sous le numéro I.21-048, sont disponibles sans frais et sur simple demande auprès de la Société ainsi que sur les sites internet de l'AMF (<https://www.amf-france.org>) et de NH TherAguix (<https://investir.nhtheraguix.com>). Le document d'enregistrement contient une description détaillée de NH TherAguix, notamment de son activité, sa stratégie, sa situation financière, ainsi que des facteurs de risque correspondants.

Facteurs de risque

Les risques liés à la poursuite du bon déroulement du développement clinique d'AGuIX®, et plus généralement les facteurs de risque auxquels la Société est exposée sont présentés au chapitre 3 « Facteurs de risques » du Document d'Enregistrement. La concrétisation d'un ou plusieurs de ces risques peut avoir un effet défavorable significatif sur les activités, le patrimoine, la situation financière, les résultats ou les perspectives de NH TherAguix, ainsi que sur le prix de marché des actions de NH TherAguix.

Retrouvez toute l'information relative au projet d'introduction en bourse de NH TherAguix sur :

<https://investir.nhtheraguix.com>

A propos de NH TherAguix (www.nhtheraguix.com)

NH TherAguix est une société française de biotechnologie basée à Grenoble et créée en 2015 par deux scientifiques cofondateurs, le Pr Olivier Tillement (conseiller scientifique de NH TherAguix et directeur de l'équipe Fennec, Institut Lumière Matière, Université Lyon 1) et Géraldine Le Duc (Directrice Générale de NH TherAguix), après 10 ans de recherche préclinique. La technologie du candidat médicament AGuIX® est soutenue par 14 familles de brevets et plus de 70 publications scientifiques. La production d'AGuIX® est assurée par des partenaires tels que Sanofi et Carbogen. L'équipe est actuellement composée de 19 personnes et son conseil d'administration est présidé par Hervé Brailly (cofondateur et actuel président du conseil de surveillance d'Innate Pharma). La Société devrait se déployer d'ici fin 2021 sur 8 essais



Communiqué de Presse

Ne doit pas être publié, transmis ou distribué directement ou indirectement aux Etats-Unis d'Amérique, au Canada, au Japon ou en Australie

cliniques de Phase 1b et 2 dont 3 sont déjà en cours de recrutement et 7 approuvés par les autorités réglementaires, avec un focus particulier sur la neuro-oncologie (métastases cérébrales, glioblastome), les cancers du pancréas et du poumon et le cancer avancé du col de l'utérus.

Contacts :

Géraldine Le Duc
**Directrice Générale
et cofondatrice**
leduc@nhtheraguix.com

Isabelle Dray
Relations Presse
idray@actifin.fr

Jean-Yves Barbara
Communication financière
jybarbara@actifin.fr

Avertissement

Aucune communication, ni aucune information relative à l'émission par NH TherAguix des actions (les « **Actions** ») ne peut être diffusée au public dans un pays dans lequel une obligation d'enregistrement ou d'approbation est requise. Aucune démarche n'a été entreprise (ni ne sera entreprise) en dehors de France, dans un quelconque pays dans lequel de telles démarches seraient requises. L'émission ou la souscription des Actions peuvent faire l'objet dans certains pays de restrictions légales ou réglementaires spécifiques. NH TherAguix n'assume aucune responsabilité au titre d'une violation par une quelconque personne de ces restrictions.

Le présent communiqué ne constitue pas un prospectus au sens du Règlement (UE) 2017/1129 du Parlement européen et du Conseil du 14 juin 2017, tel que modifié (le « **Règlement Prospectus** »).

L'offre sera ouverte au public uniquement en France postérieurement à la délivrance par l'AMF de son approbation sur le prospectus correspondant.

S'agissant des États membres de l'Espace Economique Européen autres que la France (les « **États membres** ») aucune action n'a été entreprise et ne sera entreprise à l'effet de permettre une offre au public des titres rendant nécessaire la publication d'un prospectus dans l'un ou l'autre des États membres. En conséquence, les Actions ne peuvent être offertes et ne seront offertes dans les États membres (i) qu'au profit d'investisseurs qualifiés au sens du Règlement Prospectus ou (ii) conformément aux autres dérogations prévues par l'article 1(4) du Règlement Prospectus.

Pour les besoins du présent paragraphe, la notion d'« **offre au public d'Actions** » dans chacun des États membres se définit comme toute communication adressée sous quelque forme et par quelque moyen que ce soit à des personnes et présentant une information suffisante sur les conditions de l'offre et sur les Actions à offrir, de manière à mettre un investisseur en mesure de décider d'acheter ou souscrire ces Actions.

Cette restriction de placement s'ajoute aux autres restrictions de placement applicables dans les États membres.

Le présent communiqué et les informations qu'il contient s'adressent et sont destinés uniquement aux personnes situées (x) en dehors du Royaume-Uni ou (y) au Royaume-Uni, qui sont des « investisseurs



Communiqué de Presse

Ne doit pas être publié, transmis ou distribué directement ou indirectement aux Etats-Unis d'Amérique, au Canada, au Japon ou en Australie

qualifiés » (tel que ce terme est défini dans le Règlement Prospectus qui fait partie du droit interne en application du European Union (Withdrawal) Act 2018) et (i) qui sont des professionnels en matière d'investissements (« *investment professionals* ») au sens de l'article 19(5) du Financial Services and Markets Act 2000 (Financial Promotion) Order 2005, tel que modifié (le « **Financial Promotion Order** »), (ii) qui sont visées à l'article 49(2) (a) à (d) du Financial Promotion Order (« *high net worth companies, unincorporated associations etc.* ») ou (iii) sont des personnes auxquelles une invitation ou une incitation à participer à une activité d'investissement (au sens de l'article 21 du Financial Services and Markets Act 2000) peut être légalement communiquée ou transmise (les personnes mentionnées aux paragraphes (y)(i), (y)(ii) et (y)(iii) étant ensemble dénommées, les « **Personnes Habilitées** »). Toute invitation, offre ou accord en vue de la souscription ou l'achat de titres financiers objet du présent communiqué est uniquement accessible aux Personnes Habilitées et ne peut être réalisé(e) que par les Personnes Habilitées. Ce communiqué s'adresse uniquement aux Personnes Habilitées et ne peut être utilisé par toute personne autre qu'une Personne Habilitée.

Le présent communiqué ne constitue pas une offre de valeurs mobilières ou une quelconque sollicitation d'achat ou de souscription de valeurs mobilières ni une quelconque sollicitation de vente de valeurs mobilières aux Etats-Unis d'Amérique. Les valeurs mobilières objet du présent communiqué n'ont pas été et ne seront pas enregistrées au sens du U.S. Securities Act de 1933, tel que modifié (le « **U.S. Securities Act** ») et ne pourront être offertes ou vendues aux Etats-Unis d'Amérique sans enregistrement ou exemption à l'obligation d'enregistrement en application du U.S. Securities Act. NH TherAguix n'a pas l'intention d'enregistrer l'offre mentionnée dans le présent communiqué ou une partie de cette offre aux Etats-Unis d'Amérique ni d'effectuer une quelconque offre publique aux Etats-Unis d'Amérique.

La diffusion du présent communiqué dans certains pays peut constituer une violation des dispositions légales en vigueur. Les informations contenues dans le présent communiqué ne constituent pas une offre de valeurs mobilières aux Etats-Unis d'Amérique, au Canada, en Australie ou au Japon.

Le présent communiqué ne doit pas être publié, transmis ou distribué, directement ou indirectement, sur le territoire des Etats-Unis d'Amérique, du Canada, de l'Australie ou du Japon.