

NOXXON PUBLIE SES RESULTATS DU PREMIER SEMESTRE 2020

Les essais cliniques évaluant NOX-A12 en combinaison progressent conformément au calendrier initial

Bilan consolidé grâce à une trésorerie renforcée par plusieurs opérations de financement

Berlin, Allemagne, 29 octobre 2020, 08h00 CET - NOXXON Pharma N.V. (Euronext Growth Paris : ALNOX), société de biotechnologie spécialisée dans le développement de traitements améliorés du cancer ciblant le microenvironnement tumoral (MET), publie aujourd'hui ses résultats pour le premier semestre 2020, clos le 30 juin 2020.

« En dépit de l'environnement opérationnel difficile imposé par la pandémie de COVID-19 et grâce au dévouement du personnel médical collaborant avec NOXXON, nos équipes ont pu finaliser l'essai clinique visant l'évaluation du NOX-A12 en combinaison avec une immunothérapie chez des patients atteints d'un cancer pancréatique ou colorectal métastatique et MSS (microsatellite stable), et lourdement prétraité. Les résultats finaux de l'essai, notamment le taux de survie globale et le profil de sécurité du produit, justifient la poursuite du développement clinique de NOX-A12 en association avec une immunothérapie. Nous sommes également très satisfaits de la bonne progression de notre deuxième programme clinique, qui vise cette fois-ci l'évaluation du NOX-A12 en association avec une radiothérapie en première ligne chez des patients atteints d'un cancer du cerveau ou nous voyons de premiers signes d'activité », commente Aram Mangasarian, PDG de NOXXON. « En outre, ce premier semestre fut l'occasion pour NOXXON de renforcer et de simplifier son bilan, plaçant la Société dans une position plus confortable pour négocier avec de potentiels partenaires industriels et financiers. »

Principales activités sur la période

Au cours du premier semestre 2020, NOXXON s'est concentré sur les essais cliniques évaluant le NOX-A12, son produit phare anti-CXCL12 ciblant le microenvironnement tumoral, dans deux combinaisons thérapeutiques distinctes : 1) en association avec une immunothérapie (inhibiteurs de point de contrôle anti-PD1) et 2) en association avec une radiothérapie. Chacune de ces approches de combinaison thérapeutique repose sur un rationnel scientifique et un mécanisme d'action différents, diversifiant ainsi le portefeuille clinique de NOXXON et diversifiant le risque associé.

L'approche thérapeutique visant à associer le NOX-A12 à un traitement standard par radiothérapie est actuellement évaluée dans le cadre d'un essai de phase 1/2 à doses croissantes chez des patients récemment diagnostiqués d'un cancer agressif du cerveau (glioblastome), pour lesquels une chimiothérapie standard ne produirait pas de bénéfice thérapeutique significatif et dont la tumeur ne peut être entièrement réséquée par la chirurgie. Au cours de l'essai, le comité de surveillance et de suivi des données (DSMB) a examiné à plusieurs reprises l'innocuité et la tolérance de cette combinaison de NOX-A12. Il en a conclu à chaque fois que l'essai pouvait se poursuivre comme prévu. En octobre 2020, l'ensemble des patients de la cohorte de faible dose ont complété six mois de traitement et les données sont très encourageantes. Des réductions du volume des tumeurs ont été observées chez deux des trois patients sur les six mois de traitement. Une réduction de volume tumoral a pu être observée chez le troisième patient également à la suite d'une seconde chirurgie après un traitement continu par NOX-A12. Les réductions maximales du volume des tumeurs étaient de 6 % et de 60 % pour les deux premiers patients. La réduction du volume de la tumeur du troisième patient était de 23 % par rapport au volume initial après la seconde chirurgie. Par ailleurs, tous les patients de la cohorte de dose moyenne ont été enrôlés. Le premier patient de cette cohorte a déjà terminé quatre mois de thérapie

combinée et les autres patients ont reçu leurs doses initiales de NOX-A12 en octobre 2020. Cela signifie que la deuxième cohorte de patient atteindra les six mois de traitement en avril 2021.

Si les données de la Phase 1/2, actuellement en cours pour l'évaluation du NOX-A12 en association avec une radiothérapie, justifient de plus amples études, NOXXON prévoit le lancement de nouvelles études liées à ce programme. NOXXON estime que le lancement d'un essai pivot à la suite de l'étude actuelle pourrait permettre de déposer une première demande d'autorisation de mise sur le marché du NOX-A12 en 2024, et d'obtenir une première autorisation de commercialisation en 2025 si les données sont positives.

Les résultats finaux de l'essai de phase 1/2 évaluant l'association du NOX-A12 et d'une immunothérapie chez des patients souffrant d'un cancer pancréatique ou colorectal métastatique, pour lesquels le traitement standard a échoué, ont été publiés en septembre 2020. Les données mécanistes du NOX-A12, comme le taux de survie globale observé post-traitement par la combinaison du NOX-A12 et de l'anti-PD1, se sont avérés très encourageants pour la population de patients traitée dans cette étude. Les patients participant à l'essai étaient tous atteints d'une maladie avancée présentant des métastases hépatiques et en étaient en moyenne à leur sixième ligne de traitement contre le cancer colorectal et à leur quatrième ligne de traitement contre le cancer du pancréas. En dépit du stade avancé de la maladie et d'un prétraitement lourd, la survie globale à un an, évaluée selon la méthode Kaplan-Meier, était de 20%. Ce groupe de survivants à plus long terme incluait notamment deux patients atteints d'un cancer du pancréas ayant reçu leur quatrième ligne de traitement.

NOXXON entend par la suite tester la combinaison de NOX-A12 avec une immunothérapie en deuxième ligne dans le cancer du pancréas en appliquant un schéma posologique de NOX-A12 optimisé pour induire des réponses immunitaires anti-tumorales. Pour cette indication, NOXXON prévoit une approche en deux étapes : un premier essai qui comparera deux combinaisons de NOX-A12 avec des chimiothérapies en deuxième ligne chez les patients, suivi d'un essai pivot qui comparera la combinaison la plus prometteuse au traitement standard de référence. Avec cette approche, la finalisation de l'essai pivot et le dépôt de la première demande d'autorisation de mise sur le marché pour cette indication pourraient être réalisés d'ici 2026, avec une première autorisation de commercialisation en 2027.

Côté financement, la société est parvenue à lever 11,1 M€ de liquidités nettes au cours de la période, via une combinaison de placements privés, d'obligations convertibles et d'exercices de bons de souscription, renforçant ainsi considérablement sa position de trésorerie.

NOXXON suit de près l'évolution de la COVID-19 et son impact potentiel sur ses activités. Suivant les recommandations de l'Agence européenne des médicaments (EMA), NOXXON a évalué de manière critique les avantages et les risques liés à la poursuite du traitement et de l'inclusion de nouveaux participants à son essai clinique évaluant NOX-A12 en association avec une radiothérapie en première ligne chez des patients atteints d'un cancer du cerveau. Suite à cette évaluation et après une discussion approfondie avec les partenaires impliqués dans l'essai, il a été décidé de poursuivre à la fois le traitement des patients inscrits et le recrutement de patients supplémentaires. La sécurité des patients, du personnel hospitalier et des employés, ainsi que la gravité de la maladie étudiée, couplées aux options limitées actuellement disponibles pour son traitement, ont été des facteurs importants de cette décision. Afin de respecter le calendrier initial, de garantir une capacité de recrutement suffisante et de compenser les retards liés à plusieurs facteurs, dont la COVID-19, NOXXON a inclus trois nouveaux centres à l'essai. Dans l'ensemble, l'impact de la pandémie sur le recrutement, l'organisation et le personnel en lien avec l'essai a été géré de manière efficace par la Société.

L'intérêt accru des investisseurs pour les technologies de santé et l'évolution des types d'investisseurs envisageant de financer des sociétés européennes de biotechnologie de petite capitalisation (notamment en France où plus de 150 000 nouveaux investisseurs ont ouvert des comptes d'investissement en actions selon le régulateur français, l'AMF), ont élargi la base d'investisseurs du marché et ont eu un impact positif sur la capacité de NOXXON à lever des fonds.

Faits marquants de l'activité économique au cours du premier semestre 2020

- **Renforcement significatif du bilan** - NOXXON a levé 11,1 M€ de produits nets provenant de sources multiples au cours du premier semestre 2020, dont 7,3 M€ via des placements privés. Le fonds spécialisé néerlandais Nyenburgh Investment Partners (NYIP) a dirigé le plus important de ces placements privés, annoncé le 8 mai 2020. En outre, NOXXON a accès à une capacité restante de 16,2 M€ (nominal) de son financement par obligations convertibles avec Atlas, après que cet accord de financement ait été modifié en octobre 2020.
- **Simplification de la structure du capital** - L'augmentation du prix et de la liquidité au cours de la période considérée a permis la conversion de la grande majorité des bons en circulation détenus par les investisseurs Acuitas et Yorkville au début de la période.
- **Progression rapide de l'essai évaluant NOX-A12 en combinaison avec la radiothérapie en dépit de la COVID-19** - L'essai clinique de phase 1/2 qui évalue le NOX-A12 en association avec la radiothérapie en première ligne chez des patients atteints d'un cancer du cerveau a bien progressé malgré la pandémie de COVID-19. Le 2 avril 2020, NOXXON a annoncé la finalisation du recrutement des patients pour la première cohorte de doses dans l'étude. Le 24 avril 2020, le DSMB a examiné les données de sécurité disponibles pour le groupe à faible dose et a validé le lancement du recrutement des patients du groupe de dose moyenne. Le recrutement du premier patient de ce groupe de dose moyenne a été annoncé le 30 juin 2020.
- **Présentation de données plus matures de l'essai évaluant la combinaison de NOX-A12 et d'une immunothérapie** - Les données de survie globale de l'essai de phase 1/2 évaluant NOX-A12 en association avec une immunothérapie chez des patients atteints d'un cancer pancréatique ou colorectal métastatique ont confirmé le bénéfice pour les patients du traitement par NOX-A12 en association avec un anti-PD-1. Ces données ont été présentées par l'investigateur principal de l'essai, le Dr. Niels Halama, chef du département d'immunothérapie translationnelle du Centre allemand de recherche sur le cancer (DKFZ), de Heidelberg en Allemagne et oncologue médical au Centre national allemand pour les maladies tumorales, lors de la réunion annuelle virtuelle de l'Association américaine pour la recherche sur le cancer (AACR) le 27 avril 2020.
- **Nomination d'un nouveau membre du Conseil de surveillance** - Oscar Izeboud a rejoint le Conseil de surveillance de NOXXON le 30 juin 2020. Oscar apporte à la fois sa compréhension approfondie de la médecine et sa vaste expérience du financement et des phases commerciales des sociétés de biotechnologie. Auparavant, Oscar dirigeait les activités de banque d'investissement dans le domaine des sciences de la vie et de la santé de Kempen et de NIBC, où il a conclu avec succès plus de 100 transactions, dont dix-sept introductions en bourse et quinze fusions ou acquisitions. Cette expérience, combinée à son expérience opérationnelle dans le domaine de la biotechnologie, fait de lui un atout précieux pour le développement stratégique de NOXXON.

Faits marquants post-clôture du premier semestre 2020

- **Juillet 2020** - NOXXON annonce que le premier patient atteint d'un cancer du cerveau de la cohorte à dose moyenne de l'étude évaluant le NOX-A12 en combinaison avec une radiothérapie a atteint quatre semaines de traitement et que le DSMB a confirmé la sécurité du traitement et autorise le recrutement de patients supplémentaires.
- **Septembre 2020** - Le Dr. Niels Halama présente les données cliniques finales de la phase 1/2 de l'essai évaluant la combinaison de NOX-A12 et d'une immunothérapie chez des patients atteints de cancer colorectal et pancréatique lors du Congrès virtuel 2020 de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO).
- **Octobre 2020** - NOXXON annonce que deux des trois cohortes de dose prévues ont été entièrement recrutées dans l'essai clinique évaluant NOX-A12 en association avec la radiothérapie.

Résultats financiers du premier semestre 2020 (IFRS)

NOXXON Pharma n'a généré aucun revenu au cours du premier semestre 2020. Le Groupe - NOXXON Pharma N.V. et NOXXON Pharma AG - ne prévoit pas que ses produits candidats en développement ne génèrent de revenus à moins de la signature d'un accord de licence, de l'obtention de l'approbation réglementaire menant à une commercialisation de ses produits, ou de la conclusion d'accords de collaboration avec des partis tiers intéressés.

Les autres produits d'exploitation ont diminué à 33 000 € au premier semestre 2020 (contre 274 000 € au premier semestre 2019). Les autres services fournis en 2020 ont généré des produits d'exploitation moins élevés que la vente de matières premières et qu'une renonciation partielle des membres du directoire et du Conseil de surveillance à leurs créances sur la rémunération due par le Groupe au premier semestre 2019.

NOXXON a consacré ses ressources à la recherche et au développement (R&D) ainsi qu'aux frais généraux et administratifs (G&A). Les dépenses de R&D ont diminué à 942 000 € au premier semestre 2020 (contre 1 062 000 € au premier semestre 2019). Cette réduction des dépenses de R&D est principalement due à la baisse des coûts de fabrication des médicaments, des frais de service et des autres coûts liés aux essais cliniques et précliniques, mais aussi à la baisse des coûts liés aux brevets et aux services de conseil. Elle est partiellement compensée par la hausse des dépenses de personnel.

Les frais généraux et administratifs ont diminué à 988 000 € au premier semestre 2020 (contre 1 238 000 € au premier semestre 2019). Cette réduction des frais généraux et administratifs est principalement due à la baisse des frais juridiques, de conseil et d'audit, à la réduction des dépenses liées aux relations publiques et aux relations avec les investisseurs, ainsi qu'à la baisse des autres dépenses. Elle est partiellement compensée par la hausse des frais de personnel.

Les pertes de change sont passées à 7 000 € au premier semestre 2020 (contre 2 000 € au premier semestre 2019) en raison de l'augmentation du volume des achats libellés dans des devises autres que l'euro au premier semestre 2020.

Les frais financiers sont passés de zéro au premier semestre 2019 à 4 173 000 € au premier semestre 2020. Les frais financiers du premier semestre 2020 sont principalement dûs au financement des obligations convertibles d'Atlas en ce qui concerne l'émission et la conversion des notes convertibles en actions et la comptabilisation des instruments financiers dérivés composés, à l'exercice des bons de souscription du financement de la ligne d'actions Yorkville, à l'exercice sans numéraire de tous les bons de souscription d'Acuitas restants en circulation et aux ajustements de la juste valeur des bons de souscription en circulation.

Les frais financiers du premier semestre 2020 étaient non cash, à l'exception de 105 000 €, dont 103 000 € de coûts de transaction supportés par l'entreprise en liaison avec l'émission d'obligations convertibles.

Les produits financiers (tous hors trésorerie) ont augmenté pour atteindre 154 000 € au premier semestre 2020 (contre 75 000 € au premier semestre 2019). Cette augmentation est due au gain de décomptabilisation des instruments financiers dérivés composés en relation avec le financement des obligations convertibles Atlas au premier semestre 2020.

En raison des facteurs susmentionnés, la perte du Groupe avant impôt sur le revenu a augmenté pour atteindre 5 923 000 € au premier semestre 2020 (contre 1 953 000 € au premier semestre 2019). Les flux nets de trésorerie liés aux activités d'exploitation se sont élevés à 1 811 000 € au premier semestre 2020 contre 2 687 000 € au premier semestre 2019.

Comptes de résultats consolidés pour les six mois écoulés

En milliers d'euros	30 juin 2020	30 juin 2019
Autres produits d'exploitation	33	274
Dépenses de recherche et développement	(942)	(1,062)
Frais généraux et administratifs	(988)	(1,238)
Pertes de change	(7)	(2)
Pertes d'exploitation	(1,904)	(2,028)
Frais financiers	(4,173)	(0)
Revenus financiers	154	75
Perte avant impôt sur le revenu	(5,923)	(1,953)
Impôt sur le revenu	(0)	(1)
Perte nette	(5,923)	(1,954)

Perspectives

L'essai de phase 1/2, actuellement en cours, évaluant le NOX-A12 en association avec la radiothérapie en première ligne chez des patients atteints d'un cancer du cerveau inopérable (glioblastome) et dont l'analyse des biomarqueurs des tissus tumoraux montre qu'ils sont résistants à la chimiothérapie standard actuelle, avance bien malgré l'environnement opérationnel difficile imposé par la pandémie de COVID-19. À ce jour, deux des trois cohortes de doses prévues ont été entièrement recrutées. Si les résultats de cette étude s'avèrent positifs, NOXXON prévoit de demander conseil aux autorités réglementaires, conformément à sa désignation de médicament orphelin en Europe et aux Etats-Unis, afin de confirmer que l'approche que la Société entend utiliser est acceptable pour finaliser le développement et obtenir l'autorisation de mise sur le marché dans le cancer du cerveau. L'objectif de NOXXON pour cette association thérapeutique reste d'identifier des partenaires industriels capables de financer des essais cliniques supplémentaires dans le cancer du cerveau et dans d'autres indications où la radiothérapie est au cœur des procédures standards de soins. NOXXON prévoit que des données cliniques de première ligne, au moins partielles, y compris les résultats de suivi après la fin de traitement par NOX-A12, seront nécessaires pour conclure un partenariat dans ce domaine.

En avril 2020, NOXXON publiait des données plus matures issues de l'essai clinique évaluant NOX-A12 chez des patients atteints de cancer pancréatique et colorectal métastatique stable par microsatellite. La Société a publié les données finales de cet essai en septembre 2020. NOXXON estime que ces données justifient de nouveaux essais cliniques, en particulier dans le domaine du cancer du pancréas, où la Société prévoit de concentrer ses efforts à court terme. L'objectif de NOXXON est ici de trouver des partenaires industriels qui fourniront non seulement une thérapie anti-PD1, mais aussi un soutien financier pour un futur essai.

Pour préparer les futurs essais menant à l'approbation du NOX-A12, NOXXON a pris des engagements d'investissement supplémentaires pour la fabrication de médicaments destinés aux essais cliniques.

Les plans stratégiques à long terme de NOXXON comprennent désormais les essais suivants par indication :

NOX-A12 et la radiothérapie dans le cancer du cerveau

- Finalisation de l'essai d'escalade de dose de phase 1/2, actuellement en cours, éventuellement avec une expansion de la dose choisie pour l'essai pivot. Finalisation de l'essai prévue pour 2021 (sans aucune expansion).
- Lancement d'un essai pivot évaluant le NOX-A12 en association avec la radiothérapie en première ligne chez des patients atteints d'un glioblastome non méthylé à promoteur MGMT par

rapport au traitement de référence (en supposant que les données de l'essai de phase 1/2 en cours soutiennent la poursuite du développement) qui devrait débuter en 2022. A supposer que l'essai se déroule comme initialement prévu, la première demande d'autorisation de mise sur le marché est attendue pour 2024 et l'approbation pour 2025.

NOX-A12 et l'immunothérapie dans le cancer du pancréas

- Lancement d'un essai « Pick the Winner¹ » de phase 2 à deux bras pour évaluer le NOX-A12 en association avec l'anticorps anti-PD1 et deux régimes de chimiothérapie de référence afin de déterminer le régime le plus adapté à l'essai pivot. Le début de l'essai est attendu pour 2021 et devrait être finalisé en 2023.
- Lancement d'un essai pivot évaluant la combinaison du NOX-A12 et d'une immunothérapie en deuxième ligne par rapport au traitement de référence dans le cancer du pancréas. Si l'essai se déroule comme initialement prévue, la Société entend faire une demande d'autorisation de mise sur le marché en 2026 et devrait recevoir son approbation en 2027.

Le deuxième principe actif de stade clinique de NOXXON, le NOX-E36, est également en cours de préparation pour son prochain essai clinique. NOXXON a signé un contrat pour la fabrication des fournitures cliniques nécessaires, qui devraient être disponibles d'ici le milieu de l'année 2021. Les travaux précliniques comparant les stratégies de combinaison pour le NOX-E36 dans les tumeurs solides afin d'identifier les approches les plus prometteuses progressent également. NOXXON prévoit de lancer le premier essai clinique évaluant l'innocuité de ces combinaisons de NOX-E36 en 2021.

NOXXON poursuit l'évaluation du potentiel de NOX-A12 et de NOX-E36 dans d'autres indications et combinaisons thérapeutiques tout en mesurant la priorité relative de ces indications par rapport à la stratégie globale de la Société.

Le Groupe surveillera attentivement sa trésorerie disponible et planifiera des financements supplémentaires par le biais de diverses sources afin de garantir ses plans de développement et, dans la mesure jugée appropriée, le maintien d'une trésorerie suffisante. Compte tenu des liquidités et des actifs financiers au 30 juin 2020 de 10,7 M€ et d'un financement garanti disponible de 11,5 M€ (nominal) ainsi que d'un amendement ultérieur à cet accord de financement augmentant sa capacité de 4,7 M€ (nominal) supplémentaires pouvant être tirés à la discrétion de la Société et sous réserve que les conditions habituelles soient remplies, la trésorerie de NOXXON garantit la poursuite de ses activités jusqu'au premier trimestre 2022, y compris les engagements de fabrication et d'essais cliniques prévus ci-dessus.

Le rapport financier semestriel 2020 peut être téléchargé sur le [site web de NOXXON](#).

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

NewCap

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

¹ Processus de screening couramment utilisé dans un essai clinique de Phase 2 afin d'identifier le médicament ou le processus le plus efficace en interrompant rapidement les bras de patients ne présentant pas de résultats significatifs

À propos de NOXXON

Les produits oncologiques développés 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 associe son approche à celle d'autres types de traitement afin d'affaiblir les défenses tumorales contre le système immunitaire et d'augmenter l'impact thérapeutique. Son programme phare, le NOX-A12, s'appuie sur un long développement clinique et de nombreuses données de sécurité. Les premiers résultats de l'essai clinique de phase I/II sur l'association de NOX-A12 avec le Keytruda®, chez des patients atteints d'un cancer métastatique colorectal ou du pancréas, ont été publiés et de prochaines études dans ces indications sont en cours de planification. En septembre 2019, la société a initié une autre étude avec le NOX-A12 dans le cancer du cerveau en association avec la radiothérapie, qui a obtenu le statut de médicament orphelin aux États-Unis et en Europe pour le traitement de certains cancers du cerveau. Le deuxième actif de la société en développement clinique, le NOX-E36, agit sur le microenvironnement tumoral en ciblant le système immunitaire inné. NOXXON prévoit d'évaluer l'action de NOX-E36 chez les patients atteints d'un cancer du pancréas, en monothérapie ainsi qu'en association. Plus d'informations sont disponibles sur : www.noxxon.com.

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



<https://www.linkedin.com/company/noxxon-pharma-ag>



https://twitter.com/noxxon_pharma

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.