

## **NOXXON FASST DIE WESENTLICHEN PUNKTE AUS DER KEY OPINION LEADER- VERANSTALTUNG ZU NOX-A12 IN KOMBINATION MIT STRAHLENTHERAPIE BEI PATIENTEN MIT GEHIRNTUMOR MIT PROF. DR. FRANK A. GIORDANO VOM 23. NOVEMBER 2021 ZUSAMMEN**

**Berlin, Deutschland, 02. Dezember 2021, 08.00 Uhr MEZ - NOXXON Pharma N.V. (Euronext Growth Paris: ALNOX)**, ein Biotechnologieunternehmen mit Fokus auf der Verbesserung von Krebstherapien durch gezielte Einwirkung auf die Tumormikroumgebung (TME), veranstaltete am 23. November 2021 eine Key Opinion Leader (KOL)-Veranstaltung mit Prof. Dr. Frank A. Giordano, um die Kombination von NOX-A12 mit Strahlentherapie bei Patienten mit Gehirntumor (Glioblastom, GBM) zu diskutieren. Prof. Dr. Giordano ist Direktor und Vorsitzender der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Universitätsklinikum Bonn und Leiter der laufenden Phase-1/2-Studie (GLORIA) im Glioblastom.

*„Ich beschäftige mich seit vielen Jahren mit der Forschung und Behandlung von Gehirntumoren, und in fast zwei Jahrzehnten haben wir keine wesentlichen Änderungen beim Umgang mit dieser schrecklichen Krankheit erlebt. Obwohl sich die Entwicklung einer wirksamen Therapie bei Glioblastom als extrem herausfordernd erwiesen hat, sind die Daten aus der GLORIA-Studie sehr vielversprechend und könnten sich, sofern sie in einer Zulassungsstudie bestätigt werden, als bahnbrechend für Patienten mit dieser verheerenden Krankheit erweisen“*, **kommentierte Prof. Dr. Frank Giordano.**

*„Prof. Giordano ist Pionier und Experte im Bereich der Präzisionsstrahlentherapie und intraoperativen Bestrahlung bösartiger Tumore. Im Rahmen der GLORIA-Studie hat er ein außergewöhnliches Team zusammengeführt, wie aus den bei der SNO vorgestellten Daten deutlich wurde. Durch seine Leitung der Studie wird sichergestellt, dass alle gewonnenen Einblicke in zukünftigen Studien mit NOX-A12 berücksichtigt werden“*, **kommentierte Aram Mangasarian, CEO von NOXXON.**

In den USA und Europa erkranken jährlich 23.000 Menschen neu an Gehirntumoren, mit verheerenden Auswirkungen. Die mediane Gesamtüberlebenszeit für diese Patientenpopulation liegt bei nur 14 Monaten. Bei Patienten mit MGMT-unmethyltem Glioblastom (die nicht auf Chemotherapie ansprechen) ist sie noch geringer. Das KOL-Webinar befasste sich mit den Daten aus der Phase-1/2-Studie (GLORIA), die bei der Jahrestagung der Society for Neuro-Oncology (SNO) vorgestellt wurden. Die Verringerung der Tumorgöße bei den an der Studie teilnehmenden Patienten war deutlich stärker ausgeprägt als bei einer vergleichbaren historischen Patientenkohorte, die die Standardbehandlung erhalten hatte. Bei 8 von 9 Patienten mit MGMT-unmethyltem Glioblastom (89 %), die mit NOX-A12 behandelt wurden, ging die Tumorgöße zurück, während es bei nur einem von 13 Patienten aus einer vergleichbaren Kohorte (8 %) zu einem Schrumpfen des Tumors kam.

Während der KOL-Veranstaltung betonte Prof. Dr. Giordano noch weitere wichtige Punkte, die im Anhang zu dieser Pressemitteilung zusammengefasst sind.

Die Aufzeichnung des Webinars steht [hier](#) zur Verfügung, die Webinar-Folien sind [hier](#) zu finden.

### **Weitere Informationen:**

**NOXXON Pharma N.V.**  
Aram Mangasarian, Ph.D.  
Chief Executive Officer  
Tel. +49 (0) 30 726 247 0  
[amangasarian@noxxon.com](mailto:amangasarian@noxxon.com)

## Investor und Media Relations:

### LifeSci Advisors

Guillaume van Renterghem  
Tel. +41 76 735 01 31  
gvanrenterghem@lifesciadvisors.com

## Über NOXXON

Die auf Onkologie fokussierte Pipeline von NOXXON wirkt auf die Tumormikroumgebung (TME) und den Krebs-Immunitätszyklus durch Durchbrechen der Tumor-Schutzbarriere und die Blockierung der Tumorreparatur. Durch die Neutralisierung von Chemokinen in der TME wirkt der Ansatz von NOXXON in Kombination mit anderen Behandlungsmethoden schwächend auf die Tumorabwehr gegen das Immunsystem und ermöglicht eine größere therapeutische Wirkung. NOXXONs Lead-Programm NOX-A12 lieferte finale Daten aus einer Kombinationsstudie mit Keytruda® in Patienten mit metastasiertem Darm- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs, die im September 2020 auf der ESMO-Konferenz publiziert wurden. Im Juli 2021 kündigte das Unternehmen die Phase-2-Studie OPTIMUS an, um die Sicherheit und Wirksamkeit von NOX-A12 in Kombination mit Keytruda® von Merck und zwei verschiedenen Chemotherapieschemata als Zweitlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Bauchspeicheldrüsenkrebs weiter zu prüfen. NOXXON untersucht außerdem in der GLORIA-Studie NOX-A12 in Kombination mit Strahlentherapie in Hirntumoren. In den USA und in der EU wurde dieser Kombination zur Behandlung bestimmter Hirntumore der *Orphan-Drug*-Status erteilt. Zwischenzeitliche Daten aus den ersten zwei Kohorten einer Studie von NOX-A12 in Kombination mit Strahlentherapie in neu diagnostizierten Hirntumorpatienten, die klinisch nicht von einer Standard-Chemotherapie profitieren würden, zeigten konsistente Tumorrückbildungen und objektive Tumorantworten. Der zweite TME-Produktkandidat des Unternehmens, NOX-E36, befindet sich in der klinischen Phase 2 und zielt auf das angeborene Immunsystem ab. NOXXON plant, NOX-E36 bei Patienten mit soliden Tumoren zu untersuchen. Weitere Informationen finden Sie unter: [www.noxxon.com](http://www.noxxon.com)

Keytruda® ist eine eingetragene Handelsmarke von Merck Sharp & Dohme Corp.

Besuchen Sie NOXXON auf [LinkedIn](#) und [Twitter](#).

## Über die GLORIA-Studie

GLORIA (NCT04121455) ist NOXXONs Phase-1/2 Dosis-Eskalationsstudie mit NOX-A12 in Kombination mit Strahlentherapie bei neu diagnostizierten Glioblastom-Patienten (Gehirntumoren) mit unmethyliertem MGMT-Promotor (resistent gegen Standard-Chemotherapie).

## Über die OPTIMUS-Studie

OPTIMUS (NCT04901741) ist eine zweiarmlige *open label* Phase-2-Studie mit NOX-A12 in Kombination mit Pembrolizumab und nanoliposomalem Irinotecan/5-FU/Leucovorin oder Gemcitabin/nab-Paclitaxel bei Patienten mit Mikrosatelliten-stabilem metastasiertem Bauchspeicheldrüsenkrebs.

## Risikohinweis zu den Zukunftsaussagen

Bestimmte Angaben in dieser Meldung beinhalten zukunftsgerichtete Ausdrücke oder die entsprechenden Ausdrücke mit Verneinung oder hiervon abweichende Versionen oder vergleichbare Terminologien, diese werden als zukunftsgerichtete Aussagen (*forward-looking statements*) bezeichnet. Zusätzlich beinhalten sämtliche hier gegebenen Informationen, die sich auf geplante oder zukünftige Ergebnisse von Geschäftsbereichen, Finanzkennzahlen, Entwicklungen der finanziellen Situation oder andere Finanzzahlen oder statistische Angaben beziehen, solch in die Zukunft gerichtete Aussagen. Das Unternehmen weist potenzielle Investoren darauf hin, sich nicht auf diese Zukunftsaussagen als Vorhersagen über die tatsächlichen zukünftigen Ereignisse zu verlassen. Das Unternehmen verpflichtet sich nicht, und lehnt jegliche Haftung dafür ab, in die Zukunft gerichtete Aussagen zu aktualisieren, die nur den Stand am Tage der Veröffentlichung wiedergeben.

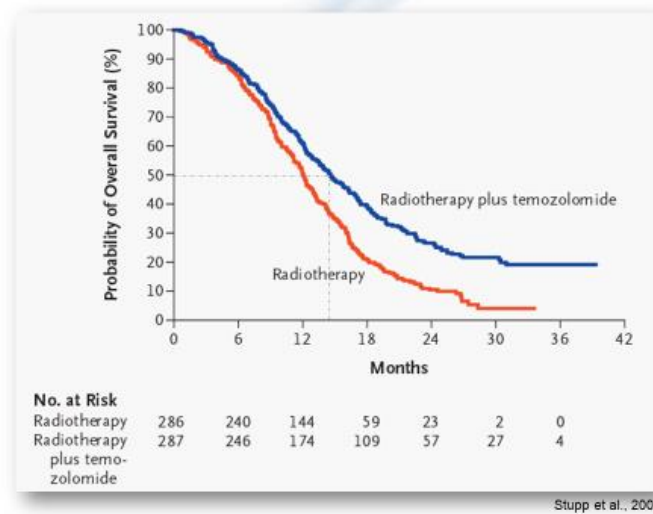
## Anhang

### Kernaussagen der KOL-Veranstaltung zu NOX-A12 in Kombination mit Strahlentherapie bei Patienten mit Gehirntumoren mit Prof. Dr. Frank A. Giordano vom 23. November 2021.

Wie von Prof. Dr. Giordano hervorgehoben, ist die Prognose von Patienten mit Glioblastom (GBM) mit der Therapie gemäß dem aktuellen Behandlungsstandard (operative Tumorentfernung so weit wie möglich, gefolgt von Radiochemotherapie mit Temozolomid) sehr schlecht. Das mediane Gesamtüberleben (mOS) liegt bei etwa 14 Monaten (siehe Abbildung 1). Temozolomid wurde 2005 für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom zur gleichzeitigen Anwendung mit Strahlentherapie zugelassen und stellt seitdem immer noch den Behandlungsstandard dar. Dies untermauert den Bedarf an neuen Innovationen für die Behandlung des Glioblastoms.

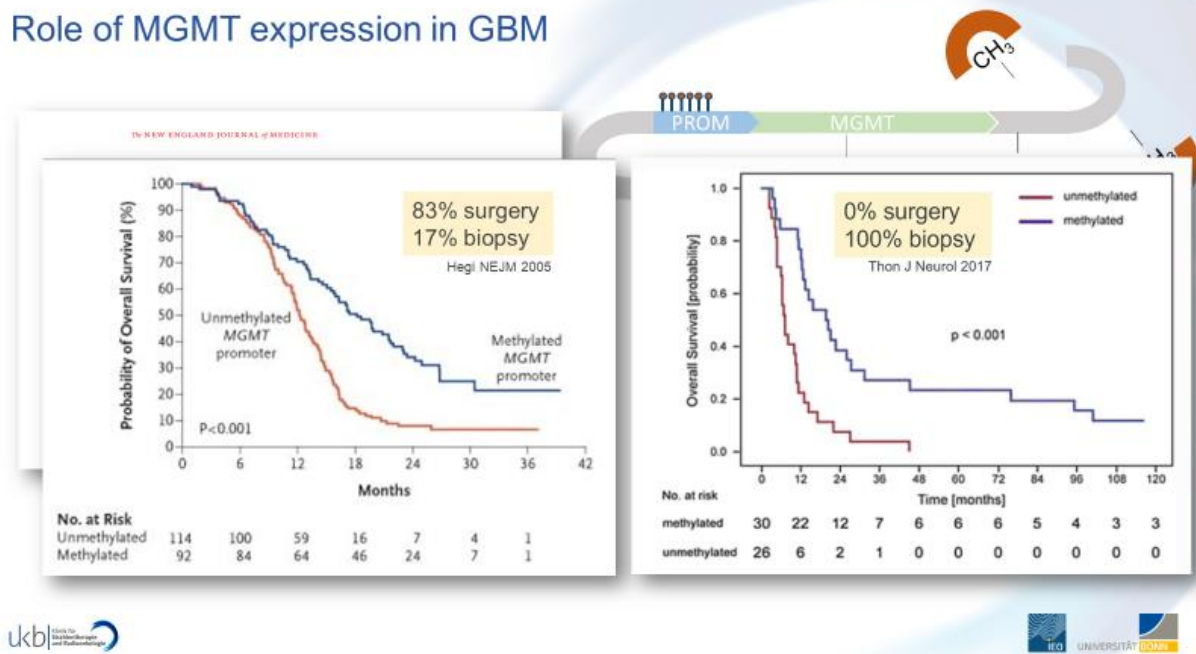
**Abbildung 1: Der begrenzte Nutzen des aktuellen Behandlungsstandards bei Glioblastom**

#### Standard of care for GBM: outcome



Die Ergebnisse sind noch schlechter bei Patienten mit MGMT-unmethyliertem Glioblastom, deren medianes Überleben bei deutlich unter 12 Monaten liegt (siehe **Abbildung 2**), da sie nicht auf Temozolomid, das Standard-Chemotherapeutikum, ansprechen. Auf diese Population entfallen etwa 55 % der neu diagnostizierten Patienten, somit ist dies eine Population von besonderer Bedeutung.

**Abbildung 2: Signifikant schlechtere Prognose von GBM-Patienten mit unmethyliertem MGMT-Promotor**

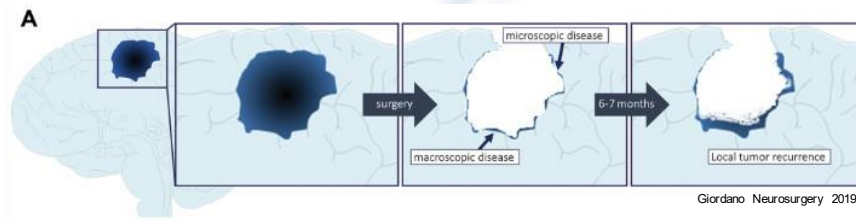


Quelle: Prof. Dr. Frank Giordano, 2021

Während eine operative Entfernung im größtmöglichen Maße weiterhin wichtig ist, um den Tumor zu reduzieren, bleiben um die Resektionshöhle herum zumindest mikroskopisch kleine Teile des Tumors zurück. Die standardmäßige Radiochemotherapie, die auf die operative Entfernung folgt, zielt darauf ab, ein erneutes Tumorwachstum aus diesem verbleibenden Gewebe zu reduzieren. Da die Zellen in diesem Gewebe aber in hohem Maße strahlen- und chemoresistent sind, kommt es in der Regel wenige Monate nach der Radiochemotherapie in der Regel schnell zu einem lokalen Rezidiv (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3: Gründe für ein schnelles lokales Glioblastom-Rezidiv

## Reasons for rapid local recurrence

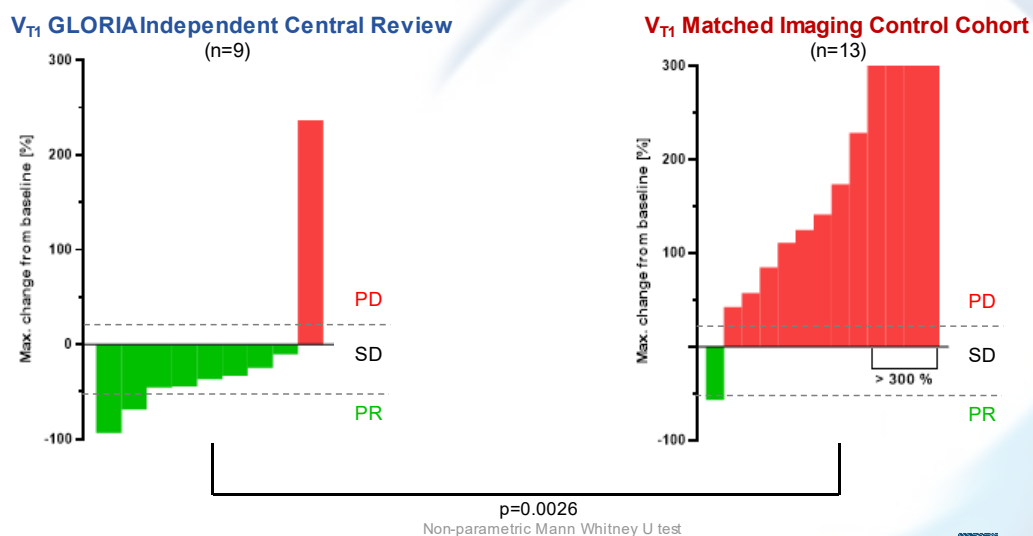


- residual tumor cells remain even after “perfect” (or supramaximal) surgery
- GB stem cells show a high degree of radio- and chemoresistance
- highly effective revascularization after radiotherapy

NOX-A12 (OLA, Olaptosed Pegol), ein Inhibitor von CXCL12, wird an 9 Patienten mit MGMT-unmethyliertem Glioblastom getestet. Von den 9 mit NOX-A12 behandelten Patienten kam es bei 2 Patienten zu einem partiellen Ansprechen (>50 % Rückgang der Tumorgöße) und bei 6 Patienten zu einer Stabilisierung des Krankheitsverlaufs (<50 % Rückgang der Tumorgöße), während nur bei einem Patienten die Krankheit weiter fortschritt. Diese Ergebnisse sind deutlich besser als bei der Vergleichskohorte, in der es bei 12 von 13 Patienten zu einem Fortschreiten der Erkrankung kam und nur bei einem von 13 Patienten zu einem Rückgang der Tumorgöße im Vergleich zum Beginn der Behandlung (siehe Abbildung 4), was die extrem schlechte Prognose dieser Patientenpopulation verdeutlicht.

Abbildung 4: Bestes Ansprechen laut Bildgebung gemäß Online Longitudinal Assessment (OLA)

## Best response under OLA(volume of T1 enhancing lesions)

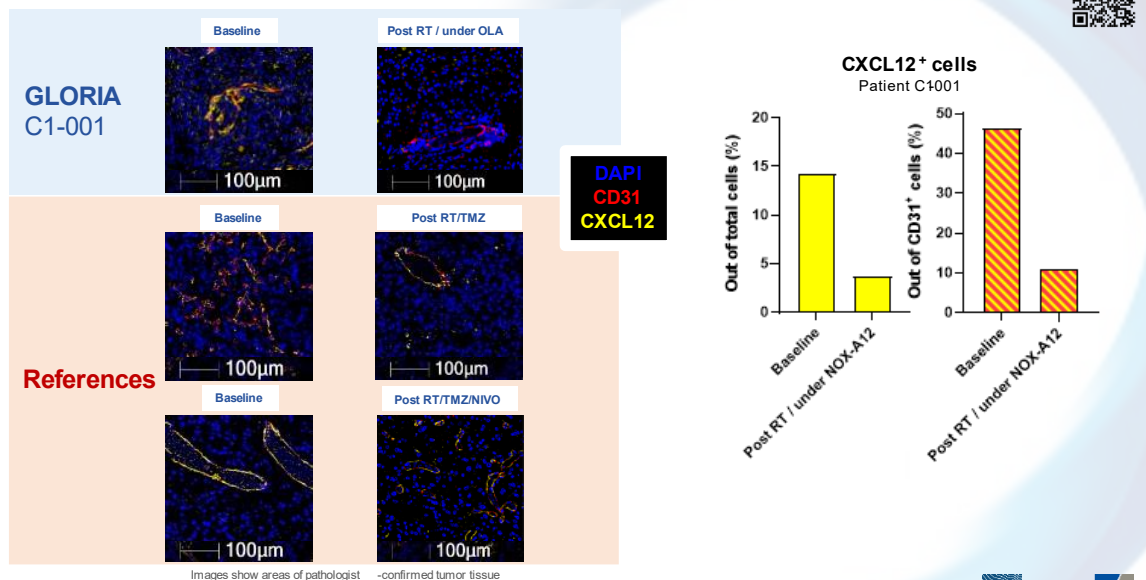


Darüber hinaus führte NOX-A12 zu einem signifikanten Rückgang der CXCL12-Mengen in den Blutgefäßen des Tumors (siehe Abbildung 5) sowie zu einer deutlich höheren Einwanderung von zytotoxischen T-Zellen (siehe Abbildung 6), was darauf hindeutet, dass NOX-A12 in der Lage ist, die Tumormikroumgebung umzuformen, das Eindringen von Immunzellen in den Tumor zu ermöglichen und den Tumor zu zerstören.

In *Abbildung 5* markiert DAPI die Zellkerne, CD31 ist ein Marker von Endothelzellen (Blutgefäßzellen) und CXCL12 das Chemokin, auf das NOX-A12 abzielt. Bei Studienbeginn (linke Spalte der Darstellung) erscheint CXCL12 an derselben Stelle wie CD31, was darauf hindeutet, dass CXCL12 an den Blutgefäßwänden vorhanden ist, wo es Zellen zur Wiederherstellung von Blutgefäßen anziehen und auch das Eindringen von zytotoxischen T-Zellen verhindern kann. Bei der Behandlung mit NOX-A12 ist das CXCL12-Signal nicht mehr im Endothel präsent (rechte Abbildung oben), während mit anderen Therapien behandelte Referenzpatienten eine fortdauernde Präsenz von CXCL12 an den Blutgefäßwänden aufweisen. Der Prozentsatz der Zellen, die CXCL12 exprimieren, ist sowohl im Tumorgewebe insgesamt als auch bei alleiniger Betrachtung der Endothelzellen deutlich reduziert (siehe Balkendiagramme).

**Abbildung 5: NOX-A12 führt zu einer signifikanten Reduzierung der CXCL12-Mengen im Tumor-Endothel**

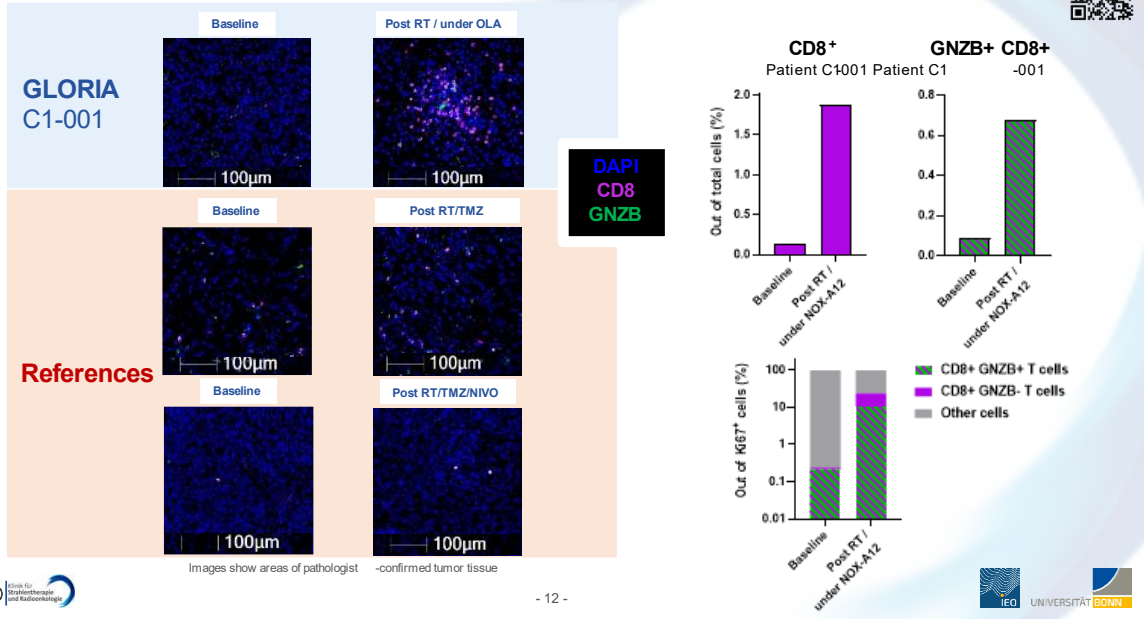
### CODEX: RT/OLA reduces CXCL12 levels in the tumor endothelium



In *Abbildung 6* markiert DAPI die Zellkerne, CD8 ist ein Marker von zytotoxischen T-Zellen und Granzym B (GNZB) ist ein Marker von aktivierten zytotoxischen T-Zellen. Bei Beginn der Studie (linke Spalte der Darstellung) sind fast keine zytotoxischen T-Zellen im Tumorgewebe vorhanden, was typisch für Glioblastom ist. Während der Behandlung mit NOX-A12 steigt die Anzahl von CD8+ zytotoxischen T-Zellen im Tumorgewebe um das 15-Fache an, wobei diese zum Großteil auch aktiviert sind, wie die gleichzeitige Färbung mit GNZB zeigt. Zusätzlich gruppieren sich diese T-Zellen in ähnlicher Weise, wie es bei wiederholten Biopsien von Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs nach zweiwöchiger Monotherapie mit NOX-A12 festgestellt wurde – ein Phänomen, das üblicherweise mit einer verstärkten Antigenübermittlung und T-Zell-Aktivierung einhergeht (Suarez-Carmona, 2021). Die Kombination aus verstärkter Infiltration, Aktivierung und Gruppierung wurde bei den Referenzpatienten nicht festgestellt, auch nicht bei jenen, die mit Checkpoint-Inhibitoren behandelt wurden.

Abbildung 6: NOX-A12 führt zu einer signifikant deutlich höheren Infiltration von zytotoxischen T-Zellen

CODEX: Cytotoxic T cell infiltration and activation





Zusammen genommen bestätigen diese Ergebnisse den einzigartigen Wirkmechanismus von NOX-A12 im Hinblick auf CXCL12 und stellen erste vielversprechende Anzeichen für die Wirksamkeit von NOX-A12 in Kombination mit Strahlentherapie dar (siehe Abbildung 7). Die klinische GLORIA-Studie läuft derzeit, wobei die Daten der Kohorte mit hoher Dosis voraussichtlich im 1. Quartal 2022 zur Verfügung stehen werden. Die Nachbeobachtung der Patienten dauert an. Darüber hinaus werden Erweiterungsarme initiiert, in denen auch Kombinationen von NOX-A12 mit PD-1 bzw. VEGF-Inhibition untersucht werden. Unter Bezugnahme auf einige Beispiele für rasches Fortschreiten der Erkrankung nach Absetzen der Therapie mit NOX-A12 wies Prof. Giordano darauf hin, dass die Behandlung mit NOX-A12 seiner Ansicht nach über einen längeren Zeitraum als die ursprünglich im Rahmen dieser Studie geplanten 6 Monate fortgeführt werden sollte, um die volle Wirkung beobachten zu können.

Nähere Informationen über die GLORIA-Studie sind unter [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04121455), Nummer NCT04121455, zu finden.

---

#### Abbildung 7: Anzeichen für die Wirksamkeit in der GLORIA-Studie und Schlussfolgerungen

---

### 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**