Paris, France, Cambridge, USA, le 31 mai 2016 - NANOBIOTIX (Euronext : NANO - ISIN : FR0011341205), société française pionnière en **nanomédecine développant NanoXray**, une approche thérapeutique révolutionnaire pour le traitement local du cancer, annonce aujourd'hui avoir établi une preuve de concept préliminaire avec son produit leader NBTXR3 dans son nouveau programme en Immuno Oncologie (IO).

Données préliminaires prometteuses issues du programme préclinique d'Immuno-Oncologie, montrant que NBTXR3 pourrait transformer la tumeur en vaccin

Nouveaux usages et nouveaux marchés potentiels pour NBTXR3, en parallèle de son développement clinique principal

Nouvelles opportunités de combinaison de NBTXR3 avec d'autres médicaments d'Immuno-Oncologie qui pourraient offrir un avantage compétitif unique

L'Immuno-oncologie consiste à stimuler le système immunitaire des patients afin de lutter contre le cancer afin qu'il reconnaisse, attaque et détruise les tumeurs. Cette approche est très efficace pour un nombre limité de patients, dont les tumeurs ont la capacité de provoquer une réponse immunitaire, c'est-à-dire ayant une immunogénicité naturelle et suffisante (dites « tumeurs chaudes »). Cependant, chez de nombreux patients, les tumeurs sont dites « froides » et cette approche thérapeutique n'a que peu de succès.

Nanobiotix projette d'augmenter le nombre de patients qui pourraient répondre à des thérapies d'Immuno Oncologie, en transformant des tumeurs « froides » en tumeurs « chaudes », via l'augmentation de la génération de cette mort cellulaire immunogène au niveau de la tumeur.

Les données précliniques in vitro et in vivo suggèrent que le booster de radiothérapie NBTXR3 pourrait non seulement être utilisé pour détruire les tumeurs (conformément à son développement clinique en cours), mais également pour augmenter le pouvoir de la radiothérapie de créer une vaccination intratumorale en Immuno Oncologie, et ainsi convertir

des tumeurs « froides » en tumeurs « chaudes ».

Développement clinique de NBTXR3 en cours pour une meilleure destruction des tumeurs et un contrôle local du cancer

NBTXR3 est un super amplificateur de radiothérapie (radio-enhancer), utilisant un mode d'action physique, avec pour objectif de détruire les cellules cancéreuses potentiellement applicable à l'ensemble des tumeurs solides, en combinaison avec la radiothérapie.

Nanobiotix mène actuellement un programme de développement clinique global avec son produit leader NBTXR3, dans six indications à travers l'Europe, les Etats-Unis et l'Asie-Pacifique : un essai d'enregistrement dans le Sarcome des Tissus Mous (PII/III) et des essais de phases I/II dans les cancers du Foie (CHC et métastases hépatiques), le cancer de la Prostate, les cancers de la Tête et du Cou et le cancer du Rectum (en Asie via son partenaire PharmaEngine).

Nouvelle utilisation de NBTXR3 pour une vaccination in situ (intratumorale), ouvrant de nouvelles perspectives en Immuno Oncologie : preuve de concept préclinique préliminaire

L'activation des nanoparticules NBTXR3 par radiothérapie, augmente l'énergie déposée à l'endroit où elles sont injectées, augmentant ainsi la mort de cellules cancéreuses et l'efficacité de la radiothérapie. Cette technologie est basée sur la physique et peut potentiellement être appliquée dans toutes les indications de radiothérapie. Tous les modèles précliniques in vitro et in vivo ont montré une supériorité systématique de destruction des cellules, lors de l'utilisation de NBTXR3 avec la radiothérapie, par rapport à la radiothérapie seule.

Preuve de concept in vitro : mort cellulaire immunogénique (Immunogenic Cell Death - ICD)

La capacité à générer de la mort cellulaire immunogénique peut être qualifiée en regardant la génération de dommages cellulaires spécifiques (Damage-Associated Molecular Pattern - DAMPs), tels que HMGB1, ATP ou Calreticulin.

Différentes lignées de cellules cancéreuses humaines résistantes ou sensibles ont été testées (notamment des cellules de glioblastome, de cancer colorectal et de cancer du pancréas).

NBTXR3 combiné à de la radiothérapie a montré une supériorité par rapport à la radiothérapie seule dans la génération de ces biomarqueurs de DAMPs : HMGB1 (une augmentation de 25 à 47%) et ATP (environ 30%).

Preuve de concept in vivo : tests de vaccination sur souris immuno-compétentes

Des tests de vaccination classiques ont été réalisés pour démontrer que la génération de mort cellulaire immunogénique in vitro pourrait stimuler la réponse immunitaire et servir de fondement à une vaccination à long terme. Des expériences en vaccination ont montré la supériorité de la combinaison de la radiothérapie et du produit NBTXR3 par rapport à la radiothérapie seule.

Les cellules CT26 (cellules de cancer colorectal murine) ont été irradiées avec ou sans NBTXR3 et injectées en sous-cutanée (s.c.) dans un flanc de souris (phase de vaccination). Une semaine plus tard, de nouvelles cellules CT26 vivantes ont été injectées en sous-cutanée (s.c.) dans le flanc opposé des mêmes animaux (phase de rechallenge). La réponse immunitaire de l'hôte contre ces cellules a été évaluée par l'apparition d'au moins une tumeur (sur le site de vaccination ou du côté du rechallenge). Le pourcentage de souris, vaccinées, sans tumeur (voir figure ci-dessous) avec 6Gy + NBTXR3 est de 66%, contre 33% pour 6Gy seul et 17% pour le groupe témoin. Ceci suggère une meilleure réponse immunitaire contre les cellules CT26 pour les animaux vaccinés avec des cellules traitées avec NBTXR3 associée à la radiothérapie, par rapport à l'irradiation seule. Ces résultats suggèrent fortement que la combinaison de NBTXR3 avec la radiothérapie pourrait augmenter de manière significative la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses par rapport à l'irradiation seule.

Laurent Levy, Président du Directoire de Nanobiotix a commenté : « La radiothérapie est un standard de soins en oncologie qui est aujourd'hui largement exploré pour son potentiel de transformation des tumeurs froides en tumeurs chaudes. L'objectif est d'augmenter le nombre de patients éligibles à des traitements d'Immuno Oncologie.

Nous savions déjà que NBTXR3 pouvait être utilisé pour détruire des cellules cancéreuses, ces nouveaux résultats préliminaires prometteurs font la preuve du concept que le produit pourrait également améliorer la capacité de la radiothérapie à augmenter l'immunogénécité des tumeurs. Ce nouveau programme pourrait élargir l'utilisation du produit NBTXR3 au-delà de notre plan de développement actuel, et bénéficier en cas de réussite, à un nombre grandissant de patients. »

NBTXR3 pourrait offrir un positionnement concurrentiel unique en Immuno Oncologie, et potentiellement augmenter le nombre de patients traitables

Un nombre grandissant de résultats cliniques et pré cliniques montrent que la radiothérapie pourrait jouer un rôle clé en Immuno Oncologie, et particulièrement dans le cadre de combinaisons. Par rapport aux approches chimiques et biologiques, la radiothérapie (RTX) pourrait être utilisée dans de plus nombreuses situations cliniques d'oncologie. En outre, la radiothérapie est la seule approche (récente) établie considérée comme un standard de soins et ayant peu ou pas de toxicité systémique (ce qui favorise la possibilité de combinaisons).

L'utilisation d'un produit breveté comme NBTXR3 pourrait générer de la mort cellulaire immunogène (à des fins de vaccination), être développée à travers une grande partie de l'oncologie et fournir un avantage médical et concurrentiel unique à de nombreux produits d'Immuno Oncologie.

Nanobiotix reste concentré sur le développement de NBTXR3 utilisé en tant qu'agent unique en combinaison avec la radiothérapie. Le développement du programme clinique principal de Nanobiotix devrait faire l'objet de publications de données cliniques importantes, dans plusieurs indications, dans les mois et les années à venir. Une première autorisation de mise sur le marché Européen est envisagée pour la fin de l'année 2016.

Au regard du potentiel suggéré par les résultats précliniques préliminaires en Immuno Oncologie, Nanobiotix renforcera ses efforts de R&D en Immuno Oncologie et pourrait également explorer les synergies potentielles avec les approches d'ores et déjà développées dans le domaine telles que : les thérapeutiques ciblées dirigées contre les checkpoints immunologiques, les thérapies cellulaires adoptives de lymphocytes T, les virus oncolytiques, les vaccins, etc.

A propos de NANOBIOTIX - www.nanobiotix.com/fr

Nanobiotix, spin-off de l'Université de Buffalo, SUNY, a été créée en 2003. Société pionnière et leader en nanomédecine, elle a développé une approche révolutionnaire dans le traitement local du cancer. La Société concentre son effort sur le développement de son portefeuille de produits entièrement brevetés, NanoXray, innovation reposant sur le mode d'action physique des nanoparticules qui, sous l'action de la radiothérapie, permettent de maximiser l'absorption des rayons X à l'intérieur des cellules cancéreuses.

Les produits NanoXray sont compatibles avec les traitements de radiothérapie standards et visent à traiter potentiellement une grande variété de cancers solides (y compris les Sarcomes des Tissus Mous, les cancers de la Tête et du Cou, les cancers du Foie, les cancers de la Prostate, les cancers du Sein, le Glioblastome...) et cela par de multiples voies d'administration.

NBTXR3, le produit NanoXray en tête de développement, est actuellement testé au cours de plusieurs études cliniques chez des patients atteints de Sarcome des Tissus Mous, de cancers de la Tête et du Cou, de cancers de la Prostate, cancers du Rectum (essai mené par PharmaEngine, partenaire de Nanobiotix), et de cancers du Foie (CHC et métastases hépatiques). La Société a établi un partenariat avec PharmaEngine pour le développement clinique et la commercialisation de NBTXR3 en Asie-Pacifique.

Nanobiotix est entrée en bourse en octobre 2012. La Société est cotée sur le marché réglementé d'Euronext à Paris (Code ISIN: FR0011341205, code mnemonic Euronext: NANO, code Bloomberg: NANO:FP). Le siège social de la Société se situe à Paris, en France. La Société dispose d'une filiale à Cambridge, aux Etats-Unis.