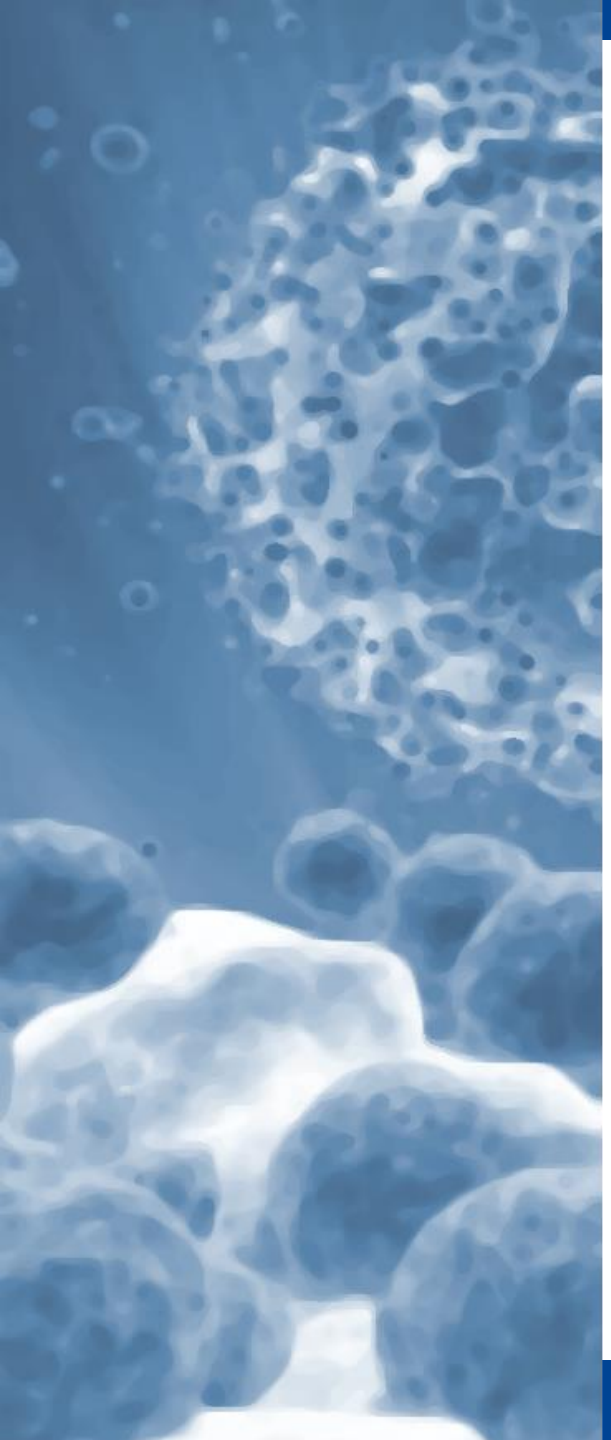


Fachdialog Nanomedizin

Bundesumweltministerium, 13./14. November 2013

Dr. Bernd Mühlenweg

Vorstand für Geschäftsentwicklung, Nanobiotix S.A.

Chairman Working Group Business & Exploitation, ETPN

nanomedicine
EUROPEAN TECHNOLOGY PLATFORM

NANOBIOTIX

The oncology revolution with nanomedicine

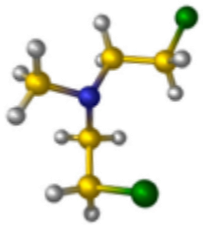
Molecules
(drugs and biologics)

Nanotechnology supports the effect of molecules

Nanotechnology becomes the active principle

1940's — 1980's — 2000 — Today

Chemistry

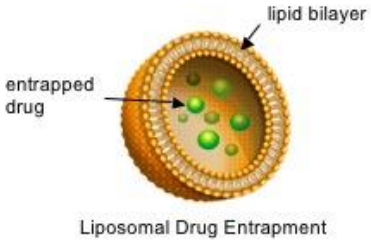


e.g. Mechlorethamine

Biology

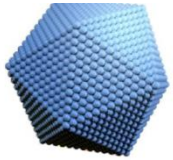
e.g. Herceptin

Nanosized drug delivery system



e.g. Doxil

New therapeutic tools based on physics



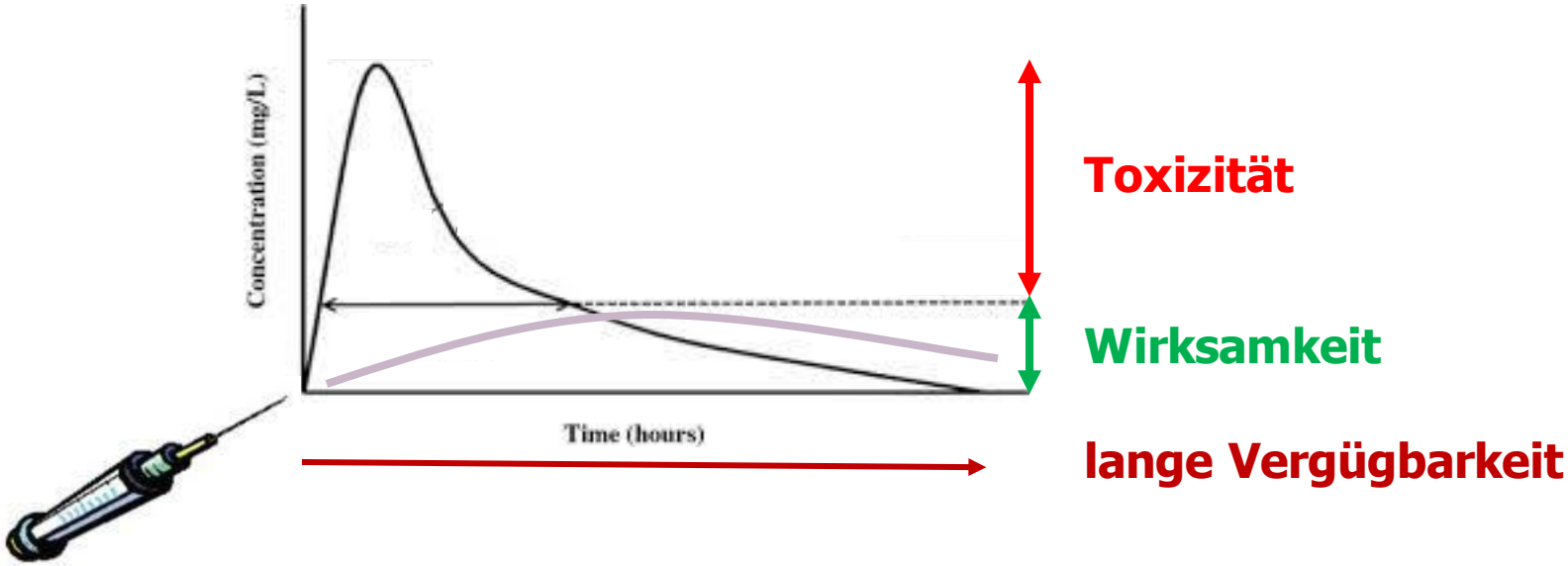
e.g. NanoXRay

Physics

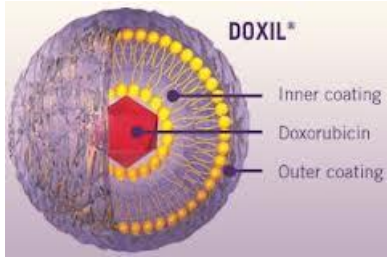
Biology

Eine typische Anwendung der Nanomedizin

Jede Substanz ist giftig wenn sie zu hoch dosiert wrd. In der richtigen Dosierung kann sie aber wirksam sein.



Ein Lösungsansatz: die "Nano-Verpackung"



The oncology revolution with nanomedicine

Molecules
(drugs and biologics)

49 vermarktete Produkte
+36% seit 2008

200 Produkte in klinischer Entwicklung, ca. 90 in Phase II und Phase III (hauptsächlich Onkologie)

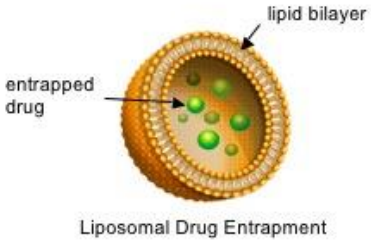
650 SMEs und weitere Firmen

Quelle: ETPN, Bionest, LEEM

Nanotechnology supports the effect of molecules

2000

Nanosized drug delivery system

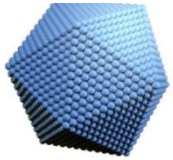


e.g. Doxil

Nanotechnology becomes the active principle

Today

New therapeutic tools based on physics



e.g. NanoXRay

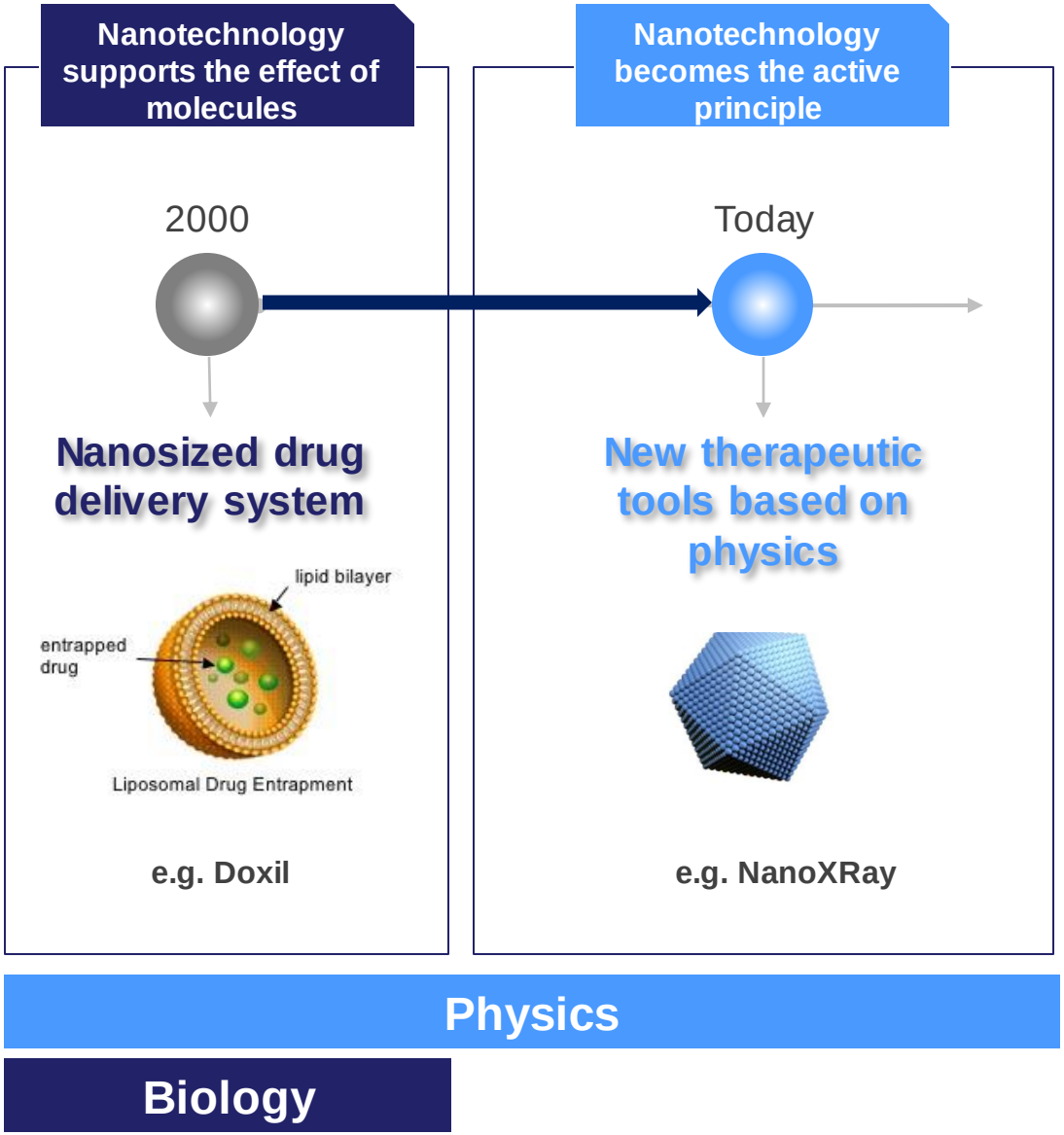
Physics

Biology

Die zweite Generation Nanomedizin

Erste Generation:
Verbesserung existier-
ender Therapien unter
Verwendung von "Nano"

Zweite Generation:
"Nano" als aktives Wirk-
prinzip



Radiotherapie in der Behandlung von Krebs

Radiotherapie ist eine der wichtigsten lokalen Behandlungen für Krebs

60%* alle Krebspatienten (6 Millionen!) erhalten Radiotherapie

Radiotherapie zerstört jede Tumorzelle wenn die Dosis hoch genug ist

Aber Radiotherapie hat Einschränkungen…

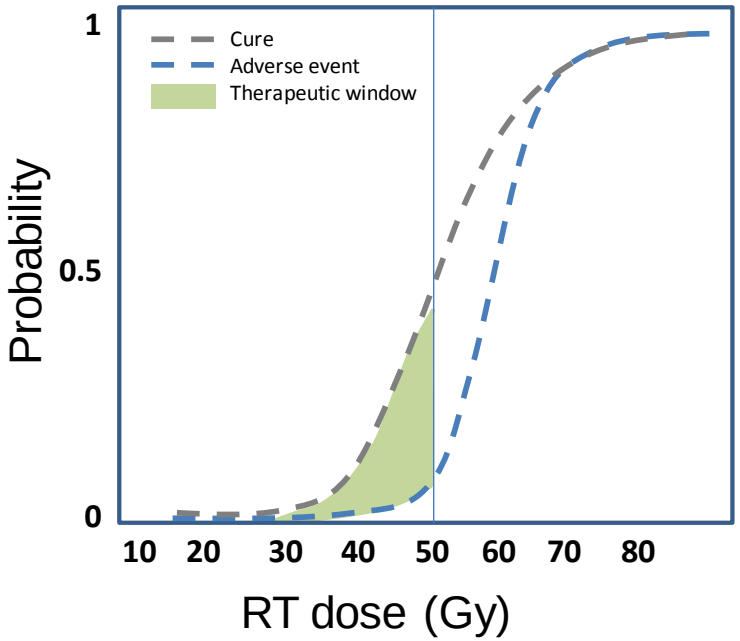
*Source: * RADIATION THERAPY EQUIPMENT – A global strategic business report 08/06*
http://cology4u.blogspot.com/2011/06/cancer-radiotherapy.html

Nanomedizin als Problemlöser für die Radiotherapie

Es ist unmöglich die Zerstörung nur auf die Tumorzellen zu beschränken und es kann oftmals nicht eine genügend hohe Dosis gegeben werden.

Die Nebenwirkungen im gesunden Gewebe bestimmen die Dosis, das therapeutische Fenster ist zu klein.

Wie kann man die Dosis im Tumor erhöhen ohne die Schäden im gesunden Gewebe zu erhöhen?

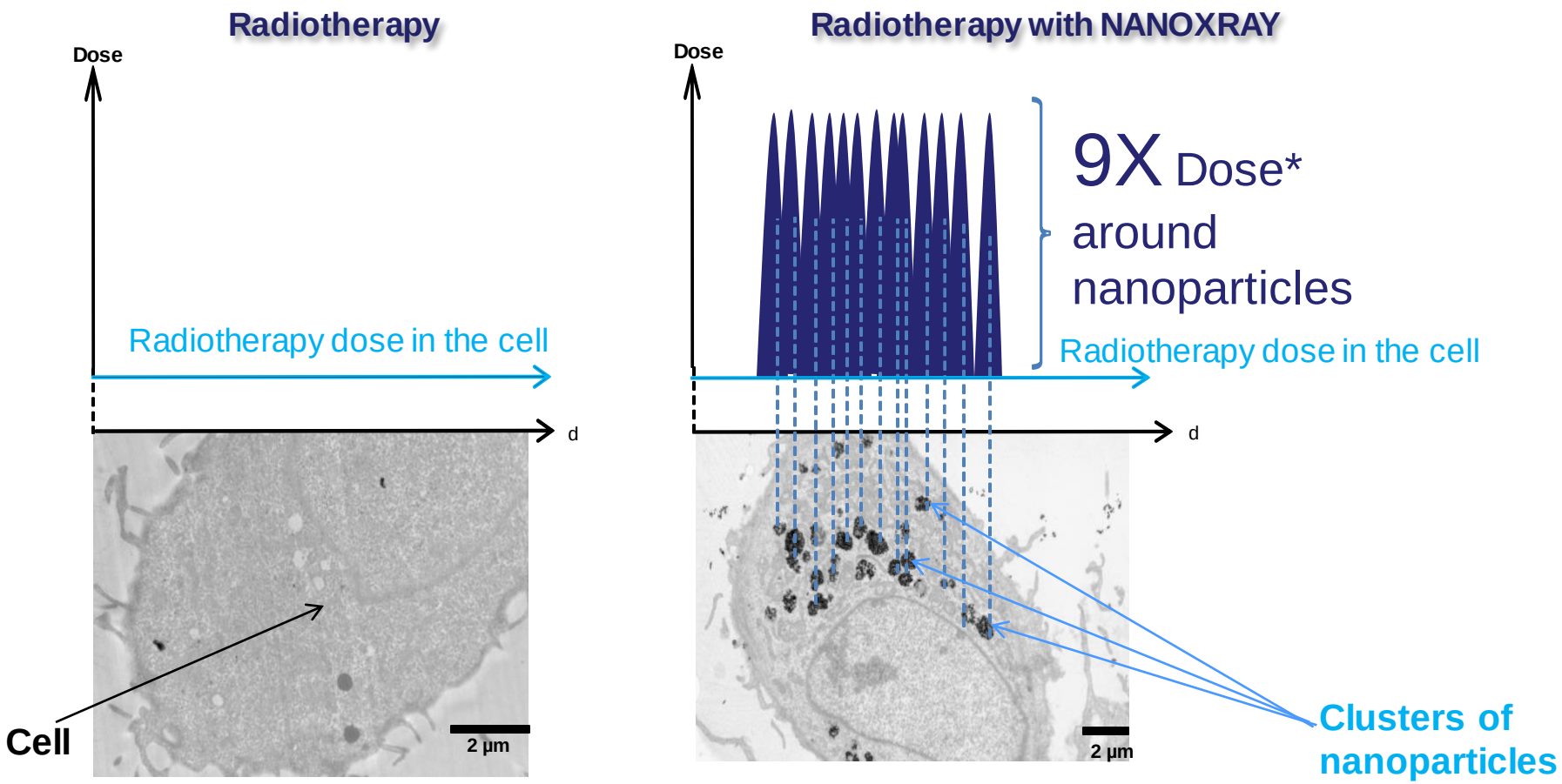


"Even a 5% to 20% increase of the therapeutic window could drastically change clinical output"

Prof. Jean Bourhis

Head of Radiotherapy, Institute Gustave Roussy, Europe's largest cancer center

Enables the increase of the dose within tumor cells without increasing the dose in healthy tissues

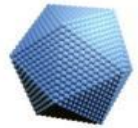


NanoXray increases the radiotherapy dose in the cell by 9 fold

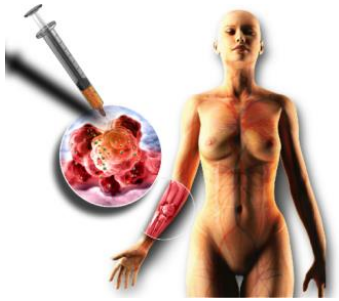
**Note: Dose enhancement determined by montecarlo simulation (CEA Saclay, France)*

A solid pipeline targeting most radiotherapy applications

Pipeline based on the same HfO_2 nanoparticles with different coatings to address the needs of different clinical situations: PERSONALIZED THERAPY



INTRA TUMORAL INJECTION
where access is appropriate



NBTXR3

POST SURGERY RADIOTHERAPY
Gel for Tumor
bed deposition during surgery

NBTX TOPO

INTRA VENOUS INJECTION
tumor or organ anatomy access, staging

NBTX IV

Local administration to optimally improve the therapeutic index by delivering the product where needed only

Systemic administration when local one is not appropriate (tumor / patient specific characteristics)

NBTXR3 in Patienten mit Weichtelsarkom

Phase I Studie in Patienten mit nicht operablem Tumor

Die Patienten erhalten eine Radiotherapie mit dem Ziel das Volumen des Tumors zu reduzieren und dadurch eine OP zu ermöglichen.

CT-Scan 24h nach IT Injektion

5%

5 Wochen RTx
(25 x 2 gy)

CT-Scan nach der Radiotherapie, vor OP

Bisher keinerlei Sicherheitsprobleme (systemische und lokale Toxizität) in allen behandelten Patienten.

Derzeit zwei Phase I Studien im Weichteilsarkom sowie in Kopf- & Halstumoren. Eine weitere Phase I im Leberkarzinom startet nächstes Jahr.

http://www.nanobiotix.com/en/wp-content/files_mf/1370204567Nanobiotix_June2013NanoXrayInterimresultsSTS.pdf

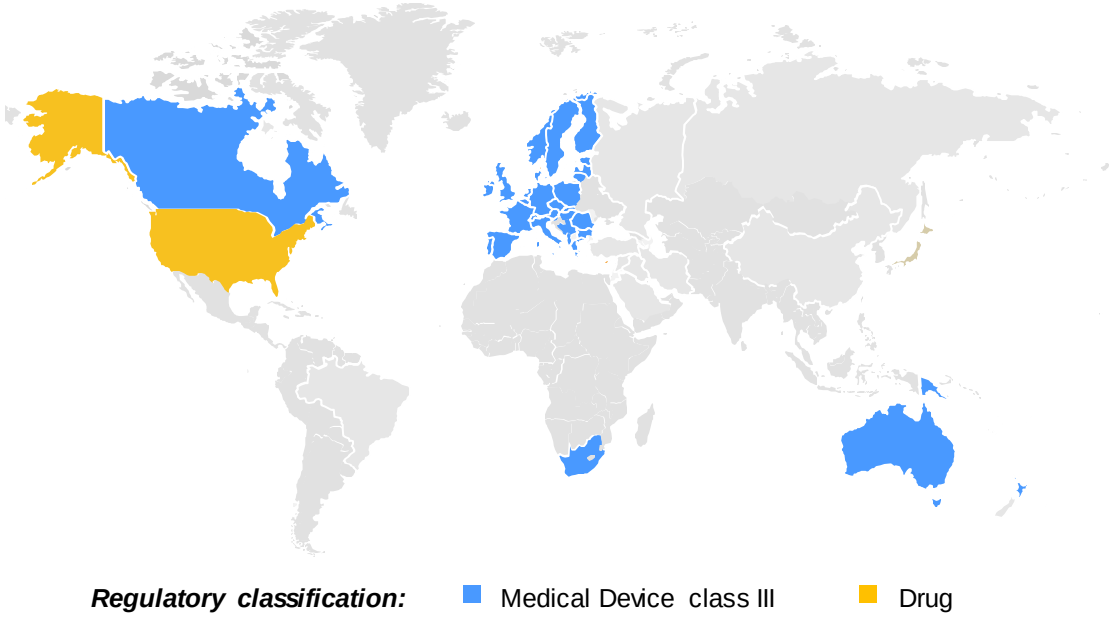
Was musste getan werden um diesen Produkt-Kandidaten im Menschen zu testen?

Eine Medikamentenentwicklung ist nicht deutsch, nicht europäisch sondern international!

NBTXR3 ist ein Medizintechnikprodukt in Europa und ein Medikament in den USA.

Entwicklung und Zertifizierung gemäß ISO-Richtlinien in Europa (CE-Zertifikat)

Entwicklung gemäß FDA (die amerikanische EMA) Standards in den USA



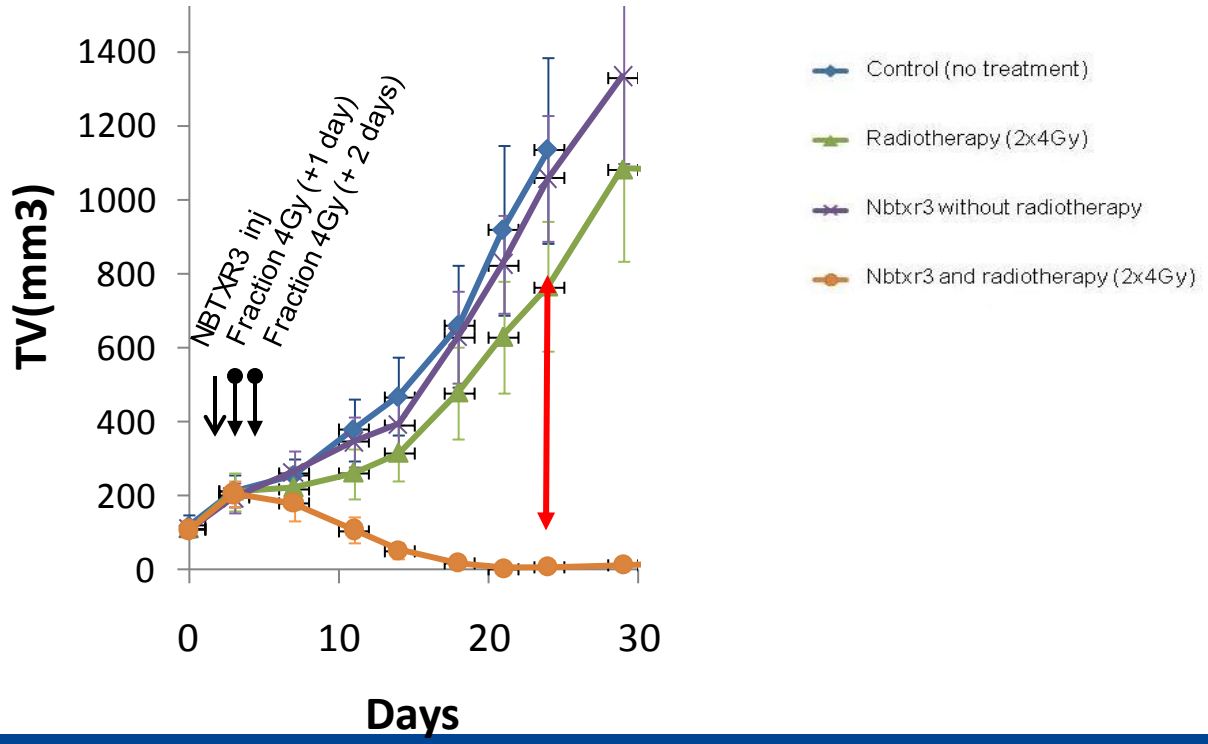
Was musste getan werden um diesen Produkt-Kandidaten im Menschen zu testen?

Ist das Produkt effektiv (hilft es?)

Ein Beispiel aus derzeit ca. 90 dokumentierten *in vitro* und *in vivo* Studien

Mausmodell mit humanen Darmkrebs (radiosensitiv)

- 8 Tiere pro Grippe, 32 Tiere insgesamt
- Einmalige Injektion mit zwei Zyklen Radiotherapie



Was musste getan werden um diesen Produkt-Kandidaten im Menschen zu testen?

Ist das Produkt sicher für eine erste Anwendung am Menschen (Phase I)?

Ein Beispiel aus derzeit ca. 90 dokumentierten *in vitro* und *in vivo* Studien

NBTXR3 wurde gemäß internationaler Regularien sowie darüber hinaus getestet

- NBTXR3 wurde in den folgenden Tieren auf Toxizität untersucht: Maus, Ratte, Meerschwein und Affe. Eine weitere Spezies wird derzeit untersucht.
- Gemäß ISO Richtlinien sowie den Richtlinien für injizierbare Medikamente
- NBTXR3 ist für intratumorale Injektion vorgesehen. Trotzdem wurde zusätzlich die Toxizität nach intravenöser Gabe zusätzlich evaluiert

Was musste getan werden um diesen Produkt-Kandidaten im Menschen zu testen?

Ist das Produkt sicher für eine erste Anwendung am Menschen (Phase I)?

Ein Beispiel aus derzeit ca. 75 dokumentierten *in vitro* und *in vivo* Studien. Viele weitere Studien laufen zur Vorbereitung weiterer Indikationen und der zulassungsrelevanten Studien

NBTXR3 wurde gemäß internationaler Regularien sowie darüber hinaus getestet

- NBTXR3 wurde in den folgenden Tieren auf Toxizität untersucht: Maus, Ratte, Meerschwein und Affe. Eine weitere Spezies wird derzeit untersucht.
- Gemäß ISO Richtlinien sowie den Richtlinien für injizierbare Medikamente
- NBTXR3 ist für intratumorale Injektion vorgesehen. Trotzdem wurde zusätzlich die Toxizität nach intravenöser Gabe zusätzlich evaluiert

Was musste getan werden um diesen Produkt-Kandidaten im Menschen zu testen?

Ist das Produkt sicher für eine erste Anwendung am Menschen (Phase I)?

Biocompatibility studies
Toxicity (14 days, 28 days, 13 weeks) IV and IM administration
Chronic toxicity (26 weeks) IV and IM administration
In vitro genotoxicity tests on bacteria and mammalian cells: Ames and MLA
Micronucleus test (genotoxicity *in vivo*)
Irritation, Sensitization (Type I)
Cytotoxicity by direct or indirect contact on non cancer cell lines
Hemolysis evaluation in *in vivo*
Effects on blood pressure, heart rate, respiratory function…

Zusammenfassung

- ✓ **Nanomedizin ist nichts außergewöhnliches und bereits umfänglich im Patienten im Einsatz zum Wohl von Millionen von Patienten**
  - **auf dem Markt befindliche „traditionelle“ Wirkstoffe konnten verbessert werden**
  - **komplett neue medizinische Ansätze werden durch die zweite Generation von Nanotherapeutika möglich**

- ✓ **„Nano“ in der Medizin hat und erhält keinen Sonderstatus. Nano-basierte Medikamente müssen genauso gut und sicher sein wie jedes andere Medikament**

Nanobiotix
Bernd Mühlenweg
CBO
+33 (1) 84 88 32 11
bernd.muehlenweg@nanobiotix.com

www.nanobiotix.com