



THE ORPHAN ONCOLOGY INNOVATOR

## ***Onxeo annonce l'acquisition de DNA Therapeutics et fait un point sur le développement clinique de Validive®***

- *Onxeo acquiert une société spécialisée dans la recherche sur les antagonistes des mécanismes de réparation de l'ADN, une nouvelle classe de médicaments représentant une approche des plus prometteuses dans la lutte contre le cancer ;*
- *Une nouvelle acquisition qui diversifie le portefeuille-produits de la société et lui offre des perspectives sur de nouvelles indications orphelines en oncologie ;*
- *Le développement clinique de Validive® serait poursuivi en partenariat.*

**Paris (France), Copenhague (Danemark), 29 février 2016** – Onxeo S.A. (Euronext Paris, NASDAQ Copenhague : ONXEO), société innovante spécialisée dans le développement de médicaments orphelins en oncologie, annonce avoir conclu aujourd'hui un accord lui permettant d'acquérir DNA Therapeutics, une société biopharmaceutique privée, et à travers elle une technologie très innovante, portant sur les mécanismes de réparation de l'ADN des cellules tumorales (siDNA), et un premier produit (DT01). La réalisation définitive de l'acquisition, qui est soumise aux conditions usuelles, devrait être finalisée vers la fin du mois de mars 2016.

L'acquisition de DNA Therapeutics démontre une nouvelle fois l'ambition d'ONXEO d'être un leader du développement de médicaments innovants dans les pathologies orphelines cancéreuses et positionne la société à la pointe de la recherche médicale avec un potentiel de création de valeur significatif pour ses actionnaires.

Selon les modalités de l'accord, Onxeo acquerra DNA Therapeutics pour un montant initial de 1,7 million d'euros en actions ordinaires d'Onxeo, qui seront versées concomitamment à la réalisation définitive de la transaction. Une rémunération additionnelle sera versée sous forme de paiement d'étapes, à savoir 1 million d'euros en actions Onxeo, ou en numéraire à la discrétion d'Onxeo, lorsque le produit entrera en Phase II dans une des indications sélectionnées. Enfin, il est prévu le versement de royalties sur ventes en cas de commercialisation du produit, pour une valeur pouvant atteindre 25 millions d'euros par indication.

Interview de Judith Gréciet sur la Web Tv [www.labourseetlavie.com](http://www.labourseetlavie.com):  
<http://www.labourseetlavie.com/videos/entreprises-strategie-et-resultats/judith-greciet-directrice-generale-onxeo-notre-role-c-est-de-delivrer-une-valeur-qui-in-fine-sera-reconnue-par-le-marche,2291.html>

Dans le cadre de cette opération, parallèlement à l'opération d'apport en nature, plusieurs actionnaires historiques de DNA Therapeutics ont accepté d'investir 1 million d'euros en numéraire en actions nouvelles chez Onxeo, démontrant ainsi leur soutien à l'opération et en la capacité d'Onxeo à poursuivre le développement de la technologie siDNA.

### **Une nouvelle classe de médicaments (siDNA)**

Onxeo fait l'acquisition avec DNA Therapeutics du premier produit (« first-in-class ») d'une nouvelle classe de médicaments. Il s'agit d'un antagoniste du cycle de réparation de l'ADN (siDNA) au niveau des cellules tumorales, tout en préservant les tissus sains. La technologie siDNA représente une innovation potentielle forte pour les patients atteints de différents types de cancer.

Un premier essai clinique de Phase I/IIa mené chez des patients atteints de mélanomes métastatiques, a démontré la bonne tolérance et l'innocuité de l'administration de la molécule siDNA par voie intratumorale et sous-cutanée. Onxeo envisage désormais de poursuivre le développement de ce médicament first-in-class par voie systémique et d'évaluer l'innocuité et le niveau de tolérance du produit, en monothérapie ou en combinaison avec d'autres traitements dans divers types de cancers solides. Ce développement sera lancé après la première optimisation des procédés de fabrication qui devrait débiter dès la finalisation de l'accord.

Judith Greciet, Directeur Général d'Onxeo, commente : *« Avec l'acquisition de DNA Therapeutics et de la technologie siDNA, nous franchissons une nouvelle étape clé de l'histoire d'Onxeo. Nous sommes fiers de poursuivre le développement de cette nouvelle classe de médicaments, dont le mécanisme d'action unique vient renforcer la valeur scientifique et innovante de notre portefeuille de médicaments orphelins en oncologie, et sera créateur de valeur pour nos actionnaires. Le développement d'une nouvelle classe de médicaments ciblant spécifiquement les mécanismes de réparation de l'ADN tumoral tout en épargnant les tissus sains, a été identifié comme une voie particulièrement prometteuse du traitement des cancers solides. Sur la base des données précliniques dont nous disposons, nous envisageons en premier lieu d'évaluer ce nouveau produit dans des indications orphelines en oncologie traitées par voie systémique et pour lesquelles il existe des besoins thérapeutiques significatifs non satisfaits. Je pense par exemple au cancer du sein triple négatif et au cancer des ovaires résistant au platine ».*

### **Point sur la poursuite du développement clinique de Validive®**

Onxeo a poursuivi en 2015 le plan de développement de Validive®, et a notamment sollicité sa revue par les agences réglementaires américaines et européennes. Ces organismes ont reconnu l'intérêt de Validive® ainsi que ses bénéfices pour les patients, mais ont toutefois considéré que les futures étapes de développement requerraient la conduite de deux Phases III pour obtenir un éventuel enregistrement aux Etats-Unis. Au vu des délais et des coûts de développement supplémentaires que représente ce programme, la société a estimé qu'il est dans le meilleur intérêt de ses actionnaires de mener ces programmes de phase III avec le soutien d'un partenaire. Onxeo va donc poursuivre ses recherches actives de partenaires, et continuera en parallèle de promouvoir la valeur et la visibilité scientifique de Validive® au travers notamment de la participation à des congrès médicaux.

*« Validive® est, et demeure, un produit majeur de notre portefeuille de médicaments orphelins en oncologie. Nous avons jusqu'à aujourd'hui développé avec succès ce produit, qui est prêt à entrer en Phase III dès que nous aurons trouvé le partenaire adéquat », ajoute Judith Greciet. « Nous nous réjouissons d'être arrivés à un accord sur l'acquisition de DNA Therapeutics. Son candidat médicament first-in-class, qui rentrera prochainement dans notre portefeuille de produits, s'inscrit parfaitement dans notre périmètre de développement en oncologie orpheline et est à la hauteur de nos ambitions internationales. Nous sommes convaincus que ce produit sera un ajout clé pour notre portefeuille,*

*créant des opportunités pour nos actionnaires à court ou moyen terme, et offrant de nouvelles options de traitement pour les patients atteints de cancers rares. »*

### **À propos des mécanismes de réparation de l'ADN**

La prévention des mécanismes de réparation de l'ADN dans les cellules tumorales est aujourd'hui reconnue comme l'une des voies les plus prometteuses dans le traitement du cancer.

Les cellules cancéreuses disposent de mécanismes de défense biologiques leur permettant de répondre aux altérations de l'ADN causées spontanément dans le cas de certaines tumeurs génétiquement instables, ou résultant d'un traitement par agents génotoxiques (chimiothérapies ou radiothérapies par exemple). Les cellules cancéreuses ont en effet la capacité de reconnaître une lésion dans leur ADN et d'activer des mécanismes de réparation impliquant un nombre important de protéines. Ces procédés de réparation contribuent à l'agressivité des cancers et à la résistance aux traitements.

### **À propos de la nouvelle classe thérapeutique siDNA**

La technologie antagoniste de la réparation de l'ADN (siDNA), développée par DNA Therapeutics et acquise par Onxeo, agit en amont des multiples voies de réparation de l'ADN, au niveau de la détection et de la signalisation des dommages, et brise la spirale de réparation de l'ADN sans que les tissus sains ne soient endommagés. Cette technologie, nommée Dbait, a été mise au point par Marie Dutreix, directeur de la recherche au CNRS et Jain-Sheng Sun, professeur au Muséum national d'Histoire naturelle de Paris, et menés en grande partie dans les laboratoires du Professeur Dutreix à l'Institut Curie. La société DNA Therapeutics est un *spin-out* de l'Institut Curie et de trois autres institutions académiques françaises.

La molécule siDNA est un fragment d'ADN (double brin) qui agit comme un leurre : elle envoie un faux signal de lésion qui attire les enzymes (protéines) de réparation et empêche ainsi la réparation des vraies lésions de l'ADN. Les cellules cancéreuses n'ont pas la capacité d'interrompre la division cellulaire, même en présence d'une lésion de l'ADN ; elles continuent donc de se diviser avec un ADN endommagé, ce qui induit in fine la mort cellulaire. Les cellules saines, par opposition, ont conservé la capacité de suspendre leur division en attendant disparition du produit dans l'organisme, et la reprise du cycle de réparation de l'ADN.

Des essais précliniques menés sur différents types de tumeurs solides animales ont montré que le produit augmentait l'efficacité de la radiothérapie<sup>1</sup>, de l'ablation par radiofréquence<sup>2</sup> et de la chimiothérapie<sup>3</sup>, ainsi que l'innocuité du produit au cours de plusieurs traitements répétés confirmant que ce produit est un candidat prometteur en monothérapie et combinaison.

Un premier essai clinique en Phase I/IIa (DRIIM ; NCT01469455) mené chez des patients atteints de mélanomes métastatiques, a démontré la bonne tolérance et l'innocuité au niveau local, systémique et immunitaire de l'administration du produit par voie intra-tumorale et sous-cutanée, en combinaison à la radiothérapie.

### **À propos d'Onxeo**

Onxeo est un acteur clé du développement de médicaments orphelins en oncologie. La société développe des thérapies innovantes pour le traitement des cancers rares, l'un des marchés les plus dynamiques du secteur de la santé, caractérisé par des besoins médicaux très importants et non satisfaits. Onxeo dispose d'un vaste portefeuille composé de produits orphelins en oncologie au développement avancé, notamment Beleodaq®, le premier médicament orphelin de la société à avoir bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis. En plus de Beleodaq®, Onxeo a développé et enregistré avec succès deux autres traitements non-orphelins actuellement commercialisés aux États-Unis et en Europe. Onxeo a pour ambition de devenir un leader mondial et

un pionnier en oncologie, notamment dans le domaine des cancers orphelins ou rares, grâce au développement de thérapies de pointe efficaces et sûres, destinées à améliorer la vie des patients. Basée à Paris, la société compte aujourd'hui environ 50 collaborateurs. Onxeo est une entreprise cotée sur Euronext Paris (Ticker : ONXEO, Code ISIN : FR0010095596) et sur le Nasdaq à Copenhague (Ticker : ONXEO).

**Les produits orphelins en oncologie d'Onxeo à un stade avancé de développement clinique sont :**

- **Livatag®** (Doxorubicine Transdrug™) : Actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'un essai de Phase III (ReLive) chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) ;
- **Validive®** (Clonidine Lauriad®) : Résultats définitifs encourageants de l'essai de Phase II dans la mucite orale sévère chez des patients atteints d'un cancer tête et cou ;
- **Beleodaq®** (belinostat) : Approuvé aux Etats-Unis en 2014 par la Food and Drug Administration (FDA), dans le cadre d'une procédure accélérée d'autorisation de mise sur le marché, en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement pour les patients atteints de lymphome à cellules T périphérique (PTCL) et actuellement commercialisé par Spectrum Pharmaceuticals; belinostat, en combinaison avec le protocole de chimiothérapie « CHOP » (BelCHOP), est également en cours de développement en traitement de 1<sup>ère</sup> intention pour les patients atteints de PTCL nouvellement diagnostiqués.

Onxeo réalise également des tests sur ses principaux candidats médicaments en combinaison avec d'autres agents anticancéreux dans le but d'augmenter leur efficacité.

Pour plus d'information : [www.onxeo.com](http://www.onxeo.com).

1. Quanz et al., 2009, Berthault et al., 2011, Coquery et al., 2012, Biau et al., 2014
2. Devun et al., 2014
3. Devun et al. 2011, Herath et al., 2016

**Avertissement**

*Le présent communiqué contient de manière implicite ou expresse certaines déclarations prospectives relatives à Onxeo et à son activité. Ces déclarations dépendent de certains risques connus ou non, d'incertitudes, ainsi que d'autres facteurs, qui pourraient conduire à ce que les résultats réels, les conditions financières, les performances ou réalisations de Onxeo diffèrent significativement des résultats, conditions financières, performances ou réalisations exprimés ou sous-entendus dans ces déclarations prospectives. Onxeo émet ce communiqué à la présente date et ne s'engage pas à mettre à jour les déclarations prospectives qui y sont contenues, que ce soit par suite de nouvelles informations, événements futurs ou autres. Pour une description des risques et incertitudes de nature à entraîner une différence entre les résultats réels, les conditions financières, les performances ou les réalisations de Onxeo et ceux contenus dans les déclarations prospectives, veuillez-vous référer à la section « Facteurs de Risque » du Document de Référence 2014 déposé auprès de l'Autorité des Marchés Financiers, l'AMF, le 14 avril 2015, qui est disponible sur les sites Internet de l'AMF <http://www.amf-france.org> et de la Société <http://www.onxeo.com>.*

**Contacts :**

Nathalie Delair-Trepo  
Relations Investisseurs, Onxeo  
[investors@onxeo.com](mailto:investors@onxeo.com)  
+ 33 1 45 58 76 00

Caroline Carmagnol et Florence Portejoie – Alize RP  
(Europe)  
[onxeo@alizerp.com](mailto:onxeo@alizerp.com)  
+33 6 64 18 99 59 / +33 6 47 38 90 04

Kirsten Thomas / Lee Roth – The Ruth Group (U.S.)  
[kthomas@theruthgroup.com](mailto:kthomas@theruthgroup.com) /  
[lroth@theruthgroup.com](mailto:lroth@theruthgroup.com)

## MODALITÉS DE L'OPÉRATION D'APPORT

**Nature de l'opération.....** La présente opération constitue une opération d'apport soumise au régime de droit commun des apports en nature prévu à l'article L. 225-147 du Code de commerce.

**Cadre juridique de l'émission .....** Le Conseil d'administration d'ONXEO fera usage de la délégation conférée aux termes de la 14<sup>ème</sup> résolution adoptée par l'assemblée générale mixte des actionnaires du 20 mai 2015 pour émettre les actions nouvelles d'ONXEO en rémunération de l'apport visé au présent communiqué.

**Raisons de l'offre ....** Cette opération permettra de rémunérer l'apport de la totalité des titres financiers émis par la société DNA THERAPEUTICS et qui seront apportés à ONXEO par leurs titulaires.

**Rémunération de l'apport.....** L'opération sera rémunérée par l'émission de 553.819 actions nouvelles ONXEO pour un prix d'émission égal à la moyenne pondérée du cours de bourse ONXEO sur le marché Euronext Paris sur les trente séances précédant le 29 février 2016, date de conclusion de l'accord entre ONXEO et les titulaires de titres financiers de DNA THERAPEUTICS.

Une rémunération additionnelle égale à 1 million € sera payée aux apporteurs en numéraire ou en actions ONXEO, au choix d'ONXEO, en cas d'entrée du produit en Phase 2. Des paiements additionnels en numéraire seront dus aux apporteurs en cas de commercialisation du produit, sur la base des sommes encaissées par ONXEO à ce titre.

**Jouissance des actions nouvelles ....** Les actions nouvelles seront des actions ordinaires de même catégorie que les actions existantes de la société. Elles porteront jouissance courante et seront assimilables aux actions existantes de la société à compter de la date de réalisation du transfert de propriété des titres DNA THERAPEUTICS au bénéfice d'ONXEO.

**Cotation des actions nouvelles .....** Les actions nouvelles issues de l'augmentation de capital feront l'objet d'une demande d'admission aux négociations sur le compartiment B de Euronext Paris et sur le NASDAQ Copenhague. Leur cotation ne pourra toutefois intervenir qu'après établissement du certificat de dépôt du dépositaire. Elles seront admises sur la même ligne de cotation que les actions anciennes, leur seront entièrement assimilées

dès leur admission aux négociations et coteront sous le code ISIN FR0010095596 – code mnémonique : ONXEO.

**Engagement de**

**conservation .....** Pendant une durée de 3 à 6 mois à compter de la date de réalisation, selon les apporteurs, ceux-ci s'interdiront de céder tout ou partie des actions ONXEO reçues en rémunération de l'apport.

**Conditions**

**suspensives.....** La réalisation définitive de l'opération d'apport est soumise à certaines conditions suspensives, dont notamment l'émission par le cabinet BM & A, désigné en tant que commissaires aux apports par Ordonnance du Président du Tribunal de commerce de Paris en date du 3 février 2016, du rapport requis en application de la réglementation en vigueur.

**Incidence sur les capitaux propres de la société .....**

Quote-part des capitaux propres part du groupe par action	Base non diluée	Base diluée
Avant émission des actions nouvelles provenant de la présente augmentation de capital <sup>1</sup> .....	2,45 €	2,34 €
Après émission de 553.819 actions nouvelles provenant de la présente augmentation de capital .....	2,41 €	2,31 €

**Incidence sur la situation de l'actionnaire.....**

Participation de l'actionnaire	Base non diluée	Base diluée
Avant émission des actions nouvelles provenant de la présente augmentation de capital <sup>1</sup> .....	1%	0,95%
Après émission de 553.819 actions nouvelles provenant de la présente augmentation de capital .....	0,99%	0,94%

<sup>1</sup> Sur un nombre total d'actions de 40.552.083.

## MODALITÉS DE L'OPÉRATION DE PLACEMENT PRIVE

### Nature de l'opération

**/ Type d'offre.....** Augmentation de capital par émission d'actions nouvelles ordinaires avec suppression du droit préférentiel de souscription (DPS) des actionnaires, effectuée dans le cadre d'un placement privé au sens de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier.

### Cadre juridique de

**l'offre .....** Le Conseil d'administration d'ONXEO fera usage de la délégation conférée aux termes de la 10<sup>ème</sup> résolution adoptée par l'assemblée générale mixte des actionnaires du 20 mai 2015.

**Raisons de l'offre .....** Cette opération s'inscrit dans le cadre de l'opération d'apport à ONXEO de la totalité des titres financiers émis par la société DNA THERAPEUTICS et vise à renforcer les ressources financières d'ONXEO et à permettre aux actionnaires de DNA THERAPEUTICS d'accompagner le développement d'ONXEO.

**Destinataires de l'offre .....** L'offre est réservée à un cercle restreint d'investisseurs, constitué des actionnaires de DNA THERAPEUTICS souhaitant accompagner ONXEO, notamment en ce qui concerne le développement des actifs précédemment exploités par DNA THERAPEUTICS.

### Montant maximal de

**l'offre .....** Un million d'Euros (1 000 000 €).

### Nombre d'actions nouvelles / Prix de

**souscription .....** L'opération serait réalisée par l'émission d'un nombre d'actions nouvelles déterminé à la date de réalisation de l'opération par application d'un prix d'émission égal à la moyenne pondérée du cours de bourse ONXEO sur le marché Euronext Paris sur les cinq séances précédant immédiatement la date d'émission diminuée d'une décote de 15 %.

### Jouissance des

**actions nouvelles .....** Les actions nouvelles issues de l'augmentation de capital seront des actions ordinaires de même catégorie que les actions existantes de la société. Elles porteront jouissance courante et seront assimilables aux actions existantes de la société.

### Cotation des actions

**nouvelles .....** Les actions nouvelles issues de l'augmentation de capital feront l'objet d'une demande d'admission aux négociations sur le compartiment B de Euronext Paris et sur le NASDAQ Copenhagen. Leur cotation ne pourra toutefois intervenir qu'après établissement du certificat de dépôt du dépositaire. Elles seront admises sur la même ligne de cotation que les actions anciennes, leur seront entièrement assimilées dès leur admission aux négociations et

coteront sous le code ISIN FR0010095596 – code mnémonique : ONXEO.

**Engagement de**

**conservation .....** Pendant une durée de 3 mois à compter de la date de réalisation, les investisseurs s'interdiront de céder tout ou partie des actions ONXEO reçues en rémunération de l'Apport. Puis, à compter de la date d'expiration de cette première période, les investisseurs s'interdiront de céder chaque mois plus du tiers des actions qu'ils auront reçues et chaque séance plus du tiers du volume moyen des transactions quotidiennes sur les 30 dernières séances.

**Incidence sur les capitaux propres et la situation de**

**l'actionnaire .....** L'incidence de l'émission sur les capitaux propres consolidés par action et la situation de l'actionnaire sera déterminée à la date d'émission des actions nouvelles en fonction du prix définitif d'émission et du nombre d'action émises.

**Réalisation.....** Il est prévu que le présent placement privé se réalise concomitamment à l'opération d'apport à ONXEO de la totalité des titres financiers émis par la société DNA THERAPEUTICS.

En application des dispositions de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier et de l'article 211-2 du règlement général de l'Autorité des marchés financiers (AMF), la présente émission ne donne pas lieu à un Prospectus visé par l'AMF, car le montant total de l'offre est compris entre 100 000 € et 5 000 000 € et porte sur des titres financiers qui ne représentent pas plus de 50 % du capital de la société.