

Nouveaux résultats précliniques d'AsiDNA™, inhibiteur « first-in-class » de la réparation de l'ADN tumoral d'Onxeo, montrant une forte synergie et une réversion de la résistance tumorale en association avec les inhibiteurs de PARP

- ***L'association AsiDNA™ et olaparib fait plus que doubler le taux de réponse complète observé versus olaparib* seul dans un modèle in vivo de cancer du sein triple négatif résistant aux inhibiteurs de PARP***
- ***L'association AsiDNA™ et olaparib inhibe la croissance tumorale dans un modèle in vivo de cancer de l'ovaire résistant à olaparib***
- ***AsiDNA™ associé à divers inhibiteurs de PARP prévient l'apparition de résistance au traitement et parvient à inverser la résistance acquise aux inhibiteurs de PARP après exposition répétée dans des modèles de cancer du sein triple négatif et de cancer du poumon à petites cellules***
- ***Ces données, associées aux premiers résultats d'activité de l'étude DRIIV-1 d'AsiDNA™ attendus au 4^{ème} trimestre 2018, justifient un développement clinique de l'association d'AsiDNA™ avec des inhibiteurs de PARP***

Paris (France), le 12 juillet 2018 – 08h00 CEST - Onxeo S.A. (Euronext Paris, NASDAQ Copenhague : ONXEO), (« Onxeo » ou « la Société »), société de biotechnologie au stade clinique spécialisée dans le développement de médicaments innovants en oncologie, notamment contre les cancers rares ou résistants, annonce aujourd'hui les résultats positifs de nouvelles études précliniques d'AsiDNA™, son inhibiteur « first-in-class » de la réparation de l'ADN tumoral, en association avec des inhibiteurs de PARP (poly (ADP-ribose) polymérase). Les résultats de ce programme extensif mettent en évidence la capacité d'AsiDNA™ à prévenir l'apparition de résistance, voire à inverser la résistance acquise par la cellule tumorale après traitements par un inhibiteur de PARP. Par ailleurs, ils montrent que l'association a une activité anti-tumorale hautement synergique dans des modèles in vivo de tumeurs solides résistantes aux inhibiteurs de PARP (recombinaison homologue conservée). Associés aux données préliminaires sur l'activité et la tolérance d'AsiDNA™ dans l'étude clinique DRIIV-1 attendues au quatrième trimestre 2018, ces résultats justifient un développement clinique évaluant AsiDNA™ en association avec des inhibiteurs de PARP, qui devrait débuter dès la fin de 2018.

Judith Greciet, Directeur Général d'Onxeo, déclare : « Onxeo conduit un plan de développement, notamment translationnel, ambitieux d'AsiDNA™, en association avec divers agents anticancéreux, afin de disposer des informations stratégiques pour déterminer les indications et combinaisons à cibler pour la suite du développement clinique dès que les premiers résultats de DRIIV-1 seront disponibles. Évaluer l'association d'AsiDNA™ avec les inhibiteurs de PARP est une priorité car leurs mécanismes d'action sont particulièrement complémentaires et ils ciblent des indications où les besoins médicaux non satisfaits restent importants. Les ventes d'inhibiteurs de PARP sont déjà conséquentes dans l'indication du traitement du cancer de l'ovaire et devraient progresser de manière importante à court terme, grâce à de nombreuses autres indications en cours de développement en oncologie. Nos études récentes indiquent que l'association d'AsiDNA™ avec des inhibiteurs de PARP leur permet de se libérer de la restriction liée aux mutations génétiques comme BRCA-, et montre une activité fortement synergique de l'association versus un inhibiteur de PARP seul. De plus, la combinaison semble à la fois prévenir l'apparition de résistance aux inhibiteurs de PARP et inverser la résistance acquise, ce qui pourrait permettre de prolonger sensiblement la durée du traitement avec un inhibiteur de PARP. Ainsi, un traitement associant AsiDNA™ et un inhibiteur de PARP pourrait élargir de manière considérable la population de patients éligibles aux inhibiteurs de PARP et améliorer l'efficacité du traitement, ce qui présente un intérêt majeur pour la communauté scientifique, l'industrie pharmaceutique et les patients dans le traitement des cancers résistants. »

AsiDNA™ est un inhibiteur *first-in-class* de la réparation de l'ADN, domaine appelé « DDR » (DNA Damage Response : Réponse aux Dommages de l'ADN), qui imite des cassures double-brins de l'ADN dans les cellules tumorales, activant les voies de réparation, détournant ces enzymes de réparation de leur cible et épuisant in fine la cellule, grâce à ce mécanisme unique d'agoniste et de leurre.



Les données montrent que dans les modèles *in vitro* de cancer du sein triple négatif (CSTN) avec recombinaison homologue conservée, et de cancer du poumon à petites cellules (CPPC), AsiDNA™ **maintient l'expression de PARP1**, l'enzyme de réparation inhibée par les inhibiteurs de PARP, et **abolit l'émergence d'une résistance aux inhibiteurs de PARP**, y compris dans des modèles de cancers résistants aux inhibiteurs de PARP. La régulation négative de l'enzyme PARP1 est un des mécanismes qui sous-tendent l'émergence de la résistance aux inhibiteurs de PARP¹. Dans la mesure où AsiDNA™ hyperactive les enzymes de réparation, une régulation positive de l'expression de PARP1 après un traitement par AsiDNA™ ou par AsiDNA™ associé à un inhibiteur de PARP pourrait justifier l'utilisation d'AsiDNA™ en maintien de la sensibilité au traitement par des inhibiteurs de PARP.

De plus, l'association d'olaparib avec AsiDNA™ **a fait plus que doubler le taux de réponse complète observé avec olaparib seul** (71% vs. 33%) dans un modèle *in vivo* de CSTN avec recombinaison homologue conservée, et elle **a inhibé la croissance tumorale** dans un modèle murin de xénotransgreffe de cellules tumorales humaines de cancer de l'ovaire résistant à l'olaparib. Les modèles de xénotransgreffe dérivée d'un patient (PDX) sont considérés comme étant fortement prédictifs du comportement clinique².

La Société soumettra les résultats détaillés de ces études précliniques à des revues à comité de lecture de premier plan et à des conférences scientifiques internationales.

Françoise Bono, Directeur Scientifique d'Onxeo, conclut : « Ces données récentes valident notre approche originale du ciblage de l'ADN et confirment le vaste éventail d'opportunités pour notre molécule phare grâce à son mécanisme d'action unique. Notre équipe a construit un socle très robuste de preuves précliniques dans des modèles *in vitro* comme dans des modèles *in vivo* humanisés à fort pouvoir prédictif, qui montre le potentiel d'AsiDNA™ pour inverser la résistance aux inhibiteurs de PARP ainsi que la forte synergie créée par leur association. Il s'agit de la première étape de notre programme translationnel approfondi visant à confirmer le potentiel d'AsiDNA™ en association avec d'autres agents anticancéreux, tels que des composés de chimiothérapie ou de thérapie épigénétique, dont belinostat. Des données complémentaires sur ces autres possibilités d'association seront disponibles après l'été et permettront de guider le développement clinique d'AsiDNA™ vers des associations présentant un potentiel significatif d'amélioration thérapeutique. »

* Olaparib est le premier inhibiteur de PARP approuvé en décembre 2014 par la FDA et par l'EMA.

¹ Montoni A, Robu M, Pouliot E, Shah GM. Resistance to PARP-Inhibitors in Cancer Therapy. *Front Pharmacol.* (2013 Feb) 27;4:18. doi:10.3389/fphar.2013.00018

² Tentler JJ, Tan AC, Weekes CD, et al. Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development. (2012 Jun) *Nature Reviews. Clinical Oncology (Review)*. 9 (6): 338–50. doi:10.1038/nrclinonc.2012.61

À propos d'Onxeo

Onxeo (Euronext Paris, NASDAQ Copenhagen: ONXEO) est une société de biotechnologie française qui développe des médicaments innovants en oncologie, basés sur le ciblage de l'ADN et l'épigénétique, deux des mécanismes d'action les plus recherchés dans le traitement du cancer aujourd'hui. La Société se concentre sur le développement de composés novateurs *first-in-class* ou disruptifs (internes, acquis ou sous licence) depuis la recherche translationnelle jusqu'à la preuve de concept clinique chez l'homme, un point d'inflexion créateur de valeur et attrayant pour de potentiels partenaires.

Onxeo développe AsiDNA™, un inhibiteur *first-in-class* de la réparation des cassures de l'ADN tumoral, basé sur un mécanisme unique de leurre. AsiDNA™ a déjà été évalué avec succès dans un essai de phase I dans le mélanome métastatique par administration locale et est actuellement évalué pour le traitement d'autres tumeurs par administration systémique (IV) dans le cadre de l'étude de phase I DRIIV (DNA Repair Inhibitor administered IntraVenously).

AsiDNA™ représente le premier composé issu de platON™, la plate-forme d'oligonucléotides leurres d'Onxeo. PlatON™ continuera à générer de composés innovants ciblant des fonctions de l'ADN tumoral afin d'élargir le portefeuille de produits d'Onxeo.

Le portefeuille de R&D d'Onxeo comprend également belinostat, un inhibiteur d'HDAC (épigénétique) actuellement évalué sous forme orale pour son utilisation en association avec d'autres agents anticancéreux dans de tumeurs liquides ou solides. Belinostat dispose déjà d'une approbation conditionnelle de la FDA pour le traitement de 2^{ème} ligne des patients atteints de lymphome à cellules T périphériques et est commercialisé aux États-Unis dans cette indication par Spectrum Pharmaceuticals, partenaire d'Onxeo, sous le nom Beleodaq® (belinostat par voie intraveineuse (IV)).



Pour plus d'informations, rendez-vous sur www.onxeo.com.

Déclarations prospectives

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 5.5.1.4 « Facteurs de Risque » du document de référence 2017 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 25 avril 2018 sous le numéro D.18-0389, qui est disponible sur les sites Internet de l'AMF (www.amf-france.org) et de la Société (www.onxeo.com).

Onxeo

Valérie Leroy, Relations Investisseurs
investors@onxeo.com
+33 1 45 58 76 00

Relations Presse

Caroline Carmagnol & Tatiana Vieira
Alize RP
alize-onxeo@alizerp.com
+33 (0) 1 44 54 36 65

Relations Investisseurs / Communication stratégique

Dušan Orešanský / Emmanuel Huynh
NewCap
onxeo@newcap.eu
+33 1 44 71 94 92

Investor Relations US

Brian Ritchie
LifeSci Advisors
britchie@lifesciadvisors.com
+1 212 915 2578