

AU SOMMAIRE DE CETTE ÉDITION

- | P1 **✗ Pourquoi associer des traitements anti-cancer ?**
- | P2 **✗ Focus sur le cancer du sein triple négatif et le cancer de l'ovaire**
- | P3 **✗ Le point de vue du médecin oncologue : 3 questions au Dr Jean-Pierre Bizzari**
- ✗ Exploiter le potentiel d'AsiDNA™ en association**
- | P4 **✗ Étapes cliniques d'AsiDNA™ à court terme**
- ✗ Nos prochains RV ...**



Olivier de Beaumont,
Directeur médical

LE MOT DU DIRECTEUR MÉDICAL

Madame, Monsieur, chers actionnaires,

La complexité et la diversité des cancers nécessitent de multiples approches thérapeutiques, L'association de plusieurs agents anti-cancéreux est devenue la norme en oncologie, en particulier pour traiter les cancers très agressifs ou résistants.

Grâce à [son activité antitumorale originale et sa bonne tolérance](#) déjà démontrées en clinique, AsiDNA™ est idéalement positionné pour jouer un rôle clé dans de nouvelles stratégies d'association visant à traiter ces cancers, pour lesquels les besoins médicaux restent très importants.

AsiDNA™ pourrait ainsi devenir un nouvel agent anti-cancéreux incontournable pour de multiples associations, et c'est l'objectif que nous nous fixons au travers d'un programme de développement clinique raisonné et ambitieux.

Nous avons déjà débuté l'étude clinique DRIIV-1b qui associe AsiDNA™ à deux chimiothérapies de référence et prévoyons d'initier dans les prochains mois de nouvelles études d'association, notamment avec un inhibiteur de PARP.

Dans cette Lettre, nous abordons ces associations sous l'angle de deux indications potentielles pour AsiDNA™, le cancer du sein triple négatif et le cancer avancé de l'ovaire, deux pathologies agressives au pronostic défavorable.

Je vous en souhaite une agréable lecture et vous donne rendez-vous à la rentrée pour de nouvelles informations sur les avancées de nos développements.

AsiDNA™ est idéalement positionné pour jouer un rôle clé dans de nouvelles stratégies d'association visant à traiter des cancers pour lesquels les besoins médicaux restent très importants.

POURQUOI ASSOCIER DES TRAITEMENTS ANTI-CANCER ?

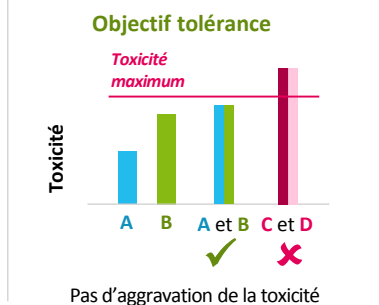
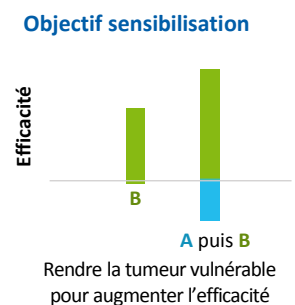
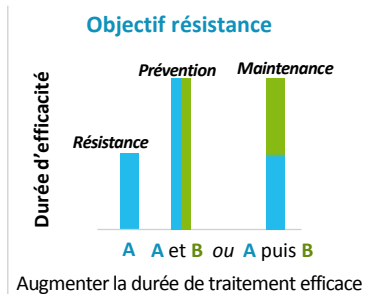
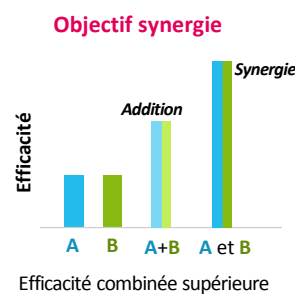
La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie ont longtemps été les traitements traditionnels du cancer, seules, successivement ou associées. Par exemple, de nombreuses tumeurs solides sont traitées par radiothérapie pour réduire la tumeur, puis par chirurgie pour en retirer le maximum, et enfin, par chimiothérapie(s) pour éliminer toute cellule tumorale restante. De même, le traitement de référence de certains cancers comme le cancer du sein ou de l'ovaire est l'association de deux chimiothérapies, le carboplatine et le paclitaxel.

Dans de très nombreux cas, il a été démontré que la thérapie combinée augmente les chances de guérison ou de rémission à long terme. En effet, un premier traitement peut rendre une tumeur plus vulnérable à un second. Ou bien, les médicaments agissent ensemble, chacun augmentant la puissance des autres, de sorte que leur efficacité combinée est supérieure à l'addition de leurs impacts individuels (synergie). L'association de traitements peut aussi permettre de les utiliser à des doses plus faibles, limitant ainsi leur toxicité ou retardant l'apparition d'une résistance.

La thérapie combinée, c'est-à-dire l'utilisation de plusieurs agents dans le traitement d'un patient, est aujourd'hui devenue la norme dans le traitement du cancer.

De nouveaux médicaments complètent aujourd'hui la triade traditionnelle, comme les thérapies « ciblées » qui visent des gènes ou des protéines spécifiques dans les cellules tumorales, des médicaments qui « affament » les tumeurs, ou qui empêchent leur croissance et des immunothérapies qui utilisent le système immunitaire contre les tumeurs... Tout comme les traitements traditionnels, ces nouveaux traitements ont des limitations ou sont confrontés à la résistance des tumeurs.

Ils sont donc eux aussi évalués ou approuvés en association avec les traitements de référence pour en augmenter l'efficacité.



AsiDNA™ sensibilise les cellules tumorales, ne provoque pas de résistance voire abroge la résistance à d'autres traitements et offre une bonne tolérance. C'est un profil idéal pour l'associer à de nombreux autres traitements du cancer, nouveaux comme bien établis.

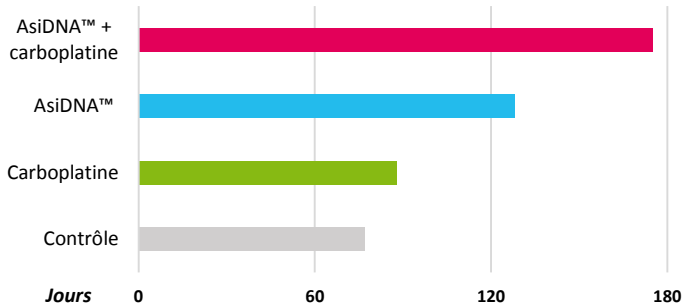
AsiDNA™ a démontré en préclinique sa synergie avec la chimiothérapie, en augmentant significativement la survie médiane

AsiDNA™



CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF ET CHIMIOThÉRAPIES

Modèle in-vivo de cancer du sein triple négatif non muté
Survie médiane (jours)



Pour les cancers du sein les plus fréquents, il existe des thérapies ciblées très efficaces et de nombreuses femmes guérissent aujourd'hui de leur cancer du sein. Mais 15 à 20% des patientes ont un cancer du sein dit « triple négatif » (TNBC), c'est-à-dire sans récepteur hormonal ou protéine à la surface des cellules cancéreuses, susceptible de répondre à une thérapie ciblée. Ce sont des cancers très agressifs avec un risque élevé de récurrence métastatique dans les 3 ans suivants le diagnostic. Le traitement standard est la chimiothérapie, avec des risques de toxicité élevés.

Pour ce cancer de mauvais pronostic et difficile à traiter, l'association de chimiothérapies, qui provoquent des cassures d'ADN, et d'un composé comme AsiDNA™, qui empêche la réparation de l'ADN tumoral, est une piste de développement clinique supportée par la démonstration en préclinique d'une forte synergie d'AsiDNA™ avec la chimiothérapie, y compris dans des tumeurs résistantes non mutées comme le cancer du sein triple négatif.

C'est pourquoi, **DRIV-1b**, la première étude clinique d'AsiDNA™ en association qui a débuté en mai 2019 l'associe au carboplatine et au paclitaxel dans des indications de cette chimiothérapie, dont le cancer du sein triple négatif.

Ses premiers résultats attendus fin 2019 permettront d'évaluer la tolérance de l'association et les premiers signes d'efficacité.



Une prochaine étape de développement d'AsiDNA™ pourrait être une phase 2 en association avec carboplatine et paclitaxel dans le cancer du sein triple négatif, avant la chirurgie d'ablation de la tumeur. L'objectif serait d'augmenter le taux de réponse pathologique complète.

Le profil de tolérance d'AsiDNA™ observé en monothérapie nous permet d'envisager cette association, où l'on recherche une efficacité supérieure sans aggravation des toxicités observées avec la chimiothérapie. **Dr Nuria Kotecki** - Institut Jules Bordet - Bruxelles

CANCER DE L'OVAIRE ET PARPi

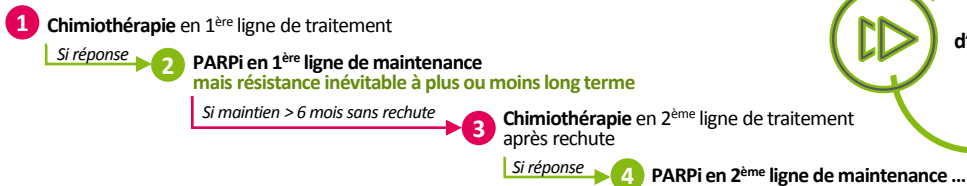
Le cancer de l'ovaire est le 5^{ème} cancer le plus répandu chez les femmes dans les pays développés. La majorité des femmes présente une maladie au stade avancé (III ou IV), où les taux de survie à 5 ans sont médiocres, autour de 27%¹. Malgré des réponses initiales élevées à la chimiothérapie à base de platine et à la chirurgie, plus de 70% de ces patientes

rechuteront dans les 3 ans avec peu d'options de traitement efficace². Dans cette indication, les inhibiteurs de PARP (PARPi) ont apporté un nouvel espoir aux patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA et atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire. Dans l'essai de phase 3 SOLO-1, olaparib, utilisé en maintenance après chimiothérapie en

première ligne, a permis à 60% des patientes de ne pas avoir de progression de la maladie, contre 27% dans le groupe contrôle. En l'absence de mutation BRCA, l'efficacité des PARPi est très inférieure et nécessite des stratégies d'association pour lesquelles AsiDNA™ dispose d'atouts très significatifs.

(1) OMS, 2008; (2) Siegel et al, 2012; Hanka et al, 2012

Schéma simplifié du traitement de référence dans le cancer de l'ovaire

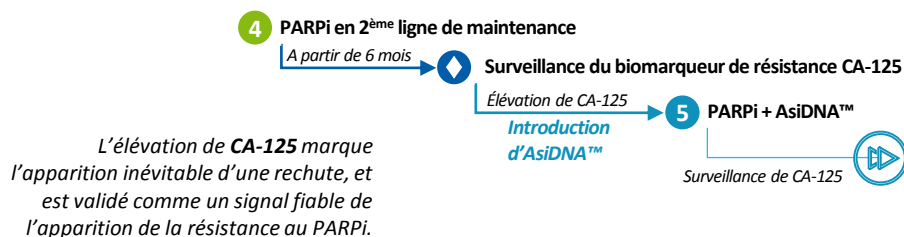


Une 1^{ère} étude clinique d'association pourrait être initiée dès fin 2019, pour valider l'abrogation de la résistance aux PARPi par AsiDNA™

AsiDNA™ serait particulièrement bien adapté à une association avec un PARPi. L'effet d'AsiDNA™ n'est pas limité par la présence ou non d'une mutation du gène BRCA et son effet agoniste (activateur) des protéines de réparation a montré une synergie d'efficacité avec les PARPi et surtout, l'abrogation de la résistance acquise aux PARPi, une propriété unique.



Exemple* de design de phase 1b/2 associant AsiDNA™ à un PARPi en 1^{ère} ligne de maintenance dans le cancer avancé de l'ovaire



Objectifs

- ✗ Bonne tolérance de l'association
- ✗ Stopper ou freiner la résistance
- ✗ Prolonger le traitement par PARPi et son effet sur la survie sans progression

* Exemple à titre d'illustration. Le lancement d'une telle étude et son design final approuvé ferait l'objet d'un communiqué

LE POINT DE VUE DU MÉDECIN ONCOLOGUE : 3 QUESTIONS AU DOCTEUR JEAN-PIERRE BIZZARI

Comment évaluez-vous le potentiel d'AsiDNA™ en oncologie ?

Dr. Bizzari : Je suis entré au conseil d'administration d'Onxeo début 2016, lorsque la société a fait l'acquisition de DNA Therapeutics et de son produit AsiDNA™, notamment parce je considère le potentiel de ce produit et de sa technologie sous-jacente, platON™, avec beaucoup d'enthousiasme. L'immunothérapie révolutionne, depuis cinq ans, le monde de l'oncologie. Toute l'industrie pharmaceutique s'est lancée sur ce terrain, non sans raison, mais en délaissant l'innovation dans les autres domaines. L'approche qui consiste à agir sur les mécanismes de réparation de l'ADN a déjà démontré des bénéfices cliniques importants avec le succès des PARPi. Au sein de cette approche, AsiDNA™ présente un mécanisme d'action unique, particulièrement intéressant. Il représente un des rares projets radicalement innovants aujourd'hui en développement. Maintenant que son activité systémique a été démontrée dans l'étude DRIIV, on peut envisager son association avec un grand nombre de chimiothérapies classiques ou de thérapies ciblées comme les inhibiteurs de PARP.

Pourquoi choisissez vous de démontrer en priorité le potentiel d'AsiDNA™ en association avec d'autres traitements ?

Dr. Bizzari : Les molécules comme AsiDNA™ qui agissent sur les voies de réparation de l'ADN n'ont pas une action cytotoxique, ils ne détruisent pas directement les cellules tumorales mais conduisent indirectement à leur mort en inhibant ou prévenant des mécanismes indispensables à leur survie. Ces produits ont donc une très forte valeur ajoutée dans les stratégies modernes de thérapies combinées contre les cancers avancés, agressifs, ou naturellement résistants aux cytotoxiques. Pour ce type d'indications difficiles, les cliniciens comme les régulateurs sont à la recherche d'associations innovantes permettant d'améliorer l'efficacité thérapeutique des solutions actuelles et c'est dans ce contexte qu'AsiDNA™ peut le plus rapidement faire la preuve de sa valeur. Bien sûr, la monothérapie reste un objectif, et d'ailleurs, des biomarqueurs de la sensibilité génétique à AsiDNA™ sont en cours de validation pour permettre à terme cette utilisation, chez les patients les plus susceptibles de répondre à son action. Mais la priorité reste la stratégie d'association, qui offre à AsiDNA™ des conditions de développement et des perspectives d'accès au marché plus rapides.

Pourquoi avoir choisi la chimiothérapie en premier lieu ?

Dr. Bizzari : Les chimiothérapies demeurent le socle de l'arsenal thérapeutique anti-cancer, avec des schémas de traitement établis et bien maîtrisés. Aux stades avancés du cancer, 40 à 50% des patients recevront une ou plusieurs chimiothérapies au cours de leur traitement. Mais les chimiothérapies peuvent s'avérer inefficaces ou partiellement efficaces, notamment en présence d'une résistance innée ou acquise par les tumeurs. Sur un plan purement opérationnel, cibler en premier lieu l'association d'AsiDNA™ avec les chimiothérapies présentait donc l'intérêt d'avoir rapidement accès à une large population de patients, dans des indications de cancers avancés ou agressifs pour lesquels les besoins de solutions thérapeutiques restent très importants. De plus, AsiDNA™ a montré en préclinique une forte synergie avec les chimiothérapies de référence à base de sel de platine comme le carboplatine, un cytotoxique qui endommage l'ADN. AsiDNA™ perturbe et épuise les capacités de réparation de l'ADN de la cellule tumorale. Il est donc particulièrement bien adapté à une association avec ces chimiothérapies.



BIO

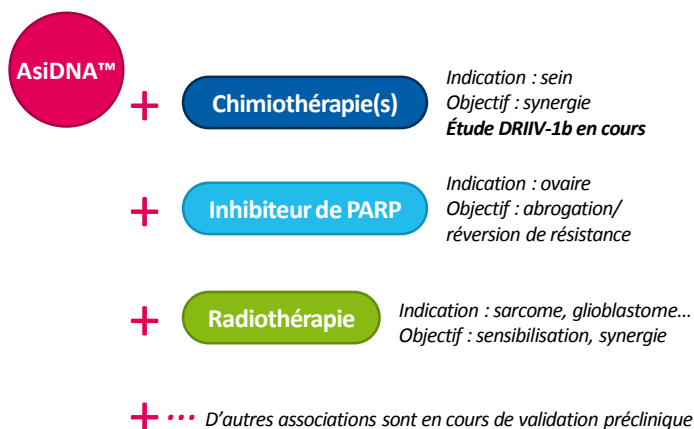
Jean-Pierre Bizzari

Docteur en médecine spécialisé en oncologie, Jean-Pierre Bizzari a notamment été Vice-Président Exécutif et Directeur du développement clinique en oncologie de Celgene jusqu'en 2015. Il est administrateur d'Onxeo depuis 2016 et membre du conseil scientifique de l'INC (Institut National du Cancer) et de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

AsiDNA™ représente un des rares projets radicalement innovants aujourd'hui en développement.

EXPLOITER PLEINEMENT LE POTENTIEL D'AsiDNA™ EN ASSOCIATION

De multiples possibilités* d'association dans des indications aux besoins médicaux non satisfaits



Associer AsiDNA™ à d'autres agents anticancéreux offre un potentiel de création de valeur important et rapide à court et moyen terme.

C'est pourquoi Onxeo prévoit un programme clinique extensif d'études d'AsiDNA™ en association, qui a débuté avec l'étude de preuve de concept DRIIV-1b (AsiDNA™ et chimiothérapie), et qui va se poursuivre en 2019 et 2020, au fur et à mesure de la conclusion d'accords de partenariats industriels ou académiques.

La preuve de concept de l'association d'AsiDNA™ avec un PARPi fait partie des priorités car leurs mécanismes d'action complémentaires permettent d'abroger la résistance acquise aux PARPi, un effet de classe sans équivalent. Cet effet peut être mis en évidence rapidement grâce à un biomarqueur de résistance, ce qui permet d'envisager une étude courte avec des résultats rapides, par exemple dans le cancer de l'ovaire.

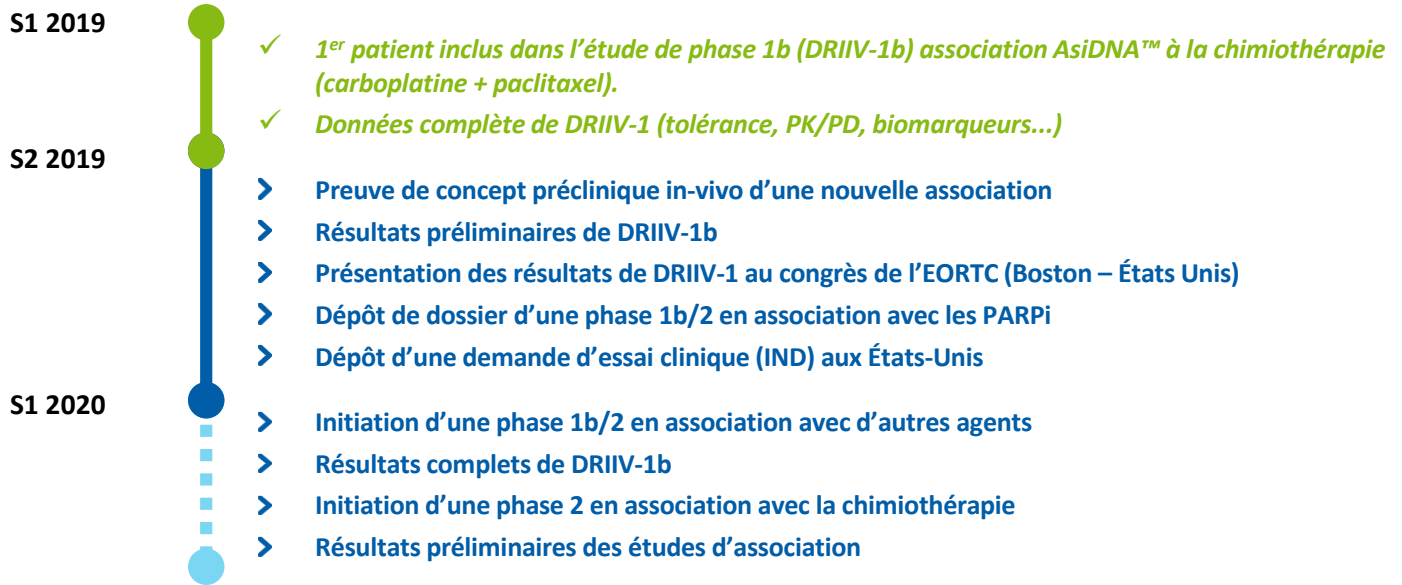
De même, dans le prolongement de DRIIV-1b, une phase 2 évaluant l'association d'AsiDNA™ avec la chimiothérapie pré-chirurgie peut se faire dans le cadre de protocoles courts bien établis pour des cancers très virulents, comme le cancer du sein métastatique. L'évaluation du bénéfice de l'association d'AsiDNA™ dans ce cadre serait rapide, sur la base de la taille résiduelle des tumeurs à l'excès.



Le plan d'études cliniques d'AsiDNA™ en association vise à obtenir des résultats concrets, mesurables à court terme. Il ciblera des indications précises, avec des besoins non satisfaits élevés, et en priorité des indications pour lesquelles un statut de médicament orphelin et un accès accéléré au marché sont possibles.

* Associations et indications uniquement à titre d'exemple et illustration. Les développements effectifs feront l'objet de communiqués.

✓ D'IMPORTANTES ÉTAPES DE DÉVELOPPEMENT À COURT-TERME



✓ DE NOMBREUX RENDEZ-VOUS À L'AUTOMNE !

- ✗ En continu : de nouvelles Lettres AsiDNA™ pour illustrer nos développements...
- ✗ Investir Day le 3 octobre à Paris, France
- ✗ MiCap Event les 14 et 15 octobre à Paris, France
- ✗ Conférence Galien MedStart'Up les 23 et 24 octobre à Boston, Etats-Unis
- ✗ Présentation des résultats de DRIIV-1 à la conférence internationale 'Molecular Targets and Cancer Therapeutics' de AACR-NCI-EORTC du 26 au 30 octobre à Boston, Etats-Unis
- ✗ Evènement Direct Dirigeants le 6 novembre à Paris, France



Nous vous souhaitons un bel été et vous donnons rendez-vous à la rentrée

Équipe de Direction

Judith Greciet	Directeur général	Françoise Bono	Directeur scientifique
Nicolas Fellmann	Directeur administratif et financier	Olivier de Beaumont	Directeur médical
Philippe Maître	Directeur Business Development	Valérie Leroy	Relations Investisseurs

ONXEO

49 boulevard du Général Martial Valin | 75015 Paris
Tél. : + 33 1 45 58 76 00 | email : investors@onxeo.com



Pour recevoir toute l'actualité d'ONXEO en temps réel, faites-en la demande par email à onxeo@newcap.eu



Information prévisionnelle et prospective

Les déclarations présentées dans ce document peuvent contenir des prévisions et des informations prospectives qui ne constituent pas des faits historiques. Bien que la direction d'Onxeo estime que ces prévisions et informations prospectives, ainsi que les hypothèses sur lesquelles celles-ci reposent, sont réalistes à la date du présent document, les investisseurs sont alertés sur le fait que ces prévisions, hypothèses, intentions et informations prospectives sont soumises à de nombreux risques et incertitudes (en particulier risques financiers et risques liés au développement clinique), qui peuvent impliquer que les résultats et développements effectivement réalisés diffèrent significativement de ceux qui sont exprimés ou induits. Ces risques et incertitudes comprennent ceux qui sont décrits dans ce document, ainsi que dans les documents publics déposés par Onxeo auprès de l'Autorité des marchés financiers (AMF), et notamment sous la rubrique « facteurs de risques » du document de référence. Onxeo ne prend aucun engagement de mettre à jour ces informations qui ne constituent pas des faits historiques, sous réserve de la réglementation applicable, notamment les articles 223-1 et suivants du règlement général de l'AMF.