

Chers Actionnaires,

A l'approche du 4^{ème} trimestre 2016, c'est avec plaisir que je vous écris pour faire le point sur nos récentes avancées cliniques et opérationnelles, ainsi que sur nos prochaines étapes clés. Nos activités, tant sur le plan clinique qu'opérationnel, sont en ligne avec notre plan stratégique de développement et nous renforçons progressivement notre position d'acteur global dans le domaine des maladies orphelines cancéreuses. Notre objectif est, rappelons-le, d'améliorer la vie des patients atteints de cancers rares et de créer de la valeur pour toutes les parties prenantes de la Société.



Comme vous le savez probablement, une combinaison d'événements politiques et économiques en Europe et dans le reste du monde, a provoqué de fortes turbulences sur les marchés financiers. Cette faiblesse des marchés a été particulièrement prononcée dans le secteur des biotechnologies, le cours de nombreuses biotech faisant l'objet d'une forte pression sur les derniers mois, en dépit d'un flux régulier d'annonces de solides résultats cliniques et d'autres actualités positives.

L'année 2016 se caractérise notamment par notre entrée dans le domaine passionnant de l'inhibition de la réparation de l'ADN grâce à l'acquisition en février de DNA Therapeutics et de son produit "first in-class", AsiDNA™, basé sur une technologie très innovante de blocage des voies de signalisation. AsiDNA™ empêche le cycle de réparation de l'ADN tumoral, provoquant la mort des cellules tumorales tout en épargnant les cellules saines. A la fin du deuxième trimestre, nous avons annoncé un plan global visant à accélérer le développement d'AsiDNA™, précisant les étapes précliniques et le processus de production suivi par le lancement d'un essai clinique dès 2017. Cela représente un catalyseur clé pour la création de valeur autour d'AsiDNA™. En page 3 vous trouverez plus de précisions sur ce nouveau programme.

En ce qui concerne le développement de notre portefeuille produits, nous avons atteint un certain nombre d'étapes importantes en 2016. L'étude clinique ReLive de Phase III de Livatag® dans le carcinome hépatocellulaire avancé (CHC) se poursuit de façon satisfaisante avec plus de 80% des patients randomisés à fin Juillet, et les résultats préliminaires sont attendus mi-2017.

Suite..

SOMMAIRE

- > **Potentiel prometteur d'AsiDNA™**
❖ Page 3

- > **12,5 M€ levés via une augmentation de capital auprès d'investisseurs américains et européens**
❖ Page 5

- > **Prochaines étapes majeures**
- > **Prochains événements et publications**
- > **Contacts**
❖ Page 6

Octobre 2016



THE ORPHAN ONCOLOGY INNOVATOR

Lors du congrès 2016 de l'ACR à la Nouvelle Orléans, nous avons présenté les données finales d'une étude sur le mécanisme d'action de Livatag, qui a montré les bénéfices de la nanoformulation permettant une affinité préférentielle pour le foie, ainsi qu'une exposition accrue à la doxorubicine par rapport à la doxorubicine libre, ce qui confirme l'intérêt du développement de Livatag® dans le CHC avancé.

Peu de temps après, dans le cadre du plan préclinique destiné à explorer de nouvelles applications pour Livatag® et ainsi à en optimiser sa valeur, nous avons montré que Livatag®, en association avec des agents d'immuno-oncologie, entraînait une activité renforcée.

En juin nous avons également annoncé une première série de résultats d'une étude pharmacocinétique en préclinique réalisée dans le cadre du développement d'une formulation orale de belinostat (Beleodaq®). Cette formulation doit nous permettre d'ouvrir de nouvelles opportunités de développement pour des indications pour lesquelles une formulation orale de belinostat serait pertinente et représente un avantage compétitif évident. De la même façon que pour Livatag®, nous avons également lancé un plan préclinique pour évaluer l'intérêt des combinaisons potentielles de Beleodaq® avec d'autres agents anti-cancéreux, l'objectif étant de maximiser la valeur de Beleodaq® par une application élargie. Les premiers résultats de ce programme sont attendus dans les prochaines semaines.

Enfin, nous avons récemment franchi une étape importante avec la réussite d'une levée de fonds de 12,5 M€ au travers d'un placement privé auprès de grands investisseurs institutionnels américains et européens. Cette opération, effectuée dans un contexte financier difficile, est un vrai succès pour Onxeo puisqu'elle permet d'apporter des ressources supplémentaires afin de poursuivre et accélérer le plan de développement clinique, de nous donner de la visibilité jusqu'au deuxième trimestre 2018 et aussi de contribuer sur le long terme au renforcement et à la diversification de notre base actionnariale. En page 5 de cette lettre vous trouverez de plus amples informations sur cette importante opération.

Je tiens à vous remercier pour votre soutien continu et l'intérêt que vous portez à Onxeo. Soyez assurés que toutes les équipes d'Onxeo sont déterminées à maximiser la création de valeur pour les actionnaires tout en apportant des solutions thérapeutiques innovantes pour le traitement des patients.

Judith Greciet
Directrice Générale

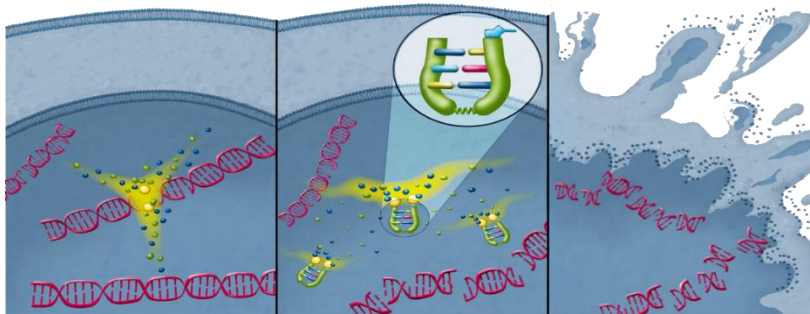
AsiDNA™ – Enrayer le cycle de réparation de l'ADN tumoral

AsiDNA™ est un produit d'une nouvelle classe de médicaments issu de la technologie siDNA (signal-interfering DNA) visant à enrayer le cycle de réparation de l'ADN des cellules tumorales sans que les tissus sains ne soient impactés. La plupart des traitements contre le cancer, comme la chimiothérapie ou la radiothérapie, engendrent des cassures de l'ADN tumoral. Des lésions de l'ADN peuvent se produire également spontanément, particulièrement pour certaines tumeurs dites génétiquement instables. Cependant les cellules cancéreuses ont la capacité de reconnaître une lésion de 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.



AsiDNA™ est un fragment d'ADN double brin lié à une molécule de cholestérol

La molécule AsiDNA™ est un fragment d'ADN double brin qui agit comme un leurre : il 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 de lésion de leur 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 jusqu'à l'élimination du produit, puis de reprendre le cycle de réparation de l'ADN.



Activation de multiples voies de réparation de l'ADN permettant d'éviter la mort cellulaire

AsiDNA interfère avec les voies de signalisation, bloquant ainsi la réparation de l'ADN tumoral

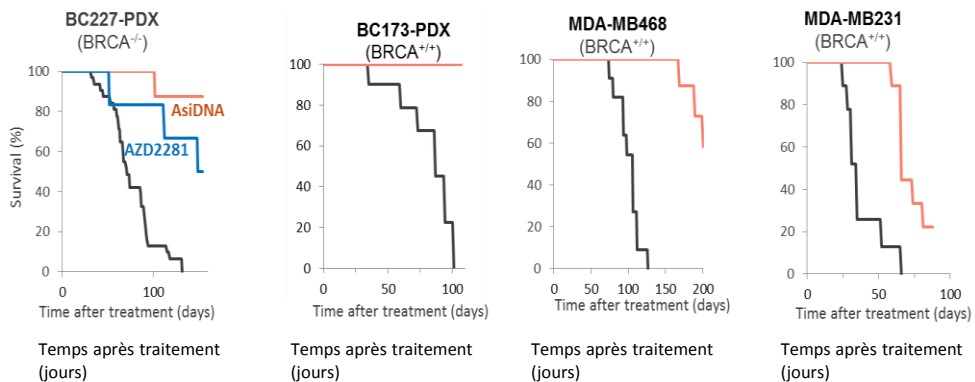
La cellule cancéreuse poursuit sa division avec un ADN endommagé, entraînant la mort cellulaire

Les approches pour enrayer les mécanismes de réparation de l'ADN des cellules cancéreuses soumises à des thérapies anti-cancéreuses font parties des nouvelles voies les plus prometteuses dans le traitement du cancer. Le prix Nobel de chimie 2015 a même été attribué à Tomas Lindahl, Paul Modrich et Aziz Sanchar pour leurs « études mécanistiques des voies de réparation de l'ADN », ce qui en fait un sujet scientifique particulièrement en pointe.

AsiDNA™ : Vers la démonstration d'un effet systémique

Un premier essai clinique de Phase I/II (DRIIM), réalisé chez des patients atteints de mélanome métastatique, a démontré la bonne tolérance et l'innocuité d'AsiDNA™, administré au niveau local (dans ou autour de la tumeur) en association avec la radiothérapie. Les résultats d'efficacité ont également été positifs avec un taux de réponse objective atteignant 59% et un taux de réponse complète de 30% (comparé à 10% chez les patients traités par radiothérapie seule). Une autre conclusion intéressante de cette étude est l'effet démontré sur les métastases éloignées des tumeurs injectées, apportant des preuves solides quant à l'efficacité par voie systémique.

L'intérêt de AsiDNA™ en combinaison avec divers agents anticancéreux a été largement démontré lors d'études précliniques et plus récemment avec les inhibiteurs de PARP (le produit « first-in-class » olaparib approuvé dans le traitement du cancer de l'ovaire réfractaire, vise également à enrayer le processus de réparation de l'ADN, mais uniquement sur une population limitée aux patients présentant une mutation des gènes BRCA). En effet, AsiDNA™ a démontré son efficacité sur de différents modèles de cancer du sein triple négatif sur des souris, y compris des tumeurs ne présentant pas de mutation des gènes BRCA. En outre, lorsque AsiDNA est associé avec des inhibiteurs de PARP, un effet synergique a été observé, avec une accumulation de dommages de l'ADN non réparés et une augmentation de la mort des cellules tumorales, indépendamment du statut des gènes, ce qui indique que AsiDNA™ peut contourner les restrictions génétiques associées aux inhibiteurs de PARP. Associé à un bon profil d'innocuité, cela confirme l'opportunité de combiner AsiDNA™ avec des agents cytotoxiques pour amplifier et étendre la réponse au traitement.



Efficacité préclinique in vivo (souris) d'AsiDNA vs les inhibiteurs de PARP sur des modèles de cancer du sein triple négatif.

La prochaine étape pour nous est maintenant de confirmer l'activité clinique de notre médicament par voie systémique (injection IV) afin d'élargir le potentiel du produit. Cela se fera lors d'une étude de phase I, pour évaluer l'innocuité, la tolérance ainsi que l'activité systémique, d'abord en monothérapie, puis en combinaison. Ce programme de développement clinique sera mis en œuvre après avoir optimisé le processus de fabrication, élaboré avec des leaders américains dans le domaine de la fabrication. Ces premières expériences sont prévues dès l'année prochaine.

Onxeo lève 12,5 M€ via une augmentation de capital auprès d'investisseurs américains et européens

A la fin du mois de septembre une étape importante a été franchie avec la réussite d'une levée de fonds de 12,5 M€ via un Placement Privé. Avec cette opération, la Société a émis 5 434 783 nouvelles actions ordinaires à un prix de 2,30 € par action, d'une valeur nominale de 0,25 €, représentant 13% de son capital. A la suite de cette augmentation de capital, le capital social de la Société sera constitué de 46 905 643 actions. Cette opération s'est faite sur la base de la résolution n° 17 votée lors de la dernière Assemblée Générale des Actionnaires le 6 Avril 2016, qui autorisait Onxeo à lever un maximum de 30% du capital.

Avec 12,5 M€ levés, cette augmentation de capital a été dimensionnée de telle sorte qu'elle permet à Onxeo d'étendre sa visibilité en termes de trésorerie jusqu'au second trimestre 2018, sécurisant ainsi le financement de l'entreprise sur une plus longue période. Ce capital servira à financer le développement en cours de notre portefeuille produits, y compris nos programmes AsiDNA™ et Livatag®, ainsi que d'avancer sur les principaux candidats médicaments au stade préclinique tels que les traitements en combinaison, que nous sommes actuellement en train d'évaluer, tout en permettant l'accélération de certains programmes clés.

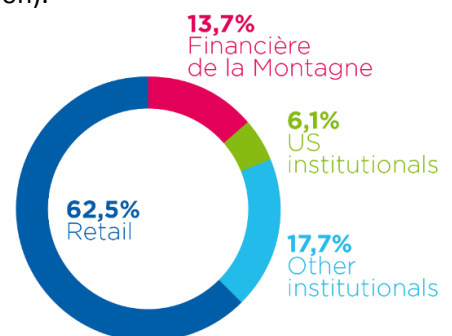
Parmi les différentes options de financement en capitaux propres qui s'offrent à une entreprise cotée en bourse comme Onxeo, nous avons spécifiquement retenu cette structure de placement privé pour plusieurs raisons :

- Nos besoins financiers à ce stade du développement de l'entreprise nécessitent le soutien d'investisseurs institutionnels spécialisés et l'accès au marché de capitaux nord-américain, qui est beaucoup plus large que le marché européen et également plus ouvert au financement des petites capitalisations, notamment dans le domaine des biotechs.
- La Société avait également besoin d'améliorer l'équilibre entre actionnaires individuels et actionnaires institutionnels, afin de trouver le bon mix entre liquidité et engagement à long terme, afin d'acquérir une plus grande visibilité sur les marchés financiers.
- Enfin, la rapidité d'exécution de notre Placement Privé (procédure de Book Building Accélérée) nous a permis de tirer avantage d'une fenêtre de marché favorable dans un environnement plutôt difficile.

Dans cette perspective, notre opération est un succès pour Onxeo dans la mesure où elle fait rentrer de nouveaux investisseurs institutionnels, notamment des investisseurs américains de premier plan spécialistes de la santé et des biotechnologies et dotés de capacités d'investissement importantes :

- Aujourd'hui les actionnaires individuels représentent environ 62,5% de notre capital total et les investisseurs institutionnels approximativement 37,5% (vs. 28% avant la réalisation de l'opération).
- Aujourd'hui les Investisseurs américains représentent plus de 7% de notre capital comparé à moins de 1% au début de l'année 2016.

Répartition du capital au 5 octobre 2016*



*A l'issue de l'augmentation de capital de 12,5 M€

Prochaines étapes majeures en 2016/2017

- A partir du T3 2016 : Résultats des études précliniques de Livatag® et Beleodaq® en association avec des agents anti-cancéreux.
- T4 2016 : Résultats du 9^{ème} DSMB pour l'essai de Phase III ReLive avec Livatag®, et optimisation du processus de fabrication d'AsiDNA™
- Fin 2016 : Lancement de la Phase III avec Beleodaq® en 1^{ère} intention pour les patients atteints de lymphome périphérique à cellules T (PTCL)
- Mi 2017 : Résultats préliminaires de l'étude de phase III de Livatag®
- 2017 : Lancement d'un essai de Phase I avec AsiDNA™ en monothérapie et par voie systémique

Prochains événements et publications

- 18-19 octobre 2016 : BIO Investor Forum – San Francisco, CA, Etats-Unis
- 25 octobre 2016 : Résultats financiers au 30 septembre 2016
- 7-9 novembre 2016 : BIO Europe, Cologne, Allemagne
- 17-18 novembre 2016 : ACTIONARIA – Paris, France
- 9-13 janvier 2017 : Conférence JP Morgan Healthcare – San Francisco, CA, Etats-Unis

Restons en contact

Plus d'informations sur www.onxeo.com

Suivez nous sur Twitter : @Onxeo_

Inscrivez-vous à nos informations et posez vos questions via: contact@onxeo.com



ONXEO est coté sur Euronext Paris & Nasdaq Copenhague (ISIN FR0010095596 – ticker ONXEO).

