

NOTRE ORIENTATION STRATÉGIQUE : DES PRODUITS DISRUPTIFS À FORTE VALEUR

Madame, Monsieur, chers actionnaires,

Onxeo a entrepris depuis plusieurs années une transformation stratégique passant par une diversification de son portefeuille vers des produits d'oncologie innovants et recherchés par l'industrie pharmaceutique, basés sur les mécanismes de ciblage de l'ADN tumoral. Ce modèle de création de valeur repose sur la forte expertise translationnelle des équipes d'Onxeo qui amènent ces programmes jusqu'à la preuve de concept chez l'homme, stade attractif pour les partenaires industriels.

Cette stratégie d'anticipation nous permet de disposer d'un portefeuille diversifié et prometteur de produits en développement avec notamment belinostat, un produit d'épigénétique déjà commercialisé aux États-Unis, et AsiDNA™, inhibiteur de réparation de l'ADN tumoral « first-in-class ».

Ce dernier a déjà fait l'objet d'une phase I très encourageante en administration locale et nous le développons aujourd'hui par voie intraveineuse afin de révéler pleinement son potentiel dans différentes indications. Par ailleurs, AsiDNA™ a déjà montré un effet synergique marqué en préclinique en association avec des inhibiteurs de PARP et des inhibiteurs d'HDAC, en particulier avec notre belinostat, ce qui ouvre la voie à d'autres applications potentielles en association, renforçant encore le potentiel déjà très large d'AsiDNA™.

Notre enjeu est de mener le plus efficacement nos programmes vers le stade clinique, d'abord en monothérapie puis en association (Belinostat + AsiDNA™ et AsiDNA™ + PARPi), pour apporter la preuve de l'activité et de la tolérance chez l'homme, les deux points d'inflexion les plus valorisés par l'industrie pharmaceutique dans le domaine de l'oncologie.

◀ *Notre modèle de création de valeur repose sur notre expertise et savoir-faire pour amener nos programmes innovants jusqu'à la preuve de concept chez l'homme, stade attractif pour des partenariats industriels.* ▶

Nous avons par ailleurs poursuivi la valorisation de la technologie d'AsiDNA™ au travers de PlatON™, la plateforme d'oligonucléotides « leurres » dont AsiDNA™ est le premier candidat. Cette technologie brevetée nous permettra de générer à court terme de nouveaux composés innovants agissant sur différents mécanismes

de régulation de l'ADN tumoral et d'enrichir ainsi substantiellement notre pipeline.

Pour renforcer notre expertise, nous avons constitué un Conseil Scientifique, regroupant des experts scientifiques internationaux dans le domaine de la réparation et du ciblage de l'ADN tumoral, présidé par le Professeur Tomas Lindahl, co-lauréat du prix Nobel de chimie en 2015 pour ses travaux sur les mécanismes de

réparation de l'ADN.

Toutes nos équipes sont mobilisées et déterminées pour recréer de la valeur en amenant nos actifs clés aux points d'inflexion optimaux pour la société et permettre ainsi des accords générateurs de valeurs et de financement.

Au nom d'Onxeo, je vous remercie de la confiance que vous nous témoignez et vous souhaite une agréable lecture de cette Lettre.

Judith Greciet
Directeur Général

DANS CETTE LETTRE

Transformer la recherche scientifique de pointe en produits de rupture

Page 2

Pipeline et prochaines étapes

Page 5

Un modèle de développement aligné sur les besoins des grands acteurs de l'oncologie

Page 2-3

Les actionnaires ont la parole

Page 6

Directions scientifique et médicale : une collaboration étroite

Page 4-5

La presse en parle

Page 6

Notre nouveau Conseil Scientifique

Page 6

NOS ATOUTS POUR TRANSFORMER LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE DE POINTE EN TRAITEMENTS DE

MODÈLE SCIENTIFIQUE ET DE DÉVELOPPEMENT DIFFÉRENCIÉ

centré sur des mécanismes d'action uniques dans le ciblage de l'ADN avec une stratégie de partenariat dès la preuve de concept

PLATE-FORME DE CHIMIE BREVETÉE platON™

utilisée pour générer de nouveaux candidats disruptifs en oncologie

**UN PORTEFEUILLE DE DÉVELOPPEMENT ROBUSTE**

comprenant deux candidats-produits ciblant de multiples indications et entrant en clinique en 2018

DE MULTIPLES CATALYSEURS DE VALEUR À COURT TERME

notamment des données de phases I attendus dans les 12 à 18 mois

UN MODÈLE DE DÉVELOPPEMENT ALIGNÉ SUR LES BESOINS DES GRANDS ACTEURS DE L'ONCOLOGIE

Entretien avec **Philippe Maitre**, Vice-Président Exécutif de la filiale Onxeo US Inc. et Directeur en charge du Corporate Development

Onxeo est aujourd'hui une biotech avec des programmes R&D plus précoces que dans le passé. Est-ce une volonté stratégique ?

PM : Il s'agit en effet d'une stratégie délibérée, initiée il y a quelques années, concrétisée en 2014 par la fusion avec Topotarget, et largement renforcée en 2016 avec l'acquisition de DNA Therapeutics. Nous voulons nous concentrer sur des composés innovants, voire disruptifs, d'où le choix du domaine du ciblage de l'ADN. Notre objectif est de nous spécialiser sur des actifs dont l'entrée en phase clinique est prévue d'ici un à deux ans, et de les amener aux points d'inflexion optimaux. Cette stratégie s'appuie sur le savoir-faire d'Onxeo dans ce qui importe le plus aux stades de développement précoces : l'expertise translationnelle, la formulation, le développement CFC, etc.



Au stade préclinique, un travail de qualité peut faire toute la différence dans le positionnement optimal d'un produit afin de lui assurer un développement clinique le plus rapide et efficace possible. Dernier point et non des moindres, ce modèle de développement est en phase avec les ressources humaines et financières d'Onxeo : le calendrier des projets est plus court que pour les études cliniques en phase finale, et les investissements initiaux sont plus faibles. Cela réduit considérablement à la fois le risque et la durée du développement clinique, et permet d'explorer de multiples voies de développement, en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments, ce qui contribue aussi à réduire le risque de nos développements.

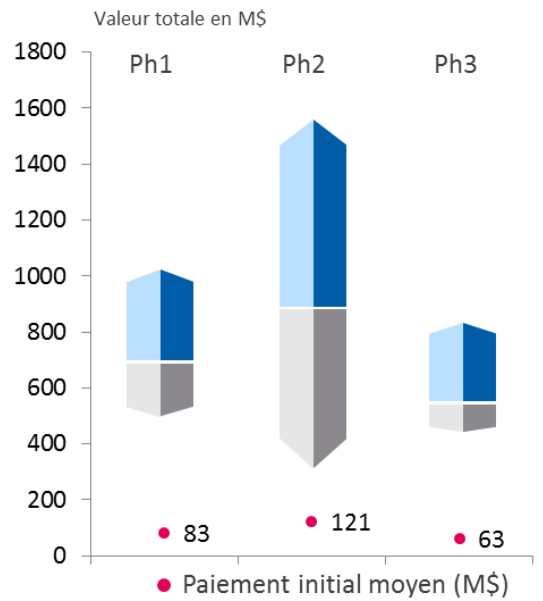
Ce repositionnement n'éloigne-t-il pas les jalons cliniques créateurs de valeur pour les actionnaires ?

PM : En réalité, il y a création de valeur à chacun des stades de R&D d'un médicament, en particulier en oncologie, comme le montre clairement la valeur de certaines transactions au stade précoce. Les technologies ou produits au stade préclinique ou clinique précoce génèrent des prix de transaction considérables s'ils sont réellement innovants*. En termes de nombre de transactions, on observe aussi une tendance récente mais assez nette : les principaux partenaires en oncologie étoffent leur pipeline à un stade plus précoce qu'il y a quelques années. Par conséquent, nous pensons que ce positionnement est le meilleur moyen d'utiliser les ressources d'Onxeo afin de créer de la valeur à court terme pour ses actionnaires.

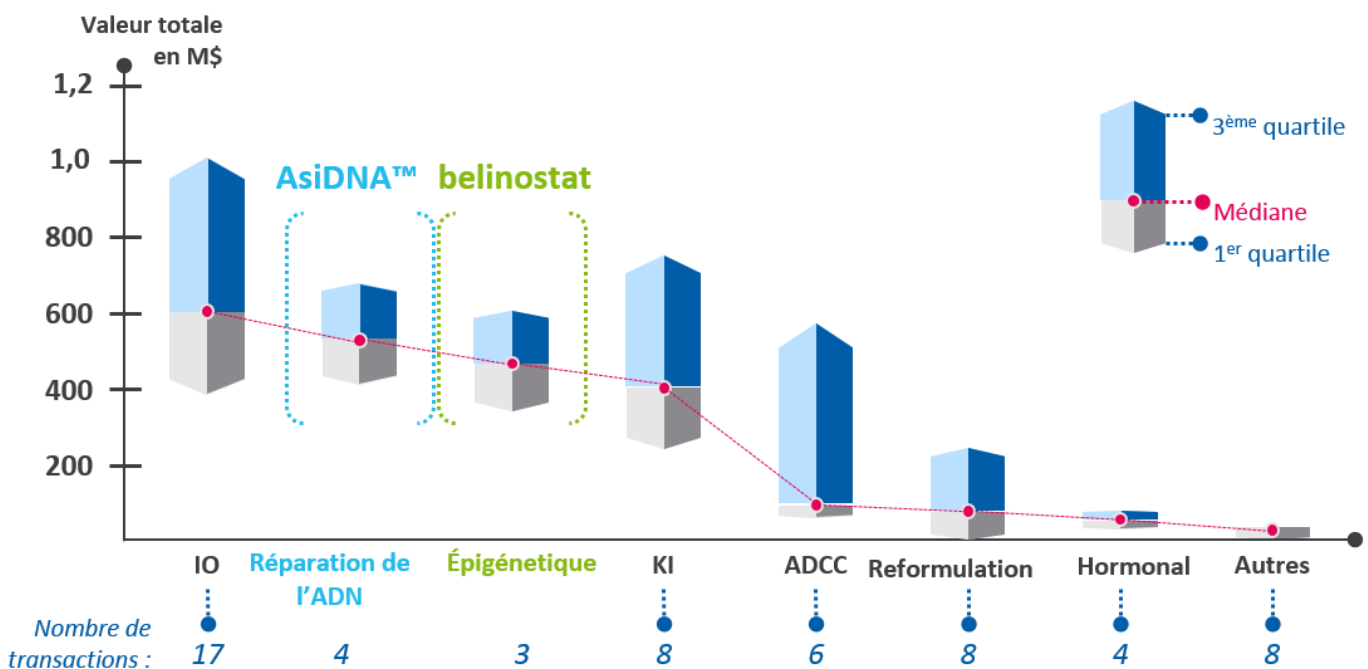
◀ Les technologies et produits précliniques ou au stade clinique précoce génèrent des prix de transaction considérables s'ils sont réellement innovants. ▶

Pourquoi l'épigénétique et la réparation de l'ADN font-ils aujourd'hui partie des domaines les plus convoités ?

PM : Tout comme l'immuno-oncologie, le ciblage de l'ADN, qui inclut l'inhibition de la réparation des cassures d'ADN et l'épigénétique, est le domaine qui suscite actuellement le plus d'intérêt de la part des acteurs clés en oncologie. L'écart entre le nombre important de laboratoires souhaitant enrichir leur portefeuille dans ce domaine et le nombre limité de biotechs offrant des technologies réellement innovantes explique en partie la valeur de ces transactions*. D'un point de vue scientifique, interférer avec la réponse des cellules tumorales aux lésions subies par leur ADN est une approche qui permettra de surmonter la résistance croissante des cancers aux agents visant à endommager l'ADN, inaugurant ainsi une nouvelle ère dans le traitement des cancers.



◀ Les voies de réparation de l'ADN et l'épigénétique suscitent le plus d'intérêt de la part des acteurs clés en oncologie aujourd'hui. ▶



* Graphiques issus d'une analyse d'Onxeo basée sur la base Clarivate Cortellis (uniquement les accords de licence avec des informations financières publiques, à l'exception des F&A - 2013-06/2017) : <https://www.cortellis.com/intelligence/>

DIRECTIONS SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE : UNE COLLABORATION ÉTROITE AU QUOTIDIEN

Onxeo met en avant son expertise translationnelle, qu'est-ce que cela veut dire et à quelle échéance aurez-vous des résultats ?

Françoise Bono (FB), Directeur Scientifique : L'expertise translationnelle signifie que l'ensemble du travail préclinique est effectué en tenant compte de l'objectif final, qui est d'aider nos collègues chargés des études cliniques à élaborer des protocoles les plus efficaces et ciblés possibles pour les phases cliniques précoces. Ainsi, nous travaillons en étroite collaboration afin d'identifier des biomarqueurs, sélectionner les patients et les indications appropriés et ainsi, confirmer que le médicament a atteint sa cible ou mesurer efficacement son activité. Notre objectif est de délivrer la preuve clinique de mécanisme (phase I) et ensuite la preuve de concept (phase I/II). Onxeo prévoit de mener de telles études en 2018 et 2019.



Olivier de Beaumont, Directeur Médical
Françoise Bono, Directeur Scientifique

En quoi le mécanisme utilisé par votre candidat AsiDNA™ pour prévenir la réparation de l'ADN tumoral est-il unique ?

FB : Le mécanisme de 'leurre' d'AsiDNA™, appelé signal-interfering DNA (siDNA), est radicalement différent des autres. Il utilise de petits brins d'ADN 'cassés' pour déclencher un faux signal de lésion de l'ADN qui masquent le signal émis par les cassures réelles de l'ADN dans les cellules cancéreuses, qu'elles soient dues à des mutations spontanées dans les cellules cancéreuses génétiquement instables ou aux traitements anticancéreux. Les enzymes chargées de réparer l'ADN sont accaparées par ce faux signal de lésion de l'ADN au lieu d'être recrutées sur le site des lésions réelles. Les cellules tumorales dont l'ADN est endommagé continuent de se diviser, ce qui à terme provoque leur mort. Par ailleurs, contrairement à d'autres médicaments qui agissent sur une enzyme spécifique chargée de réparer l'ADN, tels que les inhibiteurs de PARP, AsiDNA™ n'est pas limité à une seule voie de réparation de l'ADN, et peut agir sur de multiples voies, contournant ainsi la résistance habituelle des tumeurs aux traitements. Par ailleurs, nos études à ce jour n'ont pas mis en évidence un effet néfaste d'AsiDNA sur les cellules ou les tissus sains, y compris durant la première étude de phase I avec AsiDNA™ associé à la radiothérapie dans le mélanome métastatique. C'est une autre raison pour laquelle nous pensons qu'AsiDNA™ possède un réel potentiel – non seulement en monothérapie pour les cancers génétiquement instables – mais aussi en association avec d'autres traitements pour de nombreuses tumeurs solides.

◀ *Il paraît sensé d'associer un produit qui induit des cassures de l'ADN, comme belinostat, avec un inhibiteur puissant de la réparation des cassures de l'ADN. tel qu'AsiDNA™.* ▶

Quelles sont les synergies entre vos deux candidats ou d'autres molécules, et quel en serait l'intérêt ?

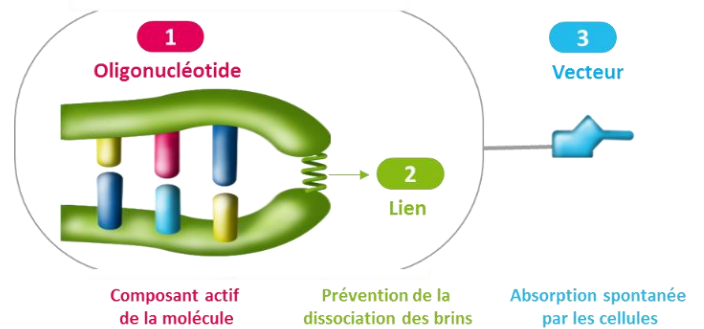
Olivier de Beaumont (OB), Directeur Médical : La résistance des cellules cancéreuses aux traitements s'opère notamment par l'activation des voies de réparation des lésions de l'ADN. Par conséquent, il est tout à fait pertinent d'associer un produit qui induit des cassures de l'ADN, tel que belinostat, avec un inhibiteur puissant de la réparation des cassures de l'ADN, tel qu'AsiDNA™. Les données de nos études précliniques *in vitro* ont mis en évidence une forte synergie entre ces deux médicaments dans différentes tumeurs. AsiDNA™ a aussi démontré une forte synergie avec les inhibiteurs de PARP dans plusieurs études précliniques. Les inhibiteurs de PARP sont déjà autorisés pour certains types de cancer de l'ovaire, mais leur mécanisme d'action les limite aux tumeurs mutées (environ 15% des cancers de l'ovaire), tandis qu'AsiDNA™ ne subit aucune restriction. Ces associations thérapeutiques, ainsi que d'autres en cours d'étude, pourraient prévenir ou réduire la résistance aux traitements, augmenter leur efficacité, et par conséquent élargir leurs indications sans augmenter leurs effets secondaires.

Quelles pathologies concrètes allez-vous cibler ?

OB : Étant donné leur mécanisme d'action, ni AsiDNA™ ni belinostat ne sont limités à un type de cancer spécifique. AsiDNA™ pourrait être très efficace en monothérapie pour les cancers génétiquement instables, retrouvés dans la plupart des cancers, tels que les cancers du sein, de l'ovaire, du poumon, de la prostate, etc. Affiner les indications que nous avons déjà explorées dans nos études précliniques approfondies – telles que le cancer du sein triple négatif ou le cancer du poumon « non à petites cellules » – est un des objectifs des études de phase I que nous prévoyons de réaliser en monothérapie et en association. Nos travaux actuels visant à confirmer les biomarqueurs d'activité sont aussi essentiels pour caractériser les types de tumeurs qui répondront le mieux, et ils seront utilisés pour les études cliniques afin de recueillir des séries de données robustes et choisir les indications les plus pertinentes pour la suite.

Vous avez récemment présenté votre plateforme platON™. Quelles sont ses applications ?

FB : platON™ est la plateforme brevetée d'oligonucléotides « leurres » acquise par Onxeo lors du rachat de DNA Therapeutics. AsiDNA™ est le premier composé basé sur la technologie platON™. La nature et/ou la position de chacun des trois éléments de platON™ (voir graphique ci-contre) peut être modifiée pour générer de nouveaux composés dotés de propriétés ou d'applications différentes. Ces nouveaux composés ne viseront pas forcément la réparation de l'ADN mais ils cibleront tous la régulation des fonctions de l'ADN tumoral par un mécanisme de leurre. On pourrait presque dire que les applications de platON™ sont sans limite... Nous utilisons nos importantes connaissances sur les oligonucléotides et le ciblage de l'ADN pour générer à partir de platON™ plusieurs composés disruptifs qui alimenteront notre pipeline en continu à partir de 2018. Nos équipes ont déjà identifié les candidats les plus prometteurs, et nous utiliserons bien entendu l'expertise de notre nouveau Conseil scientifique pour faire progresser ces candidats dans notre pipeline.



Éléments de platON™

DÉVELOPPER UN PORTEFEUILLE R&D DE POINTE POUR LE CIBLAGE DE L'ADN...

| Programmes | INDICATION | PRECLINIQUE | PHASE I | PHASE II | PHASE III |
|--|---|-------------|---------|----------|-----------|
| platON™ Plateforme brevetée d'oligonucléotides leurres | GENERATION DE NOUVEAUX PRODUITS CIBLANT L'ADN | | | | |
| AsiDNA™ IV | Tumeurs solides | | | | |
| AsiDNA™ + PARPi | Tumeurs solides | | | | |
| AsiDNA™ + chemo/radio | Tumeurs solides | | | | |
| AsiDNA™ + belinostat /HDACi | Tumeurs solides | | | | |
| belinostat oral | Tumeurs liquides & solides | | | | |
| Beleodaq® + CHOP | PTCL 1 ^{ère} ligne | | | | |
| Livatag® | Carcinome hépatocellulaire | | | | |

... AVEC DES JALONS À COURT TERME

- Fin 2017** – Dépôt d'une demande d'étude de phase I avec AsiDNA™ (voie IV) en monothérapie dans les tumeurs solides
- S1 2018** – Publications des études précliniques de preuve de concept in vivo sur l'association AsiDNA™ et belinostat dans des revues scientifiques
- Initiation d'une étude de phase I/II avec belinostat associé à un autre médicament et/ou en monothérapie
- S2 2018** – Résultats intermédiaires de la phase I avec AsiDNA™ en monothérapie et associé au belinostat
- Premier nouveau composé breveté, généré par platON™
- Fin 2018** – *Preuve de mécanisme d'AsiDNA™ (IV) chez l'homme*

LES ACTIONNAIRES ONT LA PAROLE


Développer un médicament prend plus de 10 ans. Comment redresser rapidement le cours de l'action si tous vos produits sont au stade préclinique ?

La stratégie d'Onxeo ne dépend pas du cycle de développement complet de ses actifs innovants. Nous n'avons pas l'intention de mener des études de phase III, car cette dernière étape est la plus longue et la plus onéreuse. Comme mentionné dans cette lettre (page 2-3), de façon générale, les transactions sur les actifs innovants en oncologie sont réalisées à un stade plus précoce et génèrent plus de valeur à ces stades précoces qu'après les études de phase III. Nous nous concentrons sur le développement de nos candidats du stade préclinique jusqu'au stade clinique de preuve de concept, pour ensuite chercher des partenariats créateurs de valeur. Nous sommes convaincus que le marché reconnaîtra rapidement la valeur de nos actifs, avec l'arrivée de nouvelles données cliniques au cours des prochains mois.


J'ai lu sur un forum internet qu'Onxeo est désormais une 'coquille vide' ? Qu'est-ce que cela signifie ?

Une coquille vide est une société sans produit, sans projet, sans contrat. C'est loin d'être le cas d'Onxeo qui possède de multiples actifs stratégiques, tels qu'un portefeuille diversifié avec des jalons cliniques à court et à moyen terme dans les domaines les plus convoités de l'oncologie, des accords de licence en cours, et une plateforme conçue pour générer de nouveaux composés best-in-class dès 2018. Grâce à l'engagement sans faille de nos équipes et à notre savoir-faire unique dans la recherche translationnelle, Onxeo est bien positionnée pour capitaliser à brève échéance sur ces actifs solides.


Quels sont vos projets concernant Livatag® ?

Tout comme nous l'avons fait pour Validive®, nous cherchons activement des partenaires pour Livatag®, capables de développer son potentiel. Bien que le critère principal d'évaluation n'ait pas été atteint dans l'étude de phase III, Livatag® a démontré un effet positif sur la survie en monothérapie (vs. polythérapies dans le groupe du meilleur traitement disponible), et dispose d'un bon profil de sécurité. Livatag® reste éligible à plusieurs voies de développement. Néanmoins, Onxeo ne réalisera ni ne financera aucun tel développement, car ce ne serait pas la meilleure utilisation de nos ressources dans l'intérêt de nos actionnaires.

LA PRESSE EN PARLE

LesEchos
Le Quotidien de l'Économie

19 septembre 2017

" Onxeo va rebondir après son échec dans le cancer du foie.

actulabo

20 septembre 2017

" Onxeo cède la licence de Validive à Monopar Therapeutics. Le deal prévoit des paiements d'étapes pouvant aller jusqu'à 108 M\$ et des redevances sur les ventes futures.

BOURSIER.COM

2 octobre 2017

" Onxeo a dévoilé une nouvelle plateforme de chimie brevetée d'oligonucléotides leurres baptisée "platON", pour enrichir son portefeuille avec des candidats médicaments innovants ciblant l'ADN tumoral.

Dernière annonce ! Un Conseil Scientifique international composé d'experts incontestés du ciblage de l'ADN

Onxeo est heureux d'accueillir le 18 décembre 2017, à Paris, la session inaugurale du Conseil scientifique, présidé par le Professeur Tomas Lindahl.



Tomas Lindahl, Président du Conseil Scientifique d'Onxeo, FRS, FMedSci, Professeur Émérite au Francis Crick Institute, Londres, Royaume-Uni.



Co-lauréat du **Prix Nobel de chimie 2015** pour ses travaux sur les mécanismes de réparation de l'ADN.



Marie Dutreix, Ph.D., Directeur de Recherche (CNRS – Institut Curie), Paris, France, **co-fondatrice de DNA Therapeutics et inventeur de la technologie siDNA.**



Yves Pommier, M.D., Ph.D., Directeur de la branche Thérapeutique de Développement et du Laboratoire de Pharmacologie Moléculaire, NIH, Bethesda, MD, États-Unis.

Sebastian Amigorena, Ph.D., Directeur du Département Cancer et Immunité (INSERM U932, "Cancer Immunity") à l'Institut Curie, Paris, France.



Robert Bristow, M.D., Ph.D., anciennement Professeur de radio-oncologie à l'Université de Toronto, Canada et récemment nommé Directeur du *Manchester Cancer Research Centre*, Royaume-Uni.



Penny Jeggo, Ph.D., *Professorial Fellow* au *Genome Damage and Stability Centre* à l'Université de Sussex, Brighton, Royaume-Uni.



Josef Jiricny, Ph.D., Professeur Émérite à l'Institut de Biochimie de l'École Polytechnique Fédérale de Zurich (EPFZ), Zurich, Suisse.

