

**Mesdames, messieurs, chers actionnaires,**


C'est avec grand plaisir que je m'adresse à vous en ce début d'année. Avant d'évoquer les perspectives d'Onxeo pour 2019, je souhaite partager avec vous les réalisations majeures de l'année écoulée qui ont été structurantes pour l'avenir de votre Société.

En 2018, nos équipes ont accompli avec succès toutes les étapes prévues du développement de notre candidat « first-in-class », AsiDNA™, dans le domaine convoité de la réponse aux dommages de l'ADN tumoral (*DDR : DNA Damage Response*).

Nos travaux translationnels extensifs sur AsiDNA™ ont confirmé son fort potentiel synergique avec différents agents anticancéreux tels que les inhibiteurs de PARP (PARPi), les chimiothérapies, ... Nous avons de plus montré que le traitement répété par AsiDNA™ était associé à une augmentation de la sensibilité des cellules tumorales à AsiDNA™ et n'induisait pas de résistance. Il s'agit d'une propriété unique en cancérologie, où justement une des problématiques majeures est l'apparition de résistance au traitement, responsable des rechutes par progression tumorale. Ces travaux ont été largement diffusés auprès de la communauté scientifique, notamment lors du congrès 2018 de l'*American Association for Cancer Research*.

En juillet, de nouveaux résultats précliniques ont montré qu'au-delà d'une forte synergie en association avec les PARPi, AsiDNA™ a la capacité unique de rendre des tumeurs résistantes aux PARPi de nouveau sensibles à ces médicaments. Toutes ces données viennent appuyer le caractère très différencié et particulièrement innovant de notre composé.

Nous avons consolidé en parallèle notre propriété intellectuelle autour de ce produit innovant, en particulier avec l'octroi d'un nouveau brevet sur l'association d'AsiDNA™ avec tout inhibiteur de PARP. Ainsi, AsiDNA™ et ses différentes utilisations potentielles, notamment ses différentes associations, sont aujourd'hui protégés au niveau mondial par plus de 10 familles de brevets jusqu'à au moins 2036.

L'un des faits majeurs de l'année a été bien sûr la conduite de DRIIV-1, étude clinique de phase I d'AsiDNA™ par voie intraveineuse (IV), dans les tumeurs solides avancées. Une première démonstration positive avait déjà été obtenue dans une phase I par voie locale, mais le passage à la voie IV pour AsiDNA™ permet d'étendre considérablement son champ d'application à de multiples types de tumeurs qui ne seraient pas accessibles par voie locale, pour bénéficier ainsi du potentiel clinique complet d'AsiDNA™.

Dès novembre, nous avons annoncé des résultats intermédiaires positifs. Dès le 2<sup>ème</sup> niveau de dose testé, et confirmé au 3<sup>ème</sup> niveau de dose, AsiDNA™ a montré qu'il pénétrait dans la tumeur et était actif, en engageant les protéines cibles des voies de réparation tumorale. De plus, l'étude fait apparaître un profil de tolérance favorable, ce qui confère une fenêtre thérapeutique confortable.

Tous ces éléments nous rendent particulièrement confiants pour la suite du développement clinique d'AsiDNA™. L'étude DRIIV-1 se poursuit avec les derniers paliers de dose et devrait prendre fin au 2<sup>ème</sup> trimestre 2019. Cependant, les résultats obtenus dès les premières doses nous permettent d'enclencher d'ores et déjà la poursuite du développement, notamment en association avec de la chimiothérapie, schéma le plus pertinent pour démontrer une efficacité clinique. Cette étude de phase Ib devrait démarrer à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre ou au début du 2<sup>ème</sup> trimestre 2019.

Enfin, la mise en évidence de biomarqueurs prédictifs de la sensibilité d'une tumeur à AsiDNA™ a également été une étape importante car elle devrait permettre de sélectionner les patients les plus susceptibles de répondre au traitement. Il s'agit bien sûr d'optimiser le développement clinique et également d'assurer la meilleure prise en charge des patients en pratique courante, en s'assurant qu'ils reçoivent le traitement le plus adapté à leur maladie (médecine personnalisée).

Ces outils renforcent considérablement la valeur d'AsiDNA™ qui a le potentiel de devenir une option thérapeutique incontournable dans les cancers résistants.

Sur le plan financier, nous avons continué à diversifier nos ressources à travers la monétisation des redevances de Beleodaq® à hauteur de 7,5 M\$, ainsi que par la mise en place d'une ligne de financement en fonds propres, et disposons des ressources pour financer notre plan de développement jusqu'aux prochains catalyseurs de valeur prévus en 2019.

Forts de ces avancées scientifiques et opérationnelles, nous abordons 2019 avec sérénité. L'année sera marquée par plusieurs étapes majeures telles que la conduite de l'étude européenne d'AsiDNA™ en association et ses premiers résultats et le dépôt d'une demande d'autorisation d'essai clinique aux Etats-Unis au 2<sup>nd</sup> semestre.

Enfin, nous finalisons la mise au point et l'optimisation d'un prochain candidat médicament innovant, issu de notre plateforme propriétaire PlatON™, mais disposant de propriétés différentes d'AsiDNA™. Ce programme devrait rentrer en tests précliniques réglementaires dans les prochaines semaines, renforçant ainsi le portefeuille de la société en capitalisant sur notre expertise dans les oligonucléotides.

Au nom de toute l'équipe, je vous remercie de votre soutien et votre confiance en notre stratégie visant à faire d'Onxeo un acteur de référence en oncologie et je vous présente tous mes vœux de bonheur et de réussite pour 2019.

AsiDNA™ a le potentiel de devenir une option thérapeutique incontournable dans les cancers résistants.

Judith Greciet  
Directeur Général


**13 M€**

Trésorerie au 30.09.2018

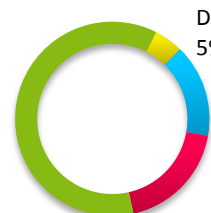

**397 054 titres**

 Volume moyen journalier  
Code ISIN : FR0010095596

**Onxeo\_Onco**

 @Onxeo  
+600 abonnés

**ACTIONNARIAT AU 10.01.2019**

 Public  
60%

 Autres institutions  
19%

**Notre mission : développer des thérapies innovantes ciblant des fonctions clés de l'ADN tumoral afin de traiter des cancers rares et résistants pour lesquels les besoins restent importants**

**Portefeuille différencié dans le domaine du DDR (DNA Damage Response : réponse aux dommages de l'ADN)**

- **AsiDNA™**, un agoniste « first-in-class » de la réparation de l'ADN tumoral au stade clinique, présentant des propriétés anti-tumorales uniques
- Une plate-forme brevetée, **PlatON™**, pour générer de nouveaux composés innovants et enrichir rapidement le portefeuille grâce à l'expertise des oligonucléotides et d'AsiDNA™

**Business model éprouvé**

Appliquer notre expertise translationnelle pour amener des molécules innovantes au stade de preuve de concept, optimal pour conclure des accords de partenariats et générer des revenus et de la valeur pour l'entreprise



**Focus sur des domaines thérapeutiques pour lesquels les besoins médicaux sont importants**

tels que les cancers rares ou résistants (cancer du sein triple négatif, cancer du poumon, cancer de l'ovaire, ...) qui présentent un taux élevé de rechute et de mortalité

**Équipe scientifique de pointe en recherche translationnelle et développement clinique**

- 70% des collaborateurs en R&D, des compétences clés scientifiques et cliniques internes (9 PhD, 2 médecins)
- Conseil scientifique composé des plus grands experts mondiaux du DDR et présidé par le Pr Tomas Lindahl, prix Nobel 2015

**AsiDNA™ : montée en puissance rapide et maîtrisée pour un développement clinique élargi en association**



**Programme extensif d'études précliniques et translationnelles, in vitro et in vivo, démontrant :**

- **Le mécanisme d'action unique d'AsiDNA™ (agoniste et leurre), ses biomarqueurs d'activité et son profil de toxicité**
- **Un effet synergique avec les inhibiteurs de PARP (PARPi) sans restriction liée au profil génétique tumoral**
- **Une forte synergie et une réversion de la résistance, notamment en association avec les PARPi**
- **Un effet synergique en association avec les chimiothérapies**
- **La sensibilisation croissante et l'absence de résistance** des cellules tumorales à AsiDNA™
- **Des biomarqueurs génétiques prédictifs** de la sensibilité à AsiDNA™



**En clinique, preuve de concept par voie intratumorale et preuve de mécanisme par voie intraveineuse**

- Dans l'étude **DRIM** d'AsiDNA™ par voie intratumorale associé à la radiothérapie dans le mélanome métastatique :
  - ➔ Aucun événement indésirable grave lié au médicament ni de toxicité limitant la dose n'ont été observés
  - ➔ Signaux d'efficacité, taux de réponse complète x3 par rapport à la radiothérapie seule, réponses durables
- Dans l'étude **DRIV-1\*** d'AsiDNA™ administré par voie intraveineuse chez des patients atteints de tumeurs solides avancées :
  - ➔ Aucun événement indésirable grave lié au médicament ni de toxicité limitant la dose n'ont été observés
  - ➔ AsiDNA™ a activé de manière soutenue ses cibles biologiques (enzymes de réparation de l'ADN)
  - ➔ **Les doses 400 et 600 mg sont actives et bien tolérées : leur utilisation dans une étude d'association est possible**



**Extension du développement clinique d'AsiDNA™ en association**

- **Extension de DRIV en phase Ib** pour étudier l'effet synergique d'AsiDNA™ en association avec d'autres agents anticancéreux
  - ➔ Traitement du premier patient dans le cadre de cette extension prévu dès le milieu du premier semestre 2019
  - ➔ Résultats préliminaires (activité, tolérance, signaux d'efficacité) attendus avant la fin de l'année 2019
- Dépôt, au 2<sup>nd</sup> semestre 2019, d'un dossier d'*Investigational New Drug* (IND) pour initier un essai clinique aux États-Unis



**Entrée dans le portefeuille d'un nouveau composé très innovant issu de platON™**

- Lancement du programme préclinique et CMC réglementaire au 1<sup>er</sup> semestre 2019
- Preuve de concept préclinique *in vivo* du nouveau composé prévue dès le 3<sup>ème</sup> trimestre 2019

\* Analyse des 3 premiers niveaux de dose sur 6 prévus ; 10 patients atteints de tumeurs solides, dont 4 patients « biopsiés » pré- et post-traitement

**ÉQUIPE DE DIRECTION**

**Judith Greciet**

Directeur général

**Nicolas Fellmann**

Directeur administratif et financier

**Philippe Maître**

Directeur Business Development

**Françoise Bono**

Directeur scientifique

**Olivier De Beaumont**

Directeur médical

**Valérie Leroy**

Relations Investisseurs

