

LE MOT DU CEO

Madame, Monsieur, chers actionnaires,

AsiDNA™ est à présent en clinique et nous souhaitons vous informer très régulièrement des progrès de son développement au travers d'une Lettre dédiée à ce candidat first-in-class. Dans cette première édition, nous revenons sur les fondamentaux de l'approche thérapeutique dite DDR (DNA Damage Response) en oncologie, qui consiste à combattre le cancer en l'empêchant de réparer son ADN, et dont les inhibiteurs de PARP sont les représentants les plus avancés.

Le mécanisme d'action d'AsiDNA™ est particulièrement innovant et lui confère des propriétés biologiques inédites que nous rappelons ici, propriétés très recherchées dans un domaine bouillonnant en termes d'accords scientifiques, financiers et stratégiques.

Dans nos prochaines éditions, nous aborderons en détail les indications et les associations que nous souhaitons explorer très bientôt dans de nouvelles études cliniques d'AsiDNA™.

Vous souhaitant une agréable lecture estivale, nous vous donnons rendez-vous dans quelques semaines pour la prochaine Lettre AsiDNA™.



Judith Greciet,
Directrice Générale

DANS CE PREMIER NUMÉRO

- |P1
✕ **Combattre le cancer en l'empêchant de réparer son ADN : l'approche dite « DDR »**
- |P2
✕ **Premier succès clinique et commercial du DDR, les inhibiteurs de PARP**
- ✕ **AsiDNA™, un mécanisme d'action sans équivalent dans le domaine du DDR**
- |P3
✕ **Des propriétés biologiques inédites, démontrées par un plan préclinique robuste**
- |P4
✕ **Un domaine en plein essor, avec de nombreux accords structurants**
- ✕ **Aperçu des prochains numéros ...**

COMBATTRE LE CANCER EN L'EMPÊCHANT DE RÉPARER SON ADN

L'approche thérapeutique ciblant la réponse aux dommages à l'ADN (ou DDR, DNA Damage Response) est un champ relativement nouveau en oncologie, dont l'importance a notamment été saluée par la communauté scientifique par l'attribution du Prix Nobel de chimie 2015 à trois chercheurs, pour leurs études des mécanismes de réparation de l'ADN. Le Professeur Tomas Lindahl, co-lauréat de ce Prix Nobel, préside le Conseil Scientifique d'Onxeo. L'inhibition des mécanismes de réparation de l'ADN dans les cellules tumorales est aujourd'hui reconnue comme l'une des voies les plus prometteuses dans le traitement du cancer.

Elle est basée sur le fait que les cellules cancéreuses accumulent soit du fait de leur prolifération incontrôlée, soit en conséquence de traitements comme la chimiothérapie ou la radiothérapie, des cassures de leur ADN. Ne pouvant se répliquer avec un ADN endommagé, elles sont très dépendantes pour leur survie des mécanismes de réparation de leur ADN, qui mettent en jeu des protéines détectant, signalant et réparant les cassures. En inhibant ces mécanismes, on prive les cellules cancéreuses de la capacité à réparer leur ADN, ce qui conduit à leur mort lorsqu'elles tentent de se répliquer avec un ADN endommagé.

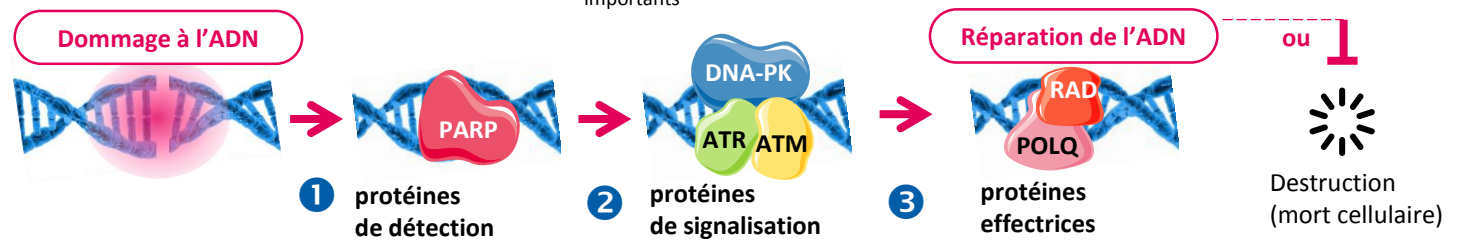
LA RÉPONSE AUX DOMMAGES DE L'ADN

La réponse aux dommages de l'ADN est une cascade complexe d'événements qui s'articule, de manière très simplifiée*, en trois temps :

La détection et l'identification des dommages avec des protéines « capteurs » comme PARP ;

La signalisation avec des protéines comme DNA-PK, ATR ... dont le rôle est essentiel pour coordonner la réponse la plus appropriée, réparation de la cassure d'ADN ou destruction de la cellule si les dommages sont trop importants

La réparation avec des protéines effectrices comme RAD, POLQ ... qui vont réparer de manière adéquate la molécule d'ADN (résection, réplication, insertion...).



En dehors d'AsiDNA™ qui agit en amont sur plusieurs protéines, tous les médicaments ou candidats développés dans cette approche sont des thérapies « ciblées », qui inhibent une protéine particulière, comme par exemple les inhibiteurs de PARP (PARPi), une des protéines impliquées dans la réparation de l'ADN.

* Notamment, la même protéine peut jouer plusieurs rôles

PREMIER SUCCÈS CLINIQUE ET COMMERCIAL DU DDR, LES INHIBITEURS DE PARP (PARPi)

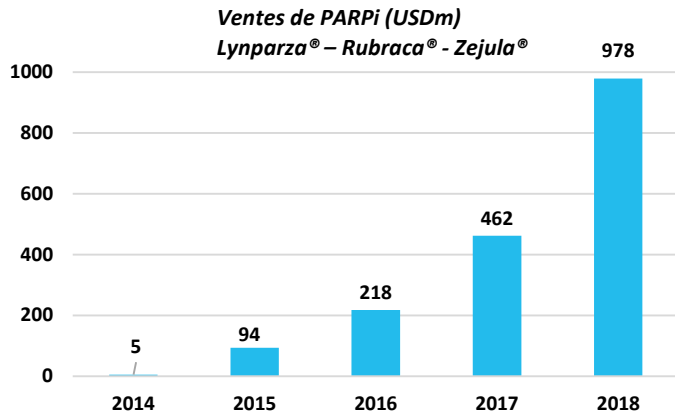
PARPi approuvés

Le marché des inhibiteurs de la réparation de l'ADN a d'abord été investi par les inhibiteurs de PARP, une des protéines de la réponse aux dommages à l'ADN, avec l'approbation fin 2014 dans le cancer de l'ovaire avancé du produit olaparib (Lynparza®) d'AstraZeneca.

Molécule	Nom commercial 1 ^{ère} approbation	Fabricant	Indication
olaparib	Lynparza® - 12/2014	AstraZeneca	Ovaire, Sein
rucaparib	Rubraca® - 12/2016	Clovis Oncology	Ovaire
niraparib	Zejula® - 03/2017	Tesaro (GSK)	Ovaire
talazoparib	Talzenna® - 10/2018	Pfizer	Sein

Les PARPi commercialisés ont réalisé un chiffre d'affaires de l'ordre du milliard de dollars en 2018 (1) dans le traitement du cancer du sein et de l'ovaire. Ils continuent d'étendre le champ de leurs indications avec des essais cliniques en cours dans des indications larges comme le cancer du poumon ou du pancréas.

Les inhibiteurs de PARP sont dépendants de certaines mutations génétiques, notamment celles des gènes BRCA. Malgré cette limitation, les PARPi ont démontré un réel bénéfice clinique, notamment dans le cancer de l'ovaire, avec, par exemple pour olaparib, un taux de survie sans progression supérieur à 60% après 3 ans, contre 27% après chimiothérapie (2).



Le mécanisme d'action d'AsiDNA™ n'a pas besoin d'une mutation génétique particulière pour fonctionner et lui permet d'être complémentaire de celui des PARPi, en augmentant leur efficacité et en abrogeant la résistance à leur traitement.

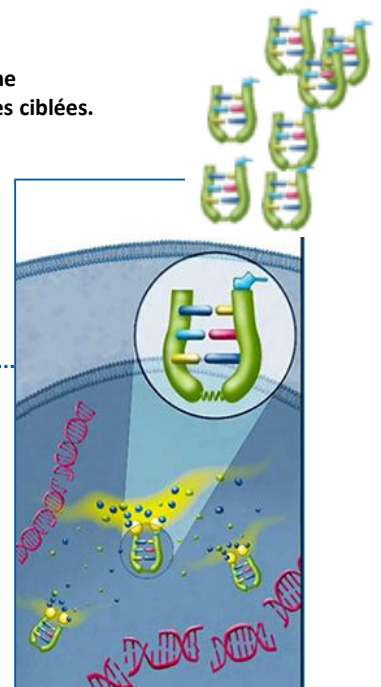
UN MÉCANISME D'ACTION SANS ÉQUIVALENT DANS LE DOMAINE DU DDR

AsiDNA™ leurre et séquestre de multiples protéines du DDR, épuisant la capacité de la cellule tumorale à les produire

Le mécanisme d'action de leurre agoniste multi-cibles d'AsiDNA™ est unique dans le domaine DDR

- ✘ Contrairement aux thérapies ciblées, AsiDNA™ agit sur de multiples protéines, notamment PARP et DNA-PK qui interviennent très en amont de la réponse aux dommages, dès les stades de la détection et de la signalisation.
- AsiDNA™ ne provoque aucune résistance et abroge la résistance aux autres traitements
 - ✘ AsiDNA™ agit sur toutes les voies de réparation : la cellule tumorale ne peut donc pas utiliser une autre protéine ou voie de réparation pour résister à son action, ce qui est le cas avec les thérapies ciblées.
- Plus on traite avec AsiDNA™, plus il est efficace
 - ✘ AsiDNA™ ne s'oppose pas, mais au contraire encourage, suractive et détourne un processus biologique naturel indispensable à la survie de la cellule tumorale, et qu'elle ne peut pas stopper. Ainsi, AsiDNA™ est de plus en plus efficace au fur et à mesure que la cellule tumorale épuise sa capacité à répondre aux dommages de son ADN.

- 1 AsiDNA™ est un fragment d'ADN double-brin qui simule des cassures de l'ADN dans la cellule tumorale, envoie un faux signal d'alarme (mécanisme de leurre) puis se lie aux protéines clés de la réponse aux dommages de l'ADN et les suractive.
- 2 Cette signalisation prolongée de dommages artificiels à l'ADN (effet agoniste) entraîne l'épuisement des mécanismes de réparation de l'ADN de la tumeur.
- 3 Les lésions réelles de l'ADN tumoral ne sont pas réparées et s'accumulent : les cellules cancéreuses meurent lorsqu'elles se divisent avec un ADN endommagé.



(1) Evaluate Pharma - (2) Moore et al. N Engl J Med 2018; 379:2495-2505

DES PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES INÉDITES, DEMONTREES PAR UN PLAN PRÉCLINIQUE ROBUSTE

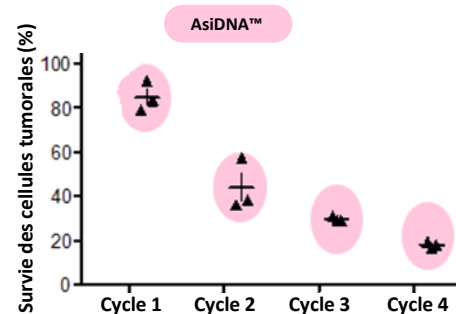
AsiDNA™ ne provoque pas de résistance

Contrairement aux thérapies ciblées qui provoquent très fréquemment une résistance à plus ou moins long-terme, AsiDNA™ sensibilise progressivement les cellules tumorales à son action ce qui le rend de plus en plus efficace au fur et à mesure de la répétition du traitement.

Au fur et à mesure de leur exposition à AsiDNA™, de moins en moins de cellules tumorales survivent dans cette expérience réalisée sur des lignées de cellules du sein triple négatif non muté (faiblement sensible aux PARPi).

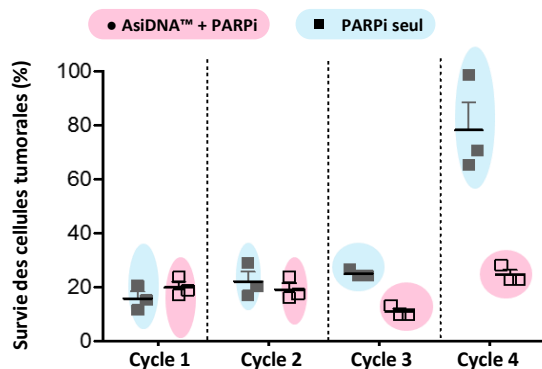
Efficacité croissante d'AsiDNA™ dans un modèle de cancer du sein triple négatif non muté

Après 4 cycles, la quasi totalité des cellules tumorales est détruite.



AsiDNA™ abroge la résistance acquise à d'autres traitements

Exemple d'abrogation de la résistance à un PARPi dans un modèle de cancer du poumon



■ PARPi seul

Dès le 4^{ème} cycle de traitement, le PARPi n'est plus efficace : la cellule tumorale a développé une voie alternative contre l'effet du PARPi et devient résistante.

● AsiDNA™ + PARPi

En associant le PARPi à AsiDNA™, les cellules ne peuvent mettre en place des voies alternatives et restent sensibles au traitement même après la 4^{ème} exposition.

Les thérapies ciblées sont très fréquemment confrontées au phénomène de résistance acquise : la cellule tumorale met en place des voies alternatives de contournement et les traitements ne sont alors plus efficaces.

Non seulement AsiDNA™ ne provoque aucune résistance, mais il a montré sa capacité à stopper, voire contrer la résistance à d'autres traitements ciblés, comme les PARPi, lorsqu'il leur est associé.

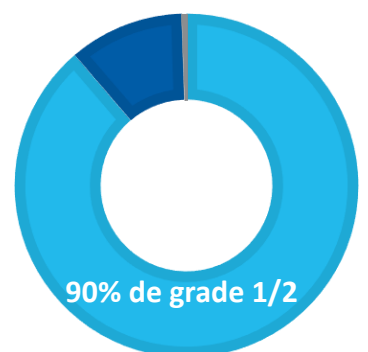
AsiDNA™ a montré un profil de tolérance idéal pour les associations, dans deux phases I chez l'homme

AsiDNA™ a démontré en clinique un profil de tolérance très favorable dans deux études de phase I, DRIIM et DRIIV-1. Par voie intraveineuse dans DRIIV-1, la dose maximale tolérée n'a pas été atteinte. Cette bonne tolérance est particulièrement importante pour développer pleinement le potentiel d'AsiDNA™ en association, et viser une efficacité supérieure sans augmenter la toxicité. En particulier, AsiDNA™ ne présente pas les effets indésirables sévères des traitements classiques, comme la chimio ou radiothérapie.

Cette étude a également permis de valider l'activité tumorale d'AsiDNA™ chez l'homme, véritable preuve de son mécanisme d'action dans la cellule tumorale après administration par voie intraveineuse.

AsiDNA™ dispose d'un profil de tolérance idéal pour être associé à de nombreux autres traitements anti-cancéreux, sans aggraver leur toxicité.

Événements indésirables dans DRIIV-1



■ Grade 1/2
■ Grade 3
■ Grade 4

Le mécanisme d'action d'AsiDNA™, original et unique, pourrait permettre de contourner les mécanismes de résistance aux traitements des cellules cancéreuses tout en épargnant les cellules saines. **Pr Tomas Lindahl** - co-lauréat du Prix Nobel de chimie 2015



Ces propriétés uniques d'AsiDNA™ sont des points de différenciation majeurs vis-à-vis des autres produits du domaine du DDR et lui ouvrent de nombreuses possibilités de développement clinique, notamment en association.

UN DOMAINE EN PLEIN ESSOR, AVEC DE NOMBREUX ACCORDS STRUCTURANTS

Il y a plusieurs dizaines d'essais cliniques en cours dans le domaine du DDR, soit pour de nouvelles molécules inhibant une des protéines de réparation (CHK1, ATR, ATM ...) soit pour des combinaisons de traitements, notamment pour surmonter les phénomènes de résistance acquise.

En dehors des quatre inhibiteurs de PARP approuvés, la plupart des autres molécules sont à un stade de développement précoce, en préclinique ou en phase I/II, tout comme AsiDNA™.

Le DDR intéresse de nombreux acteurs de renom et fait l'objet d'une forte activité de partenariat, de M&A et de licence, notamment en raison des combinaisons potentielles qu'il offre avec d'autres types de thérapies comme l'immuno-oncologie.

Les sociétés AstraZeneca et Merck KGaA sont très engagées dans le DDR, avec respectivement 6 et 4 produits dans leur portefeuille ciblant ce domaine.



ACQUISITIONS

de Tesaro (niraparib) par GSK (12/18)
de Medivation par Pfizer (08/16)
de KuDOS par AstraZeneca (12/05) ...



PARTENARIAT STRATEGIQUE

entre AstraZeneca et Merck & Co, notamment pour explorer les combinaisons entre inhibiteurs de PARP et immunothérapies ...



COLLABORATIONS CLINIQUES

entre Roche/Genentech et Tesaro
entre Clovis Oncology et BMS ...



LICENCES

des programmes de Vertex dans le DDR à Merck KGaA
de Repare Therapeutics à Ono Pharmaceuticals
de Tesaro à Takeda et Janssen
de Biomarin à Medivation ...



Onxeo, en acquérant AsiDNA™ en 2016, s'est clairement positionnée sur une aire thérapeutique en plein essor et générant une forte activité de partenariats au sens le plus large. Les activités de développement menées depuis ont permis de mettre en évidence le potentiel unique de ce produit, et les prochaines étapes cliniques seront clés pour renforcer encore la valeur de cet actif.

UN APERÇU DES PROCHAINS NUMÉROS DE LA LETTRE AsiDNA™ ...

- ✗ Le mot du CMO : avant-propos d'Olivier de Beaumont, directeur médical d'Onxeo
- ✗ Les indications potentielles d'AsiDNA™ en détail
- ✗ Pourquoi les associations sont la norme en oncologie
- ✗ Des entretiens avec des oncologues de renom
- ✗ ...

Nous vous souhaitons un bel été et vous donnons rendez-vous pour ce prochain numéro.



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

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 (difficilement prévisibles et généralement en dehors du contrôle d'Onxeo), 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 Sanofi 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.