Nouveaux résultats précliniques d'AsiDNA™, inhibiteur « first-in-class » de la réparation de l'ADN tumoral d'Onxeo, montrant une forte synergie et une réversion de la résistance tumorale en association avec les inhibiteurs de PARP

- L'association AsiDNA™ et olaparib fait plus que doubler le taux de réponse complète observé versus olaparib* seul dans un modèle in vivo de cancer du sein triple négatif résistant aux inhibiteurs de PARP

- L'association AsiDNA™ et olaparibÂÂ inhibe la croissance tumorale dans un modèle in vivo de cancer de l'ovaire résistant à olaparib

- AsiDNA™ associé à divers inhibiteurs de PARP prévient l'apparition de résistance au traitement et parvient à inverser la résistance acquise au

x
inhibiteurs de
PARP
après exposition répétée
dans
des
modèles
de cancer du sein triple négatif et de cancer
du poumon à petites cellules

- Ces données, associées aux premiers résultats d'activité de l'étude DRIIV-1 d'AsiDNA™
attendus au
4
ème
trimestre
2018
,
justifient
un
développement clinique de l'
association
d'
AsiDNA™
avec
des inhibiteurs de PARP
.

Paris (France), le 12 juillet 2018 - 08h00 CEST - Onxeo S.A. (Euronext Paris, NASDAQ Cope
nhague
: ONXEO), (
«
Onxeo
» ou «
la
Société
»
),
société de biotechnologie
au stade clinique
spécialisée dans le développement de médicaments innovants
en
oncologi
e

,
notamment contre les
cancers rares ou résistants, annonce aujourd'hui
les
résultats positifs de
nouvelles
études
précliniques
d'
AsiDNA™
,
son inhibiteur «
first-in-class
»
de la réparation d
e l
'ADN
tumoral
,
en
associ
ation
avec
des inhibiteurs de
PARP
(p
oly (ADP-ribose)
polymerase
)
.
Les résultats de ce
programme extensif
mettent en évidence l
a capacité
d'
AsiDNA™
à prévenir l'apparition de résistance, voir
e
à
inverser la résistance
acquise par la cellule tumorale
après
traitement
s
par
un

inhibiteur de
PARP
.
Par ailleurs, ils
montrent que l'association a une
activité anti
-
tumorale hautement synergique dans des modèles
in vivo
de tumeurs solides résistantes aux inhibiteurs de
PARP
(
recombinaison homologue conservée
)
.
Associés aux données préliminaires sur l'activité et la
tolérance
d'
AsiDNA™
dans
l'étude clinique DRIIV-1 attendues au quatrième trimestre
2018
,
ces résultats
justifient
un
développement clinique éva
lu
ant
AsiDNA™
en association avec des inhibiteurs de
PARP
, qui devrait
débuter
dès
la fin
de
2018
.

Judith Greciet, Directeur Général d'Onxeo, déclare : « Onxeo conduit un plan de développement , notamment translationnel, ambitieux d' AsiDNA ™ , en association avec divers agents anticancéreux , afin de disposer des informations stratégiques pour déterminer les indications et combinaisons à cibler pour la suite du dévelo ppement clinique dès que l es premiers résultats de DRIIV-1 seront disponibles . Évaluer l 'association d ' AsiDNA™ avec les inhibiteurs de PARP est une priorité car leurs mécanismes d'action sont particulièrement complémentaires et ils ciblent des indications où les besoins médicaux non satisfaits restent

importants
.
Les ventes
d
'
inhibiteurs
de
PARP
sont déjà
conséquentes
dans l'indication du
traitement du cancer
de l'ovaire
et devraient
progresser
de manière importante à court terme
,
gr
âce à de nombreuses
autres
indications
en cours de développement
en oncologie
.
Nos études
récentes
indiquent que l'association d'
AsiDNA™
avec
des
inhibiteurs de PARP leur
permet de se
libérer
de la restriction liée aux
mutations génétiques
comme
BRCA
-
,
et
montre
une
activité
fortement
synerg
ique de l'association versus un

inhibiteur de PARP seul
.
De plus, la combinaison semble à la fois prévenir
l'apparition de
résistance aux inhibiteurs de
PARP
et
invers
er
la
résistance acquise,
ce qui pourrait
permettre de
prolonger
sensiblement
la durée
d
u
traitement
avec un
inhibiteur de
PARP
.
Ainsi, un traitement associant
AsiDNA™
et un inhibiteur de PARP
pourrait élargir de
manière
considérable la population de
patient
s
éligible
s
aux
inhibiteur
s
de PARP
et améliorer l
'
efficacité
du traitement
,
ce qui présente un intérêt
majeur
pour la communauté scientifique
,

l'industrie
pharmaceutique
et les
patients
dans
le traitement
des
cancers
résistants.
»

AsiDNA™ est un inhibiteur first-in-class de la réparation de l'ADN, domaine appelé « DDR » (
DNA Damage
Response
:
R
éponse aux
D
ommages
de
l'ADN
)
,
qui
imite
d
es cassures double-brins de l'ADN
dans l
es cellules tumorales
, activant les voies de réparation, détournant ces enzymes de réparation de leur cible et
épuis
ant in fine
l
a cellule
, grâce à
ce
mécanisme
unique
d'

agoniste
et de leurre
.

Les données montrent que dans les modèles in vitro de cancer du sein triple négatif (CSTN) av
ec
recombinaison homologue
conservée
,
et de cancer du poumon à petites cellules (CPPC
)
, AsiDNA™
maint
i
en
t
l'expression de
PARP1
,
l'enzyme de réparation inhibé
e
par les inhibiteurs de
PARP
,
et
aboli
t
l'émergence d
'une
résistance aux inhibiteurs de
PARP
,
y compris dans des modèles de
cancers
résistant
s
aux inhibiteurs de
PARP
.
La
régulation négative de l'enzyme
PARP1
est un des mécanismes qui
sous-tendent l'émergence de la résistance aux inhibiteurs de

PARP
1
.
Dans la mesure où
AsiDNA™
hyperactive
les enzymes de réparation
,
une
régulation positive de l'expression de
PARP1
après un traitement par
AsiDNA™
ou par
AsiDNA™
associé à un inhibiteur de
PARP
pourrait justifier
l'utilisation
d'
AsiDNA™
en maintien de
la sensibilité au traitement par des inhibiteurs de
PARP
.

De plus, l'association d'olaparib avec AsiDNA™ a fait plus que doubler le taux de réponse complète observé avec
olaparib
seul
(71% vs. 33%)
dans un modèle
in
vivo
de CSTN
avec recombinaison homologue conservée
,
et
elle
a inhibé la croissance tumorale
dans un modèle murin de
xénogreffe
de cellules tumorales humaines de
cancer

de l'ovaire résistant à
l'
olaparib.
Les modèles de xénogreffe dérivée d'un patient (PDX) sont considérés comme étant
fortement
prédictifs du comportement clinique
2
.

La Société soumettra les résultats détaillés de ces études précliniques à des revues à comité de lecture de premier plan et à des conférences scientifiques inte
rnational
es
.

Françoise Bono, Directeur Scientifique d'Onxeo, conclut : « Ces données récentes valident notre approche originale du ciblag
e de l'ADN
et confirment le vaste éventail d'opportunités pour notre
molécule phare grâce à son mécanisme d'action
unique.
Notre équipe a construit
u
n
socle
très
robuste
de preuves précliniques
dans des modèles
in
vitro
comme
dans des modèles
in vivo
humanisés
à fort pouvoir prédictif

, qui montre
le potentiel d'
AsiDNA™
pour
inverser la
résistance aux inhibiteurs de
PARP
ainsi que la forte synergie créée par leur association
.
Il s'agit de la première étape de notre programme translationnel approfondi
visant à confirmer le potentiel
d'
AsiDNA™
en association avec d'
autr
es agents anticancéreux, tels que des
composés de
chimiothérapie
ou
de thérapie
épigénétique
,
dont
b
elinostat
.
Des do
nnées complémentaires sur ces autres
possibilités d'
association seront disponibles après l'été et permettront d
e guider
le développement clinique d'
AsiDNA™
vers
des
association
s
présentant
un potentiel significatif
d'amélioration thérapeutique
.
»

_____

*Olaparib est le premier inhibiteur de PARP approuvé en décembre 2014 par la FDA et par l'E MA

.

Montoni A, Robu M, Pouliot E, Shah GM. Resistance to PARP-Inhibitors in Cancer Therapy. Front Pharmacol. (2013 Feb) 27;4:18. doi: 10.3389/fphar.2013.00018

2 Tentler JJ, Tan AC, Weekes CD, et al. Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development. (2 012 Jun)
Nature
Reviews
.
Clinical
Oncology
(
Review
).
9
(6): 338-50.
doi:10.1038/nrclinonc.2012.61

À propos d'Onxeo

Onxeo (Euronext Paris, NASDAQ Copenhagen: ONXEO) est une société de biotechnologie française qui développe des médicaments innovants en oncologie, basés sur le ciblage de l'ADN et l'épigénétique, deux des mécanismes d'action les plus recherchés dans le traitement du cancer aujourd'hui. La Société se concentre sur le développement de composés novateurs first-in-class
ou disruptifs (internes, acquis ou sous licence) depuis la recherche translationnelle jusqu'à la

preuve de concept clinique chez l'homme, un point d'inflexion créateur de valeur et attrayant pour de potentiels partenaires.

Onxeo développe AsiDNA™, un inhibiteur first-in-class de la réparation des cassures de l'ADN tumoral, basé sur un mécanisme unique de leurre. AsiDNA™ a déjà été évalué avec succès dans un essai de phase I dans le mélanome métastatique par administration locale et est actuellement évalué pour le traitement d'autres tumeurs par administration systémique (IV) dans le cadre de l'étude de phase I DRIIV (DNA Repair Inhibitor administered IntraVenously) .

AsiDNA™ représente le premier composé issu de platON™, la plate-forme d'oligonucléotides leurres d'Onxeo. PlatON™ continuera à générer de composés innovants ciblant des fonctions de l'ADN tumoral afin d' élargir le portefeuille de produits d'Onxeo .

Le portefeuille de R&D d'Onxeo comprend également belinostat, un inhibiteur d'HDAC (épigénétique) actuellement évalué sous forme orale pour son utilisation en association avec d'autres agents anticancéreux dans de tumeurs liquides ou solides. Belinostat dispose déjà d'une approbation conditionnelle de la FDA pour le traitement de 2ème ligne des patients atteints de lymphome à cellules T périphériques et est commercialisé aux États-Unis dans cette indication par Spectrum Pharmaceuticals, partenaire d'Onxeo , sous le nom

Beleodaq® (belinostat par voie intraveineuse (IV)
)
.

Pour plus d'informations, rendez-vous sur www.onxeo.com .

Déclarations prospectives

Le présent communiqué contient de manière implicite ou expresse certaines déclarations prospectives relatives à Onxeo et à son activité. Ces déclarations dépendent de certains risques connus ou non, d'incertitudes, ainsi que d'autres facteurs, qui pourraient conduire à ce que les résultats réels, les conditions financières, les performances ou réalisations de Onxeo diffèrent significativement des résultats, conditions financières, performances ou réalisations exprimés ou sous-entendus dans ces déclarations prospectives. Onxeo émet ce communiqué à la présente date et ne s'engage pas à mettre à jour les déclarations prospectives qui y sont contenues, que ce soit par suite de nouvelles informations, événements futurs ou autres. Pour une description des risques et incertitudes de nature à entraîner une différence entre les résultats réels, les conditions financières, les performances ou les réalisations de Onxeo et ceux contenus dans les déclarations prospectives, veuillez-vous référer à la section 5.5.1.4 « Facteurs de Risque » du document de référence 2017 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 25 avril 2018 sous le numéro D.18-0389, qui est disponible sur les sites Internet de l'AMF (www.amf-france.org) et de la Société (www.onxeo.com).