

Onxeo confirme en préclinique le profil d'OX401, un puissant agoniste de PARP présentant une activité antitumorale et des propriétés immunologiques fortes

Paris (France), le 25 juin 2020 – 7h00 CEST - Onxeo S.A. (Euronext Paris, NASDAQ Copenhague : ONXEO), ci-après « Onxeo » ou « la Société », société de biotechnologie au stade clinique spécialisée dans le développement de médicaments innovants ciblant les mécanismes de réponse aux dommages de l'ADN tumoral (DDR) pour lutter contre les cancers rares ou résistants, annonce aujourd'hui la confirmation du profil préclinique d'OX401, le second candidat issu de sa plateforme platON™. Puissant activateur de PARP¹, OX401 représente une nouvelle génération de molécules présentant une forte activité antitumorale associée à une forte activité immunologique.

Grâce à son action sur PARP et l'activation de réponse immunitaire antitumorale via la voie cGAS-STING, OX401 a montré in vivo une puissance d'activité supérieure à celle des inhibiteurs de PARP actuels, attestée par un contrôle complet de la croissance tumorale.

Le programme préclinique déjà réalisé a permis de confirmer les propriétés principales de ce nouveau composé. OX401 présente une puissante activité antitumorale, démontrée sur un modèle animal de cancer du sein, liée à une hyperactivation de PARP et un détournement de sa fonction de réparation de l'ADN dans les cellules tumorales spécifiquement. PARP est un élément majeur dans le mécanisme de réparation de l'ADN, et l'intérêt en clinique d'agir sur cette protéine a déjà été amplement démontré par les inhibiteurs de PARP.

De plus, cette activité sur PARP induit un fort engagement de la voie cGAS-STING², comme démontré par l'augmentation de biomarqueurs clés de la réponse immunitaire tumorale. L'activation de cette voie est aujourd'hui une nouvelle approche très prometteuse en immuno-oncologie.

Bénéficiant d'un mécanisme d'action original d'agoniste leurre comme tous les candidats issus de platON™, OX401 n'induit pas de résistance de la tumeur au traitement, ce qui représente une claire différenciation par rapport aux thérapies ciblées comme les inhibiteurs de PARP. Enfin, tout comme AsiDNA™, OX401 n'a pas d'activité sur les cellules saines, ce qui devrait lui conférer un profil de tolérance favorable en clinique.

Françoise Bono, directrice scientifique d'Onxeo, commente : « OX401 est le premier représentant de la famille OX400 issue de notre plateforme platON™. Basé sur notre savoir-faire sur les oligonucléotides et notre bonne maîtrise du concept de mécanisme d'agoniste leurre, nous avons élaboré ce candidat pour qu'il soit un inhibiteur puissant de la réparation de l'ADN via le détournement (effet leurre) et l'hyperactivation de PARP (effet agoniste) qui, en conséquence, active la voie cGAS-STING. C'est ce que nous venons de démontrer : OX401 a une puissance d'action, dans tous les domaines, supérieure à ce que l'on retrouve avec les inhibiteurs de PARP aujourd'hui disponibles, sans apparition des phénomènes de résistance acquise. OX401 déclenchant une immunité antitumorale locale robuste, la prochaine étape préclinique clé sera l'étude de son association avec des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire. Pour ce développement, nous avons bénéficié de toute l'expertise accumulée durant le développement d'AsiDNA™ et avons ainsi obtenu en quelques mois un composé optimisé, prêt à entrer dans les dernières étapes de validation préclinique. Ces études translationnelles nous permettront de préparer au mieux l'entrée en clinique qui pourrait intervenir d'ici 18 à 24 mois ».

L'immunothérapie a récemment montré qu'elle pouvait transformer le traitement du cancer en déclenchant la réponse antitumorale des cellules T via le blocage des points de contrôle immunitaires. Cette approche a permis d'obtenir des réponses cliniques exceptionnelles dans des tumeurs auparavant non traitables, même si ces réponses restent limitées à certains sous-groupes de patients. Le stimulateur de gènes d'interféron (STING) a été identifié comme jouant un rôle clé dans ce domaine en tant que médiateur essentiel de la détection immunitaire innée du cancer.

¹ PARP est une protéine clé du processus de réparation de l'ADN tumoral

² La voie cGAS-STING est un composant du système immunitaire inné, qui détecte l'ADN cytosolique (impliqué notamment dans la cancérogénèse) et induit une réponse immunitaire en conséquence



Dans ces études de preuve d'efficacité *in vivo*, la valeur thérapeutique d'OX401 a été confirmée, puisqu'elles ont établi qu'OX401 déclenche une immunité antitumorale locale robuste, impliquant des réponses immunitaires adaptatives et innées, chez des souris porteuses de tumeurs mammaires syngéniques. Cette activité a conduit à un contrôle complet de la croissance des tumeurs. Ces résultats suggèrent qu'OX401 pourrait aussi augmenter l'efficacité du blocage traditionnel des points de contrôle immunitaire, en surmontant les environnements immunosuppresseurs locaux observés dans le cancer.

À propos d'Onxeo

Onxeo (Euronext Paris, NASDAQ Copenhagen : ONXEO) est une société de biotechnologie au stade clinique qui développe de nouveaux médicaments contre le cancer en ciblant les fonctions de l'ADN tumoral par des mécanismes d'action sans équivalents dans le domaine très recherché de la réponse aux dommages de l'ADN (DDR). 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.

platON™ est la plateforme exclusive de chimie des oligonucléotides leurres d'Onxeo, dédiée à la génération de nouveaux composés innovants destinés à enrichir le portefeuille de produits de la Société.

AsiDNA™, le premier composé issu de platON™, est un inhibiteur first-in-class et très différencié de la réponse aux dommages de l'ADN tumoral, basé sur un mécanisme original de leurre et d'agoniste agissant en amont de multiples voies de DDR. Les études translationnelles ont mis en évidence des propriétés antitumorales singulières d'AsiDNA™, notamment la capacité à s'opposer et même à inverser la résistance des tumeurs aux inhibiteurs de PARP quel que soit le statut de mutation génétique. AsiDNA™ a aussi montré une forte synergie avec d'autres agents endommageant l'ADN tumoral comme la chimiothérapie ou les inhibiteurs de PARP. L'étude de phase 1 DRIIV-1 (*DNA Repair Inhibitor administered IntraVenously*) évaluant AsiDNA™ par administration systémique (IV) dans les tumeurs solides avancées a permis de confirmer les doses actives et un bon profil de tolérance chez l'homme. L'étude d'extension DRIIV-1b en cours évalue la tolérance et l'efficacité d'AsiDNA™ à la dose de 600 mg en association avec le carboplatine puis avec carboplatine plus paclitaxel, chez des patients atteints de tumeurs solides et éligibles à ces traitements. Les résultats préliminaires de la première cohorte avec le carboplatine seul ont montré une bonne tolérance, une stabilisation de la maladie et une augmentation de la durée du traitement par rapport aux traitements précédents.

OX401 est un nouveau candidat généré par platON™, optimisé pour être un inhibiteur de PARP de nouvelle génération, agissant à la fois sur la réponse aux dommages de l'ADN et sur l'activation de la réponse immunitaire, sans induire de résistance. OX401 est en phase de preuve de concept préclinique, seul et en association avec des immunothérapies.

Pour plus d'informations, visitez 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 au chapitre 3 « Facteurs de Risque » du document d'enregistrement universel de la Société déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 27 avril 2020 sous le numéro D.20-0362, qui est disponible sur les sites Internet de l'AMF (www.amf-france.org) et de la Société (www.onxeo.com).



Contacts

Onxeo

Valérie Leroy, Relations
Investisseurs
investors@onxeo.com
+33 1 45 58 76 00

Relations Presse

Nicolas Merigeau
NewCap
onxeo@newcap.eu
+33 1 44 71 94 98

Relations Investisseurs / Communication stratégique

Dušan Orešanský / Emmanuel Huynh
NewCap
onxeo@newcap.eu
+33 1 44 71 94 92

Investor Relations US

Brian Ritchie
LifeSci Advisors
britchie@lifesciadvisors.com
+1 212 915 2578