



A l'occasion de la publication de son Document de Référence 2016, ABIVAX réactualise les informations relatives à ses activités

19 décembre 2016

Paris, le 19 décembre 2016 - ABIVAX (Paris:ABVX) (Euronext Paris : FR0012333284 – ABVX), une société de biotechnologie ciblant le système immunitaire pour éliminer des maladies virales, annonce qu'elle a procédé à une réactualisation globale de l'information relative à ses activités, à l'occasion de la publication de son Document de Référence 2016, qui a été enregistré auprès de l'Autorité des Marchés Financiers (AMF) le 16 décembre 2016 sous le numéro R.16-081. Ce document peut être consulté sur le site internet de l'AMF : <http://www.amf-france.org>, ainsi que sur le site internet de la société : <http://abivax.com/>, rubrique « Investisseurs ».

1 – Recentrage stratégique de l'activité d'ABIVAX sur la recherche et développement des technologies et des produits issus de ses trois plateformes d'immuno-virologie :

Les produits antiviraux et les immunothérapies que développe ABIVAX sont issus de trois plateformes technologiques propriétaires :

- **Une plateforme « Antivirale »**¹, basée sur des technologies mises au point conjointement avec le CNRS (Montpellier-France) et l'Institut Curie (Orsay-France). Cette plateforme a généré une chimiothèque de plus de 1 000 petites molécules conçues pour bloquer les mécanismes de reproduction des virus grâce à des modes d'action entièrement nouveaux, comme la modulation de l'épissage de l'ARN. En plus d'ABX464 qui inhibe la réplication du VIH, cette plateforme a généré différentes molécules ciblant d'autres virus comme le Chikungunya.
- **Une plateforme « Stimulation Immunitaire »**² fondée sur une propriété intellectuelle licenciée auprès du Scripps Research Institute (La Jolla, Etats-Unis), de l'Université de Chicago (Etats-Unis) et de la Young Brigham University (Provo, Etats-Unis). Elle s'intéresse à des composés agonistes des « iNKT » qui ont montré qu'ils stimulaient la réponse immunitaire à la fois au niveau humoral et cellulaire, et qui ont potentiellement des applications cliniques en oncologie et dans le domaine des maladies infectieuses.
- **Une plateforme « Anticorps Polyclonaux »**³ qui débouche sur la génération d'anticorps neutralisants pour le traitement et la prévention des infections dues au virus Ebola

1 Dénommée « plateforme épissage » dans le Document de Base du 19 mai 2015

2 Dénommée « plateforme adjuvants » dans le Document de Base du 19 mai 2015

3 Projet existant au moment du Document de Base du 19 mai 2015 mais non encore structuré en plateforme

2 - Situation du portefeuille de produits en Recherche et Développement :

Tableaux Financier Non-Inclus

Lead Génération : Identification de composés possédant les meilleures propriétés pour devenir un candidat médicament potentiel

Lead Optimisation : Optimisation des propriétés des composés « lead » pour obtenir un candidat médicament

Préclinique : Les études précliniques comprennent les tests d'efficacité *in vivo* et les études réglementaires de toxicité

L'évolution du portefeuille de R&D d'ABIVAX par rapport à ce qui avait été décrit dans le Document de Base du 19 mai 2015 est exposée dans le tableau de passage ci-dessous (en gras, programmes toujours actifs chez ABIVAX):

Dénomination	Mécanisme d'action	Indications visées	Stade de développement indiqué dans le Document de Base du 19 Mai 2015	Evolution des projets depuis le Document de Base du 19 Mai 2015	Impact à la date du Document de Référence 2016 sur les projets
ABX203	Vaccin thérapeutique combinant deux antigènes du virus de l'hépatite B (HBsAg, HBcAg)	Traitement fonctionnel de l'Hépatite B Chronique	Phases I et II finalisées par le CIGB Phase IIb/III en cours par ABIVAX dans 9 pays d'Asie Pacifique – Résultats attendus au troisième trimestre 2016	Projet conduit conformément au planning initial. Mais au vu d'une analyse de futilité conduite en juin 2016, l'essai de Phase IIb/III ne devait pas atteindre son critère d'évaluation principal. Cette conclusion a été confirmée par les résultats de l'analyse finale réalisée en décembre 2016	Essai de Phase IIb/III qui n'a pas démontré d'efficacité. Projet suspendu dans l'attente d'informations complémentaires de la part des partenaires cubains
ABX464	Petite molécule bloquant la réplication virale	Guérison fonctionnelle du VIH	Deux essais de Phase I finalisés en 2014 – Phase IIa en cours à l'île Maurice – Résultats attendus à l'automne 2015 Etape suivante prévue	Au vu des tests précliniques, l'intérêt du produit par rapport aux thérapies antirétrovirales existantes est son action durable et potentiellement son action au niveau du réservoir du virus. Il est apparu pertinent à ABIVAX de démontrer ces	Une deuxième Phase IIa a été initiée en 2016. Premiers résultats attendus en Avril 2017. Si positifs, le recrutement des patients pour la Phase IIb devrait commencer en 2017. Etude spécifique (mécanisme d'action) en attente

			au moment du Document de Base : deux essais de Phase IIb en monothérapie et en combinaison permettant d'envisager un début de Phase III fin 2016 / début 2017	caractéristiques-clés dans une deuxième Phase IIa avant de lancer le programme de Phase IIb	d'approbation en Espagne (étude dite « compartimentale ») – Etude clinique sur l'effet anti inflammatoire du produit en préparation
ABX196	Agoniste iNKT	Adjuvant vaccinal – Stimulant Immunitaire	Premier essai de Phase I finalisé en 2013 – Nouvelles voies d'administration (spray nasal, microneedles) en cours de validation préclinique – Nouvel essai de Phase I prévu en 2016	La Société a décidé en début d'année 2016 de repositionner le produit sur des applications immuno-oncologiques pour concession d'une licence du produit à un tiers	ABIVAX conduit des tests de preuve de concept précliniques pour des applications immuno-oncologiques et concentre ses efforts sur ce domaine thérapeutique qui lui paraît prioritaire dans le contexte actuel des thérapies anti-cancéreuses. En ce qui concerne les applications anti-infectieuses, de nouvelles études précliniques sont prévues en 2017
ABX220	Peptide inhibant l'entrée du virus de la dengue	Traitement de la Dengue	Stade préclinique – Phase I prévue pour 2016	Produit licencié auprès de Heber Biotec (Cuba) le 5 novembre 2014. Le contrat de licence incluait une condition suspensive liée à des travaux précliniques que devaient conduire ABIVAX à sa charge. Ces travaux précliniques effectués en 2015 n'ont pas démontré de rationnel pour exécuter le contrat	Le contrat n'a pas été encore formellement dénoncé dans l'attente d'informations contradictoires probantes de la part du partenaire cubain. Notre partenaire doit conduire une nouvelle série de tests afin de conclure définitivement sur l'activité ou non antivirale de ce peptide anti Dengue. En attendant, le produit est exclu du portefeuille d'ABIVAX
ABX221	Petite molécule antivirale	Traitement de la Dengue	Stade préclinique – Phase I prévue pour 2016	Les leads identifiés en 2015 n'ont pas passé avec succès les tests de sélection pour un passage en développement (toxicité amont, efficacité in vivo)	Un nouveau criblage de toute la chimiothèque antivirale d'ABIVAX est en cours et devrait conduire à la sélection de nouveaux leads à optimiser dans les mois qui viennent. Projet toujours actif chez ABIVAX mais encore au stade de « lead generation »
ABX544	Anticorps polyclonaux	Traitement de l'Ebola	Stade préclinique - Phase I prévue pour 2016	Afin de limiter la dépendance du produit à l'égard de partenaires académiques, le projet a été retardé. Il est maintenant conduit sur la base d'une propriété industrielle et d'un savoir-faire ABIVAX pour une partie et dans le domaine public pour l'autre	La technologie d'expression d'anticorps, polyclonaux est maintenant opérationnelle. Un brevet ABIVAX a été déposé pour la protéger. Des anticorps neutralisants ont été détectés dans le sérum. Des études précliniques de toxicité et d'efficacité seront conduites début 2017 et le démarrage de la Phase 1 est prévu pour fin 2017 - début 2018
ABX309	Petite molécule antivirale	Traitement du Chikungunya	Stade préclinique – Phase I prévue pour 2017	Suite à différents tests précliniques, un lead en cours d'optimisation	ABX311 est le nom du nouveau lead. Le projet est en Phase préclinique

3 – Etat d'avancement de la Phase IIa d'ABX464, une petite molécule antivirale « first-in-class » développée pour offrir une guérison fonctionnelle aux patients infectés par le VIH

ABX 464 est une petite molécule novatrice « *First-in-class* » aux propriétés et mode d'action uniques qui est issue de sa chimiothèque propriétaire d'antiviraux générée par sa plateforme « antivirale ». ABX464 bloque le fonctionnement de la protéine REV qui est essentielle à la reproduction du VIH. ABX464 a non seulement démontré qu'elle inhibait la réplication virale *in vitro* et *in vivo*, mais également qu'elle induisait, dans un modèle animal, une réduction à long terme de la charge virale après arrêt du traitement chez la souris, sans toutefois induire de résistances.

Cette molécule dispose d'un important potentiel dans le cadre du développement d'une nouvelle classe de médicaments antirétroviraux, susceptibles de conduire à une guérison fonctionnelle des patients.

Deux études de Phase I réalisées sur 72 sujets sains ont démontré que le produit était bien toléré aux doses thérapeutiques prévues. Une première étude de Phase IIa sur 66 sujets infectés par le VIH-1 conduite en 2015 a apporté une première preuve de l'activité antivirale d'ABX464 chez l'homme tout en confirmant sa bonne tolérance.

Une deuxième étude de Phase IIa avec cette fois une interruption du traitement a été lancée à partir d'avril 2016 en Espagne, en Belgique et en France pour explorer l'effet thérapeutique à long terme d'ABX464 lorsqu'il est utilisé en combinaison avec d'autres antiviraux. Etant donné le rythme actuel du recrutement plus lent que prévu, ABIVAX estime pouvoir communiquer les résultats préliminaires de l'étude de Phase IIa actuellement en cours (ABX464-004) en avril 2017, soit quatre mois plus tard qu'initialement estimé. Cette étude clinique de Phase IIa est actuellement en train de recruter des patients en Espagne, en Belgique et en France. Un des principaux critères d'évaluation de l'étude est l'effet durable d'ABX464 dans le

maintien, après interruption du traitement, d'une charge virale de VIH basse dans le sang de patients infectés qui étaient traités par une thérapie antirétrovirale de référence concomitamment avec ABX464 ou un placebo.

En plus de cette étude de Phase IIa avec interruption du traitement (ABX464-004), ABIVAX a récemment soumis à l'approbation des comités réglementaires et d'éthique une nouvelle étude clinique pharmacocinétique (ABX464-005) (*compartmental pharmacokinetics clinical study*). Les patients infectés par le VIH se verront administrer ABX464 pendant 28 jours en combinaison avec leur traitement antirétroviral. Des biopsies rectales seront collectées à différents intervalles pour mesurer l'effet d'ABX464 sur les réservoirs du VIH qui se trouvent principalement dans les intestins. Cette étude, qui sera menée à l'Hôpital Universitaire *Germans Trias i Pujol* à Badalona (Barcelone, Espagne), permettra de quantifier la charge virale et le niveau d'inflammation dans le réservoir sur la durée et ainsi de mieux comprendre l'efficacité durable d'ABX464 observée dans les modèles précliniques. ABIVAX espère pouvoir lancer l'étude dans le courant du premier semestre 2017, à réception des approbations réglementaires nécessaires.

Enfin, de nouvelles données précliniques sur ABX464 ont démontré que la molécule a un fort effet anti-inflammatoire. Dans les macrophages, il a été mis en évidence que cet effet était attribuable à une multiplication par 50 de l'expression de l'IL-22, une cytokine connue pour être un puissant inhibiteur des processus inflammatoires. L'inflammation est un élément clé des pathologies observées, non seulement dans le VIH mais également dans de nombreuses autres maladies telles que la maladie inflammatoire de l'intestin (dont la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn). ABX464 a démontré un effet durable sur la prévention de symptômes typiquement observés dans le cas de colite inflammatoire (dont des modifications histologiques) dans des modèles murins de maladie inflammatoire de l'intestin. Sur la base de ces résultats encourageants, la société a l'intention de lancer une étude clinique de preuve de concept chez les patients atteints de la maladie inflammatoire de l'intestin en 2017.

4 - Situation des partenariats avec des organismes cubains des sciences de la vie :

Contrat relatif au co-développement d'ABX203, un produit d'immunothérapie contre l'Hépatite B Chronique:

Le 4 juillet 2013, ABIVAX a signé avec Heber Biotec (La Havane, Cuba), qui exploite de manière exclusive l'ensemble des projets développés par Centre de Génie Génétique et de Biotechnologie (CIGB) (La Havane, Cuba), un accord exclusif de licence, de co-développement et de collaboration à long terme pour développer et commercialiser un vaccin thérapeutique contre l'hépatite B chronique au sein de l'Union européenne (tous pays), en Suisse, Norvège, Turquie, Israël, Libye, Egypte, Afrique Central et Asie (Japon, Australie, Nouvelle Zélande, Corée du Sud, Indonésie, Pakistan, Philippines, Thaïlande, Singapour, Afghanistan).

Début 2015, ABIVAX a mis en place une étude pivot (ABX203-002) ouverte, randomisée et comparative visant à évaluer l'efficacité d'ABX203 à contrôler le virus de l'hépatite B après l'arrêt d'un traitement à base d'analogues nucléosidiques (NUC), notamment grâce à la maîtrise durable de la charge virale sur une période plus longue comparée aux traitements standards actuels.

En juin 2016, une analyse de futilité a été conduite en raison d'une augmentation plus élevée que prévu du nombre de patients exclus de l'étude du fait du rebond de leur charge virale. Une analyse de futilité est une analyse réalisée pendant le déroulement d'une étude clinique afin de décrire la probabilité de l'étude d'atteindre son critère d'évaluation principal.

Le résultat de cette analyse a mis en évidence qu'un résultat positif de l'étude sur son critère d'évaluation principal (i.e. contrôle de l'infection 24 semaines après l'interruption des NUCs) était improbable.

Les résultats finaux de l'étude clinique obtenus en décembre 2016 ont confirmé les conclusions de l'étude de futilité. Le développement d'ABX203 est donc suspendu chez ABIVAX dans l'attente d'informations complémentaires en provenance des partenaires cubains.

Contrat de distribution avec Vacunas Finlay pour la commercialisation de vaccins prophylactiques :

En 2014, la Société a conclu trois accords de distribution commerciale avec Vacunas Finlay. Aux termes de ces accords, ABIVAX a acquis les droits de distribution, exclusifs ou non-exclusifs selon le pays, pour trois vaccins actuellement commercialisés par Vacunas Finlay à Cuba, pour une période de 10 ans avec option de renouvellement pour 5 ans supplémentaires :

- Typhoïde : vax-TyVi – ciblant la fièvre typhoïde
- Méningocoque : VA-MENGOBC-BC – ciblant les méningocoques des groupes B & C
- Leptospirose : vax-SPIRAL - ciblant la leptospirose

A ce jour, aucune exploitation commerciale de ces contrats n'a pu être mise en œuvre soit pour des raisons financières (pas de rentabilité financière identifiée sur tel territoire ou pour tel produit : bas niveau des prix de marché, coût d'obtention supérieur aux attentes des autorisations de mise sur le marché, y compris coût des études cliniques additionnelles, etc.) soit du fait de l'impossibilité légale (exclusivité antérieure accordée à des distributeurs locaux, etc.) d'exécuter ces accords commerciaux.

Contrat relatif au co-développement d'ABX220, un agent antiviral contre la Dengue au stade préclinique :

Le 5 novembre 2014, Heber Biotec a également signé avec ABIVAX un accord exclusif de licence, de co-développement et de collaboration à long terme pour développer et commercialiser un agent antiviral contre la Dengue découvert par le CIGB. Cet accord conclu contenait une condition suspensive pour sa mise en application qui concernait le droit pour ABIVAX de conduire à sa charge des diligences précliniques. Si les résultats de ces diligences ne satisfaisaient pas les attentes d'ABIVAX relatives à la performance du produit en tant qu'agent contre la Dengue, ABIVAX avait le droit de ne pas mettre en œuvre le contrat.

En 2015, ABIVAX a mandaté des sociétés de service spécialisées pour conduire une série de tests d'efficacité précliniques, tests qui se sont avérés négatifs concernant l'efficacité du produit comme candidat médicament contre la Dengue. Ceci a été signalé à notre partenaire cubain et ABIVAX n'a donc pas exécuté le contrat. A ce jour, ABIVAX est dans l'attente d'informations nouvelles contradictoires probantes de la part du partenaire cubain, qui doit conduire une nouvelle série de tests afin de conclure définitivement sur l'activité antivirale ou non de ce composé contre la Dengue.

Toutes ces informations ont été actualisées dans le Document de Référence 2016 de la société qui a été enregistré auprès de l'AMF le 16 décembre 2016. Ce Document de Référence a été mis en ligne sur le site internet de la Société le 19 décembre 2016 : www.abivax.com (Rubrique Investisseurs).

A propos d'ABIVAX (www.abivax.com)

ABIVAX est une société innovante de biotechnologie qui cible le système immunitaire pour éliminer des maladies virales. ABIVAX dispose de trois plateformes technologiques : une plateforme « antivirale », une plateforme « stimulation immunitaire » et une plateforme « anticorps polyclonaux ».

Son produit le plus avancé, ABX464, est actuellement en Phase II d'étude clinique en vue d'une guérison fonctionnelle des patients infectés par le VIH/SIDA. ABX464 est une nouvelle molécule administrée par voie orale qui inhibe la réplication virale via un mode d'action unique et présente un fort effet anti-inflammatoire. ABIVAX développe également un candidat immunostimulant en phase clinique ainsi que plusieurs candidats précliniques pour d'autres cibles virales (Chikungunya, Ebola, Dengue, etc.). Plusieurs de ces composés sont susceptibles d'entrer en phase de développement clinique dans les 18 prochains mois. ABIVAX est cotée sur le compartiment B d'Euronext à Paris (ISIN : FR0012333284 – Mnémo : ABVX).

Plus d'informations sur : www.abivax.com

Suivez-nous sur Twitter @ABIVAX_