

Janvier 2015

EDITO



Madame, Monsieur, Chers actionnaires,

Je suis heureux de m'adresser à vous grâce à notre lettre aux actionnaires et de vous présenter mes meilleurs vœux pour l'année qui commence.

Il y a quelques jours nous avons publié les résultats de notre étude clinique de Phase IIB en polyarthrite rhumatoïde, qui malheureusement n'a pas pu démontrer l'efficacité clinique du TNF-Kinoïde. Cette étude s'inscrivait logiquement dans la suite des résultats obtenus en Phase IIA et avait été menée conformément aux autres grandes études réalisées dans cette difficile indication.

L'absence d'amélioration clinique est probablement due à une réponse anticorps plus faible qu'espérée. En effet, il y a bien eu, comme escompté, une production d'anticorps anti-TNF⁽¹⁾ induite par le TNF-Kinoïde. Cependant la dose plus élevée utilisée lors de cet essai n'a pas augmenté de manière forte la production d'anticorps anti-TNF et surtout n'a pas induit d'anticorps « neutralisants », capables d'inhiber l'activité biologique du TNF produit en excès dans cette pathologie. Plusieurs pistes sont désormais explorées pour trouver une explication à cette réponse immunitaire insuffisante, et développer l'efficacité du produit tout en veillant à conserver son innocuité. C'est pour ces raisons que nous avons retiré le TNF-Kinoïde du développement clinique afin de le retravailler en laboratoire.

Cependant comme dans la vie de tous les jours, un échec, si douloureux soit-il, peut et doit être source d'enseignements. Ceci est particulièrement vrai dans la vie d'une entreprise de biotechnologie et l'est donc pour **votre entreprise, pour Néovacs.**

En effet, nous savons aujourd'hui que l'accroissement de la production d'anticorps est, certes, dose dépendante, mais jusqu'à un certain plateau et surtout que seuls des anticorps dits « neutralisants » sont capables d'avoir un impact clinique. Par ailleurs, nous avons pu constater une nouvelle fois la bonne tolérance du produit.

Ces éléments ont motivé le Conseil Scientifique et le Conseil d'Administration de Néovacs à constater que ce résultat ne remet nullement en cause la technologie Kinoïde et à renouveler son appui à la poursuite du développement de l'IFN α -Kinoïde dans l'indication du lupus. En effet, les essais précédents chez l'homme avec ce produit ont à la fois permis de montrer la bonne tolérance et la sécurité du produit et une induction d'anticorps 20 fois plus forte que le TNF-Kinoïde, mais surtout une production d'anticorps neutralisants.

Comme présenté à l'occasion du congrès annuel de l'EULAR en Juin 2014⁽³⁾, une étude comparative a permis de montrer que les anticorps polyclonaux induits par l'IFN α -Kinoïde neutralisent fortement les 13 sous-types de l'IFN α (13/13), alors qu'un anticorps monoclonal anti-IFN α (en développement) n'en neutralise fortement que 2/13, démontrant ainsi la supériorité de l'approche polyclonale.

Sur cette base, toute l'équipe de Néovacs, qui partage bien sûr votre déception, va maintenant se focaliser sur deux nouveaux essais cliniques avec l'IFN α -Kinoïde dans le lupus – une maladie qui affecte plus de 6 millions de personnes dans le monde (voir p.3). Il n'y a pas à ce jour de traitement biologique efficace contre le lupus, le besoin médical non satisfait y est donc important. Pour ma part j'y consacrerai toute mon énergie, mon expérience et mon enthousiasme pour les années à venir.

Je vous invite à partager cette nouvelle détermination et l'espoir de millions de personnes dans le monde, dont 80 % de jeunes femmes souffrant de cette maladie.

Au nom de toute l'équipe de Néovacs, je vous remercie pour votre fidélité et votre soutien et vous présente une nouvelle fois tous nos vœux pour 2015.

Cordialement vôtre,

Miguel Sieler
Directeur général

Notes: (1) Tumor Necrosis Factor; (2) capacité à faire produire des anticorps; (3) EULAR14-SCIE-3726



PROGRAMME DE DEVELOPPEMENT DE L'IFN α -KINOÏDE

L'IFN α -Kinoïde est aujourd'hui le produit le plus avancé de la recherche de Néovacs. Basé sur la technologie Kinoïde, l'IFN α -Kinoïde est un vaccin thérapeutique anti-interféron alpha (anti-IFN α), visant à réguler la surproduction d'IFN α à l'origine de certaines pathologies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé ou lupus (voir p.3). Son mécanisme d'action est le même que celui des autres vaccins thérapeutiques de Néovacs : faire générer par le système immunitaire du patient des anticorps polyclonaux neutralisants dirigés contre la cytokine produite en excès, afin de traiter la maladie.

DEVELOPPEMENT PRECLINIQUE ET CLINIQUE DE L'IFN α -KINOÏDE (2005-2014)

Néovacs a débuté les travaux sur l'IFN α -Kinoïde dans le lupus dès 2005 :

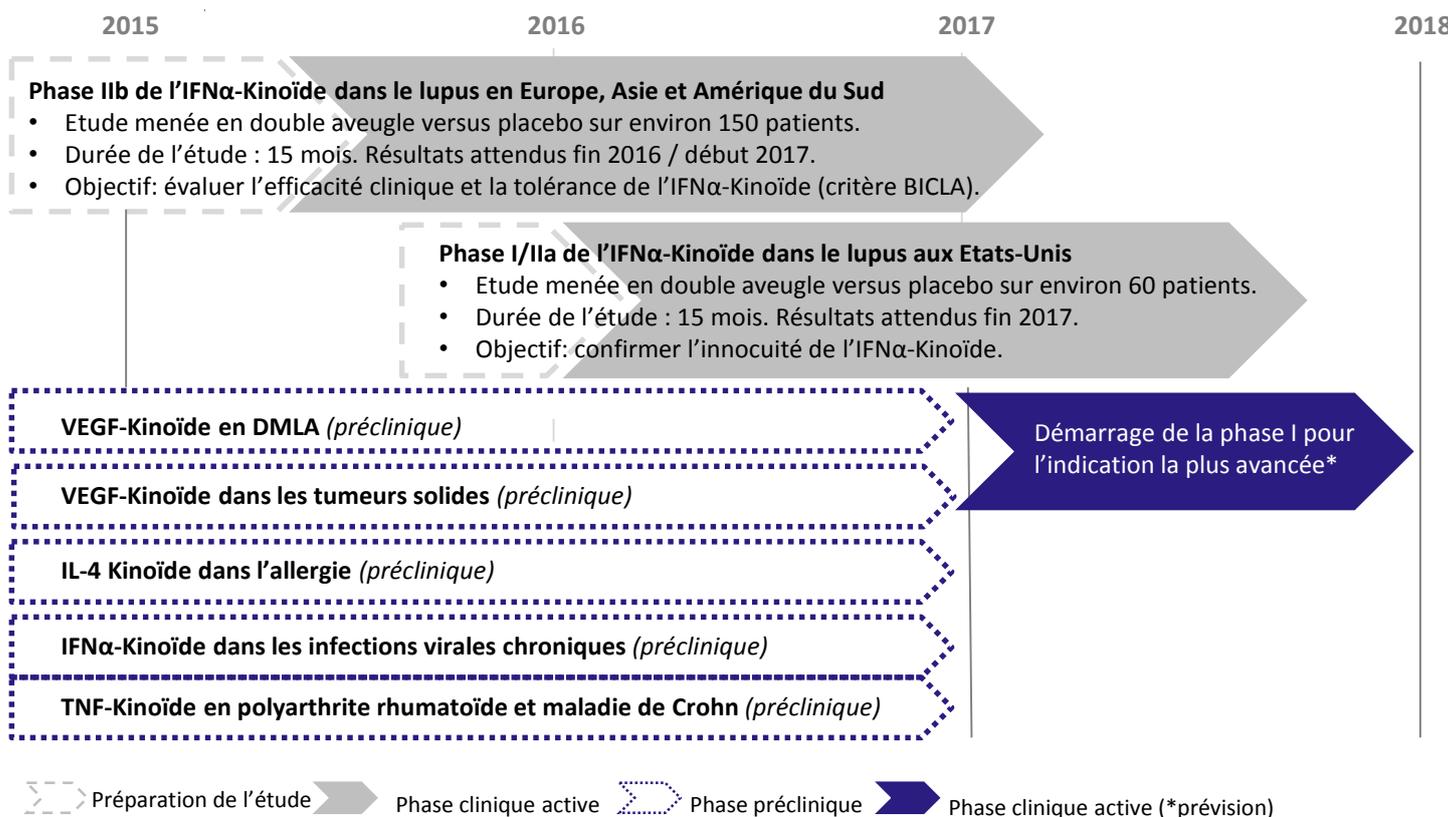
- **En 2005, début des travaux précliniques sur l'IFN α -Kinoïde**, faisant la démonstration d'une corrélation entre la présence d'anticorps anti-IFN α et la survie chez des souris lupiques.
- **En 2010-2011, Néovacs a mené la première étude clinique (phase I/IIa) chez 28 patients atteints de lupus (IFN-K-001)** sur la base des données précliniques de tolérance et d'efficacité. Cette étude multicentrique

menée en Europe montre que l'IFN α -Kinoïde induit la production d'anticorps neutralisants et que cette production est dépendante de la dose de Kinoïde. Ces résultats ont fait l'objet d'une présentation orale lors du congrès de l'*American College of Rheumatology* (ACR) en novembre 2011. Ils ont par la suite été publiés en février 2013 dans la revue *Arthritis & Rheumatism*⁽¹⁾.

- **2011-2014, suivi des patients atteints du lupus qui ont participé à l'étude IFN-K-001**, et chez qui la présence d'anticorps anti-IFN α est toujours détectable. Néovacs a présenté sous forme de poster au Congrès EULAR en juin 2014⁽²⁾ et à l'ACR en novembre 2014⁽³⁾, la démonstration que les anticorps polyclonaux induits par le vaccin thérapeutique neutralisent la totalité des sous-types de l'IFN α présents en excès (voir p.4).
- **En 2014, début des travaux préparatoires pour les nouvelles études cliniques dans le lupus** sur la base des résultats satisfaisants de tolérance et d'activité de l'étude IFN-K-001. Néovacs a assuré l'approvisionnement en IFN α -Kinoïde. Par ailleurs, deux comités d'experts internationaux se sont réunis : un comité scientifique pour valider la stratégie de développement, et un comité de cliniciens spécialisés dans le lupus a validé le protocole des études cliniques à venir.

PORTEFEUILLE PRODUITS DE NEOVACS

En 2015-2016, Néovacs initiera deux nouvelles études cliniques dans le lupus. La société compte également 4 produits en phase préclinique. Suite aux résultats de décembre 2014, le TNF-Kinoïde est repositionné au stade préclinique (voir p. 4).





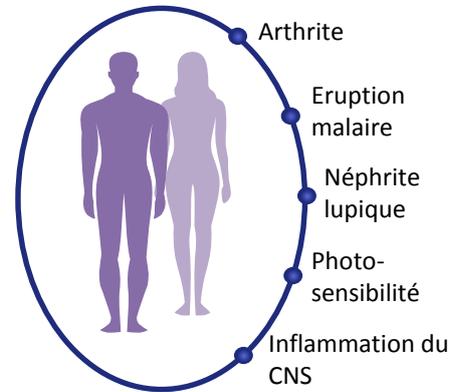
LE LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ, OU LUPUS

Le lupus est une maladie auto-immune chronique dans laquelle le corps génère des auto-anticorps attaquant de nombreux organes, avec un large panel de symptômes. Il implique typiquement la peau, les articulations, le cœur, les poumons et, dans les cas les plus sévères, les reins et le cerveau. Huit patients sur dix souffrant de lupus sont des femmes, et la maladie est plus fréquemment diagnostiquée chez les femmes les plus jeunes.

On estime à **plus de 6 millions le nombre de cas de lupus dans le monde, dont 1,5 million aux Etats-Unis.**

La maladie lupique est caractérisée par des poussées et des rémissions imprévisibles. Avec une telle symptomolo-

gie imprévisible, le lupus est une maladie souvent mal diagnostiquée et n'est encore qu'imparfaitement traitée.



Le lupus : une pluralité de symptômes

LES AVANTAGES CONCURRENTIELS DE NEOVACS DANS LE LUPUS

Il n'existe pas à ce jour de traitement spécifique pour le lupus. La stratégie thérapeutique actuelle consiste à contrôler les symptômes et prévenir les poussées de lupus grâce à des corticostéroïdes et des immunosuppresseurs. Cependant, ce type de traitement entraîne à long terme des effets indésirables graves et comporte des risques.

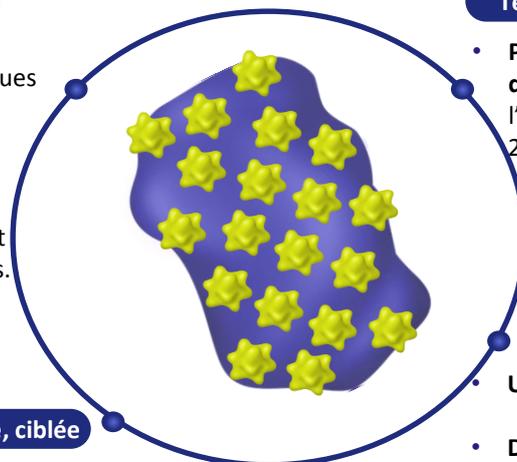
En 2011, un anticorps monoclonal a reçu une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Europe pour le traitement du lupus, le Benlysta® (belimumab). Il s'agit du

premier traitement approuvé dans cette pathologie depuis 50 ans, bien qu'il n'ait démontré qu'un bénéfice thérapeutique modeste.

Dans ce contexte de besoin médical insatisfait, si son efficacité est démontrée et s'il obtient une autorisation de mise sur le marché (AMM), l'IFN α -Kinoïde a le potentiel de devenir un traitement de référence dans le lupus, prescrit en première intention.

Données précliniques et cliniques

- **Etudes précliniques chez la souris:**
Allongement de la survie de souris lupiques traitées par l'IFN α -Kinoïde
- **Etude de phase I/II chez l'homme :**
Bonne tolérance, production forte d'anticorps polyclonaux neutralisants, et amélioration des marqueurs biologiques.



Technologie brevetée jusqu'en 2032*

- **Position de propriété intellectuelle dominante** grâce à des brevets protégeant l'IFN α -Kinoïde potentiellement jusqu'en 2032 (si le dernier brevet déposé est accepté).

Neutralisation polyclonale forte, complète, ciblée

- Des anticorps monoclonaux anti-IFN α sont développés dans le lupus. Contrairement à ces traitements, **l'IFN α -Kinoïde neutralise fortement les 13 sous-types d'IFN α (13/13) tous impliqués dans la maladie du lupus**
- A noter que l'IFN α -Kinoïde neutralise uniquement l'IFN α , et non les autres types d'IFN (β, γ, ω), essentiels au fonctionnement des défenses immunitaires.

Les avantages du vaccin thérapeutique

- **Une efficacité forte et à large spectre**
- **Des anticorps générés par le patient :** pas de risques de rejet ou résistance
- **Un traitement simple et peu contraignant** avec 3 à 5 injections par an (vs. 1 injection tous les 15 jours pour les anticorps monoclonaux)
- **Des avantages économiques majeurs** grâce à de faibles doses de produit nécessaires au traitement (1 mg/an contre plus d'1g/an pour les anticorps monoclonaux).



ETUDE COMPARATIVE ENTRE LES ANTICORPS INDUITS PAR L'IFN α -KINOÏDE DE NEOVACS ET UN ANTICORPS ANTI-IFN α EN DEVELOPPEMENT

Le tableau ci-contre présente les différents sous-types d'IFN α neutralisés par les deux traitements comparés.

Les anticorps polyclonaux neutralisants induits chez l'homme par le vaccin thérapeutique de Néovacs neutralisent fortement (+++) tous les sous-types d'IFN α , alors qu'un traitement monoclonal anti-IFN α actuellement en développement (phase II) ne neutralise fortement que 2 sous-types, et faiblement 5 autres sous-types d'IFN α – ce qui démontre la supériorité de l'approche polyclonale neutralisante de Néovacs.

Ces résultats ont fait l'objet d'une présentation (poster) lors du congrès annuel de l'EULAR en juin 2014⁽²⁾ et lors du congrès de l'ACR (poster et stand)⁽³⁾ en novembre 2014.



Anticorps neutralisants polyclonaux anti-IFN α

Sous-type IFN α (10 U/mL)	Anticorps polyclonaux d'une patiente vaccinée avec IFN-K (Dilution)	Anticorps monoclonal anti-IFN α (concentration ng/mL)
A 2a	1/22475	<7.8
B2	1/8936	98
C	1/8857	>1000
D	1/9648	>1000
F	1/2493	329
G	1/10693	78
H2	1/9147	57
I	1/13354	>1000
J1	1/5270	>1000
K	1/16878	>1000
4b	1/10154	>1000
WA	1/10148	945
A 2b	1/22326	<7.8
Sous types neutralisés	13/13 +++	2/13: +++ 5/13: +/-

NEUTRALISATION FORTE	NEUTRALISATION FAIBLE	PAS DE NEUTRALISATION
----------------------	-----------------------	-----------------------

ETUDE PRECLINIQUE DU VEGF-KINOÏDE

Néovacs a décidé de reprendre en 2014 le développement du VEGF-Kinoïde en Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA), sur la base des résultats préliminaires très intéressants obtenus et présentés au Congrès EVER en 2009⁽⁴⁾. La société avait alors démontré que l'immunisation par le VEGF-Kinoïde empêchait le développement de DMLA dans un modèle souris. Des résultats encourageants avaient par ailleurs été obtenus dans les tumeurs solides et publiés dans la revue PNAS en 2007⁽⁵⁾.

La poursuite des travaux en laboratoire a notamment pour objectif d'améliorer l'immunogénicité du produit, afin d'optimiser, entre autres, la production d'anticorps neutralisants. Le Dr. Grouard-Vogel, Directrice de la R&D chez Néovacs commente : « Nous procédons dans un premier temps à des analyses in vitro sur les différents candidats. Nous avons également commencé des études chez la souris, dont les premiers résultats sont encourageants ».

Notes: (1) Lauwerys, 2013; (2) EULAR14-SCIE-3726 ; (3) Annual Meeting Abstract Supplement (pages S1–S1402) (4) European Association for Vision and Eye Research (EVER) 2009, September 30–October 3, Portoroz, Slovenia. Abstract 4352 (5) Rad FH, Le Buanec H, Paturance S, Larcier P, Genne P, Ryffel B, Bensussan A, Bizzini B, Gallo RC, Zagury D, Uzan G. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007 104(8): 2837-42

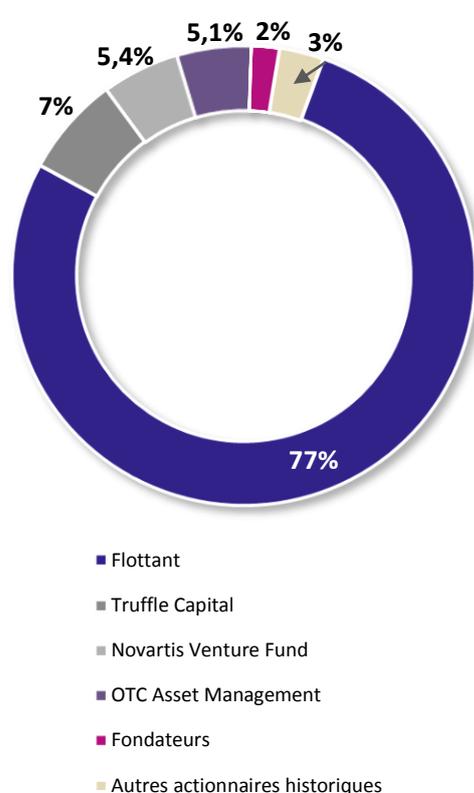


NEOVACS EN BOURSE

Mnémonique	ALNEV LISTED NYSE ALTERNEXT ELIGIBLE PEA PME
Code ISIN	FR0004032746
Marché	NYSE Alternext Paris
Secteur	Pharmaceuticals & Biotechnology
1 ^{ère} cotation	21 avril 2010
Cours de l'action	1,20€
+ Haut / + Bas	4,40€ / 1,05€
Nombre d'actions	23 006 310
Cap. boursière	27,6 M€
Volume	721 814 actions / jour

Données au 2 janvier 2015

ACTIONNARIAT



Adresse :	3-5, Impasse Reille 75014 Paris - France
Site web :	www.neovacs.fr
Téléphone	(0)1 53 10 93 00
Contact Investisseurs :	Nathalie TREPO
E-mail :	ntrepo@neovacs.com

PHASE IIB DU TNF-KINOÏDE EN POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Néovacs a annoncé le 16 décembre 2014 les résultats de l'étude clinique de phase IIB du TNF-Kinoïde dans la polyarthrite rhumatoïde. Ces résultats ont confirmé l'immunogénicité et la bonne tolérance du produit, mais n'ont pas permis de mettre en évidence d'efficacité clinique.

Questions / Réponses sur l'étude clinique (TNF-K-006)

- **Comment expliquer ces résultats ?** L'injection de TNF-Kinoïde chez les patients a induit la production d'anticorps liants, mais ces anticorps n'ont pas montré d'activité neutralisante contre la cytokine cible. Cette absence d'anticorps neutralisants est l'hypothèse la plus probable qui permet d'expliquer l'absence de réponse clinique.
- **Aviez-vous obtenu des anticorps neutralisants par le passé?** Uniquement dans les études précliniques du TNF-Kinoïde chez la souris.
- **Pourquoi alors avoir mené cette étude clinique ?** L'étude clinique de phase IIa du TNF-Kinoïde dans la polyarthrite rhumatoïde (TNF-K-003) avait permis d'observer une bonne tolérance et des premiers signes d'activité clinique associés au TNF-Kinoïde, malgré l'absence d'anticorps neutralisants. C'est sur la base de ces résultats positifs que Néovacs a décidé d'initier la phase IIB.
- **Qu'advient-il du TNF-Kinoïde ?** Le TNF-Kinoïde reste un projet au sein du portefeuille produits de Néovacs. Des études complémentaires vont être menées au laboratoire. Elles devraient permettre de mieux comprendre les raisons pour lesquelles le TNF-Kinoïde n'a pas permis d'induire des anticorps neutralisants. Ces analyses conduiront sans doute à modifier la formulation du produit – c'est pour cette raison que le TNF-Kinoïde apparaît désormais en phase préclinique dans notre portefeuille.
- **Quel est l'impact de ces résultats sur vos études cliniques à venir?** Nous tirons bien évidemment les leçons de toutes nos études cliniques pour nos travaux futurs, que les résultats soient positifs ou négatifs. Les résultats de l'étude en polyarthrite rhumatoïde ne remettent pas en question la poursuite du développement de la plateforme Kinoïde. Le TNF-Kinoïde et l'IFNα-Kinoïde sont deux produits différents, qui ne visent pas la même cytokine (le TNF et l'IFNα respectivement) et qui sont étudiés dans des maladies différentes. L'IFNα-Kinoïde a déjà démontré une production forte d'anticorps neutralisants chez l'homme.

NEOVACS EN BREF

Fondée en 1993, Néovacs est devenu un acteur majeur dans les vaccins thérapeutiques ciblant le traitement des maladies auto-immunes et/ou inflammatoires. Grâce à sa technologie innovante induisant une réponse immunitaire polyclonale, protégée potentiellement jusqu'en 2032 par 5 familles de brevets, Néovacs concentre ses efforts de développement clinique sur l'IFNα-Kinoïde pour le traitement du lupus. Néovacs réalise également des travaux précliniques sur l'IFNα-Kinoïde dans les infections virales chroniques, le VEGF-Kinoïde dans la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) et le cancer (tumeurs solides), sur l'IL-4 Kinoïde dans l'allergie et le TNF-Kinoïde dans la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn,. L'ambition de cette « approche Kinoïde » est de permettre aux patients de mieux supporter un traitement à vie qui serait plus efficace, bien toléré et très souple dans son administration.