

Brev til aktionærerne – maj 2015

Kære aktionærer

“Onxeo har nu det, der skal til for at blive en førende biotekvirksomhed inden for behandling af sjældne kræftsygdomme”

2015 har fået en yderst dynamisk start og året har indtil videre budt på præstationer som vil have indvirkning på selskabets fremtid.

2014 var året, hvor vi fusionerede med Topotarget og integrerede selskabets produkter, teams og miljø. Integrationen er nu kommet helt på plads, og vores teams arbejder godt sammen. Onxeo bliver dag for dag en stærkere virksomhed med en innovativ portefølje bestående af tre fremskredne produkter og en global organisation.

Opbygningen af Onxeo har ikke bremset vores udvikling. Tværtimod har Onxeo accelereret sin udvikling, særligt inden for de videnskabelige aktiviteter.

Driftsmæssigt går det som planlagt og i overensstemmelse med den planmæssige tidsplan. Vi opnåede gode resultater sidste år, og der blev offentliggjort mange videnskabelige publikationer, som understreger kvaliteten af det arbejde, der er udført.

Det er vores mål på kort sigt at udvikle ReLive (Livatag®) internationalt og forberede de kommende kliniske studier med Beleodaq® og Validive® så effektivt som muligt samt at tilføre yderligere værdi til disse lovende programmer.

Vi er på en yderst spændende rejse, som skal hjælpe os til at blive en international spiller. Vi omdanner virksomheden ved at være førende og banebrydende inden for behandling af sjældne kræftformer, hvor det altoverskyggende mål er at udvikle behandlinger, som kan gøre en forskel for patienter der lider af disse alvorlige sygdomme.

På vegne af Onxeos team vil jeg gerne takke for jeres loyalitet og fortsatte støtte, som vil hjælpe os til at udvikle innovative behandlinger, så vi sammen kan opbygge Onxeos fremtid.

Judith Greciet
Administrerende direktør



INDHOLD

- Pipeline og næste skridt
❖ Side 2
- Fokus på Livatag® og primær leverkræft
❖ Side 3-6
- Onxeo i medierne
❖ Side 7
- Stor videnskabelig anerkendelse
❖ Side 7
- Q & A
❖ Side 8
- Generalforsamling
Hold dig opdateret
❖ Side 9

Pipeline og næste skridt

Med sine 3 uafhængige programmer rettet mod alvorlige sygdomme har Onxeo en stor og innovativ pipeline med en optimeret risikoprofil.

Endvidere er de 3 programmer i den sene kliniske fase, i fase III eller klar til at overgå til fase III.

UNIK, STÆRK OG DIVERSIFICERET PIPELINE

PRODUKTER	FASE 1	FASE 2	FASE 3	MARKED	MILEPÆLE	MARKEDSSTR.
Beleodaq® (PTCL 2. linje)					US-registreret juli 2014	\$ 50-75 mio.
Kombo BelCHOP (PTCL 1. linje)					Udvidelse til 1. linje	\$ 150-225 mio.
Livatag® (HCC 2. linje)					Fase 3 igangværende	~\$ 870 mio. Trandrug Platform
Validive® (Oral mucositis)					Positiv fase 2 (oktober 2014)	~\$ 430 mio. Lauriad Platform

🔪 **Livatag®**, nano-formuleret doxorubicin udviklet til behandling af primær leverkræft (se de følgende sider).

- Undersøges i øjeblikket i fase III-studier i 8 lande, og fase III-programmet udvides til yderligere 3 lande.
- Det syvende DMSB-møde er planlagt til 4. kvartal 2015 og bliver afgørende for at validere produktets gode sikkerhedsprofil.
- Der ventes foreløbige fase III-resultater i starten af 2017.

🔪 **Validive®**, clonodin mucoadhesiv tablet udviklet til forebyggelse af svær oral mucositis hos patienter med hoved-halskræft, som behandles med radio-kemoterapi.

- På baggrund af positive fase II-resultater forbereder vi igangsættelsen af et fase III-studie i slutningen af 2015.
- Der forhandles i øjeblikket med potentielle samarbejdspartnere. Selskabet vil vurdere den bedste mulighed: At beholde eller licensere rettighederne i henhold til de potentielle betingelser.

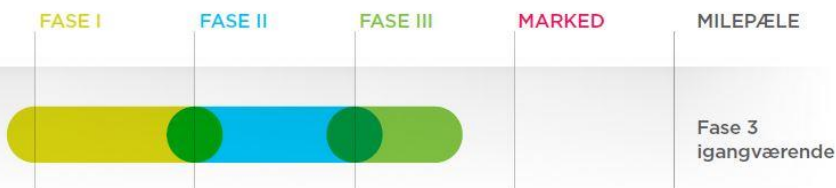
🔪 **Beleodaq®**, HDAC-hæmmer, godkendt som andenlinjebehandling af perifert T-celle lymfom (PTCL).

- Undersøges i øjeblikket i fase I (BelCHOP) for at evaluere sikkerhedsprofilen i kombination med CHOP, som er standard-førstelinjebehandlingen af PTCL.
- Der forventes resultater i 3. kvartal 2015.
- Forberedelse til et fase III-studie for at bekræfte behandlingseffekten af kombinationen BelCHOP som førstelinjebehandling for derved at udvide produktets potentiale.
- Pivotalstudie til europæisk godkendelse af Beleodaq® til behandling af PTCL.
- Kommercialisering indledt i august 2014 af Spectrums amerikanske salgsteam.

I de kommende nyhedsbreve vil vi have særligt fokus på et af vores udviklingsprogrammer og den pågældende sygdom

PRODUKTER

Livatag®
(HHC 2. linje)



Hovedpunkter:

- ✔ Igangværende internationalt klinisk fase III-studie
- ✔ HCC – en aggressiv kræftform
- ✔ Fast-track status opnået hos FDA
- ✔ Forventede resultater i 2017
- ✔ Marked: Maks. EUR 800 mio.

Hepatocellulært karcinom (HCC)

Hepatocellulært karcinom (HCC) udvikles i levercellerne (hepatocytterne) og udgør 85 % af de primære leverkræftformer. I langt størstedelen af tilfældene (>90 %) opdages HCC, når leveren allerede er påvirket (skrumpelever). Risikofaktorerne er velkendte: Infektion med hepatitisvira (B og C) og overforbrug af alkohol (som også er en af de vigtigste årsager til skrumpelever). Stofskiftesygdomme, særligt fedme, som i stigende grad også er årsag til skrumpelever og HCC.

Leverkræft er den sjettehyppigste kræftform målt på forekomst (782.000 nye tilfælde på verdensplan hvert år, 5,6 % af alle nye kræfttilfælde) og har den næsthøjeste mortalitetsrate (746.000 dødsfald, 9,1 % af det samlede antal). Forekomsten af HCC er særligt høj i Asien, og især i Kina (50 % af patienterne) som følge af en høj forekomst af viral hepatitis B.

De fleste tilfælde af HCC diagnosticeres på et fremskredent tidspunkt, da tumoren udvikler sig uden tydelige kliniske tegn i de tidlige stadier, og de første symptomer eller tegn er normalt ikke specifikke for HCC.

En dårlig prognose og utilstrækkelige behandlinger

På det tidlige stadie er den eneste helbredende behandling for HCC kirurgisk resektion, hvor man fjerner hele tumoren. Som følge af den sene diagnose er der imidlertid ofte for store og for mange tumorer, og det er kun 15-20 % af patienterne, der kan få foretaget dette kirurgiske indgreb.

Radiofrekvens er et alternativ til kirurgisk resektion, hvor man termisk destruerer tumoren (via elektrisk strøm). Denne teknik er normalt begrænset til små tumorer, og forudsat at der kun er et begrænset antal tumorer.

Efter det første stadie, hvor man kan foretage kirurgisk indgreb, er der to behandlingsmuligheder: Kemoembolisering (intra-tumoral infusion af kemoterapien for at udtørre tumoren) og sorafenib (Nexavar®, Onxy/Bayer), som er det eneste registrerede lægemiddel, der har vist en overlevelsesforlængelse på 2,8 måneder over for placebo hos patienter, der har fået kemoembolisering.

Efter manglende effekt af sorafenib kan der anvendes lindrende systemisk kemoterapi.

Femårsoverlevelsen er fortsat ekstremt lav. For eksempel er den i USA 16 % for alle patienter men kun 10 % for de patienter, der får stillet diagnosen på det fremskredne stadie (stadie III, regional/lokal spredning) og 3 % ved fjernmetastasering (stadie IV).

Livatag®: En nanopartikel-formulering til bekæmpelse af tumorresistens

Leverkræft er en særligt resistent kræftform. Kræftleverceller udvikler resistens som følge af et multiresistent gen (MDR-1) af transmembrane transport-proteiner. Proteinerne virker faktisk som "pumper", som forhindrer, at det cytotoxiske stof kan udøve sin terapeutiske virkning.

De traditionelle kemoterapier er derfor ikke effektive, og der er et stort behov for nye behandlinger af fremskreden HCC.

Livatag® er baseret på den innovative «Transdrug™» teknologi, som er designet til at formulere en kemoterapi (doxorubicin) under nanopartikler. Interaktionen mellem doxorubicin og transmembrane proteiner (P-gp) modificeres dermed, hvilket forhindrer eller begrænser afvisningen af doxorubicin uden for tumorcellen.

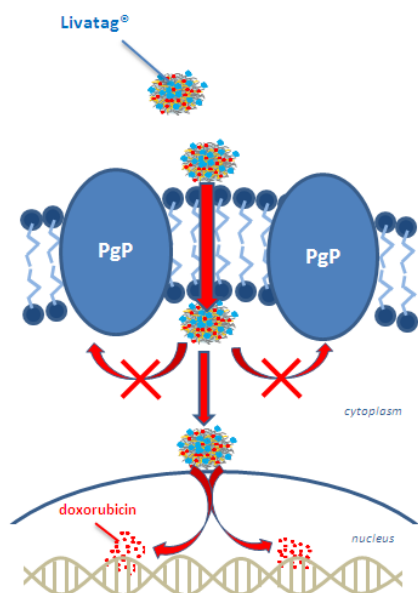
Nanopartiklerne fungerer som en Trojansk hest og trænger igennem cellen, hvor de bliver og frigiver doxorubicinen i cellekernen, det cytotoxiske virkningssted.

I prækliniske studier har Livatag® vist en evne til at overvinde effluxpumperne, hvilket er påvist i form af koncentrationer, som er højere end for "traditionel" doxorubicin inden for tumorcellen og kernen.

Det kliniske fase II-studie med HCC-patienter har vist særligt opløftende resultater om effekt med en stigning på 17 måneder i den gennemsnitlige overlevelse (32 måneder for patienter behandlet med Livatag® mod 15 måneder for patienter behandlet med kemoembolisering, som er standardbehandlingen på dette stadie af sygdommen).

Man var imidlertid nødt til at indstille studiet på grund af bivirkninger (akut respiratorisk distress syndrom).

Disse begivenheder, som vedrører tilstedeværelsen af nanopartikler i lungevæv, undgås takket være den intravenøse administration og lave infusionsrate, som påvist i dyremodeller.



ReLive: Et klinisk fase III-studie til bekræftelse af behandlingseffekten af Livatag®

På baggrund af disse effekt- og sikkerhedsdata har myndighederne valideret igangsættelsen af et klinisk fase III-studie (ReLive), hvor man sammenligner effekten og sikkerheden af Livatag® med den bedste standardbehandling, som er den behandling lægerne ordinerer som den mest passende og i overensstemmelse med gældende praksis.

ReLive er et randomiseret (lægen vælger ikke, hvilket produkt, der administreres, Livatag® eller den bedste standardbehandling), kontrolleret, ikke-blindet studie. Der evalueres to doser Livatag® (20mg/m² og 30 mg/m²), og det planlægges at rekruttere 400 HCC-patienter, som ikke har haft gavn af eller var intolerant over for sorafenib.

ReLive-studiet blev først indledt i Frankrig og derefter udvidet et år senere til flere europæiske lande og til USA. Denne progressive udvidelse medfører en eksponentiel stigning i rekrutterings-hastigheden, efterhånden som nye undersøgelses-centre åbnes. Da der kun er et begrænset antal HCC-patienter i Europa og i USA, er det faktisk nødvendigt at åbne et væsentligt antal centre for at optimere rekrutteringsraten.

Pr. 31. marts 2015 var over 40 % af de planlagte patienter blevet randomiseret til omkring 40 undersøgelsescentre. Onxeo har travlt med at åbne nye centre især i Egypten, Saudi-Arabien og Libanon. Med dette for øje har Onxeo indgået aftale med MCT, en kontraktforskningsorganisation (CRO) med speciale i at foretage kliniske studier i Mellemøsten og Nordafrika (MENA).

De foreløbige resultater fra studiet forventes offentliggjort primo 2017.

Uafhængig ekspertkomité om ReLive bekræfter igen den gode sikkerhedsprofil for Livatag®

En komité af uafhængige eksperter gennemgår jævnligt tolerancen over for den givne behandling. Formålet er at identificere mulige uventede bivirkninger for at sikre patienternes sikkerhed.

DSMB mødes to gange om året, og komitéen udstedte i april 2015 for sjette gang en positiv anbefaling om at fortsætte det kliniske studie uden ændringer, og komitéen har således valideret Livatag®'s sikkerhedsprofil indtil videre.

🔹 Livatag®: Fordelagtig status

Livatag® har Orphan Drug-status i Europa og USA. Denne status tildeles af sundhedsmyndighederne til lægemidler rettet mod sjældne sygdomme (< 200.000 tilfælde i Europa og < 250.000 tilfælde i USA), hvor der er et stort behandlingsbehov.

Takket være denne status har Livatag®, udover patentet, kommerciel beskyttelse i USA (7 år) og i Europa (10 år). Endvidere faciliteres en lettere adgang til drøftelse med sundhedsmyndighederne.

Da der kun er et begrænset antal patienter, kræves der kun gennemført et enkelt fase III-studie for at påvise den kliniske effekt af et produkt (mod normalt to påkrævede studier), forudsat at der kan påvises behandlingseffekt. Endelig, og af samme grund, er prisforhandlingerne med de "betalende myndigheder" generelt mere gunstige, end når der er tale om behandlinger til en stor gruppe patienter.

Livatag® har også opnået Fast Track-status (fremskyndet behandling) i USA, hvilket giver hurtigere behandling af data fra de amerikanske sundhedsmyndigheder (FDA). Behandlingen af en ansøgning om et nyt lægemiddel anslås dermed at blive reduceret med 3-6 måneder.

🔹 Patentbeskyttelse af Livatag®

Livatag® var allerede patentbeskyttet frem til 2019 med en første patentfamilie, som dækkede lægemidlets sammensætning, og stoffet har nu yderligere og forlænget beskyttelse frem til 2032 med en anden patentfamilie, som dækker specifik doseringsregime, og som blev tildelt af Den Europæiske Patentmyndighed i februar 2014.

🔹 Salgspotentiale på markedet

Med 800.000 nye tilfælde på verdensplan om året udgør det potentielle salg af Livatag® EUR 800 mio.

🔹 Livatag®: Seneste videnskabelige nyheder

Under det 50. årsmøde i European Association for the Study of the Liver (EASL) den 24. april 2015 afholdtes et møde blandt ReLives investigatore. Ved denne lejlighed præsenterede det kliniske team studiets fremskridt for omkring 10 investigatore, som kunne dele erfaringer.

Udformningen af ReLive-studiet blev publiceret som en e-poster for derved at øge forskningsverdenens kendskab til ReLive og Livatag®.

NICE Konsortiet (Nano Innovation for Cancer)

NICE (Nano Innovation for Cancer) er det første konsortium af interessenter inden for nanomedicin i Frankrig med fokus på aspekter omkring karakterisering og industrialisering af processer, der er specifikke for nanolægemidler. Konsortiet består af fem offentlige og private partnere og ledes af Onxeo og omfatter parter med indgående ekspertise inden for nanomedicin. Missionen i NICE er at opbygge en platform til at fremme udviklingen og industrialiseringen af nanomedicin i Frankrig ved at udnytte den store og komplementerende ekspertise, som de enkelte partner besidder.

Endelig opnåede Onxeo i juli 2013 finansiering fra BPI France på knap EUR 9 mio., hvoraf EUR 4,3 mio. blev tildelt direkte til selskabet via et såkaldt Industrial Strategic Innovation (ISI)-program, som skal betales over 5 år. I oktober 2014 modtog selskabet den anden betaling på EUR 1,25 mio. på baggrund af forventede fremskridt i programmet med Livatag®. Denne finansiering giver mulighed for at fremskynde den industrielle udvikling af Livatag®.

DECIDEURS TV

Interview med Judith Greciet om Onxeos produktportefølje – 03/04/2015

«Fase III-studiet blev indledt for 2½ år siden. Det startede i Frankrig og blev derefter udvidet til andre europæiske lande og til USA i 2013. Denne udvidelse af fase III-studiet giver os mulighed for hurtigere at rekruttere patienter. Der forventes offentliggjort foreløbige data fra ReLive-studiet i starten af 2017.»

Seeking Alpha α

Onxeo: Et fremstormende mellemstort farmaselskab med store ambitioner – 12/03/2015

“Onxeo er et fransk/dansk biotekselskab, som bygger på en portefølje af innovative behandlinger med fokus på sjældne kræftsygdomme.”



Sjette positive anbefaling for ReLive-studiet med Livatag® mod HCC – 14/04/2015

“Onxeo har meddelt, at den uafhængige europæiske ekspertkomité (Data Safety and Monitoring Board, DSMB), som overvåger sikkerheden i “ReLive” fase III-studiet med Livatag®, igen enstemmigt har anbefalet at fortsætte studiet uden ændringer.

STOR VIDENSKABELIG ANERKENDELSE



Kliniske fase II-resultater for Validive® (clonidin Lauriad®) er blevet accepteret til en poster-præsentation på 2015-årsmødet i American Society of Clinical Oncology (ASCO). Årsmødet afholdes i Chicago i USA fra 29. maj til 2. juni 2015. Det kliniske fase I/II-studie med belinostat i kombination med doxorubicin vil også blive præsenteret af Onxeo.

Årsmødet i ASCO er en stor begivenheden inden for det onkologiske speciale, hvor 30.000 sundhedsfolk samles og opdateres om de seneste globale tiltag og resultater inden for onkologi.



Onxeo er blevet udvalgt til at præsentere en e-poster om udformningen af det internationale, kliniske fase III-studie med Livatag® på EASL (European Association for the Study of the Liver).

EASL blev grundlagt for knap 50 år siden med henblik på at øge kendskabet til og dele viden om leversygdomme. Årsmødet i EASL har deltagelse af specialister inden for hepatologi og leverkræft, og det er således en ideel mulighed for at samle de europæiske og amerikanske investigatører i det kliniske “ReLive”-studie, som deltager i kongressen.

Nedenfor vises de spørgsmål, der ofte stilles under aktionærmøder eller som modtages på e-mail.

Planlægges det at offentliggøre præliminære data fra fase III-studiet med Livatag®?

Den af myndighederne godkendte protokol omfatter ikke en futility-undersøgelse for fase III-studiet ReLive og der vil ikke blive foretaget en præliminær analyse før i slutningen af studiet, da tilsynsmyndighederne har været meget strikse omkring dette punkt. De foreløbige resultater fra studiet forventes offentliggjort ultimo 2016/primo 2017.

Vil Transdrug™ teknologien blive anvendt i andre indikationer?

Transdrug™ teknologien anvender nanopartikler til at hjælpe med at bekæmpe resistens over for kemoterapi. Teknologien tilhører os, og det er muligt at udvide den til andre stoffer og/eller anvende Livatag® til behandling af andre sygdomme.

Indtil videre har vi af ressourcemæssige årsager haft fokus på aktiviteterne med Livatag® mod HCC, men man kan godt forestille sig andre anvendelsesområder. Den erfaring, vi har opbygget, er selvsagt et værdifuldt aktiv med henblik på at planlægge en sådan forsøgsplan.

I hvilket land er Onxeo skattepligtig?

Onxeo er skattepligtig i Frankrig og Danmark på baggrund af den respektive omsætning, der genereres fra aktiver udviklet i de enkelte lande. Den omsætning, der genereres fra kommercialiseringen af Beleodaq®, som er udviklet i Danmark, skal der således betales skat af til de danske skattemyndigheder.

Onxeo er et fransk selskab og betaler skat i Frankrig af den konsoliderede indkomst i overensstemmelse med gældende regler.

Hvordan ser virksomhedens likviditet ud?

Kapitalrejsningen ved udgangen af 2014 gav selskabet et nettosumtal på EUR 37 mio. takket være støtten fra aktionærene. Herudover modtog Onxeo EUR 25 mio. i milepælsbetalinger fra Spectrum.

Den samlede likviditet udgjorde EUR 49,9 mio. pr. 31. marts 2015, hvilket giver os synlighed to år frem, hvor vi kan videreudvikle vores programmer.

Kan I forklare de finansieringstransaktioner, der fandt sted i 2014?

Alle svarene er tilgængelige på vores hjemmeside under «Generalforsamling» i filen «[Written questions](#)».

Dette dokument beskriver begivenhederne kronologisk og forklarer vilkårene for lånet fra vores hovedaktionær Financière de la Montagne.

Ordinær generalforsamling: Et godt møde med vores aktionærer

Den ordinære generalforsamling, som var planlagt til 15. april, kunne ikke gennemføres, da den ikke var beslutningsdygtig.

Dette kan måske virke overraskende, men det er vigtigt at forstå, at omkring 1/3 af selskabskapitalen efter fusionen nu er ejet af danske aktionærer, som primært består af private aktionærer. Derfor er den andel af Onxeos kapital, der ejes af privatpersoner, nu øget til ca. 60 % af den samlede aktiekapital – dvs. flere tusind individer. Det er selvfølgelig godt at have opbakning fra private aktionærer, men det er ikke let for dem at komme til generalforsamlingen, og uden kontaktoplysninger på disse personer er vi ikke i stand til at kontakte dem enkeltvis.

Der opstod desuden nogle tekniske problemer imellem de franske og danske banker under afstemningen, som i vid udstrækning har besværliggjort processen.

Den næste ordinære generalforsamling afholdes på selskabets hovedkontor den 20. maj kl. 14.30

En ny generalforsamling er planlagt og giver os mulighed for at præsentere vores strategi og fortælle om vores resultater og forventninger, og vi kan besvare spørgsmål direkte. Vi håber, at I vil deltage i generalforsamlingen, så vi kan fortsætte dialogen.

Metoden til at deltage i generalforsamlingen og udøve din stemmeret, enten ved at møde op personligt, ved at brevstemme eller stemme ved fuldmagt, er yderst kompleks. En mere detaljeret forklaring kan ses på vores hjemmeside:

<http://www.onxeo.com>

Du er velkommen til at kontakte os:

contact@onxeo.com

Finanskalender 2015

GENERALFORSAMLING

20. maj 2015

RESULTAT FOR 1. HALVÅR

29. juli 2015

INVESTORDAGEN, KØBENHAVN

22. September 2015

ACTIONARIA – KONGRES FOR AKTIONÆRER

20.-21. november 2015

HOLD DIG ORIENTERET



For yderligere oplysninger henvises til

www.onxeo.com



Følg os på Twitter: [@Onxeo](https://twitter.com/Onxeo)



Kom og mød os på Actionaria.

20. og 21. november 2015 på Palais des congrès de Paris !



Tilmeld dig vores pressemeddelelser

Send en mail til contact@onxeo.com



Download vores [Årsrapport](#)