

AKTIONÆRBREV – SEPTEMBER 2015

Kære aktionærer

Som tidligere meddelt vil denne nye udgave af vores aktionærbrev fokusere på Beleodaq®, som specifikt blev drøftet på den seneste analytikerpræsentation, som vi afholdt i Paris. Ud over at beskrive vores halvårsresultat gennemgik vores forskningsdirektør Graham Dixon vores portefølje af lægemidler til behandling af sjældne kræftsygdomme og mere specifikt Beleodaq®, som udvikles til behandling af den sjældne blodkræftform perifert T-celle lymfekræft (PTCL).

Dette brev indeholder en nærmere beskrivelse af PTCL, de særlige egenskaber ved belinostat (det aktive stof i Beleodaq®), den præcise virkningsmekanisme i behandlingen samt interviews med Professor Jean-Louis Misset og Karsten Witt, som fortæller om deres syn på sygdommen og giver en profil af Beleodaq® samt produktets potentiale.

Aktionærbrevet indeholder også en række spørgsmål, som deltagerne på vores analytikermøde stillede, samt de svar der blev givet.

Beleodaq® er en vigtig del af vores strategi, og formålet med dette aktionærbrev er at give et bedre indblik i dette vigtige lægemiddel som en del af vores portefølje af produkter.

Judith Greciet, administrerende direktør

INDHOLD

- ▶ **PTCL: En alvorlig sygdom som her beskrives af en læge**
Side 2
- ▶ **Behandling af PTCL: Behov for nye behandlingsvalg**
Side 3
- ▶ **Fokus på Beleodaq®**
Side 4 og 5
- ▶ **Beleodaq®: Et potent og attraktivt lægemiddel**
Side 6
- ▶ **Hovedtal for 1. halvår / Q&A session**
Side 7
- ▶ **Q&A session / Sidste nyt**
Side 8
- ▶ **Ny analytikerdækning / Onxeos seneste interviews / Kommende begivenheder**
Side 9



Professor Emeritus Jean-Louis MISSET fra det medicinske fakultet på Paris 7 har i hele sin karriere behandlet patienter på Saint Louis Hospital i Paris og Paul Brousse Hospital i Villejuif. Han var tidligere formand for Topotargets videnskabelige rådgivningskomité og har publiceret over 200 videnskabelige artikler.

Kan du give en beskrivelse af perifert T-celle lymfekræft (PTCL)?

PTCL (eller perifert T-celle lymfekræft) er en undertype af non-Hodgkins lymfom (NHL). NHL er tumorer, som primært opstår i lymfeknuderne. NHL påvirker lymfocytterne – de hvide blodlegemer, som forsvarer kroppen mod infektion og findes i lymfesystemet. Når de rammes, kan man ikke kontrollere deres vækst eller adfærd. De kan danne tumorer, som kaldes lymfomer.

NHL kan opdeles i flere forskellige undergrupper af kræft, hvoraf perifert T-celle lymfekræft udgør den ene. I 15 % af tilfældene opstår NHL i de immunceller, der kaldes T-celler. Disse immunceller dannes i knoglemarven, hvorfra de vandrer til thymus for at fortsætte modningen. Til sidst kommer de ind i blod- og lymfesystemet, hvor de spiller en rolle i kroppens immunforsvar. PTCL kaldes "perifer", da sygdommen påvirker modne T-celler specielt i lymfeknuderne. Nogle gange kan den imidlertid ramme organer eller andet væv som f.eks. knoglemarven, leveren, lungerne mv. Denne kræftform udvikler sig hurtigt og har en tendens til at sprede sig, og den kategoriseres derfor som aggressiv.

Hvordan stiller man diagnosen PTCL? Hvad er prognosen?

Symptomerne er meget forskelligartede, men generelt opstår der feber eller træthed kombineret med tydelige lymfeknuder. Selvom de er sjældne, er disse kræftformer velkendte og kan hurtigt diagnosticeres med en biopsi af en lymfeknude. Der er tale om en ekstremt alvorlig sygdom, hvor der pt. er begrænsede behandlingsmuligheder.

Den gennemsnitlige overlevelse for patienter med PTCL er 3-4 år. Tumorerne har en tendens til at sprede sig til andre organer, og/eller de reagerer ikke på behandling. Patienterne kan også få recidiv, og det medfører, at de skal gennemgå flere behandlingsrunder, hvilket ofte indebærer bivirkninger.

PTCL – forekomst

Incidensraten anslås at ligge på 15.500 nye tilfælde af PTCL i USA, Japan og de fem største lande i EU. Prævalensen er højere i USA og i Asien. Patienterne får oftest stillet diagnosen, når de er i 60'erne. Der er normalt flere mænd (55 %) end kvinder, der får stillet diagnosen.

PTCL: En sygdom, hvor der er behov for nye behandlinger

Stort udækket behandlingsbehov

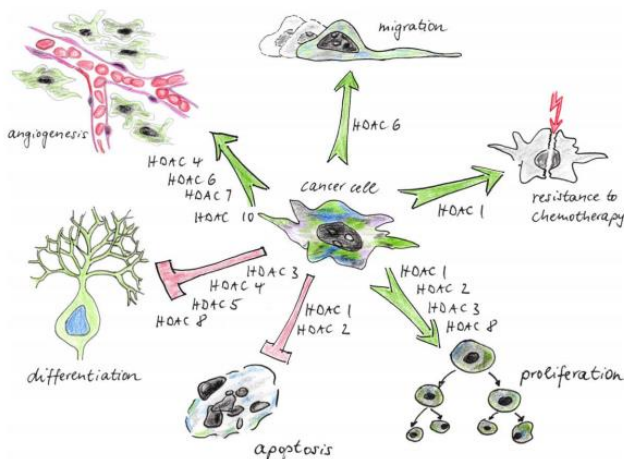
Som med mange andre kræftformer er standardbehandlingen i dag kemoterapi med lægemiddelstoffer med mange forskellige virkningsmekanismer, hvilket øger chancen for succes. Når patienterne har fået stillet deres diagnose, får de en runde kemoterapi med en kombination af fire stoffer (cyclofosamid, doxorubicin, vinkristin og prednison – CHOP), som har til formål at hæmme tumorvæksten og ødelægge tumorcellerne. Strålebehandling kan også anvendes til at ødelægge de tumorer, der ligger i lymfeknuderne.

Trods disse behandlinger kommer tumorerne dog ofte igen eller skrumper ikke, og disse kaldes henholdsvis recidiverende og resistente tumorer. I disse tilfælde kan man anvende andre behandlinger (f.eks. kemobehandlinger, strålebehandling, immunterapi mv.) som andenlinjebehandling. Pr. dags dato er to produkter ud over Beleodaq® godkendt i USA som andenlinjebehandling af PTCL (samme betingede godkendelse som Beleodaq®): Folutyn® (pralataxat) og Romidepsine® (istodax).

Formålet med alle nye behandlinger er at forøge den samlede overlevelse og samtidig sikre en acceptabel bivirkningsprofil. In den henseende er PTCL fortsat en sygdom, hvor der er et stort udækket behov for bedre behandlinger, både som enkeltstof- og kombinationsbehandling.

Belinostat er blevet godkendt i USA til behandling af PTCL, når førstelinjebehandling med kemo ikke har haft effekt, eller hvis tumoren kommer igen. Stoffet har en favorabel bivirkningsprofil og har vist sig at fremkalde et signifikant respons med hensyn til at kontrollere tumorvækst. Belinostat har således vist sig at udgøre et vigtigt behandlingsvalg for denne alvorlige sygdom.

HDAC-hæmmere: Hvordan fungerer Beleodaq®?



Oloff, Witt et al., *Cancer Letters* 277 (2009) 8-21

Belinostat er en pan-HDAC hæmmer (HDACi). Det betyder, at stoffet hæmmer to af de primære HDAC-familier, som er enzymer, der spiller en rolle i flere mekanismer, der er vigtige for tumorvækst. HDAC-stofferne regulerer funktionen af targetgener.

I tumorceller fungerer disse HDAC-stoffer ikke normalt, hvilket ændrer cellernes egenskaber, så de deler sig på ukontrolleret vis, hvorved der opstår en tumor. Målet med at hæmme disse HDAC-stoffer er at forebygge, at tumorcellerne deler sig og fremkalder celledød (apoptose) og samtidig at udløse en lang række andre cellulære processer i udviklingen af tumorer.

BELEODAQ® og behandlingen af PTCL

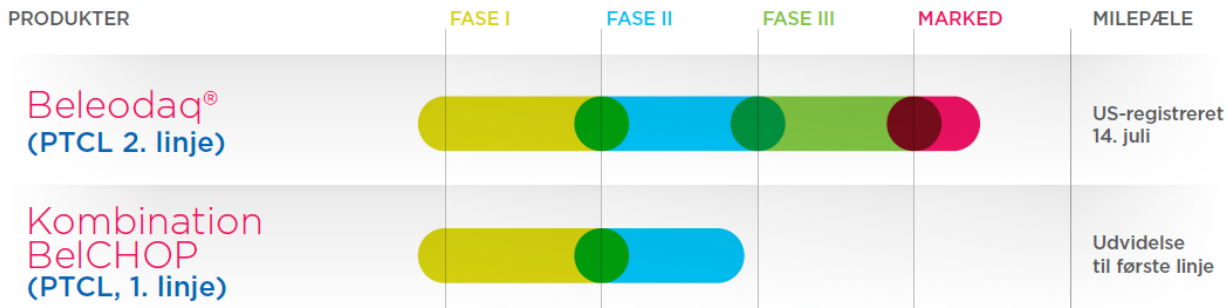


BELIEF pivotalt fase IIb-studie: Positive resultater fører til godkendelse fra FDA

Dette ikke-blindede, multicenter fase IIb-pivotalstudie fandt sted fra 2008 til 2010. Der blev rekrutteret 129 patienter, som blev behandlet med belinostat som intravenøs infusion hver 3. uge. Belinostat viste sig at have lav myelosuppression, og selv patienter med ringe knoglemarvsreserve tolererede lægemidlet godt. 26 % af patienterne viste en objektiv responsrate på tumoren. Der blev observeret en endnu højere responsrate (45,5 %) hos patienter med angioimmunoblastisk T-celle lymfekræft (AITL), som er en undertype af PTCL.

Efter at Beleodaq® fik tildelt Priority Review-status fra FDA i USA, fik stoffet tildelt betinget markedsføringstilladelse som andenlinjebehandling af PTCL i juli 2014 på baggrund af disse resultater fra BELIEF-studiet.

Denne markedsføringstilladelse udløste en omsætning på USD 43 mio. i 2014 i form af milepælsbetalinger fra Onxeos amerikanske samarbejdspartner Spectrum Pharmaceuticals, som lancerede produktet i august 2014.



Fra andenlinje- til førstelinjebehandling af PTCL

Takket være den påviste virkning på tumorerne kan Beleodaq® potentielt også anvendes som led i førstelinjebehandlingen af PTCL. For at imødekomme FDA's krav planlægges det at indlede et fase III-studie med Beleodaq® i 1. halvår 2016 for de samme PTCL-patienter, men denne gang som førstelinjebehandling i kombination med CHOP (det nuværende standardvalg), hvorved man vil udvide indikationen fra andenlinje- til førstelinjebehandling. Forud for påbegyndelsen af dette fase III-studie foretager Spectrum Pharmaceuticals, Onxeos partner i USA, et fase I-studie med kombinationsbehandlingen Beleodaq® + CHOP for at fastlægge den optimale dosis af kombinationen samt dens bivirkningsprofil. Der forventes resultater inden 4. kvartal 2015, hvilket vil give mulighed for færdiggørelse af protokollen i fase III-studiet til førstelinjebehandling af PTCL.

Beleodaq® – en meget potent HDAC-hæmmer

Belinostat er på molekylær basis en yderst potent hæmmer, som viser et bredt spektrum af antitumor-aktivitet på mange kræftcellerlinjer. Stoffet er desuden aktivt i cellerlinjer, der er resistente over for andre kemoterapeutiske stoffer.

Glimrende bivirkningsprofil

Beleodaq® har vist sig at være veltolereret i klinisk brug og er afprøvet i ca. 1.200 patienter i mere end 30 kliniske studier. Stoffets glimrende bivirkningsprofil skyldes lav kardiovaskulær toksicitet og minimal knoglemarvstoksicitet, som er to bivirkninger, der ofte observeres med lægemiddelkandidater rettet mod kræft.

Potentiale i behandlingen af flere andre kræftformer

Som følge af den innovative virkningsmekanisme kan Beleodaq® potentielt være af klinisk interesse for et bredt spektrum af blodkræftsygdomme og solide kræftformer enten som enkeltstofbehandling eller i kombination med andre lægemidler. Belinostats virkningsmekanisme gør stoffet yderst velegnet til at indgå i en kombination med de nuværende kemoterapeutika samt enkelte stoffer i den nye generation af immunmodulerende kræftbehandlinger. Onxeo er i gang med at udarbejde en udviklingsplan for at evaluere den bedste fremtidige udvikling for Beleodaq® baseret primært på data fra de mange studier, der er gennemført som led i udviklingsprogrammet.

Beleodaq® er blevet undersøgt i en lang række kliniske og ikke-kliniske studier.

I 2014 og 2015 blev der publiceret over 13 artikler om belinostat til behandling af PTCL, mens 6 artikler omhandlede andre indikationer som f.eks. karcinom, fremskredne myeloide neoplasmer, tymiske epiteliale tumorer eller akut myeloid leukæmi. Belinostat omtales desuden ofte i en række ikke-kliniske publikationer, som dækker området HDAC-hæmmere. Nogle af disse publikationer er anført her:

- J Clin Oncol. 2015 Aug 10;33(23):2492-9. doi: 10.1200/JCO.2014.59.2782. Epub 2015 Jun 22. **Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study.** O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, Van Hoof A, Brown P, Doorduijn J, Hess G, Jurczak W, Knoblauch P, Chawla S, Bhat G, Choi MR, Walewski J, Savage K, Foss F, Allen LF, Shustov A.
- Future Oncol. 2015;11(11):1659-64. doi: 10.2217/fon.15.62. **Belinostat for the treatment of relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma.** Rashidi A, Cashen AF.
- Mini Rev Med Chem. 2015;15(9):731-50. **Histone deacetylase inhibitors: a review on class-I specific inhibition.** Behera J, Jayprakash V, Sinha BN.
- Cancer Treat Rev. 2014 Oct;40(9):1080-8. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.08.001. Epub 2014 Aug 24. **Therapeutic options in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma.** Coiffier B, Federico M, Caballero D, Dearden C, Morschhauser F, Jäger U, Trümper L, Zucca E, Gomes da Silva M, Pettengell R, Weidmann E, d'Amore F, Tilly H, Zinzani PL
- Cancer Manag Res. 2015 Jun 3;7:145-51. doi: 10.2147/CMAR.S85351. eCollection 2015. **New developments in the treatment of peripheral T-cell lymphoma - role of Belinostat.** Reimer P.
- Arch Pharm Res. 2015 Jun;38(6):933-49. doi: 10.1007/s12272-015-0571-1. Epub 2015 Feb 5. **Histone deacetylase inhibitors in hematological malignancies and solid tumors.** Chun P.

3 spørgsmål til Karsten Witt, MD



Karsten WITT er en uafhængig medicinsk konsulent, tidligere medlem af Topotargets bestyrelse og tidligere formand for Topotargets videnskabelige komité.

Hvorfor er HDAC-hæmmere som f.eks. belinostat af videnskabelig interesse?

HDAC (histondeacetylase) er en enzym-familie, som spiller en afgørende rolle i reguleringen af genekspression og gentranskription. I kræftceller har HDAC en tendens til at være overudtrykt, hvilket medfører, at tumorcellerne vokser og formerer sig. Ved at hæmme HDAC bremses cellecyklussen, og det kan føre til, at tumorcellerne dør (apoptose). HDAC-hæmmernes virkning kan begrænse tumorens vækst ved at tænde eller slukke for bestemte tumorgener eller ved at forstærke kroppens immunrespons over for tumorer.

Hvorfor er belinostat anderledes end andre HDAC-hæmmere?

Belinostat adskiller sig fra andre allerede godkendte HDAC-hæmmere, da det med større kraft retter sig mod HDAC-klasserne 1 og 2 (der er indtil videre identificeret 4 HDAC-klasser). Dette stof kan således teoretisk anvendes bredere, da det blokerer en række yderligere enzymer. På den måde adskiller belinostat sig fra behandlinger, som specifikt retter sig mod f.eks. én tumor-mutation. Belinostat er allerede blevet testet i ca. 1.200 patienter i en række kliniske studier mod forskellige kræftformer (blodkræft og solide tumorer). Vi har grund til at tro, at belinostat har effekt i behandlingen af andre blodkræftformer, men også i solide tumorer som f.eks. lever-, blære- og lungekræft.

Hvori ligger belinostats konkurrencemæssige fordele?

Belinostat har været testet både som enkeltstofbehandling og i kombination med en række standard neoplastiske lægemidler. Præklinisk har det som kombinationsbehandling vist forbedrende eller forstærkende effekt. Takket være dets specifikke virkningsmekanisme overlapper lægemidlet f.eks. ikke med virkningerne af kemoterapi. Belinostat har desuden en rigtig god sikkerheds- og tolerabilitetsprofil. Som enkeltstofbehandling har stoffet forudsigelige og acceptable bivirkninger. Det har også været veltolereret af patienterne i fulde doser, når det gives i kombination med mange standard-kræftbehandlinger.

Patienter med PTCL har ofte meget lave blodpladetal, og det gør mange af kemobehandlingerne uegnede, da de ofte reducerer niveauet af blodceller yderligere. Takket være belinostats gode bivirkningsprofil kan det anvendes til denne type patienter, da stoffet kun har en lille indvirkning på blodpladetallet.

NYT FRA ANALYTIKERMØDET I PARIS

Hovedtal for 1. halvår 2015

[Klik her for at downloade præsentationen](#)



**EUR 42,9
mio.**

Likviditet

Pr. 30. juni 2015



**EUR 1,53
mio.**

Koncernomsætning

i 1. halvår 2015



**EUR 7,8
mio.**

i F&U-

omkostninger
i 1. halvår 2015



**50 %
af patienterne
randomiseret**

Livatag® fase III-studie i
leverkræft



**357
Patenter og patent-**

ansøgninger
Pr. 30. juni 2015

Q&A-session



Kan I kommentere på Onxeos cash burn?

Onxeo havde i 1. halvår 2015 et cash burn på EUR 14,3 mio., hvoraf det meste blev brugt på vores udviklingsprogrammer og ikke mindst Livatag®. Dette er i overensstemmelse med vores finansielle planer. Likviditeten på EUR 42,9 mio. pr. 30. juni 2015 giver os likviditet til starten af 2017 givet den nuværende udvikling af vores 3 programmer med kræftbehandlinger. I 2. halvår ventes vores cash burn at blive reduceret takket være modtagelsen af skattemæssige fradrag for forsknings- og udviklingsudgifter på EUR 2,5 mio.



Der er nogle, der siger, at doxorubicin er et gammeldags og toksisk lægemiddel. Vurderer I ikke, at det indebærer en risiko, da stoffet udgør en stor del af Livatag®?

Nej – på ingen måde! Doxorubicin blev udviklet i 1970'erne og har længe vist en god behandlingseffekt. Stoffet er en af standardbehandlingerne for kræft. Det er et yderst potent lægemiddel, som dræber tumorcellerne. I Livatag® er doxorubicin blevet reformuleret med nanopartikler for at overvinde resistensmekanismen, således at det aktive lægemiddel når ind til cellekernen, hvor det udøver sin virkning. På denne måde anvender man en yderst innovativ teknologi på en gennemprøvet aktiv kemoterapi i en ny indikation, hvor originalstoffet forhindres i at udøve sin virkning grundet resistens. Den store interesse for doxorubicin kan også ses ved, at der er mange biotek- og farmaselskaber, der arbejder med nye innovative formuleringer med præcist det samme mål om at få det bedste ud af denne standardbehandling.

Hvordan går det med tidsplanen for ReLive-studiet? Kan I rekruttere 50 % inden for ét år?

Rekrutteringen af patienter forløber godt, og der har været en eksponentiel stigning i rekrutteringshastigheden, da vi åbner centre i fire nye lande. Der er randomiseret 50 % af patienterne, og studiet gennemføres i dag i 11 lande. Planen er at rekruttere 400 patienter, men det er et "event-driven" studie, hvor denne begivenheder indtræffer, når patienten dør. De første resultater kan beregnes, når 285 begivenheder er indtruffet. Antallet på 400 patienter er det antal, der ifølge statistiske beregninger kræves for at nå de 285 begivenheder. Der ventes foreløbige resultater i starten af 2017.

Hvad menes der med at "forberede" fase III-studiet for Validive®?

Fase II-resultaterne har bekræftet Validives bivirkningsprofil og effekt. Fase III-studiet ventes igangsat i 1. halvår 2016. Vi arbejder i øjeblikket på den endelige udformning af studieprotokollen. Dette er en kompleks proces, som involverer eksperter i oral mucositis, undersøgelsesledere samt sundhedsmyndigheder. Forberedelserne omfatter også indhentning af de kliniske batches af produktet, der skal anvendes i selve studiet. Endelig består forberedelserne i at finde de internationale behandlingsklinikker, der skal deltage i studiet og indgå kontrakter med dem.

SIDSTE NYT

Onxeo indleverer ansøgning om vigtigt patent for Livatag®

Livatag® er i øjeblikket beskyttet af to robuste patentfamilier, hvor den ene dækker den første generation af nanopartikler af doxorubicin indtil 2019, mens den anden dækker det specifikke administrationskema indtil 2031/2032 afhængigt af geografisk område.

Hvis der bliver tildelt patent, vil det beskytte selve produktet, som er den stærkeste immaterialretlige beskyttelse, man kan opnå. Ansøgningen er baseret på en specifik sammensætning af Transdrug™ nanopartikler, som i væsentlig grad forbedrer kontrollen med størrelsen på disse nanopartikler i synteseprocessen, hvilket giver dem de unikke egenskaber.

Den nye patentansøgning er indleveret i USA og Europa og vil under patentbehandlingsproceduren blive udvidet til at omfatte andre regioner.

Dette er en stor nyhed for Onxeos primære aktiv, Livatag®, for hvis dette patent tildeles, vil det udvide eksklusivitetsperioden for Livatag® på alle de vigtige markeder indtil 2036, herunder Kina, som udgør 50 % af alle leverkræftpatienter. Onxeo ville dermed være i stand til at udnytte produktets fulde potentiale.

Dr. Philippa Gardner fra EDISON skrev den 8. september 2015:

“Den næste værdipåvirkende begivenhed for Onxeo bliver formentlig offentliggørelsen af fase III-data for Livatag® som andenlinjebehandling af leverkræft, som forventes i 1. halvår 2017. Forud for nye data for Livatag® ventes der fremskridt med Beleodaq® og Validive®, hvor yderligere fase III-studier ventes påbegyndt i 1. halvår 2016. Vores værdiansættelse, som stort set er uændret på EUR 328 mio., tyder på, at den nuværende aktiekurs ikke tilskriver megen værdi til disse aktiver.”

ONXEO – SENESTE INTERVIEWS



Dr. Giralt gennemgår fase II-resultater for Validive® på ASCO 2015 på OnLive

[Klik her for at se videoen](#)



Judith Greciet kommenterer resultaterne for 1. halvår på BFM Business (på fransk)

[Klik her for at se videoen](#)

[Se vores hjemmeside for flere interviews og andre medier.](#)

KOMMENDE BEGIVENHEDER



LARGE & MID CAP EVENT, PARIS, FRANKRIG

7.-8. oktober 2015 – konference for institutionelle investorer

KVARTALSMEDDELELSE PR. 30. SEPTEMBER 2015

5. november 2015

ACTIONARIA – KONGRES FOR PRIVATE AKTIONÆRER, PARIS, FRANKRIG

20.-21. november 2015

→ “Agora of Presidents”, 20. november 2015 kl. 14.25

→ Investormøde (lokale 242 A), 21. november 2015 kl. 15.00

ONXEO er noteret på Euronext Paris & Nasdaq Copenhagen (ISIN FR0010095596 – symbol ONXEO)