



## ***Des résultats d'une étude sur le mécanisme d'action de Livatag® démontrent une affinité préférentielle pour le foie, confirmant son potentiel dans le carcinome hépatocellulaire avancé***

*Ces résultats complets, présentés à la conférence annuelle de l'ACR, réaffirment l'intérêt de Livatag® dans le traitement du CHC – essai de Phase III « ReLive » actuellement en cours*

**Paris (France), Copenhague (Danemark), 18 avril 2016** – Onxeo S.A. (Euronext Paris, Nasdaq Copenhague : ONXEO), société innovante spécialisée dans le développement de médicaments orphelins en oncologie, annonce aujourd'hui les résultats complets d'une étude visant à confirmer le mécanisme d'action de Livatag®, une formulation de doxorubicine sous forme de nanoparticules, développée à partir de Transdrug™, la technologie d'Onxeo permettant de contourner la résistance aux médicaments des cellules tumorales du carcinome hépatocellulaire (CHC). Livatag® est actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'un essai de Phase III (ReLive) chez les patients atteints de CHC avancé, également appelé cancer primitif du foie.

Ces résultats, présentés aujourd'hui sur un poster ([Abstract N°2143 / Poster N°13](#)), lors de la [conférence annuelle de l'American Association for Cancer Research \(AACR\)](#), par le Dr. Graham Dixon, PhD, Directeur scientifique d'Onxeo, révèlent que la bio-distribution des nanoparticules de Livatag® a démontré une affinité préférentielle pour le foie et une exposition plasmatique accrue par rapport à la doxorubicine libre. Cela confirme le potentiel d'utilisation de Livatag® dans le traitement des patients souffrant de CHC avancé.

Dans le cadre de son évaluation du mécanisme d'action, l'étude a montré sur des lignées cellulaires d'hépatocarcinome, que la formulation de nanoparticules de doxorubicine (Livatag®) se diffuse de façon passive et n'est pas identifiée par certaines des protéines responsables des phénomènes de multi-résistance aux médicaments (MDR), y compris la glycoprotéine P, aussi appelée P-gp en rejetant les chimiothérapies à l'extérieur de la cellule. Ce phénomène a entraîné une augmentation par rétention du traitement à l'intérieur des cellules et une hausse spectaculaire de la cytotoxicité dans des lignées cellulaires du CHC par rapport à la doxorubicine libre. D'autres études seront conduites afin de déterminer si Livatag® est également capable de contourner les mécanismes de multi-résistance induits par d'autres protéines exprimées par les cellules tumorales du CHC, ainsi que pour évaluer l'implication des nanoparticules de Livatag®, ou « paire d'ions », dans ce mécanisme de contournement de la multi-résistance aux médicaments.

« Ces résultats sont importants car ils confirment que de par son mécanisme d'action, la nano formulation de Livatag® induit une concentration plus importante de doxorubicine dans le foie et se soustrait à la multi-résistance aux médicaments induite par les pompes à efflux. Ceci nous permet de conforter l'intérêt de Livatag® dans le traitement du cancer. Ces résultats donnent encore davantage d'importance à ReLive, notre étude de Phase III de Livatag®, menée actuellement dans CHC avancé, pour laquelle nous serons en mesure d'annoncer les résultats préliminaires mi-2017 », a déclaré le Dr. Graham Dixon, PhD, Directeur scientifique d'Onxeo.

#### Sources

Dixon, G. et al., « Mechanistic study of the relative cytotoxicity of doxorubicin loaded nanoparticle formulation compared to free doxorubicin in hepatocellular carcinoma (HCC) cell lines ». Abstract N°2143 / Poster N°13. Résultats présentés sur un poster lors de la conférence annuelle de l'American Association for Cancer Research (AACR), le 18 avril 2016, à la Nouvelle-Orléans, en Louisiane, aux Etats-Unis.

#### À propos du carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), ou hépatocarcinome, est le plus fréquent des cancers primitifs du foie (85 % à 90 % des cas). D'après Globocan (données datant de 2012), le cancer du foie est le 6<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent en termes d'incidence (782 000 nouveaux cas chaque année dans le monde, soit 5,6 % de tous les nouveaux cas de cancer) et présente le 2<sup>ème</sup> taux de mortalité le plus élevé (746 000 décès, soit 9,1 % du total) après le cancer du poumon. Les facteurs de risque sont bien connus : infection par les virus de l'hépatite (B et C), consommation d'alcool en grande quantité (autre cause majeure de cirrhose) et maladies métaboliques, en particulier l'obésité, cause croissante de cirrhose et de CHC.

#### À propos de ReLive

ReLive est un essai international de Phase III visant à évaluer l'efficacité sur la survie de Livatag® chez une population de 400 patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé (CHC), après échec ou intolérance au traitement par sorafenib, la norme de soins actuelle. L'essai est en cours de réalisation dans 11 pays (en Europe, aux Etats-Unis et dans la région MENA). Le taux de recrutement est conforme aux délais prévus pour la publication des résultats préliminaires de cette étude de phase III, d'ici mi-2017.

#### À propos de Livatag® (doxorubicine Transdrug™)

Livatag® (doxorubicine Transdrug™) est une formulation de doxorubicine sous forme de nanoparticules lyophilisées de polyisohexylcyanoacrylate (PIHCA). Cette approche thérapeutique nouvelle permet de contourner la résistance aux médicaments en court-circuitant les mécanismes de multi-résistance développés par les cellules tumorales, par un masquage de l'agent anticancéreux. Faisant office de cheval de Troie, la formulation nanoparticulaire permet d'éviter le rejet à l'extérieur de la cellule de la doxorubicine, qui est ainsi capable d'exercer son action cytotoxique. En ciblant spécifiquement les cellules tumorales du foie et en surmontant la résistance à la doxorubicine, Livatag® constituerait une avancée significative dans le traitement de ce cancer. Le produit vise en première indication le carcinome +

- **Livatag®** (Doxorubicine Transdrug™) : Actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'un essai de Phase III (ReLive) chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie ou CHC) ; Livatag® fait également l'objet d'études précliniques en association avec d'autres anticancéreux dans le traitement de 1<sup>ère</sup> intention du CHC ;
- **Beleodaq®** (belinostat) : Approuvé aux Etats-Unis en 2014 par la Food and Drug Administration (FDA), dans le cadre d'une procédure accélérée d'autorisation de mise sur le marché, en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement pour les patients atteints de lymphome à cellules T périphérique (PTCL) et actuellement commercialisé par Spectrum Pharmaceuticals; l'association de belinostat avec d'autres anticancéreux est actuellement évaluée en traitement de 1<sup>ère</sup> intention pour les patients atteints de PTCL (étude BelCHOP) et les tumeurs solides ;
- **AsiDNA** : premier produit d'une nouvelle classe de médicaments issu de la technologie siDNA (signal interfering DNA), dont une première étude de phase I/IIa dans le mélanome métastatique a permis d'établir la preuve de concept ;
- **Validive®** (Clonidine Lauriad®) : Résultats définitifs encourageants de l'essai de Phase II dans la mucite orale sévère chez des patients atteints d'un cancer tête et cou.

Pour plus d'information : [www.onxeo.com](http://www.onxeo.com).

Pour recevoir nos communiqués de presse et nos newsletters, inscrivez-vous sur : <http://www.onxeo.com/en/newsletter/>  
Suivez-nous sur Twitter : @Onxeo\_

**Avertissement**

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 à la section « Facteurs de Risque » du Document de Référence 2014 déposé auprès de l'Autorité des Marchés Financiers, l'AMF, le 14 avril 2015, qui est disponible sur les sites Internet de l'AMF <http://www.amf-france.org> et de la Société <http://www.onxeo.com>.

**Contacts :**

Nathalie Delair-Trepo  
Relations Investisseurs, Onxeo  
[investors@onxeo.com](mailto:investors@onxeo.com)  
+ 33 1 45 58 76 00

Caroline Carmagnol et Florence Portejoie – Alize RP (Europe)  
[onxeo@alizerp.com](mailto:onxeo@alizerp.com)  
+33 6 64 18 99 59 / +33 6 47 38 90 04

Kirsten Thomas / Lee Roth – The Ruth Group (U.S.)  
[kthomas@theruthgroup.com](mailto:kthomas@theruthgroup.com) / [lroth@theruthgroup.com](mailto:lroth@theruthgroup.com)  
+1 508 280 6592 / +1 646 536 7012