

LETTRE AUX ACTIONNAIRES – SEPTEMBRE 2015

Madame, Monsieur, Chers Actionnaires,

Comme nous l'avions annoncé, cette nouvelle édition de notre Lettre aux Actionnaires est consacrée à Beleodaq®, un sujet mis en exergue lors de la dernière présentation aux analystes financiers organisée à Paris. En effet, en complément des informations sur nos résultats semestriels, Graham DIXON, Directeur R&D, a passé en revue notre portefeuille de médicaments dédiés aux pathologies orphelines en oncologie, et a notamment exposé de manière détaillée Beleodaq®, actuellement développé dans le traitement du lymphome à cellules T périphérique (PTCL), un cancer du sang particulièrement rare.

Vous trouverez dans cette Lettre des informations sur le PTCL, les caractéristiques de belinostat (principe actif au cœur de Beleodaq®), le mode d'action détaillé du traitement, ainsi que des interviews du Pr Jean-Louis Misset et du Dr Karsten Witt, qui nous livrent leurs points de vue sur la pathologie, le profil de Beleodaq® et son potentiel.

Vous trouverez également quelques questions posées par les participants à la présentation aux analystes, ainsi que nos réponses.

Beleodaq® est un élément clé de notre stratégie. Cette lettre a pour objectif de vous aider à mieux comprendre ce médicament essentiel de notre portefeuille de médicaments innovants destinés au traitement de cancers orphelins ou rares.

Cordialement,

Judith GRECIET, Directeur Général

SOMMAIRE

- **PTCL : l'avis d'un clinicien sur une maladie rare**
Page 2
- **PTCL : de nouveaux traitements sont nécessaires**
Page 3
- **Focus sur Beleodaq®**
Pages 4 & 5
- **Beleodaq® : un médicament puissant et attractif**
Page 6
- **Chiffres clés S1 / Questions - Réponses**
Page 7
- **Questions - Réponses / Actu récente**
Page 8
- **Nouvelle couverture analyste / Interviews récentes / Prochains événements**
Page 9



*Pr Jean-Louis Misset, MD, oncologue médical
Professeur émérite à la faculté de médecine Paris 7,
le Pr Jean-Louis Misset a traité des patients pendant toute sa
carrière à l'hôpital Saint Louis à Paris et à l'hôpital Paul Brousse à
Villejuif. Ancien président du comité scientifique de Topotarget,
il a contribué à plus de 200 publications.*

Pouvez-vous décrire le lymphome à cellules T périphérique (PTCL) ?

Le PTCL (ou lymphome à cellules T périphérique) est un sous-type de lymphome non hodgkinien (LNH). Les LNH sont des tumeurs, principalement situées dans les ganglions lymphatiques et affectent les lymphocytes, globules blancs qui aident à combattre les infections et qui sont situés dans le système lymphatique. Une fois affectés, leur croissance ou leur comportement est incontrôlé. Ils peuvent alors former des tumeurs appelées lymphome.

Les LNH peuvent être divisés en de nombreux sous-groupes polymorphes de cancers, dont le lymphome à cellules T périphérique. Dans 15% des cas, les LNH impactent les cellules immunitaires appelées cellules T. Ces cellules immunitaires naissent dans la moelle osseuse, migrent vers le thymus pour poursuivre leur maturation et arrivent enfin dans le sang et la lymphe où elles participent à la défense immunitaire. Le PTCL est appelé « périphérique » car il affecte les cellules T matures, en particulier dans les ganglions lymphatiques. Cependant, il peut parfois affecter les organes ou d'autres tissus tels que la moelle osseuse, le foie, les poumons, etc. Ce cancer progresse généralement rapidement et tend à se disséminer, d'où son caractère agressif.

Comment le PTCL est-il diagnostiqué ? Quel est son pronostic ?

Les symptômes du PTCL sont très variables, mais les plus fréquents sont la fièvre ou la fatigue, associés à des masses ganglionnaires tumorales palpables. Ce cancer, bien que rare, est connu et se diagnostique rapidement, en général grâce à la biopsie d'un ganglion lymphatique. Il est extrêmement sévère et à l'heure actuelle, les possibilités de traitement demeurent limitées.

En moyenne, la durée de survie d'un patient atteint d'un PTCL est de l'ordre de 3 à 4 ans. Les tumeurs ont tendance à se propager à d'autres organes et/ou ne pas répondre au traitement, soit récidiver. Plusieurs séries (appelées lignes) de traitements pourront alors être proposées, ce qui parfois s'accompagne d'effets secondaires accrus.

Le PTCL en chiffres

L'incidence du PTCL est estimée à 15 500 nouveaux patients chaque année aux États-Unis, au Japon et dans les 5 plus grands pays de l'UE. Sa prévalence est plus élevée aux États-Unis et en Asie. Les patients sont le plus souvent diagnostiqués autour de 60 ans. Ce sont plus souvent des hommes (55%) que des femmes.

PTCL : DE NOUVEAUX TRAITEMENTS SONT NÉCESSAIRES

Toujours un important besoin médical

Comme pour de nombreux cancers, le traitement de référence actuel consiste en l'association de plusieurs agents dont des chimiothérapies, afin de combiner leurs différents mécanismes d'action et augmenter les chances de succès. Lorsqu'ils sont diagnostiqués, les patients sont donc d'abord soumis à un cycle de chimiothérapie comprenant quatre molécules (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone, dénommé « protocole CHOP ») visant à limiter la croissance de la tumeur et à détruire les cellules cancéreuses. La radiothérapie peut également être utilisée dans un même but.

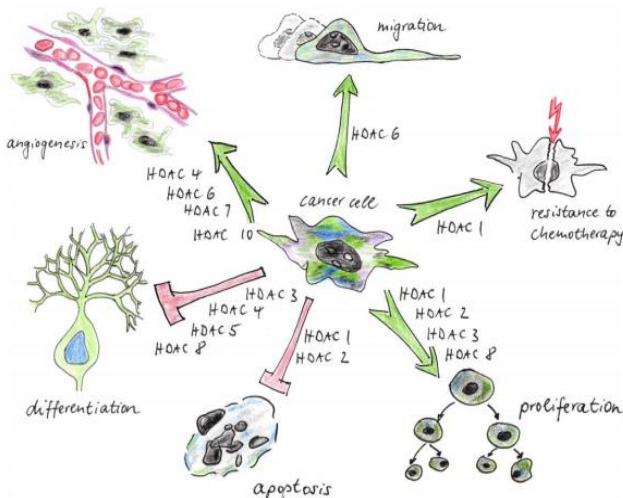
Malgré ces traitements, il est fréquent que les tumeurs reprennent leur développement ou ne répondent pas au traitement; elles sont appelées respectivement récidivantes ou résistantes. Dans ce cas, le médecin pourra préconiser d'autres traitements dits de « seconde ligne » (autres chimiothérapies, radiothérapie, immunothérapie, etc.).

A ce jour, en plus de Beleodaq®, 2 autres produits sont autorisés aux Etats-Unis comme traitement en 2nde ligne du PTCL (avec une même autorisation conditionnelle que Beleodaq®) : Folutyn® (Pralatexate) et Romidepsine® (Istodax).

Le but de tout nouveau traitement reste d'augmenter la durée de survie globale tout en assurant un profil de tolérance acceptable. A cet égard, le PTCL demeure une pathologie pour laquelle il existe un fort besoin médical pour des traitements en monothérapie ou en combinaison.

Belinostat a été autorisé aux Etats-Unis pour le traitement du PTCL en 2nde ligne traitement. Son profil de sécurité est favorable et il a démontré un taux de réponse significatif sur le contrôle de la maladie. Il s'agit d'une option thérapeutique importante pour sa prise en charge.

Inhibiteurs de HDAC : comment fonctionne Beleodaq®?



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

Belinostat est un inhibiteur pan-HDAC (HDACi), ce qui signifie qu'il inhibe deux des principales familles d'enzymes appelées HDAC, impliquées dans plusieurs mécanismes de croissance tumorale. Les HDAC régulent le fonctionnement de certains gènes.

Dans les cellules tumorales, ces HDAC ne fonctionnent pas normalement et modifient les caractéristiques des cellules, entraînant leur multiplication incontrôlée et une tumorigénèse.

L'inhibition des HDAC vise principalement à empêcher les cellules tumorales de se multiplier, provoquant la mort cellulaire (« apoptose »). Elle permet également de moduler d'autres processus impliqués dans le développement des tumeurs.

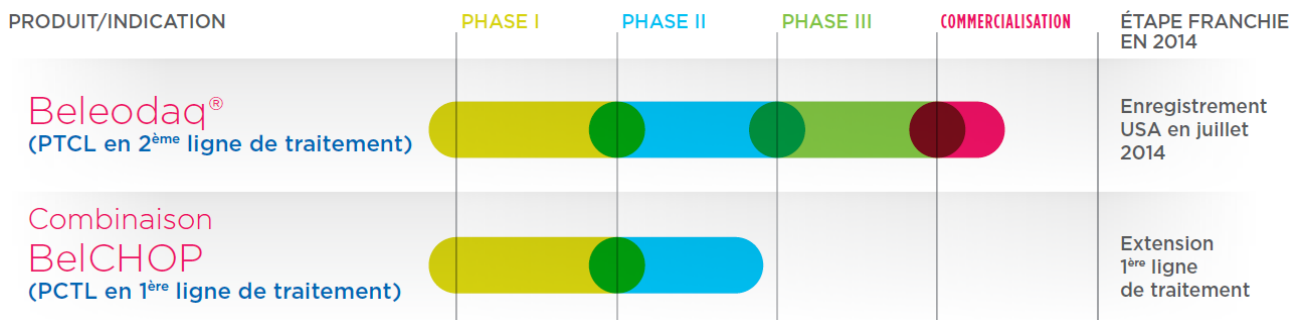
BELEODAQ® DANS LE TRAITEMENT DU PTCL

BELIEF : étude pivot de phase IIb – Des résultats positifs qui ont conduit à l'approbation par la FDA

Cette étude pivot de phase IIb, en ouvert, multicentrique et prospective a été conduite entre 2008 à 2010. 129 patients ont été recrutés et traités avec belinostat par voie intraveineuse toutes les trois semaines. 26% des patients ont montré un taux de réponse objective au niveau de la tumeur. Un taux de réponse encore plus élevé (45,5%) a été observé chez les patients atteints du Lymphome T angio-immunoblastique (LTAI), un sous-type de PTCL. Cet essai a démontré que belinostat induit une faible myélosuppression et que même les patients ayant une faible réserve de moelle osseuse ont toléré le traitement.

Après avoir bénéficié d'une revue prioritaire de la FDA, Beleodaq® a reçu l'autorisation conditionnelle de commercialisation pour le traitement en 2^{ème} ligne du lymphome à cellules T périphérique (PTCL) en juillet 2014, sur la base des résultats de l'étude BELIEF.

Cette autorisation de mise sur le marché a généré des revenus à hauteur de 43 millions de dollars, correspondant à des milestones versés par le partenaire américain Spectrum Pharmaceuticals, qui a lancé le produit en août 2014.



De la 2^{ème} à la 1^{ère} ligne de traitement dans le PTCL

Compte tenu de son effet sur les tumeurs, Beleodaq® a potentiellement un intérêt à être utilisé en traitement de 1^{ère} ligne. Pour répondre aux exigences de la FDA, un essai de phase III avec Beleodaq® est prévu de démarrer au premier semestre 2016 en 1^{ère} ligne de traitement de PTCL (ie. le premier cycle). Il sera associé à CHOP, actuel traitement en 1^{ère} ligne, et permettra d'élargir l'indication de la 2^{ème} à 1^{ère} ligne de traitement. Afin de démarrer cette étude pivot, Spectrum, notre partenaire US, mène une étude de phase I associant Beleodaq® et CHOP, afin de déterminer la dose optimale de la combinaison et son profil de tolérance. Les résultats sont attendus au T4 2015 et permettront de finaliser le protocole de phase III dans le traitement en 1^{ère} ligne du PTCL.

Beleodaq® un HDACi très puissant

D'un point de vue moléculaire, belinostat est un inhibiteur très puissant qui présente un large spectre d'activités antitumorales dans de nombreuses lignées de cellules cancéreuses. En outre, il reste actif sur des lignées cellulaires résistantes à d'autres chimiothérapies.

Un excellent profil de tolérance

Beleodaq® a montré une bonne tolérance dans le cadre d'essais cliniques. Environ 1 200 patients ont reçu Beleodaq® dans plus de 30 essais cliniques. Son excellent profil de tolérance est lié principalement à une faible toxicité cardiaque et ainsi qu'au niveau de la moelle osseuse, deux types de toxicités fréquemment observés avec les médicaments développés en oncologie.

Un potentiel d'utilisation contre d'autres cancers

Grâce à son mode d'action novateur, Beleodaq® pourrait être utilisé pour le traitement d'autres types de tumeurs solides ou de cancers du sang, en monothérapie ou en combinaison. Son mécanisme d'action rend possible son association avec les chimiothérapies actuelles ainsi qu'avec les traitements anticancéreux « immuno-modulateurs » de nouvelle génération. Le profil de belinostat et les données cliniques disponibles sur le produit contribuent à une bonne connaissance du produit et la société évalue à ce stade un plan de développement optimal pour belinostat.

De multiples études cliniques et non-cliniques avec Beleodaq®

En 2014 et en 2015, plus de 13 publications cliniques ont traité de belinostat dans le traitement du PTCL et 6 d'entre elles ont porté sur d'autres pathologies telles que le carcinome, la néoplasie myéloïde avancée, les tumeurs épithéliales thymiques ou la leucémie myéloïde aiguë. Belinostat a également été mentionné dans une dizaine de publications non-cliniques couvrant le champ des inhibiteurs de HDAC.

- 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 questions au Dr Karsten WITT



Ancien membre du conseil d'administration de Topotarget et ancien président du sous-comité scientifique de Topotarget, le Dr Karsten Witt est aujourd'hui consultant médical indépendant.

Pourquoi les scientifiques s'intéressent-ils aux inhibiteurs de HDAC tels que belinostat ?

Les HDAC (histone déacétylases) sont une famille d'enzymes indispensables à la régulation de l'expression et de la transcription des gènes. Dans les cellules cancéreuses, les HDAC ont tendance à être surexprimés, causant ainsi le développement et la multiplication des cellules tumorales. Inhiber les HDAC arrête le cycle cellulaire et tue les cellules cancéreuses (on appelle ce processus l'apoptose). L'action des inhibiteurs de HDAC limite le développement de la tumeur en activant ou en désactivant certains gènes de la tumeur, ou en augmentant la réponse immunitaire anti-tumorale.

En quoi belinostat diffère d'autres inhibiteurs de HDAC ?

Belinostat diffère des inhibiteurs de HDAC approuvés car il cible les HDAC de classes 1 et 2 (4 classes de HDAC ont été identifiées à ce jour). Ce composé a donc un mécanisme d'action plus complet, car bloquant plus d'enzymes, il agit sur différentes voies cellulaires. Il diffère ainsi des thérapies ciblées qui visent une seule mutation tumorale. Belinostat a par ailleurs été testé dans le cadre de plusieurs études cliniques sur différents cancers (cancers hématologiques et tumeurs solides). Nous avons toutes les raisons de penser qu'il pourrait être utilisé dans le traitement d'autres cancers du sang mais aussi de tumeurs solides comme, par exemple, les cancers du foie, de la vessie ou du poumon.

Quels sont les avantages de belinostat par rapport à ses concurrents ?

Belinostat a été testé à la fois en monothérapie et en association avec plusieurs thérapies anti-néoplasiques. En phase préclinique, il a montré des effets complémentaires et synergiques quand il est utilisé en combinaison. De plus, belinostat a un très bon profil de tolérance. En monothérapie, ses effets secondaires sont prévisibles et relativement gérables. Il a également été bien toléré par les patients à des doses complètes en association à de nombreuses thérapies anticancéreuses standards. Cela le rend particulièrement adapté par exemple pour les patients souffrant d'un PTCL et présentant un niveau des plaquettes très faible, à l'inverse de nombreuses chimiothérapies qui ont tendance à réduire ce taux encore plus.

RETOUR SUR LE RÉUNION ANALYSTES DE SEPTEMBRE

Chiffres clés du S1 2015

[Cliquez ici pour télécharger la présentation corporate](#)



42,9 M€

Trésorerie
au 30 Juin 2015



1,53 M€

Chiffre d'affaires
consolidé
au S1 2015



7,8 M€

Investissements
en R&D
au S1 2015



50%

Des patients randomisés
Essai en Phase III avec
Livitag® dans le CHC



357

Brevets et
demandes de
brevet
au 30 Juin 2015

Questions - Réponses



Pouvez-vous commenter la consommation de trésorerie ?

Durant le premier semestre, la consommation de trésorerie d'Onxeo a représenté 14,3 M€, dont la majeure partie a été destinée à nos programmes de R&D et notamment à Livitag®. Cette variation correspond parfaitement à notre plan de financement. Notre trésorerie au 30 juin est de 42,9 M€, ce qui nous donne une visibilité jusqu'à début 2017, en tenant compte de la poursuite du développement de nos 3 programmes orphelins en oncologie. La consommation de trésorerie au deuxième semestre devrait être moindre grâce au versement du crédit d'impôt recherche de 2014 pour 2,5 M€.



Certaines personnes disent que la doxorubicine est démodée et toxique. Etant donné qu'elle est au cœur de Livitag®, n'y voyez-vous pas un risque ?

Pas du tout ! La doxorubicine a été développée dans les années 1970 et a déjà démontré son efficacité. Elle demeure l'un des traitements de référence du cancer. C'est un médicament très puissant qui tue les cellules tumorales. Dans Livitag®, la doxorubicine a été reformulée avec des nanoparticules afin de surmonter les mécanismes de résistance, permettant ainsi au principe actif d'atteindre le noyau de la cellule, son site d'action. Il s'agit là de l'application d'une technologie très innovante à une chimiothérapie active déjà reconnue pour une nouvelle indication, où la résistance empêche le médicament original d'être efficace. Par ailleurs, de nombreuses sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie montrent aujourd'hui un fort intérêt pour la doxorubicine en travaillant sur de nouvelles formulations innovantes, avec le même objectif : tirer le meilleur de cette thérapie de référence.



Qu'en est-il du calendrier de l'étude Relive ? Pourrez-vous effectuer 50% du recrutement en un an ?

Le recrutement progresse à un bon rythme et de façon exponentielle, étant donné que nous l'étendons à quatre pays supplémentaires. L'étude a atteint 50% de patients randomisés et est actuellement active dans 11 pays.

L'objectif est de recruter 400 patients. Attention, il s'agit d'une étude dite « event-driven », l'événement étant le décès du patient. Les premiers résultats seront déterminés dès lors que 285 événements auront eu lieu. 400 est le nombre de patients qui, par calcul statistique, est nécessaire pour atteindre les 285 événements. Les résultats préliminaires sont attendus début 2017.



Qu'entendez-vous par « préparer » l'étude de phase 3 pour Validive®?

Les résultats de phase II ont confirmé le profil de sécurité et l'efficacité de Validive®. L'étude de phase III devrait démarrer au premier semestre de l'année prochaine. Nous travaillons actuellement sur la finalisation du protocole de l'étude. C'est un processus complexe car il implique des experts de la mucite orale, des cliniciens, mais aussi les autorités de santé. Dans le même temps, la préparation nécessite la production des échantillons cliniques qui seront utilisés pendant l'étude. Enfin, la préparation nécessite de sélectionner, à l'échelle internationale, les centres cliniques qui mèneront l'étude puis de signer un contrat avec chacun d'entre eux.

ACTU RÉCENTE

Dépôt d'une demande de brevet pour Livatag®

Livatag® est actuellement protégé par 2 solides familles de brevets ; l'une protégeant la première génération de nanoparticules de doxorubicine jusqu'en 2019, l'autre protégeant le schéma d'administration spécifique jusqu'en 2031/2032 selon les territoires.

Ce brevet, s'il est obtenu, protégera le produit lui-même et est l'un des types de brevet apportant la plus forte protection. Il repose sur une composition spécifique de nanoparticules Transdrug™ qui permet d'améliorer nettement le contrôle de la taille des nanoparticules pendant le procédé de synthèse, leur conférant ainsi leurs propriétés uniques.

Le dépôt du brevet a été réalisé aux États-Unis et en Europe et sera étendu à d'autres régions, durant la procédure d'examen.

C'est une nouvelle importante pour Livatag®, le principal actif d'Onxeo. Sous réserve de sa délivrance, ce nouveau brevet permettra d'étendre la période de protection commerciale jusqu'en 2036, sur l'ensemble des marchés clés, y compris la Chine, qui représente 50 % des patients atteints du CHC.

Le Dr Philippa Gardner d'EDISON a publié une nouvelle note d'analyse le 8 septembre 2015: « Le prochain point d'inflexion majeur d'Onxeo interviendra probablement lors de la publication des résultats de l'étude de phase III de Livatag® comme traitement en deuxième ligne contre le cancer du foie, au S1 2017. Avant la publication de ces résultats, les études concernant Beleodaq® et Validive® se poursuivront, notamment avec le lancement d'essais supplémentaires de phase III au S1 2016. Notre valorisation, qui reste en grande partie inchangée à 328 M€, suggère que le prix actuel de l'action attribue une valeur limitée à ces actifs ».

ONXEO – INTERVIEWS RÉCENTES



Le Dr Giralt commente les résultats de la phase II de Validive® à l'ASCO sur OnLive

[Cliquez ici pour visionner la vidéo](#)



Judith Greciet revient sur les résultats et les avancées du S1 sur BFM Business

[Cliquez ici pour visionner la vidéo](#)

[RENDEZ-VOUS SUR NOTRE SITE INTERNET POUR PLUS D'INTERVIEWS ET D'ARTICLES.](#)

PROCHAINS ÉVÉNEMENTS



LARGE & MID CAP EVENT, PARIS, FRANCE

7 – 8 octobre 2015 – Conférence dédiée aux investisseurs institutionnels

RAPPORT TRIMESTRIEL AU 30 SEPTEMBRE 2015

5 novembre 2015

SALON ACTIONARIA POUR LES ACTIONNAIRES INDIVIDUELS, PARIS, FRANCE

20 – 21 novembre 2015

→ Agora des Présidents le 20 novembre à 14h25

→ Réunion d'actionnaires le 21 novembre à 15h00 (salle 242 A)

ONXEO est coté sur Euronext Paris & Nasdaq Copenhague (ISIN FR0010095596 – ticker ONXEO)