



Onxeo annonce des données précliniques et cliniques de 3 études qui confirment le potentiel de belinostat dans plusieurs indications de cancers orphelins

*Validation de données importantes, permettant d'affiner l'identification d'indications cibles
Présentation des données de tolérance et d'efficacité à la Conférence annuelle de l'ASCO 2015 le
Dimanche 31 mai*

Paris, (France), Copenhague, (Danemark), le 28 mai 2015 - Onxeo SA (Euronext Paris, Nasdaq Copenhague - ONXEO), société innovante spécialisée dans le développement de médicaments orphelins en oncologie, annonce aujourd'hui des résultats précliniques et cliniques confirmant le potentiel de belinostat dans différentes indications de cancers orphelins, notamment des résultats de l'essai clinique de phase I/II associant belinostat à la chimiothérapie standard doxorubicine chez des patients atteints de sarcome des tissus mous (Soft Tissue Sarcoma).

Judith Greciet, Directeur Général d'Onxeo, déclare : « Grâce à son activité anti-tumorale montrée dans plusieurs indications de cancers, belinostat - inhibiteur pan-HDAC (histone-déacétylases) - a le potentiel pour renforcer considérablement la valeur de la société. Les résultats de la phase I/II confirment le bon profil de tolérance de belinostat en association à une chimiothérapie et, élément important, montrent des taux de réponse chez certains patients atteints d'un sarcome des tissus mous à un stade avancé. De plus, des données encourageantes ont été observées dans deux études de belinostat en association avec une chimiothérapie, dans le cancer du poumon à petites cellules et les tumeurs épithéliales thymiques, au moment où nous évaluons ce médicament dans d'autres indications de cancers orphelins. Toutes ces données nous fournissent des informations complémentaires sur belinostat au moment où la société cherche à identifier des nouvelles indications de cibles, et elles nous aideront à optimiser le développement du produit ».

Les résultats de l'essai de phase I/II seront présentés en session poster puis expliqués au cours d'une session de discussion des posters dimanche 31 mai, lors de la conférence annuelle de l'ASCO 2015 (American Society of Clinical Oncology) qui se tiendra du 29 mai au 2 juin à Chicago.

Par ailleurs, les résultats de deux autres études sur belinostat sont publiés dans le cadre de la Conférence annuelle de l'ASCO.

Abstract 10516 (Poster 160) – Essai Clinique de phase I/II de belinostat (PXD101) en association avec doxorubicine chez des patients atteint de sarcome des tissus mous (STS).¹

Premier auteur :	Joanna Vitfell-Rasmussen, M.D., University of Copenhagen Herlev Hospital
Session Poster :	Soft Tissue (Tissus mous)

Date, Heure, Lieu : Dimanche 31 mai, 8:00 – 11:30, CDT; S Hall A, McCormick Place

Discussion Session Poster : Dimanche 31 mai, 16:30 – 16:45, CDT; S404, McCormick Place

L'étude clinique de phase I/II d'escalade de dose, en ouvert, multicentrique, (NCT00878800), évaluait la tolérance et l'efficacité de l'association belinostat avec la chimiothérapie standard doxorubicine chez un total de 41 patients. Cette étude a montré une bonne tolérance de l'association ainsi qu'une activité anticancéreuse chez 12 des 20 patients atteints d'un sarcome des tissus mous de stade avancé, à la dose maximale tolérée.

La phase I d'escalade de dose de l'étude évaluait 25 patients atteints d'une tumeur solide de stade avancé et répartis en 4 groupes recevant des doses croissantes. La dose maximale tolérée de belinostat était de 1000mg/m² administré par voie intraveineuse et associé à 75 mg/m² de doxorubicine.

Les effets les plus fréquents imputables au produit étaient la fatigue (95 %), les nausées (76 %), l'alopécie ou chute des cheveux (63 %). Une toxicité dose-limitante (rash cutané de grade 3) a été observée. L'aire sous la courbe normalisée à la dose et la concentration maximum se sont avérées relativement cohérentes au travers des différents groupes, montrant la linéarité de la pharmacocinétique de belinostat quelle que soit la dose administrée, et l'absence d'effet de la doxorubicine sur l'exposition au belinostat. Deux patients ayant reçu la dose maximale tolérée ont présenté des réponses partielles pour un taux de réponse de 8 % (95 % CI).

Dans la phase II évaluant l'efficacité de l'association à la dose maximale tolérée chez 20 patients atteints d'un sarcome des tissus mous (incluant 4 patients de la phase I), 2 patients ont présenté une réponse, 9 patients ont présenté une maladie stable et le taux de réponse était de 13 % (95 CI). Chez les 2 patients ayant présenté une réponse, le premier a présenté une réponse partielle au 4^{ème} cycle de traitement et le second a présenté une réponse complète au 2^{ème} cycle. Ces 2 réponses ont provoqué l'arrêt de l'essai après l'inclusion de 20 patients, conformément aux règles d'arrêt de l'étude définies et selon lesquelles la phase II serait arrêtée si pas plus de 2 réponses (complètes ou partielles) étaient observées parmi les 20 patients au cours des 2 premiers cycles de traitement.

Abstract e13581 – Effets génotypiques de *UGT1A1* sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et les toxicités du belinostat administré en injection continue de 48 heures.²

Premier Auteur : Andrew K.L. Goey, Genitourinary Malignancies Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute

Publication : Pharmacology

Il s'agit de la première étude évaluant simultanément les effets génotypiques de *UGT1A1*, un gène qui a un rôle dans le métabolisme de belinostat, sur les interactions médicamenteuses et les toxicités de belinostat associé à d'autres chimiothérapies.

Dans un essai de phase I incluant 25 patients atteints de cancer du poumon à petites cellules ou d'autres cancers d'origine endocrine, et dans un autre essai de phase I/II incluant 26 patients atteints de tumeurs épithéliales thymiques, belinostat était administré en injection continue de 48 heures à différents paliers de doses (400 – 1000 mg/m² par 24 heures) respectivement en association : avec cisplatine et etoposide, et cisplatine, doxorubicine et cyclophosphamide. Dans les 2 essais, les patients étaient de génotype *UGT1A1* variant, associé à une réduction de son activité.

Le génotype *UGT1A1* était associé au niveau d'exposition systémique au belinostat et à l'incidence des toxicités dans l'essai de phase I, en particulier aux doses supérieures à 400 mg/m² par 24 heures. L'essai de phase I/II a montré que ces associations étaient moins marquées. Au vu de ces résultats, il

conviendrait d'ajuster les doses de belinostat en fonction du génotype, que belinostat soit utilisé seul ou en association.

Abstract e18564 – Effect du traitement sur les taux de régression et de croissance des tumeurs épithéliales thymiques.³

Premier Auteur : Mauricio Burotto, M.D., Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health

Publication : Tumeurs malignes thymiques

Un modèle mathématique a été utilisé dans l'étude pour caractériser l'effet des différents traitements sur le taux de régression tumorale et sur le taux de croissance tumorale, alors qu'un traitement était administré dans les tumeurs épithéliales thymiques (TETs), des tumeurs rares avec peu d'options thérapeutiques disponibles et pour lesquelles les mesures standards d'évaluation de la réponse tumorale sont limitées.

L'évaluation portait sur un total de 74 patients issus de 4 essais cliniques : un essai de phase I/II avec l'association belinostat, cisplatine, doxorubicine, cyclophosphamide (NCT01100944) et 3 essais de phase II avec un seul produit : belinostat (NCT00589290), cixutumumab (NCT00965250) ou sunitinib (NCT01621568).

Cette étude a montré des taux de régression tumorale significativement plus élevés avec les traitements en association avec belinostat par rapport à ceux observés avec les 3 autres traitements, soit un taux de réponse objective cliniquement supérieur. Cependant, aucune différence significative de la croissance tumorale n'a été observée entre les 4 groupes de traitement ($p=0.83$), montrant que même si belinostat + chimiothérapie peut être utilisé comme traitement initial afin de permettre une résection tumorale, les nouveaux traitements, qui peuvent ralentir la croissance tumorale et être bien tolérés sur des longues durées, sont nécessaires pour prolonger la survie de façon significative dans les tumeurs épithéliales thymiques.

Références

1. Vitfell-Rasmussen, J. et al. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstract 10516)
2. Goey, A. et al. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstract e13581)
3. Burotto, M. et al. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr e18564)

À propos du sarcome des tissus mous (STS)

Les sarcomes sont un groupe de tumeurs solides présentes dans le tissu conjonctif du corps traités par chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie. Les taux de réponse objective signalés sont très faibles, les réponses complètes étant rares voire absentes des essais qui ont conduit à l'enregistrement de traitements anticancéreux au cours des dix dernières années. Sous forme d'agent seul ou associée à de l'ifosfamide, la doxorubicine est le traitement chimiothérapeutique le plus communément utilisé chez les patients atteints d'un STM avancé.

A propos de belinostat (Beleodaq®)

Belinostat est un nouvel inhibiteur d'histone-déacétylases (HDACi) qui présente une activité anticancéreuse liée à l'inhibition de la prolifération des cellules, l'induction de l'apoptose (mort programmée des cellules), l'inhibition de l'angiogénèse et l'induction de la différenciation cellulaire. Belinostat bénéficie du statut orphelin en Europe et aux Etats-Unis. En juillet 2014, belinostat (Beleodaq®) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement des patients atteints de lymphome à cellules T périphérique (PTCL) en rechute ou réfractaire, 2ème ligne de traitement après échec au traitement standard. Le démarrage d'un essai de phase III, en collaboration avec le partenaire américain Spectrum Pharmaceuticals, Inc., est prévu au

cours du premier semestre 2016 afin d'étendre l'indication de la 2ème à la 1ère ligne de traitement du PTCL.

Au-delà du PTCL, le profil clinique de belinostat justifie d'autres développement dans des nouvelles indications prometteuses de cancers orphelins. Onxeo étudie actuellement les indications potentielles afin de définir un plan de développement optimal pour belinostat.

A propos d'Onxeo

La vision d'Onxeo est de devenir un acteur international, leader et pionnier en oncologie, et plus spécifiquement dans le domaine des cancers orphelins ou rares, en développant des alternatives thérapeutiques innovantes, pour « faire la différence ». Les équipes d'Onxeo s'engagent à développer des médicaments innovants, pour apporter de l'espoir aux patients et améliorer de manière significative leur qualité de vie.

Un pipeline à un stade avancé de développement clinique :

Livitag® (doxorubicine Transdrug™) : en phase III dans le carcinome hépatocellulaire

Validive® (clonidine Lauriad®) : Résultats préliminaires positifs de la phase II dans la mucite orale sévère

Beleodaq® (belinostat) : enregistré aux Etats-Unis dans le lymphome à cellules T périphérique en rechute ou réfractaire

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

Onxeo

Judith Greciet, CEO
j.greciet@onxeo.com
Nicolas Fellmann, CFO
n.fellmann@onxeo.com
+33 1 45 58 76 00

Europe

Alize RP
onxeo@alizerp.com
Caroline Carmagnol
+33 6 64 18 99 59

Etats-Unis

The Ruth Group
Lee Roth (investors)
lroth@theruthgroup.com
(646) 536-7012
Kirsten Thomas (media)
kthomas@theruthgroup.com
(646) 536-7014

Inscrivez vous pour recevoir les communiqués de presse et newsletters sur notre site internet
<http://www.onxeo.com/fr/newsletter/>

Suivez nous sur twitter @Onxeo_