

OPM annonce les résultats positifs de la phase 1 volontaires sains d'OPM-101 : engagement significatif de la cible avec un excellent profil de sécurité

- **Fin de l'essai de phase 1 avec OPM-101 contrôlé par placebo et en double aveugle : 104 volontaires sains (VS) ont participé à cet essai visant à évaluer la sécurité d'OPM-101 chez l'homme**
- **Très bonne tolérance d'OPM-101 : aucun événement indésirable grave lié au traitement n'a été constaté et n'a nécessité l'arrêt de l'étude**
- **Une administration par voie orale d'OPM-101 a présenté des augmentations de l'exposition systémique proportionnelle à la dose, une absorption rapide avec un T_{max} observé entre 2-4 h ; la demi-vie terminale d'élimination moyenne était comprise entre 12 et 13 heures, un état d'équilibre atteint après 3-4 jours**
- **Effet pharmacologique puissant : dans un essai *ex vivo* sur sang total de stimulation de la production de $TNF\alpha$, OPM-101 a rapidement et complètement inhibé la libération stimulée de $TNF\alpha$, un marqueur en aval de l'activation de la voie RIPK2**
- **Forte concentration plasmatique inhibitrice semi-maximale ($\geq 80\%$) : inhibition de la libération de $TNF\alpha$ estimée à 150 ng/mL. Ces concentrations ont été atteintes et maintenues durant les 14 jours d'administration pour les 2 doses les plus élevées de la MAD**
- **L'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique favorables d'OPM-101 soutiennent la poursuite de son développement pour le traitement des maladies causées par une dérégulation de la voie impliquant la kinase RIPK2, cible thérapeutique d'OPM-101**
- **Démarrage d'un essai clinique de phase 1b/2a prévu au quatrième trimestre 2024**

Dijon (France), le 16 juillet 2024 à 18h00 CEST– Oncodesign Precision Medicine (OPM) (ISIN : FR001400CM63 ; Mnémonique : ALOPM), entreprise biopharmaceutique spécialisée en médecine de précision pour le traitement des cancers résistants et métastatiques, annonce aujourd'hui les résultats positifs de l'essai de phase 1 évaluant son candidat médicament OPM-101, administré par voie orale en dose croissante unique (SAD - *single ascending dose*) et doses croissantes multiples (MAD, *multiple ascending doses*), à des volontaires sains (VS).

OPM-101 est une petite molécule expérimentale, puissante et sélective, capable d'inhiber la kinase RIPK2. OPM-101 a été conçue pour moduler la voie de transmission du signal pro-inflammatoire transmis par cette kinase, à l'origine du développement de certaines pathologies inflammatoires, et dispose du potentiel de traiter des pathologies appartenant aux domaines des MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques de

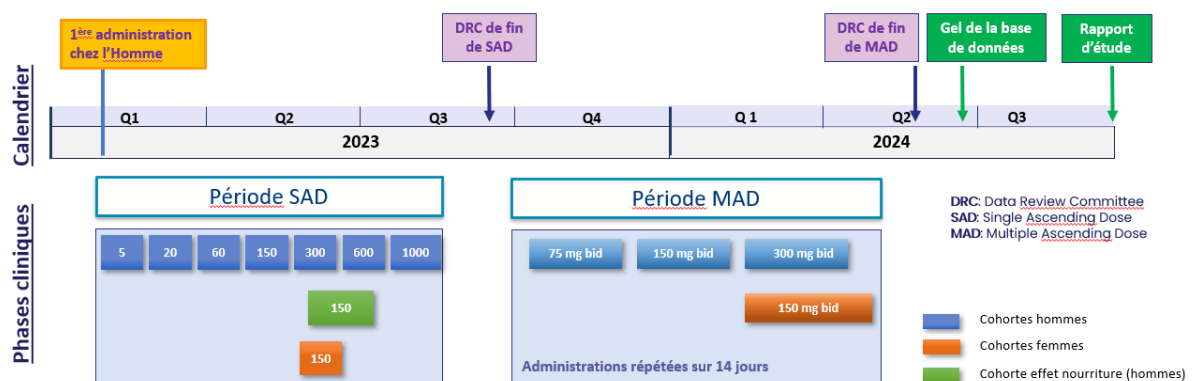
l'Intestin) et de l'immuno-oncologie. RIPK2 est une protéine clé dans la régulation des réponses immunitaires et des processus inflammatoires. Des recherches récentes ont mis en évidence son potentiel en tant que cible thérapeutique, tant dans les troubles inflammatoires chroniques que dans plusieurs types de cancer.

Cette étude de phase 1 randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo a été conçue pour évaluer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'OPM-101 (EudraCT : 2022-003122-50) **sur 104 volontaires sains** (78 VS avec OPM-101 et 26 avec le placebo) :

- Dans la partie SAD de l'essai, 72 VS (âge moyen = 34 ans) ont reçu une dose orale unique de placebo ou de 5, 20, 60, 150, 300, 600 ou 1 000 mg d'OPM-101, dont une cohorte dédiée à l'effet repas riche en graisses et une autre sur l'effet sexe.
- Dans la partie MAD de l'essai, 32 VS (âge moyen = 36 ans) ont reçu une dose orale de 75, 150 ou 300 mg d'OPM-101 ou de placebo deux fois par jour pendant 14 jours consécutifs, dont une cohorte dédiée à l'effet sexe.

Cet essai de phase 1, débuté en février 2023 s'est terminé comme prévu en juin 2024.

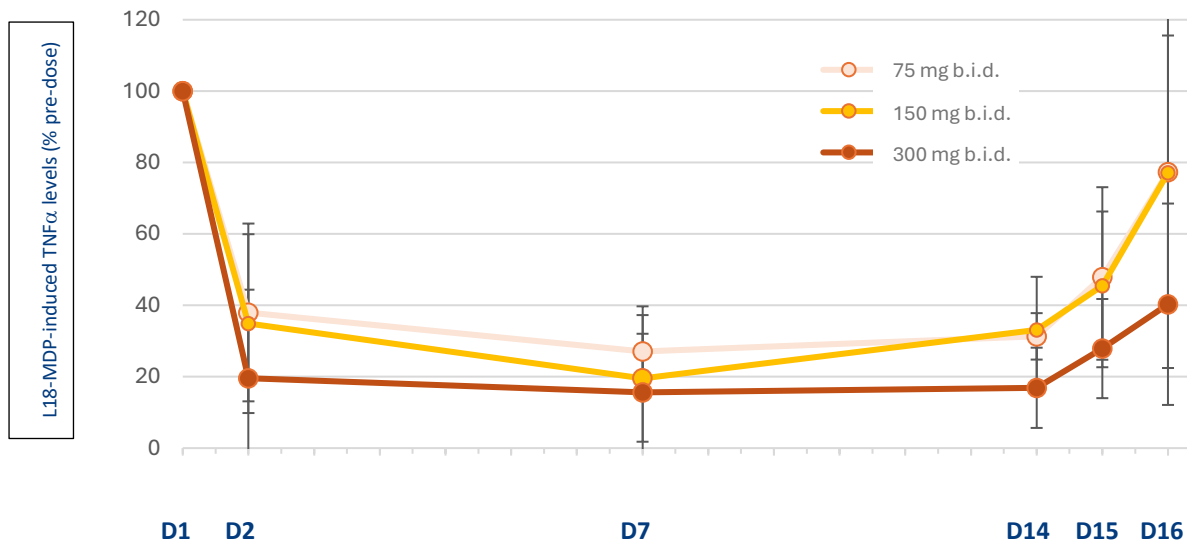
Les résultats des administrations en SAD et MAD de l'étude clinique ont démontré qu'**OPM-101 est bien toléré et inhibe de manière significative la voie RIPK2** à des doses aussi faibles que 60 mg en administration unique et 75 mg b.i.d (*bis in die* – Deux fois par jour). La cinétique d'engagement de la cible et les résultats pharmacodynamiques ont montré une mise en place rapide de l'effet inhibiteur, déjà observé de 2 à 4h après la première administration, et une inhibition maintenue pendant les 14 jours d'administration. Le niveau moyen d'engagement de la cible est de 65 % (75 mg b.i.d), 75 % (150 mg b.i.d) et 85 % (300 mg b.i.d) pendant les 14 jours de traitement.



Des évaluations de sécurité (signes vitaux, tests sanguins, ECG, holters) ont été effectuées régulièrement tout au long de l'essai. L'essai recueille également des mesures pharmacocinétiques secondaires, y compris des évaluations de la demi-vie. Les mesures exploratoires visant à évaluer l'engagement de la cible d'OPM-101 ont été calculées en suivant l'évolution par rapport au niveau basal dans la production de TNF α stimulée par le L18-MDP *ex-vivo* dans des échantillons de sang total.

Les résultats des cohortes MAD ont montré un engagement maximal de la cible par OPM-101, attesté par une réduction de 90 à 100% de la production de TNF α , conduisant à **une inhibition complète de la production stimulée et à un retour à un niveau basal de TNF α** , démontrant ainsi une immuno-modulation plutôt qu'une suppression totale de l'immunité comme observé avec d'autres traitements des MICI. Cet engagement maximal de la cible a été observé, en fonction des doses, entre 2 à 6 heures après la première administration du traitement. L'engagement résiduel de la cible avant la dose suivante a été maintenu pendant les 14 jours d'administration à des niveaux moyens de 65%, 75% et 85% avec les 3 niveaux de dose testés dans le MAD, respectivement.

Engagement de la cible dans la partie MAD de l'étude (inhibition de la production de TNF α induite par le L18-MDP, en % de la prédose)



Dans la partie MAD de l'étude, le jour 15, à savoir 24 heures après la dernière administration, 50%, 55% et 80% de l'engagement de la cible étaient encore observés dans les trois doses testées de la MAD. 48h après la dernière administration, les niveaux d'engagement de la cible ont graduellement diminué comme attendu. Ces résultats démontrent un engagement des cibles dépendant du temps et de la dose. Ces résultats de preuve du mécanisme immunomodulateur ont été obtenus avec l'administration orale d'OPM-101 pendant 14 jours consécutifs, qui a également été généralement bien toléré dans toutes les cohortes SAD et MAD.

Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté. Tous les effets indésirables survenus en cours de traitement et considérés comme étant au moins possiblement reliés au médicament et à l'étude étaient légers ou modérés dans les cohortes SAD et MAD. Douze volontaires sains (15 %) ont rapporté un total de 15 événements indésirables et considérés comme reliés à OPM-101. 80 % de ces événements étaient légers et 20 % modérés. Il n'y a pas eu de changement cliniquement significatif dans les tests de laboratoire liés à la sécurité signalé pendant les périodes de traitement pour toutes les cohortes de doses d'OPM-101 incluses dans l'analyse, à l'exception d'une volontaire qui a connu une augmentation modérée (3N) de l'ALT (enzyme hépatique) au cours de la MAD, entraînant l'interruption de son traitement après 12 jours.

Les résultats de pharmacocinétique dans la partie MAD sont cohérents avec ceux observés dans la partie SAD de l'étude. Les principales caractéristiques pharmacocinétiques d'OPM-101 sont : une absorption rapide avec un T_{max} observé entre 2-4h, une demi-vie terminale estimée à 12-13h, un état d'équilibre atteint après 3-4 jours et une exposition dose-dépendante.

Sur la base de la relation PK/PD déterminée à partir des résultats de la partie SAD de l'étude, nous anticipons qu'un engagement très significatif de la cible ($\geq 80\%$) puisse être obtenu et maintenu avec une concentration plasmatique d'OPM-101 restant supérieure à 150 ng/mL dans l'intervalle entre 2 administrations de traitement. Ce seuil a été atteint avec les 2^{ème} et 3^{ème} niveaux de dose dans la partie MAD de l'étude.

OPM prévoit de présenter des résultats supplémentaires sur les cohortes de la phase 1 lors d'une prochaine réunion médicale au quatrième trimestre 2024, sous réserve de l'acceptation de l'abstract par le comité d'organisation de l'United European Gastroenterology Week (UEGW).

Sur la base des résultats présentés aujourd'hui, OPM prévoit d'initier le recrutement d'un essai clinique de phase 1b/2a au quatrième trimestre 2024.

« Nous sommes très satisfaits du déroulement et des résultats de cet essai clinique avec OPM-101, qui a fourni des résultats convaincants pour tous les critères d'évaluation primaires, secondaires et exploratoires inclus dans cette étude », déclare **Philippe Genne, Président Directeur Général d'OPM**. « Nous sommes heureux d'avoir prouvé l'innocuité de notre candidat et d'avoir montré la forte relation PK/PD existante. L'engagement élevé de la cible est démontré aux doses tolérées d'OPM-101 et cela durant toute la durée du traitement. La modulation de la production de TNF α ex vivo peut être considéré comme un biomarqueur important de l'engagement de la cible pour les futurs essais cliniques. Les résultats cliniques rapportés aujourd'hui soulignent non seulement la cohérence avec l'effet immunomodulateur d'OPM-101 observé en préclinique, mais valident également OPM-101 en tant qu'inhibiteur sûr et efficace de la voie RIPK2. Nous sommes actuellement en train de définir avec nos experts cliniques la première indication clinique que nous explorerons dans une étude de phase 1b/2a avant la fin de l'année afin d'apporter une première preuve de concept clinique dans une population de patients capable de générer une valeur ajoutée significative pour notre actif ».

« Ces résultats valident OPM-101 en tant qu'inhibiteur hautement spécifique de la voie immunitaire RIPK2, efficace et bien toléré », ajoute **Jan Hoflack, Directeur Général Délégué et Directeur Scientifique d'OPM**. « Le domaine lié à cette voie est actuellement en pleine effervescence avec de nouvelles publications scientifiques précliniques et cliniques de grande qualité mentionnant un rôle potentiel pour un inhibiteur comme OPM-101 dans de multiples indications en immuno-oncologie, en plus du rationnel déjà bien établi pour le traitement des MICI et d'autres maladies inflammatoires. Notre équipe travaille actuellement à la validation des différentes options thérapeutiques disponibles pour OPM-101, dans le but de lancer une étude clinique de preuve de concept chez les patients concernés, de manière rapide et efficace, avant la fin de l'année. L'idée actuelle d'un inhibiteur de RIPK2 sûr et efficace comme OPM-101 suggère un potentiel significatif à la fois dans les MICI et l'immuno-oncologie, deux des plus grands marchés pharmaceutiques actuels avec des besoins non satisfaits encore importants. »

A propos d'Oncodesign Precision Medicine (OPM)

Oncodesign Precision Medicine (OPM), créée en 2022, est une entreprise biopharmaceutique spécialisée en médecine de précision dédiée à la découverte de traitements des cancers résistants et métastatiques.

OPM a actuellement deux inhibiteurs de kinases en phase clinique : OPM-101, destiné au traitement des maladies immuno-inflammatoires chroniques digestives, a démontré qu'il disposait d'une marge thérapeutique importante et d'une absence de toxicité lors de sa phase I volontaires sains. Le démarrage d'une phase 1b/IIa est prévu fin 2024. OPM-201, licencié à Servier et destiné au traitement de la maladie de Parkinson, termine cette année sa phase I volontaires sains avec le démarrage de Phase II prévu en 2025. Enfin, un troisième inhibiteur de kinase, OPM-102, visant l'oncologie est en phase de développement préclinique.

Ces trois molécules proviennent de la plateforme technologique Nanocyclix®, qui permet de concevoir et sélectionner de petites molécules macrocycliques inhibiteurs de kinase, très efficaces et sélectives. Nous avons aujourd'hui 12 000 molécules dans notre bibliothèque et allons utiliser l'IA pour accélérer la découverte de candidats médicaments tout en réduisant le coût de cette phase.

Les deux autres plateformes technologiques d'OPM sont :

- (i) OncoSNIPER, pour la sélection de cibles thérapeutiques à l'aide de l'intelligence artificielle, sur laquelle nous avons un partenariat avec Servier pour la recherche de cibles dans le cancer du Pancréas,
- (ii) PROMETHE® pour la conception et sélection de molécules biologiques radiomarquées pour la radiothérapie systémique, sur laquelle nous sommes en discussion de partenariats avec des industriels de la vectorisation.

OPM, cofondée par Philippe Genne, Jan Hoflack et Karine Lignel, est basée à Dijon, au cœur du pôle universitaire et hospitalier et compte 20 collaborateurs.

Pour plus d'informations : oncodesign.com



Contacts :

Oncodesign Precision Medicine

OPM

Karine Lignel
Directrice Générale Déléguée
Tél. : +33 (0)310 451 820
investisseurs@oncodesign.com

NewCap

Relations Investisseurs
Mathilde Bohin / Alban Dufumier
Tél. : +33 (0)1 44 71 94 95
oncodesign@newcap.eu

NewCap

Relations Médias
Arthur Rouillé
Tél. : +33 (0)1 44 71 00 15
oncodesign@newcap.eu