

lettre aux actionnaires

Édito

L'espoir fait vivre,

Existe-t-il une lueur d'espoir de faire sortir le monde de son chaos et de sa course en avant effrénée pour amener cette humanité à plus de sagesse et d'envie de vivre ensemble ?

Il paraît difficile de ne pas remettre l'homme au centre de la réponse car elle lui appartient. Rendre ce monde meilleur pour l'Humanité et pas uniquement pour certains. Vivons-nous seulement un cycle de plus qui nous y conduira ou nous égarons-nous en route ?

Je vous invite à me suivre à la recherche de cette lueur d'espoir.

Actuellement, toutes les puissances nucléaires terrestres sont ou s'apprentent à entrer en guerre, le monde se fragmente au profit de l'hégémonie du plus fort et au détriment de la paix. Où cette situation déjà bien connue par le passé va-t-elle nous conduire cette fois ? Et là encore des hommes, des femmes et enfants innocents en paient le prix fort de leur vie tous les jours. Dans cette démenche collective, l'Humanité toute entière ira-t-elle jusqu'à se saborder dans un grand éclair radioactif ?

L'intelligence collective prendra-t-elle enfin le dessus sur ce bruit de fond incessant, pour nous permettre de faire le bond en avant salutaire qui libérera l'Humanité de ce paradoxe – croire que le ciment de la paix est l'arme nucléaire – et lui permettra de passer enfin de l'ombre à la lumière ?

Il semblerait que dans les coulisses du grand spectacle trumpiste, Peter Thiel, Palantir et son IA, soient en train de mettre en place l'infrastructure digitale de l'état américain ; une machine sans précédent. La vision initiale est avant tout néoréactionnaire : comment désarticuler le progrès social du progrès technique ? Autrement dit de laisser penser que sans le progrès technologique le futur n'a pas d'alternative et ce serait la stagnation, le progrès social serait devenu le frein à l'évolution de l'humanité ? Dans leur vision, l'IA bannit toute autre alternative et souhaite en finir avec le hasard. Ces idées bizarres sont portées par les gens les plus influents du pouvoir trumpiste qui caressent l'espoir d'un futur post humain comme s'ils étaient divins.

D'ores et déjà, ChatGPT est plus utilisé que Wikipédia aux Etats-Unis, une équipe du MIT a réalisé une étude scientifique sur l'effet de l'utilisation répétée de ChatGPT sur notre cerveau. Les conclusions sont sans appel : l'étude de l'activité cérébrale des utilisateurs de ChatGPT montre que sur le plan neuronal, linguistique et comportemental, ils sous performant systématiquement face à ceux qui n'utilisent pas l'IA pour les mêmes tâches. Travailler avec les modèles de langage de l'IA ferait perdre le contrôle cognitif et modifierait le comportement d'une manière substantielle. Cette atrophie cérébrale conduirait à une perte d'autonomie personnelle, nous transformant à terme en de gentils légumes bien heureux dans leur petit monde virtuel. Dans ces conditions, sur quoi pourrait reposer l'espoir d'un monde meilleur ?

Peut-être serait-il bon de se replonger dans le livre de Jacques Monod paru en 1970 s'intitulant « Hasard et Nécessité » qui traite des avancées scientifiques et de leurs conséquences philosophiques, ce titre provenant d'une citation de Démocrite : « Tout ce qui existe dans l'univers est le fruit du hasard et de la nécessité ».

A l'échelle de l'Univers, la vie est née par hasard et tous les êtres de la vie, y compris les humains, sont les produits de la sélection naturelle. Nier le rôle du hasard revient à nier la vie, sa capacité d'adaptation et sa diversité, donc son intelligence dont nous ne sommes modestement qu'un échantillon appelé à disparaître avec ou sans IA.

Dans un organisme vivant, il y a des échanges constants entre les cellules saines ou malades, comparables à des échanges sociétaux. Le cancer représente le degré du désordre ultime de l'organisme : les cellules ont perdu leur fonction, elles n'ont comme but que la survie éternelle, au détriment de l'organisme dont elles sont issues. Pas de vie sans croissance harmonieuse au sein d'un organisme comme au sein d'un écosystème. Toute ressemblance avec la situation du monde actuellement est bonne à faire. Il serait ainsi nécessaire que nous réactivions notre système immunitaire sociétal et donc notre autonomie politique pour se débarrasser du cancer qui ronge ce monde. Si le hasard nous a conduit là au gré des mutations, il peut tout aussi bien nous en sortir de la même manière car cela devient urgent.

Pour OPM, l'espoir de survivre est nettement associé à notre capacité à trouver du cash. Nos atouts premiers sont nos deux molécules OPM-101 et OPM-201, prometteuses toutes les deux dans des aires thérapeutiques différentes, l'immuno-oncologie et la maladie de Parkinson. Dans ce monde financier complètement à l'arrêt des marchés publics et privés de l'investissement, nous nous sommes concentrés sur la cession de ces deux molécules à un partenaire pharma, biotech ou investisseur. De là viendra notre salut s'il doit venir. OPM-101 débute sa phase 1b/2a dans le traitement des patients atteints de mélanome résistant aux anti PD1, cette phase est porteuse d'espoir pour ces patients sans solution thérapeutique. Nous sommes l'espoir de ces patients et cet essai clinique est notre espoir à la fois.

La note d'espoir finale que je vous propose, c'est celle de cet homme qui a dansé seul les bras tendus sur le parvis de l'église lors des funérailles de son épouse assassinée. La vie est plus forte que la mort.

Philippe GENNE

SOMMAIRE

Retour sur la soumission de l'étude clinique REVERT de Phase 1b/2a IP.2

Témoignage du Pr. Olivier Michielin, coordinateur principal de l'étude REVERT IP.3

Inhibition de R1PK2 : une nouvelle approche d'immunothérapie pour les cancers avancés IP.4-5

Création de l'association PROMETHE IP.6-7

Notre actualité au premier semestre 2025 IP.7

Une démarche de Responsabilité Sociétale des Entreprises (RSE) inscrite dans la culture d'OPM IP.8

OPM vous souhaite un excellent été !



Karine Lignel – Directrice des Opérations, Cofondatrice
Philippe Genne – Président Directeur Général, Cofondateur
Jan Hoflack – Directeur Scientifique, Cofondateur

Retour sur la soumission de l'étude clinique REVERT de Phase 1b/2a

L'étude REVERT évalue OPM-101 dans une étude clinique de Phase 1b/2a, en combinaison avec le pembrolizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine PD-1, chez des patients atteints de mélanome avancé présentant une résistance aux anti-PD-1.

Mars 2025

Finalisation du protocole de l'étude REVERT et soumission du dossier de demande d'autorisation d'étude clinique à Swissmedic et Swissethics

Prochaines étapes à venir

Juillet 2025

Obtention des autorisations de mener l'étude clinique de phase 1b/2a

Septembre 2025

Mise en place de l'étude clinique dans les centres et inclusion du premier patient



À propos d'OPM-101

NANOCYCLIX®

OPM-101 est une molécule macrocyclique issue de la plateforme propriétaire d'OPM, Nanocyclix®. Il s'agit d'un inhibiteur de Type 1 (inhibiteur se fixant au site actif de la kinase) hautement puissant, sélectif et oralement biodisponible. En pharmacologie, OPM-101 a démontré une bonne efficacité dans plusieurs modèles précliniques de la colite et en immuno-oncologie. Son profil de sécurité caractérisé dans les études précliniques atteint un standard de qualité reconnu par l'industrie pharmaceutique et compatible avec une administration chronique pour traiter des pathologies tels que les MICI* et en immuno-oncologie. La stratégie de propriété intellectuelle adoptée par OPM permet de protéger efficacement la valeur de cet actif et son utilisation dans un grand nombre d'indications thérapeutiques.

*Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

Chiffres clés de l'étude



45 patients : minimum 6 en phase 1b et environ 35 en phase 2a



10 – 13 sites cliniques en Europe



2027 Résultats de la phase 1b/2a attendus fin 2027

L'équipe d'OPM a finalisé, en concertation avec le Pr. Michielin – coordinateur de l'étude basé à Genève – et les investigateurs suisses, le protocole de l'étude clinique REVERT.

La demande d'autorisation d'étude clinique a été soumise en parallèle à l'autorité réglementaire suisse (Swissmedic) et aux comités d'éthique (Swissethics) le 24 mars 2025. OPM a reçu des demandes de clarification et d'informations et a pu répondre à ces questions début juin 2025. Le processus de revue est en cours auprès de ces deux instances, et leur retour est prévu pendant l'été 2025.

L'étude REVERT a pour objectif de déterminer le profil de sécurité et l'efficacité d'OPM-101 en combinaison avec le pembrolizumab (qui est un anticorps anti-PD-1 approuvé et largement utilisé) chez des patients souffrant d'un mélanome à un stade avancé et devenant résistant à un traitement basé sur les anti-PD-1 (seuls ou en association, sauf avec les anti-LAG-3).

Un abstract sur le design et la méthodologie de l'étude REVERT a été soumis au congrès de l'ESMO qui se déroulera du 17 au 21 octobre 2025 à Berlin.

Témoignage du Pr. Olivier Michielin, coordinateur principal de l'étude REVERT

A l'occasion d'un webinaire de présentation de l'étude – Avril 2025



Professeur Olivier Michielin

Médecin-chef du Département d'oncologie et Médecin-chef du Service d'oncologie de précision des Hôpitaux Universitaires de Genève, Co-Directeur du Swiss Cancer Center Léman (Agora, Lausanne), Membre du comité exécutif de l'European Society for Medical Oncology (ESMO)

Lors d'un webinaire organisé par OPM à l'occasion de la présentation du design de l'étude REVERT (phase 1b/2a) visant à évaluer OPM-101 en oncologie, le Professeur Michielin, coordinateur principal de l'étude et expert de renommée internationale en oncologie, a dressé un état des lieux précis du traitement du mélanome métastatique.

Le Pr. Michielin a tout d'abord mis en avant les progrès considérables apportés par l'immunothérapie, en particulier les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires comme les anticorps anti-PD-1 (Pembrolizumab, Nivolumab), utilisés seuls ou en association avec l'Ipilimumab anti-CTLA-4. Malgré ces avancées, il a souligné que près de 40% des patients présentent une progression rapide dès les 6 premiers mois de traitement, traduisant une résistance primaire. À plus long terme, environ deux tiers des patients sont concernés par une résistance secondaire, illustrant un besoin médical majeur non couvert.

Il a ensuite expliqué que si des stratégies comme la double immunothérapie ou les traitements cellulaires (TIL) offrent certaines réponses, leurs résultats restent limités ou difficilement accessibles à l'ensemble des patients, notamment en raison de leur lourdeur logistique ou de leur efficacité partielle (20–30 % de réponses durables dans les meilleures études).

Dans ce contexte, le Pr. Michielin a présenté en détail l'étude REVERT, pilotée par OPM. Il a insisté sur le caractère novateur du protocole, qui associe OPM-101 à l'anti-PD-1 Pembrolizumab, avec pour objectif de restaurer ou renforcer la réponse immunitaire chez des patients ayant déjà échoué à une ou plusieurs lignes d'immunothérapie, y compris à la combinaison Ipilimumab + Nivolumab. Cela positionne REVERT parmi les rares études cliniques ciblant spécifiquement des patients devenus résistants aux traitements existants, une population pour laquelle les options actuelles sont quasi inexistantes.

Le Pr. Michielin a souligné l'importance de cette approche dans un paysage thérapeutique saturé d'essais à bras unique peu conclusifs. REVERT se distingue par son design rigoureux, sa population ciblée très pertinente, et par le potentiel mécanistique fort du candidat OPM-101, qui vise à contourner les mécanismes de résistance tumorale.

Il a conclu en indiquant que cette étude représente une opportunité concrète de proposer une solution innovante et différenciante dans un segment critique de l'oncologie, et qu'elle pourrait ouvrir la voie à de nouvelles combinaisons thérapeutiques dans d'autres cancers réfractaires aux traitements immunitaires standards.

Inhibition de RIPK2 : une nouvelle approche d'immunothérapie pour les cancers avancés (1/2)

Notre mission, notre moteur

Chez OPM, notre mission est le développement de stratégies innovantes pour traiter la résistance thérapeutique et l'émergence de métastases chez les patients atteints de cancer. Cette mission guide l'ensemble de nos activités de recherche et de développement de nouveaux médicaments.

Notre travail sur les inhibiteurs de RIPK2 a commencé il y a plusieurs années dans le contexte des maladies inflammatoires chroniques comme la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn.

Cependant, au cours des deux dernières années, les résultats précliniques prometteurs que nous avons obtenus en oncologie avec ces inhibiteurs nous ont amenés à réorienter nos efforts. Ce tournant a été renforcé par un nombre faible mais croissant de publications mettant en lumière le rôle de la voie de signalisation RIPK2 dans la progression des cancers.

Nos travaux ouvrent ainsi la voie à une stratégie thérapeutique inédite destinée aux tumeurs avancées ayant acquis une résistance aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (ICI), un besoin médical encore largement insatisfait.

Le cancer est une maladie dynamique qui évolue au cours du temps. Dans ce processus, l'inflammation chronique au sein du microenvironnement tumoral (TME) agit comme une force sélective majeure. Elle favorise l'échappement immunitaire, la formation des métastases et la résistance thérapeutique en induisant un milieu immunosuppresseur.

Au cœur de cette machinerie inflammatoire se trouve RIPK2, un régulateur central de la voie de signalisation innée NOD1/2. L'activation de RIPK2 déclenche la signalisation NF- κ B, entraînant la libération de cytokines pro-inflammatoires qui aident les tumeurs à échapper à la détection immunitaire et à se développer.

La stratégie d'OPM est claire et ambitieuse : neutraliser l'activation de RIPK2, interrompre l'inflammation chronique, restaurer la surveillance immunitaire et resensibiliser les tumeurs à l'immunothérapie.

Nos raisons d'y croire : les données précliniques clés d'OPM

Dans un modèle interne de carcinome du côlon mimant la résistance secondaire au traitement par anti-PD-1, OPM-101 a montré une activité antitumorale robuste et a significativement prolongé la survie à long terme – que ce soit en monothérapie ou en combinaison avec l'anti-PD-1.

Ce modèle reproduit le profil clinique des patients ciblés dans notre essai clinique de Phase 1b/2a à venir, qui portera sur des patients atteints de mélanome avancé et présentant une résistance acquise aux ICI.

L'efficacité d'OPM-101 repose sur sa capacité à remodeler le microenvironnement tumoral et à restaurer la reconnaissance des tumeurs par le système immunitaire.

Effets directs sur les cellules tumorales : OPM-101 « démasque » les tumeurs en augmentant l'expression des protéines HLA et des gènes impliqués dans la présentation des antigènes.

Inhibition de RIPK2 : une nouvelle approche d'immunothérapie pour les cancers avancés (2/2)

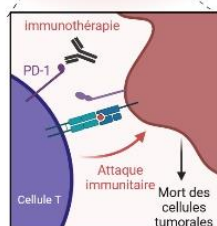
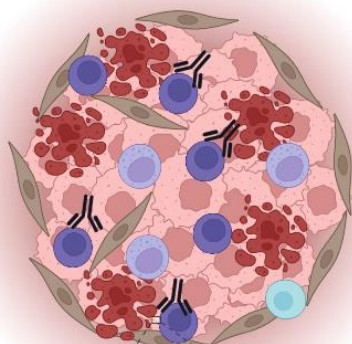
Un microenvironnement tumoral inflammatoire et immunologiquement actif

- OPM-101 augmente le nombre de lymphocytes T CD8+ activés
- OPM-101 module l'activité des macrophages
- OPM-101 stimule des signaux immunitaires clés, notamment des cytokines et des chimiokines essentielles

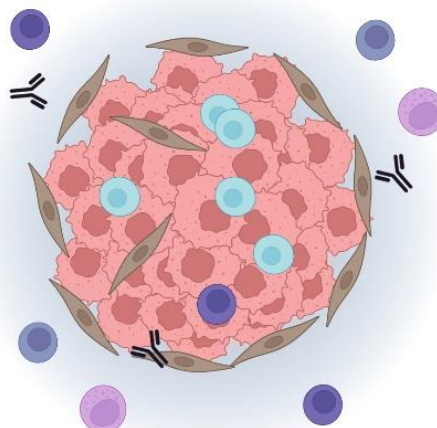
Le résultat ? Moins de résistance, plus de réponse

En perturbant le bouclier inflammatoire qui protège les tumeurs, OPM-101 restaure la fonction immunitaire et renforce l'efficacité des ICI chez les patients résistants.

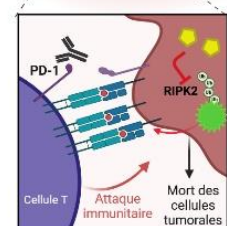
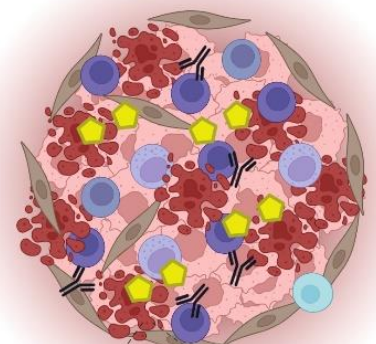
Réponse antitumorale primaire aux ICI



Résistance innée/acquise aux ICI



OPM-101 sensibilise l'activité des ICI dans la tumeur



Chez OPM, nous sommes convaincus que l'avenir de l'immuno-oncologie réside dans le ciblage direct des mécanismes responsables de la résistance. OPM-101 pourrait ouvrir un nouveau chapitre dans le traitement du cancer un chapitre où l'échappement immunitaire ne constitue plus une barrière infranchissable pour les patients atteints de cancer avancé, mais un défi que nous sommes désormais en mesure de relever.

A propos de l'association PROMETHE

Depuis les années 2000, les options de traitement pour des patients souffrant de cancers ont connu un progrès remarquable avec l'arrivée des thérapies ciblées. En 2025, les cancers restent néanmoins la première cause de mortalité en France. La mise à disposition de nouveaux traitements plus efficaces et avec une tolérance acceptable est toujours indispensable pour améliorer la survie des patients. La Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) est aujourd'hui reconnue comme une des approches d'avenir pour le traitement des cancers et représente une réelle révolution thérapeutique.

Historiquement, à Dijon ont été créés des projets de pharmaco-imagerie à travers Pharm'Image, qui ont permis de rassembler les laboratoires actifs dans le domaine de la médecine nucléaire.

C'est dans ce contexte général que l'association PROMETHE se positionne. Elle est régie par la loi du 1er juillet 1901 et le décret du 16 août 1901, et a pour titre : **Association pour la filière de médecine nucléaire appliquée au développement des molécules radiothéranostiques pour le traitement des cancers ou PROMETHE (PRécision Oncology MÉdecine THERanostics).**

Cette association a pour finalité l'amélioration de la santé publique, notamment afin d'amener plus rapidement des traitements efficaces aux patients dans le domaine de la médecine nucléaire, et plus spécifiquement, de la radiothéranostique (radiothérapeutique et son compagnon diagnostique).

L'association a été fondée par Oncodesign Precision Medicine (OPM) et le centre de lutte contre le cancer Georges-François Leclerc (CGFL). Philippe Genne, Président Directeur Général d'OPM est président de l'association et Charles Coutant, Directeur Général du CGFL est secrétaire de l'association.

31 mars 2025

Première journée de sensibilisation à la radiothéranostique

Le 31 mars 2025, l'association PROMETHE a organisé la première journée de sensibilisation à la radiothéranostique à Dijon, ayant pour but de faire connaître la radiothéranostique au plus grand nombre de personnes (patients, membres de la famille du patient, médecins, politiques, scientifiques etc.). En effet, cette thérapie étant relativement nouvelle, elle est par conséquent peu connue et pourtant, elle participe pleinement à l'arsenal thérapeutique et remonte petit à petit les lignes de traitements.

L'objectif supplémentaire est d'enseigner aux jeunes et futurs professionnels de la santé afin de créer des vocations. En effet, le secteur de la RIV est en pénurie de professionnels formés aux métiers (manipulateur radio, infirmier, médecin, radiopharmacien).

Environ une centaine de participants se sont inscrits à cette journée, comprenant des patients, des étudiants, des scientifiques (industriels et académiques), des administratifs (représentant de la région Bourgogne Franche Comté, Direction de l'Entrepreneuriat et de la Création d'Activités, Santenon, Agence Économique Régionale).

31 mars 2025

Première journée de sensibilisation à la radiothéranostique



La journée a débuté par une courte présentation de l'association et un mot du Pr. Charles Coutant ainsi que du Dr Philippe Genne.

Par la suite, le Pr. Pierre Fumoleau et le Pr. Alexandre Cochet ont présenté la médecine de précision en oncologie en entrant dans les détails de la médecine nucléaire et de la radiothéranostique.

La matinée s'est conclue par une session dédiée aux patients, avec tout d'abord la présentation de la Fondation Oncidium et leurs actions menées en France puis une table ronde avec plusieurs patients étant venus témoigner de leurs parcours avec la radiothéranostique, certains même en cours de traitement. Cette initiative permet d'inspirer d'autres patients, de donner espoir et de « dédramatiser » le terme « nucléaire » qui peut faire peur.

L'après-midi a été centré sur des présentations un peu plus techniques sur le sujet, incluant :

- Une présentation sur l'approvisionnement d'isotopes radioactifs à usage médical en France présentée par le Dr Marion Libessart qui travaille au CEA à Cadarache sur le projet du réacteur Jules Horowitz.
- Une présentation par le Dr Céline Mirjolet (CGFL, Dijon) sur la combinaison de la radiothéranostique et la radiothérapie externe.
- Une présentation par le Dr Sophie Poty (ICMUB, Dijon) sur la technique prometteuse du pré-targeting et son avenir en clinique.

La journée s'est terminée par l'assemblée générale de PROMETHE 2025.



Notre actualité au premier semestre 2025

Mars 2025

Soumission du protocole de l'étude clinique REVERT de Phase 1b/2a, visant à évaluer OPM-101 en association avec le Pembrolizumab, chez des patients atteints de mélanome avancé présentant une résistance aux anti-PD-1

Mars 2025

Nomination de Christophe Thurieau en qualité d'administrateur indépendant du Conseil d'Administration d'OPM



Une démarche de Responsabilité Sociétale des Entreprises (RSE) inscrite dans la culture d'OPM

Fidèle à sa vision, à ses valeurs et aux attentes de ses parties prenantes, OPM a fait de la RSE un pilier dès sa création et entend affirmer concrètement cet engagement dans toutes ses démarches. OPM s'est ainsi rapproché du Club RSE BFC pour pouvoir échanger avec des entreprises de notre région sur cette thématique. En 2024, OPM a mené plusieurs actions pour alimenter sa démarche RSE :

Une équipe de salariés d'OPM a participé à Odyssea Dijon, manifestation de soutien à la recherche contre le cancer du sein. OPM a inclus dans son équipe Alexis Miellet, un athlète dijonnais soutenu dans sa préparation pour les JO Paris 2024 par OPM.



En juillet 2024, l'ensemble des collaborateurs a participé à un atelier RSE conçu comme un Escape Game : « Code Climat ». Cette expérience ludique et pédagogique avait pour objectif de sensibiliser nos collaborateurs aux enjeux climatiques, d'identifier des actions écologiques concrètes et de renforcer la responsabilité environnementale en entreprise. Grâce à cette immersion collective, chacun a pu réfléchir aux conséquences de notre industrie sur le climat et envisager des solutions durables.



Evolution du cours de Bourse d'OPM sur un an



Informations boursières

ISIN Code	FR001400CM63
Nombre d'actions	18 190 878
Capitalisation boursière*	8,2 M€
Cours*	0,45€



*données au 15/07/2025 post-clôture



Pour recevoir toute l'actualité d'Oncodesign Precision Medicine en temps réel et vous inscrire à la newsletter, faites-nous parvenir votre email à oncodesign@newcap.eu



CONTACT

OPM

Karine LIGNEL
Directrice Générale Déléguée
+33 (0)3 10 45 18 20
investisseurs@oncodesign.com

NewCap

Relations Actionnaires

Mathilde BOHIN / Alban DUFUMIER
+33 (0)1 44 71 94 95
oncodesign@newcap.eu