



OSE Immunotherapeutics

Société Anonyme à Conseil d'administration au capital de 4.353.555,40 euros

Siège social : 22 Boulevard Benoni Goullin 44200 Nantes

479 457 715 RCS Nantes

DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2023 INCLUANT LE RAPPORT FINANCIER ANNUEL



Le présent Document d'Enregistrement Universel a été déposé le 30 avril 2024 auprès de l'AMF (Autorité des marchés financiers), en sa qualité d'autorité compétente au titre du Règlement (UE) n°2017/1129, sans approbation préalable conformément à l'article 9 dudit Règlement.

Le document d'enregistrement universel peut être utilisé aux fins d'une offre au public de titres financiers ou de l'admission de titres financiers à la négociation sur un marché réglementé s'il est complété par une note relative aux titres financiers et, le cas échéant, un résumé et tous les amendements apportés au Document d'Enregistrement Universel. L'ensemble alors formé est approuvé par l'AMF conformément au règlement (UE) 2017/1129.

En application de l'article 19 du règlement (UE) n° 2017/1129 du parlement européen et du conseil, les informations suivantes sont incorporées par référence dans le présent document d'enregistrement :

- Les comptes consolidés et les rapports d'audit correspondant figurant aux pages 241-263 du Document d'Enregistrement Universel de l'exercice 2022 déposé auprès de l'AMF en date du 28 avril 2023 sous le n° D.23-0386 (<https://www.ose-immuno/financial-statements/>)
- Les comptes consolidés et les rapports d'audit correspondant figurant aux pages 190-263 du Document d'Enregistrement Universel de l'exercice 2021 déposé auprès de l'AMF en date du 15 avril 2022 sous le n° D.22-0298 (<https://www.ose-immuno/financial-statements/>)

Les parties non incluses de ce (ou ces) document(s) sont soit sans objet pour l'investisseur, soit couvertes par un autre endroit du document d'enregistrement ou Document d'Enregistrement Universel".

Compte tenu de contraintes techniques, la mise à jour du présent Document d'Enregistrement Universel est arrêté au 15 avril 2024, pour une publication au 30 avril 2024.

Des exemplaires du présent Document d'Enregistrement Universel sont disponibles, **sur demande et sans frais, aux heures habituelles d'ouverture des bureaux, au siège social** de la Société OSE Immunotherapeutics, 22 Boulevard Benoni Goullin 44200 Nantes, et sur son site **Internet (www.ose-immuno.com), ainsi que sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org).**

L'information incorporée par référence doit être lue conformément à la table de concordance à la fin de ce Document d'Enregistrement Universel. Toute information qui ne serait pas indiquée dans cette table de concordance mais faisant partie des documents incorporés par référence est fournie à titre d'information uniquement.

AVERTISSEMENT

Le présent Document d'Enregistrement Universel et les documents qui y sont incorporés par référence contiennent des indications sur les objectifs ainsi que les axes de développement de la Société. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel et de termes à caractère prospectif tels que « considérer », « envisager », « penser », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entendre », « devoir », « ambitionner », « estimer », « croire », « souhaiter », « pouvoir », ou, le cas échéant, la forme négative de ces mêmes termes, ou toute autre variante ou terminologie similaire.

L'attention du lecteur est attirée sur le fait que ces objectifs et ces axes de développement dépendent de circonstances ou de faits dont la survenance ou la réalisation est incertaine.

Ces objectifs et axes de développement ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétés comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront, que les hypothèses seront vérifiées ou que les objectifs seront atteints. Par nature, ces objectifs pourraient ne pas être réalisés et les déclarations ou informations figurant dans le présent Document d'Enregistrement Universel pourraient se révéler erronées, sans que la Société se trouve soumise de quelque manière que ce soit à une obligation de mise à jour, sous réserve de la réglementation applicable et notamment du Règlement général de l'Autorité des marchés financiers et du règlement européen n°596/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 sur les abus de marché (règlement relatif aux abus de marché).

Les investisseurs sont invités à prendre attentivement en considération les facteurs de risques décrits au chapitre 3 « Facteurs de risques » du présent Document d'Enregistrement Universel avant de prendre toute décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet négatif sur les activités, la situation, les résultats financiers de la Société ou ses objectifs. Par ailleurs, d'autres risques, non encore actuellement identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, à la date du présent Document, pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient perdre tout ou partie de leur investissement.

Le présent Document d'Enregistrement Universel contient en outre des informations relatives à l'activité de la Société ainsi qu'au marché et à l'industrie dans lesquels elle opère. Ces informations proviennent notamment d'études réalisées par des sources internes et externes (rapports d'analystes, études spécialisées, publications du secteur, toutes autres informations publiées par des Sociétés d'études de marché, de sociétés et d'organismes publics). La Société estime que ces informations donnent une image fidèle du marché et de l'industrie dans lesquels elle opère et reflètent fidèlement sa position concurrentielle ; cependant bien que ces informations soient considérées comme fiables, ces dernières n'ont pas été vérifiées de manière indépendante par la Société et la Société ne peut pas garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur les marchés obtiendrait les mêmes résultats. La Société, les actionnaires directs ou indirects de la Société et les prestataires de services d'investissement ne prennent aucun engagement ni ne donnent aucune garantie quant à l'exactitude de ces informations.

* * *

Table des matières

1	PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITE COMPETENTE	14
1.1	PERSONNE RESPONSABLE DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL	14
1.2	ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL	14
1.3	DECLARATION D'UN EXPERT INTERVENANT DANS CE DOCUMENT	15
1.4	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS	15
1.5	APPROBATION DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL.....	15
2	CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES	16
2.1	COMMISSAIRES AUX COMPTES.....	16
2.2	INFORMATION SUR LES CONTROLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNE, AYANT ETE ECARTES OU N' AYANT PAS ETE RENOUVELES	16
3	FACTEURS DE RISQUES	17
3.1	RISQUES LIES AU DEVELOPPEMENT DE NOS CANDIDATS-MEDICAMENTS	20
3.1.1	<i>Risques liés au développement des produits.....</i>	20
3.1.2	<i>Risques liés à la réalisation de phases cliniques et précliniques de ses produits en développement</i>	21
3.1.3	<i>Risques de défaut de sous-traitance (et notamment ceux liés à l'externalisation des études cliniques et de la fabrication des produits)</i>	25
3.1.4	<i>Risque de dépendance ou de retard opérationnel vis-à-vis des programmes en développement.....</i>	27
3.1.5	<i>Risques liés aux approches immuno-thérapeutiques retenues par la Société.....</i>	30
3.2	RISQUES LIES A LA STRATEGIE DE PARTENARIAT	35
3.2.1	<i>Risques liés à la recherche et à la dépendance vis-à-vis de partenariats actuels et futurs</i>	35
3.2.2	<i>Risques liés à des conflits potentiels pouvant affecter les relations de la Société avec ses licenciés.....</i>	41
3.3	RISQUES LIES A LA COMMERCIALISATION	41
3.3.1	<i>Risques liés à l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).....</i>	41
3.3.2	<i>Risques liés à l'absence de réussite commerciale des produits</i>	42
3.3.3	<i>Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments</i>	44
3.4	RISQUES LIES AUX BESOINS EN CAPITAL	45
3.4.1	<i>Risques liés à des financements complémentaires incertains.....</i>	45
3.4.2	<i>Risques liés à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche.....</i>	49
3.4.3	<i>Valorisation des actifs incorporels et tests de dépréciation</i>	50
3.5	RISQUES LIES AU DROIT DE PROPRIETE INTELLECTUELLE	50
3.5.1	<i>Risques liés à une protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle.....</i>	50

3.5.2	<i>Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité en particulier en matière de responsabilité du fait des produits</i>	51
3.5.3	<i>Risques liés à des brevets et des droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers.....</i>	53
3.6	RISQUE LIE AU REGIME DE CONTROLE DES INVESTISSEURS ETRANGERS EN FRANCE	53
3.7	ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES	54
3.8	FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES.....	55
4	INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR	56
4.1	RAISON SOCIALE	56
4.2	LIEU ET NUMERO D'ENREGISTREMENT	56
4.3	DATE DE CONSTITUTION ET DUREE.....	56
4.4	SIEGE SOCIAL, FORME JURIDIQUE ET LEGISLATION.....	56
5	APERÇU DES ACTIVITES	57
5.1	PRINCIPALES ACTIVITES	57
5.1.1	<i>Produits propriétaires en développement clinique.....</i>	57
5.1.2	<i>Produits en clinique développés en partenariat.....</i>	76
5.1.3	<i>Plateforme Points de contrôle myéloïdes.....</i>	87
5.1.4	<i>Plateforme Anticorps monoclonaux pro-résolutifs.....</i>	89
5.1.5	<i>Plateforme Cytokines.....</i>	90
5.1.6	<i>Recherche et développement.....</i>	92
5.2	PRINCIPAUX MARCHES.....	92
5.2.1	<i>Marché de l'immuno-oncologie</i>	92
5.2.2	<i>Marché des maladies immuno-Inflammatoires</i>	95
5.2.3	<i>Marché de la transplantation rénale</i>	96
5.2.4	<i>Marché de l'inflammation chronique.....</i>	96
5.3	EVENEMENTS IMPORTANTS DANS LE DEVELOPPEMENT DES ACTIVITES DE LA SOCIETE	97
5.4	STRATEGIE ET OBJECTIFS	102
5.4.1	<i>Une stratégie dynamique de développement en partenariat basée sur un portefeuille de produits innovants</i>	103
5.4.2	<i>Des produits propriétaires développés en direct.....</i>	105
5.4.3	<i>Recherche & Développement : poursuite active de nouveaux programmes innovants de recherche, des plateformes de recherche brevetées, évolution du portefeuille de produits en phase clinique.....</i>	108
5.5	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	109
5.5.1	<i>Propriété industrielle.....</i>	109

5.5.2	<i>Marques et noms de domaine</i>	142
5.6	POSITION CONCURRENTIELLE	143
5.6.1	<i>Les traitements du cancer du poumon non à petites cellules</i>	143
5.6.2	<i>Traitements actuels du cancer du poumon avancé en deuxième ligne thérapeutique et choix du comparateur pour la phase 3</i>	146
5.6.3	<i>Immuno-Inflammation</i>	151
5.7	INVESTISSEMENTS	162
5.7.1	<i>Principaux investissements réalisés par la Société</i>	162
5.7.2	<i>Principaux investissements à venir</i>	162
5.7.3	<i>Informations concernant les coentreprises ou les entreprises dans lesquelles la Société détient une part de capital susceptible d'avoir une incidence significative sur l'évaluation de son actif et passif, sa situation financière ou ses résultats</i>	162
5.7.4	<i>Impacts environnementaux des investissements réalisés par la Société</i>	163
6	STRUCTURE ORGANISATIONNELLE	164
6.1	PRESENTATION GENERALE DE LA SOCIETE	164
6.2	FILIALES ET PARTICIPATIONS	164
7	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET RESULTAT	166
7.1	SITUATION FINANCIERE	166
7.2	RESULTAT D'EXPLOITATION	167
7.2.1	<i>Principaux facteurs ayant une incidence sur le revenu d'exploitation</i>	167
7.2.2	<i>Explication des changements importants du chiffre d'affaires ou produit nets Etats financiers annuels comparés 168</i>	
8	TRESORERIE ET CAPITAUX	170
8.1	INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX DE L'EMETTEUR	170
8.2	FLUX DE TRESORERIE	172
	<i>Tableau de flux de trésorerie</i>	172
8.3	BESOINS DE FINANCEMENT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT	173
8.3.1	<i>Besoins en financement</i>	173
	<i>Structure du financement</i>	174
8.4	RESTRICTION A L'UTILISATION DES CAPITAUX AYANT INFLUE SENSIBLEMENT OU POUVANT INFLUER SENSIBLEMENT, DE MANIERE DIRECTE OU INDIRECTE, SUR LES ACTIVITES DE L'EMETTEUR	180
8.5	SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES	180
9	ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE	181
9.1	INTRODUCTION	181

9.2	ETUDES PRECLINIQUES.....	182
9.3	CONDUITE ET REGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES	182
9.3.1	<i>L'autorisation d'essai clinique dans l'Union Européenne</i>	183
9.3.2	<i>L'autorisation d'essai clinique aux Etats-Unis.....</i>	185
9.3.3	<i>Publication des informations relatives aux essais cliniques</i>	185
9.4	REGLEMENTATION DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ.....	185
9.4.1	<i>Procédures communautaires</i>	186
9.4.2	<i>Procédures d'enregistrement hors Union européenne.....</i>	187
9.4.3	<i>Dérogations aux procédures d'enregistrement usuelles</i>	187
9.4.4	<i>Médicaments orphelins.....</i>	189
9.5	TRANSPARENCE DES LIENS D'INTERET OU SUNSHINE ACT A LA FRANÇAISE	190
10	INFORMATIONS SUR LES TENDANCES	192
10.1	PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE	192
10.2	EXISTENCE DE TOUTE TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE OU DEMANDE OU TOUT ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SENSIBLEMENT SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE	198
11	PREVISION OU ESTIMATION DU BENEFICE	200
12	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE	201
12.1	DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS	201
12.1.1	<i>Composition du Conseil d'administration</i>	201
12.1.2	<i>Composition de l'équipe dirigeante opérationnelle</i>	205
	<i>Déclarations relatives aux membres de la Direction et aux administrateurs</i>	206
12.1.3	CONFLITS D'INTERETS POTENTIELS AU NIVEAU DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE.....	207
13	REMUNERATION ET AVANTAGES	208
13.1	REMUNERATION BRUTE GLOBALE DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE	208
13.2	SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR AILLEURS PAR LA SOCIETE AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES.....	219
14	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.....	220
14.1	FONCTIONNEMENT ET MANDATS DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE	220
14.1.1	<i>Le Conseil d'Administration (articles 19 à 22 des statuts).....</i>	220
14.1.2	<i>La Direction Générale (articles 23 à 26 des statuts).....</i>	225
14.2	INFORMATIONS SUR LES CONTRATS DE SERVICES LIANT LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE A LA SOCIETE OU L'UNE DE SES FILIALES	226
	<i>14.2.1 Conventions entre la Société, un administrateur, le Directeur Général ou un Directeur Général Délégué.....</i>	226

14.3	COMITES	227
14.3.1	Comité d'audit.....	227
14.3.2	Comité des rémunérations et des nominations.....	229
14.3.3	Conseil scientifique consultatif.....	230
14.4	DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	230
14.5	MODIFICATIONS DANS LA GOUVERNANCE D'ENTREPRISE	232
15	SALARIES	233
15.1	RESSOURCES HUMAINES	233
15.1.1	Nombre de salariés	233
15.2	PARTICIPATION ET STOCK-OPTIONS	233
15.2.1	Bons de souscription d'actions (BSA) et Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) ...	233
15.2.2	Attributions gratuites d'actions	237
15.3	CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION	237
16	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	238
16.1	EVOLUTION DE L'ACTIONNARIAT	238
16.1.1	Evolution de l'actionnariat sur 2 ans.....	238
16.1.2	Répartition du capital à la date d'enregistrement du présent Document d'Enregistrement Universel.....	238
16.2	DROITS DE VOTE DOUBLE	238
16.3	CONTROLE DE L'EMETTEUR	238
16.4	ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE	239
17	OPERATIONS AVEC DES PARTIES LIEES	240
17.1	CONVENTIONS SIGNIFICATIVES CONCLUES AVEC DES APPARENTES	240
17.1.1	Convention entre les filiales de la Société et des actionnaires	240
17.1.2	Transactions entre parties liées	240
18	INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR	242
18.1	INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES	242
18.1.1	Informations financières historiques.....	242
18.1.2	Changement de date de référence comptable	259
18.1.3	Normes comptables	259
18.1.4	Changement de référentiel comptable.....	259
18.1.5	Comptes annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2023.....	260
18.1.6	Comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2023	302

18.2	INFORMATIONS FINANCIERES INTERMEDIAIRES	358
18.3	AUDIT DES INFORMATIONS FINANCIERES ANNUELLES HISTORIQUES.....	359
18.3.1	<i>Audit des informations financières annuelles historiques.....</i>	359
18.3.2	<i>Autres informations auditées par les contrôleurs légaux.....</i>	359
18.3.3	<i>Autres informations non-auditées par les contrôleurs légaux</i>	359
18.3	INFORMATIONS FINANCIERES PRO FORMA	359
18.5	POLITIQUE EN MATIERE DE DIVIDENDES	359
18.5.1	<i>Politique de distribution de dividendes</i>	359
18.5.2	<i>Dividendes versés au cours des trois derniers exercices.....</i>	359
18.6	PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE	360
18.7	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE	360
19	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	361
19.1	CAPITAL SOCIAL	361
19.1.1	<i>Capital émis</i>	361
19.1.2	<i>Actions non représentatives du capital</i>	361
19.1.3	<i>Autocontrôle</i>	361
19.1.4	<i>Capital potentiel.....</i>	361
19.1.5	<i>Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attachée au capital autorisé mais non émis, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital.....</i>	366
19.1.6	<i>Informations sur le capital de tout membre du groupe faisant l'objet d'une option d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option</i>	367
19.1.7	<i>Tableau d'historique du capital de la Société.....</i>	368
19.2	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS A LA DATE DU PRESENT DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL	369
19.2.1	<i>Objet social (article 2).....</i>	369
19.2.2	<i>Droits attachés aux actions (articles 11 à 18)</i>	369
19.2.3	<i>Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société qui pourraient avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.....</i>	373
20	CONTRATS IMPORTANTS	374
21	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	375
22	GLOSSAIRE.....	376
	ANNEXE A – RAPPORT DE GESTION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION.....	381
	ANNEXE B – RESULTATS DE LA SOCIETE AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES	416
	ANNEXE C – RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	419

ANNEXE D – CHARTE RSE 455
ANNEXE E – TABLES DE CONCORDANCE 464

OSE IMMUNOTHERAPEUTICS EN BREF

Une stratégie basée sur le développement du portefeuille clinique d'actifs first-in-class en immuno-oncologie et en immuno-inflammation, et de trois plateformes précliniques innovantes

La Société OSE Immunotherapeutics est une entreprise de biotechnologie au stade clinique, spécialisée dans les innovations thérapeutiques en Immuno-Oncologie et en Immuno-Inflammation. Ses plateformes de Recherche et de Développement s'appuient sur son expertise reconnue en matière d'immunité des cellules lymphocytaires T et d'immunité des cellules myéloïdes. Une riche expérience établie dans ces deux domaines a permis la mise au point de produits de premier plan, « *First-in-class* », que la Société développe en direct ou via des partenariats avec l'industrie pharmaceutique qui recherche activement des nouvelles thérapies.

Portefeuille clinique

Tedopi® est un vaccin thérapeutique contre le cancer permettant l'activation des cellules T à base d'épitopes modifiés issus d'antigènes tumoraux, et développé en phase 3 clinique. Le produit active des lymphocytes T capables de tuer les cellules cancéreuses qu'ils ont appris à reconnaître. Ce produit a obtenu des résultats cliniques significatifs versus une chimiothérapie dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ou « *Non-Small Cell Lung Cancer* » chez les patients en troisième ligne de traitement, en résistance secondaire après échec des inhibiteurs de point de contrôle [Anti PD-(L)1] où le besoin thérapeutique est très important.

Une étude clinique de phase 3 confirmatoire, associée à un test compagnon permettant d'identifier les patients HLA-A2 éligibles à Tedopi®, est en cours de préparation pour soutenir l'enregistrement de Tedopi® comme nouveau standard de traitement en deuxième ligne dans le CPNPC chez des patients en résistance secondaire aux inhibiteurs de point de contrôle. En effet, le dossier spécifique pour « test compagnon diagnostique », et le complet pour initier cette nouvelle phase confirmatoire de Tedopi® ont été revus positivement par la FDA (*Food & Drug Administration*) début 2024 et devraient permettre une mise en route de l'essai aux États-Unis au deuxième trimestre 2024, et plus largement en Europe au deuxième semestre 2024. Les patients peuvent bénéficier de Tedopi® à travers des programmes d'accès compassionnel nominatif en troisième ligne ou lignes ultérieures de traitement (post-chimiothérapie et immunothérapie) actuellement autorisés en France, en Italie et en Espagne, confirmant ainsi le fort besoin médical de disposer de nouvelles options thérapeutiques.

D'autres essais cliniques de phase 2 en combinaison sont en cours avec des groupes de recherche clinique internationaux.

OSE-279 est un anticorps anti-PD1 bloquant un frein des lymphocytes T permettant une activation des lymphocytes T non spécifiques en oncologie. Il est actuellement en phase 1/2 clinique dans les tumeurs solides avancées. Des premiers résultats cliniques positifs d'efficacité, dont un taux élevé de réponse antitumorale chez des patients difficiles à traiter. OSE-279 est aussi le constituant « *backbone* » d'une technologie appelée BiCKI®, ossature de nouvelles thérapies bispécifiques ou bifonctionnelles originales.

OSE-127 (Lusvertikimab) est un anticorps monoclonal antagoniste du récepteur de l'interleukine-7 (IL-7R) impliquée dans la survie des lymphocytes T pathogènes. Il est en cours de développement clinique de phase 2 dans la rectocolite hémorragique, une maladie auto-immune dans laquelle les lymphocytes T sont impliqués. Il s'agit du programme d'immunothérapies anti-IL-7R le plus avancé en développement clinique, avec un fort rationnel biologique chez les patients réfractaires aux immunothérapies actuelles souffrant de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI).

En mars 2024, la Société a annoncé la fin du recrutement dans l'essai clinique de phase 2 dans la rectocolite hémorragique. Les premiers résultats d'efficacité post-phase d'induction (critère principal à la semaine 10) et la première évaluation précoce après 6 mois de traitement dans la phase d'extension en ouvert sont attendus mi-2024.

Par ailleurs, OSE-127 (Lusvertikimab) est développé en préclinique dans la Leucémie Aiguë Lymphoblastiques (LAL), une indication pour laquelle l'EMA (*European Medicines Agency*) a rendu un avis favorable en juillet 2023 sur la désignation de « statut orphelin, permettant ainsi d'ouvrir de nouvelles indications potentielles dans des maladies rares dont les options de traitement sont aujourd'hui limitées.

FR104/VEL-101 est un anticorps monoclonal anti-CD28 « *First-in-class* » capable de bloquer les lymphocytes T, pathogènes, dans les greffes et les maladies auto-immunes, développé en partenariat avec Veloxis Pharmaceuticals, Inc. dans la transplantation. Un essai clinique de phase 1/2 (étude FIRsT), dont le recrutement a été finalisé en juillet 2023, est mené dans la transplantation rénale sous la promotion du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes.

En décembre 2023, une analyse intermédiaire positive des données de l'étude FIRsT a montré un bon profil de tolérance, de pharmacocinétique et pharmacodynamie, ainsi que l'absence de rejet après interruption d'une molécule immunosuppressive (tacrolimus).

Un autre essai clinique de phase 1 a été mené sous la promotion de Veloxis pour évaluer FR104/VEL-101 par voie sous-cutanée. Cet essai a été finalisé avec succès début 2023. Dans la continuité de ces deux résultats, Veloxis prévoit de poursuivre le développement du produit par voie sous-cutanée dans une étude internationale de phase 2 dans la greffe rénale.

OSE-172/BI 765063/BI 770371 sont des anticorps monoclonaux anti-SIRP α , une cible exprimée sur les cellules myéloïdes sur l'axe SIRP α /CD-47, développé en partenariat avec Boehringer Ingelheim dans les tumeurs solides avancées. Les résultats positifs de la phase 1 d'escalade de dose de BI 765063 (anticorps IgG4) en monothérapie puis en association avec ezabenlimab (l'antagoniste de PD1 de Boehringer Ingelheim) ont permis la mise en route de deux essais cliniques de phase 1 d'expansion de cohorte, en particulier dans le cancer de la tête et du cou et dans l'hépatocarcinome.

Par ailleurs, Boehringer Ingelheim évalue BI 770371 (anticorps monoclonal IgG1 qui reconnaît à la fois les variants V1 et V2 de SIRP α) en monothérapie et en combinaison avec ezabenlimab dans un essai clinique international de phase 1 d'escalade/d'expansion de dose chez des patients atteints de tumeurs solides.

Trois plateformes précliniques

La **plateforme Points de contrôle myéloïdes** vise à optimiser le potentiel thérapeutique des cellules myéloïdes (macrophages, cellules dendritiques) en immuno-oncologie. Un premier programme de recherche, SIRP α , a été licencié à Boehringer Ingelheim. Un deuxième programme de recherche est en cours sur la cible thérapeutique CLEC-1, un nouvel inhibiteur de

point de contrôle exprimé par les cellules myéloïdes et découvert par l'équipe de recherche d'OSE Immunotherapeutics, en collaboration avec l'équipe du Dr Elise Chiffolleau (Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie de Nantes).

La plateforme Anticorps monoclonaux pro-résolutifs vise à contrôler l'inflammation médiée par les cellules myéloïdes (macrophages, neutrophiles). Dans la résolution de l'inflammation, **OSE-230**, développé en partenariat avec AbbVie suite à l'accord mondial exclusif de collaboration et de licence conclu en février 2024, est un premier anticorps agoniste de la cible ChemR23, exprimée sur les cellules myéloïdes, mis au point avec la capacité d'activer les voies de la résolution dans l'inflammation chronique et de restaurer l'intégrité du tissu pathologique. Les résultats précliniques du produit, obtenus dans plusieurs pathologies inflammatoires chroniques, en font un premier candidat vers la clinique pour une nouvelle classe thérapeutique. D'autres cibles sont en cours d'évaluation par l'équipe de recherche de la Société.

La plateforme Cytokines vise à délivrer le potentiel de cytokines modifiées en immuno-oncologie et dans les maladies auto-immunes. Des travaux précliniques d'efficacité de la cytokine IL-7 modifiée et fusionnée à l'anticorps anti-PD1 OSE-279 (BiCKI®-IL-7) ont été présentés lors de congrès internationaux. Cette première thérapie bifonctionnelle cible PD1 et délivre en même temps la cytokine IL-7 aux cellules exprimant PD1 en utilisant le principe de « cis-targeting ». Ce produit est capable de restaurer la fonction des cellules lymphocytaires T épuisées, cause fréquente de l'échappement clinique aux anti-PD1. Il permet d'accroître les cellules souches T capables de reconstituer les cellules T mémoires et T effectrices pour augmenter l'efficacité antitumorale.

Le siège d'OSE Immunotherapeutics est basé à Nantes. La Société est cotée en bourse sur Euronext Paris depuis 2015 et a poursuivi ses avancées essentiellement via ses accords industriels. Les activités futures et le financement de la Société dépendent d'une combinaison de facteurs. OSE Immunotherapeutics devrait pouvoir continuer à être financée, en particulier par le biais des accords industriels existants ou à venir ou via d'autres financements, si l'achèvement des travaux en cours s'avère positif, en prenant en compte également le développement à différents stades de thérapies compétitives et l'approbation réglementaire d'innovations.

1 Personnes Responsables, informations provenant de tiers, rapports d'experts et approbation de l'autorité compétente

1.1 Personne responsable du Document d'Enregistrement Universel

Nicolas Poirier

Directeur général

Siège social OSE Immunotherapeutics : 22 Boulevard Benoni Goullin, 44200 Nantes

Téléphone : +33 (0)2 28 29 10 10

Email : nicolas.poirier@ose-immuno.com

1.2 Attestation du Responsable du Document d'Enregistrement Universel

« J'atteste que les informations contenues dans le présent Document d'Enregistrement Universel sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la Société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et que le rapport de gestion figurant en page 382 présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation et qu'il décrit les principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées. »

A Nantes, le 30 avril 2024

Nicolas Poirier, Directeur général

1.3 Déclaration d'un expert intervenant dans ce document

Néant

1.4 Informations provenant de tiers

A la date du présent document, la Société ne dispose d'aucune information provenant de tiers, n'a reçu ou ne lui a été communiquée aucune déclaration d'expert ou déclaration d'intérêt.

1.5 Approbation du Document d'Enregistrement Universel

La Société ayant fait approuver par l'AMF un document de référence au moins deux exercices financiers de suite et ayant par la suite déposé un tel document tous les ans, le présent Document d'Enregistrement Universel a été déposé sans approbation préalable de l'AMF, conformément à l'article 9.3 du Règlement (UE) 2017/1129 du Parlement Européen et du Conseil du 14 juin 2017. Il peut cependant être revu a posteriori par l'Autorité des marchés financiers, autorité compétente, lorsque cette dernière l'estime nécessaire.

2 Contrôleurs légaux des comptes

2.1 Commissaires aux comptes

Co-Commissaire aux comptes titulaire

Ernst & Young et Autres

Représenté par Monsieur Cédric Garcia

Tour First - 1-2 place des Saisons

92037 Paris La Défense Cedex

Date de début du premier mandat : nomination lors des décisions de l'associé unique du 27 avril 2012

Durée du mandat en cours : 6 exercices à compter du jour de son renouvellement (décisions de l'assemblée générale mixte du 13 juin 2018)

Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'Assemblée Générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023.

Co-Commissaire aux comptes titulaire

SA RBB business advisors

Représenté par Monsieur Marc Baijot

133 bis rue de l'Université, 75007 Paris

Date de début du premier mandat : nomination lors de l'assemblée générale des actionnaires du 17 septembre 2014

Durée du mandat en cours : 6 exercices à compter du jour de son renouvellement (décision de l'assemblée générale mixte du 16 juin 2020)

Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'Assemblée Générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2025.

2.2 Information sur les contrôleurs légaux ayant démissionné, ayant été écartés ou n'ayant pas été renouvelés

Néant

3 FACTEURS DE RISQUES

La Société exerce ses activités dans un environnement en constante évolution, qui comporte de nombreux risques, dont certains échappent à son contrôle.

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent Document d'Enregistrement Universel, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre, avant de décider d'acquiescer ou de souscrire des actions de la Société.

Les facteurs de risque figurant dans le présent Document d'Enregistrement Universel se limitent aux seuls risques que la Société estime, à la date du présent document, comme lui étant spécifiques et/ou à ses valeurs mobilières et qui sont importants pour la prise d'une décision d'investissement en connaissance de cause, tels que corroborés par le contenu du présent Document d'Enregistrement Universel et tels qu'ils pourront être corroborés par ceux indiqués dans une future note relative aux valeurs mobilières.

Lors de l'établissement du présent document, la Société a évalué l'importance des facteurs de risque en fonction de la probabilité de les voir se matérialiser et de l'ampleur estimée de leur impact négatif. Elle a ainsi catégorisé les différents risques selon son modèle scientifique et économique, à savoir :

- Les risques liés au développement de ses candidats-médicaments : la Société travaille sur des candidats-médicaments aux stades pré-clinique et clinique, ce qui implique certains risques spécifiques liés à de la recherche expérimentale et théorique, ou à des phases précoces de vérification des propriétés d'un possible futur médicament ;
- Les risques liés à la stratégie de partenariat : la Société dispose à ce jour de trois produits en partenariat (avec AbbVie, Boehringer Ingelheim et Veloxis), ce qui implique différents risques inhérents aux relations avec ses partenaires et aux phases de développement à mener ;
- Les risques liés à la commercialisation de médicaments : la Société travaille dans la perspective d'une future commercialisation de candidats-médicaments, dans le cadre de ses partenariats ou pour des produits qu'elle pourrait commercialiser elle-même sur certaines zones géographiques ; dans tous les cas, cela suppose d'obtenir les autorisations réglementaires nécessaires à cette commercialisation ;
- Les risques liés aux besoins en capital : les programmes de recherche sont très consommateurs de capitaux et sans argent frais, la Société ne pourrait pas poursuivre l'ensemble de ses programmes et projets. Aujourd'hui, la Société profite des ressources générées par les accords de licences, et notamment l'accord signé avec Abbvie en février 2024 générant une entrée de trésorerie de 48 millions de dollars. Fin avril 2023, elle avait également décidé de mettre en place une ligne de financement en fonds propres avec un acteur reconnu sur la place comme étant soucieux de la qualité de ses opérations de marché qui a permis fin septembre 2023 une augmentation de capital de 11,6 millions d'euros (sans décote du cours de l'action à la date signature). Pour compléter ses ressources financières, la Société a signé le 27 septembre 2023, une extension de cette ligne de financement avec Vester Finance, aux mêmes conditions. Si la Société avait besoin de capitaux supplémentaires et ne pouvait pas signer d'accord de licence, un potentiel financement sur les marchés par placement privé pourrait entraîner une nouvelle dilution actionnariale.
- Les risques liés aux droits de propriété intellectuelle : étant dans un domaine de recherche, la Société est très exposée aux risques relatifs à la protection de sa propriété intellectuelle, principalement à ses brevets mais aussi aux autres éléments de propriété intellectuelle ;

Les risques décrits dans le Document d'Enregistrement Universel sont ceux identifiés par la Société comme susceptibles d'affecter de manière significative son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou sa capacité à réaliser ses objectifs.

Le comité d'audit a ainsi revu la cartographie des risques établie par la Direction de la Société. Le présent chapitre, établi en cohérence avec cette cartographie, a été soumis au comité d'audit lors de sa réunion du 25 mars 2024.

La Société attire toutefois l'attention des investisseurs sur le fait que, en application de l'article 16 du Règlement Prospectus n°2017/1129, seuls les risques les plus significatifs sont cités et donc la liste des risques présentée dans cette section n'est pas exhaustive et que d'autres risques, actuellement inconnus ou jugés peu susceptibles, à la date du présent Document d'Enregistrement Universel, d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement, peuvent exister ou pourraient survenir.

Le tableau ci-dessous présente de manière synthétique les principaux risques organisés selon les 5 catégories décrites ci-dessus. Dans chacune des catégories, les risques résiduels demeurant après mise en œuvre de mesures de gestion, sont classés selon le niveau de criticité (combinaison de la probabilité d'occurrence et de l'impact estimé) évalué lors de la cartographie des risques. Seuls les risques évalués avec un niveau de criticité « significatifs » sont détaillés dans le présent chapitre.

L'appréciation de ce niveau d'importance peut être modifiée à tout moment, notamment en raison de la survenance de faits nouveaux.

Note importante

À la date du présent Document d'Enregistrement Universel, la Société considère être exposée de manière limitée à des risques sur ses opérations en raison du conflit russo-ukrainien ou du conflit israélo-palestinien.

Cependant, elle n'exclut pas qu'un maintien ou un accroissement des sanctions mises en place contre la Russie, une poursuite ou une aggravation du conflit israélo-palestinien ou une extension plus large de ces conflits impliquant d'autres pays puissent affecter la bonne marche de ses activités sous-traitées, notamment la conduite des essais cliniques et les opérations de production. En outre, face à de fortes incertitudes politiques et économiques, les marchés boursiers internationaux ont chuté durant les deux derniers exercices. L'inflation élevée, la montée ou le maintien des taux d'intérêt élevés, le ralentissement économique et le risque accru de récession ont pesé sur les marchés. L'effet de ces événements sur les marchés financiers mondiaux pourrait impacter à court-terme sa capacité à se financer sur les marchés de capitaux et, de ce fait, la conduite de ses activités. La Société a ainsi identifié quatre risques susceptibles d'être aggravés par ce contexte : ils sont indiqués par un astérisque (*) dans la matrice et le tableau ci-dessous, et les circonstances d'aggravation sont détaillées dans la section correspondante.

3.1	Risques liés au développement de nos candidats-médicaments	Probabilité d'occurrence	Impact estimé
3.1.1	Risques liés au développement des produits	Élevée	Élevé*
3.1.2	Risques liés à la réalisation de phases cliniques et précliniques de ses produits en développement	Élevée	Élevé*

3.1.3	Risques de défaut de sous-traitance (et notamment ceux liés à l'externalisation des études cliniques et de la fabrication des produits)	Élevée	Élevé
3.1.4	Risque de dépendance ou de retard opérationnel vis-à-vis des programmes en développement	Élevée	Modéré
3.1.5	Risques liés aux approches immuno-thérapeutiques retenues par la Société	Modérée	Élevé
3.2	Risques liés à la stratégie de partenariat		
3.2.1	Risques liés à la recherche et à la dépendance vis-à-vis de partenariats actuels et futurs	Élevée	Élevé*
3.2.2	Risques liés à des conflits potentiels pouvant affecter les relations de la Société avec ses licenciés	Faible	Modéré
3.3	Risques liés à la commercialisation		
3.3.1	Risques liés à l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)	Élevée	Modéré
3.3.2	Risques liés à l'absence de réussite commerciale des produits	Élevée	Modéré
3.3.3	Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments	Élevée	Modéré
3.4	Risques liés aux besoins en capital		
3.4.1	Risques liés au besoin de financement de l'activité	Modérée	Modéré*
3.4.2	Risques liés à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche	Modérée	Modéré
3.4.3	Valorisation des actifs incorporels et tests de dépréciation	Modérée	Modéré
3.5	Risques liés aux droits de propriété intellectuelle		
3.5.1	Risques liés à une protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle	Modérée	Élevé
3.5.2	Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité en particulier en matière de responsabilité du fait des produits	Modérée	Élevé
3.5.3	Risques liés à des brevets et des droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers	Faible	Élevé

La situation décrite est toutefois soumise à des évolutions en cours et peut évoluer, même de manière significative, à tout moment.

3.1 Risques liés au développement de nos candidats-médicaments

L'activité de la Société OSE Immunotherapeutics se situe dans le secteur des biotechnologies et en particulier dans le domaine de l'immunothérapie. La Société développe des néoépitopes stimulant spécifiquement les lymphocytes T (petits peptides d'intérêt issus d'antigènes tumoraux – Tedopi®) et des biothérapies agonistes ou antagonistes de cibles immunologiques permettant un blocage ou une activation des réponses immunes. Elle combine ainsi une expertise en recherche et en développement dans les domaines de l'Immuno-régulation et de l'Immunoactivation, avec des équipes complémentaires développant des projets aux stades de démarrage et plus avancés en clinique.

3.1.1 Risques liés au développement des produits

La capacité de la Société à effectuer des choix stratégiques et scientifiques judicieux tels que le choix d'une indication pour un médicament donné, le choix d'un partenaire ou bien encore le choix d'un médicament au passage des stades de développement, est primordiale pour assurer la poursuite des activités de la Société. L'organisation des différents organes de direction, ainsi que l'appel à des expertises externes, visent à limiter le risque et donc à optimiser la prise de décision.

La Société mène des programmes précliniques et cliniques devant conduire à terme à la commercialisation d'options thérapeutiques en immuno-oncologie et en immuno-inflammation. Le développement d'un produit est un processus long et coûteux se déroulant en plusieurs phases, et dont l'issue est incertaine. L'objectif est de démontrer le bénéfice thérapeutique apporté par le produit avec une bonne tolérance pour une ou plusieurs indications données, par rapport aux produits existants ou en développement.

Chaque essai clinique chez l'homme fait l'objet d'une autorisation préalable et/ou d'un contrôle a posteriori et l'ensemble des données de développement est évalué par les autorités réglementaires compétentes, selon son plan de développement (notamment l'EMA et la FDA).

Ces autorités réglementaires pourraient empêcher la Société d'entreprendre des essais cliniques ou de poursuivre un développement clinique s'il est avéré que les données présentées n'ont pas été produites en conformité avec la réglementation applicable ou si elles considèrent que le rapport entre les bénéfices escomptés du produit et ses risques éventuels n'est pas suffisant pour justifier l'essai.

De plus, la Société pourrait choisir, ou les autorités réglementaires pourraient demander à la Société, de suspendre ou de mettre fin à des essais cliniques si les patients étaient exposés à des risques imprévus et graves. Des décès et d'autres événements indésirables, liés ou non au traitement faisant l'objet de l'essai, pourraient se produire et imposer à la Société de retarder ou d'interrompre cet essai et ainsi l'empêcher de poursuivre le développement de son produit dans l'indication ciblée, voire dans d'autres indications.

Par ailleurs, la réalisation des essais cliniques et la capacité à recruter des patients dans ces essais dépendent de nombreux facteurs comme :

- La nature de l'indication ciblée ;
- Le nombre de patients affectés par la pathologie ciblée et éligibles au traitement ;
- L'évolution de la pathologie des patients inclus dans les essais ;
- L'existence d'autres essais cliniques visant la même population ;
- La capacité à convaincre des investigateurs cliniques à recruter des patients dans les essais ;

- La possibilité de recruter et de traiter des patients sur un centre d'investigation clinique donné ;
- La disponibilité de quantités suffisantes du produit à l'étude.

Le nombre de patients pouvant et souhaitant participer à un essai clinique est limité et le recrutement peut se révéler difficile et lent, entraînant des délais excessifs de réalisation de l'essai. Afin de pallier cette difficulté, la Société peut être amenée à multiplier les centres cliniques ou les prestataires, ce qui est un facteur de complexité du suivi et de renchérissement du coût de l'essai.

Pour les essais dont tout ou partie de la réalisation est confiée à des prestataires, la Société dépend de la capacité de ceux-ci à effectuer leurs prestations dans les conditions et les délais convenus. L'éloignement ou la distribution géographique des centres d'investigation clinique peuvent soulever des difficultés opérationnelles et logistiques, ce qui pourrait entraîner des coûts et délais.

Les essais cliniques sont coûteux. Si les résultats de ces essais ne sont pas satisfaisants ou concluants, la Société pourrait être amenée à devoir choisir entre l'abandon du programme, entraînant la perte de l'investissement financier et le temps correspondant, ou sa poursuite, sans garantie que les dépenses supplémentaires ainsi engagées permettent d'aboutir.

De nombreuses sociétés pharmaceutiques ont subi d'importants revers lors d'essais cliniques, y compris à un stade avancé ou lors de la procédure d'autorisation réglementaire, même après des résultats prometteurs.

L'incapacité de la Société à réaliser et à achever des essais cliniques avec succès pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement. Bien qu'il s'agisse de risques communs à tous les acteurs de l'industrie pharmaceutique, ils sont d'autant plus significatifs pour la Société que ses capacités financières et humaines sont limitées.

Ce risque est particulièrement sensible aux risques géopolitiques, notamment en ce qui concerne l'accès aux matières premières à des coûts raisonnables, ou le renchérissement du coût de l'énergie. Une aggravation de la situation géopolitique, un accroissement des sanctions économiques mises en place contre la Russie dans le cadre du conflit russo-ukrainien, de même que le conflit israélo-palestinien, ou une extension plus large de ces conflits impliquant d'autres pays, pourraient amplifier ce risque de manière significative. Ces facteurs externes pourraient avoir un impact significatif à court-terme sur la capacité de la Société à achever ses essais cliniques et, de ce fait, sur la conduite de ses activités.

3.1.2 Risques liés à la réalisation de phases cliniques et précliniques de ses produits en développement

Les risques rencontrés sont liés aux risques de recherche et développement de produits innovants – néoépitopes (petits peptides sélectifs), anticorps monoclonaux ou anticorps bispécifiques agonistes ou antagonistes, en immuno-oncologie et en immuno-inflammation.

Les risques de développement pour ces produits de biotechnologie sont liés à des étapes de développement à franchir : humanisation de l'anticorps et bioproduction ; étapes de développement pharmaceutique ; étapes de pharmacotoxicologie ; différentes étapes cliniques en vue de réaliser un dossier d'enregistrement dans une indication clinique précise.

EN PHASE CLINIQUE

PRODUITS PROPRIÉTAIRES

- **TEDOPI®** (immunothérapie d'activation des cellules T spécifiques – vaccin contre le cancer) : ce vaccin thérapeutique est le produit le plus avancé en développement clinique de la Société. Il a montré des résultats positifs versus une chimiothérapie dans l'essai de phase 3 (Atalante 1) mené dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) chez les patients en résistance secondaire après échec d'un inhibiteur de point de contrôle (IPC).

Des autorisations d'accès compassionnel ont été accordées à Tedopi® dans le CPNPC par des Autorités de santé en Europe (France, Italie, Espagne) en troisième ligne de traitement post-chimiothérapie et immunothérapie.

Une étude clinique de phase 3 confirmatoire est en cours de préparation pour soutenir l'enregistrement de Tedopi® comme nouveau standard de traitement en deuxième ligne de traitement du CPNPC chez des patients en résistance secondaire aux IPC. Le dossier complet pour initier cette nouvelle phase confirmatoire, déposé fin 2023 auprès de la FDA a été revu positivement et devrait permettre une mise en route de l'essai aux États-Unis et plus largement en Europe en 2024.

D'autres essais, promus par des groupes cliniques en oncologie, de Tedopi® en combinaison sont en cours dans des tumeurs solides (cancer du poumon non à petites cellules, cancer du pancréas, cancer de l'ovaire).

Le risque principal sur Tedopi®, est lié à la poursuite du développement clinique en vue d'un enregistrement sur le marché, s'appuyant sur les résultats de survie globale significativement améliorée par rapport à une chimiothérapie obtenus dans l'essai de phase 3 Atalante-1, interrompu en raison de la pandémie de COVID-19, avec un rapport bénéfices/risques en faveur du produit observé sur une population particulière identifiée, en troisième ligne et en résistance secondaire aux inhibiteurs de point de contrôle. La mise en place d'un essai de phase 3 confirmatoire est prévue dans une population de patients atteints d'un cancer du poumon métastatique non à petites cellules, en deuxième ligne et en résistance secondaire après échec d'une première ligne de chimiothérapie associée à un inhibiteur de point de contrôle et en échappement à ce dernier traitement.

- **OSE-279** est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD1 qui bloque à la fois PD-L1 et PD-L2, les ligands de PD1 surexprimés par les cellules tumorales et le microenvironnement tumoral.

OSE-279 est en cours de développement clinique de phase 1/2 chez des patients atteints de tumeurs solides avancées. Des premiers résultats cliniques positifs d'efficacité et de tolérance, dont un taux élevé de réponse antitumorale chez des patients difficiles à traiter, ont déjà été observés.

Les risques sur OSE-279 sont liés aux résultats de son développement clinique.

- **OSE-127 (Lusvertikimab)**, un anticorps monoclonal humanisé antagoniste du récepteur IL-7, est en cours de développement clinique en phase 2 dans la rectocolite hémorragique.

En décembre 2016, OSE Immunotherapeutics et Servier avaient signé un accord d'option de licence en deux étapes pour le développement et la commercialisation d'OSE-127 (Lusvertikimab). En mai 2023, les deux sociétés ont décidé d'un commun accord de mettre fin à cette option en raison, d'une part, de l'engagement stratégique d'OSE Immunotherapeutics dans la rectocolite hémorragique et, d'autre part, pour Servier après la revue des priorités de son portefeuille suite aux résultats négatifs de l'étude clinique exploratoire de phase 2a dans le syndrome de Sjögren primaire dont Servier était le promoteur.

En conséquence, OSE Immunotherapeutics a poursuivi activement son essai clinique international de phase 2 dans la rectocolite hémorragique. En juillet 2023, le Comité d'experts indépendant (DSMB, Drug Safety Monitoring Board) a recommandé la poursuite de l'essai jusqu'à sa finalisation.

En mars 2024, la Société a annoncé la fin du recrutement dans l'essai clinique de phase 2 dans la rectocolite hémorragique. Les premiers résultats d'efficacité post-phase d'induction (critère principal à la semaine 10) et la première évaluation précoce après 6 mois de traitement dans la phase d'extension en ouvert sont attendus mi-2024.

Par ailleurs, OSE Immunotherapeutics explore de nouvelles opportunités stratégiques de développement préclinique d'OSE-127 (Lusvertikimab) dans la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL).

Les risques sur OSE-127 (Lusvertikimab) sont liés aux résultats de son développement clinique et préclinique.

PRODUITS DÉVELOPPÉS EN PARTENARIAT

- **FR104/VEL-101** est un immunomodulateur composé d'un fragment d'anticorps monoclonal optimisé ciblant le récepteur CD28, un élément clé dans la transplantation. FR104/VEL-101 est développé en partenariat avec Veloxis Pharmaceuticals, Inc.

En parallèle, une étude clinique de phase 1/2 est en cours dans la transplantation rénale (étude FIRsT) sous la promotion du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes. Une analyse intermédiaire positive des données de cette étude a été présentée au Congrès annuel de la Société Francophone de Transplantation (SFT) en décembre 2023. Les résultats montrent la sécurité du produit utilisé en combinaison et les premiers signaux d'efficacité chez ces patients transplantés rénaux.

Les risques sur FR104/VEL-101 sont liés aux résultats de son développement clinique dans la transplantation rénale. Ils sont transférés à Veloxis dans le cadre du contrat de licence, OSE Immunotherapeutics fournissant les premières doses nécessaires (contre rémunération) et bénéficiant de paiements d'étapes potentiels selon les différentes phases du développement, enregistrement et commercialisation du produit.

- **OSE-172/BI 765063 et BI 770371** (anticorps monoclonaux anti-SIRPα sur l'axe SIRPα/CD-47) sont développés en partenariat avec Boehringer Ingelheim dans les tumeurs solides avancées.

La phase 1 clinique d'escalade de dose (étape 1) de BI 765063 en monothérapie et en association, en particulier avec l'anticorps anti-PD1 ezabimab, a montré des résultats positifs dans les tumeurs solides avancées.

Une étude internationale de phase 1b de BI 765063 en association avec ezabimab ou avec d'autres médicaments est en cours dans le cancer de la tête et du cou en rechute ou métastatique et dans le carcinome hépatocellulaire, sous la promotion de Boehringer Ingelheim.

Boehringer Ingelheim évalue également **BI 770371** (anticorps monoclonal IgG1 qui reconnaît à la fois les variants V1 et V2 de SIRPα) en monothérapie et en combinaison avec ezabimab, un inhibiteur du point de contrôle PD1 dans un essai clinique international de phase 1 d'escalade/d'expansion de dose chez des patients atteints de tumeurs solides. Les premiers résultats cliniques de BI 770371 ont été présentés à la conférence de l'ESMO 2023 à Madrid.

Les risques sur BI 765063 et BI 770371 sont liés aux résultats de son développement clinique et à la poursuite de son développement dans le cadre d'un partenariat.

EN PHASE PRÉCLINIQUE

PRODUITS PROPRIÉTAIRES

PLATEFORME POINTS DE CONTRÔLE MYÉLOÏDES, qui vise à optimiser le potentiel thérapeutique des cellules myéloïdes en immuno-oncologie.

- **CLEC-1** (parmi les récepteurs CLR – C-type lectin receptors) est un point de contrôle myéloïde et une nouvelle cible thérapeutique d'intérêt en immuno-oncologie.

PLATEFORME CYTOKINES qui vise à délivrer le potentiel de cytokines modifiées en immuno-oncologie ou maladies auto-immunes. Le candidat le plus avancé est BiCKI®-IL-7 qui cible anti-PD1xIL-7 pour une application en immuno-oncologie.

PRODUIT DÉVELOPPÉ EN PARTENARIAT

PLATEFORME ANTICORPS MONOCLONAUX PRO-RÉSOLUTIFS, qui vise à contrôler l'inflammation médiée par les cellules myéloïdes.

Dans la résolution de l'inflammation, **OSE-230**, développé en partenariat avec AbbVie suite à l'accord mondial exclusif de collaboration et de licence conclu en février 2024, est un premier anticorps agoniste de la cible ChemR23, exprimée sur les cellules myéloïdes, mis au point avec la capacité d'activer les voies de la résolution dans l'inflammation chronique et de restaurer l'intégrité du tissu pathologique.

Pour ces produits en développement préclinique, il existe un risque que leur évaluation ne permette pas de poursuivre leur développement en clinique.

EN RECHERCHE & DEVELOPPEMENT

En R&D, la Société développe d'autres anticorps monoclonaux ou bifonctionnels agonistes ou antagonistes, visant de nouveaux récepteurs d'intérêt en immuno-oncologie et en immuno-inflammation.

Les risques liés à ces produits sont les risques habituels de la recherche et développement.

Pour identifier et valider des nouvelles cibles thérapeutiques, la Société travaille en étroite collaboration avec des centres de recherche académiques et universitaires.

Les risques liés à ces collaborations académiques sont les risques habituels liés à la recherche.

3.1.3 Risques de défaut de sous-traitance (et notamment ceux liés à l'externalisation des études cliniques et de la fabrication des produits)

La Société recourt à la sous-traitance dans le cadre de ses activités et notamment pour la réalisation des études cliniques en cours pour les différents métiers impliqués (suivi des essais, recrutement, suivi des bases de données, des analyses statistiques, de la pharmacovigilance, des données d'analyses translationnelles, etc.). En particulier pour les essais cliniques suivants :

- Le nouvel essai de phase 3 avec Tedopi® dans le cancer du poumon en résistance secondaire ;
- Les essais promus par des groupes d'investigateurs cliniques spécialisés : l'essai de phase 2 avec Tedopi® en combinaison thérapeutique dans le cancer du poumon (promoteur : fondation FoRT) et dans le cancer du pancréas (promoteur : GERCOR), l'essai de phase 2 de Tedopi® en combinaison dans le cancer de l'ovaire (promoteur : ARCAGY-GINECO) ;
- L'essai de phase 1-2 d'OSE-279 dans les tumeurs solides ;
- L'essai de phase 2 d'OSE-127 (Lusvertikimab) dans la rectocolite hémorragique ;
- L'essai de phase 1 et d'expansion de BI 765063 (OSE-172) dans les tumeurs solides avancées.

La Société sous-traite également la production de lots cliniques de ces produits en cours de développement clinique dans des sociétés spécialisées.

La Société est amenée à confier à des sous-traitants la réalisation de certaines tâches, y compris la gestion de ces essais cliniques ou la fabrication des lots cliniques et le développement de procédés complexes qui doivent être très surveillés. Si ces sous-traitants étaient défaillants dans le traitement de leurs tâches, les réalisaient de manière non efficace ou de manière plus lente que ce qui est prévu ou habituellement nécessaire, la Société ne serait pas capable de produire, développer et commercialiser ses produits avec succès ou selon le calendrier envisagé. Des besoins de financement complémentaires notamment en cas de solution alternative conclue à des conditions économiques défavorables pour la Société pourraient être nécessaires.

Les principaux sous-traitants en charge de la gestion des essais cliniques ou de la fabrication des lots cliniques sont des experts du domaine, choisis après appel d'offres.

De plus, la dépendance vis-à-vis de fabricants tiers pose des risques supplémentaires auxquels la Société ne serait pas confrontée si elle produisait elle-même ses produits, à savoir :

- La non-conformité de ces tiers avec les normes réglementaires et de contrôle qualité ;
- La violation des accords par ces tiers ;
- La rupture ou le non-renouvellement de ces accords pour des raisons échappant à son contrôle ;
- La faillite des sous-traitants arrêtant les prestations sans que la Société ait le temps de trouver une solution pour se retourner.

Si des produits fabriqués par des fournisseurs tiers s'avéraient non conformes aux normes réglementaires, des sanctions pourraient être imposées à la Société. Ces sanctions pourraient inclure des amendes, des injonctions, des pénalités civiles, le refus des instances réglementaires d'accorder l'AMM de ses produits, des retards, la suspension ou le retrait des autorisations, des révocations de licence, la saisie ou le rappel de ses produits, des restrictions opérationnelles et des poursuites pénales, toutes ces mesures pouvant avoir un impact négatif et considérable sur l'activité de la Société.

De plus, les contrats conclus avec les sous-traitants contiennent habituellement des clauses limitatives de responsabilité en leur faveur, ce qui signifie que la Société pourrait ne pas obtenir de dédommagement complet des pertes éventuelles qu'elle pourrait subir en cas de violation de ces engagements par les sous-traitants concernés.

Dans la mesure où la Société changerait de fabricants pour ses produits, il lui serait demandé de procéder à la revalidation du procédé et des procédures de fabrication en conformité avec les normes de Bonnes Pratiques de Fabrication (« BPF ») en vigueur. Cette revalidation pourrait être coûteuse, consommatrice de temps et pourrait requérir l'attention du personnel le plus qualifié de la Société. Si la revalidation était refusée, la Société pourrait être contrainte de chercher un autre fournisseur, ce qui pourrait retarder la production, le développement et la commercialisation de ses produits et accroître leurs coûts de fabrication.

De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société. Afin de limiter ces risques, la Société accorde la plus grande importance à la relation ainsi qu'à la communication avec ses sous-traitants. Les sous-traitants sont évalués et soumis à des audits stricts par les agences réglementaires et par la Société.

Par ailleurs, la Société est dépendante de tiers pour l'approvisionnement de certains produits biologiques (y compris les peptides/adjuvants) nécessaires à la fabrication de ses médicaments.

Même si la Société a pour politique de nouer des relations contractuelles à long terme avec ses fournisseurs stratégiques et de se baser sur des fournisseurs de poids dans l'industrie pharmaceutique, son approvisionnement sur certains produits biologiques pourrait être limité, interrompu, ou restreint. De plus, si tel était le cas, la Société pourrait ne pas être capable de trouver d'autres fournisseurs de produits biologiques de qualité acceptable, dans des volumes appropriés et à un coût acceptable. Si ses principaux fournisseurs ou fabricants lui faisaient défaut ou si son approvisionnement en produits était réduit ou interrompu, la Société pourrait ne pas être capable de continuer de développer, de produire puis de commercialiser ses produits à temps et de manière concurrentielle.

Si la Société rencontrait des difficultés dans l'approvisionnement de ses produits biologiques, si elle n'était pas en mesure de maintenir ses accords de sous-traitance, de nouer de nouveaux accords, ou d'obtenir les produits biologiques nécessaires pour développer et fabriquer ses produits dans le futur, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient en être significativement affectés.

Enfin, une guerre telle que celle entre l'Ukraine et la Russie, le conflit israélo-palestinien ou une extension plus large de ces conflits à d'autres pays, ou encore l'apparition d'une maladie contagieuse pourrait également créer des perturbations chez les sous-traitants de la Société qui seraient susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société et sur ses essais cliniques, notamment :

- Des retards ou difficultés dans l'approvisionnement, la fabrication ou le transport de produits biologiques, fournitures ou matériel nécessaires à la réalisation des essais cliniques de la Société ;
- Le détournement des ressources pour produire des procédés complexes ;
- Des modifications dans les normes réglementaires et de contrôle qualité auxquelles ces sous-traitants sont soumis, aboutissant à rendre leurs prestations plus longues, ou plus coûteuses ou irréalisables ; et
- Des limitations dans les ressources humaines qui seraient habituellement dévolues à la Société, notamment en raison de la maladie d'employés ou de membres de leurs familles ou la volonté des employés d'éviter tout contact avec d'importants groupes de personnes.

3.1.4 Risque de dépendance ou de retard opérationnel vis-à-vis des programmes en développement

OSE Immunotherapeutics est une société de biotechnologie dédiée au développement d'immunothérapies innovantes agissant sur les cellules activatrices ou sur les cellules suppressives pour stimuler ou inhiber la réponse immune et restaurer les désordres immunitaires en immuno-oncologie et immuno-inflammation. Elle développe des produits de nouvelle génération optimisés pour mieux cibler les récepteurs clés de la réponse immune activatrice ou régulatrice, permettant une pérennisation de l'effet thérapeutique dans le temps. La Société vise à devenir un acteur international de premier plan dans le domaine de l'immunothérapie en disposant d'un socle technologique innovant, d'un savoir-faire de sélection et d'optimisation du ciblage de récepteurs permettant des avancées thérapeutiques significatives.

Elle maîtrise les technologies d'immuno-régulation et d'immuno-activation du système immunitaire avec des équipes et des expertises internationales complémentaires impliquées dans la recherche et l'optimisation des candidats médicaments, le développement pharmaceutique, le développement clinique et l'enregistrement.

La Société dispose d'un portefeuille de produits diversifié d'immunothérapies avancés en clinique allant de la phase 3 à la phase 1, et en préclinique. Ces produits de nouvelle génération ont des risques de développement indépendants et pourraient être attractifs pour des acteurs différents de l'industrie pharmaceutique. Ils pourront faire l'objet de licences précoces ou tardives sur des régions spécifiques et/ou avec des partenaires laboratoires pharmaceutiques intéressés par un des domaines cliniques visés par la Société (immuno-oncologie et immuno-inflammation).

Les programmes de recherche et de développement visant à identifier de nouveaux produits candidats exigent d'importants moyens techniques, financiers et humains. Si, dans un premier temps, les programmes de recherche peuvent s'avérer prometteurs dans l'identification de possibles produits candidats, rien ne garantit pour autant qu'ils parviennent à générer des produits aptes au développement clinique qui pourraient éveiller l'intérêt d'éventuels partenaires, notamment en raison des facteurs suivants :

- La méthode de recherche employée pourrait ne pas permettre d'identifier d'éventuels produits candidats ;
- Ou les produits candidats pourraient, à l'issue de nouvelles études ou dans des essais cliniques, être difficiles à produire, se révéler inefficaces, instables, avoir des effets secondaires dangereux, présenter des propriétés indifférenciées ou d'autres caractéristiques suggérant leur probable inefficacité ou leur éventuelle dangerosité.

Si la Société ne parvenait pas à mettre au point ces produits innovants pour différentes cibles immunologiques visées à l'issue de ses programmes de recherche et développement, elle rencontrerait des difficultés pour trouver de nouveaux partenaires, et son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives à moyen et long terme en seraient significativement affectés.

Le développement d'un médicament exige l'implication d'un personnel très qualifié. Le départ d'experts de la recherche et du développement pourrait présenter un risque pour la Société avec un éventuel retard du développement avant le recrutement de personnes clés complémentaires.

Le futur succès de la Société et sa capacité à générer des revenus à long terme dépendront de la réussite du développement ainsi que du succès commercial de ses produits d'immunothérapie d'activation ou de régulation développés en immuno-oncologie et en immuno-inflammation, et notamment de la survenance de nombreux facteurs, tels que :

En immuno-oncologie

- **Tedopi®** : Sur la base des résultats finaux positifs de survie, de tolérance et de qualité de vie de l'essai clinique de phase 3 en troisième ligne de traitement dans le cancer du poumon non à petites cellules, un essai pivot confirmatoire de phase 3 en deuxième ligne, associé à une stratégie de développement d'un test diagnostique compagnon unique, est en cours de préparation pour 2024.

Trois autres essais cliniques promus par des groupes d'investigateurs cliniques sont en cours et la Société assure un soutien financier et/ ou technique sans en être le promoteur : la réussite de l'essai clinique de phase 2 de Tedopi® en combinaison avec une chimiothérapie par FOLFIRI dans le cancer du pancréas versus chimiothérapie par FOLFIRI (promoteur : GERCOR) ; la réussite de l'essai clinique de phase 2 de Tedopi® en traitement de maintenance en monothérapie ou en combinaison avec l'anti-PD1 Keytruda® (pembrolizumab) versus le traitement de référence chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en situation de rechute platine sensible, et dont la maladie est contrôlée après chimiothérapie avec platine (promoteur : ARCAGY-GINECO) ; la réussite de l'essai clinique de phase 2 évaluant Tedopi® en combinaison avec Opdivo® (nivolumab) dans le cancer du poumon non à petites cellules (promoteur : fondation FoRT).

- **OSE-279** : un essai clinique de phase ½ est en cours pour évaluer OSE-279, un anticorps monoclonal bloquant anti-PD1 à forte affinité, chez des patients atteints de tumeurs solides avancées. Des premières données cliniques positives d'efficacité et de tolérance, dont un taux élevé de réponse antitumorale chez des patients difficiles à traiter, ont déjà été observées.
- **OSE-172/BI 765063 et BI 770371** : ces programmes, développés dans le cadre d'un accord mondial de collaboration et de licence exclusive avec Boehringer Ingelheim GmbH, devront franchir avec succès la phase 1 clinique en cours dans des tumeurs solides avancées et les étapes ultérieures de leur développement clinique en immuno-oncologie. Les données issues de la phase d'escalade dose de l'essai ont montré des premiers signes d'efficacité clinique de BI 765063 en combinaison avec l'anti-PD1 BI 754091 chez des patients souffrant de tumeurs à microsatellites stables (MSS). Les traitements par anti-PD1 en monothérapie ont montré une activité limitée chez ces patients MSS dont le besoin médical est donc très élevé. Boehringer Ingelheim évalue en parallèle **BI 770371**, un nouvel anticorps monoclonal antagoniste anti-SIRPα, en monothérapie et en combinaison avec BI 754091, dans un essai clinique international de phase 1 d'escalade/d'expansion de dose chez des patients atteints de tumeurs solides. Les premiers résultats cliniques de BI 770371 ont été présentés en conférence internationale en octobre 2023.

Une étude clinique internationale de phase 1b de BI 765063 en association avec ezabenlimab ou avec d'autres médicaments est en cours dans le cancer de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, et dans le carcinome hépatocellulaire. Cette étude est menée sous la promotion de Boehringer Ingelheim.

- **CLEC-1, BiCKI®-IL-7** : la poursuite ou non du développement de ces produits dépendra des résultats des étapes de leur développement préclinique pour les amener vers un programme clinique en immuno-oncologie.

En Immuno Inflammation :

- **FR104/VEL-101** : une étude clinique de phase ½ (étude FIRsT) est en cours dans la transplantation rénale, promue par le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes avec le concours de la Société. Une analyse intermédiaire positive des données de l'étude a été présentée au Congrès annuel de la Société Francophone de Transplantation (SFT) en décembre 2023.

- Un autre essai clinique de phase 1 a été mené sous la promotion de Veloxis pour évaluer FR104/VEL-101 par voie sous-cutanée. Cet essai a été finalisé avec succès début 2023. Veloxis a par ailleurs obtenu une désignation « Fast Track » de la FDA pour le développement de FR104/VEL-101 dans la prophylaxie contre le rejet de greffe.
- **OSE-127 (Lusvertikimab)** : l'étude clinique de phase 2 se termine dans la rectocolite hémorragique, après avoir obtenu l'intégralité des droits mondiaux du produit auprès de Servier en mai 2023. Le recrutement a été finalisé en mars 2024, et les premiers résultats d'efficacité post-phase d'induction (critère principal à la semaine 10) et la première évaluation précoce après 6 mois de traitement dans la phase d'extension en ouvert sont attendus mi-2024.
- **OSE-230** : la poursuite ou non du développement dépendra des résultats des étapes de développement préclinique pour amener OSE-230 vers un programme clinique dans la résolution de l'inflammation. A noter que le 27 février 2024, OSE Immunotherapeutics a signé un accord mondial de collaboration et de licence avec AbbVie pour le développement d'OSE-230 dans la résolution de l'inflammation chronique et sévère.
- Pour les programmes de recherche et développement sur d'autres produits développés par la Société, la mise en place de partenariats et/ou d'accords de licence.
- L'autorisation de mise sur le marché (« AMM ») accordée ou non par les autorités réglementaires.
- La production à l'échelle industrielle et en quantités suffisantes de lots pharmaceutiques de qualité constante et reproductible.
- L'acceptation ou non des produits de la Société par la communauté médicale, les prescripteurs de soins et les tiers payants (tels que les systèmes de sécurité sociale), et leur succès commercial effectif.

Ainsi les risques les plus courants rencontrés sont les suivants :

- En règle générale, comme pour tout développement de nouveaux médicaments, il existe un risque significatif si le manque d'efficacité du produit est avéré, ou en cas de survenance d'événements indésirables graves, ce qui aurait un effet négatif sur l'issue de l'étude. De même, le projet pourrait ne pas aboutir si le nombre de patients admis dans les études cliniques était insuffisant pour conclure à une efficacité. En outre, des risques d'intolérance imprévus, ou des modifications des dispositions réglementaires applicables pourraient avoir une influence sur le calendrier et la nature des activités de développement clinique, les coûts relatifs ainsi que sur les échéances de paiement conditionnées à la réalisation des différentes phases et les remboursements de frais.
- Si les produits de la Société se révélaient inefficaces ou s'ils entraînaient des effets secondaires inacceptables, il serait impossible de les commercialiser, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité ou les perspectives de la Société, sa situation financière, ses résultats et son développement.
- Le risque lié à l'échec du développement de ses produits est hautement lié au stade de maturité du candidat médicament et est nécessairement inhérent à l'activité de la Société. Pour le développement du candidat médicament actuellement en phase 3 clinique dans le cancer du poumon, la Société estime qu'il existe un risque plus réduit (par rapport aux projets en phase 2) de ne pas atteindre le stade de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

- Pour Tedopi®, des autorisations réglementaires pourraient ne pas être obtenues, ou retardées dans l'attente de nouveaux essais cliniques, ou obtenues qu'à des conditions plus restrictives ;
- L'apparition d'une maladie contagieuse ou une autre souche d'un virus menant à un confinement, la paralysie totale ou partielle de l'économie et/ou du système hospitalier sous quelque forme que ce soit, notamment dans les pays dans lesquels la Société réalise ou prévoit de réaliser des essais cliniques, pourrait amener une suspension, voire un arrêt total des recrutements, ce qui pourrait remettre en cause la stratégie initiale de développement du produit ; ou retarder le déroulement des essais cliniques en tant que tels ou un retard dans la revue réglementaire par les autorités compétentes ;
- Les laboratoires pharmaceutiques avec lesquels un accord de partenariat est déjà signé pourraient décider de ne pas terminer le développement et la commercialisation des médicaments candidats en raison de priorités internes, ou ne pas disposer des ressources adéquates pour les terminer ;
- Les droits de propriété exclusifs de tiers pourraient empêcher la Société et ses partenaires de commercialiser les médicaments candidats ;
- Les produits autorisés pourraient ne pas trouver leur place sur le marché et/ou être limités dans leur prix de vente ;
- Le cas échéant, les estimations effectuées sur les perspectives commerciales offertes par le marché pourraient se révéler trop optimistes.

En l'absence d'aboutissement du développement, de l'autorisation de mise sur le marché, ou de la commercialisation de ses médicaments, la Société serait dans l'incapacité de générer un chiffre d'affaires significatif. En cas de retard des programmes de développement, la Société pourrait être obligée de lever des capitaux supplémentaires, ou encore de réduire ou d'arrêter, totalement ou en partie, ses activités d'exploitation, ses projets de recherche ou ses programmes de développement.

3.1.5 Risques liés aux approches immuno-thérapeutiques retenues par la Société

La Société développe des produits d'immunothérapie agonistes ou antagonistes permettant une activation ou une régulation du système immunitaire. Ils sont destinés à lutter contre les cancers en immuno-oncologie et contre les désordres immunitaires liés aux maladies immuno-inflammatoires et à la transplantation.

EN IMMUNO-ONCOLOGIE

À la date du présent Document d'Enregistrement Universel, il existe plusieurs produits d'immunothérapie du cancer enregistrés sur le marché.

Les premiers produits d'immunothérapie du cancer sont des inhibiteurs de point de contrôle, ou checkpoints inhibitors (anti CTLA4 ou anti PD-(L) 1) activant les cellules T en levant un frein (Yervoy® BMS, Opdivo® BMS, Keytruda® Merck, Tecentriq® Roche, Imfinzi® Astra Zeneca, Bavencio® Pfizer/Merck Serono, Jemperli® GSK, Libtayo® Regeneron, et d'autres produits de ce type enregistrés ou en cours d'enregistrement).

Un vaccin thérapeutique est également enregistré dans le cancer de la prostate, le Provenge®.

Le premier produit d'activation immunitaire T spécifique le Provenge® est entré sur le marché comme un produit de thérapie cellulaire contre le cancer de la prostate. Il est autorisé aux Etats-Unis en 2010 (Provenge® ou sipuleucel-T, développé par la Société américaine Dendreon achetée depuis par la société pharmaceutique Valeant).

Récemment un vaccin thérapeutique personnalisé (Moderna) a montré des résultats probants dans un essai de phase 2b en combinaison avec un inhibiteur de point de contrôle anti-PD1 (KEYNOTE-942/mRNA-4157-P201, numéro d'essai NCT03897881) en traitement adjuvant chez des patients atteints de mélanome à haut risque de récurrence, après résection complète ; cet essai a permis la désignation de « breakthrough therapy » par la FDA, l'agence américaine d'enregistrement, une première étape clé en vue d'un enregistrement accéléré de ce produit avec une phase 3 qui vient d'être initiée. Dans cet essai dans le mélanome, le vaccin contre le cancer à base d'ARN messager (l'ARNm-4157/V940 codant jusqu'à 34 néoantigènes) était associé au pembrolizumab Keytruda®. Cette combinaison a montré une amélioration cliniquement significative du critère principal de l'essai, la survie sans récurrence par rapport au pembrolizumab prescrit seul. Le vaccin thérapeutique 'ARNm-4157/V940' combiné au pembrolizumab a réduit significativement le risque de récurrence ou de décès de 44 % par rapport à la monothérapie avec le pembrolizumab seul (HR, 0,56 ; Intervalle de confiance à 95 %, 0,31-1,08 ; p = 0,0266).

Les inhibiteurs de point de contrôle agissant sur les lymphocytes T

Une classe nouvelle de produits dits « inhibiteurs de point de contrôle » (levant de façon non spécifique les freins qui bloquent les cellules T cytotoxiques) est également entrée sur le marché. Les inhibiteurs de point de contrôle ont été enregistrés d'abord dans le mélanome depuis 2011 puis dans le cancer du poumon de 2014 à 2018 et dans d'autres indications.

Yervoy® (ipilimumab, BMS et ONO) : ce premier entrant est un anticorps monoclonal (levant le frein immunosuppresseur des lymphocytes T appelé CTLA4). Il est enregistré mondialement dans le mélanome métastatique depuis 2011. Une indication de combinaison entre le Yervoy® et l'Opdivo® a été autorisée pour un type particulier de mélanome (par rapport à BRAF) ; ces deux produits étaient déjà enregistrés dans cette indication. En 2018, le produit a été enregistré en combinaison avec nivolumab (Opdivo®) dans le cancer colorectal métastatique et en première ligne de traitement dans le cancer du rein.

Opdivo® (nivolumab, BMS et ONO) : un anticorps monoclonal / checkpoint inhibiteur agissant sur un autre frein des lymphocytes T appelé PD1. Première autorisation de mise sur le marché : décembre 2014 (mélanome métastatique). Depuis, Opdivo® a été enregistré dans le cancer du poumon non à petites cellules métastatique (en seconde ligne en 2015, en première ligne en 2020, en néoadjuvant en 2022), le cancer du rein (2015), le lymphome de Hodgkin (2016), le cancer tête et cou (2016), le cancer de la vessie ou carcinome urothélial (2017), le cancer colorectal métastatique (MSH-H ou dmmr) (2017), le carcinome hépatocellulaire (2017). En 2018, le produit a également été enregistré en combinaison avec ipilimumab (Yervoy®) dans le cancer colorectal métastatique et en première ligne de traitement dans le cancer du rein. En 2022, deux schémas thérapeutiques d'Opdivo® ont été approuvés en première ligne de traitement dans le carcinome squameux avancé ou métastatique non résécable de l'œsophage.

Keytruda® (pembrolizumab, Merck & co) : second anticorps monoclonal visant le même frein PD1. Première autorisation de mise sur le marché : en 2014 dans le mélanome métastatique. Depuis, Keytruda® a été enregistré dans le cancer du poumon non à petites cellules (en seconde ligne en 2015 en première ligne en 2019), le cancer tête et cou (2016), le lymphome de Hodgkin (2017), le cancer de la vessie ou carcinome urothélial (2017), le cancer gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne (2017), le cancer du col de l'utérus (2018), le lymphome diffus à grandes cellules B (juin 2018), le carcinome hépatocellulaire (2018), le carcinome à cellules de Merkel (une tumeur agressive de la peau) (2018), le cancer du rein (2019), le cancer de l'œsophage (2019), le cancer de l'endomètre (2019).

Après un enregistrement en 2015 en deuxième ligne pour les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique avec une expression du biomarqueur PD1, en octobre 2016, Keytruda® a été autorisé en première ligne dans le CPNPC pour des patients exprimant fortement le marqueur PD1 (proportion du facteur PD-L1 exprimé à plus de 50 % au niveau tumoral). En mai 2017, Keytruda® a obtenu son enregistrement conditionnel en première ligne (en combinaison avec pemetrexed et carboplatine) dans le CPNPC, quelle que soit l'expression du PD-L1. En août 2018, Keytruda® a été enregistré en première ligne (en combinaison avec pemetrexed et chimiothérapie à base de platines) dans le CPNPC métastatique non épithélial sans aberration génomique tumorale du gène EGFR ou ALK. En octobre de la même année, en première ligne (en combinaison avec carboplatine et paclitaxel) dans le CPNPC, quelle que soit l'expression du PD-L1. En avril 2019, le produit a été enregistré en première ligne en monothérapie du CPNPC de stade III (proportion du facteur PD-L1 exprimé à plus de 1% au niveau tumoral). En janvier 2023, la Food and Drug Administration a approuvé l'enregistrement de Keytruda® comme traitement adjuvant après résection chirurgicale et chimiothérapie à base de platine chez les patients atteints d'un CPNPC stade IB (T2a > 4 cm), stade II ou IIIA. En octobre 2023, il a été approuvé comme traitement du CPNPC résecable en combinaison avec la chimiothérapie en traitement néoadjuvant, puis en monothérapie en traitement adjuvant après chirurgie.

Tecentriq® (atezolizumab, Genentech – Roche) : conçu pour cibler la protéine PD-L1 (un ligand de PD-1 agissant sur le même axe des freins des lymphocytes T), a été homologué aux Etats-Unis dans le cancer de la vessie en mai 2016 avec un test compagnon permettant d'identifier les patients PD-L1 positifs (test Ventana PD-L1 -SP142). En octobre 2016, ce produit a été enregistré également dans le traitement du cancer du poumon en deuxième ligne pour des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique ayant vu leur maladie progresser pendant ou après une chimiothérapie à base de platine, et durant un traitement ciblé approprié en présence d'une tumeur avec mutation du gène EGFR ou ALK. En décembre 2018, Tecentriq® a reçu l'enregistrement en première ligne de traitement du CPNPC métastatique non épithélial, en combinaison avec Avastin® et une chimiothérapie. En mars 2019, le produit a été enregistré dans le cancer du sein triple négatif métastatique et en première ligne dans le cancer du poumon à petites cellules. En 2020, il a été enregistré en combinaison avec Avastin® dans le carcinome hépatocellulaire. En octobre 2021, Tecentriq® a obtenu l'enregistrement comme traitement adjuvant après chirurgie et chimiothérapie à base de platine dans le CPNPC chez des patients au stade II-IIIa avec une expression tumorale de PD-L1 \geq 1%. En décembre 2022, Tecentriq® a été enregistré dans le traitement de patients adultes et enfants de plus de deux ans atteints d'un sarcome rare alvéolaire des parties molles non résecable ou métastatique.

Bavencio® (avelumab, Merck Darmstadt ou EMD Serono en collaboration avec Pfizer -programme Javelin) est un anticorps monoclonal visant la cible anti-PD-L1, cet anticorps est une IgG1, un anticorps cytotoxique. Bavencio® a été enregistré en mars 2017 dans le carcinome cellulaire de Merkel (une tumeur agressive de la peau) et en mai 2017 dans le cancer de la vessie appelé carcinome urothélial.

Imfinzi® (durvalumab, Astra Zeneca) est un anticorps monoclonal humanisé visant le ligand PD-L1. Il a été enregistré dans le cancer de la vessie (mai 2017) et dans le cancer du poumon non à petites cellules non résecable (février 2018) chez les patients n'ayant pas progressé après chimio et radiothérapie. En 2022, Imfinzi® associé à Imjudo et chimiothérapie a été approuvé aux Etats-Unis dans le CPNPC. Associé à la chimiothérapie, toujours aux Etats-Unis, il a été approuvé dans le cancer avancé de la voie biliaire. Tremelimumab, un anti-CTLA-4 (Astra), est développé en combinaison avec le durvalumab, de la même Société, dans différentes indications.

De nombreux autres anticorps monoclonaux visant PD1 ou son ligand PD-L1 sont en cours de développement aux États-Unis, en Europe et en Chine.

En troisième ligne dans le cancer du poumon avancé, des traitements sont proposés mais essentiellement à titre palliatif. Chez les patients en échec à un traitement par inhibiteur de point de contrôle, aucun traitement validé n'est disponible à ce jour.

Les produits développés par la Société sont des immunothérapies pour lesquelles les données précliniques et cliniques sur leur sécurité et leur efficacité sont encore limitées. De ce fait, de nombreuses incertitudes pèsent encore sur les perspectives de développement et de rentabilité de produits issus de ces technologies tant que leur innocuité, leur efficacité et leur acceptation par les patients, les médecins et les organismes payeurs de la santé n'auront pas été établies.

La Société a observé une longue survie significativement corrélée à la réponse immune dans sa phase 2 de Tedopi® conduite chez des patients atteints d'un cancer du poumon avancé et métastatique non à petites cellules (CPNPC) ayant échappé à des traitements antérieurs par chimiothérapie. La Société a ensuite mené un premier essai de phase 3 et obtenu en 2021-2022 les résultats positifs finaux de cette étude appelée ATALANTE-1. Les patients étaient atteints d'un cancer du poumon avancé et métastatique. Il s'agissait d'un essai randomisé (2/1 équilibrant les groupes étudiés avec 2 patients Tedopi® versus 1 patient recevant une chimiothérapie standard à base de docetaxel ou pemetrexed). Cet essai de phase 3 a été interrompu prématurément en 2020 dans son recrutement, après avis des comités indépendants du fait de la pandémie de COVID 19 ayant un fort impact sur la mortalité dans le cancer du poumon (363 patients étaient initialement prévus – 219 patients ont été finalement recrutés et suivis), le critère principal était la survie. Ces patients entraient dans l'essai essentiellement en troisième ligne, c'est-à-dire après une première ligne de chimiothérapie à base de platine suivie de l'échec d'une deuxième ligne de traitement par un inhibiteur de point de contrôle (anti PD-(L)1) comme dernier traitement – N= 183 Patients). Pour cette population de troisième ligne représentant 84% de la population totale de l'essai : la médiane de survie était significativement améliorée avec 9,23 mois pour le groupe recevant Tedopi® versus 7,56 mois pour le groupe docetaxel (HR : 0.695 p=0.038). La ligne de traitement était un facteur de stratification prédéfini dans le protocole de l'essai (la stratification permet de rendre les bras de traitement comparables pour des critères pronostiques majeurs). Du fait de l'interruption de l'essai, le plan statistique a été révisé et présenté à l'agence américaine (FDA) avant la clôture de la base de données, pour lui proposer en analyse principale de l'essai, une population d'intérêt intégrant le facteur de stratification majeur (troisième ligne) et intégrant un fort rationnel biologique, les patients en résistance secondaire aux inhibiteurs de point de contrôle (soit un traitement d'au moins 12 semaines) sont des patients considérés comme sensibles à une immunothérapie.

L'analyse statistique principale a montré que chez ces patients en résistance secondaire après un échec des inhibiteurs de point de contrôle (N = 118 patients – 54 % de la population) l'effet significatif du produit Tedopi® était accru par rapport à la chimiothérapie avec 11,1 mois de survie médiane versus 7,5 mois dans le groupe de chimiothérapie (HR : 0.59 p=0.017). Le taux de survie à 12 mois était de 44 % pour le groupe Tedopi® versus 27,5 % dans le groupe recevant la chimiothérapie. La tolérance et la qualité de vie de ces patients étaient également significativement meilleures pour le produit Tedopi®.

En facteurs de risques possibles, ces résultats pourraient ne pas être confirmés par la phase 3 ultérieure prévue sur un plus grand nombre de patients. Cependant, ce nouvel essai à visée confirmatoire est prévu chez des patients en deuxième ligne de traitement, ils seront en résistance secondaire aux inhibiteurs de point de contrôle, c'est-à-dire ayant échappé à un traitement initial de première ligne combinant à la fois chimiothérapie et immunothérapie, puis échappant ensuite à un traitement par immunothérapie en maintenance donné au moins pendant 12 semaines, des conditions immunologiques d'échappement très proches de celles du premier essai de phase 3.

À ce jour, suite aux conclusions positives de la FDA rendues dans le cadre d'un « Type C Meeting », et à l'avis favorable de l'EMA, OSE Immunotherapeutics prépare un nouvel essai de phase 3 en vue de l'enregistrement de Tedopi®. Cet essai clinique confirmatoire évaluera Tedopi® versus le traitement standard, en deuxième ligne de traitement chez des patients exprimant le biomarqueur HLA-A2 atteints d'un CPNPC avancé.

Les patients peuvent bénéficier de Tedopi® à travers des programmes d'accès compassionnel nominatif en troisième ligne ou lignes ultérieures de traitement (post-chimiothérapie et immunothérapie) actuellement autorisés en France, en Italie et en Espagne, confirmant ainsi le fort besoin médical de disposer de nouvelles options thérapeutiques.

Par contre, la demande de programme d'accès précoce de cohorte en troisième ligne de traitement pour la France n'a pas reçu l'approbation de la Haute Autorité de Santé. L'inclusion de patients dans la précédente phase 3 (ATALANTE 1) avait été interrompue en raison de la crise COVID et l'analyse primaire ou principale qui a suivi a été menée sur une population d'intérêt en résistance secondaire.

Par ailleurs la Société développe, en partenariat avec Boehringer Ingelheim, un inhibiteur de point de contrôle de nouvelle génération, BI 765063 (OSE-172), qui agit sur des cellules myéloïdes suppressives et les macrophages.

BI 765063 est évalué par Boehringer Ingelheim dans différentes combinaisons chez des patients atteints d'un carcinome à cellules squameuses de la tête et du cou (CCSTC) ou d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) métastatique ou récurrent dans le cadre d'une étude internationale de phase 1b initiée en mai 2022 et menée aux États-Unis, en Europe et en Asie (NCT05249426). Des résultats prometteurs issus de la première étude de phase 1a, portant sur des données précoces d'efficacité clinique et des biomarqueurs prédictifs de la réponse et de la survie (portant sur SIRPα et non CD47) ont été présentés au congrès annuel de l'AACR (American Association for Cancer Research) en avril 2023.

En parallèle, Boehringer Ingelheim évalue BI 770371 en monothérapie et en combinaison avec BI 754091, dans un essai clinique international de phase 1 d'escalade/d'expansion de dose chez des patients atteints de tumeurs solides. Les premiers résultats cliniques de BI 770371 ont été présentés en conférence internationale en octobre 2023

Aucune certitude n'existe pour l'instant sur l'obtention de résultats cliniques appropriés pour la suite du développement avec des atouts concurrentiels qui restent à démontrer cliniquement.

Les données issues des essais cliniques pourraient toujours être impactées par la Covid-19, en forte régression mais néanmoins toujours présente. Malgré la levée de l'état d'urgence sanitaire par l'OMS en mai 2023, la Covid-19 reste une forte préoccupation pour les patients atteints d'un cancer en raison du risque accru de graves complications pulmonaires et de décès qu'elle fait peser sur ces patients particulièrement fragilisés.

De plus, comme cela devient de plus en plus fréquemment le cas en oncologie, les produits de la Société pourront être administrés en combinaison avec d'autres traitements. De ce fait, de nombreuses incertitudes pèsent encore sur les perspectives de développement et de rentabilité de produits issus de ces technologies, tant que leur innocuité, leur efficacité et leur acceptation par les patients, les médecins et les organismes payeurs de la santé n'auront pas été établies.

DANS LES MALADIES IMMUNO-INFLAMMATOIRES

Le traitement immunologique des maladies immuno-inflammatoires repose sur trois points :

Supprimer les auto-anticorps pathogènes, moduler l'activation des lymphocytes et la synthèse de cytokines (immunosuppresseurs tels que les corticoïdes, cyclosporine A, les molécules interférant avec le métabolisme des purines telles que l'azathioprine (Imurel®) ou le mycophénolatemofétil (Cellcept®) et, de façon plus ciblée, modifier la réponse immune pour la rendre non-pathogène (principe de l'immunomodulation par exemple en inhibant l'action cytotoxique du TNFα par des anticorps anti-TNFα ou en bloquant les lymphocytes B par des anti-CD20).

Les principaux acteurs sur le marché des maladies auto-immunes sont des groupes pharmaceutiques : Johnson & Johnson (J&J), AbbVie, Amgen, Genentech / Roche, Astellas, UCB, Eli Lilly, Sanofi, Astra- Zeneca, Novartis, Biogen.

Les produits de la Société sont développés sur de nouvelles cibles :

FR104 est un anticorps monoclonal et antagoniste du CD-28. C'est un anticorps monovalent pégylé qui permet d'inhiber le récepteur CD-28 de façon sélective pour des applications cliniques potentielles dans des pathologies auto-immunes et en transplantation.

FR104/VEL-101 a finalisé positivement l'étude de phase 1, toutefois les premiers résultats peuvent ne pas être confirmés par les phases cliniques ultérieures. Le produit est actuellement en phase 1 /2 dans la transplantation rénale sous la promotion du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes et le partenaire pharmaceutique, Veloxis Pharmaceuticals Inc., prévoit de poursuivre le développement du produit par voie sous-cutanée dans une étude internationale de phase 2 dans la greffe rénale.

OSE-127 (Lusvertikimab) est un anticorps monoclonal humanisé qui cible le récepteur CD127, la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-7, permettant un effet antagoniste puissant sur les lymphocytes T effecteurs.

OSE-127 a montré des résultats de phase 1 (évalué chez des volontaires sains) positifs avec notamment un bon profil de sécurité et de tolérance et un schéma d'administration défini pour la phase 2 clinique. L'essai en cours, dont le recrutement de patients a été finalisé en mars 2024, devra démontrer l'efficacité du produit dans la rectocolite hémorragique.

Aucune certitude n'existe pour l'instant pour l'obtention de résultats cliniques appropriés pour la suite du développement de ces produits, avec des atouts concurrentiels qui restent à démontrer cliniquement.

Dans de tels cas, le développement des produits ne pourrait pas être poursuivi et ceci aurait un impact significatif sur l'activité, les résultats, la situation financière et le développement de la Société.

3.2 Risques liés à la stratégie de partenariat

3.2.1 Risques liés à la recherche et à la dépendance vis-à-vis de partenariats actuels et futurs

3.2.1.1 Accords de licence

Afin de développer et de commercialiser des produits, la Société cherche à conclure des accords de collaboration et de licence avec des Sociétés pharmaceutiques pouvant l'assister dans le développement des médicaments et son financement. Au jour du présent Document d'Enregistrement Universel, la Société a cinq accords de licence.

Un premier accord de licence et de distribution pour **Tedopi® en Israël** a été signé en mai 2015 avec **Rafa Laboratories**, société pharmaceutique spécialisée en oncologie et maladies pulmonaires rares, implantée de longue date sur ce marché favorisant l'innovation. Cet accord exclusif de long-terme comprend la licence, la distribution et la vente de Tedopi® en Israël. Selon les termes de cet accord, la commercialisation et la distribution seront réalisées sur le territoire sur le long-terme. Rafa Laboratories a effectué un versement numéraire de 100 000 euros à la signature. Des paiements d'étape sont prévus au fur et à mesure du développement du produit, étapes qui n'ont pas été réalisées à ce jour. RAFA partagera à égalité avec OSE Immunotherapeutics les profits liés aux ventes de Tedopi® en Israël. Le conflit israélo-palestinien ne remet pas en cause cet accord.

Un accord mondial de collaboration et de licence exclusive a été conclu en avril 2018 avec **Boehringer Ingelheim GmbH** pour développer conjointement des anticorps dirigés contre SIRPα, **BI 765063 (OSE-172)** et **BI 770371**, dans le traitement de tumeurs solides avancées. Boehringer Ingelheim a acquis les droits mondiaux pour le développement, l'enregistrement et la mise sur le marché de ces anticorps SIRPα. Selon les termes de l'accord, OSE Immunotherapeutics a reçu de Boehringer Ingelheim un montant de 15 millions d'euros à la signature du contrat, un total de 15 millions d'euros de paiements d'étapes à la suite de l'accord des autorités réglementaires pour le lancement de la phase 1 de BI 765063 en mars 2019 et à l'inclusion du 1^{er} patient dans cette étude, un montant de 8 millions d'euros au traitement du premier patient de la phase 1 d'expansion dans le cancer avancé MSS (Microsatellite Stable) de l'endomètre ou colorectal (4^{ème} trimestre 2021) et un montant de 10 millions d'euros au démarrage de la phase 1b menée par Boehringer Ingelheim dans le carcinome hépatocellulaire et le cancer tête et cou (2^{ème} trimestre 2022).

Au total, l'accord porte sur un montant potentiel de plus de 1,1 milliard d'euros en fonction d'étapes prédéfinies de développement, de mise sur le marché et de ventes, plus des royalties sur les ventes mondiales nettes du produit.

Un accord de licence et de distribution pour **Tedopi® en Corée** a été signé en novembre 2019 avec **Chong Kun Dang Pharmaceutical Corporation (CKD)**, société pharmaceutique implantée de longue date sur ce marché favorisant l'innovation.

Selon les termes de l'accord, OSE Immunotherapeutics recevra des paiements d'étapes d'un montant total de 4,3 millions d'euros, dont 1,2 million d'euros à la signature (700 000 euros) et au résultat positif de l'étape 1 d'Atalante-1 (500 000 euros déjà versés suite aux résultats positifs de l'étape 1 d'Atalante-1). Les paiements d'étape pour 3,1 millions d'euros supplémentaires sont liés à des étapes d'enregistrement et de commercialisation de Tedopi®. L'accord prévoit également des royalties sur les ventes du produit et une marge dans le cadre du prix de transfert à un niveau légèrement inférieur à une trentaine de pourcents. L'accord porte sur le développement et la licence de Tedopi® sur le marché coréen qui représente environ 1 % du marché mondial de l'oncologie.

Un accord de licence mondial a été signé en avril 2021 avec **Veloxis Pharmaceuticals, Inc.** pour le développement, la fabrication et la commercialisation de **FR104/VEL-101**, antagoniste de CD28, sur le marché de la greffe et de la **transplantation d'organes**. En parallèle, OSE Immunotherapeutics conserve tous les droits pour développer FR104/VEL-101 dans les maladies auto-immunes. Par cet accord, Veloxis développe FR104/VEL-101 dans la prophylaxie du rejet d'organe chez les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide. Veloxis prend en charge tous les coûts de production, de développement et de commercialisation de FR104/VEL-101 dans les indications de transplantation. Selon cet accord, OSE Immunotherapeutics pourra recevoir jusqu'à 315 millions d'euros en paiements d'étapes potentiels, dont un paiement de 7 millions d'euros versé à la signature, un paiement d'étape de 5 millions d'euros versé début 2022 à l'acceptation de la demande d'IND (*Investigational New Drug*) obtenue par Veloxis Pharmaceuticals, Inc. aux Etats-Unis, et des redevances échelonnées sur les ventes.

Un récent accord mondial exclusif de collaboration et de licence a été signé en février 2024 avec **AbbVie** pour développer, fabriquer et commercialiser OSE-230 dans l'inflammation chronique et sévère. Selon les termes de cet accord, OSE

Immunotherapeutics recevra un paiement initial de 48 millions de dollars et pourra recevoir jusqu'à 665 millions de dollars supplémentaires en paiements d'étapes de développement, réglementaires et de commercialisation. Par ailleurs, OSE Immunotherapeutics pourra recevoir des redevances échelonnées sur les ventes nettes mondiales d'OSE-230.

La Société ne peut cependant pas garantir que ces accords mèneront à l'enregistrement de ces produits actuellement en phase de développement clinique.

En mai 2023, OSE Immunotherapeutics a récupéré l'intégralité des droits mondiaux d'OSE-127 (Lusvertikimab). La Société et **Servier** avaient signé un accord d'option de licence en deux étapes en décembre 2016. Les deux sociétés ont décidé, d'un commun accord, de mettre fin à cette option en raison, d'une part, de l'engagement stratégique d'OSE Immunotherapeutics dans la rectocolite hémorragique et, d'autre part, pour Servier après la revue des priorités de son portefeuille suite aux résultats négatifs de l'étude clinique exploratoire de phase 2a dans le syndrome de Sjögren primaire dont Servier était le promoteur. En parallèle, OSE Immunotherapeutics a poursuivi son essai clinique international de phase 2 dans la rectocolite hémorragique dont le recrutement de patients a été finalisé en mars 2024. OSE a perçu dans le cadre de ce partenariat un montant total de 25,25 millions d'euros au titre du paiement à la signature et des paiements d'étape.

Par ailleurs, comme dans le cas de la crise sanitaire de la Covid-19, de l'apparition d'une autre maladie contagieuse ou une autre souche d'un virus menant à une situation équivalente (confinement, paralysie totale ou partielle de l'économie et/ou du système hospitalier sous quelque forme que ce soit), la Société ne peut garantir que les projections d'étapes clés seront effectives, et par conséquent que les versements liés aux étapes clés seront versés selon le planning anticipé par la Société. De même, de tels événements pourraient gravement perturber l'activité des partenaires actuels ou futurs, et notamment les empêcher d'utiliser la totalité ou une partie importante de leurs infrastructures essentielles, remettre en cause leur volonté de poursuivre les accords conclus avec la Société, arrêter les développements ou co-développements, détourner ou limiter les ressources affectées à la conduite des essais cliniques au profit d'autres programmes de recherche ou retarder le déroulement des essais cliniques qu'ils doivent assurer pour que la Société perçoive des paiement d'étape et des royautés.

De tels événements pourraient gravement perturber l'activité de la Société et avoir un effet négatif important sur ses activités y compris ses études cliniques en cours, son calendrier d'obtention des autorisations de mise sur le marché, sa situation financière et ses perspectives.

Lorsque la Société conduit des projets de recherche et commercialise ses produits dans le cadre d'accords de collaboration, certaines tâches ou fonctions clés sont sous la responsabilité de ses partenaires. Par conséquent, la Société encourt le risque qu'ils ne s'en acquittent pas correctement. Par ailleurs, les décisions peuvent être sous le contrôle de ses partenaires, ou soumises à leur approbation. La Société et ses partenaires peuvent également avoir des visions divergentes. Des échecs dans le processus de développement ou des désaccords en termes de priorité peuvent survenir et nuire aux activités conduites dans le cadre de ces accords de collaboration. La Société peut également rencontrer des conflits ou des difficultés éventuels avec ses partenaires pendant la durée de ses accords ou au moment de leur renouvellement ou de leur renégociation. La relation avec ses partenaires peut aussi connaître des aléas.

De plus, si un partenaire actuel ou futur rencontrait des difficultés dans l'approvisionnement de ses propres produits biologiques nécessaires pour développer et fabriquer ses propres produits ou dans les autorisations réglementaires requises à cet effet (par exemple pour le checkpoint inhibiteur BI 754091 de Boehringer Ingelheim pour le checkpoint inhibiteur myéloïde), il en résulterait un retard, un arrêt ou une réorientation du partenariat qui pourrait affecter significativement l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement d'OSE Immunotherapeutics.

Tous ces évènements peuvent affecter le développement, le lancement et/ou la commercialisation de certains de ses produits ou de ses produits candidats, et peuvent causer une baisse de son chiffre d'affaires et affecter défavorablement son résultat opérationnel.

En outre, la Société est confrontée aux risques commerciaux standards dans le domaine biopharmaceutique, y compris, sans que cette liste soit limitative :

- La concurrence résultant de traitements existants et/ou de nouveaux médicaments ;
- La taille du marché des indications du produit chef de file ;
- La tarification des produits et les politiques de remboursement ;
- Les intérêts émanant des partenaires et investisseurs potentiels ;
- Le délai de développement de nouveaux essais cliniques ;
- La protection donnée par les brevets et la capacité à empêcher les contrefaçons.

Plus largement, la Société peut mal estimer les résultats scientifiques et médicaux des opérations de développement au moment de la conclusion d'un accord de partenariat, et donc la rémunération liée à ces partenariats, ou ne pas avoir les moyens ou l'accès à toutes les informations nécessaires pour les apprécier pleinement, notamment en ce qui concerne le potentiel des portefeuilles de recherche et développement, les difficultés liées à la production, les questions de conformité (compliance) ou le suivi de l'issue des contentieux en cours.

3.1.1.2 Accords de consortium

Afin d'obtenir un soutien financier et des collaborations scientifiques public-privé pour développer ses programmes de recherche, la Société cherche à s'inscrire dans des programmes collaboratifs sous accord de consortium. A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, plusieurs programmes sont développés dans le cadre d'accords de consortium français :

- **OSE-127 (Lusvertikimab)** au sein du consortium EFFIMab, un programme préclinique et clinique de 20 millions d'euros visant à établir la preuve de concept clinique du produit dans la rectocolite hémorragique, une maladie auto-immune du côlon. EFFIMab est financé en partie par la banque publique d'investissement Bpifrance dans le programme Industrial-Strategic-Innovation (ISI). Le consortium est composé de plusieurs partenaires privés et publics. En cas d'échec d'un des partenaires sans alternative possible malgré les meilleurs efforts des autres partenaires, ceci pourrait conduire à l'échec du programme dans son ensemble.

En janvier 2021, un nouveau financement de 1,3 million d'euros a été déclenché par le franchissement de plusieurs étapes clés du produit OSE-127 (Lusvertikimab) incluant le renforcement des données précliniques et translationnelles dans l'indication rectocolite hémorragique (RCH), la fin de l'étude clinique de phase 1, la première autorisation réglementaire d'étude clinique de la phase 2 dans la RCH et des étapes spécifiques de fabrication du produit.

- **BI 765063 (OSE-172)** au sein du consortium EFFI-CLIN (juillet 2017) un programme financé à hauteur de 9,2 millions d'euros visant à étudier la tolérance et l'efficacité clinique de BI 765063, nouvelle immunothérapie du cancer évaluée en monothérapie ou en combinaison dans plusieurs indications où la présence de cellules myéloïdes est un facteur de mauvais pronostic. Ce projet collaboratif est financé par le Commissariat général à l'investissement (CGI) et opéré par Bpifrance. Le consortium est composé de partenaires publics et privés. OSE Immunotherapeutics a perçu ce financement à hauteur de 7 millions d'euros ; les 2,3 millions d'euros restants étant débloqués à l'atteinte de certains

critères (inclusion de patients et résultats intermédiaires de l'étude de phase I/II, validation de l'efficacité de l'ACM de sirpa dans l'indication choisie) et en fonction de la nature des dépenses liées à ces critères.

Dans le cadre de ces accords de consortium, en cas d'échec d'un des partenaires sans alternative possible et malgré les meilleurs efforts des autres partenaires, ceci pourrait conduire à l'échec du programme dans son ensemble.

La Société pourrait ne pas trouver de partenaires ou ne pas trouver les bons partenaires pour développer ses produits. Si elle trouve ces partenaires, ils pourraient décider de se retirer des accords. La Société pourrait également ne pas réussir à conclure de nouveaux accords sur ses autres médicaments. De plus, ses accords de collaboration et de licence existants et futurs pourraient ne pas porter leurs fruits.

Si la Société était dans l'incapacité de maintenir en vigueur ses accords de collaboration et de licence existants ou de conclure de nouveaux accords, elle pourrait être amenée à étudier des conditions de développement alternatives, y compris abandonner ou céder intégralement certains programmes, ce qui pourrait freiner, voire limiter sa croissance.

La Société ne peut contrôler ni l'importance ni le calendrier des ressources que ses partenaires existants ou futurs consacreront au développement, à la fabrication et à la commercialisation de ses produits. Ces partenaires pourraient ne pas remplir leurs obligations comme la Société l'anticipe. C'est pourquoi elle pourrait être confrontée à des retards significatifs ou ne pas réussir à introduire ses produits sur certains marchés.

Par ailleurs, dans le cas de l'apparition d'une maladie contagieuse ou une autre souche d'un virus menant à une situation équivalente (confinement, paralysie totale ou partielle de l'économie et/ou du système hospitalier sous quelque forme que ce soit), les partenaires pourraient voir leur activité gravement perturbée, et notamment être empêchés d'utiliser la totalité ou une partie importante de leurs infrastructures essentielles, remettre en cause leur volonté de poursuivre les accords conclus avec la Société, arrêter les développements ou co-développements, détourner ou limiter les ressources affectées à la conduite des essais cliniques au profit d'autres programmes de recherche ou retarder le déroulement des essais cliniques qu'ils doivent assurer pour que la Société perçoive des paiements d'étape et des royalties.

Ce risque est particulièrement sensible aux risques géopolitiques, notamment en ce qui concerne les essais cliniques et les opérations de production. Un maintien ou un accroissement des sanctions économiques mises en place contre la Russie dans le cadre du conflit russo-ukrainien, de même que le conflit israélo-palestinien, ou une extension plus large de ces conflits impliquant d'autres pays, pourraient amplifier ce risque de manière significative, pour la Société directement ou par l'impact que ce risque pourrait avoir sur ses partenaires et sous-traitants.

Par ailleurs, bien qu'elle cherche à inclure des clauses de non-concurrence dans ses accords de collaboration et de licence, ces restrictions pourraient ne pas offrir à la Société une protection suffisante. Ses partenaires pourraient poursuivre des technologies alternatives et concurrentielles, seuls ou en collaboration avec d'autres sociétés.

Pour mener à bien certaines tâches dans le cadre du développement de ses produits, la Société se repose sur un réseau d'experts scientifiques intervenant comme consultants externes, y compris des chercheurs rattachés à des institutions académiques. Pour construire et maintenir un tel réseau à des conditions acceptables, elle est confrontée à une concurrence intense. Ces collaborateurs extérieurs peuvent mettre fin, à tout moment, à leurs engagements. La Société n'exerce qu'un contrôle limité sur leurs activités. Cependant, la plupart de ces conseillers scientifiques sont également actionnaires de la Société, ou bénéficient d'un intéressement au capital sous forme de BSA, de BSPCE ou de contrats de consultant, renforçant ainsi leur intérêt au succès de la Société. D'autre part, la Société considère que ses programmes de développement dans le secteur de l'immunothérapie du cancer, son expérience dans le domaine des greffes, des maladies auto-immunes, de ses plateformes d'optimisation de produits et l'expérience et le réseau professionnels de ses dirigeants constituent des moyens d'attirer et de retenir des partenaires scientifiques de qualité.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société. Afin de limiter les risques liés à ses partenariats actuels et futurs, les stratégies de partenariat, de croissance et d'acquisition de nouveaux candidats sont maintenues.

3.1.1.3 Partenariats initiaux

Risques liés aux engagements hors bilan générés par l'acquisition des droits auprès de Takeda pour Memopi® et de l'INSERM pour FR104/VEL-101 et MD707

Dans le cadre de l'opération initiale d'acquisition des actifs Tedopi® (technologie Memopi®) auprès de la Société pharmaceutique Takeda, la Société s'est engagée à verser un complément de prix lors de l'enregistrement de son produit, puis des royalties sur les ventes futures, limitées à un seul chiffre (voir Section 20 – Contrats importants).

Par ailleurs, les chercheurs d'OSE Immunotherapeutics travaillent en étroite collaboration avec les chercheurs de l'INSERM. Parfois, le résultat de leurs travaux fait l'objet de dépôt de brevet en copropriété, Effimune/OSE et l'INSERM, et font l'objet d'un contrat d'exploitation.

Trois contrats d'exploitation ont été établis avec l'INSERM du fait de recherches menées en collaboration avec des brevets déposés en copropriété pour le compte d'Effimune et de l'INSERM. Ces contrats accordent les droits d'exploitation mondiaux sur la licence de brevet pour chacun des contrats :

En octobre 2011, un contrat d'exploitation a été signé avec l'INSERM pour le projet d'anticorps monoclonal issu du clone MD707 visant l'Interleukine-7 récepteur alpha. Ces recherches communes ont fait l'objet du dépôt d'un brevet en copropriété. Ce brevet 2011 et les anticorps issus de ce brevet ont été étudiés dans différents modèles de maladies auto-immunes mais au vu des résultats, n'ont finalement pas été retenus pour la suite du développement. Ce brevet 2011 n'est donc pas exploité dans le cadre du consortium EFFIMab pour le développement du produit OSE-127 (Lusvertikimab) dans les maladies auto-immunes.

En mars 2013, un contrat d'exploitation a été signé avec l'INSERM pour l'anticorps FR104/VEL-101 incluant le dépôt d'un brevet en copropriété. Pour le produit FR104/VEL-101, l'exercice de la licence par Janssen Biotech en juillet 2016 a donné lieu à des règlements financiers auprès de l'INSERM. Suite à la signature du contrat avec Veloxis, de nouveaux règlements financiers ont eu lieu et auront lieu en fonction de l'atteinte d'étapes clés.

En août 2017, un contrat d'exploitation a été signé avec l'INSERM et l'Université de Nantes pour les anticorps anti-CLEC-1 incluant une cession de copropriété. Des recherches communes ont fait l'objet de dépôt de brevets additionnels en copropriété.

En fonction des résultats et des avancées des différents produits en copropriété, des divergences de vue et de répartition pourraient apparaître, entraînant des conflits ou des difficultés éventuels avec ces instances pendant la durée de ces accords ou au moment de leur renouvellement ou de leur renégociation. La relation avec ces instances peut aussi connaître des aléas. Plus largement, la Société peut mal estimer les résultats scientifiques et médicaux des opérations de développement au

moment de la conclusion d'un contrat d'exploitation, et donc la rémunération liée à ces contrats, ou ne pas avoir les moyens ou l'accès à toutes les informations nécessaires pour les apprécier pleinement, notamment en ce qui concerne le potentiel des portefeuilles de recherche et développement, les difficultés liées à la production, les questions de conformité (compliance) ou le suivi de l'issue des contentieux en cours.

3.2.2 Risques liés à des conflits potentiels pouvant affecter les relations de la Société avec ses licenciés

La stratégie de la Société pour certains de ses produits en développement, BI 765063 (OSE-172) (accord de collaboration et de licence avec Boehringer Ingelheim International), FR104/VEL-101 (accord de collaboration et de licence avec Veloxis), et depuis février 2024 OSE-230 (accord de collaboration et de licence avec AbbVie) est de licencier ces derniers à des laboratoires pharmaceutiques. La conclusion de contrats de licence et leur devenir sont donc importants pour la Société.

Or, des conflits peuvent apparaître avec les licenciés durant l'exécution des contrats les liant à la Société qui sont susceptibles d'affecter leur poursuite et par conséquent la fabrication et la commercialisation des produits développés par la Société. Il pourrait s'agir de conflits concernant les conditions de conclusion des contrats ou la bonne exécution, par l'une ou l'autre des parties, de ses obligations au titre de ces contrats. Par exemple, les contrats conclus avec les licenciés contiennent habituellement des clauses de prise en charge des coûts et frais qui pourraient être sujettes à interprétation ou contestation, remettant en cause le bénéfice que la Société pourrait attendre dudit partenariat. De tels conflits pourraient affecter significativement l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

3.3 Risques liés à la commercialisation

3.3.1 Risques liés à l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Pour obtenir l'AMM pour l'un ou plusieurs de ses produits, la Société, ou ses partenaires, devront démontrer auprès des autorités réglementaires compétentes leur qualité pharmaceutique, leur sécurité d'emploi et leur efficacité dans les indications ciblées.

La capacité de la Société à obtenir une AMM pour ses produits dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- La possibilité de poursuivre le développement de ses produits (fabrication des lots et tests), et en premier lieu sur le médicament Tedopi[®], qui a validé les résultats de sa phase 3 malgré l'interruption de cet essai du fait de la COVID 19, dans un groupe d'intérêt identifié en résistance secondaire après échec d'un inhibiteur de point de contrôle. La phase 3 est la dernière phase d'étude clinique avant enregistrement mais la Société prépare un essai pivot confirmatoire de phase 3 en 2^{ème} ligne pour ensuite solliciter l'enregistrement réglementaire de Tedopi[®] en tant que nouveau traitement standard du cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique en résistance secondaire après échec d'un checkpoint inhibiteur ;
- Le fait que la Société ou ses partenaires parviennent à mener à bien les essais cliniques, et dans les délais impartis et avec les moyens humains, techniques et financiers prévus initialement ;

- Le fait que ses produits soient approuvés ou non pour une autre indication ayant déjà fait l'objet d'une AMM ; et
- Le fait que ses concurrents n'annoncent pas de résultats cliniques susceptibles de modifier les critères d'évaluation utilisés par les autorités réglementaires compétentes.

Si la Société n'obtient aucune AMM, elle ne pourra pas commercialiser ses produits. En outre, ses produits pourraient ne pas obtenir une AMM sur une zone géographique donnée, ce qui pourrait en restreindre significativement la commercialisation.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

3.3.2 Risques liés à l'absence de réussite commerciale des produits

3.3.2.1 Risques liés aux difficultés de pénétration de marché

Si la Société réussit à obtenir une AMM ou à trouver des partenaires commerciaux pendant la période de développement de ses produits et lui permettant à terme de les commercialiser, il pourrait lui falloir du temps pour gagner l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers payants. Le degré d'acceptation du marché dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- De la perception du bénéfice thérapeutique du produit par les prescripteurs ;
- Des développements cliniques effectués après l'AMM ;
- De la survenance d'effets indésirables les postérieurs à l'AMM ;
- De l'existence d'options thérapeutiques alternatives ;
- De la facilité d'utilisation du produit, liée notamment au mode d'administration ;
- Du coût du traitement ;
- Des politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers ;
- De la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication scientifique ;
- Du soutien d'experts reconnus.

Une mauvaise pénétration du marché par la Société ou par ses partenaires pharmaceutiques, résultant de l'un de ces facteurs, pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

Ce risque ne se présentera cependant que lorsque les produits de la Société seront enregistrés et commercialisés ou proches de la commercialisation.

3.3.2.2 Risques liés à l'environnement concurrentiel et aux évolutions technologiques

Le marché pharmaceutique se caractérise par l'évolution rapide des technologies, la prédominance de produits protégés par des droits de propriété intellectuelle et une concurrence intense. De nombreuses structures, laboratoires pharmaceutiques, sociétés de biotechnologie, institutions académiques et autres organismes de recherche, sont activement engagés dans la découverte, la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments, dont des produits d'immunothérapie dans le cancer et dans les maladies auto-immunes. Si la Société obtient l'AMM de l'un de ses produits, il pourrait entrer en concurrence avec un certain nombre de thérapies établies. Ce produit pourrait aussi concurrencer un certain nombre de

thérapies innovantes en cours de développement ou récemment commercialisées, telles que les thérapies ciblées, les anticorps monoclonaux, la thérapie cellulaire, la thérapie génique, les inhibiteurs de point de contrôle.

Tedopi®, FR104/VEL-101, OSE-127 (Lusvertikimab), BI 765063 (OSE-172) et BI 770371 sont des médicaments « First-in-class », qui n'ont pas d'équivalent actuellement sur le marché. D'autres sociétés, en particulier les grands laboratoires pharmaceutiques, développent également des First-in-class dont certains ciblent le système immunitaire de manière similaire et ont donc le potentiel de concurrencer la Société sur les marchés visés.

Un grand nombre des concurrents de la Société développant des thérapies anticancer bénéficient de ressources et d'une expérience en matière de gestion, de recherche, d'accès aux patients dans les essais cliniques, de fabrication et de commercialisation beaucoup plus importantes que celles de la Société. En particulier, les grands laboratoires pharmaceutiques ont une bien plus grande expérience que la Société de la conduite des essais cliniques et de l'obtention des autorisations réglementaires. Des Sociétés plus petites ou plus jeunes, surtout dans le domaine de l'immunothérapie, peuvent également se révéler être des concurrents non négligeables. Toutes ces Sociétés sont également susceptibles de concurrencer la Société pour acquérir des droits sur des produits prometteurs, ainsi que sur d'autres technologies complémentaires.

Le produit Tedopi®, via des néoépitopes sélectionnés et optimisés à partir de cinq antigènes tumoraux, vise d'autres cancers exprimant les mêmes antigènes tumoraux pouvant bénéficier de ce produit d'immunothérapie T spécifique. Ainsi, Tedopi® ne s'opposera pas forcément aux autres techniques existantes ou en cours de développement par d'autres acteurs de l'industrie pharmaceutique (comme les inhibiteurs de point de contrôle), mais dans certains cas, pourrait entrer dans des combinaisons thérapeutiques pertinentes dans ce domaine innovant de l'immunothérapie.

Enfin, la Société ne peut garantir que ses produits :

- Obtiennent les autorisations réglementaires ou soient mis sur le marché plus rapidement que ceux de ses concurrents ;
- Restent concurrentiels face à d'autres produits développés par ses concurrents et qui s'avèreraient plus sûrs, plus efficaces ou moins coûteux ;
- Restent concurrentiels face aux produits de concurrents, plus efficaces dans leur production et leur commercialisation ;
- Soient un succès commercial ; ou
- Ne soient pas rendus obsolètes ou non rentables par les progrès technologiques ou d'autres thérapies développées par des concurrents.

De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

La Société estime que le risque concurrentiel est relativement élevé pour son activité, en particulier compte tenu de la taille de certains de ses concurrents potentiels. La problématique concurrentielle est intégrée dans les choix de développement de la Société, c'est pourquoi elle surveille avec attention le développement des médicaments concurrents. Le fait par exemple que les traitements oncologiques peuvent se combiner les uns aux autres (inhibiteurs de point de contrôle, combinaisons d'inhibiteurs de point de contrôle, de chimiothérapie, de thérapies ciblées, d'immunothérapies agissant sur des cibles différentes ou sur des acteurs cellulaires différents) permet de limiter le risque de concurrence car le développement d'un médicament ne rend pas pour autant un autre médicament sans intérêt.

Risque de développements cliniques en combinaison :

La combinaison de plusieurs traitements est couramment utilisée pour le traitement du cancer, en particulier pour des pathologies difficiles à traiter et à fort besoin médical insatisfait. La Société développe actuellement :

- Tedopi®, en association avec Keytruda®, en phase 2 en traitement de maintenance dans le cancer de l’ovaire ;
- Tedopi®, en association avec Opdivo®, en phase 2 dans le cancer du poumon non à petites cellules : un essai mené sous la promotion de la fondation italienne en oncologie, FoRT, avec le soutien de Bristol Myers Squibb et d’OSE Immunotherapeutics.
- Tedopi®, en association avec une chimiothérapie, en phase 2 dans le cancer du pancréas : un essai mené sous la promotion du groupe coopérateur en oncologie, le GERCOR.
- Par ailleurs, dans le cadre de son partenariat avec Boehringer Ingelheim, deux anticorps monoclonaux sélectifs de SIRPα sont en développement clinique :
 765063 (OSE-172), en phase 1b dans différentes combinaisons dans le carcinome à cellules squameuses de la tête et du cou (CCSTC) ou d’un carcinome hépatocellulaire (CHC) métastatique ou récurrent,
 BI 770371 (copropriété OSE et Boehringer Ingelheim), en phase 1 en monothérapie et en combinaison avec un inhibiteur de PD1 (BI 754091) dans les tumeurs solides.

OSE Immunotherapeutics pourrait développer d’autres candidats-médicaments, en association avec un ou plusieurs traitements anticancéreux actuellement approuvés ou en cours de développement. Il se peut que les patients ne soient pas en mesure de tolérer l’association des candidats-médicaments de la Société avec d’autres traitements. Si un ou plusieurs candidats-médicaments de la Société venaient à être développés ou à recevoir une approbation de commercialisation ou à être commercialisés pour être utilisés en association avec d’autres traitements existants, OSE Immunotherapeutics et ses partenaires resteraient exposés aux risques que l’EMA, la FDA ou d’autres autorités réglementaires étrangères similaires puissent retirer l’approbation du traitement utilisé en association avec un candidat-médicament de la Société ou que des problèmes liés à l’innocuité, l’efficacité, la fabrication ou l’approvisionnement surviennent avec ces traitements existants. Si ces problèmes survenaient, la stratégie de valorisation des candidats-médicaments de la Société en association serait remise en question ce qui impacterait défavorablement de manière significative la capacité de la Société à générer des revenus futurs, sa situation financière et son développement.]

3.3.3 Risques liés à l’évolution des politiques de remboursement des médicaments

Une fois commercialisés, l’acceptation par le marché des produits de la Société dépendra, en partie, du taux auquel les caisses publiques d’assurance maladie et les assureurs privés les rembourseront. Les caisses primaires d’assurance maladie et autres tiers-payants chercheront à limiter le coût des soins en restreignant ou en refusant de couvrir le remboursement des produits et des protocoles de traitement coûteux. Ce risque se trouve actuellement accru en Europe du fait de la crise budgétaire de certains États et, plus généralement, de la faible croissance économique.

La capacité de la Société à commercialiser ses produits avec succès dépendra en partie de la fixation, par les autorités publiques, les assureurs privés et d’autres organismes en Europe et aux États-Unis, de taux de remboursement suffisants de ses médicaments et des traitements qui y sont associés. Les tiers-payants remettent en cause de plus en plus fréquemment les prix des produits thérapeutiques et des services médicaux. Les mesures de maîtrise des coûts mis en place par les prestataires de soins et les organismes de remboursement et l’effet des éventuelles réformes des systèmes de santé pourraient affecter les résultats opérationnels de la Société de manière défavorable. Elle pourrait ainsi ne pas obtenir de remboursement satisfaisant pour ses produits, ce qui nuirait à leur acceptation par le marché, auquel cas la Société serait dans l’incapacité de réaliser un retour suffisant sur ses investissements.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

3.4 Risques liés aux besoins en capital

3.4.1 Risques liés à des financements complémentaires incertains

Faisant suite à la signature du contrat de partenariat avec Abbvie et de l'aide i-Démo sur Tedopi octroyée, la Société dispose de la trésorerie nécessaire à la poursuite de ses activités jusque début 2026, lui permettant de financer la poursuite de ses programmes cliniques et précliniques (Tedopi® ; OSE-279, OSE-230 ; CLEC-1 ; FR104/VEL-101 dont le développement en transplantation est pris en charge dans le cadre de l'accord de collaboration et de licence avec Veloxis ; OSE-127 (Lusvertikimab) dont le développement est en partie pris en charge jusqu'en phase 2 dans le cadre du consortium EFFIMab ; BI 765063 (OSE-172), dont le développement est pris en charge dans le cadre de l'accord de collaboration et de licence avec Boehringer Ingelheim et du consortium EFFI-CLIN prenant en charge plusieurs étapes de développement et un programme clinique prévu jusqu'en phase 2).

Les financements ainsi que l'échéancier de remboursement des prêts et avances remboursable dont dispose la société sont détaillés en note 5 des états financiers consolidés.

En date du 27 avril 2023, la Société a signé un contrat de financement avec la Société VESTER FINANCE sous la forme d'une ligne de financement en fonds propres (communément appelée *equity line*) pour un volume maximal représentant jusqu'à 14,8 % du capital de la société. Cette ligne de financement se matérialise au travers de l'exercice de 2.800.000 BSA. La parité est de 1 BSA pour 1 action, dont l'exercice est à la main de VESTER FINANCE avec une décote maximale de 6% sur le plus petit cours moyen quotidien pondéré par les volumes sur la période des deux séances de bourse précédant chaque émission. Ce financement a permis une augmentation de capital de 11,6 millions d'euros fin septembre 2023 (avec un prix d'émission des actions nouvelles égal au cours de bourse d'OSE Immunotherapeutics à la date de signature du contrat avec Vester Finance le 27 avril 2023, sans décote par rapport à ce cours de référence, conformément aux modalités prévues dans ledit contrat).

Pour compléter ses ressources financières, OSE Immunotherapeutics a signé, le 27 septembre 2023, une extension de cette ligne de financement avec VESTER FINANCE aux mêmes conditions.

Cette extension, approuvée par le Conseil d'administration du 27 septembre 2023 agissant sur délégation de l'Assemblée générale du 22 juin 2023, porte sur un maximum de 900 000 actions de la Société, représentant un maximum de 4,16 % du capital social, que Vester Finance s'est engagée à souscrire à sa propre initiative sur une période maximale de 24 mois, sous réserve de certaines conditions contractuelles usuelles.

Sur la base du cours au 15 avril 2024, cela permettrait de lever un montant de 4,4 millions d'euros d'ici le 27 septembre 2025.

La Société a également reçu le soutien de la Région Pays de la Loire au travers d'une ligne de financement sous forme d'un prêt Redéploiement d'un montant de 1,5 million d'euros, assorti d'un taux d'intérêt de 2 %, avec deux ans de différé global de remboursement de capital et 4 annuités de remboursement.

La société a également mis en place un financement à travers un pool bancaire (CIC, Crédit Mutuel, BNP Paribas) : un PGE Résilience d'un montant de 1,3 million d'euros assorti d'un taux d'intérêt pouvant aller jusqu'à 2%, avec un remboursement in fine à 12 mois (sous réserve de remplir les formalités liées au PGE Résilience relatives à l'impact du conflit ukrainien sur l'activité de la Société) et un prêt global de 1 million d'euros, assorti d'un taux d'intérêt de 4%, avec un remboursement sur 36 mois.

Un financement de 1,5 million d'euros a été accordé par Bpifrance en juin 2023 pour le développement d'un test diagnostique compagnon pour le vaccin Tedopi® dans le cancer du poumon non à petites cellules.

En avril 2024, la Société a également reçu un financement non dilutif pouvant aller jusqu'à 8,4 millions d'euros de Bpifrance dans le cadre de l'appel à projets « i-Démo » du plan France 2030 dont l'objectif est le développement d'entreprises industrielles sur les marchés porteurs, créateurs de valeur et de compétitivité pour notre économie et contribuant aux transitions énergétiques, écologique et numérique. Cette aide vise à soutenir l'essai clinique de Phase 3 d'enregistrement du vaccin Tedopi® contre le cancer du poumon.

Au-delà des produits en phase préclinique ou clinique, la Société considère que compte tenu de son activité, elle pourra, dans le futur, avoir besoin d'obtenir de nouvelles sources de financement pour financer ses essais cliniques et sa croissance à long terme, en particulier par le biais d'accords possibles comprenant des paiements d'étape en relation avec ses programmes en développement qui pourront être licenciés à des partenaires, la signature de partenariats industriels et commerciaux et, le cas échéant, de nouvelles augmentations de capital.

OSE Immunotherapeutics travaille également à un nouvel accord de partenariat sur un produit innovant. A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, aucun des produits de la Société n'a été mis sur le marché au titre du AMM et n'a donc généré de chiffre d'affaires commercial. La capacité de la Société à générer du profit viendra de sa capacité à obtenir rapidement des AMM au plan international, afin de commercialiser avec succès ses produits, seule ou en partenariat.

La Société prévoit que ses sources de revenus pour les quatre prochaines années seront :

- Revenus liés à la réalisation des milestones dans le cadre des partenariats actuels ;
- Revenus liés à la signature de nouveaux partenariats ;
- Versements effectués par des futurs partenaires au titre de certains contrats ; et
- Subventions publiques et remboursements de crédits d'impôt.

La Société ne peut garantir qu'elle générera dans un avenir proche des revenus provenant de la vente de produits permettant d'atteindre la rentabilité. L'interruption de l'une de ces sources de revenus, ou une crise sanitaire ou géopolitique d'ampleur mondiale, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement. Ceci aurait un impact significatif sur l'activité, les résultats, la situation financière et le développement de la Société.

Afin d'y faire face, la Société pourrait alors signer des accords de partenariat plus en amont en fonction du développement, des résultats et des perspectives de ses différents projets. Ces partenariats permettraient alors de générer des revenus complémentaires pour finaliser ses essais précliniques et cliniques, ou entraîneraient une redéfinition de l'allocation des besoins de financement de la Société en fonction de la potentialité des produits en développement clinique.

OSE Immunotherapeutics pourra également faire appel aux investisseurs et au marché selon ses besoins de développement et en fonction des circonstances économiques favorables. Elle pourra également bénéficier d'aides publiques dans le cadre

de consortium de soutien à l'innovation, à titre d'exemple le consortium EFFIMab sur le programme OSE-127 (Lusvertikimab), le consortium EFFI-CLIN sur le programme BI 765063 (OSE-172), ou encore l'aide i-Démo pour le Tedopi®.

Les besoins futurs en capitaux dépendront de nombreux facteurs qui échappent largement au contrôle de la Société, tels que :

- Des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés pour ses programmes de développement ;
- Des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux escomptés pour l'obtention des autorisations réglementaires, y compris le temps de préparation des dossiers de demande auprès des instances réglementaires ;
- Des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- Des coûts pour répondre aux développements technologiques et du marché, pour conclure, dans les délais envisagés et maintenir en vigueur des accords de collaboration et pour assurer la fabrication et la commercialisation efficaces de ses produits ;
- Des coûts supplémentaires pour la commercialisation en propre de certains de ses produits, si la Société décidait d'assurer elle-même cette commercialisation ; et
- Des opportunités nouvelles de développement de nouveaux produits prometteurs ou d'acquisition de technologies, de produits ou de sociétés.

Les perturbations des chaînes d'approvisionnement mondiales, accompagnées de tensions sur le marché du travail, et la hausse des prix de l'énergie se traduisent également par une hausse de l'inflation notamment aux États-Unis, où un vaste plan de relance budgétaire a fortement stimulé la demande. L'Europe et les pays émergents sont aussi confrontés à des pressions inflationnistes, avec potentiellement un impact durable sur l'inflation, le pouvoir d'achat des consommateurs et in fine sur l'activité économique. Le conflit russo-ukrainien, de même que le conflit israélo-palestinien sont susceptibles d'accentuer certains de ces déséquilibres, notamment en Europe où par exemple les prix du gaz et des matières premières ont fortement augmenté et demeurent très volatils.

Comme la plupart des entreprises, la Société est impactée par les taux d'inflation supérieurs aux moyennes long terme, entraînant une augmentation du prix des produits, matières premières et consommables dont elle a besoin, tout comme les coûts des prestations facturés par ses prestataires et sous-contractants pour réaliser ses activités de R&D. Cela représente une augmentation conséquente des dépenses de la Société non compensée par des revenus ni par une refacturation possible sur d'autres acteurs, ni sur les prix des médicaments de la Société puisqu'elle n'en commercialise pas à ce jour.

La Société ne peut garantir que des fonds supplémentaires seront mis à sa disposition lorsqu'elle en aura besoin et, le cas échéant, que lesdits fonds seront disponibles à des conditions acceptables. A cet égard, les augmentations globales des taux d'intérêt peuvent affecter la disponibilité des capitaux dans l'industrie de la biotechnologie. Les investisseurs peuvent préférer déployer leur capital disponible vers des produits financiers moins risqués que l'investissement dans l'industrie de la biotechnologie. L'accès de la Société au capital peut en être affecté négativement.

Si les fonds nécessaires ne sont pas disponibles, la Société pourrait notamment devoir :

- Retarder, réduire, voire supprimer des programmes de développement ;
- Obtenir des fonds par le biais d'accords de partenariat qui pourraient la forcer à renoncer à des droits sur certaines de ses technologies ou de ses produits, droits auxquels elle n'aurait pas renoncé dans un contexte différent ;
- Acquérir des licences ou conclure de nouveaux accords de collaboration qui pourraient être moins attrayants pour elle que ceux qu'il aurait été possible d'obtenir dans un contexte différent ; ou
- Envisager des cessions d'actifs, voire un rapprochement avec une autre Société.

La facilité dont disposera la Société pour sécuriser des éventuels financements complémentaires dépend en grande partie de sa situation financière historique, actuelle et future. Or à cet égard, depuis sa création et jusqu'à ce jour, la Société a majoritairement dégagé des pertes opérationnelles.

La Société a réalisé une perte opérationnelle de 23,0 millions d'euros au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2023, et elle anticipe des potentielles pertes opérationnelles au cours des prochaines années, en relation avec ses activités de développement, et en particulier du fait de la poursuite de ses investissements dans le développement de ses médicaments (fabrication des lots et conduite des essais cliniques).

De plus, dans la mesure où la Société pourrait lever des capitaux par émission d'actions nouvelles ou d'autres instruments financiers pouvant donner accès à terme au capital de la Société, la participation des actionnaires pourrait être diluée.

La Société n'exclut pas de procéder à une nouvelle levée de fonds auprès d'investisseurs qualifiés ou plus largement auprès du marché en fonction des opportunités de marché.

Le financement par endettement, dans la mesure où il serait disponible, pourrait également comprendre des conditions restrictives.

A titre d'exemple, la Société a signé le 15 février 2021 un contrat de financement avec la Banque Européenne d'Investissement portant sur un montant maximum de 25 millions d'euros. La première tranche de 10 millions d'euros, non assortie de condition et dont OSE Immunotherapeutics a demandé le versement courant juin 2021, a permis d'élargir le développement clinique de Tedopi®, évalué en combinaison avec un inhibiteur de point de contrôle, à des nouvelles indications de cancer. L'accord de prêt est complété par un accord d'émission de BSA en faveur de la BEI pour les deux premières tranches du financement, en particulier l'émission de 850 000 BSA au titre du tirage de la première tranche, qui est survenu le 8 juillet 2021 et entraîne un effet dilutif pour les actionnaires en cas d'exercice. L'accord prévoit également une clause d'anti-dilution de la BEI lui permettant de se maintenir à 4,44% du capital en cas d'augmentation de capital ultérieure (après application d'une franchise de 1.500.000 actions et tant que le cours de l'action est inférieur à 20 euros).

Suite à la réalisation d'étapes définies dans le contrat avec la BEI, la Société a tiré la deuxième tranche de 10 millions d'euros. L'accord de prêt est complété par un accord d'émission de BSA en faveur de la BEI de 550.000 BSA (soit 2,97 % du capital social sur une base non diluée). La clause d'anti-dilution présentée ci-dessus s'applique également pour cette deuxième tranche. En conséquence, la dilution ci-dessus pourrait être encore plus importante, si la Société venait à réaliser des augmentations de capital amenant à devoir émettre des BSA complémentaires, et donc un droit à des actions supplémentaires, pour la BEI. En pratique, suite aux émissions de titres intervenus au sein de la Société (émission d'instruments d'intéressement aux salariés et mandataires sociaux et la ligne de financement de Vester), la franchise n'est aujourd'hui plus applicable, de sorte que la Société devra émettre des BSA supplémentaires à la BEI pour honorer ces clauses d'anti-dilution. Le montant de BSA et les conditions supplémentaires applicables à ces BSA dépendront de la date d'émission retenue.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société, ainsi que sur la situation de ses actionnaires.

La Société intègre le risque de financement dans ses problématiques de gestion. La signature de partenariats comprenant des paiements à la signature ainsi que tout au long du développement du produit, mais aussi des redevances sur les ventes, vise à diminuer, avec le temps, le risque de financement et son besoin de recourir au financement par le capital. Néanmoins, la Société considère que son exposition à l'environnement économique et boursier reste substantielle.

A la date du dépôt et prenant en compte les éléments décrits ci-dessus, la Société considère être en capacité de financer ses dépenses d'exploitation courante jusqu'en 2026.

A la date du dépôt du Document d'Enregistrement Universel, compte tenu du récent partenariat signé avec Abbvie et de l'aide octroyée par Bpifrance, OSE Immunotherapeutics a renforcé sa visibilité financière et considère que sa trésorerie disponible à la date du présent Document d'Enregistrement Universel lui permet donc de financer ses dépenses d'exploitation courante au-delà des 12 prochains mois.

La Société a par ailleurs estimé l'impact de la guerre entre la Russie et l'Ukraine et le conflit israélo-palestinien sur sa trésorerie.

Elle considère que son risque de liquidité est sensible aux risques géopolitiques, notamment en ce qui concerne l'accès aux marchés de capitaux et/ou de dettes. Une reprise ou une aggravation de la situation de crise sanitaire en 2024 de même qu'un maintien ou un accroissement des sanctions économiques mises en place contre la Russie dans le cadre du conflit russo-ukrainien, que le conflit israélo-palestinien ou une extension plus large de ces conflits impliquant d'autres pays pourraient amplifier ce risque de manière significative. Ces facteurs externes pourraient avoir un impact significatif à court-terme sur la capacité de la Société à achever ses essais cliniques et, de ce fait, sur la conduite de ses activités. Dans ce contexte, bien que certains milestones pourraient être décalés de quelques mois suite au ralentissement des essais cliniques, les charges devraient également être reportées.

La Société entend par ailleurs bénéficier des aides publiques existantes et notamment du crédit d'impôt.

Afin d'accélérer le développement de ses produits et couvrir ses besoins de financement, la Société pourrait réaliser des opérations de levées de fonds, suite à la délégation de l'Assemblée générale mixte du 22 juin 2023 au Conseil d'administration.

La Société pourrait faire appel à différentes sources de financement, soit via des investisseurs lors d'une opération sur les marchés financiers ou par le biais de placements privés, soit à des aides publiques, soit à des nouveaux accords industriels sur les produits du portefeuille. Cette source additionnelle de financement servirait à financer la croissance de la Société pour de nouveaux projets ou de nouvelles indications sur ses produits actuels.

3.4.2 Risques liés à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche

Depuis le début de ses activités, la Société a bénéficié de financements publics de dépenses de recherche (cf. note 5 des états financiers 2023) pour financer ses activités. OSE Pharma, devenue OSE Immunotherapeutics, a reçu 675 K€ au titre du Crédit Impôt Recherche pour l'exercice 2015, 2 645 K€ pour l'exercice 2016, et 2 940 K€ pour l'exercice 2017, 4 487 K€ au titre de l'exercice 2018, 3 059 K€ au titre de l'exercice 2019, 5 120 K€ au titre de 2020, 4 344 K€ au titre de 2021, 5 432 K€ au titre de 2022 et devrait recevoir 5 785 K€ au titre de 2023.

Le crédit d'impôt recherche est une des sources de financement. La Société ne peut pas être assurée qu'elle aura accès à ce financement, ou qu'il sera maintenu dans le futur. Cette source pourrait en effet être remise en cause par un changement de réglementation ou par une vérification des services fiscaux qui conduirait à une réduction des montants reçus ou à recevoir, alors même que la Société se conforme aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses. Compte-tenu de l'état

avancé des programmes de développement de la Société, et de la part restreinte que représentent et représenteront ces aides par rapport au budget global de la Société, le risque est limité.

3.4.3 Valorisation des actifs incorporels et tests de dépréciation

La Société OSE Immunotherapeutics, suite à l'opération d'acquisition par voie de fusion-absorption de la Société OSE Pharma avec Effimune, a reconnu des actifs incorporels à son bilan. Dans le cadre des prochains arrêtés comptables de la Société, une évolution défavorable des activités, des prévisions d'activité et des hypothèses de flux de trésorerie actualisés, pourrait se traduire par la constatation de pertes de valeur susceptibles d'avoir des impacts significatifs sur les résultats d'OSE Immunotherapeutics. Ces tests seront effectués dès lors que des événements ou des circonstances indiquent qu'une réduction de valeur est susceptible d'être intervenue et au minimum une fois par an.

Ces tests ont été effectués à la clôture de l'exercice 2023 et n'ont pas donné lieu à la comptabilisation d'une dépréciation.

3.5 Risques liés au droit de propriété intellectuelle

3.5.1 Risques liés à une protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle

OSE Immunotherapeutics détient directement et indirectement au travers de sa filiale à 100%, la Société OSE Pharma International, les droits mondiaux sur sa technologie d'immunothérapie T spécifique contre le cancer.

La Société a obtenu le statut de médicament orphelin pour Tedopi® aux États-Unis en 2013 dans le cancer du poumon non à petites cellules chez les patients exprimant positivement le marqueur HLA-A2. Cette technologie dirigée contre cinq antigènes tumoraux bénéficie d'une protection étendue dans le cadre de ce statut orphelin américain conférant 7 ans de protection additionnelle après l'AMM. Les antigènes tumoraux qu'elle couvre étant présents notamment dans d'autres cancers, les applications cliniques de la technologie de la Société permettent des développements dans ces différents types de cancer ou selon différentes combinaisons avec d'autres produits.

La Société détient notamment directement les droits de propriété intellectuelle sur 5 familles de brevets pour FR104/VEL-101, 4 familles de brevets pour OSE-127 (Lusvertikimab), 6 familles de brevets pour BI 765063 (OSE-172) et 3 familles de brevets pour OSE-703. Ces derniers sont développés dans le paragraphe 5.5 du présent Document d'Enregistrement Universel.

La capacité à se protéger en cas de procès portant sur des brevets représente un risque significatif, notamment dans les cas où la propriété intellectuelle ne serait pas suffisamment protégée ou si les produits portaient atteinte aux droits de propriété intellectuelle d'un concurrent. Par conséquent, la Société s'efforcera de déposer toutes les demandes de brevets nécessaires afin de protéger au mieux les produits et les technologies qu'elle développe. En outre, elle veillera au maintien de normes de

confidentialité très strictes et à l'application des accords de confidentialité conclus avec ses salariés et toutes les parties avec qui elle collabore pour protéger les secrets inhérents à son activité.

Il est important pour la réussite de l'activité de la Société, que celle-ci et ses concédants et concessionnaires de licences, soient en mesure d'obtenir, de maintenir et de faire respecter ses brevets et ses droits de propriété intellectuelle en Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays. Il ne peut être exclu que :

- Les brevets accordés ou licenciés à ses partenaires ou à elle-même soient contestés, réputés non valables, ou que la Société ne puisse pas les faire respecter ;
- L'étendue de la protection conférée par un brevet soit insuffisante pour protéger la Société de ses concurrents ; ou
- Des tiers revendiquent des droits sur des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle que la Société détient en propre.

La délivrance d'un brevet ne garantit pas sa validité ou son applicabilité et des tiers peuvent mettre en doute ces deux aspects. La délivrance et l'applicabilité d'un brevet dans le domaine des biotechnologies sont hautement incertaines et soulèvent des questions juridiques et scientifiques complexes. Jusqu'ici, aucune politique uniforme n'a émergé au niveau mondial en termes de contenu des brevets octroyés dans le domaine des biotechnologies et d'étendue des revendications autorisées. Une action en justice pourrait s'avérer nécessaire pour faire respecter les droits de propriété intellectuelle de la Société, protéger ses secrets commerciaux ou déterminer la validité et l'étendue de ses droits de propriété intellectuelle. Tout litige pourrait entraîner des dépenses considérables, réduire ses bénéfices et ne pas lui apporter la protection recherchée. Les concurrents pourraient contester avec succès les brevets de la Société, qu'ils aient été délivrés ou licenciés, devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures, ce qui pourrait avoir pour conséquence de réduire l'étendue de ces brevets. De plus, ces brevets pourraient être contrefaits ou contournés avec succès grâce à des innovations.

Par ailleurs, certains pays peuvent envisager d'accorder des licences obligatoires à des tiers sur des brevets protégeant les produits princeps, ce qui limite la valeur de la protection brevetaire accordée à ces produits.

La survenance de l'un de ces éléments concernant l'un de ses brevets ou droits de propriété intellectuelle pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société. Ces risques sont d'autant plus élevés pour la Société compte tenu de ses capacités financières et humaines limitées. Afin de limiter ce risque, le processus de gestion des brevets et des droits de la Société a été structuré et organisé.

3.5.2 Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité en particulier en matière de responsabilité du fait des produits

La Société est exposée à des risques de mise en jeu de sa responsabilité, en particulier la responsabilité du fait des produits, liée aux essais cliniques, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques chez l'homme. Sa responsabilité peut également être engagée au titre des essais cliniques dans le cadre de la préparation des produits thérapeutiques testés et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces produits. Des plaintes ou des poursuites pourraient être déposées ou engagées contre la Société par des patients, les agences réglementaires, des Sociétés pharmaceutiques et tout autre tiers utilisant ou commercialisant ses produits. Ces actions peuvent inclure des plaintes résultant d'actes de ses partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels la Société n'exerce peu ou pas de contrôle. La Société ne peut garantir que sa couverture d'assurance actuelle soit suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle ou pour répondre à une situation exceptionnelle ou inattendue. Si sa responsabilité ou celle de ses

partenaires, licenciés et sous-traitants était ainsi mise en cause, si elle-même ou si ses partenaires, licenciés et sous-traitants n'étaient pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée à un coût acceptable, ou de se prémunir d'une manière quelconque contre des actions en responsabilité du fait des produits, ceci aurait pour conséquence d'affecter gravement la commercialisation de ses produits et plus généralement nuire à ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement. La Société pourrait également faire l'objet de poursuites civiles ou pénales, l'image de la Société serait alors altérée. Afin de limiter ce risque, la Société a souscrit des polices d'assurances détaillées dans la présente section et prendra les assurances nécessaires lors de l'avancement de ses produits.

L'activité de la Société est soumise à un cadre réglementaire de plus en plus contraignant. Ce cadre réglementaire peut lui-même être impacté en raison des mesures prises au regard de l'épidémie de Covid-19 ou toute épidémie de nature équivalente, qui pourraient obliger la Société à modifier les modalités de ses essais cliniques, retarder les interactions nécessaires avec les autorités locales, les comités d'éthique ou d'autres organismes importants et tiers cocontractants ou modifier les critères retenus par les autorités de santé pour accepter les données provenant d'essais cliniques menés dans ces zones géographiques touchées.

Dans le monde entier, l'industrie pharmaceutique est confrontée à une évolution permanente de son environnement légal et réglementaire et à la surveillance accrue de la part des autorités compétentes et du public qui exigent davantage de garanties quant à la sécurité et l'efficacité des médicaments ou à l'exercice de leur activité. Par ailleurs, les mesures d'incitation à la recherche se trouvent réduites.

Les autorités de santé, et notamment la FDA aux États-Unis, ont imposé des exigences de plus en plus lourdes en termes de volume de données demandées afin de démontrer l'efficacité et la sécurité d'un produit. Ces exigences ont réduit le nombre de produits autorisés. Les produits commercialisés font en outre l'objet d'une réévaluation régulière du rapport bénéfique/risque après leur autorisation. La découverte tardive de problèmes non décelés au stade de la recherche peut conduire à des restrictions de commercialisation, à la suspension ou au retrait du produit et à un risque de contentieux accru.

Dans la mesure où de nouvelles réglementations entraînent des contraintes additionnelles à l'exercice de l'activité, une augmentation des coûts d'obtention et de maintien des autorisations de commercialisation des produits ou limitent la valeur économique d'un nouveau produit pour son inventeur, les perspectives de croissance de l'industrie pharmaceutique et médicale et de la Société pourraient s'en trouver réduites.

Par ailleurs, toute étude clinique est soumise à l'accord préalable des autorités de santé des pays dans lesquels il est prévu de mener l'étude et de comités d'éthique ; un avis négatif pourrait entraver ou stopper le programme de développement clinique de la Société. De même, la Société réalise dans le cadre des études menées, un suivi des données et de la sécurité qui pourrait le cas échéant, conduire la Société à décider de l'arrêt prématuré, définitif ou non, du développement des produits.

De plus, en fonction des informations qui leur seraient communiquées en cours d'étude, notamment sur la survenue d'événements indésirables graves, les autorités de santé pourraient décider de la suspension ou de l'arrêt prématuré de l'étude.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

3.5.3 Risques liés à des brevets et des droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers

L'essor de l'industrie des biotechnologies et la multiplication du nombre de brevets délivrés augmentent le risque que des tiers considèrent que les produits de la Société enfreignent leurs droits de propriété intellectuelle. En général, les demandes de brevet ne sont publiées que 18 mois après la date des demandes de priorité. Aux États-Unis, certaines demandes de brevet ne sont pas publiées avant la délivrance du brevet lui-même. Par ailleurs, toujours aux États-Unis, les brevets peuvent être accordés sur la base de leur date d'invention, selon la règle du « premier inventeur – premier déposant », ce qui n'entraîne pas toujours la délivrance d'un brevet à la partie qui a été la première à déposer la demande. Les découvertes ne font parfois l'objet d'une publication ou d'une demande de brevet que des mois, voire souvent des années plus tard. C'est pourquoi la Société ne peut être certaine que des tiers n'aient pas été les premiers à inventer des produits ou à déposer des demandes de brevet relatives à des inventions également couvertes par ses propres demandes de brevet ou celles de ses partenaires. Dans un tel cas, la Société pourrait avoir besoin d'obtenir des licences sur les brevets de ces tiers (licences qui pourraient ne pas être obtenues à des conditions raisonnables, voire pas du tout), cesser la production et la commercialisation de certaines lignes de produits ou développer des technologies alternatives.

Tout litige ou revendication intenté contre la Société, quelle qu'en soit l'issue, pourrait entraîner des coûts substantiels et compromettre sa réputation. Certains de ses concurrents disposant de ressources plus importantes que les siennes pourraient être capables de mieux supporter qu'elle les coûts d'une procédure complexe. Tout litige de ce type pourrait gravement affecter la faculté de la Société à poursuivre son activité. Plus spécifiquement, des litiges sur la propriété intellectuelle pourraient l'obliger à :

- Cesser de vendre ou utiliser l'un de ses produits qui dépendrait de la propriété intellectuelle contestée, ce qui pourrait réduire ses revenus ;
- Obtenir une licence de la part du détenteur des droits de propriété intellectuelle, licence qui pourrait ne pas être obtenue à des conditions raisonnables, voire pas du tout.

Les activités de veille active en matière de propriété intellectuelle concourent à limiter ce risque.

3.6 Risque lié au régime de contrôle des investisseurs étrangers en France

Tout investissement (i) par (a) une personne physique de nationalité étrangère, (b) une personne physique de nationalité française qui n'est pas domiciliée en France au sens de l'Article 4 B du Code général des impôts, (c) une entité de droit étranger, et (d) une entité de droit français contrôlée par une ou plusieurs personnes ou entités visées aux points (a) à (c), (ii) qui aurait pour conséquence (a) d'acquérir le contrôle, au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce, d'une société française, (b) d'acquérir tout ou partie d'une branche d'activité d'une société française, ou (c) pour les personnes physiques qui ne possèdent pas la nationalité d'un État membre de l'Union européenne ou d'un État partie à l'accord sur l'Espace économique européen ayant conclu un accord d'assistance administrative mutuelle avec la France et/ou qui ne sont domiciliées dans aucun de ces États, ou pour les personnes morales dont au moins l'un des membres de la chaîne de contrôle ne relève pas du droit de l'un de ces États ou n'en possède pas la nationalité et/ou n'y est pas domicilié, de franchir le seuil de 10 % des droits de vote d'une société française et (iii) dont les activités portent, même à titre occasionnel, la recherche et le développement de technologies dites critiques, telles que les biotechnologies, et considérées comme essentielles à la protection de la santé publique, nécessite l'autorisation préalable du Ministre de l'Économie. Pour tout investissement dans

des activités couvertes par la procédure de contrôle des investissements étrangers, l'investisseur concerné devra obtenir une autorisation préalable de la part du ministère de l'Économie.

Si un investissement nécessitant l'autorisation préalable du ministre de l'Économie a été réalisé sans autorisation, le ministre de l'Économie peut annuler la transaction ou enjoindre à l'investisseur concerné (éventuellement sous astreinte) (i) de déposer une demande d'autorisation, (ii) de rétablir à ses frais la situation antérieure ou (iii) de modifier l'investissement. En outre, le Ministre peut imposer des engagements et des conditions à l'investisseur (y compris des engagements de comptes-rendus réguliers). L'investisseur concerné pourrait également être déclaré pénalement responsable et s'exposer à des sanctions, y compris l'exclusion de tout contrat public ou une amende dont le montant ne peut excéder la plus élevée des sommes suivantes : (i) le double du montant de l'investissement concerné, (ii) 10 % du montant du chiffre d'affaires annuel hors taxes de la Société et (iii) 5 millions d'euros (pour une personne morale) ou 1 million d'euros (pour une personne physique).

L'application de ces règlements pourrait constituer un frein potentiel aux investissements réalisés par des investisseurs situés en dehors de l'Espace économique européen et pourrait donc limiter l'accès de la Société à certaines sources de financement. Il est également difficile de prévoir si cette réglementation aura un impact sur la volatilité du prix des actions de la Société.

3.7 Assurances et couverture des risques

Les procédures internes de la Société en matière de sauvegarde et de prévention des risques, ainsi que les assurances qu'elle a souscrites, constituent une réponse que la Société pense adaptée aux principaux risques pouvant faire l'objet d'une couverture d'assurance qu'elle a identifiés.

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles avec ses impératifs de consommation de trésorerie. Le total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurances s'élevait à 45 K€ au cours de l'exercice 2023. –Compte tenu de la spécificité de ses activités - à ce stade concentrées sur le développement – et sur le caractère innovant de son approche, la quantification de ses risques éventuels en l'absence d'une sinistralité directe ou d'indicateurs de sinistralité dans son secteur d'activité, rend difficile la détermination d'un montant de garantie, notamment en matière de responsabilité civile mais la Société estime que les polices d'assurance ci-dessous couvrent de manière adaptée les risques inhérents à ses activités et sa politique d'assurance est cohérente avec les pratiques dans son secteur d'activité. La Société n'envisage pas de difficultés particulières pour conserver, à l'avenir, des niveaux d'assurance adaptés dans la limite des conditions et des capacités du marché. Les polices d'assurances sont souscrites auprès de compagnies bénéficiant d'une bonne notation financière et choisies pour leur capacité à accompagner le développement de la Société. OSE Immunotherapeutics estime que sa couverture d'assurance et les limitations de celle-ci sont raisonnables et prudentes compte tenu de ses activités et des risques liés.

La Société a souscrit plusieurs polices d'assurance dont les principales sont les suivantes :

- Une police « responsabilité civile d'exploitation et professionnelle » souscrites auprès de CNA (4 K€ versés sur 2023) ;
- Une police « responsabilité des dirigeants » souscrite avec AIG qui couvre la responsabilité civile de ses dirigeants sociaux de droit et de fait de la Société et de sa filiale, lorsque celle-ci est mise en cause dans l'exercice de leurs fonctions (13 K€ versés sur 2023) ;
- Une police d'assurance multirisque professionnelle, souscrite auprès de Generali (2 K€ payés en 2023) ainsi qu'une assurance contre le risque d'attaque informatique (1 K€)

Compte tenu des investissements en matériel de laboratoire réalisés depuis 2018, la Société dispose d'une assurance spécifique sur ce matériel (5 K€ versés sur 2023).

La Société a également contracté des assurances pour les phases cliniques des produits OSE-127 (Lusvertikimab) (13 K€ comptabilisés au titre de 2023), BI 765063 (OSE-172) (1 K€ comptabilisé au titre de 2023), 4 K€ sur OSE-279.

La tarification et les montants garantis dépendent de la réglementation locale applicable au centre d'investigation clinique concerné, comme c'est le cas par exemple pour la France où le Code de la santé publique prévoit une obligation d'assurance des promoteurs d'essais cliniques ainsi que les conditions de cette assurance.

Ces contrats ne couvrent pas les éventuelles pertes opérationnelles. La Société estime que le rapport coût / bénéfice d'une couverture des pertes opérationnelles en cas de sinistre à son stade de développement, et compte tenu de l'absence de chiffre d'affaires sur ventes de ses produits, ne justifie pas la souscription d'une telle couverture. La responsabilité de la Société du fait des essais cliniques sera couverte par des contrats spécifiques, dont la tarification et les montants garantis dépendent de la réglementation locale applicable au centre d'investigation clinique concerné, comme c'est le cas par exemple pour la France où le Code de la santé publique prévoit une obligation d'assurance des promoteurs d'essais cliniques ainsi que les conditions de cette assurance. Le montant global des primes et des garanties souscrites pour les essais dépend donc du nombre d'essais, de leur localisation et du nombre prévisionnel de patients à inclure dans l'essai.

La Société a également souscrit une assurance pour couvrir la responsabilité civile de ses dirigeants mandataires sociaux, lorsque celle-ci est mise en cause dans l'exercice de leurs fonctions.

La Société ne peut garantir qu'elle sera toujours en mesure de conserver, et le cas échéant d'obtenir, des couvertures d'assurance similaires à un coût acceptable, ce qui pourrait la conduire à accepter des polices d'assurance plus onéreuses et à assumer un niveau de risque plus élevé. Ceci en particulier au fur et à mesure qu'elle développera son activité. Par ailleurs, l'occurrence d'un ou de plusieurs sinistres importants, mêmes s'ils sont couverts par ces polices d'assurances, pourrait sérieusement affecter l'activité et la situation financière de la Société compte-tenu de l'interruption de ses activités pouvant résulter d'un tel sinistre, des délais de remboursement par les compagnies d'assurance, en cas de dépassement des limites fixées dans les polices et enfin en raison du renchérissement des primes qui s'en suivrait.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

Compte tenu des perspectives de la Société, et dans la mesure où elle va être amenée à un plus grand nombre d'essais cliniques, la Société anticipe que le montant de ses primes d'assurances pourrait croître tout en restant peu significatif au regard du montant de ses dépenses de recherche et développement, de ses pertes annuelles et de la valeur de ses actifs.

3.8 Faits exceptionnels et litiges

La Société n'a été impliquée, au cours de l'exercice 2023 et jusqu'à la date d'enregistrement du présent Document d'Enregistrement Universel, dans aucune procédure administrative, pénale, judiciaire ou d'arbitrage qui soit susceptible d'avoir un effet défavorable significatif non reflété dans ses comptes sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4 Informations concernant l'émetteur

4.1 Raison sociale

La dénomination sociale de la Société est « OSE Immunotherapeutics » et son nom commercial est « OSE Immunotherapeutics ».

4.2 Lieu et numéro d'enregistrement

La Société est immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nantes sous le numéro d'identification 479 457 715.

Le code activité de la Société est 7211Z. Il correspond à l'activité de recherche-développement en biotechnologie.

Le LEI de la Société est 969500HIUWVGY6NZSM05.

Les titres sont cotés sur le marché réglementé d'Euronext Paris, compartiment C.

4.3 Date de constitution et durée

Initialement constituée sous forme de Société à responsabilité limitée le 17 novembre 2004, la Société a été transformée en Société anonyme à Conseil d'administration par décision de l'assemblée générale des actionnaires réunie le 27 avril 2012.

La Société a été constituée pour une durée de 99 années à compter de la date de son immatriculation au registre du commerce, sauf prorogation ou dissolution anticipée.

La date de clôture des comptes est fixée au 31 décembre de chaque année depuis sa constitution.

4.4 Siège social, forme juridique et législation

Le siège social de la Société est situé 22 boulevard Benoni Goullin, 44200 Nantes.

La Société est une Société anonyme de droit français à Conseil d'administration. Elle est régie par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur et à venir, notamment par le Code de Commerce et ses textes modificatifs, ainsi que par ses statuts.

Téléphone : [+33 \(0\)2 28 29 10 10](tel:+33228291010)

Le site internet de la Société est : www.ose-immuno.com.

Nous attirons l'attention du lecteur sur le fait que, sauf s'il en est disposé autrement au sein du présent document d'Enregistrement Universel, les informations figurant sur ce site internet ne font pas partie du présent document.

5 Aperçu des Activités

OSE Immunotherapeutics est une société de biotechnologie qui développe des immunothérapies innovantes, en direct ou via des partenariats, pour l'activation et la régulation immunitaire en immuno-oncologie et en immuno-inflammation.

Le portefeuille clinique d'OSE Immunotherapeutics a un profil de risque diversifié, avec des programmes de développement allant de la recherche à la phase 3 clinique et présentant des risques indépendants. Cinq produits sont au stade de phase clinique.

5.1 Principales activités

	Candidat médicament	Cible	Indication	Recherche	Pré-IND	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Propriétaires	Tedopi®	Vaccin à base de néoépitopes	CPNPC Mono post-ICI 3L	[Barre bleue]				
			Pancréas Combo maintenance	[Barre bleue]				
			CPNPC Combo 2L post-ICI	[Barre bleue]				
			Ovaire Mono ou Combo	[Barre bleue]				
	OSE-127/Lusvertikimab	Anti-IL-7R	RCH	[Barre verte] ** Résultats 2024 **				
OSE-279	Anti-PD1	LAL	[Barre bleue]					
En partenariat	FR104/VEL-101	Anti-CD28	Transplantation rénale	[Barre verte]				
	BI 765063	Anti-SIRPα	CCSTC 2L et CHC 1L/2L	[Barre bleue]				
	BI 770371	Anti-SIRPα	Tumeurs solides	[Barre bleue]				
	OSE-230	Anti-ChemR23	Inflammation chronique	[Barre verte]				

CPNPC: Cancer du Poumon Non à Petites Cellules ; LAL: Leucémie Aiguë Lymphoblastique ; CCSTC : Carcinome à Cellules Squameuses de la Tête et du Cou ; CHC: Carcinome Hépatocellulaire; RCH: Rectocolite hémorragique.; IND: Investigational New Drug Application.

NB : Aucun produit du portefeuille n'a, à ce jour, fait l'objet d'une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché

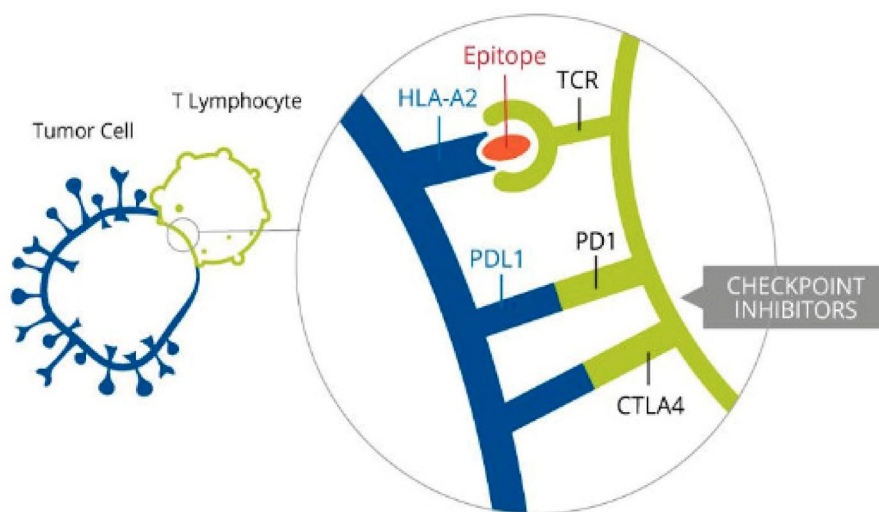
5.1.1 Produits propriétaires en développement clinique

5.1.1.1 TEDOPI®, vaccin thérapeutique développé dans le cancer du poumon non à petites cellules

Tedopi® est une combinaison de 10 néo-épitopes (petits peptides) sélectionnés et optimisés à partir de 5 antigènes tumoraux présents dans plusieurs cancers, qui génèrent une réponse spécifique des cellules T cytotoxiques dirigées contre les cellules cancéreuses qui expriment au moins un de ces antigènes tumoraux et une réponse T helper associée.

Ces 5 antigènes tumoraux (CEA, p53, HER-2/neu, MAGE-2 et MAGE-3) ont été sélectionnés car leur présence représente un facteur de mauvais pronostic dans plusieurs types de cancers. 90% des tumeurs invasives expriment au moins un de ces 5 antigènes tumoraux. Les 10 épitopes choisis déclenchent une réponse lymphocytaire T accrue synergique sans immunodominance (c'est-à-dire pas de réponse préférentielle à un ou deux épitopes). Ces fortes réponses spécifiques de cellules T cytotoxiques conduisent le système immunitaire à détruire les cellules tumorales qui expriment HLA-A2 et un des antigènes tumoraux visés.

Ce produit a obtenu un statut orphelin aux États-Unis pour les patients présentant un cancer du poumon et qui sont HLA-A2 positifs, soit 45 % de cette population (représentant moins de 200 000 personnes). Ce statut particulier permet un développement accéléré des produits.



Tedopi® : mécanisme d'action

ESSAI DE PHASE 3 DANS LE CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES : ÉTUDE ATALANTE 1, L'APPLICATION CLINIQUE LA PLUS AVANCÉE

Les patients inclus dans cette étude étaient atteints d'un cancer du poumon avancé et métastatique. Il s'agissait d'un essai randomisé (2/1 équilibrant les groupes étudiés avec 2 patients Tedopi® versus 1 patient recevant une chimiothérapie standard à base de docetaxel ou pemetrexed). Cet essai de phase 3 a été interrompu prématurément en 2020 dans le recrutement de nouveaux patients, après avis des comités d'experts indépendants de l'essai, du fait de la pandémie de COVID-19 ayant un fort impact sur la mortalité dans le cancer du poumon. 363 patients étaient initialement prévus - 219 patients ont été finalement recrutés et suivis, le critère principal était la survie. Ces patients entraient dans l'essai très majoritairement en troisième ligne, c'est-à-dire après une première ligne de chimiothérapie à base de platine suivie d'un échec d'une deuxième ligne de traitement par un inhibiteur de point de contrôle (anti-PD-(L)1) comme dernier traitement (N = 183 patients). Pour cette population de troisième ligne représentant 84 % de la population totale de l'essai, la médiane de survie était significativement améliorée avec 9,23 mois pour le groupe recevant Tedopi® versus 7,56 mois pour le groupe docetaxel (HR : 0,695 p=0,038). La ligne de traitement était un facteur de stratification prédéfini dans le protocole de l'essai (la stratification permet de rendre les bras de traitement comparables pour des critères pronostics majeurs). Du fait de

l'interruption de l'essai, le plan statistique a été révisé et présenté à l'agence américaine (FDA) avant la clôture de la base de données, pour leur proposer en analyse principale de l'essai, une population d'intérêt intégrant le facteur de stratification majeur (troisième ligne) et intégrant un fort rationnel biologique, les patients en résistance secondaire aux inhibiteurs de point de contrôle (après un traitement d'au moins 12 semaines) sont des patients avec une résistance acquise après un bénéfice clinique et sont considérés comme sensibles à une immunothérapie (la résistance primaire aux inhibiteurs de point de contrôle est décrite par une absence de bénéfice et un échappement rap de dans les 12 semaines de traitement).

Clinicaltrials.gov : [NCT02654587](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02654587)

RÉSULTATS CLINIQUES POSITIFS DE L'ESSAI INITIAL DE PHASE 3, ATALANTE 1, EN TROISIÈME LIGNE DE TRAITEMENT

L'essai international de phase 3 de Tedopi®, Atalante 1, visait à évaluer les bénéfices du produit chez des patients HLA-A2 positifs en deuxième ou troisième ligne de traitement (84% de la population randomisée) versus une chimiothérapie (docetaxel ou pemetrexed) dans le cancer du poumon non à petites cellules, en stade IIIB invasif ou IV métastatique, après échec d'un traitement par inhibiteur de point de contrôle anti-PD1 et anti-PD-L1.

La population des patients « post inhibiteur de contrôle », à laquelle s'adresse l'étude Atalante 1, est aujourd'hui en croissance, les inhibiteurs de contrôle T anti-PD1 et anti PD-(L)1 étant en effet reconnus comme traitement standard, à la fois à un stade plus précoce de la maladie en stade III, en première ligne de traitement au stade IIIB invasif et IV métastatique (à la place ou en combinaison avec des chimiothérapies) ou en deuxième ligne de traitement (après échec d'une première ligne thérapeutique à base de platine).

Tedopi® est le premier vaccin thérapeutique contre le cancer ayant montré des résultats d'efficacité cliniquement significatifs associés à un meilleur profil de tolérance et de qualité de vie versus comparateur (traitement de référence à base de chimiothérapie), après échec d'un inhibiteur de point de contrôle dans le cancer du poumon non à petites cellules avancé.

Les résultats de l'essai clinique de phase 3 Atalante 1 ont été publiés en septembre 2023 dans « *Annals of Oncology* » *, une publication à Comité de lecture.

L'article, intitulé « [*Randomized Open-Label Controlled Study of Cancer Vaccine OSE2101 Versus Chemotherapy in HLA-A2-positive Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Resistance to Immunotherapy : ATALANTE-1*](#) » présente les données positives de cette étude clinique internationale de phase 3 randomisée ** qui montre que Tedopi® améliore la survie globale avec une meilleure tolérance et une meilleure qualité de vie en monothérapie versus une chimiothérapie, chez des patients HLA-A2 positifs atteints d'un CPNPC avancé ou métastatique ayant progressé après au moins 12 semaines après un traitement séquentiel par chimiothérapie et IPC.

* *Annals of Oncology*, Impact Factor 2023: 50.5, journal de la « European Society for Medical Oncology » et de la « Japanese Society of Medical Oncology » qui propose des publications revues par un comité de lecture pertinentes et synthétiques sur les traitements innovants contre le cancer ou sur des travaux translationnels en oncologie et en médecine de précision.

** Premiers résultats présentés par le Pr Benjamin Besse au congrès 2021 de l'ESMO, cf. communiqué de presse du 20 septembre 2021.

Principaux résultats de la première étude clinique de phase 3 de Tedopi® chez des patients HLA-A2 positifs atteint d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)

Cet essai de phase 3 a permis de démontrer un bénéfice thérapeutique significatif chez les patients en résistance secondaire ⁽¹⁾ aux inhibiteurs de point de contrôle (IPC), définie par des patients en échec à une chimiothérapie à base de platine suivie par un minimum de 12 semaines d'un traitement par IPC (analyse principale de l'essai). Tedopi[®] a montré un ratio bénéfice/risque favorable par rapport au traitement standard (docetaxel ou pemetrexed) chez les patients HLA-A2 positifs, atteints d'un CPNPC en résistance secondaire aux IPC.

Les principaux résultats ont montré :

Une meilleure efficacité

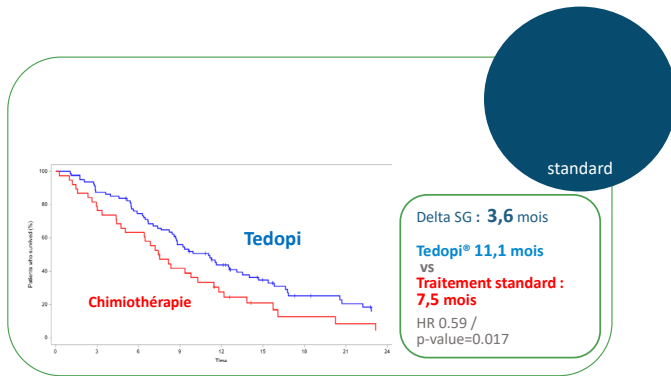
1. La survie globale (critère principal) a été améliorée de façon statistiquement significative :
HR = 0.59 (95% CI : 0.38, 0.91) en faveur du bras Tedopi[®], avec une réduction de 41 % du risque de décès.
Un taux de survie globale à un an de 44,4 % avec Tedopi[®] versus 27,5 % avec la chimiothérapie. Un gain cliniquement pertinent en médiane de survie globale de 3,6 mois avec Tedopi[®], soit une survie globale médiane de 11,1 mois avec Tedopi[®] versus 7,5 mois avec le traitement standard (p = 0,017).
2. La survie après progression était aussi significativement plus longue dans le bras Tedopi[®] (7,7 mois versus 4,6 mois ; p = 0,004).

Un meilleur profil de tolérance et une meilleure qualité de vie

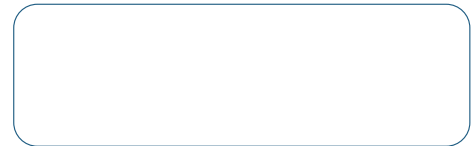
1. Le score de performance ECOG PS ⁽²⁾, de l'état général maintenu avec un temps jusqu'à détérioration significativement plus long dans le bras Tedopi[®] (9.0 versus 3.3 mois ; p=0.006 ; HR = 0.43).
2. Une meilleure qualité de vie observée avec Tedopi[®] (p= 0,04) (État général : p = 0,045 ; Principales fonctions : p = 0,025).
3. Un bon profil de tolérance de Tedopi[®] avec moins d'effets indésirables de grade 3-5 (Tedopi[®] : 38 % versus traitement standard : 68 % ; p < 0,001).

⁽¹⁾ La résistance secondaire est définie par un échec après un minimum de 12 semaines de traitement par IPC en séquentiel avec une chimiothérapie (Kluger H et al ; Journal for immunoTherapy of Cancer 2020 définissant la résistance tumorale au blocage de la voie PD1 : recommandations de la première Taskforce du SITC sur la résistance à l'immunothérapie).

⁽²⁾ Le score ECOG est une échelle de performance permettant d'évaluer l'état de santé général d'un patient. Elle est sous-divisée en 5 grades allant pleinement actif (0), à totalement invalide puis au décès (5).



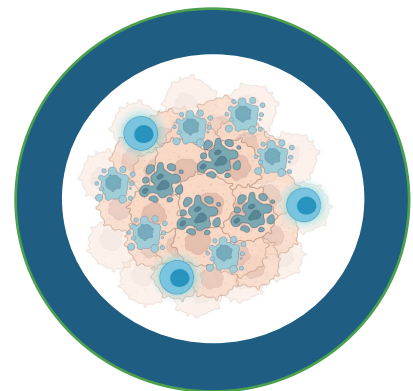
Risque de décès réduit de **41%** versus chimio



Meilleure qualité de vie

Bénéfice net du traitement positif vs traitement standard : **p=0,032**

Ces résultats cliniques positifs issus d'une première étude de phase 3 dans une population cible clairement définie en résistance secondaire aux inhibiteurs de point de contrôle sont basés sur un fort rationnel biologique : la réponse accrue effectrice des cellules T spécifiques induite par le mécanisme d'activation innovant de Tedopi® est corrélée à une amélioration de la survie globale chez les patients HLA-A2+ souffrant d'un CPNPC. Cette activation T spécifique diffère du mécanisme d'action des inhibiteurs de point de contrôle qui lèvent les freins sur la réponse immune en cas d'échappement les lymphocytes sont décrits comme « épuisés » (« exhausted T cells ») et perdent leur fonction effectrice.



ESSAI CONFIRMATOIRE DE PHASE 3 EN DEUXIÈME LIGNE DE TRAITEMENT EN COURS DE PRÉPARATION

DOSSIER ET PROTOCOLE ACCEPTÉS PAR LA FDA MI-JANVIER 2024 POUR DÉMARRER UN NOUVEL ESSAI DE PHASE 3 CONFIRMATOIRE DANS LE CANCER DU POUMON EN DEUXIÈME LIGNE

À la suite des recommandations positives de la FDA et de l'EMA début 2023, la Société a déposé un dossier auprès de la FDA pour poursuivre le développement de Tedopi® dans cette même population de patients en résistance secondaire, cette fois en deuxième ligne de traitement (en raison de l'évolution des pratiques et de l'utilisation plus précoce des IPC, désormais en

première ligne de traitement en combinaison avec la chimiothérapie). Par ailleurs, un autre dossier spécifique a été déposé auprès de la FDA pour un « test compagnon diagnostique » permettant d'identifier les patients HLA-A2 éligibles à Tedopi®. Ce test, en cours de validation, a été développé en collaboration étroite avec la société GenDX (dans le cadre d'un financement de Bpifrance obtenu en juin 2023).

Le dossier complet pour initier la nouvelle phase confirmatoire 3 de Tedopi® a été déposé fin 2023 auprès de la FDA, ces éléments ont été revus positivement par l'Agence américaine début 2024 et devraient permettre une mise en route de l'essai aux États-Unis, et plus largement en Europe en 2024.

Cet essai confirmatoire est destiné aux patients HLA-A2+ en échec en résistance secondaire à l'immunothérapie (IO par inhibiteur de point de contrôle) après une première ligne associant chimiothérapie et immunothérapie suivie d'un traitement de maintenance par immunothérapie d'au moins 12 semaines (défini comme le seuil de résistance secondaire selon les recommandations d'un consensus international d'experts). Le protocole est développé avec le soutien actif du groupe international d'experts cliniciens du CPNPC déjà engagés dans le précédent essai de phase 3 Atalante 1.

DES PROGRAMMES D'ACCÈS COMPASSIONNEL EN COURS EN TROISIÈME LIGNE DE TRAITEMENT EN RÉSISTANCE SECONDAIRE À UN TRAITEMENT SÉQUENTIEL PAR CHIMIOTHÉRAPIE SUIVI D'UNE IMMUNOTHÉRAPIE

Les patients peuvent bénéficier de Tedopi® à travers des programmes d'accès compassionnel nominatif en troisième ligne ou lignes ultérieures de traitement (post-chimio-immunothérapie) actuellement autorisés en France, en Italie et en Espagne, confirmant ainsi le fort besoin médical de disposer de nouvelles options thérapeutiques.

La Haute Autorité de Santé a émis une décision négative sur la demande de programme d'accès précoce de cohorte en troisième ligne de traitement. L'inclusion de patients dans la précédente phase 3 (ATALANTE) a été interrompue en raison de la crise COVID et l'analyse primaire qui a suivi a été menée sur une population d'intérêt en résistance secondaire.

En parallèle, compte tenu d'un renforcement significatif de la valeur de Tedopi® grâce à ces résultats positifs de phase 3, la Société poursuit l'exploration d'opportunités de partenariats potentiels pour le produit dans des régions.

PHASES 1/2 CLINIQUES

DEUX ESSAIS DE PHASE 1/2 ont été menés aux États-Unis, chez des patients présentant des cancers peu agressifs et exprimant HLA-A2 positivement. L'objectif était de mesurer la tolérance du produit administré par injections sous-cutanées répétées (5mg/peptide/dose) avec 6 injections espacées de 3 semaines. Le critère d'efficacité du traitement recherché était de quantifier et d'apprécier la réponse T cytotoxique spécifique induite vis-à-vis des épitopes naturels et des épitopes optimisés chimiquement modifiés.

Une réponse immune T cytotoxique positive a été obtenue chez 93 % des patients chez lesquels elle a été mesurée (16 patients qui avaient reçu 6 injections). 8 patients sur 15 ont répondu à plus de 5 épitopes et en moyenne, chaque patient a induit une réponse T cytotoxique contre 4 épitopes.

L'activité effectrice des lymphocytes T issus de patients traités a été également mesurée dans leur capacité à détruire des cellules tumorales qui leur sont présentées, si ces cellules tumorales présentent les récepteurs requis (résultats ex vivo). Cette activité effectrice des lymphocytes T a été établie significativement vis-à-vis de cellules tumorales humaines qui expriment

HLA-A2 versus des tumeurs humaines qui ne l'expriment pas. Les tumeurs étudiées expriment également un des antigènes tumoraux visés par les épitopes (lignées tumorales humaines fraîches et lignées tumorales humaines de référence de colon ou de sein).

Les résultats de ces essais de phase 1 / 2 ont montré que le produit était globalement bien toléré par les patients. Par ailleurs, le schéma et les doses ont été validés dans ces essais. Ce schéma thérapeutique a été par la suite utilisé pour l'essai de phase 2 avec une première période d'induction durant les 6 premières injections (espacées de 3 semaines) suivie d'une période de consolidation de la réponse au travers une injection sous-cutanée tous les 2 à 3 mois. Ce mode d'administration était également celui utilisé dans l'essai de phase 3 dans le cancer du poumon non à petites cellules.

PHASE 2 CLINIQUE

Une étude de phase 2 de Tedopi® a été réalisée aux Etats-Unis dans le cancer du poumon « non à petites cellules » (Non-Small Cell Lung Cancer) au stade IIIB invasif ou IV métastatique, chez des patients HLA-A2 positifs, après échec d'au moins une première ligne de traitement. L'étude avait pour objectif d'évaluer la tolérance, l'efficacité (réponse tumorale et survie) et l'immunogénicité T cytotoxique du produit.

Les résultats de cette étude ont montré l'efficacité du traitement, avec une augmentation de la survie associée à une bonne tolérance. La survie médiane des patients traités avec Tedopi® était de 17,3 mois, contre 12 mois pour le groupe contrôle composé de patients HLA-A2 négatifs). 135 patients sont entrés dans cet essai ; 64 patients étaient HLA-A2 positifs; 72 patients étaient HLA-A2 négatifs avec une information disponible uniquement sur la survie à un an pour ce groupe d'observation.

Une large majorité des patients était à un stade métastatique à l'inclusion (67% des patients). Ils avaient reçu au moins une première ligne de traitement antérieure pour 31% des patients ; deux lignes antérieures pour 28 % et 3 lignes thérapeutiques et plus (jusqu'à 6 lignes thérapeutiques) pour 37,5% des patients. 92 % avaient reçu une thérapie antérieure à base de platine et 34% avaient reçu une thérapie ciblée antérieure (gefitinib ou erlotinib).

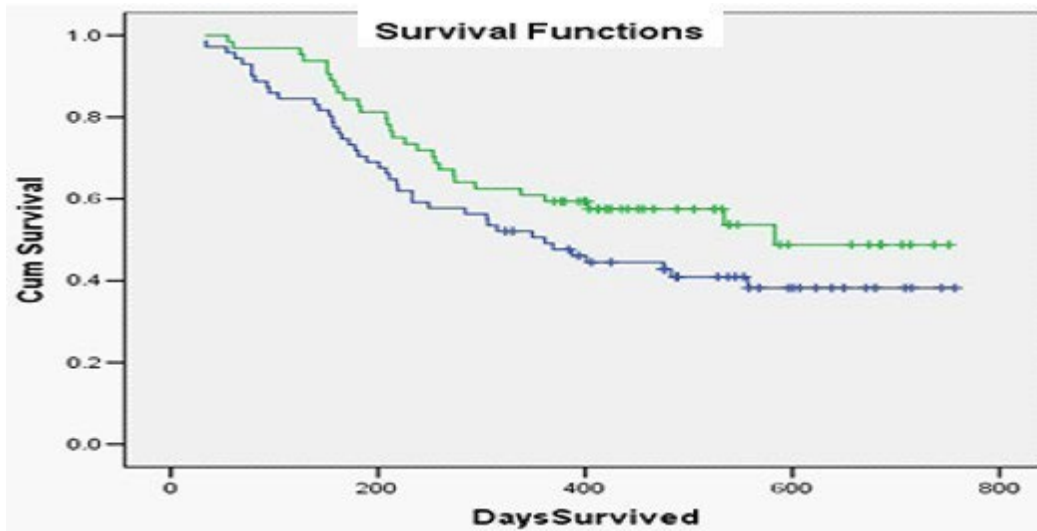
Le groupe des 72 patients HLA-A2 négatif a été suivi uniquement sur les données de survie à un an, l'essai ayant été conçu pour évaluer le taux de survie à un an.

RÉSULTATS DE SURVIE

La survie médiane était de 17,3 mois dans le groupe traité par Tedopi® et de 12 mois dans le groupe HLA-A2-négatif non traité par l'immunothérapie (groupe d'observation recevant un traitement standard). Cette médiane de survie de 17 mois est particulièrement importante au regard la population entrant dans cet essai, à un stade métastatique pour 67 % des patients. Cette population est, de plus, antérieurement lourdement prétraitée par différentes lignes thérapeutiques (65 % des patients ont reçu plus de 2 lignes - patients traités en troisième ligne, et 92 % ont reçu au moins une chimiothérapie à base de platine).

Le taux de survie à un an était de 59 % dans le groupe traité HLA-A2 positif comparé à 49 % dans le groupe HLA-A2 négatif. Cette différence d'efficacité en faveur du traitement à l'étude, bien que non significative, est très intéressante car le groupe contrôle HLA-A2 négatif présente un meilleur pronostic en matière de survie (Nagata et al 2009, Bulut et al 2009). Les taux de survie à 2 ans et à 3 ans pour le groupe recevant l'immunothérapie étaient respectivement de 39 % et 27 %. A 4 ans, le taux de survie à long terme était maintenu pour 25 % es patients (voir courbe).

Figure 1--: Courbe de survie



Vert = HLA-A2+ : Patients traités par Tedopi® (n= 64 - 29 décès)

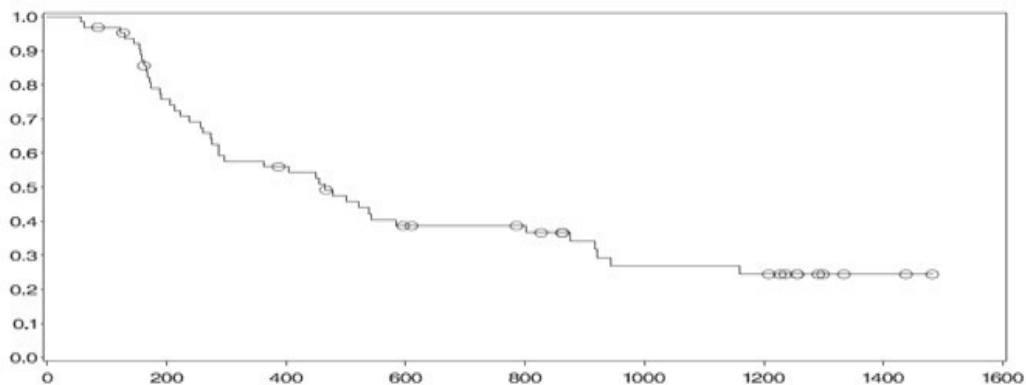
Bleu = LA-A2- : Groupe contrôle (n =71 - 42 décès)

Taux de survie à 1 an : p = 0.063 ; 59 % de survie (groupe HLA-A2 traités) ; 49 % de survie (groupe HLA-A2-contrôle)

Médiane de survie (jours) : p = 0.086 : 17,3 mois (groupe HLA-A2+ traités) ; 12 mois (groupe HLA-A2- contrôle)

Figure 2 : Courbe de survie à long terme

Courbe de survie à long terme : 25 % des patients présents à 4 ans



La courbe de survie à long terme est d'autant plus intéressante que les patients inclus étaient en majorité à un stade métastatique et lourdement prétraités antérieurement.

Evaluation du temps sans progression : en parallèle, le temps sans progression pour les patients traités par Tedopi® était estimé en médiane à 9,4 mois, avec 47 % des patients toujours sans progression de leur cancer à un an.

Evaluation de la réponse tumorale : la stabilisation de la réponse tumorale a été observée pour 89% de la population.

Réponse immune T cytotoxique corrélée à la survie observée

Avec Tedopi® une réponse immune T (mesurée en Elispot) pour au moins un épitope, est observée chez 91 % de cette population à un stade le plus souvent métastatique. La réponse immune est positive pour 3 épitopes chez 64 % de la population.

La corrélation entre la survie et le nombre de réponses aux épitopes a été significativement établie (test de log Rank). Une survie plus longue était significativement corrélée avec le nombre de réponses positives aux différents épitopes ($p < 0.001$).

De 0 à 1 épitope : 406 ± 58 jours de survie

De 2 à 3 épitopes : 778 ± 72 jours de survie

De 4 à 5 épitopes : 875 ± 67 jours de survie

La survie à long terme observée à 4 –ns s'accompagne d'un profil de tolérance favorable.

(M. Barve et al JCO 2008 - J. Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abst 8057) (Janus et al 2012)

(J. Nemunaitis et al, Denver IASLC 2015).

TEDOPI®—EST ÉGALEMENT ÉVALUÉ EN COMBINAISON DANS DIFFÉRENTS TYPES DE TUMEURS SOLIDES - TROIS ESSAIS CLINIQUES DE PHASE 2 MENÉS SOUS LA PROMOTION DE GROUPES CLINIQUES COOPÉRATEURS EN ONCOLOGIE

PHASE 2 CLINIQUE DANS LE CANCER DU PANCRÉAS AVANCÉ SOUS LA PROMOTION DU GROUPE COOPÉRATEUR EN ONCOLOGIE, GERCOR



L'essai clinique de phase 2 TEDOPaM est une étude non comparative, randomisée de Tedopi® en traitement de maintenance seul ou en association avec nivolumab, ou FOLFIRI* après traitement d'induction par FOLFIRINOX** chez des patients souffrant d'un adénocarcinome pancréatique avancé, sans progression après 8 cycles de FOLFIRINOX. Le critère principal de l'étude est le taux de survie à un an (Fleming – analyse de futilité ; hypothèse nulle 25 % ; hypothèse alternative $\geq 50\%$), Le critère secondaire majeur est la durée jusqu'à échec de la stratégie de maintenance (durée jusqu'à échec de la stratégie = durée de maintenance + réintroduction de FOLFIRI).

Le recrutement dans l'étude a été finalisé en mai 2023 avec un total de 136 patients inclus.

Les résultats intérimaires de TEDOPaM ont été présentés au congrès 2022 de l'ASCO.

Ces résultats portaient sur les 29 premiers patients HLA-A2 positifs sans progression après 8 cycles par FOLFIRINOX : 9 patients dans le bras A standard (FOL IRI) avec une survie globale à un an de 44 % et une réponse partielle (11 %) ; 10 patients dans le bras B expérimental (Tedopi® en monothérapie) avec un taux de survie globale à un an de 40 % et une réponse partielle (10 %) ; 10 patients dans le bras C (Tedopi® + nivolumab) avec un taux de survie à un an de 30 % et aucune réponse partielle.

Tedopi® en monothérapie de maintenance a montré un bon profil de tolérance et une durée jusqu'à échec de la stratégie encourageante, justifiant la poursuite de l'évaluation. L'association nivolumab + Tedopi® était associée à des résultats moins favorables qui ont conduit à la fermeture de ce bras.

Sur la recommandation d'un Comité indépendant d'experts scientifiques (IDMC, *Independent Data Monitoring Committee*), l'étude s'est poursuivie selon un protocole amendé comparant un traitement de maintenance par Tedopi® en association avec FOLFIRI versus une chimiothérapie par FOLFIRI après traitement par FOLFIRINOX. Au total, 107 patients ont été inclus dans cette seconde partie de l'étude.

Les résultats de l'étude TEDOPaM sont attendus en 2024.

* FOLFIRI : chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile et irinotecan

** FOLFIRINOX : chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile, irinotecan et oxaliplatine

Clinicaltrials.gov : [NCT03806309](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03806309)

PHASE 2 CLINIQUE DANS LE CANCER DU POU MON NON À PETITES CELLULES APRÈS UNE PREMIÈRE LIGNE DE CHIMIO-IMMUNOTHÉRAPIE SOUS LA PROMOTION DE LA FONDATION ITALIENNE FoRT



L'essai clinique de phase 2 CombiTED, en cours depuis novembre 2021, évalue Tedopi® en combinaison avec Opdivo® (nivolumab), un inhibiteur de point de contrôle ciblant le récepteur PD1 de Bristol Myers Squibb, ou avec une chimiothérapie en traitement de deuxième ligne chez des patients HLA-A2 positifs atteints d'un cancer du poumon métastatique non à petites

cellules après une première ligne de chimio-immunothérapie. Cet essai clinique est mené sous la promotion de la fondation italienne en oncologie, FoRT, avec le soutien de Bristol Myers Squibb et d'OSE Immunotherapeutics

Les résultats de l'étude CombiTED sont attendus en 2025.

Clinicaltrials.gov : [NCT04884282](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04884282)

PHASE 2 CLINIQUE DANS LE CANCER DE L'OVAIRE SOUS LA PROMOTION DU GROUPE COOPÉRATEUR EN ONCOLOGIE, ARCAGY-GINECO



L'essai clinique de phase 2 TEDOVA comprend 3 bras de traitement et évalue Tedopi® en traitement de maintenance en monothérapie ou en association avec l'anti-PD1 Keytruda® (pembrolizumab), un inhibiteur de point de contrôle de Merck, versus le traitement de référence chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en situation de rechute platine sensible, et dont la maladie est contrôlée après chimiothérapie avec platine.

Il est prévu d'inclure 180 patientes dans l'essai TEDOVA et les premiers résultats de l'étude sont attendus début 2025.

Clinicaltrials.gov : [NCT04713514](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04713514)

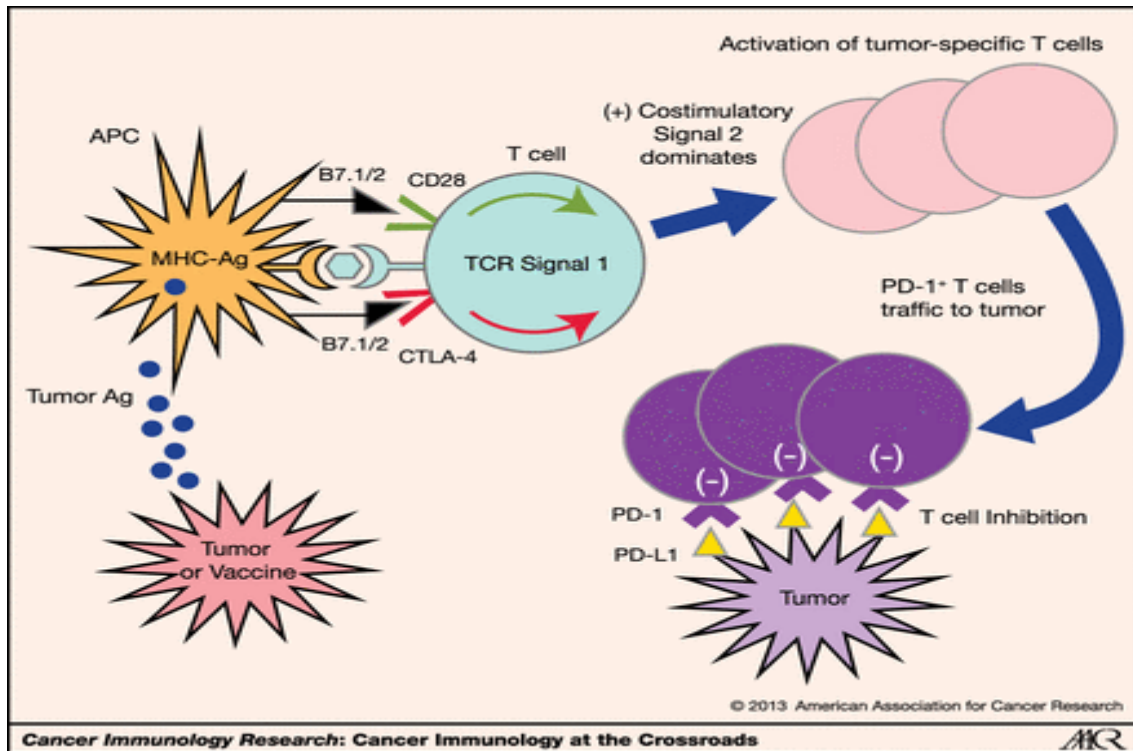
Dans le cadre de sa stratégie de partenariats, la Société explore des opportunités de partenariat pour Tedopi®, son produit le plus avancé dans son stade de développement.

UN RATIONNEL SOLIDE POUR ÉVALUER TEDOPI® EN ASSOCIATION AVEC UN INHIBITEUR DE POINT DE CONTRÔLE (OU CHECKPOINT INHIBITOR)

Le blocage des inhibiteurs de point de contrôle est l'approche la plus avancée de l'immunothérapie des cancers pour activer l'immunité antitumorale avec deux produits enregistrés par exemple dans le cancer du poumon (CPNPC) ou dans le mélanome (nivolumab et pembrolizumab). Si cette activité clinique est très prometteuse avec une différence de survie observée vis-à-vis de la chimiothérapie, d'autres stratégies sont attendues pour augmenter les résultats en termes de survie, de temps de survie sans progression, de qualité de vie, de contrôle des réactions auto-immunes observées. L'élimination effective d'une tumeur nécessite des mécanismes immunitaires coordonnés impliquant à la fois l'activation des cellules immunitaires effectrices et le blocage des mécanismes suppresseurs. Par conséquent, il y a un fort rationnel pour combiner des « vaccins » thérapeutiques agissant spécifiquement sur l'activation des lymphocytes T spécifiques de la tumeur avec des inhibiteurs de point de contrôle non spécifiques levant un frein des lymphocytes T.

Pour contrer l'attaque du système immunitaire, les cellules cancéreuses utilisent une grande variété de mécanismes, y compris une faible expression des molécules d'histocompatibilité ou CMH (MHC en anglais) (les récepteurs du MHC sont essentiels lorsqu'ils s'associent aux peptides sous forme d'épitopes ou de néoépitopes, pour pouvoir déclencher une réponse des lymphocytes T). Les cellules cancéreuses utilisent également l'expression de molécules inhibitrices de cellules T sur lesquels agissent les inhibiteurs de point de contrôle comme certains membres de la famille de molécules appelées B7, on retrouve PD-L1 ligand de PD1 (également PD-L2, B7-H3, VISTA).

Les combinaisons de thérapies spécifiques contre le cancer avec des inhibiteurs de point de contrôle non spécifiques ont été testées avec succès en clinique dans certaines tumeurs comme déjà expliqué dans le cancer du pancréas (Le D.T. et al, 2013) mais aussi dans le cancer de la prostate [Jochems C. et al, 2014] et le mélanome [Hodi F.S. et al, 2010].



Les rôles distincts des points de contrôle comme CTLA-4 et PD1 dans la régulation des cellules effectrices de la réponse T antitumorale, sont décrits dans le micro-environnement tumoral par Brahmer J.R. et Pardoll D.M. dans le schéma ci-dessus.

Intrication des mécanismes entre immunité spécifique et non spécifique :

CMH/ épitope/ TCR : c'est le premier signal d'activation spécifique des lymphocytes T, il se fait via l'épitope présenté par le complexe majeur-d'histocompatibilité (CMH/ MHC en anglais) au récepteur du lymphocyte T (TCR - signal 1). L'interaction entre le TCR et le complexe peptide-CMH doit être prolongée et de forte intensité pour être efficace dans l'activation du lymphocyte T. L'affinité entre le récepteur TCR et le peptide présenté, dans le sillon de la molécule du CMH joue un rôle majeur dans la stabilité de cette liaison.

La cellule tumorale (ou un vaccin « tumoral » dans le schéma) est source d'antigènes tumoraux qui doivent être traités et présentés sous forme d'épitopes par le complexe majeur d'histocompatibilité CMH pour activer les cellules lymphocytaires T.

L'activation des cellules T spécifiques de la tumeur aboutit à des proliférations des cellules T et à une fonction effectrice, mais aussi à la surexpression de PD1. Dans le microenvironnement de la tumeur, les cellules T exprimant PD1 pourraient rencontrer les ligands PD-L1, ce qui pourrait les empêcher d'exprimer leur fonction cytotoxique de mise à mort. La molécule PD1 (« programmed cell death-1 ») est exprimée après CTLA-4 et est reconnue par deux ligands (PDL-1 et PDL-2).

Aujourd'hui, les inhibiteurs de point de contrôle les plus avancés ou enregistrés dans de multiples indications cliniques visent CTLA4, PD1, PD-L1 tous exprimés sur les lymphocytes T. L'axe PD1/ PD-L1 est la principale cible des inhibiteurs de point de contrôle agissant sur les freins des lymphocytes dans le micro-environnement tumoral.

Cependant, il existe un échappement immunologique initial important à ces biothérapies (taux de réponse limité à un nombre restreint de patients naïfs exprimant le marqueur PD-L1). Pour les patients qui ont répondu, un échappement immunologique secondaire (après une réponse initiale au traitement) est devenu un problème émergent. La combinaison de traitements agissant sur plusieurs cibles est l'une des voies pour combattre cet échappement et surmonter la résistance immunitaire, mais ces combinaisons doivent assurer une sécurité et des intolérances gérables. Les éléments en faveur de ce type de combinaisons sont multiples :

- Une forte expression de HLA et de CD8 au niveau de la tumeur est un facteur de bon pronostic (Brown SD et al ; Genome Research 2014) ;
- L'augmentation de l'IFN- γ dans les cellules tumorales liée à l'effet de vaccins thérapeutiques ou de néoépitopes, facilite la reconnaissance immunitaire avec une augmentation des récepteurs du complexe majeur d'histocompatibilité ou MHC-I), Celle-ci est observée en parallèle avec l'expression accrue du marqueur PD-L1 (Grenga I et al ; Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2014) ;
- Des néoantigènes tumoraux fortement présents un niveau tumoral sont associés à une survie globale plus longue (N McGranahan et al, Science 2016 - Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade).

D'autres acteurs du microenvironnement tumoral sont également impliqués avec la génération d'un microenvironnement tumoral immunosuppresseur comprenant les lymphocytes T régulateurs (appelés Treg identifiés comme CD4+ CD25+ foxp3+) et la différenciation de lignées suppressives d'origine myéloïde (MDSC) inhibant les T effecteurs (par sécrétion de médiateurs comme TGF beta et l'IL-10). Les Treg sont des lymphocytes T exerçant une activité suppressive des réponses immunes T. Les Treg s'accumulent dans la tumeur, empêchant également les fonctions de mise à mort. L'interaction avec leur ligand des molécules CTLA-4, PD1 et PDL-1 est nécessaire à la fonction suppressive des Treg tandis que les signaux activateurs passant par CD28 inhibent cette fonction suppressive. Les inhibiteurs de point de contrôle favorisent donc également l'inhibition de l'activité suppressive des Treg.

Des cellules myéloïdes suppressives peuvent également s'accumuler dans les tumeurs et perturber la fonction des lymphocytes cytotoxiques. Il n'y a pas actuellement de traitement permettant de les éliminer.

Principales Références liées à Tedopi® et aux traitements actuels du cancer du poumon

Barve M, Bender J, Senzer N, Cunningham C, Greco FA, McCune D, Steis R, Khong H, Richards D, Stephenson J, et al. Induction of immune responses and clinical efficacy in a phase II trial of IDM-2101, a 10-epitope cytotoxic T-lymphocyte vaccine, in metastatic non-small-cell lung cancer.

J Clin Oncol. 2008;26(27):4418-25. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6462.

Beebe M, Qin M, Moi M, Wu S, Heiati H, Walker L, Newman M, Fikes J, Ishioka GY. Formulation and characterization of a ten-peptide single-vial vaccine, EP-2101, designed to induce cytotoxic T-lymphocyte responses for cancer immunotherapy. Hum Vaccin. 2008;4(3):210-8.

Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR.

Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627.

Bulut I, Meral M, Kaynar H, Pirim I, Bilici M, Gorguner M. Analysis of HLA class I and II alleles regarding to lymph node and distant metastasis in patients with non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2009;66(2):231-6.

Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn MJ, Felip E, Lee JS, Hellmann MD, Hamid O, Goldman JW, Soria JC, Dolled-Filhart M, Rutledge RZ, Zhang J, Lucey D, Lucey J, Lucey J, Lubiniecki GM, Roach C, Emancipator K, Gandhi L; KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;372(21):2018-28. doi: 10.1056/NEJMoa1501824.

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA Jr. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22(9):1589-97.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015

Iversen TZ, Engell-Noerregaard L, Ellebaek E, Andersen R, Larsen SK, Bjoern J, Zeyher C, Gouttefangeas C, Thomsen BM, Holm B, Thor Straten P, Mellempgaard A, Andersen MH, Svane IM.

Long-lasting disease stabilization in the absence of toxicity in metastatic lung cancer patients vaccinated with an epitope derived from indoleamine 2,3 dioxygenase. Clin Cancer Res. 2014 Jan 1;20(1):221-32. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1560.

Masucci GV, Andersson E, Villabona L, Helgadottir H, Bergfeldt K, Cavallo F, et al. Survival of the fittest or best adapted: HLA-dependent tumor development. J Nucleic Acids Investig [Internet]. 1 mars 2010 [Accessed 23 sept 2013];1(1). Available at: <http://www.pagepress.org/journals/index.php/jnai/article/view/1654>.

Nagata Y, Hanagiri T, Mizukami M, Kuroda K, Shigematsu Y, Baba T, Ichiki Y, Yasuda M, So T, Takenoyama M, Sugio K, Nagashima A, Yasumoto K. Clinical significance of HLA class I alleles on postoperative prognosis of lung cancer patients in Japan. Lung Cancer. 2009;65(1):91-7. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.10.012.

Nemunaitis J, Cunningham C, Bender J, Ishioka, G, Maples, P, Pappen, B, Stephenson, J, Morse, M, Mills, B, Greco, A, McCune, D, Steis, R, Nugent, F, Khong, HT, Richards, D. Phase II trial of a 10-epitope CTL vaccine, IDM-2101, in metastatic NSCLC patients: Induction of immune responses and clinical efficacy. International Society for Biological Therapy of Cancer 2007, p 891-2.

Nemunaitis J, Nemunaitis M, Senzer N, Snitz P, Bedell C, Kumar P, Pappen B, Maples PB, Shawler D, Fakhrai H. Phase II trial of Belagenpumatucel-L, a TGF-beta2 antisense gene modified allogeneic tumor vaccine in advanced non small cell lung cancer (NSCLC) patients. Cancer Gene Ther. 2009;16(8):620-4. doi: 10.1038/cgt.2009.15.

Nemunaitis J. et al. -T-cytotoxic specific immunotherapy in NSCLC with brain metastases. P2.01-003 - Abstract 1202 16th world conference on lung cancer, September 2015

Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, Spigel DR, Steins M, Ready N, Quan Man Chow L, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhauer M, Rodriguez O, Burgio MA, Fayette J, Gettinger SN, Harbison C, Dorange C, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 33; 2015 (suppl; abstr LBA109).

Rizvi N, Brahmer J, Ou SH et al. Safety and clinical activity of MEDI4736, an anti-programmed cell death-ligand (PD-L1) antibody in patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl; abstr 8032)

Rizvi NA, Garon E, Leighl N et al. Optimizing PD-L1 as biomarker of response with pembrolizumab as first-line therapy for PD-L1 positive metastatic non-small cell lung cancer: updated data from KEYNOTE-001. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl; abstr 8026)

So T, Takenoyama M, Sugaya M, Yasuda M, Eifuku R, Yoshimatsu T, Osaki T, Yasumoto K. Unfavorable prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma associated with HLA-A2. *Lung Cancer* 2001;32(1):39-46.

Spira AI, Park K, Mazières J et al. Efficacy, safety and predictive biomarkers results from a randomized phase II study comparing MPDL3280A vs docetaxel in 2/3L NSCLC (POLAR). *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl; abstr 8010)

Travis WD, Brambilla E, Noguchi, M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011; 6(2): 244–285. doi:10.1097/JTO.0b013e318206a221

Vansteenkiste JF, Cho B, Vanakesa T, De Pas T, Zielinski M, Kim MS, Jassem J, Yoshimura M, Dahabreh J, Nakayama H, Havel L, Kondo H, Mitsudomi T, Zarogoulidis K, Gladkov KA, Spiessens B, Brichard Y, Debruyne C, Therasse P, Altorki NK. MAGRIT, a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III study to assess the efficacy of the recmage-a3 + as15 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected stage-a3-positive Non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2014;25(suppl_4): iv409-iv416. doi: 10.1093/annonc/mdu347.

Viteri S., Vanel F.R., Hilgers W. et al. Early signs of activity of Tedopi® (OSE2101), a multiple neoepitope vaccine, in a phase 3 trial in advanced lung cancer patients after failure to previous immune checkpoint inhibitors (ATALANTE 1-1)

<https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/6812/presentation/2375>

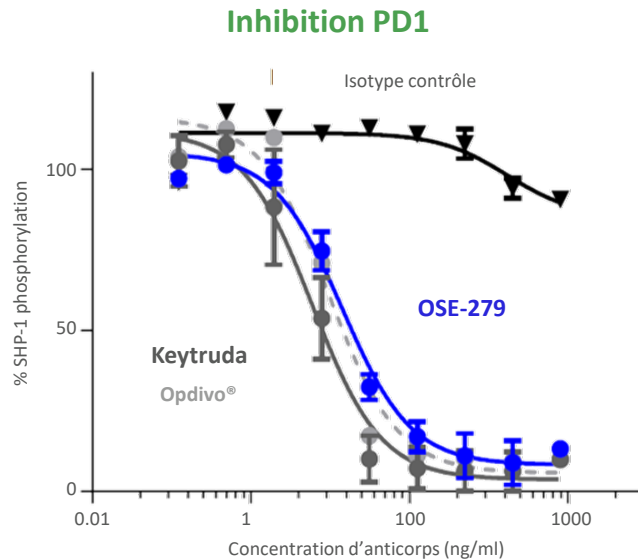
Yadav M. et al, Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing. *Nature* vol 515, Nov 2014

Yamaguchi Y, Yamaue H, Okusaka T, Okuno K, Suzuki H, Fujioka T, Otsu A, Ohashi Y, Shimazawa R, Nishio K, Furuse J, Minami H, Tsunoda T, Hayashi Y, Nakamura Y. Guidance for Peptide Vaccines for the Treatment of Cancer, The Japanese Society for Biological Therapy. *Guidance for peptide vaccines for the treatment of cancer. Cancer Sci.* 2014;105(7):924-31. doi: 10.1111/cas.12443.

5.1.1.2 OSE-279, anticorps anti-PD1 breveté d’OSE Immunotherapeutics

OSE-279 est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD1 qui bloque PD-L1 et PD-L2, les ligands de PD1 surexprimés par les cellules tumorales. PD-L1 et PD-L2 sont utilisés par les cellules tumorales pour échapper au système immunitaire. La stimulation de PD-L1 et PD-L2 sur les tumeurs cancéreuses et sur d’autres types de cellules du micro-environnement tumoral représente un mécanisme d’échappement tumoral à la réponse immunitaire.

OSE-279 constitue par ailleurs l’ossature centrale anti-PD1 de la technologie BiCKI® d’inhibiteurs bispécifiques de points de contrôle visant le récepteur PD1 et d’autres cibles innovantes, fusionnée à des nouvelles cibles d’immunothérapie.



PHASE 1/2 CLINIQUE EN COURS DA½ LES TUMEURS SOLIDES

OSE-279 est en cours de phase 1/2 clinique dans les tumeurs solides avancées depuis décembre 2022. Il s'agit d'une étude en ouvert d'escalade et d'expansion de dose visant à déterminer la dose maximum tolérée et/ou la dose recommandée pour la phase 2 de l'anti-PD1 OSE-279 en monothérapie. Les objectifs secondaires incluent l'évaluation de l'activité antitumorale, l'évaluation du profil de tolérance, la pharmacocinétique et l'occupation du récepteur ou le profil de pharmacodynamie.

Des premiers résultats positifs d'efficacité et de tolérance de l'essai clinique, incluant un taux élevé de réponse antitumorale chez des patients difficiles à traiter, ont déjà été observés et présentés lors de congrès internationaux.

Ces données montrent un bon profil de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ainsi qu'un profil de tolérance acceptable, conforme au développement précédent des anti-PD1, et un signal élevé d'efficacité chez les 20 premiers patients représentant 13 types différents de tumeurs. Quatre réponses partielles en cours, à la dose de 600 mg toutes les 6 semaines avec un taux de réponse de 36 %, ont été confirmées chez des patients atteints de carcinome épidermoïde anal, de sarcome pléomorphe indifférencié, de cancer thyroïdien oncocytaire et de sarcome alvéolaire des parties molles. Une réponse partielle confirmée (81 % de réduction des lésions ciblées), toujours en cours, a été observée après une seule dose d'OSE-279 à 300 mg chez un patient atteint d'un carcinome hépatocellulaire. Cinq maladies stables ont été rapportées à différents niveaux de dose et 7 patients sont en cours de traitement. Le profil de pharmacocinétique a montré une bonne proportionnalité des doses et une bonne exposition. L'occupation des récepteurs a été maintenue. À la dose de 600 mg toutes les 6 semaines, aucune toxicité dose-limitante n'a été rapportée chez 10 patients. Après la dose de 300 mg toutes les 3 semaines recommandée pour la Phase 2 (DRP2), la dose de 600 mg toutes les 6 semaines a été sélectionnée comme deuxième DRP2.

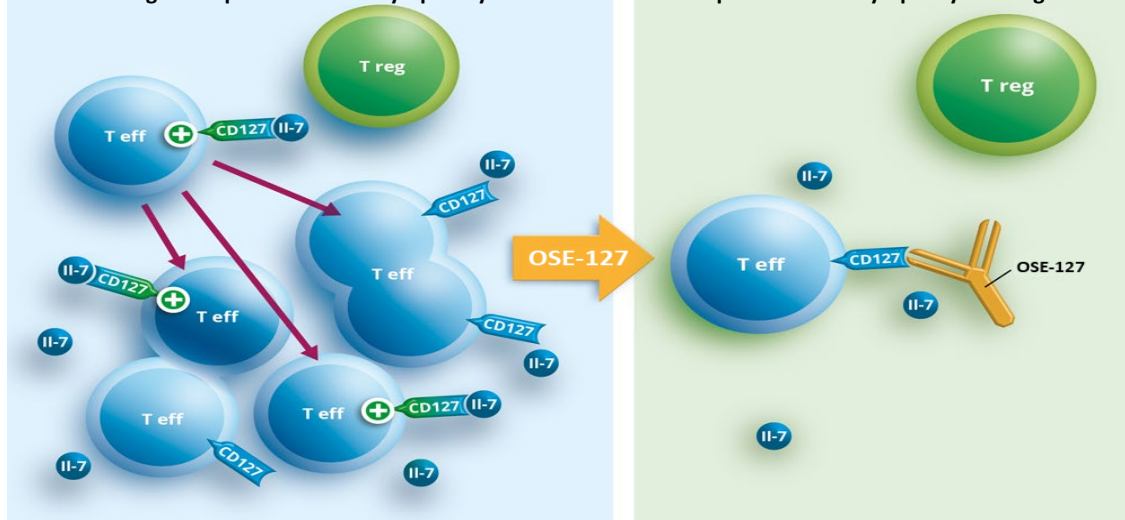
Cette première étude clinique permettra également par la suite à OSE Immunotherapeutics d'explorer OSE-279 en combinaison avec d'autres candidats médicaments de la Société ou avec des actifs externes à travers de nouveaux partenariats potentiels avec des sociétés de biotechnologie ou pharmaceutiques.

Clinicaltrials.gov : [NCT05751798](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05751798)

5.1.1.3 OSE-127 (LUSVERTIKIMAB), anticorps monoclonal immunomodulateur qui cible la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-7 (IL-7R-alpha ou récepteur CD127)

OSE-127 (Lusvertikimab) présente un mécanisme d'action innovant : il bloque l'interleukine-7 et l'internalisation du récepteur, induisant un effet antagoniste puissant sur les lymphocytes T pathogènes impliqués dans les maladies auto-immunes. Ce mécanisme a été confirmé dans des modèles in vivo de maladies auto-immunes mimant une rectocolite hémorragique humaine.

Un effet antagoniste puissant sur les lymphocytes T mémoires tout en préservant les lymphocytes T régulateurs



OSE-127 (Lusvertikimab), antagoniste du récepteur à l'IL-7

L'interleukine-7 (IL-7) est une interleukine impliquée dans la survie, le développement et l'homéostasie des cellules T. La multiplication des lymphocytes T nécessite la présence d'interleukine-7. L'IL-7 représente le carburant de nombreuses maladies auto-immunes. Un défi majeur dans le traitement des maladies inflammatoires pourrait être la présence de lymphocytes T mémoires pathogènes dans les tissus, susceptibles de résister au traitement immuno-modulateur conventionnel et de pouvoir contrôler l'expansion de ces cellules T mémoires pathogéniques tout en évitant de bloquer les cellules T régulatrices.

OSE-127 (Lusvertikimab) freine et bloque la voie de l'IL-7, cette interleukine joue un rôle important dans la physiopathologie des maladies auto-immunes telles que la colite ulcéreuse ou rectocolite hémorragique, une maladie inflammatoire de l'intestin où les lymphocytes T ont un rôle délétère détruisant la muqueuse du côlon.

OSE-127 (Lusvertikimab) est développé en phase 2 clinique dans la rectocolite hémorragique, une maladie auto-immune de l'intestin, et mené sous la promotion d'OSE Immunotherapeutics.

En décembre 2016, OSE Immunotherapeutics avait signé avec Servier un accord d'option de licence en deux étapes. Dans le cadre de cet accord, OSE Immunotherapeutics menait sous sa promotion le développement clinique d'OSE-127 (Lusvertikimab) dans la rectocolite hémorragique, et Servier dans le syndrome de Sjögren. En mai 2023, OSE Immunotherapeutics a obtenu l'intégralité des droits mondiaux d'OSE-127 (Lusvertikimab). En effet, les deux sociétés ont décidé, d'un commun accord, de mettre fin à leur accord l'option de licence en raison, d'une part, de l'engagement stratégique d'OSE Immunotherapeutics dans la rectocolite hémorragique et d'autre part, pour Servier, après la revue des priorités de son portefeuille et suite aux résultats négatifs de l'étude clinique exploratoire de phase 2a menée sous sa promotion dans le syndrome de Sjögren primaire.

Par ailleurs, ce développement clinique est actuellement mené dans le cadre du consortium EFFIMab, financé par Bpifrance, dont OSE Immunotherapeutics est le chef de file et qui inclut des partenaires publics et privés.

PHASE 1 CLINIQUE POSITIVE CHEZ LE VOLONTAIRE SAIN

L'étude clinique d'escalade de dose de phase 1, de première administration à l'homme, visait à évaluer la sécurité et la tolérance de doses uniques et répétées d'OSE-127 (Lusvertikimab) administrées par voie intraveineuse et sous-cutanée. Cet essai randomisé, en double aveugle contre placebo, a été mené chez 63 volontaires sains. Les objectifs secondaires de l'essai comprenaient l'évaluation de la pharmacocinétique, de la pharmacodynamie et de l'immunogénicité pour analyser et comprendre l'absorption et la métabolisation du produit. Par ailleurs, des biomarqueurs exploratoires ont permis d'évaluer le potentiel du produit dans le traitement des maladies auto-immunes inflammatoires.

En phase 1, OSE-127 (Lusvertikimab) a montré un bon profil de sécurité et de tolérance sans signes de lymphopénie significative, de libération significative de cytokines ou d'altération des compartiments de cellules T. Tous les paramètres de pharmacocinétique et de pharmacodynamie étaient cohérents et dose-proportionnels aux différentes doses croissantes testées jusqu'à 10 mg/kg. Une diminution de la signature des gènes associés à la voie de l'IL-7 dans les cellules sanguines périphériques humaines a été démontrée, confirmant le blocage effectif de la cible.

Un article, intitulé '[First-in-Human Study in Healthy Subjects with the Non-Cytotoxic 1 Monoclonal Antibody OSE-127 \(Lusvertikimab\), a Strict Antagonist of the IL-7R \$\alpha\$](#) ', a été publié en ligne en février 2023 dans le '*The Journal of Immunology*' et a été sélectionné comme '*Top Read*' dans l'édition de mars. Cette publication portait sur les résultats positifs de l'étude de phase 1 et sur la compréhension de la sécurité et l'efficacité du produit avec un mécanisme d'action différencié et innovant du seul anticorps monoclonal doté de propriétés purement antagonistes de l'IL-7R dans le traitement de maladies auto-immunes chroniques et également en héματο-oncologie dans la leucémie lymphoblastique.

PHASE 2 CLINIQUE EN COURS DANS LA RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE ACTIVE MODÉRÉE À SÉVÈRE (PROMOTION OSE IMMUNOTHERAPEUTICS)

Cet essai de Phase 2 randomisé, en double aveugle versus placebo vise à évaluer l'efficacité et la tolérance d'OSE-127 (Lusvertikimab) chez des patients souffrant de rectocolite hémorragique active modérée à sévère après échec, perte de réponse ou intolérance à un (des) traitement(s) antérieur(s). Le premier patient a été inclus en décembre 2020 dans cette étude qui prévoit l'inclusion de 150 patients.

Le critère d'évaluation primaire de l'étude est la modification du score Mayo modifié entre le début de l'étude et les symptômes cliniques de la semaine 10 (sous-scores de la fréquence des selles et des saignements rectaux) en plus du sous-score endoscopique.

La population de patients (souffrant de rectocolite hémorragique modérée à sévère, en échec ou intolérance aux immunosuppresseurs, anti-TNF α , anti-intégrines, ustekinumab et/ou corticostéroïdes) a été sélectionnée en raison du besoin de ces patients en nouvelles options thérapeutiques pour éviter aussi longtemps que possible les complications liées à la maladie et chez lesquels le profil de sécurité d'OSE-127 (Lusvertikimab) pourra être évalué de manière fiable.

Une analyse de futilité intérimaire a été menée, selon le protocole, chez les 50 premiers patients (soit 33 % du nombre total de patients prévus dans l'étude) ayant terminé la phase d'induction de l'essai. Le critère principal de l'analyse de futilité portait sur l'efficacité d'OSE-127 (Lusvertikimab) versus placebo évaluée selon la réduction du Score Mayo modifié (un index permettant d'évaluer l'activité de la rectocolite hémorragique).

En juillet 2023, le Comité indépendant d'experts scientifiques (IDMC, « Independent Data Monitoring Committee ») de l'étude clinique a recommandé la poursuite de l'essai jusqu'à sa finalisation.

En mars 2024, la Société a annoncé la fin du recrutement dans l'essai clinique de phase 2 dans la rectocolite hémorragique. Les premiers résultats d'efficacité post-phase d'induction (critère principal à la semaine 10) et la première évaluation précoce après 6 mois de traitement dans la phase d'extension en ouvert sont attendus mi-2024.

Clinicaltrials.gov : NCT04882007

CIBLE

Le récepteur de l'interleukine-7 est composé de deux sous-unités, la chaîne alpha (ou CD127) et la chaîne gamma (ou CD132) qui est commune à d'autres récepteurs interleukines (récepteur de l'IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15). Une mutation sur la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-7 conduit à une immunodéficience. Le blocage du récepteur de l'interleukine-7 représente donc une cible thérapeutique permettant de multiples applications en particulier dans des maladies auto-immunes. Cette cytokine se différencie de l'IL-2 et IL-15, car sa présence est nécessaire et cruciale pour la génération et la maintenance des lymphocytes T mémoire, ainsi que pour les cellules sécrétant les IL-17 (des cellules T helper particulières). Par conséquent, l'IL-7 est considéré comme le « carburant » des réponses T pathogènes liées aux maladies auto-immunes et aux maladies inflammatoires chroniques (2) (Dooms, H. et al. 2013). Presque tous les lymphocytes T expriment l'IL-7R, avec une exception de taille pour les cellules T régulatrices (Treg) (3–5) (Michel, L. et al. 2008 ; Powell, N. et al. 2012), cette approche thérapeutique constitue une opportunité pour cibler sélectivement les T effecteurs (T eff) tout en épargnant les T régulateurs.

MÉCANISME D'ACTION

OSE-127 (Lusvertikimab) présente un mécanisme d'action innovant : il bloque l'interleukine-7 et l'internalisation du récepteur, induisant ainsi un effet antagoniste puissant sur les lymphocytes T pathogènes impliqués dans les maladies auto-immunes. Ce mécanisme a été confirmé dans des modèles in vivo de maladies auto-immunes mimant une rectocolite hémorragique humaine.

PREUVES DE CONCEPT CONFIRMÉES DANS DES MODÈLES PERTINENTS *IN VITRO* ET *IN VIVO*

OSE-127 (Lusvertikimab) a démontré son efficacité dans des modèles précliniques d'inflammation médiée par des cellules T, avec un effet immédiat et à long terme, ce qui lui confère un mécanisme d'action très original.

Cette stratégie, différente de médicaments anti-inflammatoires classiques ou plus récents utilisés en clinique, a démontré son efficacité dans plusieurs modèles précliniques pour rétablir l'équilibre immunitaire altéré dans des maladies inflammatoires de l'intestin (Powell, N. et al 2012 ; Yamazaki, M. et al 2003), le diabète de type 1, la sclérose en plaques, la polyarthrite rhumatoïde.

UN PROGRAMME DE RECHERCHE PRÉCLINIQUE EN COURS EN COLLABORATION AVEC L'UNIVERSITE DE KIEL DANS LA LEUCÉMIE AIGUË LYMPHOBLASTIQUE (LAL)

Le ciblage de CD127/IL-7R est une stratégie innovante et prometteuse dans la LAL à précurseurs B ou à précurseurs T, la signalisation de CD127 étant importante pour le développement des cellules B et des cellules T ; des articles récents rapportent d'ailleurs le rôle majeur de CD127 dans le développement des LAL à précurseurs B et T (leucémie lymphoblastique à cellules T) *. Malgré le pronostic favorable de la LAL à précurseurs B, la rechute reste un défi clinique et le besoin en nouvelles immunothérapies ciblées est urgent. La LAL à précurseurs T est un cancer hématologique agressif dont les options de traitements sont limitées en cas de rechute.

Ce programme de recherche dans la leucémie a été sélectionné pour une présentation orale au congrès annuel 2022 de l'ASH (American Society of Hematology) qui a par ailleurs reçu un « Abstract Achievement Award », un Prix fondé sur le mérite attribué par le comité des pairs. Ce Prix est le résultat des travaux menés en collaboration avec l'Université de Kiel et qui visent à évaluer, dans des modèles de xénogreffes avec des cellules issues de patients, le potentiel thérapeutique d'OSE-127 (Lusvertikimab) à cibler et bloquer l'expression élevée et dérégulée du récepteur à l'IL-7 chez 84 % des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B ou T.

Une présentation poster, sélectionnée au congrès 2023 de l'AAO, montrait le fort rationnel selon lequel OSE-127 (Lusvertikimab) pourrait représenter une nouvelle option d'immunothérapie importante pour les patients atteints de LAL en raison de son double mécanisme d'action. Cet anticorps bloque la voie oncogénique de l'IL-7R et en même temps, induit la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps et le blocage de la voie de l'IL-7R.

En juillet 2023, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a rendu un avis favorable sur la désignation statut orphelin pour OSE-127 (Lusvertikimab) dans le traitement de la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL).

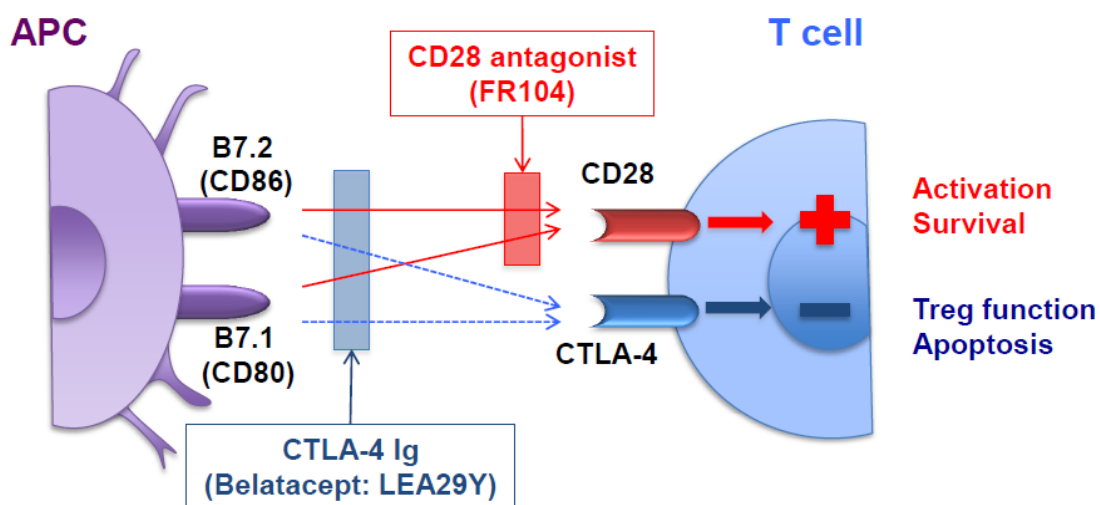
*[Thomas et al. Leukemia 2021](#) : "Activated interleukin-7 receptor signaling drives B-cell acute lymphoblastic leukemia in mice"
[Silva et al. 2021](#) : "Overexpression of wild-type IL-7R α promotes T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma"

5.1.2 Produits en clinique développés en partenariat

5.1.2.1 FR104/VEL-101, anticorps monoclonal, antagoniste du CD28

Cet anticorps monovalent pégylé permet d'inhiber le récepteur CD28 de façon sélective pour des applications cliniques potentielles dans des pathologies auto-immunes et en transplantation.

Le blocage de CD28 par FR104/VEL-101 permet de contrôler les fonctions T effectrices tout en potentialisant les cellules T régulatrices. Ce contrôle original des synapses immunitaires offre potentiellement des nouvelles options thérapeutiques dans de nombreuses maladies inflammatoires et auto-immunes dans lesquelles les cellules T sont impliquées et où le besoin médical est important.



CD28 délivre des signaux de stimulation aux cellules T - CTLA-4 ET PDL-1 délivrent des signaux d'inhibition aux cellules T

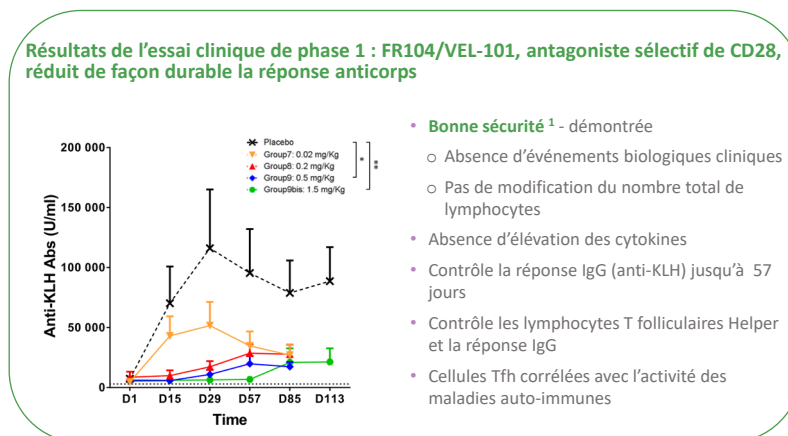
Normalement, le système immunitaire défend l'organisme vis-à-vis d'agressions extérieures et tolère ses propres constituants. Une maladie auto-immune survient quand les mécanismes de tolérance au soi deviennent défaillants, permettant aux lymphocytes auto-réactifs d'attaquer les constituants de l'organisme. Le système immunitaire devient alors pathogène et induit des lésions tissulaires ou cellulaires. Ces maladies évoluent de façon chronique tout au long de la vie, avec des phases de poussées et de rémissions. Des signaux de costimulation sont nécessaires pour que l'activation néfaste du lymphocyte T se poursuive. Bloquer ces signaux de costimulation est une nouvelle voie thérapeutique dans laquelle le FR104/VEL-101 s'inscrit.

Dans la transplantation et la greffe, le système immunitaire cherche à éliminer ce qu'il considère comme étranger. Dans la greffe de moelle, les cellules immunocompétentes contenues dans le greffon sont capables de reconnaître comme étrangers les alloantigènes de l'hôte et de les rejeter. Il s'agit de la maladie du greffon contre l'hôte ou GVHD (Graft Versus Host Disease). L'alloréactivité (c'est-à-dire les antigènes provenant d'un individu de la même espèce mais dont la structure génétique et tissulaire est différente) reste un obstacle majeur aux transplantations d'organes et de tissus puisque les rejets immunologiques aboutissent à la perte relativement rapide du greffon sans traitement immunosuppresseur. Les lymphocytes alloréactifs sont au cœur de ces rejets et développent des réponses immunes de forte intensité que l'on cherche à bloquer.

PHASE 1 CLINIQUE : DES RÉSULTATS POSITIFS

Un premier essai de phase 1 avec FR104 a montré des résultats cliniques positifs. Le profil de tolérance clinique et biologique de ce nouveau produit s'est avéré très satisfaisant chez 64 volontaires sains recevant des doses croissantes du produit, en administration unique ou répétée. Par ailleurs, les premières données d'activité clinique, en utilisant un test au KLH, ont montré clairement une inhibition de la réponse anticorps contre le KLH et ceci de façon dose dépendante.

Les résultats de l'étude clinique de phase 1 de FR104 ont montré une bonne tolérance clinique et biologique du produit. Son activité immunosuppressive chez l'homme a démontré que le produit avait tout le potentiel pour montrer une activité clinique dans le traitement de la transplantation et dans les maladies médiées par le système immunitaire.



PHASE 1/2 CLINIQUE EN COURS DANZA TRANSPLANTATION RÉNALE

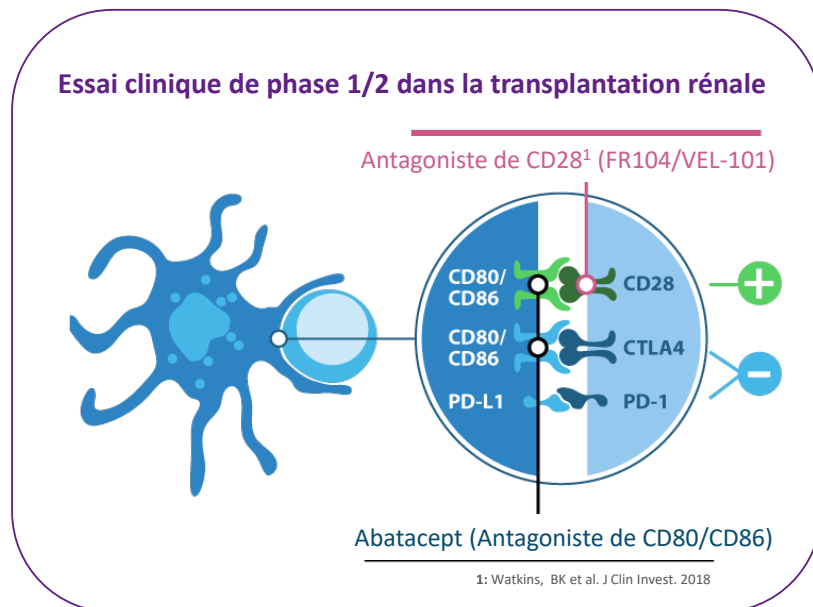
Depuis décembre 2020, un essai clinique de phase 1/2, l'étude FIRsT, est en cours pour évaluer FR104/VEL-101, administré pour la première fois chez des patients ayant reçu une transplantation rénale de novo. Cette étude vise à évaluer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et l'efficacité de FR104/VEL-101 chez ces patients ayant reçu une transplantation rénale.

Cette étude est menée dans le cadre d'un accord de collaboration entre OSE Immunotherapeutics et le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes qui en est le promoteur. Le Professeur Gilles Blancho, qui dirige l'Institut de Transplantation Urologie-Néphrologie (ITUN) au sein du CHU, en est l'Investigateur Coordonnateur.

Un suivi à long terme sera assuré pendant un an après la fin de l'étude. L'efficacité et la tolérance à long terme du produit seront mesurées selon des critères de fonction rénale, d'incidence de rejet et d'effets indésirables du FR104/VEL-101.

Après la fin du recrutement en juillet 2023, une analyse intermédiaire positive de l'étude a été présentée en communication orale au Congrès de la Société Francophone de Transplantation (SFT) qui s'est tenu à Brest en décembre 2023. La communication, intitulée : « *Première utilisation du FR104, molécule anti-CD28 en transplantation rénale chez l'homme, analyse intermédiaire* », présentait les premières données de l'étude FIRsT. Ils montraient une bonne tolérance du produit en combinaison chez des patients ayant reçu une greffe rénale et l'absence de rejet après l'arrêt d'une molécule d'immunosuppression (tacrolimus).

Clinicaltrials.gov : [NCT04837092](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04837092)



ACCORD DE LICENCE POUR FR104/VEL-101 DANS TOUTES LES INDICATIONS DE TRANSPLANTATION

En avril 2021, un accord de licence mondial a été conclu avec Veloxis Pharmaceuticals Inc. selon lequel OSE Immunotherapeutics lui octroie les droits mondiaux pour développer, fabriquer, enregistrer et commercialiser FR104/VEL-101 dans toutes les indications de transplantation. En parallèle, OSE Immunotherapeutics conserve tous les droits pour développer FR104/VEL-101 dans les maladies auto-immunes. Par cet accord, Veloxis développe FR104/VEL-101 pour proposer une alternative thérapeutique potentielle dans la prophylaxie du rejet d'organe chez les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide.

Veloxis a mené un essai clinique de phase 1 pour évaluer FR104/VEL-101 par voie sous-cutanée, essai finalisé avec succès début 2023.

Dans la continuité de cet essai de phase 1 et de celui de phase 1/2 mené sous la promotion du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Veloxis prévoit de poursuivre le développement du produit par voie sous-cutanée dans une étude internationale de phase 2 dans la greffe rénale.

En 2022, Veloxis avait obtenu une désignation « Fast Track » de la FDA pour le développement de FR104/VEL-101 dans la prophylaxie contre le rejet de greffe.

CIBLE

La liaison de CD28 exprimée à la surface d'un lymphocyte avec ses ligands B7-1 (aussi appelé CD80) ou B7-2 (aussi appelé CD86) exprimés à la surface d'une cellule présentatrice d'antigènes fournit au lymphocyte T un signal nécessaire à son activation complète, c'est un signal de co-stimulation. Les signaux de co-stimulation régulent les réponses lymphocytaires. L'action pharmacologique sur ce signal de co-stimulation représente donc une voie thérapeutique nouvelle pour moduler des réponses immunes, ici pour combattre les réactions auto-immunes en diminuant les réponses immunes indésirables, et pour éviter le rejet de greffe.



FR104/VEL-101 est un anticorps monoclonal anti-CD28, c'est un fragment humanisé Fab monovalent hétérodimérique et il est pégylé.

Il neutralise l'interaction du CD28 avec ses ligands CD80 et CD86 (et également CD275/ICOS-L). Du fait de sa forme monovalente, FR104/VEL-101 bloque les interactions CD28-CD80/86 sans activer les lymphocytes T (voir Figure ci-dessus).

Contrairement aux antagonistes de CD80/86, FR104/VEL-101 n'empêche pas l'activité régulatrice puissante que produisent les interactions CTLA4-CD80/86. Ces interactions, sont essentielles pour l'activité suppressive des cellules lymphocytaires T régulatrices (Treg)¹. FR104/VEL-101 renforce donc l'activité suppressive dépendant de CTLA4 tout en inhibant les cellules effectrices T (Teff)¹⁵. FR104/VEL-101 est un produit pégylé bi-branché, il s'agit d'une modification chimique amplifiant sa pharmacocinétique pour une présence accrue du produit au niveau sanguin, cet ajout se fait sur son extrémité C terminale (cystéine C-terminale 2). Le produit ainsi pégylé induit un taux sanguin stable dans le temps, du fait de cette modification chimique.

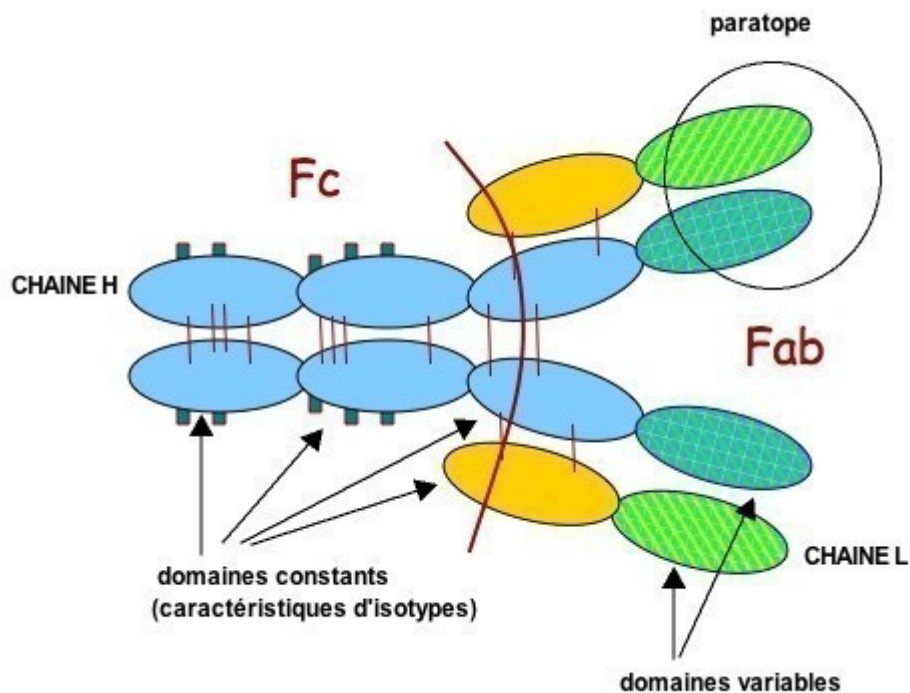


Schéma général descriptif d'un anticorps avec un fragment Fc et deux fragments Fab

MÉCANISME D'ACTION ÉTABLI IN VITRO

- FR104/VEL-101 inhibe sélectivement les interactions CD28-CD80/86 et celles du CD28-CD275
- Il inhibe la prolifération des cellules T et la synthèse de cytokines (Interféron gamma, interleukine-2)
- Il inhibe les réponses de cellules T effectrices particulières (cellules T effectrices mémoires)
- Il induit une réponse des cellules T régulatrices dépendantes du CTLA-4 aboutissant à une activité T suppressive
- Il n'induit pas d'activation spontanée des cellules T dépendantes du CD28

PREUVES DE CONCEPT CONFIRMÉES DANS DE NOMBREUX MODÈLES PERTINENTS *IN VIVO*

Dans des modèles de transplantation réalisés *in vivo* (greffe de cœur 3-5, de foie 6 et de rein 1,7, 8, les antagonistes de CD28 agissent en synergie avec d'autres produits (des anticorps monoclonaux et des inhibiteurs de la calcineurine (IC)). Cette classe de médicaments IC est un des traitements de référence avec la cyclosporine comme chef de file, souvent associée aux corticoïdes. L'allo-réactivité ou le rejet de la greffe est inhibé par le FR104/VEL-101, des cellules T régulatrices sont induites à la fois en périphérie et dans le greffon permettant des résultats de greffe probants observés à long terme. FR104/VEL 101

associé à des inhibiteurs de la calcineurine (IC sans corticoïdes ajoutés ; ou des IC à faible dose), est capable de prévenir le rejet de la greffe, d'inhiber le développement d'alloanticorps et de prolonger la survie de la greffe à long terme.

D'autres modèles de pathologies auto-immunes réalisés *in vivo* ont démontré clairement l'efficacité du FR104/VEL-101 (encéphalomyélite, polyarthrite rhumatoïde (Vierboom et al, 2016), uvéites, psoriasis). Ils ont confirmé le potentiel thérapeutique très important de cet anticorps monoclonal anti-CD28.

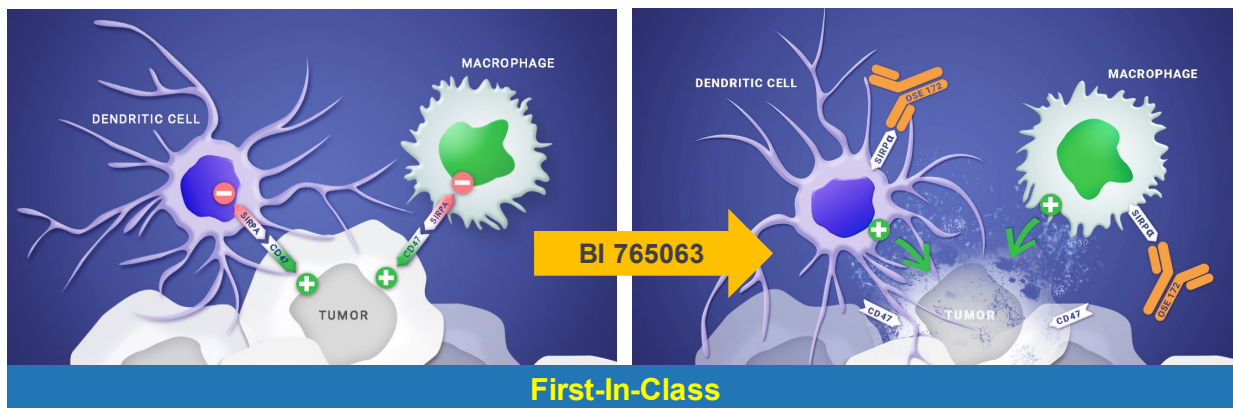
Le programme Européen FP7-HEALTH-2011 a permis de soutenir le développement préclinique du FR10 /VEL-101 dans des maladies auto-immunes T dépendantes (programme appelé TRIAD : « Tolerance Restoration In Autoimmune Diseases »).

Les atouts principaux du FR104/VEL- 01, un des premiers produits de cette classe, portent sur les points suivants :

- Il s'agit d'un immunomodulateur antagoniste du CD28.
- La sélection et l'optimisation brevetée apportée sur ce produit sont essentielles pour son efficacité et sa sécurité avec le choix de développement d'un fragment monovalent (Fab').
- Le processus d'humanisation et de pégylation associée, amplifiant ses propriétés de pharmacocinétique, contribuent également à une meilleure efficacité et une tolérance satisfaisante.
- Il entraîne une diminution des cellules T effectrices jouant un rôle direct dans la pathologie des maladies auto-immunes.
- Il entraîne une action synergique avec les cellules T régulatrices suppressives.
- Il s'appuie sur un portefeuille de brevets solide.

5.1.2.2 BI 765063 (OSE-172) ET BI 770371, anticorps monoclonaux sélectifs antagonistes du récepteur myéloïde SIRP α

BI 765063 et BI 770371 bloquent sélectivement l'interaction SIRP α /CD47 et augmente ainsi la fonction des cellules myéloïdes : phagocytose des cellules tumorales et présentation d'antigènes tumoraux par les cellules dendritiques. BI 765063 et BI 770371 sont par ailleurs des inhibiteurs sélectifs de SIRP α qui, en raison de cette propriété et de l'absence de liaison et de blocage par SIRP γ , un récepteur très similaire, garantissent le maintien d'une réponse des lymphocytes T et la destruction de la tumeur médiée par les cellules T.



SIRPα est exprimé par les cellules myéloïdes suppressives (MDSC, Myeloid-Derived Suppressor Cells) et par les macrophages associés à la tumeur (TAM, « Tumor Associated Macrophages ») et contrôle leur différenciation

PHASE 1 CLINIQUE EN COURS DANS LES TUMEURS SOLIDES AVANCÉES

BI 765063 est en cours de phase 1 clinique dans les tumeurs solides avancées. Il s'agit d'une étude de dose de BI 765063 administré seul ou en combinaison avec un anticorps monoclonal et antagoniste de PD1 de Boehringer Ingelheim, BI 754091, un inhibiteur de point de contrôle des lymphocytes T. L'essai vise à évaluer la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et des données préliminaires d'efficacité chez les patients atteints de tumeurs solides avancées.

L'étude est menée par OSE Immunotherapeutics dans le cadre de son accord de licence et de collaboration avec Boehringer Ingelheim qui a acquis les droits exclusifs de BI 765063 en avril 2018.

La partie escalade de dose (Etape 1) de l'essai de Phase 1 a inclus des patients génétiquement SIRPα homozygotes V1/V1 ou hétérozygotes V1/V2 atteints de tumeurs solides avancées, en échec ou non éligibles à un traitement standard. Deux doses de BI 765063 (18 mg/kg et 24 mg/kg en IV toutes les 3 semaines) ont été évaluées en combinaison avec BI 754091 (240 mg toutes les 3 semaines).

Des résultats présentés au congrès de l'ASCO 2021 (en mai) ont montré une bonne tolérance de BI 765063 et une efficacité en monothérapie chez des patients atteints de tumeurs solides et lourdement prétraités. Une réponse partielle durable a notamment été observée chez un patient souffrant d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé.

Les données actualisées en juin 2021 de cette partie escalade de dose de Phase 1 ont été présentées à la conférence de l'ESMO 2021 (en septembre) : 18 patients avaient été traités (dont 16 évaluables en termes d'efficacité).

En phase d'escalade de dose, BI 765063 en monothérapie et en association a montré une bonne tolérance, sans toxicité hématologique et sans atteinte de la dose maximale tolérée (MTD). La dose et le schéma d'administration de BI 765063 recommandés pour la Phase 2 ont été établis sur la base de tests de saturation des récepteurs à partir du cycle 1 et d'une administration une fois toutes les trois semaines. BI 765063 a montré des signes encourageants d'efficacité en monothérapie et en association, en particulier dans le carcinome hépatocellulaire avancé, le cancer de l'endomètre et le cancer colorectal avec des tumeurs microsatellites stables (MSS). Une efficacité précoce prometteuse a été observée avec une réponse partielle (PR) en monothérapie chez un patient atteint d'un carcinome hépatocellulaire avancé et trois réponses partielles en association chez des patients atteints d'un cancer avancé colorectal ou de l'endomètre avec MSS.

Les tumeurs microsatellites instables (MSI) peuvent être traitées efficacement par les inhibiteurs de point de contrôle immunitaires en monothérapie. En revanche, la majorité des cancers colorectaux et des cancers de l'endomètre sont microsatellite stables (MSS) et dans ces cancers, le bénéfice des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire en monothérapie est limité ⁽²⁾. Cela met en évidence le besoin de nouvelles combinaisons de traitements efficaces telles que BI 765063 et BI 754091 pour les patients MSS.

La partie expansion de l'essai (Étape 2 de la phase 1), dont le premier patient a été inclus en mai 2022, a pour objectif de poursuivre l'évaluation des premiers signes d'efficacité de BI 765063 en association avec ezabimab dans deux types de tumeurs sélectionnées e patients homozygotes V1/V1 chez lesquels un bénéfice clinique a été observé : le cancer colorectal avancé MSS (environ 30 patients) et le cancer de l'endomètre avancé MSS (environ 10 patients), en rechute après un traitement standard et n'ayant pas reçu d'inhibiteur anti-PD(L)-1 antérieurement. La partie expansion permet de déterminer la dose qui sera recommandée pour la phase 2 clinique dans les tumeurs solides avancées.

En avril 2023, des premières données d'analyses de biomarqueurs issues de l'essai clinique de phase 1 d'escalade de dose dans les tumeurs solides avancées ont été présentées au congrès de l'AACR. Cette analyse de biomarqueurs a permis de caractériser l'impact de BI 765063 sur l'environnement tumoral.

La présentation à l'AACR décrit les résultats d'analyses montrant une réponse prédictive de biomarqueurs identifiés :

Des niveaux élevés de cellules myéloïdes exprimant SIRPα (cellules myéloïdes CD11b+, SIRPα+) dans le micro-environnement tumoral avant traitement (indépendamment des cellules tumorales exprimant CD47) sont corrélés à un allongement de la survie. La signature de cellules myéloïdes suppressives (MDCS, Myeloid-Derived Suppressor Cells) dans le micro-environnement tumoral est également corrélée à une réponse clinique.

Une étude clinique internationale de phase 1b de BI 765063 en association avec ezabimab ou avec d'autres médicaments est en cours dans le cancer de la tête et du cou en rechute ou métastatique et dans le carcinome hépatocellulaire, sous la promotion de Boehringer Ingelheim.

Boehringer Ingelheim évalue également BI 770371 (anticorps monoclonal IgG1 qui reconnaît à la fois les variants V1 et V2 de SIRPα) en monothérapie et en combinaison avec ezabimab dans un essai clinique international de phase 1 d'escalade/d'expansion de dose chez des patients atteints de tumeurs solides.

La Société, avec son partenaire Boehringer Ingelheim poursuit l'évaluation clinique de BI 765063 et de BI 770371. Les maladies pour lesquelles BI 765063 pourrait être développé concernent tous les cancers où les cellules TAM (*Tumor-Associated Macrophages*) et les MDSC (*Myeloid-Derived Suppressive Cells*) sont impliquées. Ces cellules TAM ou MDSC sont des cellules clés de la progression de cancers inflammatoires. Les cytokines sécrétées par ces cellules suppressives favorisent ce climat (IL-10, IL-1β, TGFβ). Les cancers liés à une inflammation chronique (cancer primitif du foie/ cancer du côlon) pourraient être, à titre d'exemple, des cancers d'intérêt pour une stratégie de ce type (Zamarron B.F. et 2011) (Mallmann MR et al. 2012).

Clinicaltrials.gov : [NCT03990233](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03990233)

BI 765063 (OSE-172), INHIBITEUR DE POINT DE CONTRÔLE MYÉLOÏDE CONÇU POUR L'IMMUNO-ONCOLOGIE

La génération d'un microenvironnement tumoral immunosuppresseur est observée régulièrement dans la progression du cancer et implique plusieurs lignées cellulaires avec des fonctions suppressives. Les lymphocytes T régulateurs (appelés Treg) exercent une activité suppressive, la première génération de inhibiteurs de point de contrôle agit sur ces cellules T régulatrices ou Treg (via les ligands des molécules CTLA-4, PD1 et PDL-1).

En parallèle, on observe la différenciation de lignées cellulaires suppressives d'origine myéloïdes (appelées MDSC, Myeloid-Derived Suppressor Cells) inhibant les fonctions des lymphocytes T effecteurs (par sécrétion de médiateurs comme TGF beta et l'IL-10). Ces cellules myéloïdes MDSC sont observées massivement dans le microenvironnement tumoral. En parallèle, les macrophages associés aux tumeurs appelées TAM (Tumour Associated Macrophages) s'accumulent également localement avec des fonctions suppressives favorisant la croissance tumorale.

Il n'y a pas actuellement de traitement permettant de réduire ou éliminer ces cellules myéloïdes suppressives ou ces macrophages associés aux tumeurs. Une deuxième génération d'inhibiteurs de point de contrôle peut voir le jour en agissant sur ces nouvelles cibles cellulaires immunitaires suppressives.

BI 770371, NOUVEL INHIBITEUR DE POINT DE CONTRÔLE, EN PHASE 1 CLINIQUE, PROMUE ET MENÉE PAR BOEHRINGER INGELHEIM

BI 770371 est un anticorps monoclonal IgG1 qui reconnaît à la fois les variants V1 et V2 de SIRP α . Dans de nombreux types de cancer, CD47 constitue un puissant complexe de signalisation 'Don't eat me' à travers SIRP α déclencheur d'une cascade d'événements qui permettent aux cellules cancéreuses d'éviter d'être détectées par le système immunitaire inné, et qui freinent la capacité des macrophages à lutter contre le cancer. En bloquant l'interaction entre SIRP α et le cluster de différenciation 47 (CD47), l'antagonisme de SIRP α renforce l'immunité innée et restaure la fonction immunitaire des cellules myéloïdes dans le micro-environnement tumoral.

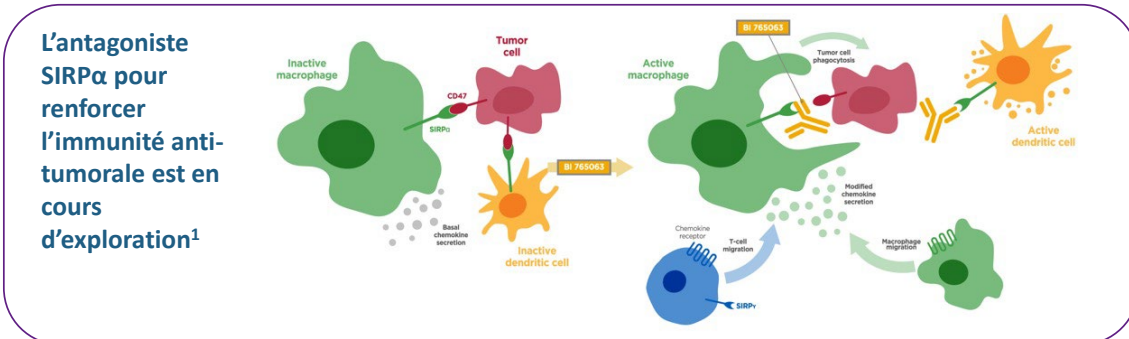
Boehringer Ingelheim évalue actuellement BI 770371 en monothérapie et en combinaison avec ezabenlimab, un inhibiteur du point de contrôle PD1 (BI 754091), dans un essai clinique de phase 1 d'escalade/d'expansion de dose ([NCT05327946](#)) mené au Canada, aux États-Unis et au Japon chez des patients atteints de tumeurs solides. Les premiers résultats cliniques de BI 770371 présentés à la conférence de l'ESMO 2023 à Madrid ([Abstract #697P](#)) montrent que les effets indésirables survenus au cours de la période de traitement sont gérables, la dose maximale tolérée n'a pas été atteinte. Cet essai clinique est en cours.

Le programme de développement BI 770371 permettra d'élargir le potentiel thérapeutique des antagonistes sélectifs de SIRP α à différentes maladies ou affections couvrant les variants alléliques les plus fréquents de SIRP α , SIRP α V1 et SIRP α V2, exprimés par les cellules myéloïdes.

CIBLE

OSE Immunotherapeutics a identifié la cible SIRP α (Signal Regulatory Protein alpha) comme un point de contrôle majeur des cellules myéloïdes. La Société a mis au point un anticorps antagoniste sélectif de SIRP α , l'inhibiteur de point de contrôle BI 765063 (OSE-172), transformant le microenvironnement tumoral du fait d'un blocage des cellules suppressives et d'une activation des cellules effectrices antitumorales.

L'optimisation réalisée sur ce produit fait l'objet de plusieurs familles de brevets déposées par la Société, dont le premier a été publié le 24 avril 2016.



MÉCANISME D'ACTION

BI 765063 est un anticorps monoclonal : inhibiteur de point de contrôle de nouvelle génération, il bloque de manière ciblée une fonction des cellules suppressives myéloïdes/monocytes/macrophages associées à la tumeur (TAM), ces cellules suppressives sont très nombreuses dans le microenvironnement tumoral et de mauvais pronostic dans des cancers agressifs car favorisant la croissance tumorale (Chanmee T et al cancers 2014).

BI 765063 bloque SIRPα, un récepteur fortement exprimé par les cellules myéloïdes et les cellules macrophagiques suppressives. BI 765063 restaure les fonctions effectrices de ces cellules suppressives, cette activité favorise la restauration de l'immuno-surveillance (Hanna R.N. et al ; Science 2015). Il s'inscrit également dans la combinaison aux autres thérapies immunologiques en particulier les inhibiteurs de point de contrôle agissant sur les lymphocytes T, à titre d'exemple ceux visant l'axe PD1 / PD-L1 ou les produits entraînant une stimulation du système immunitaire.

Ce produit innovant s'inscrit dans la transformation des cellules décrites comme « TAM », macrophages associés à la tumeur et des cellules myéloïdes suppressives « MDSC » pour bloquer ces cellules à mauvais pronostic et les transformer en cellules effectrices de bon pronostic.

Des données d'études précliniques et translationnelles récemment publiées (octobre 2020) dans le *Journal of Clinical Investigation* (JCI) montrent, dans des modèles *in vivo* chez le rongeur et *ex vivo* chez l'homme, l'efficacité et le mécanisme d'action de BI 765063, premier anticorps antagoniste sélectif du signal « Don't Eat Me » médié par SIRPα. Pour la première fois, l'équipe de R&D d'OSE a identifié le signal « Don't Find Me », un mécanisme complémentaire médié par SIRPα selon lequel les cellules cancéreuses échappent à la détection immunitaire en empêchant les lymphocytes T de pénétrer au cœur de la tumeur.

L'article intitulé : *"Selective SIRPα blockade reverses tumor T cell exclusion and overcomes cancer immunotherapy resistance"* (<https://www.jci.org/articles/view/135528/ga>) porte sur les travaux de l'équipe de R&D d'OSE qui a découvert que la stratégie anti-SIRPα inversait un mécanisme majeur de résistance et d'échappement à l'immunothérapie. Selon ce mécanisme, appelé « exclusion des lymphocytes T », les lymphocytes T activés ne peuvent pas pénétrer sur le site de la tumeur et restent bloqués à la périphérie. Les études réalisées dans des modèles *in vivo* de résistance aux anti-PD1, PD-L1 ou activateurs de co-stimulation 4-1BB, ont démontré que les lymphocytes T initialement bloqués à la marge de la tumeur pouvaient pénétrer efficacement au sein de celle-ci lorsqu'en parallèle, le frein SIRPα était bloqué. Le franchissement de cette barrière est associé à une modulation positive de l'expression des macrophages et de la sécrétion des chimiokines, permettant la pénétration des lymphocytes T au cœur de la tumeur.

PREUVES DE CONCEPT OBTENUES DANS DES MODÈLES *IN VIVO*

Elles ont été obtenues dans des modèles de cancer agressifs comme le cancer primitif du foie (HCC « Hepato Cell Carcinoma »), le mélanome et le cancer du sein. Ces expériences ont confirmé un effet thérapeutique lorsque BI 765063 (OSE-172) est utilisé en monothérapie ou en combinaison thérapeutique soit avec un autre inhibiteur de point de contrôle, soit avec un stimulateur du système immunitaire, et qui peut être durable. L'effet thérapeutique est qualifié de durable car il n'a pas été possible de réimplanter une tumeur chez les animaux traités par BI 765063 (OSE-172), qui avaient développé une immunisation antitumorale. Le traitement par BI 765063 en monothérapie et en combinaison avec d'autres traitements d'immunothérapie induit une action antitumorale puissante et durable.

Les principaux résultats précliniques de BI 765063 ont été présentés lors de congrès internationaux sous forme de posters et de présentations orales (1-5) et ont montré que cet inhibiteur de point de contrôle :

- Transforme le microenvironnement tumoral immunosuppresseur *in vivo* et diminue la croissance tumorale dans un modèle de cancer du sein triple négatif ;
- Freine la dissémination des métastases dans un modèle de cancer du sein triple négatif ;
- En association avec un anticorps anti-PD1/PD-L1, synergie sur la survie dans le carcinome hépatocellulaire (CHC), ce qui renforce le rationnel en faveur d'un traitement en combinaison ;
- En combinaison avec d'autres immunothérapies, BI 765063 induit une forte réponse immunitaire T mémoire antitumorale, protégeant contre un rechallenge tumoral ;
- Modifie les cellules myéloïdes suppressives provenant d'ascites de cancers ovariens pour les rendre stimulatrices ;
- BI 765063 se lie sélectivement à SIRP α , et non à SIRP γ , un récepteur de costimulation nécessaire à la réponse des cellules T humaines.

(1) *Dual targeting of adaptive and innate checkpoints induces potent memory anti-tumor response, Gauttier V. et al., EACR poster 2016*

(2) *Selective targeting of the SIRP α immune checkpoints, but not CD47, controls the polarization of macrophages, Gauttier V. et al., EACR poster 2016*

(3) *Control of immune tolerance by the SIRP α -CD47 pathway and Myeloid-Derived Suppressor Cells, Poirier N. et al., EACR poster ICI 2016*

(4) *Selective Targeting of the SIRP- α Immune Checkpoints to Dampen Suppression By Myeloid-Derived Suppressor Cells And Control Polarization Of Human Macrophages, Vanhove B et al 2016.*

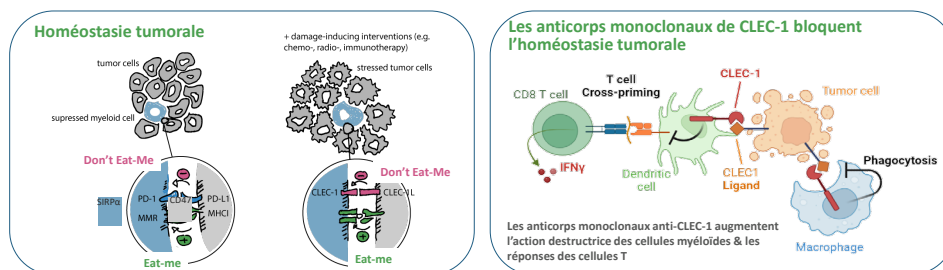
(5) *Selective targeting of SIRP alpha induces potent memory anti-tumor immune responses without presenting haematological toxicity, Gauttier V et al., AACR poster 2017*

5.1.3 Plateforme Points de contrôle myéloïdes

La plateforme Points de contrôle myéloïdes vise à optimiser le potentiel thérapeutique des cellules myéloïdes (macrophages, cellules dendritiques) en immuno-oncologie.

Un premier programme de recherche SIRP α a été licencié à Boehringer Ingelheim. Un deuxième programme est en cours sur la cible CLEC-1, un nouvel inhibiteur de point de contrôle exprimé par les cellules myéloïdes découvert par l'équipe d'OSE Immunotherapeutics en collaboration avec l'équipe du Dr Elise Chiffolleau (Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie de Nantes) et publiés dans la revue « *Science Advances* » en 2022.

Les équipes d’OSE Immunotherapeutics, en collaboration avec l’équipe du Dr Elise Chiffolleau au Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie de Nantes ⁽¹⁾, a permis d’identifier **CLEC-1** (parmi les récepteurs CLR – C-type lectin receptors) comme un point de contrôle myéloïde immunitaire et des anticorps monoclonaux antagonistes qui bloquent ce nouveau signal « Don’t Eat Me ». CLEC-1 est un récepteur exprimé par les cellules myéloïdes inhibant les fonctions clés pro-phagocytaires et d’activation croisée des cellules T, limitant ainsi la réponse immunitaire antitumorale. L’identification de CLEC-1 et de ses antagonistes représente une nouvelle étape innovante en immunothérapie du cancer.



Proche de l’axe SIRPα/CD47, la voie CLEC-1/ligand CLEC-1 inhibe la phagocytose des macrophages et la présentation des antigènes par les cellules dendritiques. Le ligand CLEC-1 identifié se différencie de CD47 car il est exprimé par les cellules tumorales en condition de stress, en particulier quand il est exposé à la chimiothérapie ou à la radiothérapie. Les nouveaux anticorps monoclonaux antagonistes de CLEC-1 développés par OSE Immunotherapeutics lèvent cette inhibition et agissent en synergie avec les anticorps ciblant des antigènes tumoraux actuellement sur le marché.

Ces anticorps monoclonaux antagonistes de CLEC-1 permettent de lever des nouveaux freins sur la phagocytose des macrophages et sur la présentation d’antigènes par les cellules dendritiques avec des effets antitumoraux établis, en particulier en synergie avec la chimiothérapie.

En novembre 2022, un article intitulé : [“ CLEC-1 is a death sensor that limits antigen cross-presentation by dendritic cells and represents a target for cancer immunotherapy ”](#) a été publié dans la revue à comité de lecture « Science Advances ».

Cet article scientifique décrit les dernières données du programme préclinique mené avec CLEC-1 :

- Globalement, la délétion génétique de CLEC-1 entraîne une profonde revigoration du microenvironnement immunitaire tumoral en augmentant les infiltrats de cellules dendritiques (cellules présentatrices d’antigènes), en augmentant les infiltrats de lymphocytes T activés et mémoires, en diminuant les infiltrats des lymphocytes T exprimant le marqueur d’épuisement PD1 et en limitant le recrutement de cellules immunosuppressives telles que les *Myeloid Derived Suppressor Cells* (MDSCs).
- Il est important de noter que le blocage de CLEC-1 à l’aide d’un traitement par anticorps monoclonal démontre une activité antitumorale robuste, également en revigorant le microenvironnement immunitaire tumoral dans plusieurs modèles précliniques en oncologie, récapitulant ainsi l’effet de la délétion génétique de CLEC-1 dans le contexte de souris exprimant CLEC-1 humain. Les anticorps monoclonaux anti-CLEC-1 brevetés augmentent la survie en monothérapie dans un modèle orthotopique de carcinome hépato-cellulaire, alors que la combinaison avec la chimiothérapie augmente l’éradication de la tumeur dans un modèle préclinique de carcinome du côlon.

Des avancées précliniques complémentaires ont été présentées au congrès 2023 de l'ACR sur le blocage du point de contrôle myéloïde CLEC-1 qui renforce la réponse antitumorale et la phagocytose tumorale par les macrophages, et l'identification de TRIM21 comme un nouveau ligand spécifique de CLEC-1 et l'axe CLEC-1/TRIM21 comme une nouvelle cible dans l'immunothérapie du cancer.

Ces découvertes fondamentales et résultats précliniques confirment le potentiel thérapeutique des anticorps antagonistes de CLEC-1 comme une immunothérapie innovante du cancer.

- (5) ⁽⁴⁾ *Programme collaboratif mené par les équipes de recherche d'OSE Immunotherapeutics et du Dr Elis e Chiffolleau (<https://cr2ti.univ-nantes.fr/research/team-1>) du Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie Translationnelle (CR2TI), UMR1064, INSERM, Nantes Université, au CHU de Nantes.*

5.1.4 Plateforme Anticorps monoclonaux pro-résolutifs

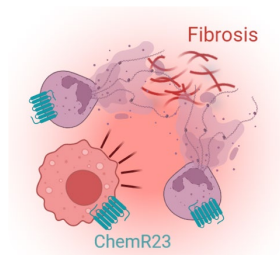
La **PLATEFORME ANTICORPS MONOCLONAUX PRO-RÉSOLUTIFS**, vise à contrôler l'inflammation médiée par les cellules myéloïdes (macrophages, neutrophiles). Dans la résolution de l'inflammation, **OSE-230**, développé en partenariat avec AbbVie (suite à l'accord mondial exclusif de collaboration et de licence conclu en février 2024) est un premier anticorps agoniste de la cible ChemR23, exprimée sur les cellules myéloïdes, mis au point avec la capacité d'activer les voies de la résolution dans l'inflammation chronique et de restaurer l'intégrité du tissu pathologique. Ces résultats, publiés en préclinique dans plusieurs pathologies inflammatoires chroniques, en font un premier candidat vers la clinique pour une nouvelle classe thérapeutique. D'autres cibles sont en cours d'évaluation par les équipes de recherche de la Société.

La résolution de l'inflammation est déclenchée par des lipides pro-résolutifs qui activent les récepteurs GPCRs (*G-Protein Coupled Receptor*). Le récepteur GPCR ChemR23 est exprimé par les cellules immunitaires myéloïdes inflammatoires, telles que les macrophages et les neutrophiles, et il est surexprimé dans les tissus endommagés par des maladies inflammatoires chroniques telles que les maladies inflammatoires pulmonaires ou intestinales sévères qui ne répondent pas aux traitements anti-TNF ou par anti-intégrines. La surexpression de ChemR23 est corrélée à une accumulation chronique de neutrophiles dans les tissus endommagés. OSE-230 est le premier anticorps monoclonal qui active une cible GPCR pro-résolutive (ChemR23). Son mécanisme d'action innovant favorise l'élimination des neutrophiles inflammatoires dans les tissus par l'apoptose et l'inhibition du processus pathogène de NETose*. Cette résolution de l'inflammation déclenchée par un anticorps monoclonal a démontré une efficacité préclinique positive dans de nombreux modèles de colite chronique ou d'arthrite chronique avec une diminution significative de la fibrose tissulaire et une restauration du processus de réparation des tissus.

* La NETose est un processus de mort cellulaire immunitaire qui touche les cellules polynucléaires neutrophiles, et qui libère des fibres composées d'ADN, de chromatines modifiées décorées de protéines bactéricides issues de granules et du cytoplasme. NETs signifie « Neutrophil extracellular traps ». Les recherches récentes ont montré que les neutrophiles, et en particulier les NETs qu'ils peuvent libérer après activation, jouent un rôle majeur dans le déclenchement et la persistance de désordres auto-immuns systémiques, et provoquent des réponses inflammatoires chroniques et complexes qui conduisent à la perte de fonction d'organes et à la fibrose.

Au cours de l'inflammation chronique

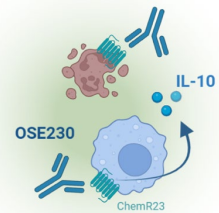
Les neutrophiles qui meurent envoient des signaux d'inflammation (par ex. la NETose) importants dans le maintien de l'inflammation chronique et de la fibrose



Avec l'anticorps monoclonal agoniste de ChemR23

OSE-230 limite le recrutement, la survie et la NETose des neutrophiles inflammatoires & reprogramme les macrophages, éliminant les nouveaux signaux d'inflammation chronique

Restauration de l'hémostase



En juillet 2023, des derniers résultats sur l'anticorps monoclonal pro-résolutif OSE-230 ont été publiés dans le journal « Frontiers in Immunology ». L'article intitulé : [“ChemR23 activation reprograms macrophages toward a less inflammatory phenotype and dampens carcinoma progression”](#) portait sur l'expression de ChemR23 par les macrophages associés à la tumeur (TAM, *Tumor-Associated Macrophages*) et l'utilisation de modèles tumoraux pour explorer l'activité pro-résolutive et non-immunosuppressive d'OSE-230 dans une situation inflammatoire chronique sévère associée au cancer et aux métastases.

En particulier, les travaux de recherche ont démontré qu'à travers l'activation de ChemR23, OSE-230 reprogramme les cellules TAM. Le récepteur ChemR23 contrôle fortement le phénotype des macrophages et son activation par OSE-230 entraîne un remodelage important du micro-environnement tumoral immunitaire en limitant les fonctions immunosuppressives des macrophages, en activant l'activité des lymphocytes T et modifiant la niche métastatique. Avec la diminution de la survenue de métastases et l'allongement de la survie globale, ces données soutiennent la durabilité de l'effet agoniste d'OSE-230 sur l'inflammation chronique sévère.

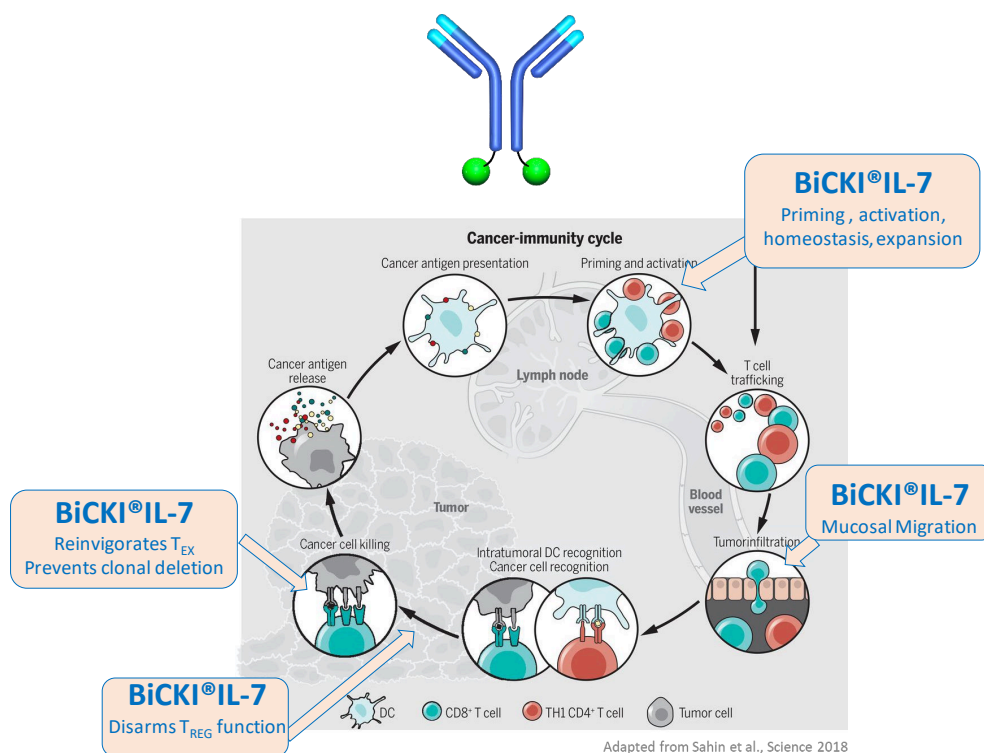
Le caractère d'innovation de rupture du programme de recherche sur OSE-230 ouvre des pistes de développement dans plusieurs indications d'inflammation chronique comme les maladies inflammatoires de l'intestin, les maladies inflammatoires du poumon ou du rein, l'arthrite ou le diabète de type 1.

5.1.5 Plateforme Cytokines

La **PLATEFORME CYTOKINES** vise à délivrer le potentiel de cytokines modifiées en immuno-oncologie ou dans les maladies auto-immunes. Des travaux précliniques d'efficacité de la cytokine IL-7 modifiée et fusionnée à l'anticorps anti-PD1 OSE-279 (BiCKI®-IL-7) ont été présentés lors de congrès internationaux. Cette première thérapie bifonctionnelle cible PD1 et délivre en même temps la cytokine IL-7 aux cellules exprimant PD1 en utilisant le principe de « cis-targeting ». Ce produit est capable de restaurer la fonction des cellules lymphocytaires T épuisées, cause fréquente de l'échappement clinique aux anti-PD1. Il permet d'accroître les cellules souches T capables de reconstituer les cellules T mémoires et T effectrices pour augmenter l'efficacité antitumorale. D'autres approches cytokines sont par ailleurs évalués par les équipes de recherche d'OSE Immunotherapeutics.

La technologie BiCKI® a été construite autour d'une ossature centrale anti-PD1 (OSE-279), choisie pour sa capacité de bio-production, fusionnée à de nouvelles cibles d'immunothérapies. La technologie BiCKI® vise à inhiber les inhibiteurs de point de contrôle immunitaires clés tout en délivrant simultanément des cytokines capables de moduler les cellules T régulatrices, et/ou d'augmenter les réponses des cellules T épuisées au sein de la tumeur. Elle peut également intégrer d'autres modalités thérapeutiques pour modifier le micro-environnement tumoral en délivrant, par exemple, des signaux de costimulation pour restaurer l'activité des lymphocytes T antitumoraux ou encore rétablir les fonctions phagocytaires et de polarisation des macrophages.

Basée sur une technologie de plateforme d'anticorps bifonctionnels anti-PD1, BiCKI® est conçu pour élargir le type de patients répondeurs aux immunothérapies. Il s'agit de la deuxième génération d'inhibiteurs PD-(L)1 utilisés pour augmenter l'efficacité antitumorale dans les cancers difficiles à traiter en visant des mécanismes d'échappement immunitaire non exploités.



BiCKI®-IL-7 est une thérapie bifonctionnelle qui cible PD1 et délivre en même temps la cytokine IL-7 pour restaurer la fonction des cellules T épuisées, désarmer l'activité suppressive des cellules T régulatrices et pour accroître les cellules souches T capables de reconstituer les cellules T mémoires et T effectrices. Cette thérapie pourra répondre au fort besoin médical d'une population de patients atteints d'un cancer en résistance primaire ou secondaire ou réfractaires aux traitements par inhibiteur de point de contrôle.

De plus, l'immunocytokine BiCKI®-IL-7v améliore significativement la qualité et la durabilité des lymphocytes T mémoires dans le microenvironnement tumoral (avec des cellules souches T lymphocytaires sans « épuisement » immunitaire).

La Société a été invitée à présenter les dernières avancées précliniques sur BiCKI®-IL-7 au congrès 2023 de l'ACR. La présentation montrait que l'anti-PD1/IL-7v BiCKI®-IL-7 a montré une efficacité antitumorale en monothérapie dans différents modèles *in vivo*. De plus, BiCKI®-IL-7 a montré une efficacité antitumorale significative en deuxième ligne de traitement après échec d'un anti-PD-(L)1 dans un modèle préclinique, ce qui souligne le potentiel clinique de BiCKI®-IL-7v chez les patients résistant aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaires. Ces résultats valident le rationnel d'une délivrance sélective de l'IL-7 aux cellules T spécifiques à la tumeur pour limiter les risques d'immunotoxicité des combinaisons d'immunothérapies, et soutenir une prolifération et une survie durables des cellules souches T CD8 pour renforcer le traitement anti-PD-(L)1.

5.1.6 Recherche et développement

La Société poursuit la sélection de cibles nouvelles et l'optimisation de produits identifiés en immuno-oncologie et immuno-inflammation. En particulier, d'autres inhibiteurs de point de contrôle et immunomodulateurs pourront être sélectionnés et optimisés sur la base de preuves de concept étayées en R&D pour entrer en développement.

La Société prévoit d'ajouter des nouveaux produits dans son portefeuille, de poursuivre le développement de ses programmes de recherche en préclinique et de les faire avancer en phase clinique soit par ses propres moyens, soit en co-développement dans le cadre d'un partenariat, dans des indications larges ou dans des indications de niche.

5.2 Principaux marchés

5.2.1 Marché de l'immuno-oncologie

EN IMMUNO-ONCOLOGIE : ÉVALUATION DU MARCHÉ DE L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE CANCER ET ÉVALUATION DU MARCHÉ DE TEDOPI® DANS LE CANCER DU POUMON

Le marché mondial de l'immuno-oncologie est estimé à 48 milliards de dollars pour 2022 et à 127 milliards de dollars d'ici 2028, soit une augmentation annuelle de 21 % sur la période 2022 – 2028 d'après Evaluatepharma. Les inhibiteurs de point de contrôle devraient enregistrer une augmentation de 14,2 % pour atteindre 143,5 milliards de dollars à la fin de la même période.

Les premiers produits d'immunothérapie du cancer enregistrés sont des inhibiteurs de point de contrôle agissant sur les cellules T (Opdivo® BMS, Keytruda® Merck, Tecentriq® Roche, Yervoy® BMS, Imfinzi® Astra Zeneca).

Opdivo® (nivolumab, anticorps monoclonal, checkpoint inhibiteur anti-PD1 de BMS)

Chiffre d'affaires (à partir des données publiées par les sociétés) : 2023 = 9 milliards de dollars.

Keytruda® (pembrolizumab, anticorps monoclonal, checkpoint inhibiteur anti-PD1 de Merck MSD)

Chiffre d'affaires : 2023 = 25 milliards de dollars

Tecentriq® (atezolizumab, checkpoint inhibiteur anti-PD-L1 de Roche)

Chiffre d'affaires : 2023 = 3,8 milliards de dollars.

Yervoy® (ipilimumab, anticorps monoclonal ciblant CTLA-4, de BMS)

Chiffre d'affaires 2023 = 2,2 milliards de dollars.

Imfinzi® (durvalimab, anticorps monoclonal humanisé visant le ligand PD-L1, checkpoint inhibiteur MEDI 4736d)

En 2018, enregistrement dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), non résecable chez les patients n'ayant pas progressé après chimio et radiothérapie. En 2022, Imfizi® associé à Imjudo® et chimiothérapie a été approuvé aux États-Unis dans le CPNPC. Associé à la chimiothérapie, toujours aux États-Unis, il a été approuvé dans le cancer avancé de la voie biliaire.

Chiffre d'affaires 2023 = 4,2 milliards de dollars.

Les prix annoncés les produits en immuno-oncologie sont les suivants :

Aux États-Unis, un traitement de Yervoy® est de 120 000\$ par an.

Les inhibiteurs de point de contrôle enregistrés dans le cancer du poumon CPNPC : le nivolumab (Opdivo® - BMS), le pembrolizumab (Keytruda®- Merck &Co), l'atezolizumab (Tecentriq® - Roche), durvalumab (Imfinzi® AstraZeneca) sont tous à un prix annuel de 150 000 \$.

En Europe, le prix d'Opdivo® se situe entre 5 000 à 6 000 € par mois (soit environ 72 000 € par an). Le prix d'un traitement pour un homme de 75 kg dépasserait les 7 000 € par mois pour Keytruda®, le produit de Merck & Co. Ce prix est également celui de Yervoy® dans le mélanome.

ÉVALUATION DU MARCHÉ DE TEDOPI® DANS LE CANCER DU POUMON

Chaque année, on constate plus de décès dus au cancer du poumon que de décès dus aux cancers du côlon, du sein et de la prostate cumulés.

Les facteurs de risques sont la cigarette, la pollution de l'air, les antécédents familiaux.

En 2020, 2,2 millions nouveaux cas (incidence) ont été recensés dans le monde (11,4 % du total des nouveaux cancers) et 1,8 million de décès (mortalité) (18 % du total). Le ratio global de la mortalité sur l'incidence est élevé à 0,82. Le nombre de nouveaux cas est estimé à 3,6 millions en 2040, avec une augmentation de l'incidence annuelle moyenne de 2,51 %*.

Le cancer du poumon dit « non à petites cellules » (CPNPC) représente environ entre 85 et 88% des cancers du poumon. La survie globale relative à 5 ans est de 23 % selon cancer.net 2019 (Doctor Approved Patient Information from ASCO®). Pour la grande majorité des patients, ce cancer est découvert à un stade avancé (Yang et al., 2005) (Govindan et al., 2006) (American Cancer Society, 2012). Le cancer du poumon CPNPC est considéré comme un problème majeur de santé publique en raison de son mauvais pronostic.

La population HLA-A2 représente 45 % de la population atteinte de CPNPC (chiffres similaires en Asie, aux États-Unis, dans l'Union Européenne).

Aux États-Unis en 2022, l'incidence du cancer du poumon était de 264 000 patients. Sur cette incidence, on comptait 145 000 patients atteints d'un CPNPC métastasé dont 89 000 étaient non répondeurs aux inhibiteurs de point de contrôle et sur ces non répondeurs, 44 000 patients étaient HLA-A2 positifs*.

Dans les cinq principaux pays, l'incidence du cancer du poumon était de 202 000. Sur cette incidence, on comptait 149 000 patients atteints d'un CPNPC métastasé dont 63 000 étaient non répondeurs aux inhibiteurs de point de contrôle et sur ces non répondeurs, 28 000 patients étaient HLA-A2 positifs*.

Soit au total, un potentiel de 72 000 patients candidats à un traitement par Tedopi® aux États-Unis et en Europe.

*Source: WHO International Agency for Research on Cancer – 2020 Lung Fact Sheet

L'estimation interne d'OSE Immunotherapeutics pour Tedopi® est basée sur l'épidémiologie du cancer du poumon HLA-A2 positif avec un pourcentage de 45 % de patients HLA-A2+ dans la population de cancers bronchiques non à petites cellules (88 % des cancers du poumon).

Les inhibiteurs de point de contrôle deviennent un traitement standard et sont de plus en plus utilisés dans différentes lignes de traitements précoces à tardives, le positionnement de Tedopi® post-inhibiteur de point de contrôle ne constitue pas une restriction de son marché potentiel. En se concentrant sur les patients en échec à un traitement par checkpoint immunitaire PD1/PD-L1, Tedopi® répond à un très fort besoin médical puisqu'aucun produit n'est enregistré à ce jour dans cette population en échappement immunitaire.

Les autres applications cliniques dans d'autres cancers ou les combinaisons thérapeutiques avec d'autres produits ne sont pas estimées à ce stade.

ÉVALUATION DU MARCHÉ DE TEDOPI® DANS LE CANCER DU PANCRÉAS

L'incidence de l'adénocarcinome canalaire pancréatique est en régulière augmentation dans les pays occidentaux et devrait devenir la deuxième cause de mortalité par cancer en 2030, après le cancer du poumon et avant le cancer du foie (*Rahib L et al : Projecting cancer incidence and deaths to 2030 : the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer Res 2014*). Le pronostic de cette maladie reste très mauvais avec une survie à 5 ans inférieure à 5 %. Au pronostic, la plupart des patients ont des métastases (50 %) ou un cancer localement avancé (un tiers). En cas de maladie résecable, la résection chirurgicale suivie par une chimiothérapie adjuvante permettent de traiter une minorité de patients, une récurrence apparaissant dans la période de suivi dans plus de 80 % des cas.

Le traitement standard de l'adénocarcinome pancréatique métastatique est resté la gemcitabine en monothérapie pendant près de 15 ans. Pendant plus de 10 ans, des douzaines d'essais cliniques randomisés de Phase 3 ont évalué des combinaisons de cytotoxiques ou de cytotoxiques avec des thérapies ciblées sans réussir à démontrer une supériorité de ces traitements versus gemcitabine seule. Depuis 2011, des traitements par folforinox (*Conroy T et al : FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011*) puis par nab-paclitaxel + gemcitabine ont démontré leur supériorité versus gemcitabine seule en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale. Les taux de survie sans progression à 6, 12 et 18 mois étaient respectivement de 52.8 %, 12.1 % et 3.3 % dans le groupe folforinox.

Les résultats préliminaires de vaccins thérapeutiques ciblant directement des antigènes tumoraux (télomérase, protéines KRAS ou mésothéline) et GVAX (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor – sécrétant des cellules tumorales pancréatiques allogéniques) ont montré une activité clinique modérée et un bon profil de tolérance [Middleton G et al. Gemcitabine and capecitabine with or without telomerase peptide vaccine GV1001 in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer (TeloVac): an open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; Le DT et al. A live-attenuated *Listeria* vaccine (ANZ-100) and a live-attenuated vaccine expressing mesothelin (CRS-207) for advanced cancers: phase I studies of safety and immune induction. *Clin Cancer Res* 2012). Le DT et al. Safety and survival with GVAX pancreas prime and *Listeria Monocytogenes*-expressing mesothelin (CRS-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2015]

L'adénocarcinome pancréatique est associé à un nombre important de néoantigènes qui justifient le recours à l'immunothérapie. Les résultats plutôt modérés rapportés avec les inhibiteurs de point de contrôle ou les vaccins thérapeutiques utilisés seuls dans ce type de cancer peuvent s'expliquer par le rôle pivot du micro-environnement tumoral (le stroma) dans le développement et la progression de ce type de cancer. Un stroma fibreux dense associé à un adénocarcinome pancréatique forme une double barrière, physique et chimique, impliquée dans l'immunosuppression. Pour inverser cette immunosuppression, l'induction d'une chimiothérapie représente une option intéressante. Les cytotoxiques peuvent réduire la charge tumorale et activer le système immunitaire par la destruction des cellules cancéreuses. L'activation de néoantigènes tumoraux et de cytokines pro-inflammatoires est également une voie prometteuse pour réveiller les défenses immunitaires.

ÉVALUATION DU MARCHÉ DE TEDOPI® DANS LE CANCER DE L'OVAIRE

Le cancer de l'ovaire est le 7^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde, et la 8^{ème} cause de mortalité par cancer chez les femmes. Au niveau mondial, le taux de survie à 5 ans du cancer de l'ovaire est de 30 à 40 %. En 2021, le taux d'incidence est de 43 500 (Europe et États-Unis). Après la première rechute, le cancer de l'ovaire est pris en charge comme une maladie chronique, nécessitant des cures répétées de chimiothérapie à base de platine. La chimiothérapie est arrêtée après 6 cycles. L'une des priorités majeures est alors d'allonger les intervalles de temps sans chimiothérapie en proposant aux patientes une stratégie de maintenance par thérapie ciblée (inhibiteurs de PARP ou bevacizumab). A leur première ou deuxième rechute, les patientes ont reçu à la fois un inhibiteur de PARP et bevacizumab. Celles qui progressent après inhibiteurs de PARP et bevacizumab représentent un besoin médical non satisfait : on leur propose alors une chimiothérapie seule, sans stratégie de maintenance : l'étude TEDOVA s'adresse à ces femmes.

5.2.2 Marché des maladies immuno-Inflammatoires

Le marché des maladies auto-immunes est un marché important qui intègre des acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique.

La rectocolite hémorragique : elle touche 1,8 million de patients aux États-Unis (920 000), Europe (690 000) et Japon (170 000). Environ 50 % des patients souffrent de la maladie modérée à sévère et ont recours au méthotrexate, aux corticostéroïdes, anti-TNFa, JAK, etc. Malgré les nombreux traitements disponibles, 25 à 30 % des malades restent sans traitement satisfaisant (*Drugs Context*. 2019 ; 8 : 212572 – doi : 10.7573/dic.212572). 15 % des patients ne répondent pas aux traitements et doivent avoir recours à la chirurgie (*Scientific Reports volume 10, Article number : 12546, 2020*).

En 2021, le marché global de la rectocolite hémorragique s'élevait 9,5 milliards de dollars. Ce marché est en croissance et pourrait atteindre 11,5 milliards de dollars en 2028 (*EvaluatePharma 2020*).

A titre d'exemple, le chiffre d'affaires des traitements leaders dans les maladies auto-immunes est le suivant (informations fournies par les sites des sociétés pharmaceutiques) :

Humira® (adalimumab, AbbVie) : 14,4 milliards de dollars en 2023 (en particulier dans la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et la polyarthrite rhumatoïde).

Remicade® (infliximab, Merck et Janssen biotech/ J&J) : 1,8 milliards de dollars en 2023 dans les maladies auto-immunes.

Enbrel® (etanercept, Pfizer, Amgen, Takeda) : 2023 = 3,7 milliards de dollars.

Xeljanz® (tofacitinib citrate, Pfizer) : 2023 = 1,8 milliard de dollars.

La fin de la protection des brevets princeps est le plus souvent atteinte pour ces produits de biotechnologie comme Humira®, Enbrel®, Remicade®, Mabthera® et. Les produits génériques sont des produits appelés « biosimilaires » qui doivent disposer d'un dossier complet équivalent au produit d'origine mis au point par des acteurs pharmaceutiques comme, à titre d'exemples : Mylan (Glactect®, générique de Copaxone®), Celltrion Healthcare (Remsima™, biosimilaire de Remicade® ; Truxima™, biosimilaire de Rituxan®), Samsung Bioepis (Benepali™, biosimilaire d'Enbrel® ; Imraldi™, biosimilaire d'Humira®).

Les principaux acteurs dans le marché des maladies auto-immunes sont Johnson & Johnson (J&J), AbbVie, Amgen, Genentech / Roche, Astellas, UCB, Eli Lilly, Sanofi, Astra- Zeneca, Novartis, Biogen.

5.2.3 Marché de la transplantation rénale

Le marché mondial de la transplantation était estimé à 12,8 milliards de dollars en 2019 et devrait atteindre 25,8 milliards de dollars en 2027, soit un taux annuel d'augmentation de 9,3 %.

Au niveau mondial, 92,532 transplantations rénales ont été réalisées en 2021, soit 62 % des transplantations tous organes de 129 681 (*Global Observatory on Donation and Transplantation*).

Le marché des immunosuppresseurs, un traitement à vie pour le patient transplanté, devrait augmenter de 4 % par an dans la transplantation rénale (*Grandviewresearch.com, juin 2020*). Le rejet de greffe constituant un problème majeur pour les patients justifiant un traitement immunosuppresseur à vie et malgré les progrès réalisés dans les traitements immunosuppresseurs, le besoin d'avancée médicale au profit des patients receveurs d'une greffe du rein demeure très important (*Grand View Research, 2019*).

5.2.4 Marché de l'inflammation chronique

Les maladies inflammatoires chroniques représentent la principale cause de décès dans le monde et leur incidence est en progression, ce qui confirme le besoin des patients en innovations de rupture pour répondre à des maladies très complexes. La prévalence des maladies associées à l'inflammation chronique devrait augmenter au cours des 30 prochaines années, notamment aux Etats-Unis. En 2014, environ 60 % des Américains souffraient d'au moins une maladie chronique, 42 % de plus d'une maladie chronique et 12 % des adultes souffraient d'au moins 5 maladies chroniques. Dans le monde, 3 personnes

sur 5 décèdent en raison d'une maladie inflammatoire chronique comme l'accident vasculaire cérébral, les maladies respiratoires chroniques, les affections cardiaques, le cancer, l'obésité et le diabète*.

A titre d'exemples :

Le diabète : le nombre de personnes diabétiques dans le monde est passé de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014. Dans le même intervalle, la prévalence chez les adultes de plus de 18 ans est passée de 4,7 % à 8,5 % (*données Organisation Mondiale de la Santé, juin 2020*).

L'arthrite et les maladies articulaires : ces maladies touchent environ 350 millions de personnes dans le monde*.

La bronchopneumopathie chronique obstructive : en 2014, elle était la troisième cause de décès aux États-Unis avec 15,7 millions d'Américains diagnostiqués*.

(**Chronic Inflammation, Roma Pahwa ; Amandeep Goyal ; Pankaj Bansal ; Ishwarlal Jialal, mise à jour novembre 2020*)

Dans les maladies inflammatoires chroniques, des pathologies plus rares sont également décrites, à titre d'exemple la prévalence globale de l'hydrosadénite suppurée, ou maladie de Verneuil serait de 0,40 % (Jfri A et al. JAMA Dermatol. 2021), c'est une maladie cutanée inflammatoire chronique invalidante car douloureuse et suppurée, atteignant les grands plis, les neutrophiles sont impliqués dans cette pathologie.

Le marché mondial des médicaments anti-inflammatoires s'élevait en 2019 à 93,88 milliards de dollars et devrait atteindre 191,42 milliards de dollars en 2027, soit une augmentation de 9,3 % (<https://www.globenewswire.com/news-release/2020/05/28/2040417/0/en/Anti-Inflammatory-Drugs-Market-to-Exhibit-9-3-CAGR-by-2027-Owing-to-Rising-Prevalence-of-Inflammatory-Health-Conditions-Fortune-Business-Insights.html>).

5.3 Événements importants dans le développement des activités de la Société

AVRIL 2012	Création de la société OSE Pharma
MARS 2015	Introduction en bourse de la Société et augmentation de capital d'un montant de près de 21,1 millions d'euros.
MAI 2015	Premier accord de licence et de distribution conclu pour le territoire Israélien conclu avec Rafa Laboratories, Société pharmaceutique spécialisée en oncologie et maladies rares pulmonaires, implantée depuis longtemps dans ce territoire et dans ce domaine.
FÉVRIER 2016	Initiation de l'essai clinique d'enregistrement de phase 3 (essai Atalante 1 1) en Europe et aux États-Unis de Tedopi® dans le cancer du poumon avancé non à petites cellules en deuxième ligne de traitement.
MAI 2016	Fusion d'OSE Pharma (Paris) avec Effimune (Nantes). Changement de nom en OSE Immunotherapeutics et implantation du siège social à Nantes.

- JUILLET 2016** Levée d'option par Janssen Biotech Inc. (groupe Johnson & Johnson) dans le cadre de l'accord de licence mondiale entre Janssen et OSE Immunotherapeutics (signé en octobre 2013), déclenchée par les résultats positifs de phase 1 de FR104/VEL-101. Selon les termes de cet accord, Janssen était responsable de l'ensemble du développement clinique, de l'enregistrement et de la commercialisation de FR104/VEL-101 au plan international, dans les maladies auto-immunes et la transplantation.
- DÉCEMBRE 2016** Signature d'une option de licence mondiale en 2 étapes avec Servier, société pharmaceutique internationale indépendante, pour développer et commercialiser OSE-127 (Lusvertikimab), antagoniste du récepteur à l'interleukine-7.
- AVRIL 2018** Signature d'un accord mondial de collaboration et de licence en immuno-oncologie avec Boehringer Ingelheim pour développer l'anticorps monoclonal anti-SIRPa BI 765063 (OSE-172), un nouvel inhibiteur de point de contrôle. OSE Immunotherapeutics pourrait recevoir jusqu'à 1,1 milliard d'euros, si toutes les étapes prévues sont atteintes.
- NOVEMBRE 2018** Reprise des droits mondiaux de FR104/VEL-101 par OSE Immunotherapeutics auprès de Janssen Biotech selon lesquels la Société obtient un accès exclusif à l'ensemble de la propriété intellectuelle, des données, des dossiers et des matériels développés par Janssen Biotech sur le programme FR104/VEL-101. La décision de Janssen Biotech de rendre le programme FR104/VEL-101 à OSE Immunotherapeutics a été motivée par une révision interne de sa propre stratégie et une priorisation de son portefeuille de produits.
- Autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et du Comité de Protection des Personnes (CPP) pour démarrer un essai clinique de Phase 2 évaluant Tedopi[®], utilisé seul ou en combinaison avec Opdivo[®] (nivolumab), versus le traitement de maintenance standard par FOLFIRI (chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile et irinotecan) dans le cancer du pancréas avancé ou métastatique (étude clinique menée sous la promotion du GERCOR, avec le soutien de Bristol-Myers Squibb pour la fourniture d'Opdivo[®]).
- Autorisation de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et du Comité d'Ethique belges pour lancer une étude clinique de Phase 1 d'OSE-127 (Lusvertikimab) visant à évaluer la sécurité et la tolérance de doses uniques et répétées d'OSE-127 (Lusvertikimab) administrées par voie intraveineuse et sous-cutanée.
- FÉVRIER 2019** Levée par Servier de la première option de l'accord de licence mondiale en deux étapes pour la poursuite du développement clinique et la commercialisation potentielle d'OSE-127 (Lusvertikimab) dans les maladies auto-immunes. Selon les termes de l'accord de licence, l'exercice de cette première option a déclenché le paiement par Servier d'un paiement d'étape de 10 millions d'euros (HT) à la Société, après la validation d'une étape de développement préalablement définie.
- JUIN 2019** Traitement du premier patient dans l'essai clinique de phase 1 évaluant l'antagoniste sélectif de SIRPα, BI 765063, chez des patients atteints de tumeurs solides avancées ; versement de paiements d'étapes de 15 millions d'euros de Boehringer Ingelheim à OSE Immunotherapeutics suite à l'obtention de l'autorisation de l'essai clinique et au traitement du premier patient.

- NOVEMBRE 2019** Accord de licence avec Chong Kun Dang (CKD) Pharmaceuticals Corp. Pour le développement de Tedopi® en Corée. Selon les termes de l'accord, OSE Immunotherapeutics recevra des paiements d'étapes d'un montant total de 4,3 millions d'euros, dont 1,2 million d'euros à la signature et à l'atteinte d'une étape court terme, et des royalties sur les ventes du produit et une marge dans le cadre du prix de transfert à un niveau légèrement inférieur à une trentaine de pourcents.
- DÉCEMBRE 2019** Résultats positifs de l'étude clinique de Phase 1 d'OSE-127 (Lusvertikimab) qui montrent un bon profil de sécurité et de tolérance du produit.
- MARS 2020** Signature d'un avenant à l'accord d'option de licence mondiale en deux étapes sur les droits exclusifs d'OSE-127 (Lusvertikimab), antagoniste du récepteur à l'interleukine-7, signé avec Servier en décembre 2016. Cet avenant modifie les modalités d'exercice potentiel de l'étape 2 de cette option de licence.
- AVRIL 2020** Résultats positifs de l'étape 1 de l'essai clinique de Phase 3 de Tedopi®, Atalante 1, dans le cancer du poumon non à petites cellules après échec d'un traitement par inhibiteur de point de contrôle : Critère principal de l'étape 1 atteint avec un taux de survie à 12 mois de 46 % chez les patients traités par Tedopi® très au-dessous de l'hypothèse négative de 25% (Fleming 25%- 40%) arrêt des nouvelles inclusions du fait de la pandémie de COVID-19 et suivi des malades inclus. Résultats présentés au congrès 2020 de l'ESMO.
- NOVEMBRE 2020** Augmentation de capital, lancée le 16 novembre, de 18,6 millions d'euros au moyen d'un placement privé.
- DÉCEMBRE 2020** Inclusion du premier patient dans l'essai clinique de phase 2 évaluant OSE-127 (Lusvertikimab), antagoniste du récepteur à l'IL-7, chez des patients souffrant de rectocolite hémorragique active modérée à sévère. Cet essai clinique est mené sous la promotion d'OSE Immunotherapeutics.
- FÉVRIER 2021** Signature d'un contrat de financement de 25 millions d'euros avec la Banque Européenne d'Investissement pour élargir le développement clinique de ses programmes leaders en immunothérapie. Ce financement sera composé de trois tranches réparties en deux tranches de 10 millions d'euros et une de 5 millions d'euros.
- MARS 2021** Autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et du Comité de Protection des Personnes (CPP) d'un essai clinique de Phase 2 évaluant Tedopi® chez des patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire (essai TEDOVA) mené sous la promotion du groupe coopérateur français ARCAGY-GINECO.
- AVRIL 2021** Signature d'un accord de licence mondial avec Veloxis Pharmaceuticals pour le développement, la fabrication et la commercialisation de FR104/VEL-101, antagoniste de CD28, sur le marché de la transplantation d'organes. OSE Immunotherapeutics pourra recevoir jusqu'à 315 millions d'euros en paiements d'étapes potentiels, dont un paiement de 7 millions d'euros dû à la signature et des redevances échelonnées sur les ventes. En parallèle, OSE Immunotherapeutics conserve tous les droits pour développer FR104/VEL-101 dans les maladies auto-immunes.

- MAI 2021** Résultats positifs de Phase 1 de BI 765063, inhibiteur first-in-class de SIRP α , dans les tumeurs solides, présentés au congrès de l'ASCO 2021. Les données montrent une bonne tolérance de BI765063 et une efficacité en monothérapie chez des patients atteints de tumeurs solides et lourdement prétraités.
- Démarrage d'une étude clinique de phase 2 évaluant Tedopi® en combinaison avec Opdivo® (nivolumab) dans le cancer du poumon non à petites cellules, mené sous la promotion de la Fondation FoRT (Italie).
- JUILLET 2021** Versement de 10 millions d'euros au titre de la première tranche du prêt accordé par la Banque Européenne d'Investissement (BEI) le 12 février 2021 (émission de 850.000 BSA).
- SEPTEMBRE 2021** Résultats de Phase 1 d'escalade de dose de BI 765063 dans les tumeurs solides avancées, présentés au congrès de l'ESMO 2021. Les données de la Phase 1 d'escalade de dose ont montré une bonne tolérance de BI 765063 en monothérapie et en combinaison avec l'anti-PD1 ezabemlimab et des signes prometteurs d'activité clinique chez des patients atteints de tumeurs solides et lourdement prétraités.
- Résultats positifs de l'essai de Phase 3 de Tedopi® (Atalante 1) chez des patients HLA-A2 positifs souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules après échec d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire (PD1/PD-L1), présentés au congrès de l'ESMO.
- JANVIER 2022** Nomination de Dominique Costantini comme Directrice générale de transition suite au départ d'Alexis Peyroles.
- Obtention de l'IND (*Investigational New Drug*) acceptée aux États-Unis pour FR104/VEL-101, antagoniste de CD28, par Veloxis Pharmaceuticals, Inc., son partenaire dans la transplantation. Dans le cadre de l'accord de licence mondiale signé en avril 2021, cette première étape déclenche un paiement de 5 millions d'euros de Veloxis Pharmaceuticals, Inc. à OSE Immunotherapeutics.
- MAI 2022** Démarrage de la Phase 1 clinique d'expansion de BI 765063 dans le cancer de l'endomètre et colorectal et versement d'un paiement d'étape de 10 millions d'euros de Boehringer Ingelheim à OSE Immunotherapeutics.
- Inclusion du premier participant dans une étude de Phase 1 de FR104/VEL-101 évalué dans l'immunosuppression en transplantation rénale, une étude promue et menée par Veloxis Pharmaceuticals, Inc., son partenaire dans la transplantation
- JUIN 2022** Création d'un Conseil scientifique composé de six experts leaders internationaux pour accompagner la Société dans sa nouvelle phase de croissance et ses orientations scientifiques.
- OCTOBRE 2022** Nomination de Nicolas Poirier en qualité de nouveau Directeur général suite à la décision du Conseil d'administration
- Point d'étape sur Tedopi® avec des autorisations d'accès compassionnel accordées par des Autorités de santé en Europe à Tedopi® dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)
- DÉCEMBRE 2022** Premier patient traité dans l'essai clinique de phase 1/2 évaluant OSE-279, un anticorps bloquant monoclonal anti-PD1 à forte affinité, chez des patients atteints de tumeurs solides ou de lymphomes avancés.

Versement de 10 millions d’euros au titre de la deuxième tranche du prêt accordé par la Banque Européenne d’Investissement (BEI) le 16 décembre 2022 (émission de 550.000 BSA).

AVRIL 2023

Ligne de financement en fonds propres : pour compléter ses ressources financières et afin d’étendre sa visibilité financière jusqu’au deuxième trimestre 2024, OSE Immunotherapeutics a signé, le 27 avril 2023, une ligne de financement en fonds propres avec Vester Finance¹.

Conformément aux termes de l’accord, Vester Finance s’est engagé à souscrire un maximum de 2 800 000 actions de la Société, représentant 14,8 % au maximum du capital social, à sa propre initiative, sur une période maximale de 24 mois, sous réserve de certaines conditions contractuelles usuelles.

Les actions seront émises sur la base d’une moyenne des cours de bourse précédant chaque émission², diminuée d’une décote maximale de 6%, dans le respect de la règle de prix et du plafond fixés par l’assemblée générale³.

OSE Immunotherapeutics s’est engagée sur une utilisation minimale de la ligne de financement à hauteur de 600.000 euros, au-delà de laquelle la Société conserve la possibilité de suspendre ou de mettre fin à cet accord à tout moment et sans frais ni pénalité.

Cette opération a été décidée par le conseil d’administration de la Société agissant sur délégation de l’assemblée générale des actionnaires du 23 juin 2022⁴.

Une extension de cette ligne de financement avec Vester Finance a été signée le 27 septembre 2023, aux mêmes conditions, pour étendre la visibilité financière de la Société jusqu’au quatrième trimestre 2024. Cette extension, approuvée par le Conseil d’administration du 27 septembre 2023 agissant sur délégation de l’assemblée générale du 22 juin 2023, porte sur un maximum de 900 000 actions de la Société, représentant un maximum de 4,16 % du capital social, que Vester Finance s’est engagée à souscrire à sa propre initiative sur une période maximale de 24 mois, sous réserve de certaines conditions contractuelles usuelles.

MAI 2023

OSE Immunotherapeutics détient l’intégralité des droits mondiaux d’OSE-127/ Lusvertikimab. OSE Immunotherapeutics et Servier avaient signé un accord d’option de licence en deux étapes en décembre 2016. Les deux sociétés ont décidé d’un commun accord de mettre fin à cette option en raison, d’une part, de l’engagement stratégique d’OSE Immunotherapeutics dans la rectocolite

¹ Cette ligne de financement en fonds propres a été conseillée, structurée et souscrite par Vester Finance qui investit à titre habituel dans des sociétés de croissance dites « small caps », notamment dans le secteur de la santé ou des biotechnologies. Vester Finance peut, en tant qu’investisseur, être amené à revendre les actions à plus ou moins brève échéance. Vester Finance et son dirigeant bénéficient de 20 années d’expériences, ont réalisé plus de 100 opérations similaires, dont une a obtenu le Prix de la Meilleure Opération de Financement de l’année par le Club des Trente. Sur les 25 dernières opérations de lignes de financement en fonds propres réalisées par Vester Finance, les cours de bourse des sociétés ont progressé en moyenne de +18% et les capitalisations boursières de +52% (source : Vester Finance)

² Plus petit cours moyen quotidien pondéré par les volumes sur la période des deux séances de bourse précédant chaque émission

³ Le prix d’émission des actions doit être « au moins égal à la moyenne pondérée des cours des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d’émission éventuellement diminuée d’une décote maximale de 20%. »

⁴ 20^e résolution : délégation d’augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de personnes répondant à des caractéristiques déterminées. Vester Finance entre bien dans la catégorie visée en tant qu’investisseur à titre habituel dans des sociétés de croissance dites « small caps », notamment dans le secteur de la santé ou des biotechnologies.

hémorragique et, d'autre part, pour Servier après la revue des priorités de son portefeuille suite aux résultats négatifs de l'étude clinique exploratoire de phase 2a dans le syndrome de Sjögren primaire dont Servier était le promoteur. En conséquence, OSE Immunotherapeutics continue activement son essai clinique international de phase 2 dans la rectocolite hémorragique.

Fin du recrutement dans l'essai clinique de phase 2 TEDOPaM, promu et mené par le groupe GERCOR, qui évalue Tedopi® dans l'adénocarcinome pancréatique avancé ou métastatique. Au total, 136 patients ont été inclus dans cette étude.

JUILLET 2023 Avis favorable sur la désignation statut orphelin octroyé par l'Agence européenne des médicaments pour OSE-127/Lusvertikimab dans le traitement de la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL).

Fin du recrutement de patients dans l'étude FIRsT, un essai clinique de phase 1/2 qui évalue l'immunothérapie FR104/VEL-101, un fragment d'anticorps monoclonal antagoniste de CD28, chez des patients ayant reçu une transplantation rénale. Cette étude est promue et menée par le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes dans le cadre d'un accord de collaboration avec OSE Immunotherapeutics.

OCTOBRE 2023 Premiers résultats positifs de l'essai clinique de phase 1/2 évaluant OSE-279, un anticorps monoclonal anti-PD1 à forte affinité, chez des patients atteints de tumeurs solides, à la conférence « AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics » à Boston.

Premiers résultats cliniques de phase 1 de BI 770371, un nouvel anticorps monoclonal anti-SIRPα évalué dans les tumeurs solides, à la conférence de l'ESMO à Madrid. Dans cet essai de phase 1, Boehringer Ingelheim évalue BI 770371 en monothérapie et en combinaison avec ezabemlimab, un inhibiteur du point de contrôle PD1 (BI 754091).

DÉCEMBRE 2023 Le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes a présenté une analyse intermédiaire positive des données issues de la première utilisation en transplantation rénale de l'anti-CD28 FR104/VEL-101 au Congrès annuel de la Société Francophone de Transplantation (SFT) à Brest.

5.4 Stratégie et objectifs

OSE Immunotherapeutics est une société de biotechnologie intégrée qui développe, en propre ou en partenariat, des immunothérapies visant à contrôler le système immunitaire pour l'immuno-oncologie et immuno-inflammation.

L'objectif de la Société est de devenir un acteur international de premier plan dans le domaine de l'immunothérapie. OSE Immunotherapeutics vise à élargir et accélérer le développement de son portefeuille de produits au stade clinique et à explorer de nouvelles indications thérapeutiques dont le besoin médical est fort.

La Société maîtrise les technologies d'immuno-régulation et d'immuno-activation du système immunitaire avec des équipes et des expertises internationales complémentaires impliquées dans la recherche et l'optimisation des candidats médicaments, le développement pharmaceutique de biothérapies, le développement clinique et l'enregistrement. La Société

dispose d'un socle technologique innovant, d'un savoir-faire de sélection et d'optimisation du ciblage de récepteurs permettant des avancées thérapeutiques significatives.

OSE Immunotherapeutics dispose d'un portefeuille de cinq produits d'immunothérapie en cours de phase clinique de la phase 3 à la phase 1. La Société développe en parallèle ses plateformes technologiques et choisit les candidats les plus innovants pour entrer en développement préclinique puis clinique, seule ou dans le cadre d'un accord de partenariat avec un groupe pharmaceutique, pour des produits visant plusieurs indications et un marché plus large. Elle développe des produits activateurs (activation) ou régulateurs (suppression) immunologiques lui permettant d'identifier et de choisir les cibles les plus pertinentes pour réaliser des produits agonistes ou antagonistes utiles en immuno-oncologie ou en immuno-inflammation.

Pour réaliser ces objectifs, la Société prévoit de poursuivre ses projets en clinique et en préclinique pour créer un portefeuille plus riche et accélérer le passage de ses programmes de recherche en préclinique en phase clinique. Elle prévoit d'avancer ses programmes de développement soit par ses propres moyens, soit en co-développement dans le cadre de nouveaux accords de collaboration et de licence avec des acteurs industriels impliqués dans le domaine de l'immunologie d'activation ou de régulation. Ses produits pourront être développés dans des combinaisons thérapeutiques de fort intérêt clinique, dans des indications larges en partenariat avec des industriels pharmaceutiques ou dans des indications de niche en propre.

5.4.1 Une stratégie dynamique de développement en partenariat basée sur un portefeuille de produits innovants

Les partenariats conclus avec des groupes pharmaceutiques internationaux permettent à OSE Immunotherapeutics d'accélérer le développement clinique de ses produits. Tout comme avec AbbVie (accord dernièrement conclu en février 2024), Boehringer Ingelheim et Veloxis, la Société s'attache à trouver les « bons » partenaires, qui vont placer le produit dans leur portefeuille comme un programme d'intérêt et mettre toutes les ressources nécessaires pour codévelopper le produit et *in fine* répondre aux besoins des patients.

Par ailleurs, les partenariats représentent un élément fort du business modèle de la Société en générant des revenus non dilutifs qui permettent de financer les programmes de R&D sur des nouvelles cibles et entités thérapeutiques.

Grâce au potentiel de ses programmes les plus avancés, la Société a conclu des partenariats stratégiques mondiaux avec des sociétés pharmaceutiques internationales de premier plan pour mener le développement clinique de produits clés :

OSE-230

Accord de collaboration et de licence mondiale exclusive avec AbbVie le 28 février 2024 pour développer, fabriquer et commercialiser OSE-230. OSE Immunotherapeutics recevra un paiement initial de 48 millions de dollars et pourra recevoir jusqu'à 665 millions de dollars supplémentaires en paiements d'étapes de développement, réglementaires et de commercialisation. Par ailleurs, OSE Immunotherapeutics pourra recevoir des redevances échelonnées sur les ventes nettes mondiales d'OSE-230.

FR104/VEL-101

Accord de collaboration et de licence exclusive (conclu le 26 avril 2021) avec Veloxis Pharmaceuticals pour le développement, la fabrication et la commercialisation de FR104/VEL-101, antagoniste de CD28, sur le marché de la transplantation d'organes. Par cet accord, Veloxis prévoit de développer FR104/VEL-101 pour proposer une nouvelle option thérapeutique dans la prophylaxie du rejet d'organe chez les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide.

Selon cet accord, OSE Immunotherapeutics recevra de Veloxis jusqu'à 315 millions d'euros en paiements d'étapes potentiels dont un paiement de 7 millions d'euros dû à la signature, des paiements d'étapes liés au développement, à l'enregistrement et à la commercialisation du produit ainsi que des redevances échelonnées sur les futures ventes potentielles. Veloxis prendra en charge tous les coûts de production, de développement et de commercialisation de FR104/VEL-101 dans les indications de transplantation.

Veloxis Pharmaceuticals, Inc., a obtenu en janvier 2022 l'acceptation de la demande d'IND aux États-Unis pour FR104/VEL-101 pour mener un essai clinique aux États-Unis promu par Veloxis. Dans le cadre de l'accord de licence mondiale signé en avril 2021, cette première étape a déclenché un paiement de 5 millions d'euros de Veloxis Pharmaceuticals, Inc. à OSE Immunotherapeutics. Depuis lors, un essai de Phase 1, promu et mené par Veloxis, a été mené chez le volontaire sain pour évaluer une nouvelle formulation sous-cutanée.

BI 765063 (OSE-172) ET BI 770371

Accord de collaboration et de licence exclusive (conclu en avril 2018) avec Boehringer Ingelheim pour développer conjointement BI 765063 (OSE-172) et les anticorps SIRP α découlant de la technologie : Boehringer Ingelheim prend en charge financièrement le développement du produit dans plusieurs types de cancers, son enregistrement et sa mise sur le marché au plan international.

Selon les termes de cet accord, OSE Immunotherapeutics recevra de Boehringer Ingelheim un montant potentiel de plus de 1,1 milliard d'euros en fonction d'étapes prédéfinies de développement, de mise sur le marché et de ventes, plus des royalties sur les ventes mondiales nettes du produit. Ce montant inclut un paiement de 15 millions d'euros à la signature du contrat (reçu en avril 2018), un paiement d'étapes de 15 millions d'euros (reçu en juin 2019) suite à l'obtention de l'autorisation de l'essai clinique (en mars 2019) un paiement d'étape de 8 millions d'euros (reçu en octobre 2021) au traitement du premier patient dans la phase d'expansion de l'étude de phase 1 dans le cancer avancé MSS (Microsatellite Stable) de l'endomètre ou colorectal (en septembre 2021) et un paiement d'étape de 10 millions d'euros (reçu en mai 2022) au démarrage de la phase 1b menée par Boehringer Ingelheim dans le carcinome hépatocellulaire avancé et dans le cancer tête et cou.

La phase d'escalade de dose (Étape 1 de la phase 1) est terminée. BI 765063 en monothérapie et en association a montré une bonne tolérance, sans toxicité hématologique et sans atteinte de la dose maximale tolérée (MTD).

La phase d'expansion (Étape 2 de la phase 1) est en cours et a pour objectif de poursuivre l'évaluation des premiers signes d'efficacité de BI 765063 en association avec ezabentlimab dans le cancer colorectal avancé MSS et le cancer de l'endomètre avancé MSS en rechute après un traitement standard et n'ayant pas reçu d'inhibiteur anti-PD(L)-1 antérieurement.

Une étude clinique internationale de phase 1b de BI 765063 en association avec ezabentlimab ou avec d'autres médicaments est en cours dans le cancer de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, et dans le carcinome hépatocellulaire. Cette étude est menée sous la promotion de Boehringer Ingelheim.

En parallèle, Boehringer Ingelheim évalue BI 770371 en monothérapie et en combinaison avec BI 754091, dans un essai clinique international de phase 1 d'escalade/d'expansion de dose chez des patients atteints de tumeurs solides. Les premiers résultats cliniques de BI 770371 ont été présentés en conférence internationale en octobre 2023.

Par ailleurs, la Société pourrait accélérer le développement de certains de ses produits en co-développement dans le cadre de nouveaux accords de collaboration et de licence avec des acteurs industriels impliqués dans le domaine de l'immunologie d'activation ou de régulation. Ses produits pourront être développés dans des combinaisons thérapeutiques de fort intérêt clinique, dans des indications larges.

5.4.2 Des produits propriétaires développés en direct

TEDOPI®

- **Des résultats positifs finaux de l'étude clinique de phase 3 de Tedopi® dans le cancer du poumon non à petites cellules – Un essai de phase 3 confirmatoire en préparation pour positionner Tedopi® en deuxième ligne en résistance secondaire post-immunothérapie**

Les résultats de l'essai de phase 3 Tedopi®, Atalante 1, ont montré des bénéfices significatifs de survie de Tedopi® versus un traitement standard de chimiothérapie (docetaxel ou permetrexed) chez les patients HLA-A2 positifs, atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules et en résistance secondaire aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaires. Les patients de l'essai souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules en résistance secondaire étaient en échec aux traitements par inhibiteurs de point de contrôle donnés en deuxième ligne, une population de patients traités en troisième ligne, difficiles à traiter et à fort besoin médical.

Sur la base de ces résultats, OSE Immunotherapeutics prépare un nouvel essai de phase 3 en vue de l'enregistrement de Tedopi®. Cet essai clinique confirmatoire évaluera Tedopi® versus le traitement standard, en deuxième ligne de traitement chez des patients exprimant le biomarqueur HLA-A2 atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé. Le dossier complet pour initier cette nouvelle phase 3 de Tedopi® a été déposé fin 2023 auprès de la FDA, ces éléments viennent ont revus positivement par l'Agence américaine début 2024 et devraient permettre une mise en route de l'essai aux États-Unis au deuxième trimestre 2024, et plus largement en Europe au deuxième semestre 2024.

Par ailleurs, des accords de licence sur deux territoires ont été conclus pour faire bénéficier de Tedopi® au plus grand nombre de patients à l'international et pour maximiser son potentiel :

- Accord de licence (conclu en 2015) avec RAFA Laboratories pour le territoire Israélien qui bénéficie de fortes connaissances et expertise immunologiques.
- Accord de licence (conclu en 2019) avec Chong Kun Dang (CKD) Pharmaceuticals Corp. pour le développement de Tedopi® en Corée. Selon les termes de l'accord, OSE Immunotherapeutics recevra des paiements d'étapes d'un montant total de 4,3 millions d'euros, dont 1,2 million d'euros à la signature (700 000 euros) et au résultat positif de l'étape-1 d'Atalante 1 (500 000 euros déjà versés suite aux résultats positifs de l'étape 1 d'Atalante 1). Les paiements d'étape pour 3,1 millions d'euros supplémentaires sont liés à des milestones d'enregistrement et de commercialisation Tedopi®. L'accord prévoit également des royalties sur les ventes du produit et une marge dans le cadre du prix de transfert à un niveau légèrement inférieur à une trentaine de pourcents. L'accord porte sur le développement et la licence de Tedopi® sur le marché coréen qui représente environ 1 % du marché mondial de l'oncologie.

En parallèle, compte tenu d'un renforcement significatif de la valeur de Tedopi® grâce aux résultats positifs de la première étude de phase 3, la Société poursuit l'exploration d'opportunités de partenariats potentiels pour le produit dans certaines régions.

- **Tedopi®, en association avec Opdivo®, en phase 2 dans le cancer du poumon non à petites cellules** : un essai mené sous la promotion de la fondation italienne en oncologie, FoRT, avec le soutien de Bristol Myers Squibb et d'OSE Immunotherapeutics.

Cet essai clinique de phase 2 vise à évaluer Tedopi® en combinaison avec Opdivo® (nivolumab), un checkpoint inhibiteur ciblant le récepteur PD1 de Bristol Myers Squibb, ou avec une chimiothérapie en traitement de deuxième ligne chez les patients HLA-A2 positifs atteints d'un cancer du poumon métastatique non à petites cellules après une première ligne de chimio-immunothérapie. L'essai est en cours depuis novembre 2021.

- **Tedopi®, en phase 2 dans le cancer du pancréas** : un essai mené sous la promotion du groupe coopérateur en oncologie, le GERCOR, chez des patients HLA-A2 positifs atteints d'un cancer du pancréas localement avancé.

L'essai clinique de phase 2 TEDOPaM est une étude non comparative, randomisée de Tedopi® en traitement de maintenance seul ou en association avec nivolumab, ou FOLFIRI* après traitement d'induction par FOLFIRINOX** chez des patients souffrant d'un adénocarcinome pancréatique avancé, sans progression après 8 cycles de FOLFIRINOX. Le critère principal de l'étude est le taux de survie à un an (Fleming – analyse de futilité ; hypothèse nulle 25 % ; hypothèse alternative ≥ 50 %), Le critère secondaire majeur est la durée jusqu'à échec de la stratégie de maintenance (durée jusqu'à échec de la stratégie = durée de maintenance + réintroduction de FOLFIRI).

Des résultats intérimaires intéressants de TEDOPaM ont été présentés au congrès 2022 de l'ASCO.

Le recrutement de patients dans l'étude a été finalisé en mai 2023 avec un total de 136 patients inclus.

Les résultats de l'étude TEDOPaM sont attendus en 2024.

- **Tedopi®, en association avec Keytruda®, en phase 2 en traitement de maintenance dans le cancer de l'ovaire** : un essai mené sous la promotion du groupe coopérateur ARCAGY-GINECO.

Cet essai clinique de Phase 2 (essai TEDOVA) vise à évaluer Tedopi® en traitement de maintenance en monothérapie ou en combinaison avec l'anti-PD1 Keytruda® (fourni par MSD, Merck Sharp & Dohme Corp, une filiale de Merck & Co., Inc.) versus le traitement de référence chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en situation de rechute platine sensibles, et dont la maladie est contrôlée après chimiothérapie avec platine. Il est prévu d'inclure 180 patientes dans l'étude en cours, dont la première a été randomisée en août 2021.

OSE-279

OSE-279 est en Phase 1/2 clinique dans les tumeurs solides avancées depuis décembre 2022. Il s'agit d'une étude en ouvert d'escalade et d'expansion de dose visant à déterminer la dose maximum tolérée et/ou la dose recommandée pour la phase 2 de l'anti-PD1 OSE-279 en monothérapie. Les objectifs secondaires incluent l'évaluation de l'activité antitumorale, l'évaluation du profil de tolérance, la pharmacocinétique et l'occupation du récepteur ou le profil de pharmacodynamie.

Des premiers résultats cliniques positifs d'efficacité et de tolérance, dont un taux élevé de réponse antitumorale chez des patients difficiles à traiter, ont déjà été observés et présentés lors de congrès internationaux.

Cette première étude clinique permettra, par la suite, d'explorer OSE-279, produit propriétaire, en combinaison avec d'autres candidats médicaments d'OSE Immunotherapeutics ou avec des actifs externes à travers de nouveaux partenariats potentiels avec des sociétés de biotechnologie ou pharmaceutiques.

OSE-127 (LUSVERTIKIMAB)

Les résultats de phase 1 d'OSE-127 (Lusvertikimab) publiés en 2023 dans la revue *Journal of Immunology* ont montré des résultats positifs avec un bon profil de sécurité et de tolérance du produit. Tous les paramètres de pharmacocinétique et de pharmacodynamique étaient cohérents et ont démontré une proportionnalité des doses tout au long de l'escalade de doses jusqu'à 10 mg/kg. Ces données ont permis de déterminer le schéma d'administration pour la suite du développement en Phase 2.

Un essai clinique de Phase 2 randomisé, en double aveugle versus placebo est en cours pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'OSE-127 (Lusvertikimab) chez des patients souffrant de rectocolite hémorragique active modérée à sévère après échec, perte de réponse ou intolérance à un (des) traitement(s) antérieur(s).

Le premier patient a été inclus en décembre 2020 dans cette étude qui prévoit l'inclusion de 150 patients.

Le critère d'évaluation primaire de l'étude dans la rectocolite hémorragique est la modification du score Mayo modifié entre le début de l'étude et les symptômes cliniques de la semaine 10 (sous-scores de la fréquence des selles et des saignements rectaux) en plus du sous-score endoscopique ([cf. www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Une analyse de futilité intermédiaire a été menée, selon le protocole, chez les 50 premiers patients (soit 33 % du nombre total de patients prévus dans l'étude) ayant terminé la phase d'induction de l'essai. Le critère principal de l'analyse de futilité portait sur l'efficacité d'OSE-127 versus placebo évaluée selon la réduction du Score Mayo modifié (un index permettant d'évaluer l'activité de la rectocolite hémorragique). En décembre 2021, sur la base des résultats d'efficacité et de tolérance de cette analyse, le Comité indépendant d'experts scientifiques (IDMC, « Independent Data Monitoring Committee ») de l'essai a recommandé la poursuite de l'étude évaluant OSE-127, antagoniste du récepteur à l'IL-7, chez des patients atteints de rectocolite hémorragique. Par ailleurs, comme déjà observé dans l'essai de Phase 1 chez le volontaire sain, OSE-127 a montré un bon profil de sécurité et de tolérance chez tous les patients.

En juillet 2023, le Comité indépendant d'experts scientifiques (IDMC, « Independent Data Monitoring Committee ») de l'étude clinique a recommandé la poursuite de l'essai jusqu'à sa finalisation. En mars 2024, la Société a annoncé la fin du recrutement dans l'essai clinique de phase 2 dans la rectocolite hémorragique. Les premiers résultats d'efficacité post-phase d'induction (critère principal à la semaine 10) et la première évaluation précoce après 6 mois de traitement dans la phase d'extension en ouvert sont attendus mi-2024.

En parallèle du développement clinique, OSE-127 (Lusvertikimab) est développé en préclinique dans la Leucémie Aiguë Lymphoblastique. Ce programme, développé en collaboration avec l'Université de Kiel, vise à évaluer, dans des modèles de xénogreffes avec des cellules issues de patients, le potentiel thérapeutique d'OSE-127 (Lusvertikimab) à cibler et bloquer l'expression élevée et dérégulée du récepteur à l'IL-7 chez 84 % des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B ou T.

En juillet 2023, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a rendu un avis favorable sur la désignation statut orphelin pour OSE-127 (Lusvertikimab) dans le traitement de la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL).

5.4.3 Recherche & Développement : poursuite active de nouveaux programmes innovants de recherche, des plateformes de recherche brevetées, évolution du portefeuille de produits en phase clinique

La recherche et le développement sont au cœur de l'activité de la Société. Pour mener ses programmes de développement, la Société utilise ses ressources internes et a recours à des partenariats avec des instituts de recherche publics et à des sous-traitants spécialisés. La Société dispose d'un laboratoire de recherche sur son site nantais où les équipes mènent différentes activités d'optimisation et des études précliniques.

La Société s'appuie sur des expertises internes et internationales en immunothérapie avec notamment des modèles ad hoc de vaccination à base de cellules T, de microenvironnement des tumeurs (immuno-oncologie basée sur les cellules T), de maladies auto-immunes et inflammatoires, et permettant une accélération du développement. Elle se développe également grâce à son réseau d'experts cliniques dans ces pathologies à composante immunitaire.

OSE Immunotherapeutics s'appuie sur ses trois plateformes de recherche brevetées pour générer une forte valeur :

La plateforme Points de contrôle myéloïdes vise à optimiser le potentiel thérapeutique des cellules myéloïdes (macrophages, cellules dendritiques) en immuno-oncologie. Un premier programme de recherche SIRPα a été licencié à Boehringer Ingelheim. Un deuxième programme est en cours sur la cible **CLEC-1**, un nouvel inhibiteur de point de contrôle exprimé par les cellules myéloïdes, découvert par l'équipe de recherche d'OSE Immunotherapeutics en collaboration avec l'équipe du Dr Elise Chiffolleau (Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie de Nantes) et publiés dans la revue *Science Advances* en 2022.

La plateforme Anticorps monoclonaux pro-résolutifs vise à contrôler l'inflammation médiée par les cellules myéloïdes (macrophages, neutrophiles). Dans la résolution de l'inflammation, **OSE-230**, développé en partenariat avec AbbVie, est un premier anticorps agoniste de la cible ChemR23, exprimée sur les cellules myéloïdes, mis au point avec la capacité d'activer les voies de la résolution dans l'inflammation chronique et de restaurer l'intégrité du tissu pathologique. Ces résultats précliniques, obtenus dans plusieurs pathologies inflammatoires chroniques, font d'OSE-230 un premier candidat vers la clinique pour une nouvelle classe thérapeutique. D'autres cibles sont en cours d'évaluation par les équipes de recherche de la Société.

La plateforme Cytokines vise à délivrer le potentiel de cytokines modifiées en immuno-oncologie ou dans les maladies auto-immunes. La première cytokine sélectionnée pour être modifiée et fusionnée à l'anti-PD1 OSE-279 est l'interleukine-7 (IL-7), constituant ainsi BiCK1®-IL-7, une nouvelle immunothérapie bispécifique. Des travaux précliniques d'efficacité de BiCK1®-IL-7 ont été présentés lors de congrès internationaux. Cette première thérapie bifonctionnelle cible PD1 et délivre en même temps la cytokine IL-7 aux cellules exprimant PD1 en utilisant le principe de « cis-targeting ». Ce produit est capable de restaurer la fonction des cellules lymphocytaires T épuisées, cause fréquente de l'échappement clinique aux anti-PD1. Il permet d'accroître les cellules souches T capables de reconstituer les cellules T mémoires et T effectrices pour augmenter l'efficacité antitumorale.

La Société va poursuivre le développement de produits innovants en R&D et préclinique dans le cadre de collaborations de recherche avec des centres de recherche d'excellence, ou dans le cadre de programmes collaboratifs menés au sein de consortium financés dans le cadre d'appels à projets.

5.5 Recherche et développement, brevets et licences

5.5.1 Propriété industrielle

OSE Immunotherapeutics est assistée dans ses démarches et actions de protection de ses droits de propriété intellectuelle par des cabinets spécialisés en propriété intellectuelle.

5.5.1.1 La technologie Memopi® et le produit Tedopi® (OSE -2101)

La Société est, avec OPI (sa filiale détenue à 100%), propriétaire des droits mondiaux sur OSE-2101.

OSE-2101 fait spécifiquement l'objet d'une famille de brevets, la famille princeps, et la protection est complétée par d'autres familles de brevets.

Famille Princeps

Les revendications des brevets délivrés de cette famille couvrent une composition comprenant la combinaison de peptides de natures différentes (peptides CTL optimisés pour une liaison accrue au récepteur HLA-A2, peptides CTL optimisés pour une liaison accrue au récepteur T cytotoxiques, peptides HTL) du produit OSE-2101 ainsi que les applications thérapeutiques de cette composition pour le traitement du cancer, en particulier pour retarder les rechutes de cancer après chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO 04/094454 déposée le 16 avril 2004 et qui revendique la priorité d'une demande américaine déposée le 18 avril 2003 sous le numéro US 60/463,724.

Elle comprend les brevets délivrés suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
EP04759962.6	Europe	EP 1 620 456	EP 1 620 456	26/02/2014	Avril 2024
Valides dans les états suivants : Allemagne, Belgique, Espagne, Royaume-Uni, France, Suisse, Italie					
US14081086	Etats-Unis	US2010209493	US 8,007,810	30/08/2011	Avril 2024
JP5156882	Japon	JP2006526628	JP5156882	21/12/2012	Avril 2024

(*) Date d'expiration prorogable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Familles complémentaires

La thérapie immunitaire T et le traitement des métastases cérébrales (patients HLA-A2 positifs)

La Société a déposé le 6 novembre 2014 une demande de brevet internationale (WO2016/070928) portant sur une thérapie immunitaire T spécifique pour une utilisation dans le traitement des métastases cérébrales de patients HLA-A2 positifs. Cette demande de brevet ouvre des nouvelles indications potentielles pour ses produits dans le domaine des métastases cérébrales, une localisation métastatique compliquant plusieurs cancers.

Cette famille comprend les brevets et demandes de brevet suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration *
AU2014410466	Australie	AU2014410466	AU2014410466	2/01/2020	Novembre 2034
KR10-2017-7015327	Corée du sud	KR20170098811	KR102043725	6/11/2019	Novembre 2034
US15/524,278	Etats-Unis	US2017319672	US 10,434,157	8/10/2019	Novembre 2034 + 157 jours
IL250576	Israël	IL250576	IL250576	27/12/2019	Novembre 2034
JP2017-518779	Japon	JP2017533898	JP6474893	8/02/2019	Novembre 2034
TW104135282	Taiwan	TW201625287	TW I703982	11/09/2020	Octobre 2035
CA 2,963,184	Canada	CA 2,963,184	CA 2,963,184	24/11/2020	Novembre 2034
EP 14796049.6	Europe	EP 3215184	EP 3215184	3/03/2021	Novembre 2034
Validé en Belgique, Suisse, Allemagne, Espagne, France, Royaume-Uni, Italie					
CN 201480082351.X	Chine	CN107073087A	ZL201480082351.X	8/09/2020	Novembre 2034
EA 201790990	Eurasie	EA 201790990	EA037271	02/03/2021	Novembre 2034
MX/a/2017/005807	Mexique	MX/a/2017/005807	MX386458	24/09/2021	Novembre 2034
NZ 729514	Nouvelle-Zélande	NZ729514	NZ 729514	24/03/2020	Novembre 2034

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

La thérapie immunitaire et une réponse T mémoire précoce

OSE Pharma a déposé le 29 juin 2015 une demande de brevet internationale (WO2017/000983) portant sur une thérapie immunitaire T spécifique capable d'induire une réponse de cellules T-mémoire précoce chez des patients HLA-A2 positifs. Ce brevet couvre le mode d'administration du produit.

Cette famille comprend les brevets et demandes de brevet suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration *
ZA2018/00434	Afrique du Sud	ZA201800434	ZA2018/00434	19/12/2018	Juin 2035
JP 2017-567729	Japon	JP2018525343	JP 6654207	30/01/2020	Juin 2035
EP 15 733431.9	Europe	EP 3 313 431	EP 3 313 431	15/11/2023	Juin 2035
Validé en Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, France, Irlande, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède et Suisse					
US 15/578,721	Etats-Unis	US-2018-0169200	US11191820	07/12/2021	Juin 2035 + 308 jours
AU2015400687	Australie	AU2015400687	AU2015400687	5/08/2021	Juin 2035
CA 2,990,299	Canada	CA2990299	CA2990299	10/10/2023	Juin 2035
EA 201890148	Eurasie	EA201890148	EA041118	15/09/2022	Juin 2035
IL 255722	Israël	IL255722		En cours de délivrance	Juin 2035
KR 10-2022-7002805	Corée du Sud	KR10-2022-0018078	KR10-2571745	23/08/2023	Juin 2035
NZ 737717	Nouvelle-Zélande	NZ737717	NZ 737717	30/11/2021	Juin 2035

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Méthode de préparation d'une émulsion stable

OSE Immunotherapeutics a déposé le 24 janvier 2018 une demande de brevet internationale (WO2018/138110) portant sur une méthode de préparation d'une émulsion stable à une échelle industrielle et sur le produit prêt à l'emploi.

Cette famille comprend les brevets et demandes de brevet suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration *
TW 107102651	Taiwan	TW 201840331	I793099	21/02/2023	Janvier 2038
AR 20180100167	Argentine	AR113209		En cours d'examen	Janvier 2038
EP 18 710760.2	Europe	EP 3 573 600	EP3 573 600	02/03/2022	Janvier 2038

Validé en Albanie, Autriche, Bosnie-Herzégovine, Belgique, Bulgarie, Suisse, Chypre, Tchéquie, Allemagne, Danemark, Estonie, Espagne, Finlande, France, Royaume-Uni, Grèce, Croatie, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Lituanie, Luxembourg, Lettonie, Monaco, Montenegro, Macédoine, Malte, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal, Roumanie, Serbie, Suède, Slovénie, Slovaquie, Saint-Marin et Turquie.					
US 16/477,534	Etats-Unis	US-2019-0345213	US11,325,959	10/05/2022	Janvier 2038
US 17/736,113	Etats-Unis	US-2022-0259277-A1		En cours de délivrance	Janvier 2038
EP 22 153774.9	Europe	EP 4 029 494		En cours d'examen	Janvier 2038
AU 2018213890	Australie	AU2018213890	AU2018213890	02/11/2023	Janvier 2038
BR 11 2019 014917 1	Brésil	BR112019014917		En cours d'examen	Janvier 2038
CA 3,047,492	Canada	CA3047492	CA3047492	02/01/2024	Janvier 2038
CN 201880007527.3	Chine	CN110191703A	ZL201880007527.3	08/04/2022	Janvier 2038
CN 202210293478.2	Chine	CN114917189A		En cours d'examen	Janvier 2038
J/6205	Macao			11/10/2022	Janvier 2038
IL 267237	Israël	IL267237		En cours d'examen	Janvier 2038
JP 2019-560481	Japon	JP2020505464	JP7140778	12/09/2022	Janvier 2038
KR 10-2019-7024340	Corée du Sud	KR10-2019-0107113	KR10-2577036	06/09/2023	Janvier 2038
MX/a/2019/008878	Mexique	MX2019008878	MX395840	22/09/2022	Janvier 2038
NZ 745571	Nouvelle-Zélande			En cours de délivrance	Janvier 2038
ZA 2019/05487	Afrique du Sud		ZA 2019/05487	27/05/2020	Janvier 2038
62020006780.4	Hong Kong	40016682A	HK40016682	26/08/2022	Janvier 2038
42023067136.4	Hong Kong			En cours d'examen	Janvier 2038

(*) Date d'expiration prorogable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Traitement en combinaison avec un inhibiteur de checkpoint immunitaire

OSE Immunotherapeutics a déposé le 27 novembre 2017 une demande de brevet internationale (WO2019/101347) portant sur une méthode de traitement du cancer impliquant des administrations séquentielles de Tedopi® et d'un inhibiteur de checkpoint immunitaire.

Cette famille comprend les brevets et demandes de brevet suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration *
AU 2017440798	Australie	AU2017440798		En cours d'examen	Novembre 2037
CA 3,081,774	Canada	CA3081774		En cours d'examen	Novembre 2037
CN 201780097101.7	Chine	CN111727051A		En cours d'examen	Novembre 2037
EP 17 811880.8	Europe	EP 3 716 999		En cours d'examen	Novembre 2037
IL 274748	Israël	IL274748		En cours d'examen	Novembre 2037
JP 2020-528928	Japon	JP2021504378	JP6999035	23/12/2021	Novembre 2037
KR 10-2020-7018440	Corée du Sud	KR10-2020-0093005	KR 10-2624844	10/01/2024	Novembre 2037
NZ 765655	Nouvelle-Zélande			En cours d'examen	Novembre 2037
US 16/767,144	Etats-Unis	US2020-0384067	US11696936	11/07/2023	Novembre 2037

5.5.1.2 FR104

Le portefeuille relatif au produit FR104 portant sur des anticorps antagonistes anti-CD28 comprend les familles de demandes de brevet et de brevets suivantes.

Famille 1

Cette famille, au nom de l'INSERM, concerne l'anticorps CD28.3 et des anticorps dérivés de celui-ci.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2002/051871 déposée le 26 décembre 2001 et qui revendique la priorité d'une demande de brevet français déposée le 26 décembre 2000 sous le numéro FR0017025.

Cette famille comprend le brevet suivant :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
US10/450,832	Etats-Unis	US2008/0038273	US 7723482	18/01/2008	Décembre 2021 + 1419 jours

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Famille 2

Cette famille, codétenue avec l'INSERM, concerne une structure particulière d'anticorps monovalent recombinant, en particulier dérivé de l'anticorps CD28.3.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2010/082136 déposée le 13 janvier 2010 et qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 14 janvier 2009 sous le numéro EP09290029.9.

Cette famille comprend les brevets suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
CA2749627	Canada	CA2,749,627	CA2,749,627	14/05/2019	Janvier 2030
CA3037902	Canada	CA3037902	CA3037902	31/08/2021	Janvier 2030
US13/144,471	Etats-Unis	US2011/0313135	US 9,587,023	07/03/2017	Janvier 2030 + 949 jours
JP2011-545812	Japon	JP2012-514997	JP 5755148	05/06/2015	Janvier 2030
US15/416513	Etats-Unis	US2017166643	US 10689444	23/06/2020	Janvier 2030

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Famille 3

Cette famille, codétenue avec l'INSERM, concerne un procédé de sélection d'un ligand monovalent du récepteur CD28 humain capable de se lier à l'épitope de l'anticorps CD28.3.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2011/042891 déposée le 8 octobre 2010 et qui revendique la priorité d'une demande de brevet français déposée le 9 octobre 2009 sous le numéro FR0904866.

Cette famille comprend les brevets suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
EP10785516.5	EP	EP2486059	EP2486059	11/11/2015	Octobre 2030
Validé en Belgique, Suisse, Allemagne, Espagne, France, Royaume-Uni, Irlande, Italie, Pays-Bas.					
US13/501015	Etats-Unis	US2013/0058933	US 8785138	22/07/2014	Octobre 2030

(*) Date d'expiration prorogable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Famille 4

Cette famille, codétenue avec l'INSERM, concerne des anticorps humanisés dérivés de l'anticorps CD28.3 et leur utilisation comme médicament.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2011/101791 déposée le 16 février 2011 et qui revendique la priorité de deux demandes de brevet européen déposées le 18 février 2010 et 13 juillet 2010 respectivement sous les numéros EP10290080.0 et EP 10290389.5.

Cette famille comprend les brevets suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
EP11707918.6	EP	EP2536764	EP2536764	04/07/2018	Février 2031
Validé en :					
Albanie, Autriche, Belgique, Bulgarie, Croatie, Chypre, République Tchèque, Danemark, Allemagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Macédoine du nord, Malte, Monaco, Norvège Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, San Marin, Serbie, Slovaquie, Slovénie, Espagne, Suède, Suisse, Liechtenstein, Turquie, Royaume-Uni					
EP18177022.3	EP	EP3428192	EP3428192	11/08/2021	Février 2031
Validé en Belgique, France, Allemagne, Italie, Espagne, Suisse/Lichtenstein, Grande-Bretagne					
CA 2,788,544	Canada	CA 2,788,544	CA 2,788,544	05/03/2019	Février 2031
JP2012-553431	Japon	JP2013-519389	JP5992340	26/08/2016	Février 2031
US13/577103	Etats-Unis	US2013/0078236	US 8785604	22/07/2014	Février 2031
US14/326119	Etats-Unis	US20150071916	US 9,562,098	07/02/2017	Février 2031 + 180 jours
US15/386998	Etats-Unis	US2017/114136	US10364287	30/07/2019	Février 2031 + 149 jours

(*) Date d'expiration prorogable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Famille 5

Cette famille, au nom d'OSE Immunotherapeutics, concerne un régime d'administration d'anticorps humanisés dérivés de l'anticorps CD28.3.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2017/103003 déposée le 15/12/2016 et revendiquant la priorité de deux demandes de brevet européen déposées le 15 décembre 2015 et le 22 novembre 2016 respectivement sous les numéros EP 15200281.2 et EP16306537.8.

Cette famille comprend les brevets et demandes de brevet suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration *
EP16822423.6	Europe	EP3390450	EP3390450	20/01/2021	Décembre 2036
Validé en : Albanie, Autriche, Belgique, Bulgarie, Croatie, Chypre, Rép Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Monaco, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal, Rép Macédoine, Roumanie, San Marin, Serbie, Slovaquie, Slovénie, Espagne, Suède, Suisse, Liechtenstein, Turquie, Royaume-Uni.					
EP21150940.1	Europe	EP 3868785		En cours d'examen	Décembre 2036
US18/463,454	États-Unis			En cours d'examen	Décembre 2036
JP2018-532040	Japon	JP2018538309	JP6923528	02/08/2021	Décembre 2036
CN201680080258.4	Chine	CN108699148		En cours d'examen	Décembre 2036
KR10-2018-7020218	Corée du Sud	KR20180087428		En cours d'examen	Décembre 2036
HK 19120836.2	Hong Kong	HK1260979	HK1260979	17/09/2021	Décembre 2036
HK 42022048901.7	Hong Kong	HK40058111		En cours d'enregistrement	Décembre 2036

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

5.5.1.3 OSE-127 ou EFFI-7

Le portefeuille relatif au projet Effi-7 portant sur des anticorps antagonistes anti-IL-7R α comprend quatre familles de brevets et demandes de brevet.

Famille 1

Cette famille porte sur des anticorps anti-IL-7R α antagonistes de la voie IL7. Elle concerne en particulier l'anticorps en cours de développement.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2015189302 déposée le 10 juin 2015 et qui revendique la priorité de deux demandes, une demande provisoire américaine US 62/010117 déposée le 10 juin 2014 et une demande de brevet européen EP15305078.6 déposée le 23 janvier 2015.

Cette famille comprend de manière non-exhaustive les brevets et demandes de brevet suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
US15/317355	Etats-Unis	US2017/0129959	US 10428152	01/10/2019	Juin 2035
US16/532000	Etats-Unis	US-2019-0382497	US11440964	13/09/2022	Juin 2035 + 7 jours
US17/941,885	Etats-Unis	US-2023-0340133		En cours d'examen	Juin 2035
EP15727989.4	Europe	EP3155014		En cours d'examen	Juin 2035
17104912.8	Hong-Kong	1231487		En cours d'enregistrement	Juin 2035
2016/08275	Afrique du Sud			En cours d'examen	Juin 2035
170005	Algérie			En cours d'examen	Juin 2035
AU 2015273532	Australie	AU2015273532	AU2015273532	08/07/2021	Juin 2035
SA 516380455	Arabie Saoudite	2016005336	SA7395	22/12/2020	Juin 2035
AP/P/2016009599	ARIPO	AP2016009599	AP5847	28/10/2021	Juin 2035
BR1120160287550	Brésil	BR112016028755	BR112016028755	16/01/2024	Juin 2035
1242/2016	Emirats Arabes Unis			En cours d'examen	Juin 2035
EA201692460	Eurasie	EA201692460	EA39303	11/01/2022	Juin 2035
CA 2,950,823	Canada	CA2950823		En cours d'examen	Juin 2035
JP 2017-517406	Japon	2017-522903	JP7324565	02/08/2023	Juin 2035
KR 10-2017-7000724	Corée du Sud	KR10-2017-0019417	KR10-2612930	07/12/2023	Juin 2035
3172-2016	Chili	3172-2016	CL66.717	07/02/2023	Juin 2035
CN 201580043066.1	Chine	CN106715471A	106715471	09/04/2021	Juin 2035
NC2016/0005101	Colombie		34155	13/08/2018	Juin 2035
CR2016-000576	Costa Rica	CR2016-000576	4268	31/10/2022	Janvier 2036
PCT 1982/2016	Egypte			En cours d'examen	Juin 2035
201617042413	Inde	IN201617042413	IN443904	09/08/2023	Juin 2035
IL 249449	Israël	IL 249449	IL 249449	01/10/2020	Juin 2035

SG11201610036P	Singapour	SG11201610036P	SG 11201610036P	17/10/2020	Juin 2035
P12016002094	Malaisie	MY-190889	MY-190889-A	17/05/2022	Juin 2035
MX/a/2016/016236	Mexique	MX2016016236	376066	02/11/2020	Juin 2035
NZ726932	Nouvelle-Zélande	NZ726932	NZ726932	26/05/2022	Juin 2035
1201600468	OAPI		20097	23/07/2021	Juin 2035
2699-2016	Pérou		10980	16/11/2021	Juin 2035
1-2016-502445	Philippines			En cours d'examen	Juin 2035
RU2016151265	Russie	RU2016151265	2734076	12/10/2020	Juin 2035
SA2016005336	Salvador	SA2016005336	SV20160021048	28/04/2022	Juin 2035
1601007372	Thaïlande	171839		En cours d'examen	Juin 2035
TN2016/0528	Tunisie	TN2016/0528	TN25334	07/06/2018	Juin 2035
2016 13258	Ukraine		125366	02/03/2022	Juin 2035
VN 1-2016-05015	Vietnam		VN29307	22/07/2021	Juin 2035

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Famille 2

Cette famille porte sur des anticorps humanisés dirigés contre CD127, la chaîne alpha du récepteur à IL-7. Elle concerne en particulier l'anticorps en cours de développement.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO 2018/104483 déposée le 7 décembre 2017 et qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 9 décembre 2016 sous le numéro EP16306655.8.

Cette famille comprend de manière non-exhaustive les brevets et demandes de brevet suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration *
US16/467284	Etats-Unis	US20190375844	US11098128	24/08/2021	Décembre 2037
US17/363,260	Etats-Unis	US20210395376 et US-2022-033834		En cours d'examen	Décembre 2037

EP17835592.1	Europe	EP3551664	EP3551664	17/02/2021	Décembre 2037
Validé dans tous les états contractants de l'Office Européen des Brevets					
20170103427	Argentine	AR110326A1		En cours d'examen	Décembre 2037
2019/02743	Afrique du Sud			En cours d'examen	Décembre 2037
190278	Algérie			En cours d'examen	Décembre 2037
519401906	Arabie Saoudite		SA 11758	20/12/2022	Décembre 2037
AU 2017373819	Australie	AU2017373819	AU 2017373819	14/07/2022	Décembre 2037
AP/P/2019/011639	ARIPO		AP5638	29/06/2021	Décembre 2037
1120190105956	Brésil			En cours d'examen	Décembre 2037
3,042,582	Canada	CA3042582	CA3042582	23/05/2023	Décembre 2037
CL 1530-2019	Chili	1530-2019	64203	08/02/2022	Décembre 2037
2019-000273	Costa Rica		4477	11/08/2023	Décembre 2037
11306	Liban	11306	11306	08/03/2018	Décembre 2037
PCT 869/2019	Egypte			En cours d'examen	Décembre 2037
P6000785/2019	Emirats arabes unis			En cours d'examen	Décembre 2037
EA 201991005	Eurasie	EA201991005	EA 041126	16/09/2022	Décembre 2037
JP 2019-530803	Japon	JP2020500542	JP6986559	01/12/2021	Décembre 2037
KR 10-2019-7019889	Corée du Sud	KR10-2019-0090005	KR10-2306366	02/03/2021	Décembre 2037
CN 201780076086.8	Chine	CN 110392695	201780076086.8	02/02/2021	Décembre 2037

62020002274.4	Hong Kong		HK40012892	04/06/2021	Décembre 2037
201917022344	Inde			En cours d'examen	Décembre 2037
IL 266837	Israël	IL266837	IL266837	01/10/2020	Décembre 2037
NC2019/0005909	Colombie		37628	15/09/2020	Décembre 2037
PI2019003245	Malaisie	MY190770	MY-190770-A	12/05/2022	Décembre 2037
MX/a/2019/006577	Mexique	MX2019006577	MX396014	29/09/2022	Décembre 2037
NZ753213	Nouvelle-Zélande	NZ753213	NZ753213	30/09/2022	Décembre 2037
1201900214	OAPI		19665	02/12/2020	Décembre 2037
1794093	Paraguay			En cours d'examen	Décembre 2037
PK626/2017	Pakistan	PK626/2017	143833	01/03/2022	Décembre 2037
001201-2019/DIN	Pérou	2019-1152		En cours d'examen	Décembre 2037
1-2019-501285	Philippines			En cours d'examen	Décembre 2037
RU2019115610	Russie	RU2019115610	RU2769352	30/03/2022	Décembre 2037
2019005905	Salvador	SV2019005905	SV2019005905	02/03/2021	Décembre 2037
11201904053X	Singapour			En cours d'examen	Décembre 2037
TW106142933	Taïwan	TW201833137	I777996	21/09/2022	Décembre 2037
1901003402	Thaïlande			En cours d'examen	Décembre 2037
37511	Uruguay			En cours d'examen	Décembre 2037
a 2019 05605	Ukraine		UA126386	28/09/2022	Décembre 2037

2017-000463	Venezuela	2017-000463		En cours d'examen	Décembre 2037
1-2019-03642	Vietnam			En cours d'examen	Décembre 2037

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Famille 3

Cette famille porte sur une méthode de traitement de cancers CD127+ avec des agents anti-CD127, notamment des anticorps, ayant une activité ADCP+ mais non ADCC.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO 2022/248940 déposée le 27 mai 2022 et qui revendique la priorité d'une demande de brevet américain déposée le 28 mai 2021 sous le numéro 17/334,158.

Cette famille comprend les demandes suivantes :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
EP22747402.0	Europe			En cours d'examen	Mai 2042
US18/060129	Etats-Unis	US20230227565		En cours d'examen	Mai 2042
	Chine			En cours d'examen	Mai 2042
JP2023-573437	Japon			En cours d'examen	Mai 2042

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Famille 4

Une quatrième famille porte sur une méthode de prédiction de la réponse thérapeutique à un traitement avec un modulateur de l'IL7R et à l'identification de biomarqueurs prédictifs.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2023/232826 déposée le 30 mai 2023 et qui revendique la priorité de la demande de brevet européen déposée le 30 mai 2022 sous le numéro EP22305790.2. La date théorique d'expiration de cette famille est mai 2043.

5.5.1.4 MD-707 et OSE-703 ou EFFI-3

Famille 1

Cette famille porte sur des anticorps anti-IL-7R α antagoniste de l'IL7.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2013056984 déposée le 4 octobre 2012 et qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 19 octobre 2011 sous le numéro EP11306353.1.

Cette famille comprend les brevets suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
US 14/352992	États-Unis	US2014-0308281	US 9,447,182	20/09/2016	Octobre 2032 + 20 jours
JP2017106295	Japon	JP2017184753	JP6621778	18/12/2019	Octobre 2032
EP17200006.9	Europe	EP3299392	EP 3299392	18/11/2020	Octobre 2032
Validé en : Allemagne, Espagne, France, Royaume-Uni, Italie.					

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Famille 2

Cette famille conçue pour l'immuno-oncologie concerne un anticorps anti-IL-7R α non antagoniste de l'interleukine 7, présentant une activité cytotoxique.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO 2017/149394 déposée le 28 février 2017 et qui revendique la priorité d'une demande provisoire américaine déposée le 29 février 2016 sous le numéro 62/301271.

Cette famille comprend les brevets et demandes de brevet suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
EP 17716593.3	Europe	EP3423496	EP3423496	3/07/2019	Février 2037
Validé en : Allemagne, Espagne, France, Italie, Royaume-Uni, Suisse					
US16/080572	États-Unis	US 2020-0308288	US11230602	25/01/2022	Février 2037
CN 201780014099.2	Chine	CN109195987	ZL 201780014099.2	27/05/2022	Février 2037
KR 7028377	Corée du Sud	KR20180118746		En cours d'examen	Février 2037
JP 2018-545380	Japon	JP2019-515648	JP7053479	04/04/2022	Février 2037
IL 261330	Israël	IL 261330	IL 261330	02/02/2023	Février 2037
AU 2017225495	Australie	AU2017225495		En cours d'examen	Février 2037

BR 1120180674796	Brésil	BR112018067479		En cours d'examen	Février 2037
CA 3014313	Canada	CA3014313		En cours d'examen	Février 2037
IN 17030581	Inde	IN201817030581		En cours d'examen	Février 2037
HK19123912.8	Hong Kong		HK 40000684	25/09/2020	Février 2037

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Famille 3

Cette famille porte sur des réactifs, composés anti CD127 utilisés pour une méthode de tri cellulaire Tcell eff /T reg.

Cette famille est détenue en copropriété avec l'AP-HP et l'établissement Français du Sang.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2019043065 déposée le 29 août 2018 et qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 29 août 2017 sous le numéro EP17306109.4.

Cette famille comprend les demandes de brevet suivantes :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
EP 18762082.8	Europe	EP3676292		En cours d'examen	Août 2038
US 16/643,550	USA	US-2020-0362300-A1		En cours d'examen	Août 2038

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

5.5.1.5 BI 765063 (OSE-172) ou EFFI-DEM

Le portefeuille relatif au projet BI 765063 est relatif à des anticorps dirigés contre SIRP α et leurs utilisations. Il comprend plusieurs familles de brevets et demandes de brevet.

Famille 1

La première famille de demandes de brevet et brevets concerne des anticorps anti-SIRP α , notamment pour le traitement du cancer et des maladies infectieuses.

Cette famille comprend une demande internationale WO2016/063233 déposée le 21 octobre 2015 et revendiquant la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 24 octobre 2014 sous le numéro EP14190370.8.

Cette famille comprend les brevets et demandes de brevet suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
EP 15794641.9	Europe	EP3209691	EP 3209691	15/07/2020	Octobre 2035
Validé en Autriche, Belgique, Suisse, Allemagne, Danemark, Espagne, France, Royaume-Uni, Italie, Pays-Bas, Hongrie, Pologne, République Tchèque, Slovaquie, Suède, Turquie.					
EP 20177260.5	Europe	EP3783027		En cours d'examen	Octobre 2035
US17/749,856	Etats-Unis	US20220281993		En cours d'examen	Octobre 2035
HK 18102829.3	Hong Kong		HK1243428	26/02/2021	Octobre 2035
CA 2964203	Canada	CA 2964203	CA2,964,203	22/08/2023	Octobre 2035
JP 2017-520986	Japon	JP2017538669	JP6918279	27/07/2021	Octobre 2035
JP2021102148	Japon	JP2021155432	JP7253008	28/03/2023	Octobre 2035
JP 2023-047480	Japon	JP2023078398		En cours d'examen	Octobre 2035

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Famille 2

La seconde famille de demandes de brevet et brevets concerne l'utilisation des anticorps anti-SIRP α pour le traitement du cancer.

Cette famille concerne également l'utilisation d'anticorps anti-SIRP α en combinaison avec des composés d'inhibiteurs de points de contrôle pour certaines indications thérapeutiques (cancers solides).

Cette famille comprend une demande internationale WO 2017/068164 déposée le 21 octobre 2016 et revendiquant la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 21 octobre 2015 sous le numéro EP15190918.1.

Cette famille comprend les brevets et demandes de brevet suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
EP16785163.3	Europe	EP3365370		En cours d'examen	Octobre 2036
EP 23151596.6	Europe	EP4186927		En cours d'examen	Octobre 2036
HK 42023078005.8	Hong-Kong			Enregistrement en cours	Octobre 2036
US17/747,798	Etats-Unis	US20220298259		En cours d'examen	Octobre 2036

JP2018-521040	Japon	JP2018531274	JP7078533	23/05/2022	Octobre 2036
JP2022007399	Japon	JP2022040378		En cours d'examen	Octobre 2036

(*) Date d'expiration prorogable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Famille 3

La troisième famille de demandes de brevet et brevets concerne des anticorps anti-SIRP α humanisés.

Cette famille comprend une demande internationale WO 2017/178653 déposée le 14 avril 2017 et revendiquant la priorité d'une demande provisoire américaine US 62/322,707 et d'une demande de brevet européen EP 17305182.2.

Cette famille comprend de manière non-exhaustive les brevets et demandes de brevet suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
US 16/093062	États-Unis	US 20190127477	US11279766	22/03/2022	Avril 2037
US-17681219	États-Unis	US20220281991		En cours d'examen	Avril 2037
EP 17718881.0	Europe	EP3443010		En cours d'examen	Avril 2037
2018/06293	Afrique Du Sud	ZA2018/06293		En cours d'examen	Avril 2037
518400237	Arabie Saoudite			En cours d'examen	Avril 2037
2017248626	Australie	AU 2017248626		En cours d'examen	Avril 2037
201891882	Eurasie		EA 44391	23/08/2023	Avril 2037
AP/P/2018/011048	ARIPO	AP 6589	13/12/2022	En cours d'examen	Avril 2037
P6001432/2018	Emirats arabes unis			En cours d'examen	Avril 2037
PCT 1633/2018	Egypte			En cours d'examen	Avril 2037
19125023.2	Hong-Kong			En cours d'examen	Avril 2037
BR-112018070823-2	Brésil			En cours d'examen	Avril 2037
CN 201780023581.2	Chine	CN109071664A	ZL 201780023581.2	21/02/2023	Avril 2037
CN 202310060526.8	Chine	CN 115785272 A		En cours d'examen	Avril 2037

JP 2018-550322	Japon	JP2019520034		En cours d'examen	Avril 2037
JP 2022-112873	Japon	JP2022169504 A		En cours d'examen	Avril 2037
KR 10-2018-7032968	Corée du Sud	KR 10-2018-0134397	KR102355240	20/01/2022	Avril 2037
CA 3020373	Canada	CA 3020373		En cours d'examen	Avril 2037
2018-02898	Chili	42,229		En cours d'examen	Avril 2037
IN-17038715	Inde	IN201817038715	477635	06/12/2023	Avril 2037
P00201808100	Indonésie	2018/12882	IDP000090521	07/11/2023	Avril 2037
IL 262251	Israël	IL262251	IL262251	02/08/2023	Avril 2037
PI 2018703774	Malaisie		MY-195448-A	22/01/2023	Avril 2037
MX-PA12434	Mexique	MX2018012434		En cours d'examen	Avril 2037
NC2018/0010855	Colombie	NC2018/0010855	38015	30/11/2020	Avril 2037
F/P/2018/338	Nigéria		F/P/2018/338	30/05/2019	Avril 2037
746545	Nouvelle Zélande			En cours d'examen	Avril 2037
1974-2018/DIN	Pérou	2018-1921	1974-2018/DIN	31/10/2023	Avril 2037
1-2018-550160	Philippines	1-2018-550160		En cours d'examen	Avril 2037
11201808465U	Singapour			En cours d'examen	Avril 2037
1801006381	Thaïlande			En cours d'examen	Avril 2037
a201809487	Ukraine	a201809487	126658	11/01/2023	Avril 2037
1-2018-05049	Vietnam	62572		En cours d'examen	Avril 2037

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Famille 4

La quatrième famille de demandes de brevets et brevets concerne l'utilisation d'anticorps anti-SIRP α (dont BI 765063), en particulier pour le ciblage de patients désignés V1 (une des principales catégories de SIRP); et capables d'augmenter la « cross-présentation » d'antigènes à des cellules T.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2019/175218 déposée le 13 mars 2019 et revendiquant la priorité d'une demande de brevet européen EP 18 305 271.1. La date théorique d'expiration de cette famille est mars 2039.

Cette famille comprend les brevets et demandes de brevet suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
----------	------	----------------	-----------	------------	------------------------------

EP 19711862.3	Europe	EP3765512		En cours d'examen	Mars 2039
US 16/979,627	États-Unis	US2021040206	US11884723	30/01/2024	Mars 2039
CN 201980031527.1	Chine	CN112105646		En cours d'examen	Mars 2039
CL 2305-2020	Chili	CL2020002305		En cours d'examen	Mars 2039
KR 10-2020-7029293	Corée du Sud	KR20210006338		En cours d'examen	Mars 2039
JP 2020-546939	Japon	JP2021517130		En cours d'examen	Mars 2039
MX/a/2020/009121	Mexique	MX2020009121		En cours d'examen	Mars 2039

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Famille 5

Une cinquième famille de brevets concerne un composé bifonctionnel comprenant d'une part un anticorps anti-SIRP α (dont BI 765063) et d'autre part, couplé à cet anticorps, un immuno-agent tel que PD-1.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2019/073080 déposée le 15 octobre 2018 et revendiquant la priorité d'une demande de brevet européen EP 17 306 396.7. La date théorique d'expiration de cette famille est octobre 2038.

Cette famille comprend les brevets et demandes de brevet suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
EP18789355.7	Europe	EP3694881		En cours d'examen	Octobre 2038
US16/754,285	États-Unis	US20210179728	11,713,356	01/08/2023	Octobre 2038
CN201880079823.4	Chine	CN111511766		En cours d'examen	Octobre 2038
JP2020-546939	Japon	JP2020536573		En cours d'examen	Octobre 2038
HK 62021025276.8	Hong Kong	HK 40035592		En cours d'enregistrement	Octobre 2038

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Famille 6

Une sixième famille de brevets concerne de nouveaux anticorps anti-SIRP α , et leur utilisation pour certaines indications thérapeutiques.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2022/254379 déposée le 2 juin 2022 et revendiquant la priorité d'une demande de brevet étatsunienne US63/197,259, d'une demande de brevet étatsunienne US63/325,828, et d'une demande de brevet étatsunienne US63/339,326. La date théorique d'expiration de cette famille est juin 2042.

Cette demande est entrée en phase dans un grand nombre de pays (en Australie, au Brésil, au Canada, au Chili, en Chine, au Costa Rica, en Algérie, en Eurasie, en Equateur, en Egypte, en Europe, au Guatemala, au Honduras, en Israël, au Japon, en Jordanie, au Koweït, au Sri Lanka, au Mexique, en Malaisie, au Nigéria, en Nouvelle-Zélande, à Oman, au Panama, au Pérou, aux Philippines, au Qatar, à Singapour, en Thaïlande, à Trinidad & Tobago, en Ukraine, au Vietnam et en Afrique du Sud). Une demande de brevet a également été déposée à Taiwan et en Argentine.

Cette famille comprend notamment les brevets et demandes de brevet suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
US17/831,245	États-Unis	US20230012273	US11572412	07/02/2023	Juin 2042
US18/055,352	Etats-Unis	US20230203188		En cours d'examen	Juin 2042
EP22732651.9	Europe			En cours d'examen	Juin 2042
	Chine			En cours d'examen	Juin 2042
KR 1020247000108	Corée du Sud			En cours d'examen	Juin 2042
JP2022576817	Japon	JP2023530116		En cours d'examen	Juin 2042
CA3218692	Canada	CA3218692		En cours d'examen	Juin 2042
IL308741	Israël	IL308741		En cours d'examen	Juin 2042
AU2022284373	Australie	AU2022284373		En cours d'examen	Juin 2042

5.5.1.6 BiCKI®, nouvelle technologie d'inhibiteurs bispécifiques de points de contrôle visant le récepteur PD-1 et d'autres cibles innovantes

La nouvelle technologie de protéines de fusion bispécifiques est construite autour d'une ossature centrale anti-PD-1 (OSE-279) fusionnée à de nouvelles cibles d'immunothérapies.

Un portefeuille relatif à cette plateforme comprend plusieurs familles de brevet.

5.5.1.6.1 OSE-279 et variants

Ces anticorps sont des antagonistes de PD-1 (inhibiteur de point de contrôle immunitaire) et font l'objet d'une famille de brevets.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2020/127366 déposée le 17 décembre 2019 et qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 21 décembre 2018 sous le numéro EP 18 306801.4. La date théorique d'expiration de cette famille est décembre 2039.

Cette famille comprend les brevets et demandes de brevet suivants.

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration *
EP 19 829506.5	Europe	EP 3 883 966	EP3883966	12/07/2023	Décembre 2039
Validé en Autriche, Belgique, Danemark, France, Allemagne, Italie, Irlande, Espagne, Suède, Suisse, Pays-Bas et Royaume-Uni					
EP 23 184389.7	Europe	EP4257199		En cours d'examen	Décembre 2039
US 17/414,967	USA	US20210355225	US11352430	07/06/2022	Décembre 2039
US 17/830,381	USA	US-2022-0332826		En cours d'examen	Décembre 2039
AR 20190103789	Argentine	AR117465		En cours d'examen	Décembre 2039
TW 108146725	Taiwan	TW 202037608 A		En cours d'examen	Décembre 2039
AU2019406452	Australie	AU2019406452	AU2019406452	06/01/2022	Décembre 2039
BR 11 2021 011982 5	Brésil	BR11202101198 2		En cours d'examen	Décembre 2039
CA3122526	Canada	CA3122526	CA3122526	03/01/2023	Décembre 2039
CN201980092699	Chine	CN113557245	ZL 20198009269 9.X	25/10/2022	Décembre 2039
CN 202211259346.4	Chine	CN116063513A		En cours d'examen	Décembre 2039

NC2021/0007956	Colombie	CO2021007956	CO40654	24/10/2022	Décembre 2039
HK62022050704.5	Hong-Kong	HK 40060816A		En cours d'enregistrement	Décembre 2039
IL283812	Israël	IL283812	IL283812	02/01/2023	Décembre 2039
IL 296038	Israël	IL296038		En cours d'examen	Décembre 2039
JP2021536204	Japon	JP2022513528	JP7043685	18/03/2022	Décembre 2039
JP202240264	Japon	JP2022075824	JP7404423	15/12/2023	Décembre 2039
KR10-2021-7022357	Corée	KR10-2021-0097197	KR10-2371173	04/03/2022	Décembre 2039
KR10-2022-7007041	Corée	KR10-2022-0032646		En cours d'examen	Décembre 2039
MX/a/2021/007290	Mexique		MX390775	17/03/2022	Décembre 2039
NZ777390	Nouvelle Zélande			En cours d'examen	Décembre 2039
1-2021-551426	Philippines	1-2021-551426		En cours d'examen	Décembre 2039
11202106347P	Singapour	SG11202106347 P		En cours d'examen	Décembre 2039
1-2021-03887	Vietnam	VN82644 A		En cours d'examen	Décembre 2039
2021/04246	Afrique du Sud			En cours d'examen	Décembre 2039

(*) Date d'expiration prorogable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

5.5.1.6.2 BICKI OSE-279

Cette famille couvre la plateforme OSE-279 de ciblage de PD-1 (anti-PD-1) sur laquelle est greffé au moins un ligand biologique tel qu'un autre inhibiteur de point de contrôle immunitaire.

La famille est basée sur une demande internationale WO2020/127369 déposée le 17 décembre 2019 qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 21 décembre 2018 sous le numéro EP 18 306799.0. La date théorique d'expiration de cette famille est décembre 2039.

Cette famille comprend les demandes de brevet suivantes :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
EP19818165.3	Europe	EP3897845		En cours d'examen	Décembre 2039
US17/414,968	USA	US20220025050		En cours d'examen	Décembre 2039
CA3122899	Canada	CA3122899		En cours d'examen	Décembre 2039
BR112021012027	Brésil	BR112021012027		En cours d'examen	Décembre 2039
AU2019406453	Australie	AU2019406453		En cours d'examen	Décembre 2039
IL284052	Israël	IL284052		En cours d'examen	Décembre 2039
KR10-2021-7022787	Corée du Sud	KR10-2021-0107058		En cours d'examen	Décembre 2039
CN201980092706.6	Chine	CN113573782		En cours d'examen	Décembre 2039
HK62022050713.6	Hong Kong	HK40060824A		En cours d'examen	Décembre 2039
IN202117031144	Inde	IN202117031144		En cours d'examen	Décembre 2039
JP2021-536194	Japon	JP2022515223		En cours d'examen	Décembre 2039

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsqu'elle est accordée et connue).

5.5.1.6.3 BICKI IL7

Le portefeuille est en cours de constitution avec plusieurs familles.

Une première famille concerne des anticorps composés bifonctionnels comprenant une première partie anticorps anti-PD1, fusionnée à une seconde partie interleukine 7 (IL7). L'IL7 est sous forme native ou sous forme mutée avec des mutants préférés de l'IL7.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2020/127377 déposée le 17 décembre 2019 qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 21 décembre 2018 sous le numéro EP 18 306808.9. La date théorique d'expiration de cette famille est décembre 2039.

Cette famille comprend les demandes de brevet suivantes :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
EP19818167.9	Europe	EP3898677		En cours d'examen	Décembre 2039
US17/414,970	Etats-Unis	US-2023-0071889-A1		En cours d'examen	Décembre 2039

TW 108147053	Taiwan	TW 202039572 A		En cours d'examen	Décembre 2039
CA3123338	Canada	CA3123338		En cours d'examen	Décembre 2039
BR112021012037.8	Brésil	BR112021012037		En cours d'examen	Décembre 2039
AU2019407814	Australie	AU2019407814		En cours d'examen	Décembre 2039
IL284002	Israël	IL284002		En cours d'examen	Décembre 2039
KR10-2021-7022838	Corée du Sud	KR20210108978		En cours d'examen	Décembre 2039
HK62022050714.4	Hong Kong	HK40060825A		En cours d'examen	Décembre 2039
CN201980092752.6	Chine	CN113614109		En cours d'examen	Décembre 2039
IN202117031145	Inde	IN202117031145		En cours d'examen	Décembre 2039
JP2021-536209	Japon	JP2022514702		En cours d'examen	Décembre 2039

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

5.5.1.6.4 BICKI SIRP

Cette famille concerne des anticorps composés bifonctionnels comprenant une première partie anticorps anti-PD1, fusionnée à une seconde partie SIRP, notamment SIRP alpha et des variants de SIRP alpha.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2020/127373 déposée le 17 décembre 2019 qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 21 décembre 2018 sous le numéro EP 18 306810.5. La date théorique d'expiration de cette famille est décembre 2039.

Cette famille comprend les demandes de brevet suivantes :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
EP19818166 .1	Europe	EP3898676		En cours d'examen	Décembre 2039
US 17/414,971	Etats-Unis	US-2022-0056135		En cours d'examen	Décembre 2039
CA3122914	Canada	CA3122914		En cours d'examen	Décembre 2039
AU2019409805	Australie	AU2019409805		En cours d'examen	Décembre 2039
IL283992	Israël	IL283992		En cours d'examen	Décembre 2039
KR10-2021-7022853	Corée du Sud	KR20210107062		En cours d'examen	Décembre 2039

JP2021-536199	Japon	JP2022514698		En cours d'examen	Décembre 2039
HK62022051225.0	Hong Kong	HK40065033A		En cours d'examen	Décembre 2039
CN201980092872.6	Chine	CN113574067		En cours d'examen	Décembre 2039
NZ777691	Nouvelle-Zélande			En cours d'examen	Décembre 2039

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

5.5.1.6.5 IL7 mutée

Cette famille concerne des variants de IL-7 et diverses formes d'anticorps bifonctionnels incluant ces variants de IL-7. .

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2021/122866 déposée le 17 décembre 2020 et revendiquant la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 17 décembre 2019 sous le numéro EP19306671.9. La date théorique d'expiration de cette famille est décembre 2040.

Cette famille comprend les demandes de brevet suivantes :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
Phases nationales/régionales engagées dans les pays suivants : ARIPO, Australie, Brésil, Canada, Chine, Costa Rica, Eurasie, Europe, Hong Kong, Israël, Inde, Japon, Corée du sud, Mexique, Malaisie, Nouvelle Zélande, Philippines, Arabie Saoudite, Singapour, Ukraine, Etats-Unis, et Afrique du sud.					
EP20842208.9	Europe	EP4077364		En cours d'examen	Décembre 2040*
US17/785,427	Etats-Unis	US-2023-0303648		En cours d'examen	Décembre 2040*
TW109144676	Taiwan	TW202136287		En cours d'examen	Décembre 2040*
AU2020406083	Australie	AU2020406083		En cours d'examen	Décembre 2040*
BR112022011945	Brésil	BR112022011945 -3 A2		En cours d'examen	Décembre 2040*
CA3159555	Canada	CA3159555		En cours d'examen	Décembre 2040*
CN202080088470.1	Chine	CN114829385A		En cours d'examen	Décembre 2040*
HK62023071907.7	Hong Kong	40082897A		En cours d'examen	Décembre 2040*
IL293745	Israël	IL293745		En cours d'examen	Décembre 2040*
IN202217038057	Inde	IN202217038057		En cours d'examen	Décembre 2040*
JP2022-537155	Japon	JP2023506306		En cours d'examen	Décembre 2040*

KR10-2022-7024683	Corée du sud	KR10-2022-0114637		En cours d'examen	Décembre 2040*
MX/a/2022/007511	Mexique	MX2022007511		En cours d'examen	Décembre 2040*

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

5.5.1.6.6 Mono Mono IL7 mutée

Cette famille concerne un format d'anticorps comprenant un seul domaine de liaison à PD-1 et une seule IL7 mutée.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO 2022/129512 déposée le 17 décembre 2021 et revendiquant la priorité d'une demande de brevet international et de deux demandes de brevet européen, ces demandes ayant été déposées le 17 décembre 2020, le 9 avril 2021 et le 30 septembre 2021 sous les numéros PCT/EP2020/086600, EP21305462.0 et EP21200350.3 respectivement. Les phases nationales/régionales sont à engager en juin 2023. La date théorique d'expiration de cette famille est avril 2041.

Cette famille comprend les demandes de brevet suivantes :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date d'expiration* théorique
EP21831061.3	Europe	EP4 263 606		En cours d'examen	Décembre 2041*
US18/267,795	Etats-Unis			En cours d'examen	Décembre 2041*
AU2021402065	Australie	AU2021402065		En cours d'examen	Décembre 2041*
CA3,201,729	Canada	CA3,201,729		En cours d'examen	Décembre 2041*
CN202180093958	Chine	CN116848140		En cours d'examen	Décembre 2041*
HK62023082307.7	Hong Kong			En cours d'examen	Décembre 2041*
IL303745	Israël	IL303745		En cours d'examen	Décembre 2041*
IN202347047434	Inde			En cours d'examen	Décembre 2041*
JP2023-537140	Japon			En cours d'examen	Décembre 2041*
10-2023-7023523	Corée du sud	KR10-2023-0129441		En cours d'examen	Décembre 2041*
MX/a/2023/007301	Mexique			En cours d'examen	Décembre 2041*

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

5.5.1.6.7 Mono Mono cytokine

Cette famille concerne un format d'anticorps comprenant un seul domaine de liaison à un antigène spécifique des cellules immunes et une seule cytokine.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO 2022/214653 déposée le 8 avril 2022 et revendiquant la priorité de deux demandes de brevet européen déposée le 9 avril 2021 sous le numéro EP21305462.0 et le 30 septembre 2021 sous le numéro EP21200350.3. Les phases nationales/régionales sont à engager en octobre 2023. La date théorique d'expiration de cette famille est avril 2042.

Cette famille comprend les demandes de brevet suivantes :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date d'expiration* théorique
EP22716267.4	Europe	EP4320155		En cours d'examen	Avril 2042*
US18/285,659	Etats-Unis			En cours d'examen	Avril 2042*
AU2022253351	Australie	AU2022253351		En cours d'examen	Avril 2042*
CA3,213,917	Canada	CA3213917		En cours d'examen	Avril 2042*
CN202280039013.2	Chine			En cours d'examen	Avril 2042*
IL307419	Israël			En cours d'examen	Avril 2042*
IN202347071563	Inde			En cours d'examen	Avril 2042*
JP2023-561824	Japon			En cours d'examen	Avril 2042*
KR10-2023-7038337	Corée du sud			En cours d'examen	Avril 2042*
MX/A/2023/011964	Mexique			En cours d'examen	Avril 2042*

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

5.5.1.6.8 Mono Mono SIRP

Cette famille concerne un format d'anticorps comprenant un seul domaine de liaison à un antigène spécifique des cellules immunes et une seule molécule immuno-activatrice telle que SIRPa ou SIRPg.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO 2022/214652 déposée le 8 avril 2021 et revendiquant la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 9 avril 2021 sous le numéro EP21305463.8. Les phases nationales/régionales sont à engager en octobre 2023. La date théorique d'expiration de cette famille est avril 2042*.

Cette famille comprend les demandes de brevet suivantes :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
EP22716434.0	Europe	EP4320156		En cours d'examen	Avril 2042*
US18/285,664	Etats-Unis			En cours d'examen	Avril 2042*

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

5.5.1.7 Nouveaux anticorps ciblant Chem R23, notamment destinés au traitement de maladies inflammatoires

Ces anticorps ciblent le mécanisme de résolution de l'inflammation, avec action au niveau du récepteur CMKLR1 (ChemR23) de cellules myéloïdes. Deux familles de brevet se rapportent à ces anticorps.

Famille 1

La première famille de brevets couvre des anticorps anti ChemR23.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2019/193029 déposée le 3 avril 2019 et qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 3 avril 2018 sous le numéro EP 18 305 395.8. La date théorique d'expiration de cette famille est avril 2039.

Cette famille comprend les demandes de brevet suivantes :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
EP 19715092.3	Europe	EP3774899		En cours d'examen	Avril 2039
US 17/045,130	États-Unis	US2021147558A		En cours d'examen	Avril 2039
AU 2019247068	Australie	AU2019247068		En cours d'examen	Avril 2039
CN20198037001.4	Chine	CN112218894		En cours d'examen	Avril 2039
CA 3102607	Canada	CA 3102607		En cours d'examen	Avril 2039
IL 277701	Israël	IL277701		En cours d'examen	Avril 2039
IN 202017043525	Inde	IN202017043525		En cours d'examen	Avril 2039
KR 10-2020-7031788	Corée du Sud	KR20210006359		En cours d'examen	Avril 2039
JP 2020-554298	Japon	JP2021520210		En cours d'examen	Avril 2039
BR11 2020 020118.9	Brésil	BR112020020118		En cours d'examen	Avril 2039
HK62021029406.7	Hong-Kong	HK40039350		En cours d'examen	Avril 2039

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Famille 2

La seconde famille de brevet couvre des anticorps anti ChemR23 améliorés.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2021069709 déposée le 9 octobre 2020 revendiquant la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 9 octobre 2019 sous le numéro 19306322.9 et d'une demande de brevet européen déposée le 9 octobre 2019 sous le numéro 19306323.7. La date théorique d'expiration de cette famille est octobre 2040.

Cette famille comprend les brevets et demandes de brevet suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
Phases nationales/régionales engagée dans les pays suivants : Australie, Brésil, Canada, Chili, Colombie, Chine, Costa Rica, Algérie, Arabie Saoudite, Emirats Arabes Unis, Egypte, Europe, Eurasie, Hong Kong, Inde, Indonésie, Israël, Corée du Sud, Japon, Malaisie, Mexique, Nouvelle Zélande, ARIPO, OAPI, Pérou, Philippines, Singapour, Thaïlande, Ukraine, Etats Unis, Afrique du Sud, et Vietnam.					
19306323.7	Europe	EP3804754		En cours d'examen	Octobre 2039
EP20789120.1	Europe	EP4041302		En cours d'examen	Octobre 2040
US 17/767606	Etats-Unis			En cours d'examen	Octobre 2040
AU2020365034	Australie	AU2020365034		En cours d'examen	Octobre 2040
BR112022006760-7	Brésil	BR112022006760		En cours d'examen	Octobre 2040
CA3156835	Canada	CA3156835		En cours d'examen	Octobre 2040
CN202080084501.6	Chine	CN114786722		En cours d'examen	Octobre 2040
NC2022/0004545	Colombie	NC2022/0004545		En cours d'examen	Octobre 2040
2022-0155	Costa Rica	CR20220155		En cours d'examen	Octobre 2040
EA202291105	Eurasie	EA202291105		En cours d'examen	Octobre 2040
IL292029	Israël	IL292029		En cours d'examen	Octobre 2040
202217021274	Inde	IN202217021274		En cours d'examen	Octobre 2040
P00202204223	Indonésie	ID2022/04627		En cours d'examen	Octobre 2040
KR10-2022-7015533	Corée du sud	KR10-2022-0087466		En cours d'examen	Octobre 2040
JP 2022-521452	Japon	JP2022552490		En cours d'examen	Octobre 2040
PE000588-2022/DIN	Pérou	PE2022-1413		En cours d'examen	Octobre 2040
62022062612.6	Hong-Kong	HK40074644		En cours d'examen	Octobre 2040
DZ/P/2022/000216	Algérie		12078	15/03/2023	Octobre 2040
1-2022-02875	Vietnam	VN88753			Octobre 2040
P00202204223	Indonésie	ID202204627			Octobre 2040

(*) Date d'expiration prorogable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

5.5.1.8 Nouveaux anticorps ciblant SIRP gamma

Trois familles de demandes de brevet et brevets portent sur des anticorps dirigés contre SIRP gamma et leurs utilisations thérapeutiques.

Famille 1

La première famille porte sur l'utilisation des anticorps dirigés contre SIRP gamma pour le traitement de pathologies variées.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO 2018149938 déposée le 15 février 2018 qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 17 février 2017 sous le numéro EP 17305184.8. La date théorique d'expiration de cette famille est février 2038.

Cette famille comprend les brevets et demandes de brevet suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
EP 18707306.9	Europe	EP 3583128		En cours d'examen	Février 2038
US17/571,499	États-Unis	US20220242951		En cours d'examen	Février 2038
AU 2018221774	Australie	AU2018221774		En cours d'examen	Février 2038
BR 11 2019 016356 5	Brésil	BR112019016356		En cours d'examen	Février 2038
CA 3051318	Canada	CA3051318		En cours d'examen	Février 2038
CN 201880012199.6	Chine	CN 110300764		En cours d'examen	Février 2038
HK 62020002193.4	Hong Kong	HK 40012839		En cours d'examen	Février 2038
IL 268731	Israël	IL268731		En cours d'examen	Février 2038
IN 201917030178	Inde	IN 201917030178		En cours d'examen	Février 2038
JP 2019-544888	Japon	JP2020510643	JP7179743	18/11/2022	Février 2038
JP 2022-182731	Japon			En cours d'examen	Février 2038
KR 10-2019- 7027076	Corée du Sud	KR20190117670		En cours d'examen	Février 2038

(*) Date d'expiration prorogable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Famille 2

La deuxième famille porte sur l'utilisation d'anticorps dirigés contre SIRP gamma (et en particulier sur l'épitope de SIRP gamma ; interaction avec CD47), pour le traitement de pathologies variées.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO 2020/039049 déposée le 22 août 2019 et qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 22 août 2018 sous le numéro EP 18 306 131.6. La date théorique d'expiration de cette famille est août 2039.

Cette famille comprend les demandes de brevet suivantes :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
EP19755925.5	Europe	EP 3 841 122		En cours d'examen	Août 2039
US17/270,028	USA	US2023242640		En cours d'examen	Août 2039
JP2021-509919	Japon	JP2021534204		En cours d'examen	Août 2039
CA3110139	Canada	CA3110139		En cours d'examen	Août 2039

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Famille 3

La troisième famille porte sur de nouveaux anticorps antagonistes spécifiques de SIRP gamma pour le traitement de pathologies variées.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2023/094698 déposée le 29 novembre 2022 et qui revendique la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 29 novembre 2021 sous le numéro EP21306660.8. Les phases nationales/régionales sont à engager en mai 2024. La date théorique d'expiration de cette famille est novembre 2042.

5.5.1.9 Nouveaux anticorps ciblant CLEC-1

Ces produits ciblent la lectine 1 de type C, désignée CLEC-1 pour le traitement de pathologies variées. Ils impliquent plusieurs familles de demandes de brevet et brevets.

Famille 1

La première famille, codétenue avec l'INSERM et Nantes Université, porte sur l'utilisation des anticorps dirigés contre CLEC-1 pour le traitement de pathologies variées.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2018/073440 déposée le 20 octobre 2017 et revendique la priorité de deux demandes européennes déposées sous le numéro EP16306381.1 et EP17305988.2.

Cette famille comprend les brevets et demandes de brevet suivantes :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
EP 17797066.2	Europe	EP3529262	EP3529262	21/07/2021	Octobre 2037

Validé en : Albanie, Allemagne, Autriche, Belgique, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Chypre (partie grecque), Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Lettonie, Lichtenstein, Lituanie, Luxembourg, Macédoine, Malte, Maroc, Moldavie, Monaco, Monténégro, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, Royaume-Uni, Saint-Marin, Serbie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse, République Tchèque, Turquie.					
EP 21178847.6	Europe	EP 3950709		En cours de délivrance	Octobre 2037
US 16/343,757	États-Unis	US2019309075	US11365257	21/06/2022	Octobre 2037 + 352 jours
US 17/740,849	États-Unis	US-2022-0281983		En cours d'examen	Octobre 2037
AU 2017345286	Australie	AU2017345286	AU2017345286	16/11/2023	Octobre 2037
BR1120190079246	Brésil	BR1120190079246		En cours d'examen	Octobre 2037
CA3039348	Canada	CA3039348	CA3039348	05/09/2023	Octobre 2037
CN 201780065072.6	Chine	CN 110291102		En cours d'examen	Octobre 2037
HK 19130492.2	Hong Kong	HK40007035	HK40007035	28/11/2021	Octobre 2037
IL 266111	Israël	IL266111	IL266111	02/12/2022	Octobre 2037
IN 201917014926	Inde	IN201917014926		En cours d'examen	Octobre 2037
JP 2019-521034	Japon	JP2020503252	JP7032396	28/02/2022	Octobre 2037
JP 2022-25697	Japon	JP2022065159	JP7404418	15/12/2023	Octobre 2037
KR 10-2019- 7014209	Corée du Sud	KR20190068605		En cours d'examen	Octobre 2037

(*) Date d'expiration prorogable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Famille 2

Cette famille codétenue avec l'INSERM et Nantes Université porte sur des anticorps chimérique anti-CLEC1.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO 2021/110990 déposée le 4 décembre 2020 revendiquant la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 5 décembre 2019 sous le numéro EP 19306583.6. La date théorique d'expiration de cette famille est décembre 2040.

Cette famille comprend les demandes de brevet suivantes :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date d'expiration* théorique
EP20819741.8	Europe	EP4069372		En cours d'examen	Décembre 2040
US17/779428	Etats-Unis	US-2022- 0281983		En cours d'examen	Décembre 2040

CA3159155	Canada	CA3159155		En cours d'examen	Décembre 2040
CN202080095475.7	Chine	CN115151309		En cours d'examen	Décembre 2040
HK62023067412.4	Hong Kong			En cours d'examen	Décembre 2040
JP2022-533579	Japon			En cours d'examen	Décembre 2040

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Famille 3

Une troisième famille, codétenue avec l'INSERM et Nantes Université, porte sur des anticorps humanisés dirigés contre CLEC-1 pour le traitement de pathologies variées.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2022/258714 déposée le 8 juin 2022 et qui revendique la priorité de la demande de brevet européen déposée sous le numéro EP 21305777.1. La date théorique d'expiration de cette famille est juin 2042.

Cette famille comprend les demandes de brevet suivantes :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
EP22732522.2	Europe			En cours d'examen	Juin 2042
US18/566,391	Etats-Unis			En cours d'examen	Juin 2042
CA3220346	Canada			En cours d'examen	Juin 2042
IL309107	Israël			En cours d'examen	Juin 2042
	Chine				Juin 2042
10-2024-7000726	Corée du Sud				Juin 2042
IN202317088883	Inde				Juin 2042
JP2023-575606	Japon				Juin 2042
AU2022290831	Australie				Juin 2042

(*) Date d'expiration prorogeable dans certains pays, d'au plus 5 ans (via des certificats complémentaires de protection) si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés, ou dans le cadre de certaines procédures spécifiques à ces pays (telles que les « patent term extension/adjustment » aux États-Unis – la durée supplémentaire est indiquée lorsque accordée et connue).

Famille 4

Une quatrième famille, codétenue avec l'INSERM et Nantes Université, porte sur l'utilisation de composés réduisant la voie de signalisation induite par l'interaction CLEC-1/TRIM21, et leur utilisation en thérapie.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2023/083890 déposée le 9 novembre 2022 et qui revendique la priorité de la demande de brevet européen déposée le 9 novembre 2021 sous le numéro EP 21306571.7. Les phases nationales/régionales sont à engager en mai 2024. La date théorique d'expiration de cette famille est novembre 2042.

5.5.1.10 Biomarqueurs de traitement aux anti-TNF alpha

Cette famille concerne des biomarqueurs permettant d'évaluer la réponse à un traitement thérapeutique par des agents anti-TNF alpha. Cette famille est détenue en copropriété avec le CHU de Nantes.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2019025624 déposée le 3 août 2018 revendiquant la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 3 août 2017 sous le numéro EP17306039.3. La date théorique d'expiration de cette famille est août 2038.

Cette famille comprend les demandes de brevet suivantes :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration *
EP 18746241.1	Europe	EP3662081		En cours d'examen	Août 2038
US 16/636,162	États-Unis	US-2020-0181706		En cours d'examen	Août 2038

5.5.1.11 CLEARAAbs

Cette famille porte sur des molécules capables de reconnaître et d'éliminer spécifiquement des anticorps choisis, et leur utilisation pour le traitement des maladies telles que les maladies auto-immunes et les maladies inflammatoires.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2023/198806 déposée le 13 avril 2023 revendiquant la priorité d'une demande de brevet européen déposée le 13 avril 2022 sous le numéro EP22305542.7. Les phases nationales/régionales sont à engager en octobre 2024. La date théorique d'expiration de cette famille est avril 2043.

5.5.1.13 Remarque

La stratégie suivie par OSE Immunotherapeutics en matière de brevets est d'assurer l'existence et de protéger les droits de propriété intellectuelle qui sont le fondement de ses programmes de recherche de médicaments et, le cas échéant, de poursuivre en justice les atteintes portées à ses droits de propriété intellectuelle.

5.5.2 Marques et noms de domaine

À la date du présent Document d'Enregistrement Universel, la Société a fait protéger les marques « OSE PHARMA », « OSE IMMUNOTHERAPEUTICS », « MEMOPI » « TEDOPI » par le biais d'un dépôt en France, puis elles ont été déposées dans la

plupart des pays où elle l'estime utile, y compris l'Union Européenne (marque de l'Union Européenne), Royaume-Uni, les États-Unis, la Chine ou encore la Corée du Sud.

Les noms « OSE-172 » et « OSE-127 (Lusvertikimab) » ont été choisis par OSE Immunotherapeutics pour désigner ses technologies. Dans la plupart des pays, y compris l'Union Européenne et les États-Unis, une approbation préalable de la dénomination commerciale d'un produit pharmaceutique par les autorités compétentes est obligatoire, ces noms sont donc susceptibles d'être modifiés.

La marque « ATALANTE 1 » désignant l'essai clinique de phase 3 de Tedopi® a été déposée en janvier 2016 et enregistrée en mai 2016 en France. Elle a fait l'objet d'une extension de la protection aux États-Unis en juillet 2016 et y est enregistrée depuis juin 2017.

La marque « OSE IMMUNOTHERAPEUTICS » a été déposée en février 2016 et enregistrée en juin 2016 en France.

La marque chinoise OSE No.22180371 a été déposée en décembre 2016 et enregistrée le 7 avril 2019.

Les marques « BiCKI », « B-Cool », « B-TIC » et « BiCKAN » ont été déposées en mai 2018 en France et dans l'Union Européenne et déposées en septembre 2018 aux États-Unis. Les marques BiCKI, B-TIC et BiCKAN ont été enregistrées en octobre 2018 en France et dans l'Union Européenne.

La marque B-COOL a quant à elle été contestée en France et dans l'Union Européenne. En France, cette marque a été enregistrée en février 2019 uniquement pour certains services. Dans l'Union Européenne, cette marque a été enregistrée en décembre 2019 pour certains produits et services. Aux États-Unis, la marque américaine B-COOL a été enregistrée en juin 2021 pour certains produits et services.

Aux États-Unis, la marque BiCKI a été enregistrée le 10 septembre 2019. Les marques B-TIC et BiCKAN ont été enregistrées le 23 juin 2020.

La Société a réservé divers noms de domaine dont les suivants : osepharma.com, osepharma.fr, effimune.com, ose-immuno.com, oseimmunotherapeutics.com, oseimmunotherapeutics.fr, oseimmuno.com, oseimmuno.fr, ose-immuno.com et ose-immuno.fr.

La marque OSE-CYTOMASK a été enregistrée dans l'Union Européenne le 26 décembre 2023 pour certains produits et services.

5.6 Position concurrentielle

5.6.1 Les traitements du cancer du poumon non à petites cellules

Malgré les nouveaux traitements, les taux de survie à 5 ans sont autour de 7 % pour les patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules métastatique (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER): *Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer*. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>).

Pour le cancer du poumon non à petites cellules, une classification dite « TNM » est utilisée qui prend en compte les aspects de la tumeur du poumon (Tumor), la présence éventuelle de cellules cancéreuses dans les ganglions (Nodes), et l'existence éventuelle de métastases (Metastasis). En fonction du résultat de cette classification, les cancers du poumon non à petites cellules sont dits « de stade évolutif 0, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb ou IV », de gravité croissante.

Les différents traitements actuels en fonction des stades et les différentes lignes de traitements :

Le traitement des cancers du poumon de type non à petites cellules varie selon leur nature et leur stade d'évolution. Les types histologiques sont le plus souvent des adénocarcinomes (40,8%), des carcinomes épidermoïdes (21,4%), des carcinomes à larges cellules (3%) et d'autres formes de carcinomes (20,4%) (Howlader N et al 2013) :

- . Stade d'évolution I : chirurgie consistant à enlever la partie du poumon atteinte ou le poumon entier. Si la chirurgie n'est pas possible, une radiothérapie est mise en place ;
- . Stade d'évolution Ib : chirurgie éventuellement suivie d'une chimiothérapie. Si la chirurgie n'est pas possible, une radiothérapie est mise en place ;
- . Stade d'évolution IIa et IIb : chirurgie suivie d'une chimiothérapie. Si la chirurgie n'est pas possible, une radiothérapie est mise en place ;
- . Stade d'évolution IIIa : chimiothérapie, éventuellement associée à la chirurgie ou à une radiothérapie ;
- . Stade d'évolution IIIb : chimiothérapie associée à une radiothérapie, la chirurgie est exceptionnelle ;
- . Stade d'évolution IV : chimiothérapie qui peut être associée à d'autres types de traitement (« thérapie ciblée » lorsqu'un gène est exprimé par exemple EGFR avec une mutation particulière, il existe des inhibiteurs de tyrosine kinase agissant sur les mutations observées sur ce gène).

Deux tiers des carcinomes bronchiques non à petites cellules sont diagnostiqués au stade métastatique.

Trois types de traitements actuels ont été essentiellement utilisés dans la prise en charge des cancers bronchiques : la chirurgie, la radiothérapie et des traitements médicaux (chimiothérapies et thérapies ciblées). L'immunothérapie devient une réalité clinique avec les inhibiteurs de point de contrôle ayant démontré une efficacité supérieure à la chimiothérapie dans certains sous-types de cancers, ces éléments ont été considérés pour la première fois à l'ASCO 2015 comme une révolution thérapeutique.

En général, la chimiothérapie du cancer du poumon consiste en des séances de perfusion intraveineuse (les « cures ») espacées d'une à quatre semaines selon les médicaments utilisés. Le traitement dure entre 3 et 4 mois, voire plus longtemps. Le choix des médicaments utilisés est fonction des caractéristiques de la tumeur. La chimiothérapie constitue donc toujours le socle du traitement de la majorité des patients. Les autres facteurs à prendre en compte dans le choix des traitements sont l'état général, l'âge et les antécédents médicaux. Les principaux produits sont cisplatine, carboplatine, paclitaxel (Taxol®), albumine liée au paclitaxel (nab-paclitaxel, Abraxane®), docetaxel (Taxotere®), gemcitabine (Gemzar®), vinorelbine (Navelbine®), irinotecan (Camptosar®), etoposide (VP-16®), vinblastine, pemetrexed (Alimta®).

Parmi les traitements associés à la chimiothérapie on trouve des traitements de type anti-angiogéniques agissant sur les vaisseaux. Le Vargatef® (nintedanib ; Boehringer Ingelheim) associé à une chimiothérapie (le docetaxel) est un traitement anti-angiogénique, c'est-à-dire bloquant des récepteurs angiokinasés comme le VEGF, le FGF, PDGF, exprimés sur les vaisseaux irrigant la tumeur. Ce produit a été enregistré fin novembre 2014 en Europe dans le cancer du poumon non à petites cellules de type adénocarcinome après une première ligne thérapeutique (Dossier EPAR - EMA). De même le ramucirumab, un autre anti-angiogénique (Cyramza®, agissant sur un récepteur VEGF R2, de la Société Eli Lilly) a été enregistré en décembre 2014 dans le cancer du poumon (CPNPC) après échec d'une première ligne thérapeutique. La survie médiane était améliorée dans le groupe associant le ramucirumab au docetaxel versus docetaxel (10.5 mois vs 9.1 mois), des effets secondaires de type hémorragique ont été décrits.

Un facteur décisionnel important est la recherche d'une anomalie moléculaire particulière pour les carcinomes non épidermoïdes : la présence ou non d'une anomalie moléculaire sur la cellule tumorale permet une thérapie ciblée sur les patients présentant cette anomalie. Actuellement, l'existence d'une mutation au niveau du gène de l'EGFR (10 à 15% environ de la population) impacte le traitement dès la première ligne avec la possibilité de les traiter avec des inhibiteurs de tyrosine

kinase de l'EGFR comme l'erlotinib (Tarceva®), le gefitinib (Iressa®), l'afatinib (Gelotrif®), l'osimertinib (Tagrisso®), le dacomitinib (Vizimpro®). Ils inhibent une enzyme, indispensable à de nombreux récepteurs des membranes des cellules. S'ajoute également le necitumumab (Portrazza®) ciblant EGFR dans les cancers épidermoïdes. Ils sont prescrits dans les cancers du poumon où le gène EGFR est muté (EGFR+), leurs effets indésirables sont des diarrhées et des problèmes de peau.

Une autre thérapie ciblée est indiquée dans le cas d'un réarrangement moléculaire au niveau du gène ALK (4% environ de la population) qui va permettre le traitement à partir de la seconde ligne avec un produit agissant sur ALK. Ainsi le crizotinib (Xalkori® Pfizer), le ceritinib (Zykadia® Novartis), l'alectinib (Alecensa®), le brigatinib (Alungbrig®), le lorlatinib (Lorbrena®) sont enregistrés. Par ailleurs le Zykadia® a été approuvé chez les patients avec une mutation du gène ALK après échec au Xalkori® aux Etats-Unis et en Europe en mai 2015. Cette approche thérapeutique ciblée ne concerne encore en pratique qu'une minorité de patients avec des mutations identifiées souvent peu exposés au tabagisme, un échappement au traitement est fréquent.

A un stade disséminé ou métastatique, les traitements de première ligne à base de platine sont administrés : c'est alors une chimiothérapie combinée au platine. Ceux qui répondent ou ont une maladie stabilisée peuvent recevoir en maintenance de la première ligne, par exemple du pemetrexed pour les cancers d'un type histologique particulier non épidermoïde, et du docetaxel chez les autres patients.

Keytruda® est le premier inhibiteur de point de contrôle enregistré en première ligne après une supériorité établie par rapport à la chimiothérapie pour les patients exprimant fortement le marqueur PD-L1 (environ 25 % des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules en stade invasif ou métastatique exprimant le marqueur PD-L1 > 50% au niveau tumoral). Il est également enregistré en première ligne en combinaison avec la chimiothérapie pour tout type de patients, indépendamment du niveau de leur marqueur PD-L1. En 2020, il a été enregistré en combinaison avec Opdivo® en première ligne de traitement dans le CPNPC métastatique dont l'expression tumorale PD-L1 est ≥ 1 %. En janvier 2023, la Food and Drug Administration a approuvé l'enregistrement de Keytruda® comme traitement adjuvant après résection chirurgicale et chimiothérapie à base de platine chez les patients atteints d'un CPNPC stade IB (T2a > 4 cm), stade II ou IIIA.

La combinaison Yervoy® + Opdivo® a été enregistrée en 2020 en première ligne du CPNPC dont l'expression tumorale PD-L1 est ≥ 1 %.

Tecentriq® est désormais enregistré en première ligne, en combinaison avec Avastin® et une chimiothérapie. En 2020, il a obtenu l'enregistrement en première ligne de traitement du cancer du CPNPC métastatique chez les patients avec une forte expression tumorale de PD-L1 (TC $\geq 50\%$ ou IC $\geq 10\%$), sans aberration tumorale du gène AGFR ou ALK. Une deuxième ligne de traitement sera proposée en cas d'intolérance ou de progression de la maladie (s'il n'y a pas de mutation ou d'anomalie moléculaire de type EGFR ou ALK accessible à une thérapie ciblée).

La même année, Tecentriq® a été enregistré comme traitement adjuvant après chirurgie et chimiothérapie par platine dans le CPNPC de stade II-IIIa, chez des patients avec une expression tumorale PD-L1 ≥ 1 %.

Libtayo® (cemiplimab) (anti-PD1 de Regeneron) est enregistré en 2021 dans le cancer du poumon en première ligne si les patients atteints de cancer CPNPC métastatique ont une forte expression tumorale de PD-L1 score $\geq 50\%$.

En novembre 2022, ce produit est enregistré également en combinaison avec une chimiothérapie à base de platine dans le cancer du poumon avancé et métastatique pour des patients sans anomalie génétique identifiée pour lesquels il existe une thérapie ciblée disponible (gènes EGFR ALK ROS-1).

5.6.2 Traitements actuels du cancer du poumon avancé en deuxième ligne thérapeutique et choix du comparateur pour la phase 3

Les traitements enregistrés en deuxième ligne thérapeutique (après échec d'un premier traitement) sont les inhibiteurs de point de contrôle de type pembrolizumab et nivolumab, et deux chimiothérapies : le docetaxel et le pemetrexed (+ l'erlotinib, une thérapie ciblée pour des patients avec une mutation particulière). La survie médiane est de 5 à 8 mois pour les chimiothérapies et le taux de survie à un an est de 33% (Hanna N 2004 ; Shepherd FA 2005 ; Ciuleanu T 2012 ; Garassino MC 2013). Docetaxel et pemetrexed sont considérés comme traitements de référence en deuxième ligne et ils sont utilisés en troisième ligne après échec de inhibiteurs de point de contrôle, ils sont les comparateurs retenus dans l'essai de phase 3 de Tedopi®.

Quatre traitements de inhibiteur de point de contrôle produisant une activation non spécifique des lymphocytes T cytotoxiques en levant les freins sont maintenant enregistrés en deuxième ligne : le nivolumab (Opdivo® BMS) enregistré dans les cancers épidermoïdes et les cancers non épidermoïdes en progression en deuxième ligne de traitement, le pembrolizumab (Keytruda® Merck) enregistré en deuxième ligne chez des patients exprimant le ligand de PD1 appelé PD-L1 (environ 20 % des patients expriment ce marqueur PD-L1) quelle que soit l'histologie, l'atezolizumab (Tecentriq®), enregistré dans les cancers épidermoïdes et non épidermoïdes chez les patients exprimant PD-L1 et le durvalumab (Imfinzi®), enregistré en deuxième ligne dans les tumeurs non résecables chez les patients ayant progressé après chimiothérapie et radiothérapie, cible la voie de signalisation PD1/PD-L1. La survie pour ces nouveaux traitements inhibiteurs de point de contrôle agissant sur l'axe PD1/ PD-L1 est supérieure de plus de 3 à 4 mois à celle de la chimiothérapie et cette survie est observée en médiane entre 9 et 13 mois pour ces 4 traitements inhibiteurs de point de contrôle.

Plus récemment les inhibiteurs de point de contrôle ont été comparés aux chimiothérapies. Opdivo® (nivolumab, enregistré en 2015 en deuxième ligne de traitement des cancers CPNPC épidermoïdes), a obtenu une survie médiane de 9 mois (versus une médiane de 6 mois pour le docetaxel dans ce sous-groupe de patients qui a une histologie particulière). En 2019, une analyse présentée au congrès de l'AACR portant sur les données poolées de quatre études montrait que 14 % des patients traités par Opdivo® étaient vivants à 4 ans. Les données de deux essais cliniques de phase 3 montraient une survie globale de 14 % chez les patients traités par Opdivo® versus 5 % chez les patients traités par docetaxel (abstract CT195: *Long-term survival outcomes with nivolumab (NIVO) in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (CPNPC): Impact of early disease control and response* ; Julie Brahmer et al., DOI: 10.1158/1538-7445.AM2019-CT195 Published July 2019).

Les autres inhibiteurs de point de contrôle enregistrés depuis 2015 ont également publié une survie médiane qui se situe autour de 9 à 13 mois chez les patients avec un cancer épidermoïde ou non épidermoïde en deuxième ligne de traitement (nivolumab : Brahmer J. and al NEJM 2015 ; Paz-Ares L. et al, J Clin Oncol 33, 2015 ; atezolizumab : Spira A et al J Clin Oncol 33, 2015 - abs 801.0 ; Keytruda®, pembrolizumab : Garon et al NEJM 2016 in PD-L1 positive patients in second line CPNPC). Tecentriq® (atezolizumab), dans le cadre du congrès annuel de l'ESMO 2016 a montré que la survie médiane des patients sous atezolizumab était de 13,8 mois, soit 4,2 mois de plus que celle des patients recevant une chimiothérapie par le docetaxel (survie globale médiane de 13,8 contre 9,6 mois,) indépendamment de leur taux d'expression du biomarqueur PD-L1. (A Rittmeyer et al, the Lancet 2016; *Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial*).

En troisième ligne, des traitements sont proposés mais essentiellement à titre palliatif.

En résumé, un grand besoin de traitements actifs et bien tolérés persiste pour les CPNPC à un stade avancé, en particulier après échec aux inhibiteurs de point de contrôle.

Avec des résultats positifs de phase 3 (Atalante 1), Tedopi® se positionne dans l'immunothérapie T cytotoxique spécifique, chez des patients HLA-A2 positifs souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules à un stade invasif IIIb non opérable ou à un stade IV métastaté, après progression de la tumeur sous inhibiteur de point de contrôle PD1 ou PD-L1.

Les résultats positifs de l'essai Atalante 1 ont fait l'objet d'une publication en septembre 2023 intitulée « [Randomized Open-Label Controlled Study of Cancer Vaccine OSE2101 Versus Chemotherapy in HLA-A2-positive Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Resistance to Immunotherapy : ATALANTE-1](#) » dans la revue médicale leader à Comité de lecture 'Annals of Oncology'. Précédemment, les premiers résultats avaient été présentés en session orale au congrès de l'ESMO 2021 puis complétés lors des congrès de l'ASCO et l'ESMO 2022.

Au total, 219 patients ont été inclus dans l'étude Atalante 1. Parmi ces patients, 183 (84 %) ont reçu un traitement séquentiel immunothérapie / chimiothérapie dont 118 (54 %) répondaient à la définition de « population d'intérêt » et, par ailleurs, présentaient d'autres caractéristiques de référence similaires à celles de la population globale d'Atalante 1.

Les résultats de l'essai de phase 3 Tedopi®, Atalante 1, ont montré des bénéfices significatifs de survie de Tedopi® versus un traitement standard de chimiothérapie (docetaxel ou permetrexed) chez les patients HLA-A2 positifs, atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules et en résistance secondaire aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaires. Les patients de l'essai souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules en résistance secondaire étaient en échec aux traitements par inhibiteurs de point de contrôle donnés en deuxième ligne, une population de patients difficiles à traiter et à fort besoin médical.

OSE Immunotherapeutics prépare un nouvel essai de phase 3 en vue de l'enregistrement de Tedopi®. Cet essai clinique confirmatoire évaluera Tedopi® versus le traitement standard, en deuxième ligne de traitement chez des patients exprimant le biomarqueur HLA-A2 atteints d'un CPNPC avancé.

Au-delà du CPNPC, Atalante 1 trace la voie vers une nouvelle stratégie possible de vaccin thérapeutique qui, en activant les lymphocytes T, permettrait d'optimiser un traitement par inhibiteur de point de contrôle ou par chimiothérapie.

LES COMBINAISONS THÉRAPEUTIQUES AVEC LES INHIBITEURS DE POINT DE CONTRÔLE SONT AUJOURD'HUI UN VASTE DOMAINE D'ÉTUDES

Produits en développement en immuno-oncologie en fonction de leurs mécanismes d'action

Défenses immunes contre le cancer

Le système immunitaire, lorsqu'il reconnaît les cellules tumorales comme des éléments étrangers, déclenche une réponse immune impliquant un ensemble de cellules (lymphocytes et cellules dendritiques présentatrices d'antigènes) et des protéines spécialisées (anticorps, cytokines). L'action coordonnée de ces différents éléments doit parvenir à la destruction des cellules tumorales, et c'est ce qui se passe dans l'immunosurveillance des cancers.

Deux niveaux de défense caractérisent cette réponse : le premier niveau est non spécifique, c'est l'immunité innée ; le second niveau est dit spécifique ou immunité adaptative. Ce système de défense peut être contourné. En effet, certaines cellules tumorales présentent peu de caractéristiques trahissant leur nature, elles ne sont ni reconnues, ni attaquées par le système immunitaire. Elles présentent des antigènes tumoraux mais ceux-ci sont également présents sur d'autres organes sains et la réaction immunitaire ne se déclenche pas contre ces antigènes « du soi ». Ils ne seront pas reconnus comme étrangers. D'autres cellules cancéreuses peuvent également mettre en place des stratégies d'échappement, par exemple en se multipliant très

rapidement et en dépassant les possibilités de réaction du système immunitaire. Les oncogènes (gènes tumoraux) s'expriment à la surface tumorale par des antigènes (macromolécules ou protéines) tumoraux, ils peuvent eux-mêmes inhiber directement le fonctionnement normal de l'immunité en la dérégulant, bloquant ainsi l'immunosurveillance.

IMMUNOTHÉRAPIE NON SPÉCIFIQUE : INHIBITEURS DE POINT DE CONTRÔLE À ACTION T NON SPÉCIFIQUE

Les points de contrôle ou checkpoints immunitaires régulent l'ampleur de la réponse des lymphocytes T et sont essentiels pour éviter l'auto-immunité. Cependant, ils limitent également la robustesse et la durée des réponses immunitaires antitumorales. Les molécules qui jouent un rôle dans la régulation de ces points de contrôle sont actuellement en phase clinique dans de nombreux cancers. Elles comprennent des molécules régulant l'activité de la cellule T : CTLA- 4, PD- 1/ PD-L1, TIM 3, LAG- 3. Ces molécules peuvent être bloquées par des anticorps monoclonaux (mAb) qui sont capables de lever les freins qu'exercent ces molécules sur les lymphocytes T, les empêchant de s'attaquer aux tumeurs mais aussi de s'attaquer à d'autres cellules du soi. Cette approche non spécifique a conduit, depuis 2011, à la mise sur le marché de plusieurs inhibiteurs de point de contrôle (voir tableau « Concurrence et produits en immuno-oncologie »).

LES ASSOCIATIONS THÉRAPEUTIQUES AUX INHIBITEURS DE POINT DE CONTRÔLE

La recherche est entrée dans une toute nouvelle phase, à la recherche des meilleures combinaisons pour chaque patient plus efficaces et moins toxiques, la combinaison d'une thérapie T spécifique et d'une thérapie non spécifique est logique et porteuse de forts espoirs thérapeutiques. Ces combinaisons sont très intéressantes (Pardoll D, Nature Reviews Drug Discovery 12,489–492 - 2013).

D'autres traitements visant des cellules du microenvironnement tumoral ou des inhibiteurs de point de contrôle nouveaux, de deuxième génération, sont attendus dans ce domaine du fait de réponses tumorales intéressantes mais observées en moyenne chez 20 % des patients à un stade métastatique. Un temps sans progression et une survie sont observés mais sur un temps toujours limité lorsque ces produits sont utilisés seuls. Des réactions auto-immunes sont observées chez environ 10 % des patients traités. Une résistance primaire ou secondaire a été décrite pour ces produits utilisés seuls. Toutes ces raisons ont encouragé chercheurs et cliniciens à explorer de nouvelles combinaisons thérapeutiques.

Keytruda® (Merck & Co), un inhibiteur de point de contrôle agissant sur PD1 enregistré dans le mélanome, le cancer du poumon avancé (en deuxième ligne de traitement, en première ligne de traitement en combinaison avec pemetrexed et carboplatine), le cancer du poumon métastatique (en première ligne de traitement en combinaison avec pemetrexed et carboplatine, quelle que soit l'expression de PD-L1), en première ligne de traitement du cancer du poumon de stade III (PD1 > 1%) en monothérapie, en première ligne de traitement dans le cancer du poumon non à petites cellules métastatique dont l'expression tumorale PD-L1 est $\geq 1\%$ (en combinaison avec Opdivo®), le cancer de la vessie (carcinome urothélial), le cancer de la tête et du cou épidermoïde, le cancer de la jonction œsogastrique/estomac/colorectal avancé, le lymphome de Hodgkin, le lymphome à grandes cellules B, le cancer du col de l'utérus, le carcinome hépatocellulaire, le carcinome à cellules de Merkel, le cancer du rein, le cancer du rein avancé, le cancer de l'endomètre, le carcinome cutané squameux et le cancer du sein triple négatif.

Il est associé en développement clinique, à titre d'exemple, avec de nombreuses autres thérapies comme :

Ramucirumab, un Anti-VEGF-2 un anticorps monoclonal (mAb) étudié dans de multiples tumeurs (Eli Lilly) ; Epcadostat IDO1 inhibiteur, dans des tumeurs solides de type CPNPC (Incyte) avec des résultats négatifs en 2018, ; MK-4166, Anti-GITR MAb dans des tumeurs solides (Merck) ; Ipilimumab, Anti-CTLA4 Mab dans de nombreux cancers (BMS).

Opdivo® (Bristol-Myers Squibb), inhibiteur de point de contrôle agissant sur PD1 enregistré dans le mélanome, le cancer du poumon (cancer de type épidermoïde), le cancer du rein métastatique, le cancer de la tête et du cou en récurrence ou métastatique, le lymphome de Hodgkin en rechute à une greffe de moelle osseuse, le cancer de la vessie métastatique, le cancer colorectal métastatique, le carcinome hépatocellulaire, le cancer du poumon à petites cellules, le carcinome œsophagien squameux. Il est également associé en développement clinique à titre d'exemple, avec de nombreuses autres thérapies comme :

ALT-803 IL-15 superagoniste/ IL-15R α -Fc, protéine de fusion dans le CPNPC (Altor BioScience) ; Urelumab Anti-CD137 MAb dans des tumeurs solides ; Ipilimumab Anti-CTLA-4 mAb dans de nombreux cancers (Bristol-Myers Squibb) ; Lirilumab Anti-KIR MAb dans les myélomes multiples, des lymphomes et des tumeurs solides (Bristol-Myers Squibb/ Innate) ; Epcadostat IDO1 inhibiteur dans des tumeurs multiples (Incyte).

LES COMBINAISONS CLINIQUES DES INHIBITEURS DE POINT DE CONTRÔLE AVEC DES VACCINS THÉRAPEUTIQUES SONT ÉGALEMENT NOMBREUSES

Keytruda® – Merck & Co (PD1 mAb) est étudié en combinaison, notamment :

Avec mRNA-5671, un vaccin thérapeutique ciblant les mutations KRAS, développé par Moderna Therapeutics, en phase 1 clinique dans le cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique, dans le cancer colorectal et dans l'adénocarcinome pancréatique ; avec vaccin personnalisé à base d'antigènes peptidiques, développé par Pepscan, en phase 1 dans les tumeurs solides avancées ; avec un vaccin à base de m-RNA (BNT113), développé par BioNTech, en phase 2 dans le cancer tête et cou positif au papillomavirus 16 et exprimant PD-L1.

Opdivo® – Bristol-Myers Squibb (PD1 mAb) est étudié en combinaison, notamment :

Avec Viagenpumatucel-L, un vaccin thérapeutique à base de cellules (Heat Biologics) dans le cancer du poumon non à petites cellules ; avec ISA101, un vaccin thérapeutique contre le virus HPV, en phase 2 dans des tumeurs solides (ISA Pharmaceuticals) ; avec GVAX, un vaccin thérapeutique contre le cancer du pancréas (Pancreatic cancer Sidney Kimmel Cancer Center).

IMMUNOTHÉRAPIE SPÉCIFIQUE : UNE COOPÉRATION ENTRE CELLULES EST NÉCESSAIRE

La réponse peut être humorale (anticorps) ou cellulaire (T cytotoxique)

L'immunité adaptative acquise est spécifique et douée de mémoire. Cette spécificité résulte d'un processus d'activation, au cours duquel certains des lymphocytes apprennent à reconnaître des antigènes tumoraux via leurs épitopes.

Les lymphocytes T assurent la réponse cellulaire spécifique. Une coopération entre lymphocytes est nécessaire pour déclencher une réponse immune. On distingue, d'une part, les lymphocytes T8 (identifiés par un marqueur T- CD8), activés en lymphocytes cytotoxiques qui vont directement attaquer les cellules tumorales et, d'autre part, les cellules T4 (marqueur T-CD4) ; les lymphocytes T auxiliaires assurent quant à eux principalement des fonctions de stimulation/régulation de la

réponse immunitaire. Initialement naïves (c'est-à-dire « non informées »), ces cellules sont éduquées par les cellules présentatrices d'antigènes qui leur apprennent à reconnaître spécifiquement les antigènes tumoraux.

L'immunothérapie du cancer a donc pour but d'enclencher ou de stimuler le propre système immunitaire de l'organisme afin de lutter contre la maladie. Ce type d'immunothérapie regroupe différentes approches de stimulation des cellules B ou des cellules T par un antigène. Elles mettent en jeu un antigène ou un ensemble d'antigènes particuliers, conçus pour activer le système immunitaire du patient afin qu'il reconnaisse et tue les cellules porteuses du même antigène. L'immunocompétence d'un lymphocyte dépend de la synthèse d'un récepteur membranaire capable de reconnaître spécifiquement un épitope : le récepteur BCR pour les cellules B (ce récepteur est une immunoglobuline enchâssée dans la membrane), le récepteur TCR constituant un site de reconnaissance de l'épitope pour les cellules T. Contrairement au lymphocyte B, le récepteur du lymphocyte T ne reconnaît que des antigènes protéiques qui ont été découpés en épitopes. Les protéines doivent être découpées en peptides ou épitopes qui sont ensuite associés à des molécules du CMH ou complexe majeur d'histocompatibilité. Les lymphocytes cytotoxiques reconnaissent l'antigène présenté par une molécule CMH de classe I. Les antigènes présentés sont des antigènes endogènes, produits par la cellule.

La reconnaissance est le premier signal d'activation. Un second signal de co-stimulation permet l'expression du pouvoir cytotoxique du lymphocyte.

L'action thérapeutique d'une immunothérapie spécifique n'est pas directe, le produit ne tue pas directement la cellule tumorale, mais il active le système immunitaire du patient pour reconnaître et tuer la cellule recherchée. Des adjuvants sont associés pour générer au point d'injection une réaction inflammatoire et une activation des cellules présentatrices d'antigènes pour entraîner une reconnaissance des antigènes visés. Puis des signaux de co-stimulation à la surface des cellules présentatrices d'antigènes seront nécessaires à l'activation des lymphocytes T.

IMMUNOTHÉRAPIES ANTIGÉNIQUES SPÉCIFIQUES DANS LE CANCER

(« ASCI antigen specific cancer immunotherapies ») Antigènes spécifiques contre le cancer

Ces immunothérapies antigéniques visent le plus souvent un seul antigène tumoral, par exemple MUC 1 ou MAGE-3 ou TERT.

Elles utilisent une macromolécule naturelle ou recombinante. Elles induisent une réponse T cytotoxique ou une réponse B humorale produisant des anticorps contre l'antigène tumoral.

Elles nécessitent un seuil de détection de l'antigène tumoral avec des limites de détection à définir.

Conclusion : L'immunothérapie tient actuellement le devant de la scène dans les congrès internationaux d'oncologie américains et européens, et des inhibiteurs de point de contrôle T sont maintenant enregistrés dans plusieurs cancers différents. Des résultats présentés pour les inhibiteurs de point de contrôle ont montré une efficacité face à la chimiothérapie chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules avancés. Pour ces immunothérapies avec des traitements déjà indiqués dans le cancer du poumon et le mélanome, ils semblent aussi efficaces dans d'autres types de cancers avec une action transversale dans des cancers de différents types. Mais ces traitements ne sont pas efficaces pour tous les patients ; pour les cliniciens impliqués, il faudra mieux identifier les patients répondeurs et mieux comprendre les combinaisons à venir et les raisons d'un échappement ou d'une résistance primaire à ces traitements.

5.6.3 Immuno-Inflammation

5.6.3.1 Pathologies ciblées et traitements dans les maladies auto-immunes

LES MALADIES AUTO-IMMUNES

Les maladies auto-immunes sont des maladies dans lesquelles les lésions observées sont dues à la mise en jeu d'une réaction immunitaire vis à vis des constituants du soi.

La tolérance est un état de non-réponse immunitaire à un antigène, spécifique de cet antigène. C'est un phénomène actif, induit par un contact préalable avec l'antigène. Normalement, un organisme est tolérant à ses propres constituants : c'est la tolérance du soi ou auto-tolérance. Celle-ci implique les lymphocytes T et, à un moindre degré, les lymphocytes B.

Les maladies auto-immunes peuvent être schématiquement divisées en maladies auto-immunes spécifiques d'organes ou de tissus (comme les thyroïdites auto-immunes, la myasthénie, le pemphigus ...) et maladies auto-immunes non spécifiques d'organes encore appelées maladies systémiques (ASSIM- D. Bernard, Marseille, pathologies auto-immunes). Les maladies auto-immunes sont d'origine multifactorielle (facteurs génétiques, endocriniens et environnementaux).

Les hormones sexuelles ont un rôle important dans l'apparition de maladies auto-immunes. Ceci est démontré dans les modèles expérimentaux animaux et chez l'homme. Le nombre de femmes atteintes est nettement plus important. Les facteurs génétiques associés aux maladies auto-immunes ont initialement concerné certains marqueurs du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Par exemple les allèles de DR1 et DR4 sont des facteurs de risque pour la polyarthrite rhumatoïde, mais au vu du nombre de gènes qui sont impliqués, ce sont des maladies polygéniques.

La fréquence des MAI (« Auto Immunes Diseases » ou AID), même si certaines d'entre elles sont très rares, fait de ce groupe de maladies un problème de Santé Publique, au même titre que les maladies cardiovasculaires et cancéreuses, car il s'agit de pathologies chroniques, touchant des sujets jeunes, aux traitements longs. Une meilleure compréhension de leur physiopathologie permet des progrès considérables dans la thérapeutique des plus graves d'entre elles.

Principales maladies auto-immunes

Maladies auto-immunes non spécifique d'organe

- Lupus érythémateux disséminé
 - Sclérodermie
 - Dermatopolymyosite
 - Polymyosite
 - Syndrome sec de Gougerot-Sjögren
 - Polyarthrite rhumatoïde
 - Syndrome des anti-phospholipides
-

Maladies auto-immunes spécifiques d'organe

Glandes endocrines
<ul style="list-style-type: none"> - Thyroïdite : maladie de Hashimoto et maladie de Basedow - Maladie d'Addison - Diabète insulino-dépendant - Polyendocrinopathies
Tractus gastro-intestinal
<ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Biermer - Maladie coeliaque
Rein
<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de Goodpasture
Muscles et nerfs
<ul style="list-style-type: none"> - Myasthénie - Polyneuropathies - Syndrome de Guillain-Barré - Sclérose en plaques
Oeil
<ul style="list-style-type: none"> - Uvéite - Ophtalmie sympathique
Peau
<ul style="list-style-type: none"> - Pemphigus, pemphigoïde bulbeuse, alopecie, vitiligo
Foie
<ul style="list-style-type: none"> - Hépatite auto-immune - Cirrhose biliaire primitive

D'après D. Bernard, Marseille, pathologies auto-immunes

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'épidémiologie des maladies auto-immunes montrent de grandes disparités de fréquence : les pathologies thyroïdiennes auto-immunes sont extrêmement fréquentes.

La prévalence des MAI est plus forte chez la femme qui est touchée 5 à 10 fois plus souvent que l'homme.

La polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Gougerot Sjögren et le diabète auto-immun (type 1, insulino-dépendant) sont des maladies systémiques fréquentes. Leur prévalence respective est de 1000 à 4000 patients atteints pour 100 000 habitants,

100 à 500 cas pour 100 000 habitants et 200 à 300 pour 100 000 habitants. La prévalence de la maladie cœliaque serait de 100 à 200 pour 100 000 habitants. Le lupus érythémateux systémique, la sclérodermie et la dermatopolymyosite sont des maladies beaucoup plus rares avec une prévalence respective de 15 à 50 pour 100 000 habitants, 20 pour 100 000 habitants et 5 à 10 cas pour 100 000 habitants. Au total, une meilleure efficacité diagnostique, l'augmentation de la durée de vie des populations et la diminution de la mortalité des maladies auto-immunes les plus sévères grâce à une meilleure prise en charge thérapeutique donnent à ce groupe de pathologies une prévalence globale de 5 à 10%.

UN EXEMPLE CLINIQUE DE MALADIE AUTO-IMMUNE (MAI)

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (ou MICI) regroupent la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique. Elles se caractérisent toutes les deux par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif. Dans la maladie de Crohn, elle peut être localisée dans tout le système digestif, de la bouche à l'anus (le plus souvent au niveau de l'intestin) tandis que dans la rectocolite hémorragique, elle est localisée au niveau du rectum et du colon. Ces maladies évoluent par poussées inflammatoires de durée et de fréquence extrêmement variables en fonction des patients, alternant avec des phases de rémission. Les MICI sont le plus souvent diagnostiquées chez des sujets jeunes âgés de 20 à 30 ans mais peuvent survenir à tout âge ; 15 % des cas concernent des enfants. Leur fréquence varie considérablement d'un pays à l'autre mais les taux les plus importants sont retrouvés dans les pays industrialisés et notamment en Europe du Nord-Ouest et aux Etats-Unis. En France, environ 5 nouveaux cas de maladie de Crohn et autant de rectocolites hémorragiques sont diagnostiqués chaque année pour 100 000 habitants.

Lors des poussées inflammatoires, les MICI se caractérisent le plus souvent par des douleurs abdominales, des diarrhées fréquentes parfois sanglantes ou encore une atteinte de la région anale (fissure, abcès). Ces symptômes s'accompagnent souvent de fatigue, d'anorexie et de fièvre, voire de manifestations extra-intestinales : articulaires, cutanées, oculaires, hépatiques.

Chez environ 20 % des patients, les crises sont sévères. Leur intensité peut imposer l'hospitalisation, l'arrêt de l'alimentation et un traitement par perfusion pendant quelques jours. En outre, l'évolution de la maladie peut entraîner le rétrécissement du segment intestinal atteint puis éventuellement une occlusion ou encore un abcès pouvant aboutir à une fistule, c'est-à-dire à l'ouverture d'un trajet anormal partant de l'intestin malade vers un autre organe. Ces complications nécessitent une intervention chirurgicale. Enfin, les MICI sont associées à un risque accru de cancer colorectal, notamment lorsque des lésions sont présentes au niveau du côlon.

TRAITEMENTS ACTUELS DES MALADIES AUTO-IMMUNES

Le traitement des maladies auto-immunes a plusieurs objectifs : prévenir les poussées de la maladie, s'opposer à l'évolutivité des atteintes viscérales, préserver l'insertion professionnelle et guérir la maladie tout en évitant les effets indésirables des traitements.

Le traitement immunologique des maladies auto-immunes repose sur trois points : supprimer les auto-anticorps pathogènes (méthode de plasmaphérèse), moduler l'activation des lymphocytes et la synthèse de cytokines (immunosuppresseurs tels

que les corticoïdes, cyclosporine A, les molécules interférant avec le métabolisme des purines telles que l'azathioprine (Imurel®) ou le mycophénolatemofétil (Cellcept®) et, de façon plus ciblée, modifier la réponse immune pour la rendre non-pathogène (principe de l'immunomodulation, par exemple en inhibant l'action cytotoxique du TNF α par des anticorps anti-TNF α ou en bloquant les lymphocytes B par des anti-CD20).

Les thérapeutiques les plus utilisées sont :

LES CORTICOÏDES

Ils ont des propriétés anti-inflammatoires, et immunosuppressives à fortes doses, agissant sur les lymphocytes T, la production d'anticorps et sur la transcription des gènes de nombreuses cytokines. Il s'agit de la prednisone (Cortancyl®), de la prednisolone (Solupred®) ou de la méthylprednisolone (Solumedrol®) pour la forme administrée par voie intraveineuse. Les corticoïdes exercent leurs effets par le biais de récepteurs intracytoplasmiques (récepteur des glucocorticoides). Ils inhibent la synthèse de nombreuses protéines et de facteurs de transcription impliqués dans la production de nombreuses cytokines.

LES IMMUNOSUPPRESSEURS

La cyclosporine A (Neoral®) CNI ou inhibiteur de calcineurine. Cette substance, connue comme antifongique, a révélé d'excellentes propriétés immuno-suppressives. Son mécanisme d'action est sélectif et réversible vis à vis des lymphocytes T activés, en particulier les lymphocytes T CD4+. La cyclosporine A se lie à des récepteurs intracytoplasmiques (les cyclophilines, de la famille des immunophilines) ; le complexe cyclosporineA/cyclophiline inhibe l'activité de la calcineurine qui est une phosphatase activatrice d'un facteur de transcription appelé NFATc. Il en résulte un blocage de la transcription des gènes de l'interleukine-2 et d'autres cytokines.

Cette molécule est très souvent utilisée dans la prévention du rejet de greffe allogénique. Elle peut être utilisée dans les myosites inflammatoires en cas d'échecs des corticoïdes, des immunoglobulines et du méthotrexate.

L'azathioprine (Imurel®), le mycophénolate mofétil (Cellcept®) et le méthotrexate (Méthotrexate®) :

Ce sont des immunosuppresseurs à action cytotoxique agissant comme inhibiteurs du métabolisme des purines.

Ils inhibent ainsi la prolifération cellulaire T et B en bloquant la synthèse de l'ADN des cellules en division, la formation d'anticorps et la glycosylation des molécules d'adhésion. Ces molécules ont aussi une toxicité sur les cellules hématopoïétiques.

L'azathioprine (Imurel®) est inactive in vivo mais elle est dégradée en métabolites actifs. L'Imurel® est indiqué dans le traitement de fond du lupus systémique, ou dans certains cas de Gougerot Sjögren et dans certaines vascularites systémiques. Il peut être prescrit en relai du cyclophosphamide, comme traitement d'entretien. Son efficacité est souvent retardée (4 semaines environ).

L'acide mycophénolique (métabolite actif du mycophénolate, mofétil-Cellcept®) a un effet immunosuppresseur plus puissant que l'azathioprine pour prévenir le rejet de greffe. Il est utilisé dans le lupus systémique (néphropathie lupique).

Le méthotrexate est un inhibiteur de la tétrahydrofolate réductase, qui bloque la synthèse de thymidilate, la synthèse de novo des purines et la division cellulaire. Le méthotrexate est indiqué dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde et dans les myosites inflammatoires. Son efficacité est obtenue en un à deux mois. La baisse de certaines lignées sanguines (cytopénie dose-dépendante observée sous méthotrexate) est prévenue par l'administration d'acide folique.

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est un agent alkylant formant des liaisons covalentes au niveau de l'ADN et conduisant à la mort des cellules en division. Son action se fait essentiellement sur les lymphocytes B (suppression de la production d'anticorps) et sur les lymphocytes T CD8+. Il est indiqué dans le traitement de certaines formes graves de lupus systémique et de certaines vascularites systémiques. Son efficacité est obtenue rapidement vers la deuxième semaine.

Léflunomide (Arava®) : c'est un immunosuppresseur qui inhibe la synthèse de novo des pyrimidines en inhibant le dihydro-orotate déhydrogénase. Il est indiqué dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde.

Rituximab (Mabthera®) : c'est un anticorps monoclonal anti-CD20, molécule membranaire du lymphocyte B. Sa fixation entraîne une destruction et une baisse rapide et prolongée des lymphocytes B ainsi que de leur production d'immunoglobuline. Le rituximab est utilisé dans les anémies hémolytiques auto-immunes, le purpura thrombopénique auto-immun, le lupus grave réfractaire, les cryoglobulinémies et dans certaines vascularites. Il est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde résistante, avec le méthotrexate.

LES IMMUNOMODULATEURS

Les immunoglobulines intraveineuses

Après la mise en évidence de leur efficacité dans le traitement du purpura thrombopénique auto-immun, leur effet bénéfique s'est étendu à d'autres maladies auto-immunes. Elles sont utilisées dans la myasthénie, les polymyosites, les dermatopolymyosites, le lupus et les anémies ou thrombopénies auto-immunes. Les mécanismes d'action de ce traitement sont multiples et pas toujours bien établis.

Les anti-TNF α

L'adalimumab (Humira®) : à titre d'exemple agit en inhibant une protéine produite en excès au cours de la maladie de Crohn, le TNF α . Le TNF α est produit par les cellules de l'organisme et favorise l'inflammation, en participant à la lutte contre certaines infections. L'adalimumab est un anticorps monoclonal, c'est-à-dire une molécule très ciblée, produite grâce à la biotechnologie pour neutraliser de façon spécifique le TNF α . On utilise pour sa synthèse des cellules isolées d'origine humaine et cet anticorps est humanisé à 100%. Plusieurs autres molécules sont disponibles sur le marché :

L'infliximab (Remicade®) est également un anticorps monoclonal neutralisant l'activité du TNF α .

L'etanercept (Enbrel®) est une molécule chimère constituée d'un fragment d'anticorps appelé Fc d'IgG humaine associée au récepteur soluble du TNF α . Le certolizumab pegol (Cimzia®) est un fragment monovalent d'un anticorps monoclonal, modifié par pégylation.

Ces molécules bloquent l'effet du TNF α en neutralisant le TNF α soluble et/ou en empêchant sa fixation sur son récepteur. Les anti-TNF α sont utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde, dans les formes sévères de maladie de Crohn, de spondylarthrite ankylosante, d'arthrite chronique juvénile ou de rhumatisme psoriasique.

La prescription d'anti-TNF α doit systématiquement être associée à la mise en place d'un traitement immunosuppresseur de manière à prévenir l'apparition d'anticorps anti-TNF α .

Chaque maladie auto-immune a son schéma thérapeutique avec ses indications de traitement purement symptomatique, anti-inflammatoire, immunosuppresseur ou/et substitutif.

Les limites de ces traitements sont liées aux intolérances de ces traitements chroniques et à l'échappement fréquent. L'utilisation des biothérapies de type anti-TNF- α sur le long terme a montré qu'environ 20 % des patients ne répondent pas à ces traitements et qu'elles ne fonctionnent plus après un an, chez un patient sur deux.

Les risques associés :

Le traitement immunosuppresseur au long cours ou la maladie auto-immune elle-même augmente le risque de développer un cancer ou une maladie cancéreuse hématologique. Ainsi pour la maladie céliaque (Franks A.L. et al; 2012) des associations à différents cancers (des cancers hématologiques comme un Lymphome non Hodgkinien ou d'autres tumeurs d'organes) apparaissent au cours du temps dans le développement de cette entéropathie auto-immune avec une réponse inflammatoire chronique et une activation T. Ces associations de maladies auto immunes avec une Inflammation chronique et différents cancers sont également observées avec un risque plus élevé au cours du temps, pour d'autres pathologies comme la maladie de Crohn, le lupus, la polyarthrite rhumatoïde.

OSE-127 (Lusvertikimab) conçu pour les maladies auto-immunes, dont la rectocolite hémorragique (RCH)

La rectocolite hémorragique (RCH), une maladie inflammatoire de l'intestin, est une affection inflammatoire de longue durée, d'étiologie incertaine, caractérisée par la persistance d'ulcères du côlon et du rectum. Des complications digestives et non digestives peuvent également se développer avec le temps, incluant une inflammation du mégacôlon, des yeux ou des articulations et le cancer du côlon. En raison de sa prévalence dans les pays occidentaux (60-280 /100 000), de son impact humain, social et économique et de son étiologie peu claire, la RCH est une maladie dont le besoin médical est fort et non satisfait.

LES TRAITEMENTS DE LA RCH

À ce jour, il n'existe pas de traitement permettant de guérir les patients atteints de RCH. Le principal objectif de la prise en charge médicale est d'induire et de maintenir la rémission de la maladie de prévenir, à long terme, l'invalidité, la colectomie et le cancer colorectal. La prise en charge du patient repose principalement sur un régime alimentaire (toujours controversé) et sur l'administration d'anti-inflammatoires et / ou immunomodulateurs, les traitements standards qui permettent de soulager les symptômes. Chez les patients réfractaires dont la maladie reste active malgré ces traitements, les médicaments biologiques sont utilisés en seconde intention (Harbord M. et al, J Crohns Colitis, 2017). La rémission clinique et endoscopique sans stéroïdes est actuellement l'objectif ultime attendu du traitement d'entretien de la RCH (EMA 216, Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Ulcerative Colitis).

Pour les patients atteints de RCH sévère et/ou pendant les poussées, une hospitalisation peut s'avérer nécessaire. Lorsque la maladie ne peut plus être contrôlée par des médicaments, la chirurgie (y compris la colectomie) est alors la dernière option pour les patients atteints de RCH sévère et réfractaire (environ 1/3 des patients), avec une morbidité potentiellement importante et des conséquences souvent majeures sur la qualité de vie du patient.

CONCURRENCE ET PRODUITS DANS LA RCH

Le marché mondial de la RCH est dominé par les médicaments immunomodulateurs (tels que les thiopurines, les aminosalicyles et les stéroïdes) et par les médicaments biologiques (principalement des anticorps monoclonaux anti-TNF : Remicade® [infliximab], Humira® [adalimumab], Simponi® [golimumab] et, plus récemment, un anticorps anti- $\alpha 4\beta 7$, Entyvio® [vedolizumab]). Les données cliniques sur les traitements anti-TNF recueillies au cours des 10 dernières années ont

montré que la résistance primaire se développait chez environ 30 % des patients RCH natifs, alors que la résistance secondaire se développait chez plus de 50 % des répondeurs primaires en moins de 5 ans. Le traitement anti-TNF ne parvient donc pas à contrôler la maladie chez environ 2/3 de tous les patients ne présentant pas une rémission complète (Sandborn W.J. et al., N Engl J Med 2016) et la plupart d'entre eux doivent subir une intervention chirurgicale en dernier recours. Par conséquent, il existe toujours un besoin médical non satisfait pour induire et maintenir le contrôle de la maladie chez les patients réfractaires primaires aux traitements standards, et pour maintenir une rémission à long terme et prévenir les séquelles de la maladie.

PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT DANS LE DOMAINE DIRECT D'OSE-127 (LUSVERTIKIMAB)

OSE-127 (Lusvertikimab) : un anticorps monoclonal humanisé (IgG4), dirigé contre le récepteur alpha de l'IL7 (CD127). La caractéristique majeure de cet anticorps est qu'il reconnaît un épitope identifié et breveté du récepteur lui conférant la propriété particulière de ne pas induire l'internalisation du récepteur tout en bloquant la liaison de l'IL7 à son récepteur. Cet élément lui permet de bloquer la prolifération des cellules T effectrices sans impact sur les cellules T régulatrices. Cette caractéristique de non-internalisation du récepteur est un point très différenciant par rapport aux autres compétiteurs, en particulier vis-à-vis des deux autres produits présents dans le domaine de l'IL7 décrits ci-dessous.

GSK2618960 est un anticorps monoclonal (IgG1) visant l'IL7 récepteur alpha et internalisant le récepteur. Des essais cliniques de Phase 1 ont été développés par la Société GSK. Un essai a été mené chez des volontaires sains (NCT02293161) et les résultats, en décembre 2018, ont montré une bonne tolérance du produit et un blocage de la signalisation de l'IL-7 récepteur, conformément aux objectifs fixés mais également un très fort niveau d'immunogénicité. Il a été montré par ailleurs que même sans impact discernable sur un sous-groupe de cellules T périphériques chez les sujets sains, GSK2618960 module efficacement l'activité auto-inflammatoire des cellules T pathogènes dans les tissus malades (Joanne Ellis et al., Br J Clin Pharmacol. 2019 Feb). Le développement du produit est aujourd'hui arrêté.

PF-06342674 / ZB-168 est un anticorps monoclonal (IgG1) visant l'IL7 récepteur alpha et internalisant le récepteur PF-06342674. Pfizer a mené deux essais cliniques de Phase 1b avec ce produit : un essai dans le diabète (essai NCT02038764 terminé en septembre 2016) et un essai un essai dans la sclérose en plaque (NCT02045732 terminé en avril 2015). Suite à des décisions stratégiques d'entreprise, en juillet 2018 la société a retiré le PF-06342674 de son portefeuille de produits.

En 2022, l'entreprise Zura Bio a racheté les droits de cet anticorps. Suite à sa fusion avec le SPAC (Special Purpose Acquisition Company) JATT Acquisition Corp, la société envisage de lancer une phase II dans la pelade (alopécie areata).

ADX-914 est un anticorps monoclonal (IgG1) visant l'IL-7 récepteur alpha, bloquant à la fois l'IL-7 et le TSLP. Il est développé par Q32 Bio (Amgen ayant récemment rendu les droits acquis par Horizon Therapeutics suite à son rachat par Amgen). Une phase 1 a été finalisée et le candidat-médicament est actuellement en phase 2 dans la dermatite atopique (NCT05509023) et dans l'alopécie Areata (NCT06018428).

Plusieurs médicaments candidats sont en développement clinique dans la rectocolite hémorragique pour évaluer différents mécanismes d'action dont le blocage de l'intégrine ou de l'interleukine-12 et/ou 23, la modulation des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate, l'inhibition des Janus kinases ou les oligonucléotides antisens. Aucune d'entre eux n'a comme cible thérapeutique l'IL-7R (Sandborn W.J. et al., N Engl J Med 2016).

Références OSE-127 (Lusvertikimab)

- L. Belarif et al.; Full antagonist of the IL-7 receptor suppresses chronic inflammation in non-human primate models by controlling antigen-specific memory T cells; *Cell Stress Micro Review* (Dec. 2018)
- L. Belarif et al.; IL-7 receptor blockade blunts antigen-specific memory T cell responses and chronic inflammation in primates; *Nature Communication* (Oct. 2018)
- Lyssia Belarif et al.; Interleukin-7 receptor pathway controls human T cell homing to the gut and predicts response to anti-TNF α therapy in IBD; *Lyssia*; AAI 2018
- L. Belarif et al.; "IL-7 pathway controls human T cell homing to the gut and culminates in inflammatory bowel disease mucosa"; *FOCIS 2017*
- William J. Sandborn; *The Present and Future of Inflammatory Bowel Disease Treatment*; *Gastroenterology & Hepatology Volume 12, Issue 7 July 2016*
- L. Belarif, et al.; IL-7 receptor blockade prevents intestinal human T cells infiltration by modulation of alpha4-beta7 integrin expression; *FOCIS 2016*
- Mai, H.-L. et al.; IL-7 receptor blockade following T cell depletion promotes long-term allograft survival; *J. Clin. Invest.* 124, 1723–1733 (2014).
- Dooms, H. Interleukin-7: Fuel for the autoimmune attack. *J. Autoimmun.* 45, 40–48 (2013).
- Powell, N. et al.; The transcription factor T-bet regulates intestinal inflammation mediated by interleukin-7 receptor+ innate lymphoid cells; *Immunity* 37, 674–684 (2012).
- Willis, C. R. et al.; Interleukin-7 receptor blockade suppresses adaptive and innate inflammatory responses in experimental colitis; *J Inflamm (Lond)* 9, 39 (2012).
- Lee, L.-F. et al.; Anti-IL-7 receptor- α reverses established type 1 diabetes in nonobese diabetic mice by modulating effector T-cell function; *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2012).
- Penaranda, C. et al.; IL-7 receptor blockade reverses autoimmune diabetes by promoting inhibition of effector/memory T cells; *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2012).
- Lee, L.-F. et al.; IL-7 promotes T(H)1 development and serum IL-7 predicts clinical response to interferon- β in multiple sclerosis; *Sci Transl Med* 3, 93ra68 (2011).
- Shinohara, T. et al.; Upregulated IL-7 receptor α expression on colitogenic memory CD4+ T cells may participate in the development and persistence of chronic colitis; *J. Immunol.* 186, 2623–2632 (2011).
- Liu, X. et al.; Crucial role of interleukin-7 in T helper type 17 survival and expansion in autoimmune disease; *Nat. Med.* 16, 191–197 (2010).
- Hartgring, S. A. Y. et al.; Blockade of the interleukin-7 receptor inhibits collagen-induced arthritis and is associated with reduction of T cell activity and proinflammatory mediators; *Arthritis Rheum.* 62, 2716–2725 (2010).
- Hartgring, S. A. Y. et al.; Elevated expression of interleukin-7 receptor in inflamed joints mediates interleukin-7-induced immune activation in rheumatoid arthritis; *Arthritis Rheum.* 60, 2595–2605 (2009).
- Hartgring, S. A. Y. et al; Interleukin-7 induced immunopathology in arthritis; *Ann. Rheum. Dis.* 65 Suppl 3, iii69–74 (2006).
- Van Roon, J. A. G. et al.; Persistence of interleukin 7 activity and levels on tumour necrosis factor alpha blockade in patients with rheumatoid arthritis; *Ann. Rheum. Dis.* 66, 664–669 (2007).
- Michel, L. et al.; Patients with relapsing-remitting multiple sclerosis have normal Treg function when cells expressing IL-7 receptor alpha-chain are excluded from the analysis; *J. Clin. Invest.* 118, 3411–3419 (2008).

Totsuka, T. et al.; *IL-7 Is essential for the development and the persistence of chronic colitis*; *J. Immunol.* 178, 4737–4748 (2007).

Liu, W. et al.; *CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells*; *J. Exp. Med.* 203, 1701–1711 (2006).

Seddiki, N. et al.; *Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells*; *J. Exp. Med.* 203, 1693–1700 (2006).

Schluns, K. S. & Lefrançois, L.; *Cytokine control of memory T-cell development and survival*; *Nat Rev Immunol* 3, 269–279 (2003).

Yamazaki, M. et al. *Mucosal T cells expressing high levels of IL-7 receptor are potential targets for treatment of chronic colitis*. *J. Immunol.* 171, 1556–1563 (2003).

Watanabe, M. et al.; *Interleukin 7 transgenic mice develop chronic colitis with decreased interleukin 7 protein accumulation in the colonic mucosa*; *J. Exp. Med.* 187, 389–402 (1998).

Watanabe, M. et al.; *The serum factor from patients with ulcerative colitis that induces T cell proliferation in the mouse thymus is interleukin-7*; *J. Clin. Immunol.* 17, 282–292 (1997).

Watanabe, M. et al.; *Interleukin 7 is produced by human intestinal epithelial cells and regulates the proliferation of intestinal mucosal lymphocytes*; *J. Clin. Invest.* 95, 2945–2953 (1995).

FR104/VEL-101, conçu pour les maladies auto-immunes et la transplantation

FR104/VEL-101 est un anticorps antagoniste monovalent au format Fab, dirigé contre la molécule de costimulation CD28, pour un effet inhibant les réponses de cellules T effectrices et induisant des cellules T régulatrices (via le CTLA-4), aboutissant à une activité T suppressive pour des applications cliniques potentielles dans des pathologies auto-immunes et en transplantation.

MALADIES AUTO-IMMUNES : PRODUITS EN DÉVELOPPEMENT DANS LE DOMAINE DIRECT DU FR104/VEL-101

Lulizumab Pegol (BMS-931699) cible les cellules T et le CD28. Ce produit a été évalué par la Société BMS dans une étude de phase 2 (essai NCT02265744) évaluant l'innocuité et l'efficacité de lulizumab versus placebo dans le traitement d'une maladie auto-immune, le lupus érythémateux disséminé. L'abstract présenté au congrès 2018 ACR/ARHP (An Anti-CD28 Domain Antibody, Lulizumab, in Systemic Lupus Erythematosus : Results of a Phase II Study, Joan T. Merrill et Al.) ne montrait aucune différence significative entre lulizumab et le placebo en termes de critères primaire et secondaire mais un profil de tolérance favorable.

ALPN-101 est un double inhibiteur first-in-class des voies de costimulation CD28 et ICOS exprimés par les cellules. Il est développé par Alpine Immune Sciences : après des résultats de phase 1 favorables en termes de sécurité, de tolérance, de pharmacocinétique et de pharmacodynamique, le produit est entré en phase 2 en juin 2021 dans le lupus érythémateux systémique.

TRANSPLANTATION RÉNALE : CONCURRENCE ET PRODUITS DANS LA TRANSPLANTATION RÉNALE

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale et permet une amélioration de la qualité de vie et la quantité de vie des patients par rapport à la dialyse grâce à l'utilisation de traitements immunosuppresseurs plus efficaces. La connaissance des mécanismes de l'activation lymphocytaire et des phénomènes de rejet a permis de définir l'utilisation de ces traitements et de leurs associations.

Le principe de l'immunosuppression en transplantation rénale est un traitement initial fort, efficace sur la prévention du rejet aigu, relayé par une immunosuppression de maintenance efficace pour contenir la partie immunologique de la néphropathie d'allogreffe. Néanmoins, sur le long terme, ces stratégies d'immunosuppression n'ont pas encore montré de bénéfices significatifs sur le long terme, que ce soit dans la prévention de la néphropathie chronique d'allogreffe, ou la survenue de complications cardiovasculaires et/ou carcinologiques.

L'arsenal thérapeutique actuellement disponible comporte des molécules principalement utilisées au moment de la transplantation et dans les jours qui suivent celle-ci. Utilisées comme traitement d'induction, elles provoquent un état de non-réponse immunitaire envers le greffon en déplétant ou bloquant la prolifération cellulaire des lymphocytes T, élément clé de la réponse allo-immune. D'autres molécules, dont l'objectif est la prévention du rejet aigu par le blocage des signaux cellulaires entre les lymphocytes et les cellules présentatrices d'antigène, seront utilisées au long cours comme traitement d'entretien.

LES TRAITEMENTS D'INDUCTION

Il s'agit des **immunoglobulines antilymphocytaires** (ATG-Fresenius®, thymoglobuline) et des **anticorps antirécepteurs de l'interleukine-2** (Ac anti-CD-25) (basilixmab, daclizumab).

LES TRAITEMENTS DE L'IMMUNOSUPPRESSION INITIALE ET DE MAINTENANCE

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ont été utilisés dès le début pour leur potentiel d'immunomodulation. Cependant, en raison des nombreux effets secondaires, leur usage est aujourd'hui limité.

Les inhibiteurs de la calcineurine, apparus dans les années 80 (ciclosporine/Neoral®, Sandimmune® ; tacrolimus/Prograf®, Advagraf®), d'efficacité comparable dans la prévention du rejet aigu, sont choisis en fonction du spectre de leurs effets secondaires métaboliques (hypercholestérolémie et hypertension artérielle pour la ciclosporine et diabète pour le tacrolimus).

Les inhibiteurs de la multiplication cellulaire (IMPDH) : azathiopine (Imurel®), mycophenolate mofétil/CellCept®, à l'inverse des anticalcineurines, sont dénués de néphrotoxicité et n'induisent pas de troubles métaboliques (mais non dénués d'effets secondaires, notamment hématologiques, digestifs).

Les inhibiteurs de mammalian target of rapamycin (mTOR) : sirolimus (Rapamune®) et évérolimus (Certican®) sont le plus souvent utilisés comme traitement immunosuppresseur d'entretien, se substituant aux anticalcineurines. Leurs principaux effets secondaires sont l'hyperlipidémie, la thrombocytopénie et des arthralgies.

Les immunosuppresseurs bloquant le deuxième signal : le bélatcept est utilisé pour permettre une épargne des inhibiteurs de la calcineurine. De plus, il a démontré qu'il permettait une amélioration de la survie à long terme après transplantation.

TRANSPLANTATION RÉNALE : PRODUITS EN DEVELOPPEMENT DANS LE DOMAINE DIRECT DE FR104/VEL-101

Lulizumab Pegol (BMS-931699) cible les cellules T et le CD28. Ce produit est en cours d'essai clinique de phase 1/2 chez des patients ayant reçu une transplantation rénale. Il évalue la sécurité d'une combinaison de quatre produits : lulizumab pegol, tocilizumab, belatacept et everolimus. Le suivi post-greffe est d'au moins un an. Il évalue la sécurité d'une combinaison de quatre produits : lulizumab pegol, tocilizumab, belatacept et everolimus. Le suivi post-greffe est d'au moins un an.

D'autres traitements immunosuppresseurs, agissant à des niveaux différents de la réponse immunitaire, sont en cours d'évaluation.

Références FR104/VEL-101

- Watkins et al, *Journal of Clinical Investigation*, (2018)
 Masaaki et al.; *JCI Insight*. 2017; Zaitso M. et al, *Journal of Clinical Investigation*, (2017)
- Dillinger et al, *Frontiers in Immunology*, (2017)
 Poirier N. et al, *Journal of Immunol*, (2016)
 Vierboom M. et al, *Clin Exp Immunol*, (2016)
 Ville S. et al, *J Am Soc Nephrol*, (2016)
 Poirier N. et al, *Am. J. Transplant.* (2015)
 Haanstra K.G. et al, *J. Immunol*, 194 (2015)
 Poirier N. et al, *Science Translational Medicine*, (2010)
 Dugast A. S. et al, *J Immunol* 180, (2008)
 Jang, M. S. et al, *Transplantation* 85, (2008)
 Raychaudhuri S. P. et al, *J Invest Dermatol* 128, (2008)
 Zhang T. et al, *World Transplantation Congress, Boston*, (2006)
 Urakami H. et al, *Transplant Proc* 38, (2006)
 Haspot F. et al, *Am J Transplant* 5, (2005)
 Dong V. M. et al, *Transplantation* 73, (2002)
 Laskowski I. A. et al, *J Am Soc Nephrol* 13 (2002)
 Silver P. B. et al, *J Immunol* 165, (2000).
 Perrin P. J. et al, *J Immunol* 163, (1999)
 Chapman A. P. et al, *Nat Biotechnol* 17, (1999)

5.6.3.2 Résolution de l'inflammation

L'inflammation persistante est une caractéristique de toutes les maladies inflammatoires chroniques et auto-immunes. Si elle n'est pas contrôlée ou résolue, elle peut conduire à l'aggravation des lésions des tissus et provoquer une fibrose tissulaire, éventuellement associée à la perte de fonction d'un organe. Alors que la plupart des agents anti-inflammatoires agissent par un mécanisme de blocage des voies pro-inflammatoires, OSE Immunotherapeutics développe un agent thérapeutique first-in-class, OSE-230, qui a le potentiel d'activer les voies de résolution physiologiques de l'inflammation chronique et de restaurer l'intégrité du tissu pathologique.

Les maladies inflammatoires chroniques représentent la principale cause de décès dans le monde et leur incidence est en progression, ce qui confirme le besoin des patients en innovations de rupture pour répondre à des maladies très complexes. (*Chronic Inflammation*; Roma Pahwa, Amandeep Goyal, Pankaj Bansal, Ishwarlal Jialal; In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.; 2020 Aug 10*).

La metformine est fréquemment utilisée pour traiter les patients atteints de diabète de type II avec dyslipidémie et inflammation de bas grade. L'activité anti-inflammatoire de la metformine se traduit par une réduction chez ces patients du TNF-alpha circulant, de l'IL-1beta, de la protéine C-Réactive (CRP) et du fibrinogène.

Les statines ont des propriétés anti-inflammatoires car elles réduisent de nombreux médiateurs cellulaires et circulants de l'inflammation. Cet effet pléiotrope semble contribuer en partie à la réduction des événements cardiovasculaires.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que le naproxène, l'ibuprofène et l'aspirine agissent en inhibant la cyclo-oxygénase (enzyme COX) qui contribue à l'inflammation, et sont le plus souvent utilisés pour soulager la douleur causée par l'inflammation chez les patients souffrant d'arthrite.

Les corticostéroïdes préviennent également plusieurs mécanismes impliqués dans l'inflammation. Les glucocorticoïdes sont prescrits dans plusieurs situations inflammatoires dont l'arthrite inflammatoire, le lupus systémique, la sarcoïdose et l'asthme.

5.7 Investissements

Les informations financières ci-dessous sont issues des états financiers consolidés de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2023 figurant au paragraphe 18.1 du présent Document d'Enregistrement Universel.

5.7.1 Principaux investissements réalisés par la Société

La Société a investi en équipements de laboratoire sur les exercices 2018 et 2019, ainsi que sur l'aménagement de ses laboratoires pour 945 K€. Ils ont été financés sur fonds propres ainsi que par le biais des aides perçues par la Société.

Sur l'année 2023, la société a investi à hauteur de 19 K€ dans des équipements complémentaires pour le laboratoire nantais et dans du matériel informatique.

5.7.2 Principaux investissements à venir

La société n'envisage pas d'investissements majeurs sur l'année 2024.

5.7.3 Informations concernant les coentreprises ou les entreprises dans lesquelles la Société détient une part de capital susceptible d'avoir une incidence significative sur l'évaluation de son actif et passif, sa situation financière ou ses résultats

Les informations relatives aux filiales de la Société sont indiquées au paragraphe 6.2 ci-après.

5.7.4 Impacts environnementaux des investissements réalisés par la Société

Les activités de recherche et développement ne comprennent ni production industrielle ni distribution et par conséquent les seules immobilisations corporelles sont celles relatives avec l'équipement des laboratoires. A ce titre, la Société n'utilise que peu de matières premières et son activité n'induit pas de rejets significatifs dans l'environnement ou de gaz à effet de serre.

De plus, du fait de son activité dans la recherche de candidats-médicaments biologiques, OSE s'attache à limiter tant que possible son empreinte carbone. A titre d'exemple Tedopi® devrait avoir un impact environnemental neutre (absence de préjudice important). En effet, en tant qu'émulsion de peptides, il est dégradé par l'organisme et éliminé par les voies naturelles contrairement aux chimiothérapies toxiques, qui elles nécessitent une filière spécifique du traitement des déchets (notamment les surplus de traitement non mutualisés entre patients).

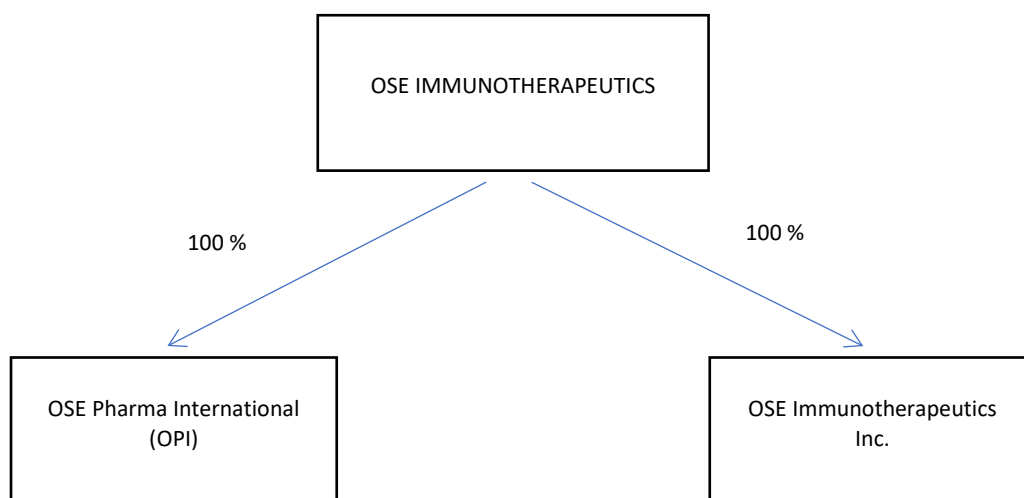
Par ailleurs, au plan sociétal, Tedopi® devrait permettre de proposer une solution efficace et sûre à un nombre substantiel de patients atteints d'un CBNPC avancé et métastatique HLA A2+, en impasse thérapeutique en France, en Europe et dans le monde.

Enfin, tous les déchets résultant des expérimentations réalisées par les salariés sont traités conformément à la réglementation en vigueur. La Société renvoie le lecteur à la Charte RSE ajoutée en annexe D du présent Document d'Enregistrement Universel.

6 Structure organisationnelle

6.1 Présentation générale de la Société

A la date d'enregistrement du présent Document d'Enregistrement Universel, l'organigramme juridique du Groupe est le suivant :



6.2 Filiales et participations

OPI

Depuis le 25 mars 2014, la Société détient l'intégralité du capital et des droits de vote de la Société OSE Pharma International, Société anonyme dont le siège social est situé en Suisse (dénommée OPI SA).

OPI au capital social de 100.000 francs suisses, a été créée en février 2012 et a pour objet social l'acquisition, la détention, l'exploitation, la valorisation et la commercialisation de droits de propriété intellectuelle dans le domaine de la biotechnologie ; la recherche et le développement de produits et traitements issus de ces droits, la conduite d'études et essais cliniques, la concession de licences ; l'identification et la mise en relation de partenaires et d'investisseurs scientifiques, financiers, industriels et gouvernementaux ; la participation à des entreprises actives dans le même secteur (dans le respect de la LFAIE).

Son principal actif est les droits mondiaux relatifs à la composition de peptides. Elle ne compte aucun salarié.

Les contrats existants entre OSE Immunotherapeutics et OPI sont le contrat de licence européenne du projet OSE-2101 signé en juillet 2012 et le contrat d'achat d'OPI à ses actionnaires le 25 mars 2014.

Le contrat de licence Europe est maintenu car la propriété intellectuelle est détenue par la société OPI. La Société envisage, dans le cadre de ses relations intra- groupe, d'étendre ce contrat de licence aux autres territoires hors Europe. L'intérêt du

maintien du contrat de licence est d'assurer le financement de la propriété industrielle au travers de la filiale OPI et de financer via ces paiements, les engagements pris par OPI vis-à-vis du groupe pharmaceutique Takeda. En effet la Société s'est engagée à verser auprès de Takeda, un complément de prix lors de l'enregistrement de son produit aux Etats-Unis et en Europe, puis des royalties sur les ventes futures, limitées à un seul chiffre (voir section 20).

OSE IMMUNOTHERAPEUTICS INC.

Le Conseil d'administration a autorisé, le 28 mars 2017, la création d'une filiale aux Etats-Unis détenue à 100% par la Société, afin de servir de point d'appui dans le cadre d'une collaboration scientifique internationale. Une présence sur le sol américain se justifie également compte tenu des développements actuels et futurs de Tedopi® aux Etats-Unis (recrutement, partenariat, licence, etc.).

7 Examen de la situation financière et résultat

Le chapitre 7 est consacré à la présentation des résultats et de la situation financière de la Société pour les exercices clos le 31 décembre 2022 et le 31 décembre 2023. Les comptes de la Société ont été préparés conformément aux normes comptables IFRS actuellement en vigueur.

Le lecteur est invité à lire le présent chapitre au regard de l'ensemble du Document d'Enregistrement Universel. Il est en particulier invité à prendre connaissance du descriptif de l'activité de la Société exposé au chapitre 5 du présent Document d'Enregistrement Universel.

La présentation et l'analyse qui suivent doivent être lues au regard de l'ensemble du présent Document d'Enregistrement Universel et notamment des comptes annuels consolidés de la Société pour les exercices clos le 31 décembre 2022 et 2023 figurant au paragraphe 18.1 du présent Document d'Enregistrement Universel.

7.1 Situation financière

ACTIF	Note	31/12/2023	31/12/2022
ACTIFS NON COURANTS			
Immobilisations incorporelles	1.1	46 401	48 784
Immobilisations corporelles	1.2	464	743
Droits d'utilisation	1.3	3 606	4 236
Actifs financiers	1.4	910	635
Actifs d'impôts différés	10.1	195	182
TOTAL ACTIFS NON COURANTS		51 576	54 581
ACTIFS COURANTS			
Créances clients et comptes rattachés	2.2	982	403
Autres actifs courants	2.3	10 824	11 177
Trésorerie et équivalent de trésorerie	2.1	18 672	25 620
TOTAL ACTIFS COURANTS		30 478	37 200
TOTAL ACTIF		82 054	91 781

PASSIF		31/12/2023	31/12/2022
CAPITAUX PROPRES			
Capital social	4.1	4 330	3 705
Primes d'émission	4.1	76 643	65 611
Titres en auto-contrôle	4.4	(408)	(549)
Réserves et report à nouveau		(34 587)	(18 349)
Résultat consolidé		(23 003)	(17 760)
TOTAL CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS		22 975	32 658
PASSIFS NON COURANTS			
Dettes financières - part non courante	5	35 508	37 231
Dettes locatives long terme	5	3 032	3 586
Passifs d'impôts différés	10.2	1 311	1 514
Provisions non courantes	7	429	524
TOTAL PASSIFS NON COURANTS		40 280	42 856
PASSIFS COURANTS			
Dettes financières - part courante	5	6 403	3 093
Dettes locatives court terme	5	858	883
Fournisseurs et comptes rattachés	6.1	9 299	8 539
Passifs d'impôts exigibles	6.2	20	21
Dettes fiscales et sociales	6.2	1 867	2 916
Autres dettes	6.1	351	816
TOTAL PASSIFS COURANTS		18 799	16 268
TOTAL CAPITAUX PROPRES ET PASSIF		82 054	91 781

7.2 Résultat d'exploitation

7.2.1 Principaux facteurs ayant une incidence sur le revenu d'exploitation

En date du 3 avril 2018, la Société a conclu avec Boehringer Ingelheim International GmbH, laboratoire pharmaceutique international indépendant, un accord mondial de collaboration et de licence exclusive pour développer OSE-172. Selon les termes de l'accord, OSE Immunotherapeutics accorde à Boehringer Ingelheim International GmbH la licence sur les droits exclusifs mondiaux pour le développement, l'enregistrement et la commercialisation de son produit OSE-172. En contrepartie, OSE Immunotherapeutics pourra bénéficier de flux de trésorerie pour un montant total pouvant atteindre 1,1 milliard d'euros (hors royalties) dont un paiement de 15 millions d'euros à la signature (l'upfront a bien été versé en totalité au cours de l'exercice 2018), un paiement de 15 millions d'euros au démarrage d'un essai de phase 1 (le milestone a été atteint en 2019), un paiement de 8 millions d'euros au 1^{er} patient inclus dans la phase d'expansion de l'étude de phase 1 en cours (milestone atteint en 2021) et des paiements de milestones tout au long des différentes étapes de développement clinique et enfin des milestones liés aux objectifs de vente. De plus les frais de développement supporté par la société sont refacturés à BI.

Compte tenu des méthodes comptables utilisées pour la reconnaissance du chiffre d'affaires, ceci a permis à la Société de reconnaître 2 million d'euros de chiffre d'affaires au titre de l'exercice 2023.

En décembre 2016, la Société a signé une option de licence mondiale avec Servier, société pharmaceutique internationale indépendante, pour développer et commercialiser OSE-127 (Lusvertikimab), un antagoniste du récepteur à l'interleukine-7. Selon les termes de l'accord, OSE Immunotherapeutics a accordé à Servier une option de licence sur les droits exclusifs mondiaux pour le développement et la commercialisation du produit. L'accord porte sur un montant total pouvant atteindre 272 millions d'euros dont un paiement de 10,25 millions d'euros à la signature de cette option et un paiement de 30 millions d'euros à l'exercice d'une option de licence en 2 étapes. La première étape ayant été atteinte avec le démarrage de la phase 1, la Société a perçu 10 millions d'euros en 2019. En mars 2020, OSE Immunotherapeutics et Servier ont signé un avenant portant sur les modalités d'exercice potentiel de l'option de licence en modifiant l'étape 2 de cette option. Dans ce cadre, OSE Immunotherapeutics a reçu de Servier un paiement d'étape de 5 millions d'euros à l'inclusion du premier patient dans l'étude clinique de phase 2 dans le syndrome de Sjögren primaire au cours de l'année 2021.

En mai 2023, les deux sociétés ont décidé d'un commun accord de mettre fin à cette option en raison, d'une part, de l'engagement stratégique d'OSE Immunotherapeutics dans la rectocolite hémorragique et, d'autre part, pour Servier après la revue des priorités de son portefeuille suite aux résultats négatifs de l'étude clinique exploratoire de phase 2a dans le syndrome de Sjögren primaire dont Servier était le promoteur.

En conséquence, OSE Immunotherapeutics a poursuivi activement son essai clinique international de phase 2 dans la rectocolite hémorragique. Le recrutement de patients dans l'étude a été finalisé en mars 2024, et les premiers résultats d'efficacité post-phase d'induction (critère principal à la semaine 10) et la première évaluation précoce après 6 mois de traitement dans la phase d'extension en ouvert sont attendus mi-2024.

En avril 2021, la Société a signé avec Veloxis Pharmaceuticals Inc., filiale de Asahi Kasei, un accord de licence mondial qui octroie à Veloxis Pharmaceuticals Inc. les droits mondiaux pour développer, fabriquer, enregistrer et commercialiser FR104/VEL-101, un fragment d'anticorps monoclonal antagoniste de CD28, dans toutes les indications de transplantation. Selon cet accord, la Société recevra de Veloxis jusqu'à 315 millions d'euros en paiements d'étapes potentiels dont un paiement de 7 millions d'euros dû à la signature, des paiements d'étapes liés au développement, à l'enregistrement et à la commercialisation du produit ainsi que des redevances échelonnées sur les futures ventes potentielles. Veloxis prend en charge tous les coûts de production, de développement et de commercialisation de FR104/VEL-101 dans les indications de transplantation.

Aucun nouveau milestone n'a été atteint sur l'exercice 2023.

Le développement des produits OSE-127 (Lusvertikimab) BI 765063 et FR104/VEL-101 s'est poursuivi au stade clinique avec notamment la réalisation des phases cliniques 1, la poursuite de la phase clinique 2 pour OSE-127 (Lusvertikimab).

7.2.2 Explication des changements importants du chiffre d'affaires ou produit nets Etats financiers annuels comparés

7.2.2.1 Chiffres comparés des comptes d'exploitation consolidés au 31 décembre 2022 et 2023

Comptes annuels (en k€)	2023	2022
	12 mois	12 mois
Produits de l'activité	2 227	18 302
<i>dont Chiffre d'affaires</i>	2 227	18 302
<i>dont Autres produits de l'activité</i>	0	0
<i>Frais de recherche et développement</i>	-17 158	-26 893
<i>Frais généraux</i>	-6 015	-6 672
<i>Charges liées aux paiements en actions</i>	-2 034	-3 130
<i>Autres produits et charges opérationnels</i>	-6	-84
Résultat opérationnel	-22 986	-18 476
Produits financiers	2 177	2 079
Autres charges financières	-2 412	-1 624
Résultat avant impôts sur le résultat	-23 221	-18 022
Impôt sur le Résultat	219	263
Résultat net consolidé	-23 003	-17 760

7.2.2.2 Produits de l'activité

Le chiffre d'affaires est de 2 227 milliers d'euros est principalement composé de :

- 1 873 milliers d'euros liés à la refacturation de frais dans le cadre de l'accord signé avec Boehringer Ingelheim (BI).
- 229 milliers d'euros liés à la refacturation d'une partie des frais de propriété intellectuelle et de coûts de CMC dans le cadre de l'accord signé avec Servier pour le projet OSE 127.

8 Trésorerie et capitaux

8.1 Informations sur les capitaux de l'Emetteur

Depuis 2012, la Société a été financée par augmentations de capital, par emprunts et par des avances remboursables. Le tableau ci-dessous récapitule l'ensemble de ces sources de financements.

Sources de financements - en k€	
Augmentation de capital en 2012	527
Augmentation de capital en 2013	0
Augmentation de capital en 2014	3 148
Augmentation de capital en 2015	19 304
Augmentation de capital en 2016	852
Augmentation de capital en 2017	17
Augmentation de capital en 2018	23
Augmentation de capital en 2019	0
Augmentation de capital en 2020 (1)	17 427
Augmentation de capital en 2021 (2)	265
Augmentation de capital en 2023 (3)	11 622
Sous - total levées de fonds*	53 185
Emprunt P2RI	1 500
PGE	7 008
BEI	20 000
PGE Resilience	1 323
Prêt Région	1 500
Prêt BPI	1 500
Prêt BFR (CIC, CM)	700
Sous-total emprunts	33 531
Avances remboursables OSEO	330
Avance remboursable BPI France	100
Avance remboursable BPI France EFFI-CLIN	6 044
Avance remboursable BPI France EFFIMab	4 474
Avance remboursable BPI PSPC	908
Avance remboursable BPI Capacity Building	2 999
Sous-total avances remboursables	14 855
Total des sources de financements	98 572

*Ces montants ont été retraités des frais d'augmentation de capital

- (1) En 2020, la Société a réalisé une augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription par un placement privé auprès de 25 investisseurs qualifiés français et internationaux, dont une large majorité de nouveaux actionnaires, et par la construction accélérée d'un livre d'ordres, pour un montant brut de 18,6 millions d'euros.
- (2) En 2021, la Société a reçu des demandes d'exercice de 42 000 BSA 2017 donnant droit à 42.000 actions, entraînant une augmentation de capital d'un montant nominal total de 8.400 euros, ainsi qu'une demande d'exercice de 10 000 BSPCE donnant droit à 10 000 actions, entraînant une augmentation de capital d'un montant nominal total de 2.000 euros. Le lecteur est invité à se reporter aux sections 18.1.4.3.1 du présent Document d'Enregistrement Universel pour plus de détails sur ces exercices.
- (3) En 2023, la Société, au travers de l'Equity Line mise en place avec Vester finance, a levé 11.6 millions d'euros. Le lecteur est invité à se reporter aux sections 18.1.4.3.1 du présent Document d'Enregistrement Universel pour plus de détails sur ces exercices.

Les données contenues dans le tableau ci-dessous sont issues des comptes consolidés au 31 décembre 2022 et 2023 en normes IFRS.

En k€	31/12/2023	31/12/2022
Capitaux Propres consolidés	22 975	32 658
<i>Emprunts et dettes financières</i>	41 911	40 324
<i>Trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	18 672	25 620
Endettement (Trésorerie) – Position nette	+23 239	+14 704

La trésorerie d'un montant de 18 672 k€ est sur des comptes de dépôt à terme à hauteur de 12 390 k€.

8.2 Flux de trésorerie

Tableau de flux de trésorerie

En milliers d'euros	Note	2023	2022
Résultat net consolidé		-23 003	-17 760
+/- Dotations nettes aux amortissements	1.2	2 679	2 795
+/- Dotations provisions retraites	7	-14	147
+/- Dotations provisions litiges		-91	-198
+/- Dotations aux amortissements sur droits d'utilisation	1.3	846	742
+/- Charges et produits calculés liés aux stock-options et assimilés (1)	8.4	1 746	2 728
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt		-17 838	-11 545
+ Coût de l'endettement financier net	5	-657	-3 066
+/- Charge d'impôt (y compris impôts différés)	10.3	-219	-263
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt (A)		-18 714	-14 874
- Impôts versés		0	0
- Variation créances/dette d'impôts		-216	-236
+/- Variation du B.F.R. (2)		-835	-3 142
FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE (D)		-19 764	-18 252
+ / - Variations d'immobilisations corporelles et incorporelles	1.2	-16	-274
+ / - Variation nette de droits d'utilisations		-216	0
+/- Variation des immobilisations financières		-275	300
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT (E)		-507	26
+ Augmentation de capital (incluant la prime d'émission)	4.1	11 357	0
+ Souscription de BSA	4.3	300	0
+ Encaissements liés aux nouveaux emprunts	5	5 023	12 056
- Remboursements/Diminutions d'emprunts	5	-2 719	-1 010
- Variation nette de la dette locative (3)	5	-637	-785
- Intérêts financiers nets versés	5	0	0
+/- Autres flux liés aux opérations de financement		0	0
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT (F)		13 324	10 267
+/- Incidence des variations des cours des devises (G)		0	0
VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE H = (D + E + F + G)		-6 948	-7 959
TRESORERIE D'OUVERTURE (I)	2.1	25 620	33 579
TRESORERIE DE CLOTURE (J)	2.1	18 672	25 620

(1) 1 746 milliers d'euros de charges d'évaluation des actions gratuites et BSA/BSPCE attribuées au 31 décembre 2023.

(2) La variation du BFR s'explique principalement comme suit :

- augmentation des créances clients pour 578 milliers d'euros
- diminution des autres actifs courants pour 353 milliers d'euros
- augmentation des dettes fournisseurs pour 759 milliers d'euros
- diminution des dettes fiscales et sociales pour 1 048 milliers d'euros
- diminution des autres dettes pour 464 milliers d'euros

(3) Cette ligne est liée à l'application de IFRS 16 et correspond au remboursement des dettes locatives pour 637 milliers d'euros.

8.3 Besoins de financement et structure de financement

8.3.1 Besoins en financement

Suite à signature du contrat de collaboration et de licence mondiale avec Abbvie, la Société a mis à jour ses projections de besoin en fonds de roulement.

Même si le niveau de trésorerie est suffisamment solide pour que la Société développe sa stratégie, la Société se doit d'anticiper tout retard de développement de ses produits, qui induirait un décalage dans le temps des rentrées d'argent attendues.

Ainsi, la Société évalue différentes possibilités afin de renforcer potentiellement son financement dans les mois qui viennent. Le lecteur est invité à se reporter à la section 3.4.1 du présent Document d'Enregistrement Universel.

Structure du financement

En milliers d'euros	31/12/2022	Augmentation	Diminution	Autres opérations *	31/12/2023	Intérêts financiers au 31/12/2023
Avance BPI EFFIMAB	4 763	75			4 838	(75)
Avance BPI EFFICLIN	6 556	142			6 699	(142)
Prêt Garanti par l'Etat	4 237			(1 732)	2 505	
Avance BPI COVEPIT	916		(37)	(552)	328	
Avance BPI CAPACITY / COVEPIT 2	2 777		(138)	(1 108)	1 531	
Emprunt BPI (1500 k)		1 500			1 500	
Prêt Garanti par l'Etat Résilience 2023						
Emprunt CIC BFR (400 k)		400		(205)	195	
Emprunt CM BFR (300 k)		300		(137)	163	
Emprunt REGION (1500 k)		1 500			1 500	
EMPRUNT BEI	13 754				13 754	
EMPRUNT BEI - Composante BSA	4 229		(1 733)		2 496	
Dettes financières non courantes	37 231	3 917	(1 908)	(3 733)	35 508	(217)
Bail Nantes Lot 1	13			(13)	(0)	
Bail Nantes Lot 2	43			(35)	8	
Bail Nantes Lot 3	38			(31)	7	
Bail Place de Catalogne	3 104	444		(532)	3 016	
Leasing Cytometre	30			(30)		
La Chapelle Sur Erdre	358		(305)	(53)	(0)	
Dettes locatives non courantes	3 586	444	(305)	(693)	3 032	
Avance BPI EFFIMAB						
Avance BPI EFFICLIN						
Prêt Garanti par l'Etat	1 753		(1 766)	1 732	1 719	(31)
Avance BPI COVEPIT		7	(552)	552	7	2
Avance BPI CAPACITY / COVEPIT 2	247	40	(213)	1 108	1 181	(16)
Emprunt BPI (1500 k)		16			16	(34)
Prêt Garanti par l'Etat Résilience 2023		1 341			1 341	(18)
Emprunt CIC BFR (400 k)		1	(74)	205	132	(8)
Emprunt CM BFR (300 k)		1	(32)	137	106	(4)
Emprunt REGION (1500 k)		15			15	(15)
EMPRUNT BEI	1 090	796			1 886	(1 796)
Comptes bancaires créditeurs	2		(2)			
Dettes financières courantes	3 093	2 216	(2 639)	3 733	6 403	(1 921)
Bail Nantes Lot 1	122		(111)	13	23	(2)
Bail Nantes Lot 2	41		(37)	35	39	(1)
Bail Nantes Lot 3	34		(31)	31	33	(1)
Bail Place de Catalogne	553	74	(489)	532	669	(51)
Leasing Cytometre	78		(71)	30	38	(2)
La Chapelle Sur Erdre	56	3	(56)	53	56	(1)
Dettes locatives courantes	883	77	(796)	693	858	(57)
Total dettes financières	44 794	6 655	(5 647)	-	45 801	(2 196)

* Cette colonne comprend la ventilation courant/non courant de l'année.

Dettes financières non courantes

Les dettes financières non courantes sont les suivantes :

AVANCE REMBOURSABLE BPIFRANCE PROJET EFFIMAB

Le 19 juin 2017, la Société a obtenu de la part de la Bpifrance, le premier versement d'une avance remboursable relatif au projet EFFIMab pour 2 328 milliers euros.

A l'origine, cette avance portant intérêts (taux d'intérêt 1,66% selon contrat) était d'un montant maximum de 3 609 milliers d'euros versés en cas de franchissement de 3 étapes clés (EC) dans un délai de réalisation de 72 mois.

Le remboursement théorique en cas de succès de toutes les étapes devait se faire par échéance annuelle à partir du 30/06/2021 et a été calculé sur la base des 3 609 milliers euros théoriques rapportés à un taux d'actualisation contractuel de 1,66 % soit un montant forfaitaire de 4 100 milliers euros dont 490 595 euros d'intérêts. L'échéancier de remboursement s'étalait sur une période comprise entre le 30 juin 2021 et le 30 juin 2025 pour 4 100 milliers d'euros.

Suite à l'avenant n°2, signé le 28 décembre 2018, cette avance portant intérêts était alors d'un montant maximum de 3 991 milliers d'euros versés en cas de franchissement de 4 étapes clés dans un délai de réalisation de 115 mois, l'échéancier de remboursement s'étalant sur une période comprise entre le 31 décembre 2024 et le 31 décembre 2028.

Dans le cadre de l'atteinte de l'étape EC3, une partie de l'avance a été perçue pour 2 328 milliers euros conformément à l'avenant du contrat initial.

Dans le cadre de l'atteinte de l'étape EC4, la société a obtenu le versement d'avance remboursable pour 820 milliers euros le 10 avril 2019.

Suite à l'avenant n°3, signé en octobre 2020, cette avance portant intérêts a été modifiée et portée à un montant maximum de 5 264 milliers d'euros versés en cas de franchissement de 6 étapes clés dans un délai de réalisation de 122 mois.

Dans le cadre de l'atteinte de l'étape EC5, la Société a obtenu le versement d'avance remboursable pour 1 325 milliers euros sur le premier trimestre 2021.

Le remboursement théorique en cas de succès de toutes les étapes est maintenant d'un montant forfaitaire de 6 198 milliers euros qui se fera par échéance annuelle à partir du 30 septembre 2025 et qui a été calculé sur la base des 5 264 milliers euros théoriques à recevoir.

L'échéancier de remboursement s'étale sur une période comprise entre le 30 septembre 2025 et le 30 septembre 2030.

AVANCE REMBOURSABLE BPIFRANCE PROJET EFFICLIN

Le 18 décembre 2017, la Société a obtenu de la part de Bpifrance le premier versement d'une avance remboursable relatif au projet EFFI-CLIN pour 1 236 milliers euros. Cette avance portant intérêts (taux d'actualisation 0,90% selon contrat) est d'un montant maximum de 8 106 milliers euros versés en cas de succès en 4 étapes dans un délai de réalisation de 60 mois.

Le remboursement théorique en cas de succès de toutes les étapes se fait par échéance annuelle à partir du 30/06/2024 et a été calculé sur la base des 8 106 milliers euros théoriques rapportés à un taux d'actualisation contractuel de 0,90 % soit un montant forfaitaire de 8 593 milliers euros dont 487 milliers euros d'intérêts.

Dans le cadre de l'initialisation de cette étude, une partie de l'avance a été perçue pour 1 236 milliers euros.

Dans le cadre de l'atteinte de l'étape EC1, la Société a obtenu le versement d'avance remboursable pour 4 808 milliers euros le 18 septembre 2019.

En cas de succès du programme pour la Société, le remboursement de ce 1^{er} versement s'étalera sur une période comprise entre le 30 juin 2024 et le 31 mars 2028.

COVEPIT ET CAPACITY BUILDING

Le montant des avances remboursables indiqué correspond aux montants perçus par la société. Toutefois, leur remboursement est conditionné au succès du produit développé dans chacun des programmes d'aides.

Suite à un constat d'échec, les contrats, dettes et échéanciers liés aux avances CAPACITY et COVEPIT ont été revus par avenant :

- COVEPIT : Acceptation du constat d'échec en date du 17 janvier 2023 avec abandon de créance à hauteur de 1 924 K euros. La nouvelle dette échelonnée s'élève à 340 K euros auxquelles s'ajoutent des frais d'actualisation à hauteur de 17 K euros.
- CAPACITY : Acceptation du constat d'échec et de la demande de rééchelonnement en date du 23 juin 2023 avec abandon de créance à hauteur de 1 025 K euros. La nouvelle dette échelonnée s'élève à 2 819 K euros.

PRÊT GARANTI PAR L'ÉTAT

Pour faire face aux conséquences financières de la pandémie Covid-19, un Prêt Garanti par l'Etat a été octroyé le 5 mai 2020 pour un montant total de 6 960 milliers d'euros réparti entre 3 banques (CIC, CM et BNP).

Ces prêts répondent aux conditions fixées par la loi n°2020-289 du 23 mars 2020 de finances rectificative pour 2020 et au cahier des charges définies par l'arrêté du 23 mars 2020 accordant la garantie de l'Etat aux établissements de crédit et société financières en application de ladite loi.

Ce financement est un prêt de trésorerie d'un an immédiatement mis à disposition de l'emprunteur pour l'intégralité de son montant à la date du déblocage des fonds sur son compte-courant. Le remboursement du capital et le paiement des intérêts et des accessoires interviendra en une fois à la date d'échéance annuelle du crédit, avec la possibilité pour l'emprunteur de demander le rééchelonnement des sommes dues à l'échéance sur une période supplémentaire de 4 ans. La direction a levé l'option lui permettant de rembourser ce prêt à échéance 5 ans.

Les avenants d'amortissements optionnel aux Prêts Garanti par l'Etat correspondant aux levées d'option étalant le remboursement sur 5 ans ont été signées fin mars 2021.

Les sommes reçues et conditions se présentent selon les modalités suivantes :

- Crédit Mutuel = 2 300 000 euros reçus le 06/05/2020 à échéance le 06/05/2026. 48 mensualités avec une première échéance le 05/06/2022 et une dernière échéance le 05/05/2026 (Taux fixe : 0,70 % / TEG : 1,39 % par an).
- BNP = 2 300 000 euros reçus le 06/05/2020 à échéance le 06/05/2026. 48 mensualités avec une première échéance le 05/06/2022 et une dernière échéance le 05/05/2026. (Taux fixe : 0,75 % / TEG : 1,44 % par an). Une commission complémentaire a été comptabilisée en date du 30/07/2021 pour 48 489 euros. La somme totale due à la clôture s'élève donc à 2 348 489 euros.
- CIC = 2 360 000 euros reçus le 18/05/2020 à échéance le 18/05/2026. 48 mensualités avec une première échéance le 15/06/2022 et une dernière échéance le 15/05/2026 (Taux fixe : 0,70 % / TEG : 1,39 % par an).

EMPRUNT BEI

L'accord global de financement conclu avec la BEI comprend deux autres tranches de respectivement 10 millions d'euros et cinq millions d'euros.

Tranche 1

Début juillet 2021, la Société a reçu le versement de 10 millions d'euros au titre de la première tranche du prêt accordé par la Banque Européenne d'Investissement (BEI) le 12 février 2021.

Ce type de financement, accordé par la BEI, et bénéficiant d'une garantie de la Commission européenne dans le cadre du Fonds Européen pour les Investissements Stratégiques (dit « Plan Juncker »), vise à soutenir des projets de recherche et d'innovation développés par des entreprises à fort potentiel de croissance.

Cette première tranche porte un intérêt fixe annuel de 5 % payé annuellement, sur une maturité de cinq ans (chaque tirage est traité séparément en termes de maturité). Le remboursement de chaque tranche se fera donc à l'issue d'une période de cinq ans après la date de décaissement de ladite tranche.

En garantie de ce financement, OSE Immunotherapeutics a consenti à la BEI une cession de créances professionnelles portant sur les créances existantes et futures des revenus issus du développement ou de la commercialisation de son pipeline de candidat-médicament à encaisser auprès de ses partenaires pharmaceutiques (Servier et Boehringer Ingelheim).

Outre des restrictions usuelles en pareil cas (restrictions à la cession d'actifs, clause de maintien des dirigeants clés), le contrat ne contient pas de covenant financier ni de restriction en termes de gestion et développement.

La première tranche est accompagnée de l'émission de bons de souscription d'actions (BSA T1) au profit de la BEI ouvrant droit, en cas d'exercice, à la souscription de 850.000 actions de la Société (soit 4,44 % du capital social sur une base non diluée) à un prix égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des trois (3) dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission diminuée d'une décote de 2,5%. Les BSA ne font pas l'objet d'une demande d'admission aux négociations sur un quelconque marché.

Compte tenu des caractéristiques du contrat d'emprunt, cet instrument financier est considéré comme un instrument hybride constitué d'un hôte (dette) et de dérivés incorporés (BSA Call and Put)

La dette est évaluée selon la méthode du coût amorti incluant des frais d'émission correspondant à la juste valeur des BSA T1 (à la date d'émission) pour 4,19 millions d'euros.

Les BSA T1 constituent des dérivés passifs à évaluer en juste valeur par résultat à chaque clôture (soit 1,45 million d'euros au 31/12/2023).

Tranche 2

Compte tenu du tirage de la deuxième tranche (10 millions d'euros) en décembre 2022, la Société a procédé à l'émission de 550.000 BSA supplémentaires.

Le prix de souscription de ces 550.000 BSA liés à la deuxième tranche est de 0,01 euro par BSA. Chaque BSA donne le droit de souscrire à une action nouvelle d'une valeur nominale de 0,20 euro chacune, portant jouissance courante à compter de leur livraison, à un prix égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des trois (3) dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission diminuée d'une décote de 2,5%).

La dette est évaluée selon la méthode du coût amorti incluant des frais d'émission correspondant à la juste valeur des BSA T2 (à la date d'émission) pour 2,05 millions d'euros.

Les BSA T2 constituent des dérivés passifs à évaluer en juste valeur par résultat à chaque clôture (soit 1,045 million d'euros au 31/12/2023).

PRET GARANTI PAR L'ETAT RESILIENCE 2023

Pour faire face aux conséquences du conflit russo-ukrainien qui a impacté ses essais cliniques, un Prêt Garanti par l'Etat a été octroyé le 30 mai 2023 pour un montant total de 1 323 000 euros réparti entre 3 banques (CIC, CM et BNP).

Ces prêts répondent aux conditions fixées par la loi n°2020-289 du 23 mars 2020 de finances rectificative pour 2020 et au cahier des charges définies par l'arrêté du 23 mars 2020 accordant la garantie de l'Etat aux établissements de crédit et société financières en application de ladite loi.

Ce financement est un prêt de trésorerie d'un an immédiatement mis à disposition de l'emprunteur pour l'intégralité de son montant à la date du déblocage des fonds sur son compte-courant. Le remboursement du capital et le paiement des intérêts et des accessoires interviendra en une fois à la date d'échéance annuelle du crédit, avec la possibilité pour l'emprunteur de demander le rééchelonnement des sommes dues à l'échéance sur une période supplémentaire de 4 ans.

Avant levé d'option les sommes reçues et conditions se présentent selon les modalités suivantes :

- BNP = 441 000 euros reçus le 30/05/2023. 1 annuité le 30/05/2024 prochain. (Taux fixe : 2,95 % / TEG : 3,20 % par an).
- CIC = 441 000 euros reçus le 20/06/2023. 1 annuité le 20/06/2024 prochain. (Taux fixe : 2,59 % / TEG : 2,81 % par an).
- Crédit Mutuel = 441 000 euros reçus le 01/07/2023. (Taux fixe : 2,00 % / TEG : 2,23 % par an).

PRET BPI 1500 K€

Pour soutenir la Société dans l'avancement du développement d'un test diagnostique compagnon associé à Tedopi®, la BPI a octroyé à la Société un Prêt le 2 mai 2023 pour un montant total de 1 500 milliers d'euros.

Ce test est nécessaire pour identifier les patients HLA-A2 positifs atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), éligibles à un traitement par Tedopi® dans le prochain essai clinique pivot de phase 3 en préparation,

Ce financement est un prêt de 95 mois

La somme reçue et les conditions se présentent selon les modalités suivantes : 1 500 milliers euros reçus le 14/06/2023. 32 trimestres avec une première échéance le 30/06/2026 et une dernière échéance le 31/03/2031. (Taux fixe : 4,04 % par an).

PRET CIC 400 K€

Pour renforcer la trésorerie de la Société, un Prêt a été octroyé le 15 juin 2023 pour un montant total de 400 milliers euros par la CIC.

Ce financement est un prêt de 36 mois

La somme reçue et les conditions se présentent selon les modalités suivantes : 400 milliers euros reçus le 21/06/2023. 36 mensualités avec une première échéance le 25/06/2023 et une dernière échéance le 25/05/2026. (Taux fixe : 4,17 % / TEG : 5,53 % par an).

PRET CM 300 K€

Pour renforcer la trésorerie de la Société, un Prêt a été octroyé le 3 juillet 2023 pour un montant total de 300 milliers euros par le Crédit Mutuel.

Ce financement est un prêt de 36 mois

La somme reçue et les conditions se présentent selon les modalités suivantes : 300 milliers euros reçus le 31/08/2023. 36 mensualités avec une première échéance le 31/08/2023 et une dernière échéance le 31/07/2026. (Taux fixe 4,15 % / TEG : 5,46 % par an).

PRET REGION 1500 K€

Pour soutenir la Société dans l'avancement du développement associé à OSE-230, la région Pays de la Loire a octroyé à la Société un Prêt le 1^{er} juin 2023 pour un montant total de 1 500 milliers d'euros.

Ce financement est un prêt de 95 mois

La somme reçue et les conditions se présentent selon les modalités suivantes : 1 500 milliers euros reçus le 01/07/2023. 5 ans avec une première échéance annuelle le 01/07/2025 et une dernière échéance le 01/07/2028. (Taux fixe 2,00 % / TEG : 2,03 % par an).

Le lecteur est invité à se référer à la note 5 de la partie 18 relatives aux Etats Financiers consolidés.

8.3.1.1. Dettes de location et crédit-bail

OSE a reconnu au bilan une dette au titre des loyers futurs et un actif au titre du droit d'utilisation pour les contrats de location simple.

La société n'a pas identifié de nouveau contrat de location entrant dans le champ d'application de la norme sur l'exercice 2023

8.4 Restriction à l'utilisation des capitaux ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les activités de l'émetteur

Néant.

8.5 Sources de financement attendues

La Société envisage principalement la signature d'accords et licences pour certains de ses produits et des aides publiques supplémentaires sur ses programmes.

Avec 18,7 millions d'euros en trésorerie et équivalents de trésorerie au 31 décembre 2023 (sans compter les 48M de dollars américains de la part d'Abbvie, et les 5,8 millions d'euros de CIR 2023), la Société estime avoir les ressources nécessaires pour financer la continuation de ses programmes cliniques et précliniques jusqu'en 2026.

9 Environnement réglementaire

La description des risques liés à l'environnement réglementaire de la Société est disponible aux paragraphes 3.1 (développements pré-cliniques et cliniques de candidats-médicaments) et 3.3 (commercialisation de médicaments).

9.1 Introduction

Les travaux de recherche et de développement, les études précliniques, les études cliniques, les installations, ainsi que la fabrication et la commercialisation de nos candidat-médicaments sont et continueront à être soumis à des dispositions législatives et réglementaires complexes, définies par diverses autorités publiques en France, en Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays du monde.

L'EMA, la FDA, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (« ANSM ») en France et les autorités réglementaires équivalentes dans les autres pays imposent des contraintes importantes en matière de développement (y compris essais cliniques), de fabrication et de commercialisation de produits tels que ceux que la Société développe. En cas de non-respect de ces réglementations, les autorités réglementaires peuvent infliger des amendes, saisir ou retirer du marché des produits ou encore suspendre partiellement ou totalement leur production. Elles peuvent également retirer des autorisations de mise sur le marché accordées antérieurement ou refuser les demandes d'autorisations que la Société dépose et engager des poursuites judiciaires. Ces contraintes réglementaires sont importantes pour apprécier si un principe actif peut à terme devenir un médicament, ainsi que pour apprécier le temps et les investissements nécessaires à un tel développement.

Bien qu'il existe des différences d'un pays à l'autre, le développement de produits thérapeutiques à usage humain doit respecter certains prérequis réglementaires communs dans l'ensemble des pays développés.

Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un produit, il faut généralement fournir des preuves de son efficacité et de son innocuité, ainsi que des informations détaillées sur sa composition et son processus de fabrication. C'est dans ce cadre que sont réalisés des tests de laboratoire, des développements pharmaceutiques, des études précliniques et des essais cliniques.

Le développement d'un nouveau médicament, depuis la recherche fondamentale jusqu'à sa mise sur le marché, comporte cinq étapes :

- Recherche
- Etudes précliniques, développement pharmaceutique, fabrication
- Essais cliniques chez l'homme
- Autorisation de mise sur le marché (AMM)
- Commercialisation

Les autorités réglementaires demandent un suivi après la mise sur le marché afin de continuer à contrôler les effets et l'innocuité des produits autorisés (pharmacovigilance). Les autorités peuvent également demander des essais

complémentaires de tolérance ou d'efficacité après l'obtention de l'AMM sur des populations de patients particulières ou imposer de conditions susceptibles de limiter le développement commercial de certains produits.

9.2 Etudes précliniques

Les études précliniques incluent les études pharmacologiques établissant son mécanisme d'action *in vitro* et *in vivo*, l'évaluation en laboratoire de la qualité, de la pureté et de la stabilité du principe actif pharmaceutique et du produit formulé, ainsi que les études d'évaluation de la tolérance (études toxicologiques), avant de pouvoir initier des essais cliniques chez l'homme. La conduite d'études toxicologiques est soumise aux dispositions législatives et réglementaires, ainsi qu'aux bonnes pratiques de laboratoire (« BPL ») et les études fabrication se font dans les bonnes pratiques de fabrication. (« BPF »). L'ensemble des résultats des essais précliniques et les résultats de fabrication et de stabilité d'un produit est soumis aux autorités réglementaires conjointement à la demande d'initiation des essais cliniques.

9.3 Conduite et réglementation des essais cliniques

- **PHASE 1** : le produit est administré afin de déterminer son profil de tolérance initial, d'identifier les effets secondaires et d'évaluer la tolérance aux doses administrées, ainsi que sa répartition dans l'organisme et son impact sur le métabolisme. Les promoteurs désignent parfois leurs essais Phase 1a ou Phase 1b. Les essais de Phase 1b visent généralement à confirmer le dosage, la pharmacocinétique et la tolérance chez un plus grand nombre de patients que la Phase 1a. En oncologie, des développements accélérés sont parfois observés, basés sur des essais de Phase I comportant des extensions de cohortes pouvant parfois conduire à l'autorisation accélérée de mise sur le marché du médicament. Ceci est par exemple le cas de molécules développées dans des maladies rares.
- **PHASE 2** : le produit est étudié dans une population limitée de patients afin d'obtenir des signes d'efficacité préliminaires et de déterminer le niveau de dose optimal d'administration ainsi que de possibles effets secondaires et risques liés à la tolérance.
- **PHASE 3** : les essais de Phase 3 sont menés chez un grand nombre de patients porteurs d'une maladie ciblée pour comparer le traitement à l'étude au traitement de référence afin de produire des données démontrant son efficacité relative et sa tolérance.
- **PHASE 4** : des essais, parfois nommés essais de Phase 4, peuvent également être conduits après l'autorisation initiale de mise sur le marché. Ces essais visent à obtenir plus d'information sur le traitement de patients dans l'indication thérapeutique ciblée. Dans certains cas, l'organisme régulateur compétent peut exiger la réalisation d'un essai clinique de Phase IV en tant que condition d'approbation.

Les essais cliniques peuvent être conduits en Europe, aux États-Unis ou dans le reste du monde à la condition d'avoir été autorisés par les autorités réglementaires et les comités d'éthique indépendants de chacun de ces pays. En effet, les autorités réglementaires peuvent s'opposer aux protocoles d'études cliniques proposés par les sociétés qui demandent à tester des produits, les suspendre ou exiger des modifications importantes.

Les essais cliniques supposent d'administrer le médicament-candidat à des sujets humains sous la surveillance d'investigateurs qualifiés, en conformité avec les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) définies par l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Ces dernières exigent notamment que tous les sujets de la recherche donnent leur consentement avisé par écrit pour participer à un essai clinique,

quel qu'il soit. Les essais cliniques sont réalisés selon des protocoles qui décrivent en détail, entre autres, les objectifs des essais, les paramètres à utiliser pour le contrôle de la sécurité d'emploi et les critères d'évaluation de l'efficacité.

De plus, le règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD), entré en vigueur le 25 mai 2018, accroît sensiblement les droits des citoyens en leur donnant plus de maîtrise sur leurs données personnelles. Le droit national français a notamment été mis en conformité avec le RGPD par la mise à jour de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 et ordonnance de réécriture n°2018-1125 du 12 Décembre 2018).

Conformément à la loi Informatique et Libertés, les données personnelles recueillies dans le cadre de la conduite des essais cliniques font l'objet d'une déclaration auprès de la Commission Nationale Informatique et Liberté (« CNIL »). Les patients ont un droit d'accès et de rectification de ces données. Enfin, les patients doivent être régulièrement tenus informés de la conduite des essais cliniques et des résultats globaux de la recherche.

La conduite des essais cliniques doit ainsi respecter une réglementation complexe tout au long des différentes phases du processus qui repose sur le principe du consentement éclairé du patient à qui vont être administré(s) le(s) produit(s). Les informations relatives à l'objectif, à la méthodologie et à la durée de la recherche, ainsi que les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles du fait de l'administration des produits communiqués sont résumés dans un document écrit remis au patient préalablement à sa participation à la recherche.

9.3.1 L'autorisation d'essai clinique dans l'Union Européenne

Dans l'Union européenne, les textes régissant les essais cliniques sont actuellement fondés sur la Directive n° 2001/20/CE du 4 avril 2001, relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, ce en attendant que soit applicable le Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 abrogeant la Directive 2001/20/CE. Chaque État membre a dû transposer cette directive dans son droit national.

En France, il s'agit de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et du décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le titre du Code de la santé publique consacré aux recherches biomédicales, complétés par plusieurs arrêtés ministériels du 24 mai 2006. Ainsi, un essai clinique interventionnel portant sur un médicament doit faire l'objet préalable d'un avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) et d'une autorisation de l'ANSM.

Avis du Comité de Protection des Personnes : les trois types de recherches (i) recherche interventionnelle qui comporte une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ; (ii) recherche interventionnelle qui ne comporte que des risques et des contraintes minimales ; (iii) recherche non interventionnelle) ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable du CPP compétent.

En vertu de l'article L.1123-7 du CSP, le CPP compétent - sélectionné désormais de manière aléatoire en vertu de l'article L.1123-6 du CSP - doit notamment rendre son avis sur les conditions de validité de la recherche, tout particulièrement en ce qui concerne la protection des participants, les informations qui leur sont communiquées et la procédure suivie pour obtenir leur consentement éclairé, ainsi que la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus, l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre, les qualifications du ou des investigateurs, les montants et les modalités d'indemnisation des participants et les modalités de recrutement des participants.

Autorisation de l'ANSM : après soumission du dossier complet de demande d'autorisation de l'essai, contenant un dossier administratif, un dossier sur la recherche comportant notamment le protocole et la brochure pour l'investigateur et, le cas échéant, un dossier technique relatif au produit, aux actes pratiqués et aux méthodes utilisées, ainsi que l'avis du comité d'éthique, l'ANSM peut informer le promoteur qu'elle s'oppose à la mise en œuvre de la recherche ou lui demander toute information complémentaire pour se prononcer sur sa demande. Celui-ci peut alors modifier le contenu de son projet de recherche et soumettre sa demande modifiée ou complétée à l'ANSM ; procédure qui ne peut toutefois pas être suivie plus d'une fois. Si le promoteur ne modifie pas le contenu de sa demande ou ne produit pas les éléments demandés dans les délais impartis, il est réputé avoir renoncé à sa demande.

D'une manière générale, l'Agence évalue l'efficacité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche, avec l'objectif de s'assurer que la sécurité des personnes se prêtant à la recherche biomédicale est garantie. Le CPP rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment sur la protection des participants, leur information et les modalités de recueil de leur consentement éclairé, ainsi que la pertinence générale du projet, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre. Depuis l'entrée en vigueur de la loi Jardé n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, modifiée par l'ordonnance n°2016-800 du 16 Juin 2016 et par la parution du Décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016, la compétence précédemment régionale des CPP est aujourd'hui nationale. Le délai d'instruction de la demande d'autorisation auprès des autorités compétentes ne peut excéder 60 jours à compter de la réception du dossier complet.

Conformément à l'article L. 1123-11 du CSP, en cas de risque pour la santé publique ou en cas d'absence de réponse du promoteur ou si l'ANSM considère que les conditions dans lesquelles la recherche est menée ne correspondent plus à celles indiquées dans la demande d'autorisation ou ne sont pas conformes aux dispositions du CSP, elle peut, à tout moment, demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, à tout document relatif à la recherche, ainsi que suspendre ou interdire cette recherche.

La décision de l'ANSM du 24 novembre 2006 fixe les règles de bonnes pratiques cliniques (« BPC ») dans la conduite d'essais cliniques portant sur des médicaments à usage humain, prévues à l'article L. 1121-3 du CSP. L'objectif des BPC consiste à garantir la fiabilité des données issues des essais cliniques et la protection des participants à ces essais. Les BPC doivent s'appliquer à tous les essais cliniques, notamment les études pharmacocinétiques, de biodisponibilité et de bioéquivalence menées chez des volontaires sains.

La réglementation européenne actuelle sur les essais cliniques de médicaments à usage humain est régie par le règlement (UE) n°536/2014 du 16 avril 2014. Les points majeurs de ce règlement sont :

- Le dépôt d'une demande d'autorisation unique via le portail associé à la base de données de l'UE, incluant une partie commune évaluée conjointement par tous les participants membres de l'UE, et une partie nationale couvrant les aspects éthiques et opérationnels de l'essai évalués par chaque membre de l'UE indépendamment. Une décision unique couvrant tous les aspects de la demande est délivrée par chacun des États Membres concernés ;
- Une transparence accrue en ce qui concerne les essais cliniques autorisés dans l'UE : la base de données de l'UE est une source d'information publique, sans préjudice de la protection des données personnelles, de la protection des informations commerciales confidentielles et de la protection de la communication confidentielle entre le pays membre et la supervision des essais entre les États Membres. Pour les médicaments en cours de développement, l'information publique comprend l'autorisation de l'essai clinique, les informations générales sur l'essai et un résumé des résultats finaux.

En fonction des traitements de données à caractère personnel effectués lors des essais cliniques et la nature de ces essais, il pourrait être nécessaire de procéder à des formalités auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (« CNIL »). Le promoteur de l'essai clinique pourrait être amené à effectuer un engagement de conformité avec l'une des méthodologies de référence de la CNIL par le biais d'une procédure de notification simplifiée ou d'effectuer une demande d'autorisation le cas échéant. Les patients disposent alors dans tous les cas d'un droit d'accès et de rectification de leurs données personnelles ainsi que de celui de s'opposer à leur collecte/de retirer leur consentement conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978, telle qu'amendée et le RGPD. La Commission européenne a publié le 10 avril 2019 des questions/réponses sur l'interaction entre le règlement (UE) No 536/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain (le « Règlement sur les essais cliniques ») et le RGPD, réalisées après consultation du Conseil européen sur la protection des données. Elles portent sur les obligations générales mises en place par le Règlement sur les essais cliniques par rapport à celles du RGPD, la responsabilité en ce qui concerne la détermination de la base légale concernant le traitement des données personnelles dans le contexte d'un essai clinique, la base légale pour le traitement des données personnelles des sujets d'un essai clinique dans le contexte de ces essais (utilisation primaire), la différence entre le consentement éclairé (Règlement sur les essais cliniques) et le consentement au sens du RGPD, ou encore le sens des exigences du RGPD concernant l'information à fournir aux sujets d'essais cliniques.

9.3.2 L'autorisation d'essai clinique aux Etats-Unis

Aux États-Unis, un essai clinique ne peut démarrer que s'il a obtenu une autorisation de la FDA et d'un comité d'éthique, l'Institutional Review Board (IRB). Une demande d'IND doit être déposée auprès de la FDA et doit être acceptée pour qu'un essai clinique puisse démarrer chez l'homme. Cette demande comprend les données scientifiques précoces du produit à l'étude, les données de fabrication, les données précliniques et les données cliniques (incluant le protocole d'essai clinique). Sauf objection de la FDA, la demande d'IND est validée 30 jours après réception. À tout moment, la FDA peut demander l'interruption d'un essai clinique envisagé ou en cours. Cette interruption temporaire est maintenue tant que la FDA n'a pas obtenu les précisions qu'elle requiert. De plus, chaque comité d'éthique (IRB) ayant autorité sur un site investigateur peut retarder, voire interrompre momentanément ou définitivement, un essai clinique s'il estime que la sécurité des patients n'est pas assurée ou en cas de non-respect des dispositions réglementaires.

9.3.3 Publication des informations relatives aux essais cliniques

Aux États-Unis, les promoteurs d'essais cliniques de médicaments réglementés par la FDA doivent enregistrer et publier un certain nombre d'informations relatives à l'essai clinique et à ses résultats, disponibles publiquement sur le site www.clinicaltrials.gov.

En Europe, les informations relatives à l'essai clinique ainsi que les résultats à la fin de l'étude sont rendus publiques pour les essais de phase 2 à 4 ainsi que pour toute étude pédiatrique sur le site www.clinicaltrialsregister.eu.

9.4 Réglementation des autorisations de mise sur le marché

Pour être commercialisé, tout médicament doit faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par les autorités compétentes européennes ou nationales (l'ANSM en France, l'EMA en Europe, la FDA aux Etats-Unis, etc.) après le dépôt d'un dossier de demande d'AMM ou de NDA (New Drug Application) pour les Etats-Unis. Cette demande sera évaluée selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité.

Le dossier d'AMM est rédigé sous un format standardisé, le format CTD (« Common Technical Document »), utilisé en Europe, aux États-Unis et au Japon. Ce dossier est constitué d'informations détaillées et précises sur le produit, notamment sa composition, son mécanisme d'action, les éléments de qualité associés, sa toxicité, son efficacité et son innocuité. Il décrit également le processus de fabrication de la substance active, le processus de fabrication du produit fini, les études précliniques et cliniques.

En Europe, les demandes d'AMM peuvent être faites selon deux types de procédures : les procédures communautaires utilisées lorsque le médicament est innovant ou destiné à plusieurs États membres de la Communauté européenne, et la procédure nationale destinée aux médicaments qui ne sont pas commercialisés dans plus d'un État membre. Selon le type de procédure communautaire, l'EMA ou la société choisit respectivement l'État rapporteur ou l'État référent.

Il se peut qu'un médicament soit retiré du marché, soit directement par la société, soit à la demande des autorités de santé lorsque apparaît un problème sérieux, notamment de sécurité ou de non-respect des règles de fabrication.

9.4.1 Procédures communautaires

L'accès au marché communautaire est, depuis le 1er janvier 1998, soumis soit à la procédure centralisée (définie dans le règlement n°2309/93/CEE modifiée par le règlement n°726/2004/CEE), soit à la procédure de reconnaissance mutuelle (prévue dans la directive 2001/83/CE modifiée par la directive 2004/27/CE) et depuis octobre 2005 à la procédure décentralisée (prévue dans la directive 2004/27/CE).

- **LA PROCÉDURE CENTRALISÉE** (obligatoire notamment pour les produits issus des biotechnologies, les produits nouveaux développés dans le domaine du cancer, les médicaments ayant le statut de médicament orphelin) : un dossier unique de demande d'enregistrement est soumis auprès de l'EMA. Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA (composé d'un membre nommé par chaque État membre de l'Union européenne et pays de l'Espace économique européen, et de cinq experts scientifiques) émet sa recommandation quant à l'approbation du médicament auprès de la Commission européenne. Il revient ensuite à la Commission européenne de prendre une décision finale et de délivrer l'AMM, valable dans l'ensemble de l'Union européenne. Le médicament peut alors être commercialisé dans tous les États membres de l'Union européenne.

En cas d'octroi, l'AMM est valable pendant cinq ans, sans préjudice des paragraphes 4, 5 et 7 de l'article 14 de ce du règlement (article 14). L'AMM peut être renouvelée au terme des cinq ans, sur la base d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque effectuée par l'autorité compétente. Une fois renouvelée, l'AMM est en principe valable pour une durée illimitée, sauf décision contraire de la Commission liée à la pharmacovigilance (article 14).

En vertu de l'article 10 bis du Règlement 726/2004, après avoir délivré l'AMM, l'EMA peut ainsi imposer à son titulaire d'effectuer (i) des études de sécurité post-autorisation s'il existe des craintes quant aux risques de sécurité posés par un médicament autorisé et/ou (ii) des études d'efficacité postautorisation lorsque la compréhension de la maladie ou les méthodologies cliniques indiquent que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient devoir être revues de manière significative (article 10 bis).

- **LA PROCÉDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE ET LA PROCÉDURE DECENTRALISÉE** : elles permettent de faciliter l'obtention d'AMM nationales harmonisées dans plusieurs États membres. Ces deux procédures sont fondées

sur la reconnaissance, par les autorités nationales compétentes, de la première évaluation réalisée par les autorités réglementaires de l'un des états membres (état membre de référence).

La procédure décentralisée est prévue par la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001, telle qu'amendée. Elle peut être utilisée lorsque le demandeur souhaite autoriser un médicament dans plus d'un Etat membre, à condition que ce médicament ne soit pas déjà autorisé dans un Etat membre. Dans le cadre de cette procédure, le demandeur présente une demande fondée sur un dossier identique aux autorités compétentes de chacun des États membres, dont l'un est sélectionné par le demandeur pour agir en tant qu'État membre de référence (« EMR »). Les autorités compétentes de l'EMR préparent un projet de rapport d'évaluation concernant le médicament, un projet de résumé des caractéristiques du produit (« RCP ») et un projet d'étiquetage et de notice, qui sont envoyés aux autres États membres, appelés États membres concernés (« EMC ») pour approbation et au demandeur.

La procédure de reconnaissance mutuelle est quant à elle prévue par la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001, telle qu'amendée. Elle peut être utilisée lorsque le demandeur souhaite autoriser un médicament dans plus d'un Etat membre et que ce médicament a déjà reçu une AMM au moment de la demande dans un Etat membre.

- **LA PROCÉDURE NATIONALE** : L'AMM, délivrée au niveau national par les autorités compétentes des États membres de l'EEE, couvre uniquement son territoire respectif. Elle peut être demandée lorsque le médicament concerné ne se trouve pas dans le champ d'application de la procédure centralisée.
- L'enregistrement d'un médicament international (dans plus d'un pays de la Communauté européenne) doit obligatoirement passer par l'une ou l'autre de ces procédures.
- Les produits développés par la Société en immuno-oncologie ou en transplantation, tous issus de biotechnologies, feront ainsi l'objet d'une procédure centralisée lors de leur demande d'autorisation de mise sur le marché.

9.4.2 Procédures d'enregistrement hors Union européenne

Les sociétés souhaitant commercialiser leurs produits hors UE doivent à nouveau déposer des dossiers de demande d'enregistrement auprès des autorités nationales des pays concernés, par exemple auprès de la FDA aux États-Unis ou de la Kosheisho (Pharmaceutical and Medical Device Agency, PMDA) pour le Japon.

Aux Etats-Unis, la demande d'approbation d'un médicament doit être soumise à la FDA qui dispose des pouvoirs réglementaires pour tous les produits pharmaceutiques et biologiques destinés à être commercialisés sur le territoire américain.

La demande d'AMM aux Etats-Unis doit être soumise à la FDA, selon le cas il s'agit d'une demande d'approbation d'un nouveau médicament (NDA, New Drug Application) ou d'une demande de licence de produit biologique (BLA, Biological License Application). Le dossier de soumission doit fournir toutes les informations permettant à la FDA de déterminer si le médicament est sûr et efficace dans l'indication visée, si ses bénéfices sont supérieurs à ses risques, si le résumé des caractéristiques du produit sont adéquats et si son procédé de fabrication et les contrôles destinés à en assurer la qualité permettent d'en garantir l'identité, le dosage, la qualité et la pureté.

9.4.3 Dérogations aux procédures d'enregistrement usuelles

À la procédure classique de l'octroi d'une AMM, telle que décrite précédemment, existent des dérogations qui permettent une commercialisation plus rapide des médicaments.

En Europe, il s'agit de :

- **L'AMM CONDITIONNELLE** : elle est valide un an au lieu de cinq. Elle n'est accordée que si le médicament répond à des besoins médicaux non satisfaits, et si les bénéfices pour la santé publique l'emportent sur le risque lié à une incertitude du fait d'une évaluation incomplète du médicament. La délivrance d'une AMM conditionnelle est soumise à la finalisation d'essais cliniques et/ou à la réalisation de nouveaux essais, afin de confirmer le bénéfice/ risque du médicament.
- **L'ÉVALUATION ACCÉLÉRÉE** : la procédure d'évaluation est accélérée (150 jours au lieu de 210 jours) lorsqu'un médicament présente un intérêt majeur du point de vue de la santé publique ou qu'il représente une innovation thérapeutique. Le projet PRIME (médicaments prioritaires), initiative de l'EMA lancée en 2015, permet par ailleurs l'identification de manière précoce (dès la Phase 2 /3) de médicaments éligibles à la procédure accélérée et un support renforcé par le biais de conseils scientifiques et de dialogues tout au long du développement.
- **L'AMM POUR CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES** : une AMM peut être autorisée de façon exceptionnelle, réévaluable chaque année, lorsque le dossier d'évaluation du médicament ne peut être soumis de façon complète d'emblée, par exemple lorsqu'une indication thérapeutique correspond à un nombre trop faible de patients, ou que la collecte des informations nécessaires serait contraire à l'éthique.
- **L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU)** : il s'agit de la possibilité, pour un Etat Membre, d'utiliser un médicament qui ne dispose pas encore d'une AMM dans le pays, afin de traiter des maladies graves ou rares qui ne disposent pas de traitement adéquat. En France, une autorisation temporaire d'utilisation peut être accordée par l'ANSM pour un patient particulier (ATU nominative), ou pour un groupe de patients (ATU de cohorte ATUc).
- **L'AUTORISATION D'ACCÈS PRÉCOCE (AAP)** : un nouveau dispositif d'accès précoce permet d'accélérer l'accès à l'innovation pour des médicaments sans alternatives et utilisés dans des pathologies rares, graves ou invalidantes, de vérifier le plus tôt possible si les bénéfices attendus sont effectifs grâce au recueil des données en vie réelle et à leur analyse. Il concerne des médicaments innovants et consiste à les autoriser à une phase précoce de leur développement (pré-AMM) ou dans l'attente de leur inscription au remboursement (post-AMM), et ce jusqu'à ce qu'ils intègrent le régime de droit commun d'autorisation et de remboursement des produits de santé. L'accès précoce est désormais autorisé par la HAS, après avis de l'ANSM, pour les médicaments sans AMM dans l'indication considérée.
- **L'ACCÈS COMPASSIONNEL** : il s'agit d'une option de traitement qui permet le recours à des médicaments sans autorisation de mise sur le marché pour un patient donné. Sous des conditions strictes, des produits en développement peuvent être mis à la disposition de groupes de patients souffrant de maladies sans traitement enregistré approprié et qui ne sont pas éligibles à un essai clinique (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>).

Aux États-Unis, des procédures permettent le développement plus rapide et l'accès au marché de médicaments dans des pathologies graves pour lesquelles il n'existe pas encore de traitement approprié et où le besoin médical est important (cancer, SIDA, maladie d'Alzheimer...) :

- « **ACCELERATED APPROVAL** » : cette procédure est destinée à mettre sur le marché des produits prometteurs traitant des pathologies graves sur la base des premiers éléments de preuve avant démonstration formelle de bénéfices pour le patient. La FDA peut s'appuyer sur un effet, un résultat de substitution ou tout autre résultat qui a des chances raisonnables d'être prédictif d'un bénéfice clinique et non pas sur un critère clinique bien défini. Ainsi, un résultat de substitution ou marqueur (« surrogate endpoint ») est un résultat obtenu en laboratoire ou un signe physique qui ne constitue pas, en lui-même, une mesure directe des sensations du patient, de ses fonctions organiques ou de sa survie, mais qui permet d'anticiper un bénéfice thérapeutique. L'AMM qui est accordée peut être considérée comme une approbation provisoire avec engagement écrit de compléter les études cliniques qui démontrent un réel bénéfice pour le patient. Cette procédure correspond à la procédure d'« AMM conditionnelle » en Europe.
- « **PRIORITY REVIEW** » : cette procédure est utilisée pour les médicaments traitant des pathologies graves et présentant une avancée thérapeutique majeure ou qui procure un traitement pour une pathologie dans laquelle il n'existe pas de thérapie adaptée. Cette procédure signifie que le temps d'évaluation du dossier par la FDA est réduit : il est de 6 mois au lieu de 10 mois. Cette procédure correspond à la procédure d'« Evaluation accélérée » en Europe.
- « **FAST TRACK DESIGNATION** » : il s'agit d'un programme d'interactions avec la FDA pour faciliter le développement et accélérer l'examen de nouveaux médicaments qui sont destinés au traitement de pathologies graves ou potentiellement mortelles et susceptibles de répondre à un besoin médical non encore satisfait. L'intérêt de ce processus est que la Société peut bénéficier des réunions plus fréquentes avec la FDA afin de discuter du plan de développement du produit et de s'assurer de collecter les données appropriées qui constitueront le dossier d'AMM. La désignation de « Fast track » ne conduit pas nécessairement à la procédure de « Priority review » ni d'« Accelerated approval ».
- « **BREAKTHROUGH THERAPY DESIGNATION** » : ce processus, mis en place en 2012, vise à accélérer le développement et l'examen de médicaments destinés à traiter une pathologie grave ou potentiellement mortelle, et dont la preuve clinique préliminaire montre une amélioration substantielle du médicament par rapport aux traitements disponibles sur un critère cliniquement significatif. Un médicament qui reçoit la désignation de « Breakthrough Therapy » peut bénéficier de :
 - . De toutes les particularités de la désignation « Fast Track » ;
 - . Dès la phase 1 clinique, d'un accompagnement intensif sur un programme de développement de médicaments efficaces ;
 - . D'un engagement organisationnel impliquant des « senior managers ».

Si des recherches ou des expériences complémentaires montrent qu'un produit peut présenter des risques alors qu'il est commercialisé, la FDA peut exiger son retrait immédiat. En outre, la FDA peut retirer une autorisation de mise sur le marché pour d'autres motifs, notamment si les études postérieures à l'autorisation ne sont pas effectuées avec diligence.

9.4.4 Médicaments orphelins

Une procédure d'autorisation spécifique est prévue pour les médicaments orphelins.

Les médicaments orphelins sont des médicaments utilisés pour le diagnostic, la prévention ou le traitement de maladies létales ou très graves qui sont rares. Pour être qualifiée de rare ou orpheline au sein de l'Union européenne, une maladie doit toucher moins de 1 personne sur 2 000, et aux États-Unis, la maladie doit toucher moins de 200 000 personnes.

Ces médicaments sont dits « orphelins » parce que l'industrie pharmaceutique n'a que peu d'intérêt dans les conditions de marché habituelles à développer et à commercialiser des produits destinés uniquement à un nombre restreint de patients (maladie dite orpheline). Pour les entreprises pharmaceutiques, le coût de mise sur le marché d'un produit préconisé dans une maladie rare pourrait ne pas être couvert par les ventes attendues sur ce marché.

En Europe, une législation a été adoptée pour promouvoir les traitements de maladies rares. En vertu du règlement n° 847/2000/CE du 16 décembre 1999, tel que modifié par le Règlement n° 847/2000/CE du 27 avril 2000, un médicament sera considéré comme médicament orphelin si son promoteur démontre, dans un dossier déposé auprès de l'EMA, qu'il est destiné au traitement d'une maladie dite orpheline dans l'UE, ou alors qu'il est destiné au traitement d'une maladie invalidante ou grave et chronique pour laquelle il n'existe pas encore de traitement ou de traitement satisfaisant, et qu'en l'absence de mesures d'incitations, les frais engendrés par le développement ne pourraient être couverts par les bénéfices liés à la commercialisation avec dix ans d'exclusivité en Europe.

Aux États-Unis, la loi américaine sur les médicaments orphelins de 1983 (Orphan Drug Act) regroupe plusieurs textes encourageant le développement de traitements pour les maladies rares. La loi sur les médicaments orphelins prévoit également la possibilité d'obtenir des subventions du gouvernement américain pour couvrir les essais cliniques, de crédits d'impôt pour couvrir les dépenses de recherche, une dispense éventuelle des frais de dossier lors du dépôt de la demande d'enregistrement auprès de la FDA, et sept ans d'exclusivité du principe actif dans l'indication donnée en cas d'autorisation de mise sur le marché.

En cas d'obtention du statut de médicament orphelin, le produit bénéficie alors d'une période de commercialisation exclusive, pendant laquelle aucun produit similaire ne pourra être commercialisé dans la même indication, ainsi qu'une dispense des frais réglementaires et d'autres avantages.

9.5 Transparence des liens d'intérêt ou Sunshine Act à la française

Les décrets n°2013-414 du 21 mai 2013 « relatif à la transparence des avantages accordés par les entreprises produisant ou commercialisant des produits à finalité sanitaire et cosmétique destinés à l'homme » et n° 2016-1939 du 28 décembre 2016 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence des avantages, précisent les modalités de « transparence » vis-à-vis du public des relations (avantages procurés ou conventions conclues) entre les entreprises produisant ou commercialisant les produits à finalité sanitaire et cosmétique et certains acteurs de la santé. A partir du moment où la Société commercialisera des médicaments, elle devra donc rendre publiques :

- Les informations relatives aux conventions conclues avec les professionnels de santé et autres personnes assimilées (à l'exception des conventions régies par les articles L.441-3 et L.441-7 du Code de commerce) ;
- L'ensemble des rémunérations, avantages en nature ou en espèce consentis dont le montant est égal ou supérieur à 10 euros ;
- Les informations sont centralisées sur un site internet unique (www.transparence.sante.gouv.fr) sous la responsabilité du ministère de la Santé.

Ces dispositions sont entrées en vigueur au 1er juillet 2017. Des outils similaires existent dans d'autres pays, notamment aux États-Unis (US Sunshine Act).

Le Code de la santé publique contient également des dispositions « anti-cadeaux » qui prévoient une interdiction générale pour les entreprises qui fabriquent ou commercialisent des produits de santé d'effectuer des paiements et des avantages envers des professionnels de la santé, avec des exceptions limitées, et définit strictement les conditions dans lesquelles ces paiements ou avantages peuvent légalement être accordés. Les dispositions découlant de la Loi n° 2011-2012 ont été modifiées par l'Ordonnance n° 2017-49 du 19 janvier 2017, laquelle a notamment étendu leur application à un plus large éventail de personnes morales et physiques, précisé la portée des opérations exclues de l'interdiction et celles autorisées sous certaines conditions, et prévu un nouveau processus d'autorisation. Le décret du 7 août 2020 a fixé les montants pour lesquels la prestation, en fonction de la prestation fournie, est considérée comme négligeable et ne nécessite aucune action déclarative. Un deuxième décret du 7 août 2020 a défini les montants au-delà desquels la convention est soumise à un régime d'autorisation, les montants inférieurs ou égaux à ces montants nécessitant une simple déclaration. Le décret fournit également le calendrier de déclaration à l'autorité compétente.

10 Informations sur les tendances

10.1 Principales tendances depuis la fin du dernier exercice

Les avancées en phase clinique de cinq produits, dont deux avec des partenaires pharmaceutiques de premier plan, la progression de nouveaux programmes précliniques vers la phase clinique et le nouvel accord de collaboration et de licence (février 2024) pour OSE-230 au stade préclinique, constituent les prochaines étapes de la croissance de la Société, soutenues financièrement notamment par ses partenariats avec des groupes pharmaceutiques internationaux et les aides obtenues auprès de Bpifrance :

PRODUITS PROPRIÉTAIRES EN DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

TEDOPI® (COMBINAISON DE NÉO-ÉPITOPES ISSUS D'ANTIGÈNES TUMORAUX)

- **Essai clinique de phase 3 confirmatoire de Tedopi® en préparation dans le cancer du poumon non à petites cellules à un stade métastatique (CPNPC) :** Sur la base des résultats positifs de l'essai ATALANTE 1, obtenus en résistance secondaire aux inhibiteurs de point de contrôle (IPC), en troisième ligne de traitement.
- À la suite des recommandations positives de la FDA et de l'EMA début 2023, la Société a déposé un dossier auprès de la FDA pour poursuivre le développement de Tedopi® dans cette même population de patients en résistance secondaire, cette fois en deuxième ligne de traitement (en raison de l'évolution des pratiques et de l'utilisation plus précoce des IPC, désormais en première ligne de traitement en combinaison avec la chimiothérapie). Par ailleurs, un autre dossier spécifique a été déposé auprès de la FDA pour un « test compagnon diagnostique » permettant d'identifier les patients HLA-A2 éligibles à Tedopi®. Ce test, en cours de validation, a été développé en collaboration étroite avec la société GenDX (dans le cadre d'un financement de 1,5 million d'euros de Bpifrance obtenu en juin 2023).
- Le dossier complet pour initier la nouvelle phase confirmatoire 3 de Tedopi® a été déposé fin 2023 auprès de la FDA et la Société a pu annoncer, en janvier 2024, que ces éléments ont été revus positivement par l'Agence américaine et devraient permettre une mise en route de l'essai aux États-Unis au deuxième trimestre 2024, et plus largement en Europe au deuxième semestre 2024.

Par ailleurs, les patients peuvent bénéficier de Tedopi® à travers des programmes d'accès compassionnel nominatif en troisième ligne ou lignes ultérieures de traitement (post-chimiothérapie et immunothérapie) actuellement autorisés en France, en Italie et en Espagne, confirmant ainsi le fort besoin médical de disposer de nouvelles options thérapeutiques.

En parallèle, compte tenu d'un renforcement significatif de la valeur de Tedopi® grâce à ces résultats positifs de phase 3, la Société poursuit l'exploration d'opportunités de partenariats potentiels pour le produit.

- Tedopi® est également en cours d'évaluation dans trois essais cliniques de phase 2 en cours, menés sous la promotion de groupes cliniques en oncologie :
 - **Dans le cancer du poumon non à petites cellules**, en combinaison avec nivolumab (étude CombiTED), sous la promotion de la fondation FoRT ;
 - **Dans le cancer du pancréas** localement avancé, en combinaison avec une chimiothérapie (étude TEDOPaM), sous la promotion du GERCOR ;

- **Dans le cancer de l'ovaire**, en combinaison avec pembrolizumab (étude TEDOVA), sous la promotion d'ARCAGY-GINECO.

OSE-279 (ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-PD1)

- **OSE-279 est en cours de phase 1/2 clinique** dans les tumeurs solides avancées depuis décembre 2022. Il s'agit d'une étude en ouvert d'escalade et d'expansion de dose visant à déterminer la dose maximum tolérée et/ou la dose recommandée pour la phase 2 de l'anti-PD1 OSE-279 en monothérapie. Les objectifs secondaires incluent l'évaluation de l'activité antitumorale, l'évaluation du profil de tolérance, la pharmacocinétique et l'occupation du récepteur ou le profil de pharmacodynamie.

Des premiers résultats cliniques positifs d'efficacité et de tolérance, dont un taux élevé de réponse antitumorale chez des patients difficiles à traiter, ont déjà été observés et présentés lors de congrès internationaux.

Cette première étude clinique permettra également par la suite à OSE Immunotherapeutics d'explorer OSE-279 en combinaison avec d'autres candidats médicaments de la Société ou avec des actifs externes à travers de nouveaux partenariats potentiels avec des sociétés de biotechnologie ou pharmaceutiques.

OSE-127 (LUSVERTIKIMAB) (ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR À L'INTERLEUKINE-7)

- **L'étude clinique d'escalade de dose de phase 1** de première administration à l'homme, publiée dans *Journal of Immunology* en 2023, visait à évaluer la sécurité et la tolérance de doses uniques et répétées d'OSE-127 administrées par voie intraveineuse et sous-cutanée. Cet essai randomisé, en double aveugle contre placebo, a été mené chez 63 volontaires sains. Les objectifs secondaires de l'essai comprenaient l'évaluation de la pharmacocinétique, de la pharmacodynamie et de l'immunogénicité pour analyser et comprendre l'absorption et la métabolisation du produit. Par ailleurs, des biomarqueurs exploratoires ont permis d'évaluer le potentiel du produit dans le traitement des maladies auto-immunes inflammatoires. Cette étude clinique de phase 1 d'OSE-127 a montré des résultats positifs avec un bon profil de sécurité et de tolérance du produit. Tous les paramètres de pharmacocinétique et de pharmacodynamie étaient cohérents et ont démontré une proportionnalité des doses tout au long de l'escalade de doses jusqu'à 10 mg/kg. Ces données ont permis de déterminer le schéma d'administration pour la suite du développement en Phase 2.
- **Une étude clinique de phase 2** randomisée, en double aveugle versus placebo vise à évaluer l'efficacité et la tolérance d'OSE-127 chez des patients souffrant de rectocolite hémorragique active modérée à sévère après échec, perte de réponse ou intolérance à un (des) traitement(s) antérieur(s). Le premier patient a été inclus en décembre 2020 dans cette étude qui prévoit l'inclusion de 150 patients. Le critère d'évaluation primaire de l'étude dans la rectocolite hémorragique est la modification du score Mayo modifié entre le début de l'étude et les symptômes cliniques de la semaine 10 (sous-scores de la fréquence des selles et des saignements rectaux) en plus du sous-score endoscopique.

Clinicaltrials.gov : [NCT04882007](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04882007)

La population de patients (souffrant de rectocolite hémorragique modérée à sévère, en échec ou intolérance aux immunosuppresseurs, anti-TNF α , anti-intégrines, ustekinumab et/ou corticostéroïdes) a été sélectionnée en raison du besoin de ces patients en nouvelles options thérapeutiques pour éviter aussi longtemps que possible les complications

liées à la maladie et chez lesquels le profil de sécurité d'OSE-127 pourra être évalué de manière fiable. Une analyse de futilité intérimaire a été menée, selon le protocole, chez les 50 premiers patients (soit 33 % du nombre total de patients prévus dans l'étude) ayant terminé la phase d'induction de l'essai. Le critère principal de l'analyse de futilité portait sur l'efficacité d'OSE-127 versus placebo évaluée selon la réduction du Score Mayo modifié (un index permettant d'évaluer l'activité de la rectocolite hémorragique). Par ailleurs, OSE-127 a montré un bon profil de sécurité et de tolérance chez tous les patients. Suite à la dernière recommandation de l'IDMC de l'essai (juillet 2023), OSE Immunotherapeutics a donc poursuivi l'étude jusqu'à sa finalisation. En mars 2024, la Société a annoncé la fin du recrutement dans l'essai clinique de phase 2 dans la rectocolite hémorragique. Les premiers résultats d'efficacité post-phase d'induction (critère principal à la semaine 10) et la première évaluation précoce après 6 mois de traitement dans la phase d'extension en ouvert sont attendus mi-2024.

- Au-delà des maladies auto-immunes, OSE-127 (Lusvertikimab) a également démontré un fort potentiel thérapeutique dans le traitement de la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL), une tumeur très agressive provenant des précurseurs à cellules B ou à cellules T. Ce programme préclinique (LAL-B et -T) a été présenté au congrès annuel de l'ASH (American Society of Hematology en décembre 2022 (Nouvelle Orléans, Louisiane). Cette présentation orale qui a reçu un « Abstract Achievement Award » attribué par le comité de revue des pairs, est réalisé par OSE en collaboration avec l'Université de Kiel et vise à évaluer le potentiel thérapeutique d'OSE-127 (Lusvertikimab) à cibler et bloquer l'expression élevée et dérégulée de l'IL-7R présent chez plus de 80 % des patients atteints de LAL à précurseurs B ou T. La rechute représente un enjeu clinique pour les patients à risque souffrant de LAL-B et les options thérapeutiques pour les patients atteints de LAL-T demeurent actuellement très limitées.

PRODUITS EN CLINIQUE DÉVELOPPÉS EN PARTENARIAT

FR104/VEL-101 (ANTAGONISTE DE CD28)

- Les résultats positifs de la phase 1 de preuve de concept clinique du FR104/VEL-101 combinés au profil de tolérance préclinique et aux données d'efficacité de multiples modèles précliniques de maladies inflammatoires et auto-immunes, soutenaient la poursuite du développement clinique du produit dans les maladies inflammatoires et la transplantation.
- Depuis décembre 2020, un essai clinique de phase 1/2 évaluant FR104/VEL-101 est en cours chez des patients ayant reçu une transplantation rénale. Cette étude vise à évaluer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et l'efficacité de FR104/VEL-101 chez des patients ayant reçu une transplantation rénale de novo. Elle est menée dans le cadre d'un accord de collaboration clinique entre OSE Immunotherapeutics et le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes qui en est le promoteur (le produit et les frais de développement de pharmacologie étant pris en charge par la Société).
- Après la fin du recrutement en juillet 2023, une analyse intermédiaire positive de l'étude a été présentée en communication orale au Congrès de la Société Francophone de Transplantation (SFT) qui s'est tenu à Brest en décembre 2023. La communication, intitulée : « Première utilisation du FR104, molécule anti-CD28 en transplantation rénale chez l'homme, analyse intermédiaire », présentait les premières données de l'étude FIRsT. Ils montraient une bonne tolérance du produit en combinaison chez des patients ayant reçu une greffe rénale et l'absence de rejet après l'arrêt d'une molécule d'immunosuppression (tacrolimus).

- Par ailleurs, FR104/VEL-101 est développé dans le cadre d'un accord de licence mondial (avril 2021) avec Veloxis Pharmaceuticals Inc. pour le développement de FR104/VEL-101 dans la prophylaxie du rejet d'organe chez les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide.
- Fin janvier 2022, Veloxis Pharmaceuticals, Inc., a obtenu l'acceptation de la demande d'IND aux États-Unis pour mettre en place un essai clinique, promu et mené par Veloxis évaluant FR104/VEL-101 en sous-cutané chez le volontaire sain. Selon l'accord de licence mondiale signé avec Veloxis, cette première étape a déclenché un paiement de 5 millions d'euros de Veloxis à OSE Immunotherapeutics. Veloxis Pharmaceuticals a par ailleurs obtenu en février 2022 la désignation « Fast track » pour ce produit.

FR104/VEL-101 est un immunosuppresseur développé contre les rejets de greffe à la suite d'une transplantation rénale. Ce statut, réservé aux thérapies ayant le potentiel pour répondre à un fort besoin médical insatisfait, ouvre la voie à une procédure réglementaire accélérée de mise sur le marché.

BI 765063 (OSE-172) ET BI 770371 (ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-SIRPα)

- BI 765063 et BI 770371 sont développés dans le cadre d'un accord de collaboration et de licence (avril 2018) avec Boehringer Ingelheim pour le développement, l'enregistrement et la commercialisation des produits issus de la technologie SIRPα en immuno-oncologie. Les deux produits sont en cours de développement clinique en phase 1 dans les tumeurs solides avancées.
- Les résultats de la phase 1 d'escalade de dose de BI 765063 en monothérapie et en association chez des patients atteints de tumeurs solides avancées ont montré une bonne tolérance, sans toxicité hématologique et sans atteinte de la dose maximale tolérée (MTD). BI 765063 a montré des signes encourageants d'efficacité en monothérapie et en association, en particulier dans le carcinome hépatocellulaire avancé, le cancer de l'endomètre et le cancer colorectal avec des tumeurs microsatellites stables (MSS).
- À partir des premiers résultats prometteurs de la phase 1 clinique de BI 765063 en monothérapie et en combinaison, la Société avance sur des étapes d'expansion de la Phase 1 dans des cohortes de cancers différents, le cancer colorectal et celui de l'endomètre (promotion OSE Immunotherapeutics).
- Une étude clinique internationale de phase 1b de BI 765063 en association avec ezabemlimab ou avec d'autres médicaments est en cours dans le cancer de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, et dans le carcinome hépatocellulaire. Cette étude est menée sous la promotion de Boehringer Ingelheim.
- En parallèle, Boehringer Ingelheim évalue BI 770371 en monothérapie et en combinaison avec BI 754091, dans un essai clinique international de phase 1 d'escalade/d'expansion de dose chez des patients atteints de tumeurs solides. Les premiers résultats cliniques de BI 770371 ont été présentés en conférence internationale en octobre 2023.

PLATEFORME POINTS DE CONTRÔLE MYÉLOÏDES

La plateforme Points de contrôle myéloïdes vise à optimiser le potentiel thérapeutique des cellules myéloïdes (macrophages, cellules dendritiques) en immuno-oncologie. Un premier programme de recherche SIRPα a été licencié à Boehringer Ingelheim. Un deuxième programme est en cours sur la cible **CLEC-1**, un nouvel inhibiteur de point de contrôle exprimé par les cellules myéloïdes, découvert par l'équipe de recherche d'OSE Immunotherapeutics en collaboration avec l'équipe du Dr

Elise Chiffolleau (Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie de Nantes) et publiés dans la revue *Science Advances* en 2022.

CLEC-1 (POINT DE CONTRÔLE MYELOÏDE IMMUNITAIRE)

- Les équipes d'OSE Immunotherapeutics et du Dr Elise Chiffolleau ont caractérisé le point de contrôle myéloïde CLEC-1 comme une nouvelle cible thérapeutique d'intérêt en immuno-oncologie, et ont identifié des anticorps monoclonaux antagonistes qui bloquent ce nouveau signal « Don't Eat Me ». Ils augmentent à la fois la phagocytose des cellules cancéreuses par les macrophages et la capture d'antigènes par les cellules dendritiques. L'identification de CLEC-1 et de ses antagonistes représente une nouvelle étape innovante en immunothérapie du cancer.
- Un article scientifique ([*CLEC-1 is a death sensor that limits antigen cross-presentation by dendritic cells and represents a target for cancer immunotherapy*](#)) publié dans la revue à comité de lecture « Science Advances » de novembre 2022 décrit les dernières données du programme préclinique mené avec CLEC-1 :
 - Globalement, la délétion génétique de CLEC-1 entraîne une profonde revigoration du microenvironnement immunitaire tumoral en augmentant les infiltrats de cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigènes), en augmentant les infiltrats de lymphocytes T activés et mémoires, en diminuant les infiltrats des lymphocytes T exprimant le marqueur d'épuisement PD1 et en limitant le recrutement de cellules immunosuppressives telles que les *Myeloid Derived Suppressor Cells* (MDSCs).
 - Il est important de noter que le blocage de CLEC-1 à l'aide d'un traitement par anticorps monoclonal démontre une activité antitumorale robuste, également en revigorant le microenvironnement immunitaire tumoral dans plusieurs modèles précliniques en oncologie, récapitulant ainsi l'effet de la délétion génétique de CLEC-1 dans le contexte de souris exprimant CLEC-1 humain. Les anticorps monoclonaux anti-CLEC-1 brevetés augmentent la survie en monothérapie dans un modèle orthotopique de carcinome hépato-cellulaire, alors que la combinaison avec la chimiothérapie augmente l'éradication de la tumeur dans un modèle préclinique de carcinome du côlon.

Des avancées précliniques complémentaires ont été présentées au congrès 2023 de l'AACR sur le blocage du point de contrôle myéloïde CLEC-1 qui renforce la réponse antitumorale et la phagocytose tumorale par les macrophages, et l'identification de TRIM21 comme un nouveau ligand spécifique de CLEC-1 et l'axe CLEC-1/TRIM21 comme une nouvelle cible dans l'immunothérapie du cancer.

Ces découvertes fondamentales et les résultats précliniques montrant que CLEC-1 est un nouveau point de contrôle myéloïde qui interagit avec un nouveau ligand identifié, TRIM-21, confirment le potentiel thérapeutique des anticorps antagonistes de CLEC-1 comme une immunothérapie innovante du cancer.

PLATEFORME ANTICORPS MONOCLONAUX PRO-RÉSOLUTIFS

La **plateforme Anticorps monoclonaux pro-résolutifs** vise à contrôler l'inflammation médiée par les cellules myéloïdes (macrophages, neutrophiles). Dans la résolution de l'inflammation, **OSE-230**, développé depuis février 2024 en partenariat avec AbbVie (dans le cadre d'un accord mondial exclusif de collaboration et de licence), est un premier anticorps agoniste de la cible ChemR23, exprimée sur les cellules myéloïdes, mis au point avec la capacité d'activer les voies de la résolution dans l'inflammation chronique et de restaurer l'intégrité du tissu pathologique. Ces résultats précliniques, obtenus dans plusieurs pathologies inflammatoires chroniques, font d'OSE-230 un premier candidat vers la clinique pour une nouvelle classe thérapeutique. D'autres cibles sont en cours d'évaluation par les équipes de recherche de la Société.

OSE-230 (ANTICORPS AGONISTE DE CHEMR23)

- La résolution de l'inflammation est déclenchée par des lipides pro-résolutifs qui activent les récepteurs GPCRs (*G-Protein Coupled Receptor*). Le récepteur GPCR ChemR23 est exprimé par les cellules immunitaires myéloïdes inflammatoires, telles que les macrophages et les neutrophiles, et il est surexprimé dans les tissus endommagés par des maladies inflammatoires chroniques telles que les maladies inflammatoires pulmonaires ou intestinales sévères qui ne répondent pas aux traitements anti-TNF ou par anti-intégrines. La surexpression de ChemR23 est corrélée à une accumulation chronique de neutrophiles dans les tissus endommagés. OSE-230 est le premier anticorps monoclonal qui active une cible GPCR pro-résolutive (ChemR23). Son mécanisme d'action innovant favorise l'élimination des neutrophiles inflammatoires dans les tissus par l'apoptose et l'inhibition du processus pathogène de NETose* (nouvelles avancées précliniques présentées au congrès 2022 du PEGS (*Protein & Antibody Engineering Summit*) Europe). Cette résolution de l'inflammation déclenchée par un anticorps monoclonal a démontré une efficacité préclinique positive dans de nombreux modèles de colite chronique ou d'arthrite chronique avec une diminution significative de la fibrose tissulaire et une restauration du processus de réparation des tissus.

* La NETose est un processus de mort cellulaire immunitaire qui touche les cellules polynucléaires neutrophiles, et qui libère des fibres composées d'ADN, de chromatines modifiées décorées de protéines bactéricides issues de granules et du cytoplasme. NETs signifie « Neutrophil extracellular traps ». Les recherches récentes ont montré que les neutrophiles, et en particulier les NETs qu'ils peuvent libérer après activation, jouent un rôle majeur dans le déclenchement et la persistance de désordres auto-immuns systémiques, et provoquent des réponses inflammatoires chroniques et complexes qui conduisent à la perte de fonction d'organes et à la fibrose.

Des derniers résultats sur l'anticorps monoclonal pro-résolutif OSE-230, une nouvelle approche innovante dans la résolution de l'inflammation sévère et chronique, ont été publiés en juillet 2024 dans le journal « Frontiers of Immunology » : l'article, intitulé ["ChemR23 activation reprograms macrophages toward a less inflammatory phenotype and dampens carcinoma progression"](#) porte sur l'expression de ChemR23 par les macrophages associés à la tumeur (TAM, *Tumor-Associated Macrophages*) et l'utilisation de modèles tumoraux pour explorer l'activité pro-résolutive et non-immunosuppressive d'OSE-230 dans une situation inflammatoire chronique sévère associée au cancer et aux métastases.

Le caractère d'innovation de rupture du programme de recherche sur OSE-230 ouvre des pistes de développement dans plusieurs indications d'inflammation chronique comme les maladies inflammatoires de l'intestin, les maladies inflammatoires du poumon ou du rein, l'arthrite ou le diabète de type 1.

PLATEFORME CYTOKINES

La plateforme Cytokines vise à délivrer le potentiel de cytokines modifiées en immuno-oncologie ou dans les maladies auto-immunes. Des travaux précliniques d'efficacité de la cytokine IL-7 modifiée et fusionnée à l'anticorps anti-PD1 OSE-279 (BiCKI®-IL-7) ont été présentés lors de congrès internationaux. Cette première thérapie bifonctionnelle cible PD1 et délivre en même temps la cytokine IL-7 aux cellules exprimant PD1 en utilisant le principe de « cis-targeting ». Ce produit est capable de restaurer la fonction des cellules lymphocytaires T épuisées, cause fréquente de l'échappement clinique aux anti-PD1. Il permet d'accroître les cellules souches T capables de reconstituer les cellules T mémoires et T effectrices pour augmenter l'efficacité antitumorale.

BiCKI®-IL-7 est une thérapie bifonctionnelle qui cible PD1 et délivre en même temps la cytokine IL-7 pour restaurer la fonction des cellules T épuisées, désarmer l'activité suppressive des cellules T régulatrices et pour accroître les cellules

souches T capables de reconstituer les cellules T mémoires et T effectrices. De plus, l'immunocytokine BiCKI®-IL-7v améliore significativement la qualité et la durabilité des lymphocytes T mémoires dans le microenvironnement tumoral (avec des cellules souches T lymphocytaires sans « épuisement » immunitaire).

Cette thérapie pourra répondre au fort besoin médical d'une population de patients atteints d'un cancer en résistance primaire ou secondaire ou réfractaires aux traitements par inhibiteur de point de contrôle.

La Société a été invitée à présenter les dernières avancées précliniques sur BiCKI®-IL-7 : « *Anti-PD1/IL7v immunocytokine promotes durable T-cell responses and overcomes anti-PD1 resistance* » au congrès 2022 de l'AACR.

OSE-279 est un anticorps monoclonal qui constitue l'ossature anti-PD1 de la technologie BiCKI®. Il est entré en phase 1/2 clinique fin 2022 dans les tumeurs solides.

Compte tenu de ses activités actuelles, la Société n'a pas de commentaires particuliers à formuler sur les tendances qui seraient susceptibles d'affecter ses revenus récurrents et ses conditions générales d'exploitation depuis la date du dernier exercice clos le 31 décembre 2023 jusqu'à la date de publication du présent Document d'Enregistrement Universel.

Le lecteur est invité à se reporter à la section 3.5 du Document d'Enregistrement Universel traitant des besoins en financement de l'activité.

10.2 Existence de toute tendance connue, incertitude ou demande ou tout engagement ou événement raisonnablement susceptible d'influer sensiblement sur les perspectives de la Société

La guerre entre l'Ukraine et la Russie depuis début 2022 et le conflit israélo-palestinien depuis octobre 2023 ont affecté l'environnement économique mondial.

A ce stade, la Direction de la Société ne peut évaluer de façon fiable les impacts que pourraient avoir ces crises sur l'activité du Groupe si elles venaient à perdurer dans le temps. Toutefois, selon la Direction, l'impact moyen terme devrait être modéré pour la Société et ne remettrait pas en cause la continuité d'exploitation.

Si les crises perduraient, les impacts pourraient être les suivants :

- Le rythme de recrutement dans le cadre des essais cliniques internationaux pourrait être réduit compte tenu des fermetures d'hôpitaux ou de l'impossibilité pour les patients de se rendre à l'hôpital ;
- Le rythme d'inclusion des patients pourrait être diminué du fait de l'impossibilité de fournir du produit aux hôpitaux ;
- La Société pourrait également subir les politiques de priorisation de sous-traitants, notamment pour la production de lots cliniques de ses produits ou bien pour les études de toxicologie réglementaires.

La direction fait le constat que les secteurs des sciences de la vie et de la biopharmaceutique sont plus volatiles, des difficultés ont été également observées sur les marchés financiers. Qui plus est, les perspectives peuvent être impactées par la situation économique mondiale et géopolitique, les chaînes d'approvisionnement, l'inflation et l'approvisionnement en énergie sont

également affectées par de nouvelles restrictions majeures. Les perspectives actuelles reflètent donc un degré d'incertitude plus important qu'à l'accoutumée.

A titre d'exemple, le prix de certains produits primaires, services de recherche et matières premières utilisés par OSE Immunotherapeutics a augmenté, parfois très fortement.

11 Prévision ou estimation du bénéfice

La Société ne fait pas de prévision ou d'estimation de bénéfice.

12 Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale

12.1 Dirigeants et administrateurs

12.1.1 Composition du Conseil d'administration

À la date du présent Document d'Enregistrement Universel, le Conseil d'administration est composé de sept membres* :

Prénom – Nom ou dénomination sociale du membre	Fonction principale exercée dans la Société	Fonction(s) principale(s) exercée(s) en dehors de la Société
Dominique Costantini	<ul style="list-style-type: none"> - Directrice du Développement et de la Stratégie - Présidente du Conseil d'administration - Administratrice 	<ul style="list-style-type: none"> - Administratrice de Smart Immune
Maryvonne Hiance	<ul style="list-style-type: none"> - Vice-Présidente du Conseil d'administration - Administratrice 	<ul style="list-style-type: none"> - Vice-Présidente du pôle Atlanpole Biotherapies - Présidente de HealthTech For Care - Présidente de Olgram - Administrateur de Pherecydes Pharma
Anne-Laure Autret-Cornet	<ul style="list-style-type: none"> - Directrice finances & administration, Directrice des ressources humaines - Administratrice représentant les salariés actionnaires 	<ul style="list-style-type: none"> - Néant
Brigitte Dréno	<ul style="list-style-type: none"> - Administratrice 	<ul style="list-style-type: none"> - Activités de Consulting : BMS, Fabre Oncology
Didier Hoch	<ul style="list-style-type: none"> - Administrateur 	<ul style="list-style-type: none"> - Président du Conseil d'administration Phaxiam Therapeutics - Administrateur de la Fondation "University of the Underground Charity" - Membre du Conseil stratégique Goliver Therapeutics
Eric Leire	<ul style="list-style-type: none"> - Administrateur 	<ul style="list-style-type: none"> - Président Directeur général de Genflow Biosciences Ltd - Administrateur de InhaTarget Therapeutics - Administrateur de Immunethep - Administrateur de Phaxiam - Administrateur de BSIM Therapeutics
Nicolas Poirier	<ul style="list-style-type: none"> - Directeur général et Directeur scientifique - Administrateur 	<ul style="list-style-type: none"> - Membre du Conseil scientifique de MabDesign et de MabSillico

* M. Gérard Tobelem est décédé le 31 décembre 2023. M. Alexandre Lebeau a démissionné de ses fonctions le 18 février 2024 pour convenance personnelle. Mme Elsy Boglioli a démissionné de ses fonctions le 13 mars 2024 pour convenance personnelle.

RENSEIGNEMENTS PERSONNELS RELATIFS AUX MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Les sept membres du Conseil d'administration associent une expertise internationale à la fois du développement de médicament, du marketing, de l'industrie et de la finance, avec une expérience de sociétés de biotechnologie cotées.

Dominique Costantini – Présidente du Conseil d'administration

Co fondatrice d'OSE, depuis 2012, elle a levé des fonds privés en 2014, introduit la Société en bourse en 2015, réalisé une opération d'acquisition (Effimune) en 2016 pour mener les programmes de développement de la Société et a contribué aux accords de partenariat mis en place en 2016 et 2018. Précédemment fondatrice et Directrice Générale de BioAlliance Pharma (1997-2011, introduite sur EuroNext Paris par Dominique Costantini fin 2005, renommée Onxeo en 2014). Dominique a conçu, développé et fait approuver des innovations thérapeutiques dans le domaine de l'oncologie. Trois levées de fonds réussies en bourse ont ensuite été basées sur les étapes franchies dans le développement de produits : deux produits innovants ont été approuvés en Europe et aux Etats-Unis. Elle a conclu des partenariats industriels internationaux avec plus de 130 millions d'euros de contrats signés. Dominique a exercé auparavant plus de 15 ans de management opérationnel dans l'industrie pharmaceutique au sein de HMR (aujourd'hui Sanofi). Elle y a dirigé des activités de R&D et marketing du médicament allant de la recherche au marché (Immunologie, Endocrinologie, Inflammation, Infectiologie, Oncologie). Médecin, Immunologie-Université René Descartes Paris V.

Maryvonne Hiance – Vice-Présidente du Conseil d'administration, Administratrice

Précédemment Présidente et cofondatrice d'Effimune, ingénieur spécialiste du nucléaire, Maryvonne a dirigé pendant 14 ans un programme nucléaire sur les neutrons au sein de FRAMATOME (Areva). Elle a également précédemment dirigé pendant plus de 20 ans différentes sociétés d'innovation en Biotechnologie : SangStat Atlantic (la société mère Sangstat medical corporation a été acquise par l'industriel Genzyme en 2003 pour son portefeuille de produits dans l'immunosuppression et la transplantation) ; elle a également dirigé les sociétés d'innovation DrugAbuse Sciences et la société TcLand. Maryvonne a fondé et dirigé la société Strategic ventures une société de conseil impliquée dans l'aide à des sociétés technologiques. Elle a été membre du conseil stratégique de l'innovation et conseil du ministre des PME et de l'industrie. De 2016 à 2021, elle a été successivement Présidente puis Vice-Présidente de France Biotech.

Anne-Laure Autret-Cornet, Administratrice représentant des salariés actionnaires

Anne-Laure Autret-Cornet est Directrice finances et administration et Directrice des ressources humaines. Elle bénéficie de 17 ans d'expérience en Finance, dont 10 ans en tant que Directrice Administration et Finance et Directrice des Ressources Humaines au sein d'OSE Immunotherapeutics. Antérieurement, elle a pu développer son expérience de l'audit et de la finance au sein du cabinet d'audit et de conseil Deloitte pendant près de 7 ans.

Actuellement, en parallèle de la gestion des aspects financiers, et des Ressources Humaines, Anne-Laure Autret-Cornet est en charge de la coordination des opérations administratives et juridiques (Système d'Information, Assurance Qualité des

fonctions support, Référente RSE, Référente DPO pour les activités de son périmètre, Droit des sociétés et Droit des affaires, Subventions). Anne-Laure est diplômée de l'ESSCA School of Management, avec une spécialisation Audit-Finance, et a reçu en 2020 la certification du programme « Corporate Finance » de HEC Paris.

Brigitte Dréno – Administratrice

Le Professeur Brigitte Dréno est Chef du service de Dermatologie au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, un service qui développe une importante expertise de recherche et des traitements innovants en cancérologie cutanée. Brigitte Dréno y dirige par ailleurs une Unité de Biothérapie et une Unité de Thérapie Génique et Cellulaire et dans ce cadre, suit de près toutes les innovations en immuno-oncologie. Elle est Vice-doyen de la Faculté de médecine. Elle soutient l'implantation originale de la R&D d'OSE Immunotherapeutics sur le campus de Nantes, en étroite collaboration avec le monde académique.

Didier Hoch – Administrateur

Médecin, Didier Hoch est Président du Conseil d'administration de Phaxiam Therapeutics. Il est également administrateur de sociétés cotées dont Genticel et DBV Technologies. Il a été de 2000 à 2010, Président de Sanofi- Pasteur-MSD, une société conjointe (en « joint-venture ») consacrée aux vaccins, entre Sanofi & Merck. Il a également occupé différentes fonctions managériales au sein de Rhône Poulenc Rorer, puis Aventis (« VP Middle East -Africa » Vice-Président Moyen- Orient & Afrique). Ancien président de l'association des fabricants de vaccins « Vaccine Europe » et président du comité de Biotechnologie du LEEM.

Eric Leire – Administrateur

Eric Leire est Président et Directeur général de Genflow Biosciences Ltd (LES : GENF, thérapie génique / Domaine de la sénescence); antérieurement Président et Directeur général Enochian Biosciences (Nasdaq ENOB, Thérapie génique et cellulaire/ Domaine du HIV et du cancer anciennement DanDrit aux États-Unis (listée sur OTCQB et au Danemark). Précédemment il a été Directeur marketing, dans l'industrie pharmaceutique aux USA et en Europe (Pfizer ; Schering Plough ; Boots Pharma). Son expérience directe dans des fonds de venture capital dans le domaine de la santé au sein de Medwell Capital (Canada) et de Biofund Venture (Danemark) lui a permis également de développer des sociétés de biotech financées par les fonds.

Eric est médecin (Université de Grenoble) ; DESS en droit de la santé (Université de Sceaux) il a passé 3 ans de recherche au Harvard AIDS Institute. Il a également un MBA au sein du groupe HEC (ISA) et au sein de Kellogg Graduate school of Management (Chicago). Il est citoyen américain et français.

Nicolas Poirier – Directeur général, Administrateur

Nicolas Poirier, Directeur Scientifique d'OSE Immunotherapeutics depuis 2016, a été également nommé Directeur général d'OSE Immunotherapeutics en octobre 2022. Il avait rejoint la société en 2009 en tant que Chef de projet puis Directeur des Programmes scientifiques. Docteur en Sciences en Immunologie, Nicolas Poirier bénéficie d'une solide expertise dans le développement d'immunothérapies. Il a mis au point des stratégies thérapeutiques innovantes sur des cibles et des voies nouvelles en immunologie pour répondre à des pathologies sévères à fort besoin médical, contribuant ainsi fortement aux

progrès de la Société. Nicolas Poirier est l’auteur de plusieurs publications internationales de premier plan et de brevets dans le domaine de l’immunothérapie.

Adresse des administrateurs

- Dominique Costantini – 286 boulevard Raspail – 75015 Paris
- Maryvonne Hiance – 35 rue Edison – 44000 Nantes
- Anne-Laure Autret-Cornet - 5 rue Henri de Toulouse Lautrec - 44400 Rezé
- Brigitte Dréno – 10, rue Voltaire – 44000 Nantes
- Didier Hoch – 1508 route de Bellegarde – La Sauzée – 42210 Saint Cyr Les Vignes
- Eric Leire - 10 Dreve des Libellules 1170 Watermael Boitsfort (Belgique)
- Nicolas Poirier – 4, impasse de la Rochère - 44119 Grandchamps des Fontaines

CAPITAL ET DROITS DE VOTE DETENUS PAR LES MEMBRES DU CONSEIL D’ADMINISTRATION

Après exercice potentiel de tous les instruments donnant accès au capital, la détention d’actions de la Société par les administrateurs au 31 mars 2024 serait la suivante :

- Dominique Costantini détiendrait 2.047.163 actions représentant 8,21 % du capital et 13,20% des droits de vote
- Maryvonne Hiance (directement et par le biais de sa holding patrimoniale), détiendrait 464.084 actions représentant 1,86 % du capital et 2,89% des droits de vote ;
- Anne-Laure Autret-Cornet détiendrait 80 377, représentant 0,32% du capital et 0,41% des droits de vote ;
- Brigitte Dréno détiendrait 50.000 actions représentant 0,20 % du capital et 0,16% des droits de vote ;
- Didier Hoch détiendrait 57.334 actions représentant 0,23 % du capital et 0,16% des droits de vote ;
- Eric Leire détiendrait 10.000 actions représentant 0,04 % du capital et 0,03% des droits de vote ;
- Nicolas Poirier détiendrait 804.939 actions représentant 3,23 % du capital et 3,21 % des droits de vote.

LISTE DES MANDATS ET FONCTIONS EXERCES PAR LES MEMBRES DU CONSEIL D’ADMINISTRATION DANS TOUTES SOCIÉTÉS AU COURS DES 5 DERNIÈRES ANNÉES

Prénom – Nom ou dénomination sociale du membre	Autres mandats actuellement Exercés dans d’autres sociétés	Autres mandats et fonctions exercés dans d’autres sociétés au cours des cinq dernières années et non exercés à la date du présent Document d’Enregistrement Universel
Dominique Costantini	- Administratrice de Smart Immune	- Administratrice de Sensorion - Administratrice de Theranexus SAS
Maryvonne Hiance	- Vice-Présidente du pôle Atlanpole Biotherapies - Présidente de HealthTech For Care - Présidente de Olgram - Administratrice de Pherecydes Pharma	- Présidente et Vice-Présidente de France Biotech

Anne-Laure Autret-Cornet	- Néant	- Néant
Brigitte Dréno	- Activités de Consulting : BMS, Fabre Oncology	- Vice-présidente déléguée à la Culture Scientifique et Technique à l'Université de Nantes - Coordinatrice RHU SUccESS - Rédactrice en chef du Quarterly de la Presse Médicale
Didier Hoch	- Président du Conseil d'administration Phaxiam Therapeutics - Administrateur de la Fondation "University of the Underground Charity" - Membre du Conseil stratégique Goliver Therapeutics	- Président du Conseil d'administration Pherecydes Pharma (juin 2023) - Directeur général Pherecydes Pharma (2022) - Administrateur indépendant de DBV Technologies, Gentice, Germitec - Membre du Conseil stratégique – Comité consultatif de Myastérix, Curavac - Administrateur de la Fondation pour l'Université Grenoble Alpes
Eric Leire	- Président Directeur général de Genflow Biosciences Ltd - Administrateur de InhaTarget Therapeutics - Administrateur de Immunethep - Administrateur de Phaxiam - Administrateur de BSIM Therapeutics	- Néant
Nicolas Poirier	- Membre du Conseil scientifique de MabDesign et de MAbSillico	- Néant

12.1.2 Composition de l'équipe dirigeante opérationnelle

COMPOSITION DE LA DIRECTION

Dominique Costantini assure les fonctions de Présidente du Conseil d'administration.

Nicolas Poirier assure les fonctions de Directeur général depuis le 7 octobre 2022 et de Directeur scientifique.

RENSEIGNEMENTS PERSONNELS RELATIFS AUX MEMBRES DE LA DIRECTION GÉNÉRALE

Il est renvoyé au paragraphe 12.1.1 du présent Document d'Enregistrement Universel.

Nicolas Poirier (PhD), Directeur général et Directeur scientifique (cf. p.204 renseignement personnels liés aux membres du Conseil d'administration)

Nicolas Poirier est assisté par une équipe de Direction opérationnelle comprenant :

- **Dominique Costantini** (MD), Directrice du Développement et de la Stratégie (cf. p.203 renseignement personnels liés aux membres du Conseil d'administration)

- **Anne-Laure Autret-Cornet**, Directrice Administrative et Financière

Anne-Laure est diplômée de l'ESSCA School of Management, avec une spécialisation Audit-Finance, et a reçu en 2020 la certification du programme « Corporate Finance » de HEC Paris. Elle bénéficie d'une expérience de l'audit et de la finance acquise au sein du cabinet d'audit et de conseil Deloitte pendant près de 7 ans avant de rejoindre la Société Effimune en octobre 2013 en tant que Responsable Administratif et Financier. Depuis mai 2016, Anne-Laure est Directrice Administrative et Financière d'OSE Immunotherapeutics.

Anne-Laure Autret-Cornet a été élue comme administratrice représentante des salariés actionnaires lors de l'Assemblée générale du 22 juin 2023.

- **Silvia Comis** (MD), Directrice du Développement clinique

Silvia bénéficie d'une expérience internationale de 30 ans et d'un leadership dans l'industrie pharmaceutique, assortie d'une forte expertise dans la recherche clinique et le développement de médicaments ainsi que dans les affaires médicales, avec des résultats concrets en oncologie, hématologie et immuno-oncologie. Silvia était récemment *Senior Medical Director* chez IQVIA et *European Head of Early Products, Medical Affairs* en oncologie chez Novartis, où elle était impliquée dans tous les programmes d'innovation clinique en immuno-oncologie.

- **Jean-Jacques Mention** (PhD en Immunologie), Chief Business Officer

Jean-Jacques Mention bénéficie de plus de 12 ans d'expérience dans la recherche en immunologie et en virologie menée à l'INSERM Paris, au 'King's College' à Londres et à l'Institut Pasteur Paris, et d'une expérience de professeur de biochimie et enzymologie à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines. Après sa carrière de chercheur, Jean-Jacques A.P. Mention a démarré sa carrière en Business Développement (BD) en 2015 chez AXENIS (start-up et spin-off de l'Institut Pasteur) en tant que Directeur du BD. Il a notamment travaillé sur un modèle de souris humanisé pour la recherche fondamentale, clinique, thérapeutique et pharmaceutique et dont il est co-inventeur.

En 2019, il a été nommé Directeur du BD et du conseil de GenOway avant de rejoindre OSE Immunotherapeutics en tant que Directeur du Business Développement puis Chief Business Officer.

Jean-Jacques A.P. Mention est titulaire d'un PhD en Immunologie (Hôpital Necker-Enfants Malades Faculté de Sciences,

Des directions opérationnelles spécifiques sont en place pour les activités médicales, translationnelles, médico-marketing, programmes pharmaceutiques et juridiques.

Déclarations relatives aux membres de la Direction et aux administrateurs

À la connaissance du Conseil d'administration, au cours des cinq dernières années, aucun des membres du Conseil d'administration, ni le Directeur général de la Société :

- N'a fait l'objet d'une condamnation pour fraude ;

- N'a été associé à une faillite, mise sous séquestre, liquidation ou placement d'entreprises sous administration judiciaire en tant que dirigeant ou mandataire social
- N'a été déchu par un tribunal en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou de participer à la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur ;
- N'a fait l'objet d'une mise en cause et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés).

12.1.3 Conflits d'intérêts potentiels au niveau des membres du Conseil d'administration et de la Direction Générale

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, du Directeur général et des membres du Conseil d'administration, et les intérêts privés et/ou devoirs de ces personnes. En cas de besoin, l'article 19 du règlement intérieur du Conseil d'administration régit les conflits d'intérêts de tout administrateur. Il n'existe pas d'arrangement ou accord conclu avec un actionnaire, client, fournisseur ou autre en vertu duquel l'une des personnes susvisées a été sélectionnée.

Il n'existe pas de lien familial entre les personnes susvisées.

Aucune restriction autre que légale, statutaire ou prévue dans le règlement intérieur, n'est acceptée par l'une des personnes susvisées concernant la cession de sa participation dans le capital de la Société.

13 Rémunération et avantages

13.1 Rémunération brute globale des membres du Conseil d'administration et de la Direction Générale

Conformément à la loi du 3 juillet 2008, l'information est établie en se référant au code de gouvernement d'entreprise et aux recommandations complémentaires en matière de communication sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux de Sociétés cotées formulées par Middlednext. Le Code Middlednext auquel la Société se réfère est consultable à l'adresse https://www.middlednext.com/IMG/pdf/c17_-_cahier_14_middlednext_code_de_gouvernance_2021-2.pdf. Les tableaux de synthèse pertinents issus de l'Annexe 2 de la position-recommandation AMF DOC-2021-02 sont présentés ci-dessous.

Au titre de l'exercice 2023, les mandataires sociaux dirigeants étaient Dominique Costantini et Nicolas Poirier. La seule rémunération versée aux mandataires sociaux dirigeants au cours de l'année 2023 a été au titre de leurs contrats de travail respectifs.

Dominique Costantini bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 1^{er} juillet 2014 en qualité de directrice du développement. Elle bénéficie d'une rémunération annuelle brute de 302 500 euros annuel brut, assortie d'une rémunération variable pouvant atteindre jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs. Compte tenu des difficultés financières rencontrées par la société en 2023, Dominique Costantini a fait le choix de diminuer de 50% sa rémunération à compter de mars 2023, et ce jusqu'au retour à une situation financière sécurisée, matérialisée par la signature du contrat de collaboration et de licence avec Abbvie. Les comptes de 2024 prendront donc en compte ce rattrapage de salaires sur la période « mars 2023-février 2024 ».

Nicolas Poirier, Directeur général, a signé un contrat de travail à durée indéterminée le 1^{er} octobre 2009 en tant que Chercheur, et a été nommé Directeur Scientifique depuis le 31 mai 2016. Ainsi, en sa qualité de Directeur Scientifique, il perçoit une rémunération de 300.000 euros bruts, avec une part variable de 50% sur atteintes des objectifs (dont 25% variable en salaire et 25% variable en actions gratuite) (depuis le 6 décembre 2022). Compte tenu des difficultés rencontrées par la société en 2023, Nicolas Poirier a fait le choix de diminuer de 17% sa rémunération à compter de mars 2023, et ce jusqu'au retour à une situation financière sécurisée, matérialisée par la signature du contrat de collaboration et de licence avec Abbvie. Les comptes de 2024 prendront donc en compte ce rattrapage de salaires sur la période « mars 2023-mars 2024 ».

Un rapport exposant les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature des membres du Conseil d'administration et de la Direction générale pour l'exercice 2023 est présenté en Annexe C du présent Document d'Enregistrement Universel. Ce rapport sera soumis à l'approbation de l'Assemblée générale annuelle du 19 juin 2024 dans ses résolutions 9 à 14. Le lecteur est invité à s'y référer.

TABLEAU 1 : TABLEAU DE SYNTHÈSE DES REMUNÉRATIONS ET DES BSA ATTRIBUÉES A CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL

	Exercice 2022	Exercice 2023
Dominique Costantini Présidente du Conseil d'administration		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (tableau 2)	404 113 € Bruts	225 149 € Bruts Salaires
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA* et BSPCE attribués au cours de l'exercice (tableau 4)	34 200 €	18 450 €
Valorisation des actions attribuées gratuitement (tableau 6)	N/A	N/A
TOTAL	438 313 €	243 599 €

	Exercice 2022	Exercice 2023
Nicolas Poirier– Directeur général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (tableau 2)	343 896 € Bruts Salaires	326 601 € Bruts Salaires
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice (tableau 4)	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement (tableau 6)	917 360€ Bruts	42 040 € bruts
TOTAL	1 261 256 €	368 641 €

TABLEAU 2 : TABLEAU RÉCAPITULATIF DES RÉMUNÉRATIONS DE CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL

Dirigeant Mandataire	Rémunération pour l'exercice 2022 (en euros)		Rémunération pour l'exercice 2023 (en euros)	
Dominique Costantini	404 113 Bruts		225 149 Bruts	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Rémunération fixe	302 500	302 500	302 500	176 458 ¹
Rémunération variable annuelle	75 625	60 500 ²	73 734	30 880 ²
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération de l'activité des membres du Conseil d'administration	25 988	25 988	17 811	17 811
Avantages en nature	0	0	0	0
TOTAL	404 113	388 988	394 045	225 149

¹ Compte tenu des difficultés financières rencontrées par la société en 2023, Dominique Costantini a fait le choix de diminuer de 50% sa rémunération à compter de mars 2023, et ce jusqu'au retour à une situation financière sécurisée, matérialisée par la signature du contrat de collaboration et de licence avec Abbvie. Les comptes de 2024 prendront donc en compte ce rattrapage de salaires sur la période « mars 2023-février 2024 ».

² La rémunération variable de 2023 a été versée en janvier 2024 – 70% des objectifs atteints.

Dirigeant Mandataire	Rémunération pour l'exercice 2022 (en euros)		Rémunération pour l'exercice 2023 (en euros)	
Nicolas Poirier	343 896€ Bruts ¹		326 601€ bruts	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Rémunération fixe	250 000	250 000	300 000	258 333
Rémunération variable annuelle	62 500 ²	56 250 ²	75 000	45 208
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération brevet	10 500	10 500	6 000	6 000

Rémunération de l'activité des membres du Conseil d'administration	27 146	27 146	17 060	17 060
Avantages en nature	0	0	0	0
TOTAL	350 146	343 896	398 060	326 601

¹ Compte tenu des difficultés financières rencontrées par la société en 2023, Nicolas Poirier a fait le choix de diminuer de 17% sa rémunération à compter de mars 2023, et ce jusqu'au retour à une situation financière sécurisée, matérialisée par la signature du contrat de collaboration et de licence avec Abbvie. Les comptes de 2024 prendront donc en compte ce rattrapage de salaires sur la période « mars 2023-février 2024 ».

² La rémunération variable a été versée en janvier 2024 – 70% des objectifs atteints.

TABLEAU 3 : TABLEAU SUR LES RÉMUNÉRATIONS BRUTES PERÇUES PAR LES MANDATAIRES SOCIAUX NON-DIRIGEANTS AU TITRE DU MANDAT DE « MEMBRE DU CONSEIL » (ET AUTRES REMUNERATIONS)

Nom du mandataire social non dirigeant	Montants attribués au cours de l'exercice 2023	Montants versés au cours de l'exercice 2023	Montants attribués au cours de l'exercice 2022	Montants versés au cours de l'exercice 2023
Gérard Tobelem				
Rémunération au titre du mandat de « membre du Conseil »	28 571 €	28 571 €	46 429 €	46 429 €
Autres rémunérations	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE
Jean-Patrick Demonsang				
Rémunération au titre du mandat de « membre du Conseil »	10 714 €	10 714 €	35 714 €	35 714 €
Autres rémunérations			10.000 BSPCE	10.000 BSPCE
Didier Hoch				
Rémunération au titre du mandat de « membre du Conseil »	28 571 €	28 571 €	32 857 €	32 857 €
Autres rémunérations	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE
Elsy Boglioli				

Rémunération au titre du mandat de « membre du Conseil »	25 714 €	25 714 €	36 429 €	36 429 €
Autres rémunérations	10.000 BSPCE 90.000 euros	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE
Maryvonne Hiance				
Rémunération au titre du mandat de « membre du Conseil »	25 714 €	25 714 €	43 571 €	43 571 €
Autres rémunérations	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE
Brigitte Dréno				
Rémunération au titre du mandat de « membre du Conseil »	21 429 €	21 429 €	21 429 €	21 429 €
Autres rémunérations	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE
Alexandre Lebeault				
Rémunération au titre du mandat de « membre du Conseil »	17 647 €	17 647 €	23 529 €	23 529 €
Autres rémunérations	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE
Eric Leire				
Rémunération au titre du mandat de « membre du Conseil »	15 000 €	15 000 €		
Autres rémunérations	10.000 BSPCE	10.000 BSPCE		
TOTAL	173 361 € 80.000 BSPCE	173 361 € 80.000 BSPCE	247 101 € 70.000 BSPCE	247 101 € 70.000 BSPCE

TABLEAU 4 : OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D' ACTIONS ATTRIBUEES À CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL PAR LA SOCIÉTÉ OU TOUTE SOCIÉTÉS DE SON GROUPE DURANT LES EXERCICES CLOS LES 31 DÉCEMBRE 2023 ET 2022

Nom du dirigeant mandataire social	Date du plan	N° du plan	Valorisation des BSA et BSPCE selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Nombre de BSA et BSPCE attribués durant l'exercice	Prix d'exercice	Période d'exercice
Dominique Costantini	23/06/2022	BSPCE 2022	34 200 €	10 000 BSPCE	6,63 €	23/06/2027
	22/06/2023	BSPCE 2023	18 450 €	10 000 BSPCE	3,57 €	22/06/2028
TOTAL			52 650 €	20 000 BSPCE		

TABLEAU 5 : OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D' ACTIONS LEVÉES PAR CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL DURANT LES EXERCICES CLOS LES 31 DÉCEMBRE 2023 ET 2022

Néant

TABLEAU 6 : ACTIONS ATTRIBUÉES GRATUITEMENT À CHAQUE MANDATAIRE SOCIAL DURANT LES EXERCICES CLOS LES 31 DÉCEMBRE 2023 ET 2022

Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'actions attribuées durant les exercices 2022/2023	Valorisation des actions selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de performance
Nicolas Poirier	28/03/2022	150 000	917 260 €	28/03/2022	28/03/2023	Présence et basé sur les performances passées
Nicolas Poirier	06/12/2022	1.852 actions gratuites de préférence*		22/01/2024**	22/01/2025	présence, évolution du cours de bourse, critères de performance de l'activité d'OSE

TOTAL		150 000	917 260 €			
--------------	--	---------	-----------	--	--	--

*Pouvant donner droit à un maximum de 185.200 actions ordinaires de la Société.

** En fonction d'une atteinte partielle des conditions de performance, le Conseil d'administration du 22 janvier 2024 a converti ces actions de préférence en 116.676 actions attribuées à titre gratuit.

TABLEAU 7 : ACTIONS ATTRIBUÉES GRATUITEMENT DEVENUES DISPONIBLES POUR CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL EXECUTIF DURANT LES EXERCICES CLOS LES 31 DÉCEMBRE 2023 ET 2022

Nom du mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'actions devenues disponibles durant l'exercice	Conditions d'acquisition
Nicolas Poirier	17/06/2020	100 000 (au 17/06/2022)	Présence

TABLEAU 8 : HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS D'OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS ATTRIBUÉES AUX MANDATAIRES SOCIAUX

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel :

Date d'assemblée Générale ou CA ayant attribué le plan	BSPCE 2023	BSPCE 2022	BSPCE 2021	BSPCE 2020	BSPCE 2019	BSPCE 2018	BSA 2018	BSA 2017
	Assemblée générale extraordinaire du 22/06/2023 Conseil d'administration du 22/06/2023	Assemblée générale extraordinaire du 23/06/2022 Conseil d'administration du 23/06/2022	Assemblée générale extraordinaire du 29/05/2020 Conseil d'administration du 24/06/21	Assemblée générale extraordinaire du 26/06/2019 Conseil d'administration du 17/06/20	Assemblée générale extraordinaire du 13/06/2018 Conseil d'administration du 26/06/19	Assemblée générale extraordinaire du 14/06/2017 Conseil d'administration du 13/06/18	Assemblée générale extraordinaire du 14/06/2017 Conseil d'administration du 13/06/18	Assemblée générale extraordinaire du 31/05/2016
Nombre maximum de bons autorisés par les assemblées générales	500 000 instruments	500 000 instruments	500 000 instruments	500 000 instruments	500 000 instruments	500 000 instruments	500 000 instruments	400 000 instruments
Nombre d'instruments émis	80 000	80 000	80 000	70 000	60 000*	25 900	42 850	52 000
<i>Dominique Costantini</i>	10 000	10 000	10 000	10 000		25 900		
<i>Gérard Tobelem</i>	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000		42 850	
<i>Maryvonne Hiance</i>	10 000	10 000	10 000	10 000				
<i>Didier Hoch</i>	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000			
<i>Sophie Brouard</i>			10 000	10 000	10 000			
<i>Brigitte Dréno</i>	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000			
<i>Elsy Boglioli</i>	10 000	10 000	10 000					
<i>Nicolas Poirier</i>								
<i>Alexandre Lebeaut</i>	10 000	10 000						

	BSPCE 2023	BSPCE 2022	BSPCE 2021	BSPCE 2020	BSPCE 2019	BSPCE 2018	BSA 2018	BSA 2017
<i>Eric Leire</i>	10 000							
<i>Anne-Laure Autret-Cornet</i>								
Point de départ d'exercice des bons	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution
Date d'expiration	22/06/2028	23/06/27	24/06/2026	17/06/2025	26/06/2024	13/06/2023	13/06/2023	17/07/2021
Prix de souscription ou d'achat du bon	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0,70 €	0,60 €
Nombre d'instruments souscrits	0	0	0	0	0	0	0	42 000
Modalités d'exercice du Bon	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires
Prix d'exercice	3,57 €	6,63 €	11,05 €	6,14 €	3,58 €	4,17 €	4,17 €	4,65 €
Nombre d'actions souscrites à la date du présent Document d'Enregistrement Universel	0	0	0	10.000	0	0	0	42 000
Nombre cumulé de bons de souscriptions ou d'achat actions annulées ou caduques	0	0	0	0	0	0	0	10 000
Bons de souscription restants à émettre à la date du présent Document d'Enregistrement Universel	0	0	0	0	0	0	0	0

TABLEAU 9 : OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D' ACTIONS CONSENTIES AUX 10 PREMIERS SALARIÉS NON-MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVÉES PAR CES DERNIERS

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non-mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers	Options consenties durant l'exercice par l'émetteur et toute Société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux dix salariés de l'émetteur et de toute Société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale) :	Options détenues sur l'émetteur et les Sociétés visées précédemment, levées, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces Sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	Nombre total d'options attribuées / d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré
Plan de 41 155 AGA 2017		N/A	40 151 acquises au 18/07/2018	N/A
Plan de 150 000 AGA 2018-2		N/A	141 800 acquises au 26/03/2020	N/A
Plan de 150 000 AGA 2019		N/A	145.300 acquises le 27/06/2020	N/A
Plan de 250 000 AGA 2020		N/A	231.000 AGA acquises le 18/12/2021	N/A
Plan de 228 700 AGA 2022		N/A	223 700 AGA acquises le 28/03/2023	N/A
TOTAL			781 951	

TABLEAU N° 10 : HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS GRATUITES D' ACTIONS

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel :

- 98.000 actions gratuites réalisée par le Conseil d'Administration le 31 mai 2016 ;
- 13.851 actions gratuites réalisée par le Conseil d'Administration le 8 septembre 2016 ;
- 150.000 actions gratuites réalisée par le Conseil d'Administration le 13 décembre 2016 ;
- 25.040 actions gratuites réalisée par le Conseil d'Administration le 28 mars 2017 ;
- 41.155 actions gratuites réalisée par le Directeur Général du 18 juillet 2017 sur délégation du Conseil d'Administration du 14 juin 2017 ;
- 150.000 actions gratuites réalisée par le Conseil d'Administration le 13 juin 2018 à Alexis Peyroles ;
- 38.712 actions gratuites réalisée par le Conseil d'Administration le 5 décembre 2018 à Alexis Peyroles et Nicolas Poirier ;
- 22.625 actions gratuites réalisée par le Directeur général le 18 décembre 2020 (décidée par le Conseil d'administration du 10 décembre 2019 à Alexis Peyroles au titre de sa rémunération variable) ;
- 141.800 actions gratuites réalisée par le Directeur Général le 12 mars 2020 sur délégation du Conseil d'Administration du 5 décembre 2018 (correspondant aux 149.200 actions gratuites décidée par le Directeur général le 12 mars 2019 affectées au bénéfice de salariés non-mandataires sociaux de la Société) ;
- 150.000 actions gratuites réalisées par le Conseil d'administration du 17 juin 2021 à Alexis Peyroles (correspondant aux 150.000 actions gratuites décidée par le Conseil d'administration le 17 juin 2020) ;
- 100.000 actions gratuites réalisées par le Conseil d'administration du 17 juin 2021 à Nicolas Poirier (correspondant aux 100.000 actions gratuites décidée par le Conseil d'administration le 17 juin 2020) ;
- 150.000 actions gratuites réalisées par le Directeur Général le 27 juin 2020 sur délégation du Conseil d'Administration du 17 juin 2020 (correspondant aux 150.000 actions gratuites décidée par le Conseil d'administration le 26 juin 2019 au profit d'Alexis Peyroles) ;
- 145.300 actions gratuites réalisées par le Directeur Général le 27 juin 2020 sur délégation du Conseil d'Administration du 26 juin 2019 (correspondant aux 148.400 actions gratuites décidée par le Directeur général le 26 juin 2019 affectées au bénéfice de salariés non-mandataires sociaux de la Société) ;
- 231.000 actions gratuites réalisées par le Directeur général le 18 décembre 2021 sur délégation du Conseil d'administration du 17 juin 2020 au bénéfice de salariés non-mandataires sociaux de la Société (sur l'enveloppe de 244.500 AGA) ;
- 11.363 actions gratuites réalisées par le Directeur général le 18 décembre 2021 (décidée par le Conseil d'administration du 8 décembre 2020 à Alexis Peyroles au titre de sa rémunération variable) ;
- 223.700 actions gratuites réalisées par le Directeur Général le 28 mars 2023 (correspondant aux 228.700 actions gratuites décidée par le Directeur général le 28 mars 2022 sur délégation du Conseil d'administration du 7 décembre 2021 au profit des salariés non-mandataires sociaux)
- 150.000 actions gratuites réalisées par le Directeur Général le 28 mars 2023 (correspondant aux 150.000 actions gratuites décidée par le Directeur général le 28 mars 2022 sur délégation du Conseil d'administration du 7 décembre 2021 au profit de Nicolas Poirier) Attribution de 11 107 actions gratuites à Nicolas Poirier à titre de rémunération variable, décidée par le Conseil d'administration du 22 janvier 2024
- Attribution de 161.800 actions gratuites aux salariés non-mandataires sociaux de la Société décidée par le Conseil d'administration du 22 janvier 2024 ; validée par le Directeur Général le 23 janvier 2024 ;
- Conversion de 1.852 actions de performance attribuées par le Conseil d'Administration du 6 décembre 2022 en 116 676 actions gratuites décidée par le Conseil d'administration du 22 janvier 2024 ;
- Attribution de 217.678 actions gratuites à Nicolas Poirier décidée par le Conseil d'administration du 22 janvier 2024

HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS GRATUITES D' ACTIONS														
INFORMATION SUR LES ACTIONS ATTRIBUÉES GRATUITEMENT														
Date d'Assemblée	23/06/2022	24/06/2021	26/06/2019	13/06/2018	13/06/2018	14/06/2017	13/06/2018	14/06/2017	14/06/2017	17/09/2014	31/05/2016	31/05/2016	31/05/2016	31/05/2016
Date du Conseil d'administration	06/12/2022 22/01/2024	07/12/2021	17/06/2020	08/12/2020	17/06/2020	10/12/2019	26/06/2019	05/12/2018	13/06/2018	31/05/2016	08/09/2016	13/12/2016	28/03/2017	14/06/17 (délégation au DG le 18/06/17)
Nombre total d'actions attribuées gratuitement	500 000	400 000	400 000	11 363	100 000	22 625	300 000	38 712	150 000	98 000	13 851	150 000	25 040	41 155
	Dont le nombre attribué à :													
M. Hiance, Administratrice										40 000	0	0	10 926	0
A. Peyroles Directeur général Délégué			150 000	11 363		22 625	150 000	18 712	150 000	0	12 162	150 000	0	0
N. Poirier Administrateur	1 852*	150 000			100 000			20 000						
Date d'acquisition des actions	22/01/2024	-	17/06/2021	08/12/2021	17/06/2021	18/12/2020	26/06/2020	05/12/2019	13/06/2019	01/06/2018	09/09/2017	13/12/17 (pour 100 000 AGA) 13 juin 2018 (pour 50 000 AGA)	29/03/2018	18/07/2018
Date de fin de période de conservation	22/01/2025	-	17/06/2022	08/12/2022	17/06/2022	10/12/2021	26/06/2021	05/12/2020	13/06/2020	01/06/2020	09/09/2018	13/12/18 (pour 100 000 AGA) 13/06/19 (pour 50 000 AGA)	29/03/2019	18/07/2019
Nombre d'actions acquises au 31 mars 2023	116.676	-	0	0	0	22 625	150 000	38 712	150 000	98 000	13 851	150 000	25 040	40 151
Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques				-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Actions attribuées gratuitement restantes en fin d'exercice	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Attribution

de 1 852 actions gratuites de préférence donnant droit (sous réserve de l'atteinte des conditions) à un maximum de 185 000 actions ordinaires (31^{ème} résolution de l'AG du 23/06/2022)

TABLEAU 11 : PRÉCISIONS QUANT AUX CONDITIONS DE RÉMUNÉRATION ET AUTRES AVANTAGES CONSENTIS AUX MANDATAIRES SOCIAUX DIRIGEANTS

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Dominique Costantini <i>Présidente du Conseil</i> <i>Administratrice</i> <i>Début mandat : 27 avril 2012</i> <i>Echéance du mandat : AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2023</i>	X			X	X			X
Nicolas Poirier <i>Directeur Général</i> <i>Administrateur</i> <i>Début mandat : 7 octobre 2022</i> <i>Echéance du mandat : AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2024</i>	X			X	X			X

13.2 Sommes provisionnées ou constatées par ailleurs par la Société aux fins du versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages

La Société n'a pas provisionné de sommes aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux et/ou dirigeants mandataires sociaux qui ne bénéficient pas ailleurs (ou n'ont bénéficié) de prime de départ ou d'arrivée au sein de la Société.

Les BSA et BSPCE octroyés aux mandataires sociaux ou dirigeants mandataires sociaux font l'objet d'un recensement précis dans le chapitre 15.2 du présent Document d'Enregistrement Universel.

14 Fonctionnement des organes d'administration et de direction

14.1 Fonctionnement et mandats des membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, les mandats des administrateurs* sont les suivants :

Nom-Prénom ou dénomination sociale du membre	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat	Fonction principale exercée dans la Société
Dominique Costantini	27/04/2012	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2023**	Présidente du Conseil d'administration Administratrice Directrice Développement & Stratégie
Maryvonne Hiance	31/05/2016	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2024	Vice-Présidente du Conseil d'administration
Anne-Laure Autret-Cornet	22/06/2023	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2025	Administratrice représentant des salariés actionnaires
Brigitte Dréno	14/06/2017	AG statuant sur les comptes 31 décembre 2025	Administratrice
Didier Hoch	31/05/2016	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2024	Administrateur
Eric Leire	22/06/2023	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2025	Administrateur
Nicolas Poirier	26/06/2019	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2025	Administrateur, Directeur général

* M. Gérard Tobelem est décédé le 31 décembre 2023. M. Alexandre Lebeau a démissionné de ses fonctions le 18 février 2024 pour convenance personnelle. Mme Elsy Boglioli a démissionné de ses fonctions le 13 mars 2024 pour convenance personnelle.** Mme Dominique Costantini a indiqué son souhait de ne pas solliciter le renouvellement de son mandat d'administrateur lors de cette prochaine Assemblée générale. Les règles de fonctionnement des organes d'administration sont fixées dans les statuts en vigueur.

Le nombre d'administrateurs à date liés par un contrat de travail est de 3, soit plus du tiers prévu par les statuts. Compte tenu des 2 démissions et du décès d'un membre, il est prévu de régulariser ce point lors de la prochaine Assemblée Générale.

14.1.1 Le Conseil d'Administration (articles 19 à 22 des statuts)

ARTICLE 19 – CONSEIL D'ADMINISTRATION (EXTRAIT)

- (i) Sauf dérogations légales, la Société est administrée par un Conseil d'Administration de trois membres au moins et de dix-huit membres au plus.

- (ii) En cours de vie sociale, les administrateurs sont nommés ou renouvelés par l'assemblée générale ordinaire. Toutefois, en cas de fusion, des nominations d'administrateurs peuvent être effectuées par l'assemblée générale extraordinaire statuant sur l'opération.
- (iii) Les administrateurs peuvent être actionnaires ou non de la Société.
- (iv) La durée des fonctions des administrateurs est de 3 ans et prennent fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire qui statue sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat de l'administrateur intéressé.

Les administrateurs sont rééligibles. Ils peuvent être révoqués à tout moment par l'assemblée générale ordinaire.

Nul ne peut être nommé administrateur si, ayant dépassé l'âge de 70 ans, sa nomination a pour effet de porter à plus d'un tiers des membres du Conseil le nombre d'administrateurs ayant dépassé cet âge. Si cette proportion est dépassée, l'administrateur le plus âgé est réputé démissionnaire d'office à l'issue de l'assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice au cours duquel le dépassement aura lieu.

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Les administrateurs personnes morales doivent, lors de leur nomination, désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités que s'il était administrateur en son nom propre, le tout sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente.

Lorsque la personne morale administrateur met fin au mandat de son représentant permanent, elle doit notifier sans délai à la Société, par lettre recommandée, sa décision ainsi que l'identité de son nouveau représentant permanent. Il en est de même en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

Le représentant permanent d'une personne morale administrateur est soumis aux conditions d'âge qui concernent les administrateurs physiques.

- (v) En cas de vacance par décès ou démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateurs, le Conseil d'Administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire en vue de compléter l'effectif du Conseil.

Les nominations provisoires ainsi effectuées par le Conseil d'Administration sont soumises à ratification de la plus proche assemblée générale ordinaire. A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis restent cependant valables.

Lorsque le nombre d'administrateurs devient inférieur au minimum légal, les administrateurs restant en fonction doivent convoquer immédiatement l'assemblée ordinaire en vue de compléter l'effectif du Conseil.

L'administrateur nommé en remplacement d'un autre ne demeure en fonction que pour la durée restant à courir du mandat de son prédécesseur.

Les administrateurs personnes physiques ne peuvent exercer simultanément dans plus de cinq conseils d'administration ou de surveillance de Sociétés anonymes ayant leur siège en France métropolitaine, sauf les exceptions prévues par la loi.

Un salarié de la Société ne peut être nommé administrateur que si son contrat correspond à un emploi effectif. Il ne perd pas le bénéfice de ce contrat de travail. Le nombre des administrateurs liés à la Société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonction.

ARTICLE 20 – PRÉSIDENTE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Le Conseil d'administration élit parmi ses membres personnes physiques un Président et détermine sa rémunération. Il fixe la durée de ses fonctions, qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur. Il est rééligible.

Le Conseil d'administration peut le révoquer à tout moment.

Nul ne peut être nommé Président du Conseil d'administration s'il est âgé de plus de 70 ans. Lorsqu'en cours de fonction cette limite d'âge aura été atteinte, le Président du Conseil d'administration sera réputé démissionnaire d'office et il sera procédé à la désignation d'un nouveau Président dans les conditions prévues au sein du présent article.

Le Président représente le Conseil d'administration. Il organise et dirige les travaux de celui-ci, dont il rend compte à l'assemblée générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

En cas d'empêchement temporaire ou de décès du Président, le Conseil d'administration peut déléguer un administrateur dans les fonctions de Président.

En cas d'empêchement temporaire, cette délégation est donnée pour une durée limitée ; elle est renouvelable.

En cas de décès, elle vaut jusqu'à l'élection du nouveau Président.

ARTICLE 21 – RÉUNIONS ET DÉLIBÉRATIONS DU CONSEIL

RÉUNIONS DU CONSEIL

Le Conseil d'Administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur convocation du Président. S'il ne s'est pas tenu depuis plus de deux mois, des administrateurs constituant au moins le tiers des membres du Conseil d'Administration peuvent, en indiquant précisément l'ordre du jour de la réunion, convoquer le Conseil.

Le Directeur Général, lorsqu'il n'exerce pas la présidence du Conseil d'Administration, ou les Directeurs Généraux Délégués peuvent demander au Président de convoquer le Conseil d'Administration sur un ordre du jour déterminé.

La réunion a lieu au siège social ou en tout autre lieu.

Les convocations sont faites par tous moyens et même verbalement.

Le Président du Conseil d'Administration préside les séances. En cas d'empêchement du Président, le Conseil désigne à chaque séance celui de ses membres présents qui présidera la séance.

Le Conseil peut nommer, à chaque séance, un secrétaire, même en dehors de ses membres.

Il est tenu un registre qui est signé par les administrateurs participant à la séance du Conseil.

Les administrateurs, ainsi que toute personne appelée à assister aux réunions du Conseil d'Administration, sont tenus à la discrétion à l'égard des informations présentant un caractère confidentiel et données comme telles par le Président.

QUORUM ET MAJORITÉ

Le Conseil d'Administration ne délibère valablement que si la moitié au moins des administrateurs sont présents ou réputés présents, sous réserve des aménagements apportés par le règlement intérieur en cas de recours à la visioconférence et autre moyen de télécommunication.

Sauf stipulation contraire des présents statuts et sous réserve des aménagements apportés par le règlement intérieur en cas de recours à la visioconférence ou autre moyen de télécommunication, les décisions du Conseil sont prises à la majorité des membres présents ou réputés présents.

La voix du Président de séance est prépondérante, en cas de partage.

Sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du Conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication dans les conditions définies par le règlement intérieur du Conseil. Toutefois, la présence effective ou par représentation sera nécessaire pour toute délibération du Conseil relative à l'arrêté des comptes annuels et du rapport sur la gestion du groupe ainsi que pour les décisions relatives à la révocation du Président du Conseil d'Administration, du Directeur Général et du Directeur Général Délégué.

REPRÉSENTATION

Tout administrateur peut donner, par écrit, mandat à un autre administrateur de le représenter à une séance de Conseil.

Chaque administrateur ne peut représenter qu'un seul administrateur au cours d'une même séance du Conseil.

Ces dispositions sont applicables au représentant permanent d'une personne morale.

PROCÈS-VERBAUX DES DÉLIBÉRATIONS

Les délibérations du Conseil d'Administration sont constatées par des procès-verbaux établis sur un registre spécial, coté et paraphé, et tenu au siège social conformément aux dispositions réglementaires.

Les procès-verbaux sont signés par le Président de séance et par un administrateur.

Les copies ou extraits des procès-verbaux des délibérations du Conseil d'Administration sont valablement certifiées par le Président ou le Directeur Général.

CENSEURS

Au cours de la vie sociale, l'Assemblée Générale Ordinaire pourra procéder à la nomination de censeurs choisis parmi les actionnaires ou en dehors d'eux.

Le nombre de censeurs ne peut excéder trois.

Les censeurs sont nommés pour une durée d'un an. Leurs fonctions prennent fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leurs fonctions.

Tout censeur sortant est rééligible sous réserve de satisfaire aux conditions du présent article.

Les censeurs peuvent être révoqués et remplacés à tout moment par l'Assemblée Générale Ordinaire, sans qu'aucune indemnité ne leur soit due. Les fonctions de censeur prennent également fin par décès ou incapacité pour le censeur personne physique, dissolution ou mise en procédure collective pour le censeur personne morale ou démission.

Les censeurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était censeur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente.

Les censeurs ont pour mission de veiller à la stricte application des statuts et de présenter leurs observations aux séances du Conseil d'Administration.

Les censeurs exercent auprès de la Société une mission générale et permanente de conseil et de surveillance. Dans le cadre de leur mission, ils peuvent faire part d'observations au Conseil et demander à prendre connaissance, au siège de la Société des documents sociaux.

Les censeurs devront être convoqués à chaque réunion du Conseil d'Administration au même titre que les administrateurs.

Les censeurs ne disposeront à titre individuel ou collectif que de pouvoirs consultatifs et ne disposeront pas du droit de vote au Conseil.

Le défaut de convocation du censeur ou de transmission des documents préalablement à la réunion du Conseil d'Administration au(x) censeur(s) ne peuvent en aucun cas constituer une cause de nullité des délibérations prises par le Conseil d'Administration.

ARTICLE 22 – POUVOIRS DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

- (i) Le Conseil d'Administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre.

Sous réserve des pouvoirs expressément attribués par la loi aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même par les actes du Conseil d'Administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers sût que l'acte en cause dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant précisé que la seule publication des statuts ne peut suffire à constituer cette preuve.

- (ii) Le Conseil d'Administration procède à tout moment aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

Chaque administrateur doit recevoir les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut obtenir auprès de la Direction générale tous les documents qu'il estime utiles.

- (iii) Le Conseil d'Administration peut donner à tout mandataire de son choix toute délégation de pouvoirs dans la limite des pouvoirs qu'il tient de la loi et des présents statuts.

Il peut décider de la création de comités d'études chargés d'étudier les questions que le Conseil ou son Président lui soumet.

- (iv) Le Conseil d'Administration n'a pas la qualité pour décider ou autoriser l'émission d'obligations, les présents statuts réservant ce pouvoir à l'assemblée générale.

14.1.2 La Direction Générale (articles 23 à 26 des statuts)

ARTICLE 23 – MODALITÉS D'EXERCICE DE LA DIRECTION GÉNÉRALE

La Direction générale de la Société est assumée sous sa responsabilité, soit par le Président du Conseil d'Administration, soit par une autre personne physique nommée par le Conseil d'Administration et qui prend le titre de Directeur Général.

Le choix entre ces deux modalités d'exercice de la direction générale est effectué par le Conseil d'Administration. La délibération du Conseil relative au choix de la modalité d'exercice de la Direction générale est prise à la majorité des administrateurs présents et réputés présents sous réserve des dispositions spécifiques de l'article 21 en cas de participation des administrateurs au Conseil par visioconférence ou autre moyen de télécommunication.

Le choix du Conseil d'Administration est porté à la connaissance des actionnaires et des tiers dans les conditions prévues par la réglementation en vigueur.

L'option retenue par le Conseil d'Administration ne peut être remise en cause que lors du renouvellement ou du remplacement du Président du Conseil d'Administration ou à l'expiration du mandat du Directeur Général.

Le changement de la modalité d'exercice de la Direction générale n'entraîne pas une modification des statuts.

ARTICLE 24 – DIRECTION GÉNÉRALE

En fonction de la modalité d'exercice retenue par le Conseil d'Administration, le Président ou le Directeur Général assure sous sa responsabilité la Direction générale de la Société.

Le Directeur Général est nommé par le Conseil d'Administration qui fixe la durée de son mandat, détermine sa rémunération et, le cas échéant, les limitations de ses pouvoirs.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'Administration. La révocation du Directeur Général non-Président peut donner lieu à des dommages-intérêts si elle est décidée sans juste motif.

ARTICLE 25 – POUVOIRS DU DIRECTEUR GÉNÉRAL

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société.

Il exerce ces pouvoirs dans la limite de l'objet social, et sous réserve des pouvoirs expressément attribués par la loi aux assemblées générales et au Conseil d'Administration.

Il représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur Général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers sût que l'acte en cause dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant précisé que la seule publication des statuts ne peut suffire à constituer cette preuve.

ARTICLE 26 – DIRECTEURS GÉNÉRAUX DÉLÉGUÉS

Sur proposition du Directeur Général, que cette fonction soit assumée par le Président du Conseil d'Administration ou par une autre personne, le Conseil d'Administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le Directeur Général avec le titre de Directeurs Généraux Délégués, choisies ou non parmi les administrateurs et les actionnaires, chargées d'assister le Directeur Général.

Le nombre maximum de Directeurs Généraux Délégués est fixé à cinq.

En accord avec le Directeur Général, le Conseil d'Administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs accordés aux Directeurs Généraux Délégués et fixe leur rémunération.

A l'égard des tiers, le Directeur Général Délégué ou les Directeurs Généraux Délégués disposent des mêmes pouvoirs que le Directeur Général.

En cas de cessation des fonctions ou d'empêchement du Directeur Général, les Directeurs Généraux Délégués conservent, sauf décision contraire du Conseil d'Administration, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination d'un nouveau Directeur Général.

Les Directeurs Généraux Délégués sont révocables, sur proposition du Directeur Général, à tout moment. La révocation des Directeurs Généraux Délégués peut donner lieu à des dommages-intérêts si elle est décidée sans juste motif.

14.2 Informations sur les contrats de services liant les membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale à la Société ou l'une de ses filiales

14.2.1 Conventions entre la Société, un administrateur, le Directeur Général ou un Directeur Général Délégué

Dominique Costantini, Présidente Directrice générale, a signé un contrat de travail en tant que Directrice du Développement en 2014. Sa rémunération annuelle brute est de 302.500 euros avec une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaire en fonction de l'atteinte des objectifs.

Nicolas Poirier, élu Directeur général le 7 octobre 2022 et administrateur le 22 juin 2023, est employé en tant que Directeur scientifique. La rémunération au titre de ce contrat de travail est de 300.000 € annuel brut, avec une part variable de 50% sur atteintes des objectifs (dont 25% variable en salaire et 25% variable en actions gratuite) (depuis le 6 décembre 2022). Le Conseil d'administration, suite aux recommandations du Comité des rémunérations, a décidé de maintenir le contrat de travail de Nicolas Poirier comme Directeur scientifique durant toute la durée du mandat de Directeur général.

Suite aux difficultés financières rencontrées par la Société en 2023, Dominique Costantini et Nicolas Poirier ont décidé volontairement de diminuer leur rémunération respective, avec une clause de retour à meilleure fortune.

14.3 Comités

En application des articles 6 et 7 du règlement intérieur, le Conseil a nommé, parmi ses membres, un Comité des rémunérations et des nominations et un Comité d'audit.

La composition de ces Comités est prévue pour une durée de 2 ans, et les membres des comités sont rémunérés 3.000 euros par an, et leur Président 5.000 euros par an.

Les frais d'hôtel et de transport engagés par chaque participant au Comité pour les réunions ayant lieu en dehors d'Europe seront pris en charge à hauteur de 3.000 euros par réunion, tandis que ceux engagés pour des réunions en Europe seront pris en charge à hauteur de 500 euros par réunion.

14.3.1 Comité d'audit

COMPOSITION

Le Comité d'audit est composé de Didier Hoch (Président du Comité) dont le mandat a été renouvelé à l'occasion du Conseil d'administration du 22 juin 2023 pour une durée de deux ans, et d'Eric Leire, nommé à l'occasion du Conseil d'Administration du 22 juin 2023 pour une durée de deux ans.

Didier Hoch et Eric Leire sont tous deux des membres indépendants.

FONCTIONNEMENT

MISSIONS

Le Comité d'audit est chargé d'assurer le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières. Il est chargé d'évaluer en permanence l'existence et l'efficacité des procédures de contrôle financier et de contrôle des risques de la Société et a notamment pour missions :

Contrôle interne

- S'assurer de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- Vérifier le bon fonctionnement avec le concours de la direction financière ;
- Examiner le programme des travaux des audits internes et externes ;
- S'assurer du contrôle légal des comptes annuels et, le cas échéant, des comptes consolidés par les commissaires aux comptes.

Comptes sociaux et information financière

En ayant pris connaissance régulièrement de la situation financière, de la situation de la trésorerie et des engagements figurant dans les comptes annuels de la Société :

- Examiner les documents comptables et financiers, états financiers, annuels, semestriels ;

- Assurer le suivi du processus d'arrêté des comptes sociaux et consolidés/combinés et du processus d'élaboration de l'information financière ;
- Examiner les mesures de contrôle interne ;
- Examiner les risques significatifs pour la Société, et notamment les risques et engagements hors bilan ;
- Valider la pertinence des choix et des méthodes comptables ;
- Contrôler la pertinence des informations financières publiées par la Société.

Gestion des risques

- Examiner tout sujet susceptible d'avoir une incidence significative, financière et comptable ;
- Examiner l'état des contentieux importants ;
- Examiner des risques et engagements hors bilan ;
- Examiner la pertinence des procédures de suivi des risques ;
- Examiner les éventuelles conventions réglementées.

Commissaires aux comptes

- Piloter la sélection des Commissaires aux comptes, leur rémunération et s'assurer de leur indépendance ;
- Veiller à la bonne exécution de leur mission ;
- Assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels et, le cas échéant, consolidés par les Commissaires aux comptes ;
- Fixer les règles de recours aux Commissaires aux comptes pour les travaux autres que le contrôle des comptes et en vérifier la bonne exécution ;
- Donner un avis sur les propositions de nomination et sur l'éventuel renouvellement des commissaires aux comptes présenté à l'assemblée générale des actionnaires, sur le montant de leurs honoraires et sur toute question relative à leur indépendance.

RÈGLEMENT INTÉRIEUR

Le fonctionnement du Comité d'audit est régi par l'article 7 du Règlement Intérieur du Conseil d'administration. Ce Règlement Intérieur est consultable, sur demande écrite préalable, au siège de la Société

TRAVAUX EN 2023

Le Comité d'audit s'est réuni deux fois en 2023, à l'occasion de l'examen et arrêté des comptes sociaux et consolidés de l'exercice 2022 (25 avril 2023) et de l'examen et arrêté des comptes consolidés du premier semestre 2023 (25 septembre 2023).

14.3.2 Comité des rémunérations et des nominations

COMPOSITION

Le Comité des rémunérations et des nominations est composé de Maryvonne Hiance (nommée Présidente du Comité le 27 mars 2024) et d'Eric Leire. Le mandat de Maryvonne Hiance a été renouvelé à l'occasion du Conseil d'Administration du 22 juin 2023 pour une durée de deux ans et Eric Leire a été nommé lors du Conseil d'Administration du 27 mars 2024.

Le membre indépendant est Eric Leire.

FONCTIONNEMENT

MISSIONS

Le Comité des rémunérations et des nominations émet toute recommandation au Conseil d'administration dans les domaines suivants :

- Conseil et assistance à propos de la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les compléments de retraite, les avantages en nature, les droits pécuniaires divers des dirigeants mandataires sociaux, les attributions d'actions gratuites ou de performances, d'options de souscriptions ou d'achat d'actions ;
- La définition des modalités de fixation de la part variable de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux et en contrôler l'application ;
- La répartition des rémunérations de l'activité des administrateurs, le cas échéant, à allouer en tenant compte de leur assiduité et des tâches accomplies au sein du Conseil d'Administration ;
- Toutes rémunérations exceptionnelles des administrateurs pour des missions ou mandats spécifiques confiés par le Conseil ;
- Toutes modifications dans la composition du Conseil d'Administration ou de la Direction générale ;
- Prévention des conflits d'intérêts au sein du Conseil d'Administration ;
- Contrôle de la mise en place des structures et procédures permettant l'application des bonnes pratiques de gouvernance au sein de la Société ;
- La veille au respect de l'éthique au sein de la Société et dans les rapports de celle-ci avec les tiers ;
- Débat à propos de la qualification d'Administrateur indépendant de chaque Administrateur lors de sa nomination et chaque année avant la publication du Document d'Enregistrement Universel et présentation du compte rendu de ses avis au Conseil d'Administration.

Par ailleurs, la Direction générale lui propose les différents projets de plans d'attribution d'options de souscription d'actions, de bons de souscription d'actions, de bons de créateurs d'entreprises ou d'actions gratuites.

RÈGLEMENT INTÉRIEUR

Le fonctionnement du comité des nominations et des rémunérations est régi par l'article 6 du Règlement Intérieur du Conseil d'Administration. Ce Règlement Intérieur est consultable, sur demande écrite préalable, au siège de la Société.

TRAVAUX EN 2023

Le Comité des nominations et des rémunérations s’est réuni 3 fois en 2023 : le 19 juin, le 27 septembre et le 5 décembre.

14.3.3 Conseil scientifique consultatif

À titre complémentaire, la Société a constitué le 9 juin 2022 un Conseil scientifique international consultatif composé de six experts leaders pour accompagner la Société dans sa nouvelle phase de croissance et ses orientations.

Ce conseil scientifique est présidé par Monsieur Wolf-Hervé Fridman.

Le Conseil scientifique allie les expertises de scientifiques renommés et de leaders d’opinion internationaux dans les domaines thérapeutiques sur lesquelles se positionne OSE Immunotherapeutics : l’immunologie, l’immuno-oncologie, l’inflammation chronique et l’immunothérapie. Le Conseil scientifique travaille en collaboration avec l’équipe de direction de la Société et conseille son Conseil d’administration sur la stratégie à mener sur les plans scientifique, médical, translationnel et de développement.

14.4 Déclaration relative au gouvernement d’entreprise

Afin de se conformer aux exigences de l’article L. 225-37-4 du Code de commerce, la Société a désigné le Code de gouvernement d’entreprise consultable sur le site internet https://www.middlenext.com/IMG/pdf/c17_-_cahier_14_middlenext_code_de_gouvernance_2021-2.pdf (le « *Code MiddleNext* ») comme code de référence.

Recommandations du code Middelnext	Déjà adoptée	Sera adoptée	Ne sera pas adoptée	Non applicable
I. le pouvoir de surveillance				
R1 : déontologie des membres du Conseil	X			
R2 : conflits d’intérêts	X			
R3 : composition du conseil, présence de membres indépendants	X			
R4 : information des membres du conseil	X			
R5 : Formation des membres du Conseil			X	
R6 : réunions du conseil et des comités	X			
R7 : mise en place de comités	X			
R8 : Mise en place d’un comité spécialisé sur la Responsabilité sociale/sociétale et environnementale des Entreprises (RSE)		X		
R9 : mise en place d’un règlement intérieur	X			
R10 : choix des administrateurs	X			
R11 : durée des mandats des membres du Conseil	X			

R12 : rémunération des administrateurs	X			
R13 : mise en place d'une évaluation des travaux du conseil	X			
R14 : Relations avec les actionnaires	X			
II. le pouvoir exécutif				
R15 : Politique de diversité et d'équité au sein de l'entreprise		X		
R16 : définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X			
R17 : Préparation de la succession des dirigeants		X		
R18 : cumul contrat de travail et mandat social	X			
R19 : indemnités de départ				X
R20 : régimes de retraites supplémentaires				X
R21 : stock-options et attributions gratuites			X	
R22 : Revue des points de vigilance	X			

R5 : la Société considère que le profil, l'expérience et l'environnement professionnel des membres du Conseil d'administration leur permet d'être à jour par eux-mêmes des obligations et des meilleures pratiques en matière de gouvernance d'entreprise.

R8 : la Société travaille sur les sujets RSE, comme l'indique la Charte RSE ajoutée en annexe du présent Document.

R13 : La performance du Conseil d'administration fait l'objet, tous les trois ans, d'une évaluation qui prend la forme d'une auto-évaluation, menée sous la conduite d'un consultant externe. Cette évaluation porte sur sa composition, son organisation et son fonctionnement. Par ailleurs, une fois par an, le Conseil consacre un point de l'ordre du jour d'une de ses réunions à un débat sur son fonctionnement.

R18 : Dominique Costantini bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée en qualité de Directrice du Développement et de la Stratégie. La Société maintient ce contrat technique de Directrice du Développement et de la Stratégie, malgré la nomination de Dominique Costantini en qualité de Présidente du Conseil d'administration, en raison de son ancienneté et des fonctions techniques distinctes qu'elle exerce en matière d'expertise du développement de médicaments. Nicolas Poirier bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée en qualité de Directeur Scientifique. La Société maintient ce contrat technique de Directeur Scientifique, malgré la nomination de Nicolas Poirier en qualité de Directeur général, en raison de son ancienneté et des fonctions techniques distinctes qu'il exerce en matière d'expertise scientifique pour la recherche et développement d'immunothérapie. Anne-Laure Autret-Cornet bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée en qualité de Directrice administratif et financier et DRH, qui est le fondement de sa nomination en tant qu'administrateur représentant les salariés actionnaires par l'Assemblée générale du 22 juin 2023.

R19 : Non applicable – Aucune indemnité de départ n'a été octroyée

R20 : La Société n'entend pas mettre en place actuellement de régime de retraite supplémentaire.

R21 : Il n'existe pas de stock-options dans la Société. Les BSA 2012, BSA 2014, BSA 2015, BSA 2016, ont été attribués aux dirigeants, consultants et salariés. Ces personnes ayant permis et permettant, par leur connaissance technique, leurs moyens ou leur expertise, de doter la Société des outils et ressources qui lui ont permis de se développer tant sur un plan scientifique que commercial. Ils ne correspondent pas à un instrument de rémunération de sorte qu'aucun critère de performance ne serait pertinent pour traduire l'intérêt à moyen/long terme de l'entreprise.

Les autres instruments financiers utilisés par la Société (actions gratuites, BSPCE) sont de nature à fidéliser les salariés clés et administrateurs de la Société pour la bonne marche de l'entreprise et sa croissance.

R22 : Le Conseil d'administration a pris connaissance des éléments présentés dans la rubrique « points de vigilance » du Code Middledent.

14.5 Modifications dans la gouvernance d'entreprise

Néant.

15 Salariés

15.1 Ressources humaines

15.1.1 Nombre de salariés

Au 31 décembre 2023, l'effectif moyen mensuel s'élevait à 62 salariés.

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, l'effectif de la Société est de 55 salariés (hors stagiaires), dont 54 en France, 1 en Italie.

Cette baisse par rapport à l'effectif moyen 2023 est la conséquence des restrictions budgétaires opérées sur l'année 2023.

Le pôle Recherche et Développement clinique et réglementaire comprend 47 personnes.

Le pôle administratif est quant à lui composé de 8 personnes.

15.2 Participation et stock-options

15.2.1 Bons de souscription d'actions (BSA) et Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE)

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, les différents plans de BSA et BSPCE permettent de souscrire des actions nouvelles ordinaires pour une parité d'un bon pour une action.

EMISSION DE 850.000 BSA A LA BEI

En février 2021 la société a signé avec la Banque Européenne d'Investissement (BEI) un contrat de prêt de 25 millions d'euros, disponible en 3 tranches selon des critères définis au contrat. La première tranche de 10 millions d'euros, non assortie de condition a été versée en juillet 2021 (à la main de la Société). L'accord de prêt est complété par un accord d'émission de bons de souscription d'actions (BSA) en faveur de la BEI pour les deux premières tranches du financement, en particulier l'émission de 850 000 BSA au titre du tirage de la première tranche. Cette première tranche de 850.000 BSA a été émise sur le fondement de la 17e résolution de l'Assemblée générale du 16 juin 2020.

Les modalités des BSA sont les suivantes :

- Prix de souscription : 0,01€
- Date de maturité : 12 ans
- Prix d'exercice : 97,5 % de la moyenne pondérée en fonction du volume du prix de négociation d'une action ordinaire au cours des 3 (trois) derniers jours de négociation précédant le jour de la fixation du prix d'émission.

- L'acquisition définitive est immédiate lors de l'émission du BSA.
- Parité : 1 BSA = 1 action, sauf en cas d'augmentation de capital, puisque le nombre d'actions à émettre doit toujours représenter le pourcentage de capital totalement dilué à l'émission des BSA (clause d'anti-dilution applicable si le cours de bourse est inférieur à 20€ par action), avec une franchise pour les premiers 1.500.000 actions émises.

Pour chaque BSA émis, un contrat de call et de put est attaché à ce dérivé, le tout dans un ensemble indissociable sur une durée de 5 ans.

Les BSA ont été émis le 8 juillet 2021. Sauf cas usuels d'exercice anticipé, les BSA pourront être exercés à compter du 8 juillet 2026.

L'exercice de la totalité des 850.000 BSA (correspondant à la totalité des BSA émis, sans création complémentaire de BSA pour compenser des augmentations de capital ultérieures) est susceptible de donner lieu à l'émission de 850.000 actions nouvelles de la Société. Sauf cas usuels d'exercice anticipé (changement de contrôle, défaut de paiement), les BSA pourront être exercés à tout moment à compter du 8 juillet 2026. Les BSA qui n'auront pas été exercés au plus tard le 8 juillet 2033 seront caducs.

A compter du 8 juillet 2026 ou en cas de survenance de cas usuels d'exercice anticipé (changement de contrôle, défaut de paiement), la BEI aura la faculté de demander à la Société (i) soit l'exercice de ses BSA, (ii) soit le rachat de tout ou partie de ses BSA à la valeur de marché (diminuée du prix d'exercice des BSA) avec un plafond pour la totalité des BSA visés par la demande de rachat de 15 millions d'euros. Il est précisé qu'en cas d'exercice après le 8 juillet 2026, et afin d'éviter à la Société une charge excessive liée au rachat des BSA, si le rachat des BSA par la Société induit un niveau de trésorerie inférieur à 10 millions d'euros, l'option de vente de la BEI s'exercera sur un nombre de BSA permettant à la Société de conserver une trésorerie de 10 millions d'euros ; la Société devant racheter ces BSA restants dès que sa trésorerie sera supérieure à 10 millions d'euros.

La Société pourra toutefois se substituer un actionnaire existant ou un tiers pour racheter ces BSA à la valeur de marché. La Société dispose également d'une option d'achat lui permettant de racheter les BSA de la BEI à la valeur de marché (diminuée du prix d'exercice des BSA) en cas d'offre publique d'un tiers entraînant une sortie des actionnaires dirigeants, pendant une période d'un mois suivant ladite sortie.

Pour les besoins de ce rachat éventuel de BSA, la valeur de marché sera déterminée, à défaut d'accord, par un expert qui agira conformément aux directives internationales d'évaluation des fonds d'investissement (IPEV).

La Société dispose également d'un droit de premier refus lui permettant de racheter les BSA de la BEI si cette dernière souhaitait les vendre à un tiers.

EMISSION DE 550.000 BSA A LA BEI

Dans le cadre du prêt présenté ci-dessus, la Société a tiré la deuxième tranche de 10 millions d'euros, à laquelle est assortie 550.000 BSA.

Les modalités et caractéristiques sont identiques aux 850.000 BSA présentés ci-dessus.

Les BSA ont été émis le 16 décembre 2022. Sauf cas usuels d'exercice anticipé, les BSA pourront être exercés à compter du 16 décembre 2027. Les BSA qui n'auront pas été exercés au plus tard le 16 décembre 2034 seront caducs.

ÉMISSION DE BSPCE 2019

Le 26 juin 2019, le Conseil d'Administration, faisant usage de la délégation de l'assemblée générale du 13 juin 2018, a décidé l'émission de 60.000 BSPCE 2019, soit 10.000 BSPCE au bénéfice de chacun des administrateurs non-salariés non dirigeants en fonction au 26 juin 2019.

ÉMISSION DE BSPCE 2020

Le 17 juin 2020, le Conseil d'Administration, faisant usage de la délégation de l'assemblée générale du 26 juin 2019, a décidé l'émission de 70.000 BSPCE 2020, soit 10.000 BSPCE au bénéfice de chacun des administrateurs en fonction au 17 juin 2020.

ÉMISSION DE BSPCE 2021

Le 24 juin 2021, le Conseil d'Administration, faisant usage de la délégation de l'assemblée générale du 26 juin 2019, a décidé l'émission de 80.000 BSPCE 2021, soit 10.000 BSPCE au bénéfice de chacun des administrateurs en fonction au 24 juin 2021.

ÉMISSION DE BSPCE 2022

Le 23 juin 2022, le Conseil d'Administration, faisant usage de la délégation de l'assemblée générale du 23 juin 2022, a décidé l'émission de 80.000 BSPCE 2022, soit 10.000 BSPCE au bénéfice de chacun des administrateurs en fonction au 23 juin 2022.

ÉMISSION DE BSPCE 2023

Le 22 juin 2023, le Conseil d'Administration, faisant usage de la délégation de l'assemblée générale du 22 juin 2023, a décidé l'émission de 80.000 BSPCE 2023, soit 10.000 BSPCE au bénéfice de chacun des administrateurs en fonction au 22 juin 2023.

Caractéristiques des plans

	BSPCE 2023	BSA BEI	BSPCE 2022	BSPCE 2021	BSA BEI	BSPCE 2020	BSPCE 2019
Date d'Assemblée Générale ou CA ayant attribué le plan	AGE du 22/06/2023 CA du 22/06/2023	AGE du 23/06/2022 CA du 2/12/2022	AGE du 23/06/2022 CA du 23/06/2022	AGE du 29/05/2020 CA du 24/06/2021	AGE du 16/06/2020 CA du 8/12/2020	AGE du 26/06/2019 CA du 17/06/2020	AGE du 13/06/2018 CA du 26/06/2019

Nombre maximum de bons autorisés par les assemblées générales	80.000	Plafond de 1.500.000 € euros de nominal	80.000	80.000	Plafond de 1.500.000 € euros de nominal	70.000	60.000
Nombre de bons émis	80.000	550.000	80.000	80.000	850.000	70.000	60.000
Point de départ d'exercice des bons	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution
Date d'expiration	22-juin-28	16-déc-34	23-juin-27	24-juin-26	08-juil-33	17-juin-25	26-juin-24
Prix de souscription ou d'achat du bon	0 €	0.01€	0 €	0 €	0.01€	0 €	0 €
Nombre de bons souscrits	0	550.000	0	0	850.000	10.000	0
Modalités d'exercice du bon	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires
Prix d'exercice	3,57 €	7,19 €	6,63 €	11,05 €	10,59 €	6,14 €	3,58 €
Nombre d'actions souscrites à la date du présent Document d'Enregistrement Universel	0	0	0	0	0	10.000	0
Nombre cumulé de bons de souscriptions ou d'achat actions annulées ou caduques	0	0	0	0	0	0	0
Bons de souscription restants à émettre à la date du présent Document d'Enregistrement Universel		0		0	0	0	0

15.2.2 Attributions gratuites d'actions

Voir Tableaux n°6, 7 et 10 de la section 13.1 du présent Document d'Enregistrement Universel.

15.3 Contrats d'intéressement et de participation

Les salariés de la Société ne bénéficient d'aucun contrat d'intéressement ni de participation.

16 Principaux actionnaires

16.1 Evolution de l'actionnariat

16.1.1 Evolution de l'actionnariat sur 2 ans

A la connaissance du Conseil d'Administration, l'évolution de la structure actionnariale est la suivante :

Noms	31/12/2023			31/12/2022		
	Nbre d'actions	Capital	% droits de vote	Nbre d'actions	Capital	% droits de vote
Emile Loria	2 648 749	12,23%	9,66%	3 010 944	16,25%	12,37%
Dominique Costantini	2 007 163	9,27%	14,64%	2 007 163	10,83%	16,38%
Nicolas Poirier	342 802	1,58%	1,95%	192 802	1,04%	1,17%
Maryvonne Hiance (1)	424 084	1,96%	3,09%	424 084	2,29%	3,49%
Mandataires sociaux et autres salariés	520 625	2,40%	3,14%	495 024	2,67%	3,16%
Public	15 707 678	72,55%	67,51%	11 467 522	61,89%	56,60%
Total	21 651 101	100%	100,00%	18 527 401	100%	100,00%

(1) Directement et indirectement par l'intermédiaire de sa Société patrimoniale HIANCE MD2A.

16.1.2 Répartition du capital à la date d'enregistrement du présent Document d'Enregistrement Universel

A ce jour, le capital social s'établit à 4.353.555,40 euros, divisé en 21.767.777 actions, entièrement souscrites.

16.2 Droits de vote double

Conformément à l'article L. 225-123 du Code de commerce, et sauf disposition contraire des statuts, les actionnaires détenant des actions au nominatif depuis plus de deux ans ont, de droit, des droits de vote double. Aucune stipulation particulière n'ayant été prévue dans les statuts, les droits de vote double sont entrés en vigueur, pour ceux des actionnaires qui répondaient aux conditions légales à partir d'un délai de deux ans à compter de la première cotation de la Société, soit le 30 mars 2017.

16.3 Contrôle de l'émetteur

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, la Société n'est pas contrôlée par un actionnaire ou un groupe d'actionnaires.

Il est précisé que la Société dispose de sept administrateurs indépendants sur dix membres composant son Conseil d'Administration, que les fonctions de Président et de Directeur Général sont dissociées au sein de la Société (même si ce poste a été occupé temporairement par la même personne sur 2022,) et que cette dernière a mis en place deux comités spécialisés, un comité d'audit et un comité des rémunérations et des nominations, lors de son Conseil du 27 mars 2015, décrits plus avant au paragraphe 16.3 du présent document. La Société n'a pas mis en place d'autres mesures en vue de s'assurer que ce contrôle ne soit pas exercé de manière abusive.

16.4 Accords pouvant entraîner un changement de contrôle

Néant.

17 Opérations avec des parties liées

17.1 Conventions significatives conclues avec des apparentés

17.1.1 Convention entre les filiales de la Société et des actionnaires

OSE PHARMA INTERNATIONAL (OPI)

OSE Pharma International, Société anonyme dont le siège social est situé en Suisse (dénommée OPI SA), au capital social de 100.000 francs suisses, a été créée en février 2012 et a pour objet social l'acquisition, la détention, l'exploitation, la valorisation et la commercialisation de droits de propriété intellectuelle dans le domaine de la biotechnologie ; la recherche et le développement de produits et traitements issus de ces droits, la conduite d'études et essais cliniques, la concession de licences ; l'identification et la mise en relation de partenaires et d'investisseurs scientifiques, financiers, industriels et gouvernementaux ; la participation à des entreprises actives dans le même secteur (dans le respect de la LFAIE) ; cela sur le continent américain. Son principal actif est les droits mondiaux relatifs à la composition de peptides. Elle ne compte aucun salarié.

La Société OPI (représentée par Monsieur Guy Chatelain) a signé en juillet 2012 un contrat de licence et commercialisation avec la Société OSE Pharma concernant le projet Tedopi® (OSE-2101). Ce premier contrat lui donne les droits commerciaux attachés au produit pour le territoire européen et lui a également donné la responsabilité du développement international en Europe et aux USA. La Société OSE Pharma va constituer une équipe de développement international et va chercher à obtenir le feu vert pour le développement du produit auprès des deux Agences (EMA et FDA) d'enregistrement en Europe et aux USA.

Le rapprochement entre OSE Pharma et OPI a été identifié comme une condition indispensable à la poursuite et au succès du projet, tant au niveau du financement que des partenariats industriels potentiels sur l'ensemble des territoires et à l'ouverture pour d'autres cancers d'intérêt. La responsabilité du développement clinique, l'équipe de management et le savoir-faire des experts étant intégrés au sein d'OSE Pharma, c'est cette Société qui a procédé à l'acquisition de la Société OPI en avril 2014.

Ainsi, en avril 2014, OSE Pharma a acquis, via l'acquisition de la Société OPI, les actifs, les droits mondiaux et le savoir-faire de la technologie OSE-2101 pour tous les cancers d'intérêt exprimant HLA-A2. La Société OPI SA à Genève devient la filiale d'OSE Pharma, et les actionnaires d'OPI deviennent actionnaires d'OSE Pharma.

17.1.2 Transactions entre parties liées

Madame Dominique Costantini

Madame Dominique Costantini, Présidente du Conseil d'Administration, bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée en qualité de Directrice du Développement, avec une rémunération de 302.500 euros annuel brut et une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs. Compte tenu des difficultés rencontrées par la société en 2023, Dominique Costantini a fait le choix de diminuer de 50% sa rémunération à compter de mars 2023, et ce jusqu'au retour à une situation financière sécurisée, matérialisée par la signature du contrat de collaboration et de licence avec Abbvie. Les comptes de 2024 prendront donc en compte ce rattrapage de salaires sur la période « mars 2023-mars 2024 ».

Au 31 décembre 2023, Madame Costantini a perçu pour l'année 2023 : 268 961 euros bruts, dont 60 500 euros de prime relative à l'exercice 2022.

Le Conseil d'Administration du 22 juin 2023 a octroyé 10.000 BSCPE 2023 à chaque administrateur, y compris à Madame Costantini.

Monsieur Nicolas Poirier

Monsieur Nicolas Poirier, Directeur Général depuis le 7 octobre 2022, est employé en tant que Directeur scientifique. La rémunération au titre de ce contrat de travail est de 300.000 euros annuels brut, avec une part variable de 50% sur atteintes des objectifs (dont 25% variable en salaire et 25% variable en actions gratuite) (depuis le 6 décembre 2022). Compte tenu des difficultés rencontrées par la société en 2023, Nicolas Poirier a fait le choix de diminuer de 17% sa rémunération à compter de mars 2023, et ce jusqu'au retour à une situation financière sécurisée, matérialisée par la signature du contrat de collaboration et de licence avec Abbvie. Les comptes de 2024 prendront donc en compte ce rattrapage de salaires sur la période « mars 2023-mars 2024 ».

Le Conseil d'Administration du 6 décembre 2022 a souhaité accorder à Nicolas Poirier un instrument de motivation sous la forme d'actions gratuites à hauteur de 1% du capital par an, sur 3 ans. Cette décision s'est matérialisée par l'attribution de 1.852 actions de préférence le 6 décembre 2022 (ayant donné lieu à une conversion en 116.676 actions ordinaires le 22 janvier 2024), et une attribution de 217.678 actions gratuites en décembre 2023.

18 Informations financières concernant l'actif et le passif, la situation financière et les résultats de l'émetteur

18.1 Informations financières historiques

Les informations financières historiques de l'exercice 2021 (comptes annuels et comptes consolidés) ainsi que les rapports des contrôleurs légaux figurent dans le Document d'Enregistrement Universel 2021 de la Société enregistré auprès de l'AMF le 15 avril 2022 sous le numéro D.22-0298 et incorporé par référence.

Les informations financières historiques de l'exercice 2022 (comptes annuels et comptes consolidés) ainsi que les rapports des contrôleurs légaux figurent dans le Document d'Enregistrement Universel 2022 de la Société enregistré auprès de l'AMF le 28 avril 2023 sous le numéro D.23-0386 et incorporé par référence.

18.1.1 Informations financières historiques

18.1.1.1 *Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2023*

RBB BUSINESS ADVISORS

ERNST & YOUNG et Autres

OSE Immunotherapeutics
Exercice clos le 31 décembre 2023

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

RBB BUSINESS ADVISORS
133 bis, rue de l'Université
75007 Paris
S.A. au capital de € 150 000
434 202 341 R.C.S. Paris

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Paris

ERNST & YOUNG et Autres
Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
438 476 913 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles et du Centre

OSE Immunotherapeutics

Exercice clos le 31 décembre 2023

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

A l'Assemblée Générale de la société OSE Immunotherapeutics,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société OSE Immunotherapeutics relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2023, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

■ Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés » du présent rapport.

■ Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le Code de commerce et par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes sur la période du

1^{er} janvier 2023 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 3, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 821-53 et R. 821-180 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes consolidés pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes consolidés pris isolément.

III Evaluation des actifs incorporels relatifs à la R&D : OSE-127

Risque identifié	Notre réponse
<p>La valeur nette comptable de l'actif incorporel OSE-127 relatif à la recherche et au développement en cours (R&D) s'élève au 31 décembre 2023 à M€ 15,7.</p> <p>Cet actif immobilisé est constitué de la molécule OSE-127 (ex. Eff-7), issue de l'acquisition de la société EffImmune.</p> <p>Les actifs incorporels en cours sont soumis à un test de dépréciation lorsque des circonstances indiquent que la recouvrabilité de leur valeur comptable est mise en doute ou a minima une fois par an. Une perte de valeur est comptabilisée à concurrence de l'excédent de la valeur comptable sur la valeur recouvrable de l'actif.</p> <p>Comme explicité dans la note 4.1.1 de l'annexe aux comptes consolidés, ce test de dépréciation sur la molécule OSE-127 a été réalisé en utilisant la méthode de l'actualisation des flux futurs de trésorerie afin d'analyser la valeur d'utilité des actifs.</p> <p>Ces flux de trésorerie prévisionnels prennent en considération plusieurs hypothèses clés : horizon temporel, probabilités de réussite, taux d'actualisation, taux d'imposition. Les conclusions de ces tests ont conduit à une absence de dépréciation.</p> <p>Nous avons considéré que la détermination de la valeur recouvrable des actifs incorporels relatifs à la R&D est un point clé de l'audit en raison (i) de leur importance dans les comptes de votre groupe, (ii) des estimations nécessaires pour déterminer les flux futurs de trésorerie et (iii) des estimations et hypothèses utilisées, notamment en ce qui concerne les probabilités de réussite et le taux d'actualisation, pour déterminer leur valeur d'utilité.</p>	<p>Notre approche d'audit concernant les actifs incorporels relatifs à la R&D repose principalement sur des analyses (i) du business plan établi par la direction de votre groupe et incluant différentes hypothèses opérationnelles ainsi que les probabilités de réalisation de ces flux de trésorerie prévisionnels et (ii) du modèle financier contribuant à déterminer la valeur recouvrable de chacun des actifs utilisés par votre groupe.</p> <p>Nous avons examiné les éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ les principales hypothèses opérationnelles incluses dans le business plan : nous avons pris connaissance des estimations et des hypothèses retenues et les avons rapprochées avec les informations prévisionnelles communiquées par les sociétés pharmaceutiques partenaires. Nous avons également vérifié l'exactitude arithmétique du business plan produit par la direction que nous avons rapproché avec le budget approuvé par votre conseil d'administration ; ▶ les probabilités de réussite : nous avons examiné les différentes probabilités de réussite retenues et comparé celles-ci aux pratiques observées dans le secteur des biotechnologies ; ▶ le taux d'actualisation : nous avons apprécié le taux d'actualisation retenu, en incluant dans notre équipe d'audit des experts en évaluation financière ; ▶ le taux d'imposition : nous avons apprécié le taux d'imposition retenu en incluant dans notre équipe d'audit des experts en fiscalité ;

- les tests de sensibilité : nous avons examiné l'analyse de sensibilité de la valeur d'utilité effectuée par la direction, à une variation des principales hypothèses retenues ;
- enfin, nous avons vérifié que la note 4.1.1 de l'annexe aux comptes consolidés donnait une information appropriée.

■ Caractère exhaustif des dépenses de recherche et développement sous-traitées (études cliniques)

Risque identifié	Notre réponse
<p>Votre groupe poursuit des programmes de recherche précliniques et cliniques en collaboration avec des centres de recherche et d'essais cliniques sous contrat.</p> <p>Au 31 décembre 2023, les frais de sous-traitance de recherche et développement s'élèvent à M€ 15,2, comme cela est détaillé dans la note 4.8.2 de l'annexe aux comptes consolidés.</p> <p>Les dépenses de recherche et développement engagées à ce titre sont systématiquement reconnues en charges selon l'avancement des projets. A la clôture, sur la base des informations transmises par les prestataires ou des calendriers de réalisation prévus aux contrats, la direction détermine les avancements au prorata temporis de chacune des prestations de recherche.</p> <p>Compte tenu de l'importance des dépenses de recherche et développement et de leur méthode d'estimation à la clôture de l'exercice, nous avons considéré leur caractère exhaustif comme un point clé de l'audit.</p>	<p>Nos travaux ont notamment consisté à prendre connaissance des éléments justifiant les estimations des charges à provisionner dans les comptes à la clôture de l'exercice.</p> <p>Dans ce cadre, nous avons :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▸ pris connaissance du processus de contrôle interne de suivi de l'avancement des charges mis en place par votre groupe afin d'identifier et d'estimer les coûts à provisionner à la clôture de l'exercice ; ▸ étudié les contrats significatifs conclus avec les centres de recherche et d'essais cliniques, ainsi que les éléments établis par la direction justifiant les coûts des essais réalisés ; ▸ étudié les débouclages des provisions de l'année précédente afin d'examiner la cohérence des estimations réalisées par la direction ; ▸ examiné la cohérence du stade d'avancement des projets et le calcul de la charge afférente, au regard des informations transmises par les centres de recherche et d'essais cliniques ou issues de l'analyse réalisée par la direction sur la base des calendriers de réalisation prévus aux contrats ; ▸ analysé, le cas échéant, les factures émises après la clôture afin d'examiner l'absence de décalage avec les estimations réalisées.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion du conseil d'administration.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

■ Format de présentation des comptes consolidés destinés à être inclus dans le rapport financier annuel

Nous avons également procédé, conformément à la norme d'exercice professionnel sur les diligences du commissaire aux comptes relatives aux comptes annuels et consolidés présentés selon le format d'information électronique unique européen, à la vérification du respect de ce format défini par le règlement européen délégué n° 2019/815 du 17 décembre 2018 dans la présentation des comptes consolidés destinés à être inclus dans le rapport financier annuel mentionné au 1 de l'article L. 431-1-2 du Code monétaire et financier, établis sous la responsabilité du directeur général. S'agissant de comptes consolidés, nos diligences comprennent la vérification de la conformité du balisage de ces comptes au format défini par le règlement précité.

Sur la base de nos travaux, nous concluons que la présentation des comptes consolidés destinés à être inclus dans le rapport financier annuel respecte, dans tous ses aspects significatifs, le format d'information électronique unique européen.

En raison des limites techniques inhérentes au macro-balisage des comptes consolidés selon le format d'information électronique unique européen, il est possible que le contenu de certaines balises des notes annexes ne soit pas restitué de manière identique aux comptes consolidés joints au présent rapport.

Par ailleurs, il ne nous appartient pas de vérifier que les comptes consolidés qui seront effectivement inclus par votre société dans le rapport financier annuel déposé auprès de l'AMF correspondent à ceux sur lesquels nous avons réalisé nos travaux.

■ Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société OSE Immunotherapeutics par votre assemblée générale du 17 septembre 2014 pour le cabinet RBB BUSINESS ADVISORS et par décision de l'associé unique du 27 avril 2012 pour le cabinet ERNST & YOUNG et Autres.

Au 31 décembre 2023, le cabinet RBB BUSINESS ADVISORS était dans la dixième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG et Autres dans la douzième année, dont neuf années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

III Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 821-55 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- ▶ il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- ▶ il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- ▶ il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;
- ▶ il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- ▶ il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;
- ▶ concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

■ Rapport au comité d'audit

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537/2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 821-27 à L. 821-34 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Paris et Paris-La Défense, le 30 avril 2024

Les Commissaires aux Comptes

RBB BUSINESS ADVISORS

ERNST & YOUNG et Autres

Marc Baijot

Cédric Garcia

18.1.1.2 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2023

RBB BUSINESS ADVISORS

ERNST & YOUNG et Autres

OSE Immunotherapeutics
Exercice clos le 31 décembre 2023

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

BBB BUSINESS ADVISORS
133 bis, rue de l'Université
75007 Paris
S.A. au capital de € 150 000
434 202 341 R.C.S. Paris

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Paris

ERNST & YOUNG et Autres
Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
438 476 913 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles et du Centre

OSE Immunotherapeutics

Exercice clos le 31 décembre 2023

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

A l'Assemblée Générale de la société OSE Immunotherapeutics,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société OSE Immunotherapeutics relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2023, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondament de l'opinion

■ Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

■ Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le Code de commerce et par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes sur la période du 1^{er} janvier 2023 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 3, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 821-53 et R. 821-180 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

III Evaluation du fonds commercial

Cf. note « Immobilisations incorporelles » de l'annexe des comptes annuels

Risque identifié	Notre réponse
<p>Comme mentionné dans la note « Immobilisations incorporelles » des parties « Règles et méthodes comptables » et « Notes relatives à certains postes du bilan » de l'annexe des comptes annuels, le fonds commercial est inscrit au bilan pour une valeur nette comptable de K€ 42 734. Il est comptabilisé au coût d'acquisition.</p> <p>Ce fonds commercial a été affecté aux molécules, FR104 et OSE-127, issues de l'acquisition de la société Effimune.</p> <p>Lorsque la valeur actuelle de cet actif est inférieure à la valeur comptable, une dépréciation est constituée du montant de la différence.</p> <p>Comme explicité dans la note « Immobilisations incorporelles », ce test de dépréciation a été réalisé en utilisant la méthode de l'actualisation des flux futurs de trésorerie afin d'analyser la valeur d'utilité des actifs.</p> <p>Ces flux de trésorerie prévisionnels prennent en considération plusieurs hypothèses clés : horizon temporel, probabilités de réussite, taux d'actualisation, taux d'imposition. La réalisation de ces tests a conduit la direction à conclure à une absence de dépréciation.</p> <p>Compte tenu de l'importance du fonds commercial et de l'impact significatif qu'aurait une évolution des estimations et des hypothèses, notamment en ce qui concerne les probabilités de réussite et le taux d'actualisation, sur la valeur d'utilité, nous avons considéré l'évaluation du fonds commercial comme un point clé de l'audit.</p>	<p>Notre appréciation de la valeur du fonds commercial est fondée sur le processus mis en place par votre société pour déterminer la valeur d'utilité de cet actif.</p> <p>Nos travaux ont notamment consisté à :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▸ prendre connaissance de la méthodologie retenue par la direction pour évaluer la valeur d'utilité de cet actif ; ▸ analyser le business plan élaboré par la direction, en rapprochant les éléments prévisionnels utilisés provenant du budget approuvé par votre conseil d'administration ; ▸ examiner les différentes probabilités de succès retenues et comparer celles-ci aux pratiques observées dans le secteur des biotechnologies ; ▸ apprécier le taux d'actualisation retenu, en incluant des experts en évaluation financière dans notre équipe d'audit. Des tests de sensibilité ont ainsi été réalisés par votre société et examinés par nos soins ; ▸ apprécier le taux d'imposition retenu en incluant des experts en fiscalité dans notre équipe d'audit ; ▸ vérifier les calculs réalisés par la direction de votre société dans le business plan et le modèle financier établis ; ▸ étudier les tests de sensibilité : nous avons apprécié l'analyse de sensibilité de la valeur d'utilité effectuée par la direction, à une variation des principales hypothèses retenues ;

- vérifier que la note « Immobilisations incorporelles » des parties « Règles et méthodes comptables » et « Notes relatives à certains postes du bilan » de l'annexe des comptes annuels donnait une information appropriée.

III Evaluation des titres de participation

Cf. note « Immobilisations financières » de l'annexe des comptes annuels

Risque identifié	Notre réponse
<p>Comme mentionné dans la note « Immobilisations financières » des parties « Règles et méthodes comptables » et « Notes relatives à certains postes du bilan » de l'annexe des comptes annuels, les titres de participation sont inscrits au bilan pour une valeur nette comptable de K€ 50 000. Ils sont comptabilisés à la date d'entrée au coût d'acquisition ou à la valeur d'apport.</p> <p>Les titres de participation sont constitués essentiellement des titres de l'entité OSE Pharma International (OPI) qui possède les droits sur la molécule OSE-2101.</p> <p>Lorsque la valeur actuelle de ces actifs est inférieure à la valeur comptable, une dépréciation est constituée du montant de la différence.</p> <p>La valeur actuelle de ces actifs, comme exposé dans la note « Immobilisations financières », est établie sur la base d'éléments prévisionnels via la réalisation de flux futurs de trésorerie (DCF) issus des business plans établis par la direction.</p> <p>Les flux de trésorerie retenus pour tester les titres de participation de l'entité OPI incluent les projections de la direction pour la molécule OSE-2101 dont l'entité OPI détient les droits d'exploitation.</p> <p>Ces flux de trésorerie prévisionnels prennent en considération plusieurs hypothèses clés : horizon temporel, probabilité de réussite, taux d'actualisation, taux d'imposition. La réalisation de ces tests a conduit la direction à conclure à une absence de dépréciation.</p> <p>Les perspectives de rentabilité et les incertitudes inhérentes à certaines hypothèses requièrent l'exercice du jugement de la direction afin de confirmer l'évaluation faite de la valeur nette comptable des titres de participation.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Notre appréciation de l'évaluation de la valeur des titres de participation est fondée sur le processus mis en place par votre société pour déterminer la valeur d'utilité de ces actifs. Nos travaux ont notamment consisté à : <ul style="list-style-type: none"> ▸ prendre connaissance de la méthodologie retenue par la direction pour évaluer la valeur d'utilité de ces actifs ; ▸ analyser le business plan élaboré par la direction, ces évaluations reposant sur des éléments prévisionnels ; ▸ apprécier les différentes probabilités de réussite retenues et comparer celles-ci aux pratiques observées dans le secteur des biotechnologies, notamment dans le domaine de l'oncologie ; ▸ étudier la pertinence du taux d'actualisation retenu, en incluant des experts en évaluation financière dans notre équipe d'audit. Des tests de sensibilité ont ainsi été réalisés par la direction de votre société et examinés par nos soins ; ▸ apprécier le taux d'imposition retenu en incluant des experts en fiscalité dans notre équipe d'audit ; ▸ vérifier les calculs réalisés par la direction de votre société dans le business plan et le modèle financier établis. ▸ étudier les tests de sensibilité : nous avons apprécié l'analyse de sensibilité de la valeur d'utilité effectuée par la direction, à une variation des principales hypothèses retenues ; ▸ vérifier que la note « Immobilisations financières » des parties « Règles et méthodes comptables » et « Notes relatives à certains postes du bilan » de l'annexe des comptes annuels donnait une information appropriée.

Compte tenu de l'importance des titres de participation et de l'impact significatif qu'aurait une évolution des estimations et des hypothèses, notamment en ce qui concerne les probabilités de réussite et le taux d'actualisation, sur leur valeur actuelle, nous avons considéré l'évaluation des titres de participation comme un point clé de l'audit.

■ **Caractère exhaustif des dépenses de recherche et développement sous-traitées (études cliniques)**

Cf. note « Frais de recherche et développement » de l'annexe des comptes annuels

Risque identifié	Notre réponse
<p>Votre société poursuit des programmes de recherche précliniques et cliniques en collaboration avec des centres de recherche et d'essais cliniques sous contrat.</p> <p>Au 31 décembre 2023, les frais de sous-traitance de recherche et développement s'élevaient à K€ 15 231.</p> <p>Les dépenses de recherche et développement engagées à ce titre sont systématiquement reconnues en charges selon l'avancement des projets. A la clôture, sur la base des informations transmises par les prestataires ou des calendriers de réalisation prévus aux contrats, la direction détermine les avancements au prorata temporis de chacune des prestations de recherche.</p> <p>Compte tenu de l'importance des dépenses de recherche et développement et de leur méthode d'estimation à la clôture de l'exercice, nous avons considéré leur caractère exhaustif comme un point clé de l'audit.</p>	<p>Nos travaux ont notamment consisté à prendre connaissance des éléments justifiant les estimations déjà utilisées par la direction pour déterminer le montant des charges à provisionner dans les comptes à la clôture de l'exercice.</p> <p>Dans ce cadre, nous avons :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▸ pris connaissance du processus de contrôle interne de suivi de l'avancement des charges mis en place par votre société afin d'identifier et d'estimer les coûts à provisionner à la clôture de l'exercice ; ▸ étudié les contrats significatifs conclus avec les centres de recherche et d'essais cliniques, ainsi que les éléments établis par la direction justifiant des coûts des essais réalisés ; ▸ étudié les débouclages des provisions de l'année précédente afin d'examiner la cohérence des estimations réalisées par la direction ; ▸ examiné la cohérence du stade d'avancement des projets et le calcul de la charge afférente, au regard des informations transmises par les centres de recherche et d'essais cliniques ou issues de l'analyse réalisée par la direction sur la base des calendriers de réalisation prévus aux contrats ; ▸ analysé, le cas échéant, les factures émises après la clôture afin d'examiner l'absence de décalage avec les estimations réalisées.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires.

■ **Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires**

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux détails de paiement mentionnées à l'article D. 441-6 du Code de commerce.

■ **Informations relatives au gouvernement d'entreprise**

Nous attestons de l'existence, dans la section du rapport de gestion du conseil d'administration consacrée au gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L. 225-37-4, L. 22-10-10 et L. 22-10-9 du Code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 22-10-9 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés ou attribués aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des entreprises contrôlées par elle qui sont comprises dans le périmètre de consolidation. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

Concernant les informations relatives aux éléments que votre société a considéré susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique d'achat ou d'échange, fournies en application des dispositions de l'article L. 22-10-11 du Code de commerce, nous avons vérifié leur conformité avec les documents dont elles sont issues et qui nous ont été communiqués. Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur ces informations.

■ **Autres informations**

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

■ **Format de présentation des comptes annuels destinés à être inclus dans le rapport financier annuel**

Nous avons également procédé, conformément à la norme d'exercice professionnel sur les diligences du commissaire aux comptes relatives aux comptes annuels et consolidés présentés selon le format d'information électronique unique européen, à la vérification du respect de ce format défini par le règlement européen délégué n° 2019/815 du 17 décembre 2018 dans la présentation des comptes annuels destinés à être inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L. 431-1-2 du Code monétaire et financier, établis sous la responsabilité du directeur général.

Sur la base de nos travaux, nous concluons que la présentation des comptes annuels destinés à être inclus dans le rapport financier annuel respecte, dans tous ses aspects significatifs, le format d'information électronique unique européen.

Il ne nous appartient pas de vérifier que les comptes annuels qui seront effectivement inclus par votre société dans le rapport financier annuel déposé auprès de l'AMF correspondent à ceux sur lesquels nous avons réalisé nos travaux.

■ Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société OSE Immunotherapeutics par votre assemblée générale du 17 septembre 2014 pour le cabinet RBB BUSINESS ADVISORS et par décision de l'associé unique du 27 avril 2012 pour le cabinet ERNST & YOUNG et Autres.

Au 31 décembre 2023, le cabinet RBB BUSINESS ADVISORS était dans la dixième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG et Autres dans la douzième année, dont neuf années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

■ Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 821-33 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- ▶ il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- ▶ il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- ▶ il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;
- ▶ il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- ▶ il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

■ Rapport au comité d'audit

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537/2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 821-27 à L. 821-34 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Paris et Paris-La Défense, le 30 avril 2024

Les Commissaires aux Comptes

RBB BUSINESS ADVISORS

ERNST & YOUNG et Autres

Marc Baijot

Cédric Garcia

18.1.2 Changement de date de référence comptable

Non applicable

18.1.3 Normes comptables

Cf. partie 3 du paragraphe 18.1.6 « Etats financiers consolidés »

18.1.4 Changement de référentiel comptable

Non applicable

18.1.5 Comptes annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2023

Bilan Actif

	Brut	Amort. Prov.	Net Au 31/12/2023	Net Au 31/12/2022
Capital souscrit non appelé				
ACTIF IMMOBILISÉ				
Immobilisations incorporelles				
Frais d'établissement				
Frais de développement				
Concessions, brevets et droits similaires	52 297	52 107	40 190	67 461
Fonds commercial	42 733 633		42 733 633	42 733 633
Autres immobilisations incorporelles	100 000		100 000	100 000
Avances et acomptes sur immo. incorporelles				
Immobilisations corporelles				
Terrains				
Constructions	314 906	215 875	99 031	143 607
Installations tech., matériels et outillages industriels	1 444 448	1 147 098	297 350	495 639
Autres immobilisations corporelles	222 959	155 198	67 761	103 740
Immobilisations en cours				
Avances et acomptes				
Immobilisations financières				
Participations évaluées selon mise en équivalence				
Autres participations	50 000 931		50 000 931	50 000 931
Créances rattachées à des participations				
Titres immobilisés de l'activité de portefeuille				
Autres titres immobilisés	277 843	13 936	263 907	438 135
Prêts				
Autres immobilisations financières	910 287		910 287	635 116
TOTAL (I)	1 097 304	1 584 215	94 513 089	94 718 262
ACTIF CIRCULANT				
Stocks et en-cours				
Matières premières, autres approvisionnements				
En cours de production de biens				
En cours de production de services				
Produits intermédiaires et finis				
Marchandises				
Avances et acomptes versés sur commandes	2 942		2 942	
Créances				
Clients et comptes rattachés	1 094 964		1 094 964	403 418
Autres	9 404 950		9 404 950	9 005 739
Capital souscrit et appelé, non versé				
Valeurs mobilières de placement				
Actions propres				
Autres Titres	173 125		173 125	85 503
Instruments de Trésorerie				
Disponibilités	18 480 415		18 480 415	25 521 694
Charges constatées d'avance	2 745 344		2 745 344	3 451 748
TOTAL (II)	31 901 740		31 901 740	38 468 102
Frais d'émission d'emprunts à étaler (III)				
Primes de remboursement des obligations (IV)				
Ecarts de conversion actif (V)				
TOTAL GENERAL (I à V)	127 999 044	1 584 215	126 414 830	133 186 364

Bilan Passif

		Net	Net
		Au 31/12/2023	Au 31/12/2022
CAPITAUX PROPRES			
Capital social ou individuel dont versé :	4 330 220	4 330 220	3 705 480
Prime d'émission, de fusion, d'apport		143 328 473	132 332 169
Ecart de réévaluation			
Ecart d'équivalence			
Réserves :			
- Réserve légale		100	100
- Réserves statutaires ou contractuelles			
- Réserves réglementées			
- Autres réserves			
Report à nouveau		-56 806 094	-42 666 659
Résultat de l'exercice (bénéfice ou perte)		-20 313 686	-14 139 435
Subventions d'investissement			
Provisions réglementées			
	TOTAL (I)	70 539 033	79 231 655
AUTRES FONDS PROPRES			
Produits des émissions de titres participatifs			
Avances conditionnées		10 873 970	14 424 644
Autres			
	TOTAL (I BIS)	10 873 970	14 424 644
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES			
Provisions pour risques		106 715	680 702
Provisions pour charges		428 703	432 446
	TOTAL (II)	535 418	1 113 148
EMPRUNTS ET DETTES			
Emprunts obligataires convertibles			
Autres emprunts obligataires			
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		32 300 914	26 262 617
Emprunts et dettes financières diverses		634 077	505 416
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours			
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		9 284 106	8 493 232
Dettes fiscales et sociales		1 780 927	2 534 614
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		5 886	33 419
Autres dettes		113 328	
Instruments de trésorerie			
Produits constatés d'avance		347 191	587 619
	TOTAL (III)	44 466 429	38 416 917
Ecart de conversion passif (N)			
	TOTAL GENERAL (I à IV)	126 414 830	133 186 364
Dont concours bancaires courants et soldes créditeurs de banques et CCP			
Dont emprunts et dettes auprès des étabts de crédits à - 1 an à l'origine		1 323 000	

Compte de résultat

Compte de résultat	Du 01/01/2023 au 31/12/2023			Du 01/01/2022 Au 31/12/2022
	France	Exportation	Total	Total
Produits d'exploitation (1)				
Ventes de marchandises				
Production vendue de biens				3 536
Production vendue de services	300 887	1 701 038	2 001 925	3 299 271
Chiffre d'affaires Net	300 887	1 701 038	2 001 925	3 302 807
Production stockée				
Production immobilisée				
Subventions d'exploitation reçues			824 356	399 327
Reprises sur amort., dépréciations, provisions, transferts de charges			700 887	1 485 446
Autres produits			32 604	15 189 101
		TOTAL (I)	3 559 771	20 376 682
Charges d'exploitation (2)				
Achats de marchandises (y compris droits de douane)				
Variation de stocks (marchandises)				
Achats de matières premières et autres approvisionnements				
Variation de stocks (matières premières et autres appro.)				
Autres achats et charges externes *			22 251 825	26 979 731
Impôts, taxes et versements assimilés			125 360	153 016
Salaires et traitements			5 847 375	5 723 674
Charges sociales			2 642 963	2 752 820
Dotations aux amortissements sur immobilisations			322 401	355 290
Dotations aux dépréciations des immobilisations				
Dotations aux dépréciations des actifs circulants				
Dotations aux provisions pour risques et charges				1 258 354
Autres charges			396 008	1 854 099
		TOTAL (II)	31 585 932	39 076 983
* Y compris :				
- Redevances de crédit-bail mobilier			74 661	76 943
- Redevances de crédit-bail immobilier				
		RESULTAT D'EXPLOITATION (I - II)	-28 026 161	-18 700 301
Bénéfice attribué ou perte transférée (III)				
Perte supportée ou bénéfice transféré (IV)				
Produits financiers				
Produits financiers de participation (3)			13 582	13 250
Produits des autres valeurs mobilières et créances actif immobilisé (3)				
Autres intérêts et produits assimilés (3)			334 595	14 540
Reprises sur provisions, dépréciations et transferts de charge				1 862
Différences positives de change				
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement				
		TOTAL (V)	348 178	29 652
Charges financières				
Dotations financières aux amortissements, dépréciations et provisions			13 936	
Intérêts et charges assimilés (4)			1 297 154	703 011
Différences négatives de change				
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières placements				
		TOTAL (VI)	1 311 090	703 011
		RESULTAT FINANCIER (V - VI)	-962 913	-673 359
		RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS (I-II+III-IV+V-VI)	-28 989 074	-19 373 660

Compte de résultat (Suite)

Compte de résultat (Suite)	Du 01/01/2023 Au 31/12/2023	Du 01/01/2022 Au 31/12/2022
Produits exceptionnels		
Sur opérations de gestion	3 040 813	650
Sur opérations en capital	172 933	90 123
Reprises sur provisions, dépréciations et transferts de charge		
TOTAL (VII)	3 213 746	90 773
Charges exceptionnelles		
Sur opérations de gestion	27 366	2 751
Sur opérations en capital	295 639	286 259
Dotations exceptionnelles aux amortissements, dépréciations et provisions		
TOTAL (VIII)	323 005	289 009
RESULTAT EXCEPTIONNEL (VII - VIII)	2 890 740	-198 236
Participations des salariés (IX)		
Impôts sur les bénéfices (X)	-5 784 647	-5 432 461
TOTAL DES PRODUITS (I + III + V + VII)	7 121 691	20 497 107
TOTAL DES CHARGES (II + IV + VI + VIII + IX + X)	27 435 380	34 636 542
BENEFICE OU PERTE (TOTAL DES PRODUITS - TOTAL DES CHARGES)	-20 313 686	-14 139 435
<i>(1) Dont produits afférents à des exercices antérieurs</i>	90 000	650
<i>(2) Dont charges afférentes à des exercices antérieurs</i>	366	599
<i>(3) Dont produits concernant les entités liées</i>	13 582	13 250
<i>(4) Dont intérêts concernant les entités liées</i>		

ANNEXE

Annexe au bilan et au compte de résultat de l'exercice clos le 31/12/2023 dont le total du bilan avant répartition est de 126 414 830 Euros, présenté sous forme de liste, et dégageant un résultat de : -20 313 686 Euros.

L'exercice a une durée de 12 mois, recouvrant la période du 01/01/2023 au 31/12/2023.

Les notes ou tableaux ci-après font partie intégrante des comptes annuels.

PRESENTATION GENERALE

Activité de l'entreprise :

La société OSE IMMUNOTHERAPEUTICS est une société de biotechnologie créée en 2004. Elle est née de la fusion de la société ORPHAN SYNERGY EUROPE - PHARMA et de la société EFFIMUNE en date du 31 mai 2016.

La société a une activité de conception, recherche et développement de produits destinés à la santé, de la création jusqu'à l'obtention des autorisations de mise sur le marché, et toutes opérations s'y rattachant, y compris la commercialisation. Elle est présente dans le domaine de la transplantation, des maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, la rectocolite hémorragique, et dans le domaine de l'immunothérapie du cancer. Cette activité vise à développer de nouvelles stratégies thérapeutiques par le biais de la création et du développement de nouvelles molécules, médicaments de demain. La société réalise d'importants efforts en matière de R&D (développement de nouvelles molécules). Les montants liés à ces dépenses sont intégralement constatés en charges. Le montant des dépenses en matière de R&D s'élève à 24 103 K€ au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2023 (voir paragraphe "Autres achats et charges externes").

Lieu d'exploitation de l'activité de l'entreprise :

La société exerce son activité 22 Boulevard Benoni-Goullin à Nantes et 10 Place de Catalogne à Paris.

Effectif de l'entreprise :

L'effectif moyen mensuel est de 62 personnes au 31 décembre 2023.

Ci-après le tableau des effectifs moyens par catégorie.

Effectif moyen

Catégories de salariés	Effectif	Effectif N-1
Cadres	58	55
Agents de maîtrise & techniciens		
Employés	4	6
Ouvriers		
TOTAL	62	61

Composition du capital social

Postes concernés	Nombre	Valeur Nominale	Montant en Euros
1-Actions ou parts sociales composant le capital social au début de l'exercice	18 527 401	0,20000	3 705 480
2-Actions ou parts sociales émises pendant l'exercice	3 123 700	0,20000	624 740
3-Actions ou parts sociales remboursées pendant l'exercice			
4-Actions ou parts sociales composant le capital social à la fin de l'exercice (1+2-3)	21 651 101	0,20000	4 330 220

FAITS CARACTÉRISTIQUES

1. TEDOPI

En février 2023, la Société a fait un point d'étape réglementaire sur Tedopi® en annonçant la recommandation positive de la « Food and Drug Administration » (FDA) sur le « Type C meeting », suite à l'avis scientifique favorable de la « European Medicines Agency » (EMA) sur l'essai confirmatoire de phase 3 en deuxième ligne de traitement.

En mars 2023, la Société a reçu une nouvelle autorisation d'accès précoce en Espagne pour Tedopi® dans le cancer du poumon après échec de l'immunothérapie.

L'Agence du médicament espagnole (Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS) a rendu disponible un nouveau programme d'accès précoce permettant aux patients d'avoir accès à Tedopi® dans le cadre d'une autorisation pour « situation spéciale » (1) pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé ou métastatique après échec d'un traitement par inhibiteur de point de contrôle (IPC). Cette autorisation pour « situation spéciale » est basée sur les données cliniques positives de l'essai de phase 3 initial de Tedopi® en troisième ligne de traitement (ATALANTE-1) et sur le fort besoin médical de ces patients.

L'autorisation en « situation spéciale » (Real Decreto 1015/2009) vise à permettre un accès précoce aux médicaments pour les patients souffrant d'une maladie rare ou sévère, dont le besoin médical est très important et pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques approuvées.

En mai 2023, la Société et le GERCOR, groupe de cliniciens en oncologie, ont annoncé la fin du recrutement des patients dans l'essai clinique de phase 2 TEDOPaM évaluant Tedopi® dans le cancer du pancréas avancé.

Au total, 136 patients ont été inclus dans l'essai clinique de phase 2. Une analyse de futilité est prévue au 3ème trimestre 2023 et les résultats de la phase 2 sont attendus au 3ème trimestre 2024.

En juin 2023, la Société a présenté deux abstracts cliniques sur Tedopi® au congrès 2023 de l'ASCO.

L'un concernant Atalante-1, un essai clinique positif de phase 3 de Tedopi® versus chimiothérapie standard dans le cancer du poumon non à petites cellules après échec d'une immunothérapie, avec de nouvelles données sur les facteurs pronostiques associés à la survie globale, qui confirment le mécanisme d'action de Tedopi® dans l'amélioration de la survie globale des patients.

Le second concernant Tedova, un essai clinique de phase 2 mené sous la promotion du groupe coopérateur français en oncologie ARCAGY-GINECO, avec le soutien de Merck Sharp & Dohme Corp., une filiale de Merck & Co., Inc, étudiant une approche innovante de Tedopi® en combinaison dans le cancer de l'ovaire, une indication avec un fort besoin médical.

En juillet 2023, la Société a annoncé la délivrance d'un nouveau brevet aux États-Unis portant sur l'utilisation de Tedopi® dans le cancer après échec d'un traitement par inhibiteur de point de contrôle PD-1 ou PD-L1. Ce nouveau brevet renforce la valeur de Tedopi® et assure la protection du produit aux États-Unis jusqu'en 2037.

En septembre 2023, la Société a annoncé la publication, revue par un Comité de lecture, dans 'Annals of Oncology'* des résultats de l'essai clinique de phase 3 randomisé (Atalante-1**) de Tedopi®, vaccin contre le cancer à base d'épitopes administré en monothérapie chez des patients HLA-A2 positifs atteints d'un CPNPC avancé ou métastatique, en 3ème ligne de traitement en résistance secondaire aux inhibiteurs de point de contrôle IPCs.

En novembre 2023, la Société a annoncé avoir signé un accord de collaboration avec GenDx pour le développement d'un test diagnostique compagnon associé à Tedopi®. Cet accord de collaboration vise à développer et valider un test diagnostique compagnon (CDx) dans le cadre de la préparation de l'essai clinique pivot confirmatoire de phase 3 de Tedopi®, candidat vaccin contre le cancer, en deuxième ligne de traitement dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC).

2. LUSVERTIKIMAB(OSE127)

En février 2023, la Société a annoncé la publication en ligne dans la revue à Comité de lecture 'The Journal of Immunology' des résultats cliniques positifs de Phase 1 d'OSE-127/S95011.

Elle a également présenté un point d'étape sur le produit développé en immuno-inflammation dans deux études cliniques de Phase 2 menées dans la rectocolite hémorragique (promoteur OSE) et dans le syndrome de Sjögren primaire (promoteur Servier).

Enfin, la Société a également présenté des données précliniques d'efficacité en hématologie dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) au congrès de l'association américaine de la recherche sur le cancer (AACR) 2023.

En mai 2023, OSE Immunotherapeutics et Servier ont décidé d'un commun accord de mettre fin à l'option de licence en raison, d'une part, de l'engagement stratégique d'OSE Immunotherapeutics dans la rectocolite hémorragique, et d'autre part, pour Servier après la revue des priorités de son portefeuille suite aux résultats négatifs de l'étude clinique exploratoire de phase 2a dans le syndrome de Sjögren primaire dont Servier était le promoteur.

Suite à cette décision commune, OSE a décidé de continuer activement son essai clinique international de phase 2 dans la rectocolite hémorragique. En effet, OSE est convaincu du potentiel clinique d'OSE-127, et le DSMB de juillet 2023 ne fait que confirmer cette conviction.

En juillet 2023, la Société a annoncé que le Comité d'experts indépendant (DSMB, Drug Safety Monitoring Board) de l'étude clinique de phase 2 de l'antagoniste du récepteur à l'IL-7 (IL-7R) Lusvertikimab (OSE-127) dans la rectocolite hémorragique, a recommandé la poursuite de l'essai jusqu'à sa finalisation.

En parallèle, l'Agence européenne des médicaments (EMA, European Medicines Agency) a rendu un avis favorable sur la désignation statut orphelin pour Lusvertikimab dans le traitement de la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL).

3. OSE-172/BI765063-BI770371

En octobre 2023, la Société a annoncé des premiers résultats cliniques de BI 770371, un nouvel anticorps monoclonal anti-SIRPa.

Ce nouvel anticorps monoclonal antagoniste anti-SIRPa innovant, ciblant à la fois les allèles V1 et V2 de SIRPa, permet aux antagonistes de SIRPa de devenir une option pour un plus grand nombre de patients atteints de cancer. Les premiers résultats cliniques de BI 770371 en monothérapie et en combinaison ont été présentés au congrès 2023 de l'ESMO.

Boehringer Ingelheim évalue actuellement **BI 770371** en monothérapie et en combinaison avec ezabentlimab, un inhibiteur du point de contrôle PD1 (BI 754091), dans un essai clinique de phase 1 d'escalade/d'expansion de dose ([NCT05327946](#)) mené au Canada, aux États-Unis et au Japon chez des patients atteints de tumeurs solides. Les premiers résultats cliniques de BI 770371 présentés à la conférence de l'ESMO 2023 à Madrid ([Abstract #697P](#)) montrent que les effets indésirables survenus au cours de la période de traitement sont gérables, la dose maximale tolérée n'a pas été atteinte. Cet essai clinique est en cours.

4. OSE-279

En octobre 2023, la Société a présenté les premiers résultats positifs de l'essai clinique de Phase 1/2 évaluant OSE-279, un anticorps monoclonal anti-PD1 à forte affinité, chez des patients atteints de tumeurs solides, à la conférence [AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics](#) qui s'est tenue à Boston (11 - 15 octobre 2023, Abstract n° 35371, Poster n° C063). La communication porte sur les premiers résultats positifs de l'essai clinique de Phase 1/2 évaluant OSE-279 en monothérapie chez des patients atteints de tumeurs solides, sans option thérapeutique disponible. Trois réponses ont été rapportées chez 11 patients ayant eu au moins une évaluation tumorale post-inclusion.

5. FR104

En juillet 2023, la Société et le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes ont annoncé la fin du recrutement de patients dans l'étude FIRsT, un essai clinique de phase 1/2. C'est la première étude qui évalue l'immunothérapie FR104/VEL-101, un fragment d'anticorps monoclonal antagoniste de CD28, chez des patients ayant reçu une transplantation rénale. Cette étude est promue et menée par le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes dans le cadre d'un accord de collaboration avec OSE Immunotherapeutics.

En décembre 2023, la Société et le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes ont présenté une analyse intérimaire positive des données issues de la première utilisation en transplantation rénale de l'anti-CD28 FR104/VEL-101 au Congrès annuel de la Société Francophone de Transplantation (SFT) qui s'est tenu à Brest (5 - 8 décembre 2023). À cette analyse intermédiaire, aucune alerte de sécurité n'a été détectée avec FR104/VEL-101. Les effets indésirables étaient ceux classiquement observés en transplantation rénale

6. R&D

En juillet 2023, la Société a annoncé la publication des derniers résultats sur l'anticorps monoclonal pro-résolutif OSE-230, une nouvelle approche innovante dans la résolution de l'inflammation sévère et chronique, dans le journal 'Frontiers in Immunology *'. L'article, intitulé : ["ChemR23 activation reprograms macrophages toward a less inflammatory phenotype and dampens carcinoma progression"](#) porte sur l'expression de ChemR23 par les macrophages associés à la tumeur (TAM, Tumor-Associated Macrophages) et l'utilisation de modèles tumoraux pour explorer l'activité pro-résolutive et non-immunosuppressive d'OSE-230 dans une situation inflammatoire chronique sévère associée au cancer et aux métastases.

7. FINANCEMENT

La société, pour étendre sa visibilité financière, a pu assurer plusieurs lignes de financement au cours du premier semestre 2023 du fait des incertitudes pesant sur les marchés financiers.

Elle a signé sur décision du conseil d'administration, un contrat de financement en fonds propres avec la Société VESTER FINANCE le 27 avril 2023 sous la forme d'une equity line pour un volume maximal représentant jusqu'à 15 % du capital de la société. Cette ligne de financement se matérialise au travers l'exercice de 2.800.000 BSA (parité est 1 BSA pour 1 action). VESTER FINANCE a l'obligation d'exercer un nombre minimum de 300.000 BSA par trimestre, avec une décote maximale de 6% sur le coût unitaire moyen pondéré (CUMP) des 3 derniers jours de bourse. Dans le cadre de l'exercice en totalité de cette ligne, un actionnaire détenant 1% du capital de la société verrait sa participation passer à 0,87% du capital sur une base non diluée et 0,88% sur une base diluée. En date du 27 septembre 2023, le conseil d'administration a décidé l'émission et l'attribution de 900.000 BSA à VESTER FINANCE.

La Société a pu obtenir par ailleurs des prêts pour un montant total de 5,3 millions d'euros (dont 0,6 m€ faisant l'objet d'une condition suspensive au 30 juin 2023, levée en Septembre 2023) du fait du soutien collectif de la Région Pays de la Loire, de BPI France et de son pool bancaire, le CIC, le Crédit Mutuel et BNP, permettant de financer ses programmes de R&D.

Le prêt de 1,5 M€ en juin 2023 de Bpifrance permet le développement d'un test diagnostique compagnon associé à Tedopi®. Ce test est nécessaire pour identifier les patients HLA-A2 positifs atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), éligibles à un traitement par Tedopi® dans le prochain essai clinique pivot de phase 3 en préparation. Il a été versé durant l'été 2023 (ligne de financement sous forme d'un prêt Redéploiement d'un montant de 1.5 M€).

Un prêt BFR pour montant total de 1 million d'euro, dont le prêt de 400 milliers d'euros en juin 2023 de CIC, et le prêt de 600 milliers d'euros de Crédit Mutuel et BNP obtenu en septembre 2023 après la levée d'une condition suspensive liée au financement via le contrat d'equity line Vester. Le prêt BFR BNP n'a pas été utilisé à la date de clôture.

Le prêt du pool Bancaire (CIC, Crédit Mutuel, BNP Paribas) fait intervenir un PGE Résilience d'un montant de 1,3 M€ dans le contexte de la crise Ukrainienne (dont 441 milliers d'euros versés après la clôture 30 juin 2023). Les conditions suspensives au déblocage des fonds ont été levées en septembre 2023 suite à l'exercice de l'équivalent de 2 M€ des BSA Vester.

Le prêt de la région Pays de la Loire a été versé durant l'été 2023 (ligne de financement sous forme d'un prêt Redéploiement d'un montant de 1.5 M€).

Ces prêts ont un taux d'intérêt variant de 2 à 4% et un échéancier de remboursement de 3 à 7 ans.

En aout 2023, la Société a annoncé avoir reçu une aide à l'innovation de 200 000 euros du Gouvernement Français et de la Région Pays de la Loire dans le cadre du plan d'investissement « France 2030 » opéré par Bpifrance.

ÉVÉNEMENTS SIGNIFICATIFS POSTÉRIEURS A COMPTER DE LA CLÔTURE

OSE230

Le 27 février 2024, AbbVie et OSE Immunotherapeutics ont conclu un accord mondial de collaboration et de licence pour développer OSE-230, un anticorps monoclonal innovant, dans le traitement de l'inflammation chronique. Selon les termes de cet accord, OSE Immunotherapeutics recevra un paiement de 48 millions de dollars à la signature du contrat et pourra recevoir jusqu'à 665 millions de dollars supplémentaires en paiements d'étapes. La transaction est soumise à la finalisation des conditions de clôture habituelles de la loi antitrust, y compris la période d'attente applicable selon la loi Hart-Scott-Rodino Antitrust Improvements Act.

Le 16 avril, la société a annoncé la fin de la période d'attente prévue par la loi Hart-Scott-Rodino Antitrust Improvements Act relative à la licence mondiale octroyée à AbbVie pour le développement d'OSE-230.

OSE-127 (Lusvertikimab)

En mars 2024, la Société a annoncé la fin du recrutement dans l'essai clinique de phase 2 dans la rectocolite hémorragique. Les premiers résultats d'efficacité post-phase d'induction (critère principal à la semaine 10) et la première évaluation précoce après 6 mois de traitement dans la phase d'extension en ouvert sont attendus mi-2024.

TEDOPI®

En mars 2024, la Société a reçu un financement non dilutif de 8,4 millions d'euros dans le cadre de l'appel à projets « i-Démo » du plan France 2030 opéré par Bpifrance pour le compte de l'État, dont l'objectif est le développement d'entreprises industrielles et de services sur les marchés porteurs, créateurs de valeur et de compétitivité pour notre économie et contribuant aux transitions énergétique, écologique et numérique. Ce soutien s'applique de l'étude de faisabilité technique à la commercialisation.

OSE-279

Des résultats cliniques positifs d'efficacité et de tolérance de l'essai de phase 1/2 d'OSE-279 évalué dans les tumeurs solides ont été présentés au congrès de l'*ESMO Targeted Anticancer Therapies* qui s'est tenu à Paris en février 2023.

Gouvernance

M. Gérard Tobelem est décédé le 31 décembre 2023. M. Alexandre Lebeau et Mme Elsy Boglioni ont démissionné de leurs fonctions respectivement en février et mars 2024 pour convenance personnelle.

Règles et méthodes comptables

Les états financiers ont été établis en conformité avec le règlement de l'Autorité des Normes Comptables 2017-03 du 03 novembre 2017 modifiant le règlement ANC n°2014-03 modifié par les règlements suivants relatifs au Plan Comptable Général.

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base :

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- indépendance des exercices,

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Informations relatives aux opérations inscrites au bilan et compte de résultat

Ne sont mentionnées dans l'annexe que les informations à caractère significatif.

Continuité d'exploitation

L'hypothèse de la continuité d'exploitation a été retenue par le Conseil d'Administration compte tenu des éléments suivants:

- La trésorerie et équivalent de trésorerie disponible au 31 Décembre 2023 qui s'élève à 18,7 millions d'euros;
- Le financement du CIR 2023 d'un montant de 5,8 millions d'euros ;
- La signature entre AbbVie et OSE Immunotherapeutics, le 27 février 2024, d'un accord mondial de collaboration et de licence pour développer OSE-230, un anticorps monoclonal innovant, dans le traitement de l'inflammation chronique. Selon les termes de cet accord, OSE Immunotherapeutics recevra un paiement de 48 millions de dollars à la signature du contrat et pourra recevoir jusqu'à 665 millions de dollars supplémentaires en paiements d'étapes. La transaction est soumise à la finalisation des conditions de clôture habituelles de la loi antitrust, y compris la période d'attente applicable selon la loi Hart-Scott-Rodino Antitrust Improvements Act

Immobilisations incorporelles

Le fonds commercial est évalué au coût d'acquisition (hors droits de mutation, honoraires, ou commissions et frais d'actes, liés à l'acquisition).

Il ne fait l'objet d'aucun amortissement.

Une dépréciation est pratiquée lorsque la valeur actuelle est inférieure à la valeur comptable.

Les résultats des tests de dépréciation sont présentés ci-dessous dans les notes relatives aux immobilisations incorporelles.

Immobilisations corporelles

Les immobilisations sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires).

Amortissements

Ils sont calculés, en fonction de la durée d'utilisation prévue, suivant le mode linéaire.

- Site internet, licences et logiciels 3 ans,
- Agencements et aménagements des constructions 6 à 9 ans,
- Matériel et outillage industriel 3 à 15 ans,
- Matériel de bureau et informatique 3 ans,
- Mobilier 10 ans.

Immobilisations financières

Titres de participation

Le poste titres de participation enregistre la valeur d'acquisition des titres détenus par la société dans les sociétés dont elle assure le contrôle ou dans lesquelles elle exerce une influence, directement ou indirectement.

La valeur nette comptable des « titres de participation » est leur coût d'acquisition ou d'apport à leur date d'entrée dans le patrimoine de la Société.

À toute autre date que leur date d'entrée, les titres de participation sont évalués à leur valeur d'usage pour la société déterminée notamment en fonction de critères fondés sur la rentabilité, les perspectives de développement et le patrimoine détenu.

Dans le cas où leur valeur nette comptable est supérieure à leur valeur actuelle, une dépréciation est constituée pour la différence.

Les résultats des tests de dépréciation sont présentés ci-dessous dans les notes relatives aux immobilisations financières.

Actions propres et contrat de liquidité

Les opérations relatives au contrat de liquidité que la Société a conclu avec un intermédiaire financier sont comptabilisées en conformité avec l'Avis CU CNC n° 98-D et avec le Bulletin CNCC n° 137 - mars 2005, à savoir :

- les actions propres détenues sont comptabilisées au compte 277 « Actions propres ».

Une dépréciation est enregistrée par référence au cours moyen de bourse du dernier mois de l'exercice si celui-ci est inférieur au coût d'achat.

Pour la détermination du résultat de cession, la méthode « premier entré – premier sorti » est appliquée.

- les espèces versées à l'intermédiaire et non encore utilisées sont inscrites au compte 276 « Autres créances immobilisées ».

Autres immobilisations financières

Les prêts, dépôts et autres immobilisations financières sont évalués à leur valeur nominale. Ils sont dépréciés lorsque leur valeur actuelle est inférieure à leur valeur comptable.

Frais de recherche et développement

Les dépenses de recherche supportées en vue d'acquérir une compréhension et des connaissances scientifiques ou techniques nouvelles sont comptabilisées en charges lorsqu'elles sont encourues.

Les activités de développement impliquent l'existence d'un plan ou d'un modèle en vue de la production de produits et procédés nouveaux ou substantiellement améliorés.

Au 31 décembre 2023, les frais de recherche et développement se sont élevés à 24 193 K€. Ces dépenses de recherche sont systématiquement reconnues en charges selon l'avancement des traitements. A la clôture, sur la base des informations transmises par les prestataires ou par les calendriers de réalisation prévus aux contrats, la Direction détermine les avancements au prorata temporis de chacune des prestations de recherche et régularise, le cas échéant, les charges de l'exercice.

Certaines dépenses de recherche et développement de la société ouvrent droit à un crédit d'impôt recherche. Ce dernier constitue pour l'exercice concerné un produit imputé en réduction de la charge d'impôt sur les sociétés.

Le crédit d'impôt recherche 2023 s'élève à 5 785 K€.

Valeurs mobilières de placement

La valeur brute est constituée par le coût d'acquisition (hors droits de mutation, honoraires, ou commissions et frais d'actes, liés à l'acquisition).

Lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à cette valeur, une dépréciation est constituée du montant de la différence.

Créances

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale. Une dépréciation est pratiquée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur comptable.

Charges constatées d'avance

Au 31 décembre 2023, le poste charges constatées d'avance s'élève à 2 745 K€. Il est principalement constitué de sous-traitance pour 2 454 K€ au titre de l'avancement des dépenses engagées lié aux différents contrats de recherche signés et 291 K€ d'autres charges d'exploitation.

Produits constatés d'avance et produits à recevoir

Au 31 décembre 2023, la société OSE IMMUNOTHERAPEUTICS a constaté un produit constaté d'avance de 347 K€ et un produit à recevoir de 629 K€ au titre de l'avancement des dépenses engagées, liés aux différents contrats de subventions et de recherche signés.

Engagements de départ à la retraite

A leur départ, les employés de la société perçoivent une indemnité conformément à la loi et aux dispositions de la convention collective applicable.

Conformément aux recommandations 2003-R01 du CNC et 2013-02 de l'ANC, la société a adopté la méthode préférentielle de provisionnement des engagements de départ à la retraite dans ses comptes sociaux.

Fin 2021, l'ANC a modifié cette recommandation en introduisant un choix de méthodes pour la répartition des droits à prestation pour les régimes à prestations définies conditionnant l'octroi d'une prestation à la fois en fonction de l'ancienneté, pour un montant maximal plafonné et au fait qu'un membre du personnel soit employé par l'entité lorsqu'il atteint l'âge de la retraite.

Ces nouvelles dispositions entrent en vigueur pour l'exercice ouvert à la date de publication de cette recommandation modifiée.

La méthode retenue pour la comptabilisation des écarts actuariels est la comptabilisation immédiate et intégrale au résultat.

L'estimation des engagements de départ à la retraite s'effectue de façon rétrospective prorata temporis (droits individuels acquis au jour du départ à la retraite, proratisés à la date du calcul) sur la base d'une hypothèse de départ à l'initiative du salarié à l'âge de 64 ans en tenant compte des éléments suivants :

- paramètres propres à chacun des salariés de la société (âge à la clôture, ancienneté, statut, taux de mortalité et salaire brut annuel),
- données spécifiques à la société (convention collective, hypothèse de progression de la masse salariale, taux de rotation prévisionnel du personnel et taux de charges sociales),
- taux d'actualisation retenu à 3.62 % (recommandé par la norme IAS19).

Les montants éventuellement couverts par une assurance spécifique sont mentionnés en engagements reçus.

Au 31 décembre 2023, la provision s'élève à 429 K€.

Notion de résultat courant et exceptionnel

Les éléments des activités ordinaires, même exceptionnels par leur fréquence ou leur montant, sont compris dans le résultat courant.

Seuls les éléments ne se rapportant pas aux activités ordinaires de l'entreprise ont été comptabilisés dans le résultat exceptionnel.

Déficits reportables

Le montant total des déficits fiscaux reportables sur les exercices suivants s'élève à 120 018 036 euros au 31 décembre 2023. Ils sont constitués de :

- 78 971 729 euros reportables sur le résultat de droit commun ;

- 41 046 307 euros de déficits reportables sur les futurs résultats bénéficiaires des différents actifs développés ;

Opérations en devises

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contrevaletur à la date de l'opération. Les dettes, créances, disponibilités en devises figurent au bilan pour leur contrevaletur au cours de fin d'exercice. La différence résultant de l'actualisation des dettes et créances en devises à ce dernier cours est portée au bilan en "écart de conversion".

Les pertes latentes de change non compensées font l'objet d'une provision pour risques, en totalité ou partiellement.

Provisions

Des provisions sont constituées lorsque, à la clôture de l'exercice, il existe une obligation de la société à l'égard d'un tiers dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci.

Cette obligation peut être d'ordre légal, réglementaire, contractuel ou découler des pratiques de la société.

L'estimation du montant des provisions correspond à la sortie de ressources qu'il est probable que la société devra supporter pour éteindre son obligation.

Notes relatives à certains postes de bilan

Immobilisations Incorporelles :

En milliers d'euros	01/01/2023	Augmentation	Diminution	31/12/2023
Fonds commercial	42 734	-	-	42 734
	42 734	-	-	42 734

En 2016, à la suite de l'acquisition d'Effimune, la société a valorisé deux molécules FR104 et OSE-127. L'évaluation de ces molécules avait été effectuée sur la base d'estimation de flux futurs de trésorerie.

Les tests de dépréciation sont réalisés à minima une fois par an sur les immobilisations à durée indéfinie et non amortissables.

Dans le cadre de la signature d'un accord de licence mondiale avec Veloxis Pharmaceuticals, la société a cédé les droits mondiaux pour développer, fabriquer, enregistrer et commercialiser la molécule FR104 en transplantation, toute indication confondue.

Immobilisations Financières :

Les immobilisations financières sont constituées de titres de participation pour 50 001 K€, de dépôts et cautionnements pour 756 K€ et d'un contrat de liquidité pour 432 K€.

Titres de participation

Les titres de participation sont constitués des titres d'OPI, OSE Pharma International, pour 50 000 K€ et des titres d'OSE Immunotherapeutics Inc. pour 1 K€.

OPI, filiale à 100% d'OSE Immunotherapeutics, est une société de droit suisse créée en février 2012 qui possède les droits sur le produit TEDOPI (OSE-2101) et qui ne possède pas d'autres molécules que OSE-2101.

Au 31 décembre 2023, nous avons réalisé un test de dépréciation pour la molécule OSE-2101. L'évaluation de la valeur actuelle a été effectuée selon la méthode d'actualisation des flux futurs de trésorerie (DCF), dont voici les principales hypothèses utilisées :

- Les flux de trésorerie futurs actualisés sont issus des plans d'activité établis par la direction sur un horizon de 9 ans (sans calcul de la valeur terminale) ;
- Taux d'actualisation à 15% : ce taux d'actualisation est un taux après impôt appliqué à des flux de trésorerie après impôt ;
- Probabilités de réussite utilisées en phase avec les probabilités de réussite généralement observées dans le domaine de l'oncologie ;
- Taux d'imposition à 13,99 %.

Nous avons procédé aux tests de sensibilité suivants, dont aucun ne conduit à une dépréciation de la valeur nette comptable de cette molécule :

- Taux d'actualisation : analyse de sensibilité réalisée dans un intervalle situé de 14% à 16% avec un impact respectif de moins 37 et 54 millions d'euros ne conduisant pas à une dépréciation de la valeur nette comptable de cette molécule ;
- Probabilité de réussite : analyse de sensibilité réalisée dans un intervalle de plus ou moins 10% ne conduisant pas à une dépréciation de la valeur nette comptable de cette molécule ;

Contrat de liquidité et actions propres

Au 31 décembre 2023, le contrat se répartit ainsi :

- Liquidités : 154 K€
- Actions propres : 278 K€

Variation des actions propres :

Nombre d'actions propres	
Détenues au 01/01/2023	70 095
Acquises au cours de la période	299 622
Vendues au cours de la période	305 221
Détenues au 31/12/2023	64 496

Les actions propres font l'objet d'une provision pour dépréciation de 14 K€, soit la totalité de la dépréciation existante à la clôture :

Nom de l'intermédiaire	Nombre de titres	Prix de revient	Valorisation historique	Cours moyen 12/2023	Valorisation à la clôture	MV latente
Invest Securities	64 496	4,31 €	277 843	4,09 €	263 905	- 13 938

Capital autorisé, valeurs mobilières donnant accès au capital, engagements d'augmentation de capital :

Date	Nature des opérations	Capital en €	Prime d'émission, de fusion, d'apport en €	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale en €	Total des capitaux propres en €
Au 31 décembre 2019		3 001 145	115 339 105	188 712	15 005 724	0,20	105 078 947
Mars	Augmentation de capital - actions gratuites	28 360	- 28 360	141 800	15 147 524	0,20	
Juin	Augmentation de capital - actions gratuites	59 060	- 59 060	295 300	15 442 824	0,20	
Novembre	Augmentation de capital	503 518	16 923 181	2 517 589	17 960 413	0,20	
Décembre	Augmentation de capital - actions gratuites	4 525	- 4 525	22 625	17 983 038	0,20	
Au 31 décembre 2020		3 596 608	132 170 341	2 977 314	17 983 038	0,20	105 107 207
Juin	Augmentation de capital - BSA	10 400	246 300	52 000	18 035 038	0,20	
Juin	Augmentation de capital - actions gratuites	50 000	- 50 000	250 000	18 285 038	0,20	
Juillet	Souscription de BSA		8 500		18 285 038		
Décembre	Augmentation de capital - actions gratuites	48 473	- 48 473	242 363	18 527 401	0,20	
Au 31 décembre 2021		3 705 480	132 326 669	544 363	18 527 401	0,20	93 365 590
Novembre	Souscription de BSA		5 500		18 527 401	0,20	
Au 31 décembre 2022		3 705 480	132 332 169	-	18 527 401	0,20	79 231 655
Mars	Augmentation de capital - actions gratuites	74 740	- 74 740	373 700	18 901 101	0,20	
Mai	Souscription de BSA		300 000		18 901 101	0,20	
Juillet	Augmentation de capital - BSA	28 000	158 654	140 000	19 041 101	0,20	
Septembre	Souscription de BSA		90		19 041 101	0,20	
Septembre	Augmentation de capital - BSPCE	2 000	33 800	10 000	19 051 101	0,20	
Septembre	Augmentation de capital - BSA	520 000	10 578 500	2 600 000	21 651 101	0,20	
Au 31 décembre 2023		4 330 220	143 328 473	3 123 700	21 651 101	0,20	70 539 013

Bons de souscription d'actions (BSA), BSPCE et actions gratuites

La société a émis les plans de bons de (BSA) et BSPCE suivants :

Type	Date de création	Prix d'exercice	Période de souscription	Total créé	Souscriptions lors de l'exercice										Total souscrit et/ou exercé au 31/12/2023
					2015 et antérieurs	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023		
BSA et BSPCE															
BSA 2012	25/11/2013	1 €	25/11/2013-28/02/2014	40000	40 000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40 000
BSA 1 2014	02/06/2014	8 €	02/06/2014-30/06/2014	118649	118 649	-	-	-	-	-	-	-	-	-	118 649
BSA 2 2014	01/07/2014	8 €	01/07/2014-30/07/2014	33333	33 333	-	-	-	-	-	-	-	-	-	33 333
BSA 3 2014	27/03/2015	8 €	27/03/2015-30/09/2016	120000	100 000	10 000	-	-	-	-	-	-	-	-	110 000
BSA 4 2014	27/03/2015	8 €	non déterminée	125000	36 744	88 256	-	-	-	-	-	-	-	-	125 000
BSA 5 2014	27/03/2015	8 €	01/04/2016-01/10/2016	25000	-	25 000	-	-	-	-	-	-	-	-	25 000
BSA 7 2014	01/12/2015	8 €	01/12/2015-30/09/2016	50000	-	36 000	-	-	-	-	-	-	-	-	36 000
BSA 2010-2 EFFIMUNE	29/10/2010	5,8 €	08/12/2011-01/12/2016	23620	23 620	-	-	-	-	-	-	-	-	-	23 620
BSA 2014-2 EFFIMUNE	01/07/2014	7 €	01/07/2014-30/06/2019	30700	-	30 700	-	-	-	-	-	-	-	-	30 700
BSA 2014-1 EFFIMUNE	25/11/2014	7 €	25/11/2014-24/11/2019	3500	-	3 500	-	-	-	-	-	-	-	-	3 500
BSA 2015	27/03/2015	10,8 €	27/03/2015-30/05/2015	136222	136 222	-	-	-	-	-	-	-	-	-	136 222
BSA 2017	18/07/2017	4,65 €	18/07/2017-17/07/2021	52000	-	-	30000	12 000	-	-	-	-	-	-	42 000
BSPCE 2018	13/06/2018	4,17 €	13/06/2018-13/06/2023	25900	-	-	25 900	-	-	-	-	-	-	-	25 900
BSA 2018	13/06/2018	4,17 €	13/06/2018-13/06/2023	42850	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BSPCE 2019	26/06/2019	3,58 €	26/06/2019-26/06/2024	60000	-	-	-	60 000	-	-	-	-	-	-	60 000
BSPCE 2020	17/06/2020	6,14 €	17/06/2020-17/06/2025	70000	-	-	-	-	70 000	-	-	-	-	-	70 000
BSPCE 2021	24/06/2021	11,05 €	24/06/2021-24/06/2026	80000	-	-	-	-	-	80 000	-	-	-	-	80 000
BSPCE 2022	23/06/2022	6,63 €	23/06/2022-23/06/2027	80000	-	-	-	-	-	-	80 000	-	-	-	80 000
BSA 2022	13/07/2022	6,25 €	13/07/2022-13/07/2027	60000	-	-	-	-	-	-	-	60 000	-	-	60 000
BSA V ESTER	27/04/2023	Moyenne pondérée 3 derniers jours de bourse (dans la limite d'un minimum de 1.50)	27/04/2023-27/06/2025	2 800 000	-	-	-	-	-	-	-	-	2 800 000	-	2 800 000
BSPCE 2023	22/06/2023	3,57 €	22/06/2023-22/06/2024	80000	-	-	-	-	-	-	-	-	80 000	-	80 000
BSA V ESTER	27/08/2023	Moyenne pondérée 3 derniers jours de bourse (dans la limite d'un minimum de 1.50)	27/08/2023-27/06/2025	900 000	-	-	-	-	-	-	-	-	900 000	-	900 000
Total BSA et BSPCE				5 073 034	488 568	1 96 456	30 000	37 900	60 000	70 000	80 000	140 000	3 780 000		4 882 924

La société a émis les plans d'actions gratuites suivants :

Date d'attribution	Période d'exercice	Total attribué	2023	Total exercé au 31/12/2023
AGA				
12/03/2019	12/03/2019 - 11/03/2020	150 000	141 800	141 800
26/06/2019	26/06/2019 - 25/06/2020	150 000	150 000	150 000
26/06/2019	26/06/2019 - 25/06/2020	148 400	145 300	145 300
10/12/2019	10/12/2019 - 10/12/2020	22 625	22 625	22 625
17/06/2020	17/06/2020 - 17/06/2021	150 000	150 000	150 000
17/06/2020	17/06/2020 - 17/06/2021	100 000	100 000	100 000
18/12/2020	18/12/2020 - 18/12/2021	244 500	231 000	231 000
08/12/2020	08/12/2020 - 08/12/2021	11 363	11 363	11 363
28/03/2022	28/03/2022 - 28/03/2023	373 700	381 174	381 174
Total AGA		1 350 588	1 333 262	1 333 262

L'attribution des actions gratuites est assortie d'une condition de présence.

Le tableau ci-dessous précise les hypothèses utilisées pour la valorisation des plans de BSA/BSPCE mis en place au titre des exercices précédents :

	BSA 2017	BSA 2018	BSPCE 2018	BSPCE 2019	BSPCE 2020	BSPCE 2021
Date AG de mise en place du plan	31/05/2016	14/06/2017	14/06/2017	13/06/2018	26/06/2019	24/06/2021
Nombre d'options autorisées	52 000	42 850	25 900	60 000	70 000	80 000
Prix de souscription	0,60 €	0,70 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €
Date de souscription	18/07/2017	13/06/2018	13/06/2018	26/06/2019	17/06/2020	24/06/2021
Exercibilité des BSA - "Vesting"	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription
Prix d'exercice	4,65€ / action	4,17 € / action	4,17 € / action	3,58 € / action	6,14 € / action	11,05 € / action
Type d'option	américaine	américaine	américaine	américaine	américaine	américaine
Cours spot	4,05 €	4,09 €	4,09 €	3,52 €	6,16 €	11,32 €
Maturité	4 ans	5 ans	5 ans	5ans	5 ans	5 ans
Volatilité	46,98%	47,08%	47,08%	44,67%	50,05%	53,94%
Taux d'intérêt EUR	0,1494%	0,3812%	0,3812%	-0,2062%	-0,3107%	-0,2509%
Rendement des dividendes	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Juste valeur estimée par BSA	1,30	1,64	1,64	1,32	2,59	5,17
Nombres d'options souscrites	42 000	0	25 900	60 000	70 000	80 000
Prix de souscription	0,60	0,70	0,00	0,00	0,00	0,00
Nombres d'options exercées	42 000	-	-	-	10 000,0	
Date d'expiration contractuelle	17/07/2021	13/06/2023	13/06/2023	26/06/2024	17/06/2025	24/06/2026
Période d'acquisition	aucune	aucune	aucune	aucune	aucune	aucune

	BSPCE 2022	BSA 2022
Date AG de mise en place du plan	23/06/2022	13/07/2022
Nombre d'options autorisées	80 000	60 000
Prix de souscription	0,00 €	0,70 €
Date de souscription	23/06/2022	
Exercibilité des BSA/BSPCE - "Vesting"	dès souscription	dès souscription
Prix d'exercice	6,63 € / action	6,25 € / action
Type d'option	américaine	américaine
Cours spot	6,64 €	6,23 €
Maturité	5 ans	5 ans
Volatilité	58,87%	55,17%
Taux d'intérêt EUR	1,9422%	1,5951%
Rendement des dividendes	0%	0%
Juste valeur estimée par BSA/BSPCE	3,42	3,01
Nombres d'options souscrites	80 000	60 000
Prix de souscription	0,00	0,70
Nombres d'options exercées		
Date d'expiration contractuelle	23/06/2027	13/07/2027
Période d'acquisition	aucune	aucune

Au cours de l'exercice 2023, la société a mis en place le plan décrit ci-après :

- Le Conseil d'administration a décidé d'émettre un total de 80.000 BSPCE 2023, soit 10.000 BSPCE au bénéfice de chacun des administrateurs non-salariés non dirigeants en fonction au 23 juin 2023.

BSPCE 2023	
Date AG de mise en place du plan	22/06/2023
Nombre d'options autorisées	80 000
Prix de souscription	0,00 €
Date de souscription	22/06/2023
Exercibilité des BSA/BSPCE - "Vesting"	dès souscription
Prix d'exercice	3,57 € / action
Type d'option	américaine
Cours spot	3,57 €
Maturité	5 ans
Volatilité	60,29%
Taux d'intérêt EUR	3,2948%
Rendement des dividendes	0%
Juste valeur estimée par BSA/BSPCE	1,84
Nombres d'options souscrites	
Nombres d'options souscrites	80 000
Prix de souscription	0,00
Nombres d'options exercées	
Date d'expiration contractuelle	22/06/2028
Période d'acquisition	aucune

Avances conditionnées :

Les dettes financières au passif du bilan correspondent à :

a) Une avance remboursable, accordée par l'organisme de financement BPI France, suite à la signature d'une convention de financement du programme de recherche EFFIMAB d'un montant total de 5 263 850 €, sous réserve d'en justifier les dépenses pour un montant total de 10 527 700 €.

Il s'agit d'une avance remboursable selon des critères de succès ou d'échec techniques du programme concerné. La société remboursera 6 198 257 euros à compter du 31 décembre 2024, sauf en cas d'échec du programme.

Au 31 décembre 2023, OSE Immunotherapeutics a perçu 4 473 849 € d'avance remboursable ; aucun remboursement n'a été effectué.

b) Une avance remboursable, accordée par l'organisme de financement BPI France, suite à la signature d'une convention de financement du programme de recherche EFFICLIN d'un montant total de 9 196 943 € (dont 1 090 753 € sous forme de subvention et 8 106 184 € sous forme d'avance), sous réserve d'en justifier les dépenses pour un montant total de 15 328 239 €.

Il s'agit d'une avance remboursable selon des critères de succès ou d'échec techniques du programme concerné. La société remboursera 9 850 000 euros à compter du 30 juin 2024, sauf en cas d'échec du programme.

Au 31 décembre 2023, OSE Immunotherapeutics a perçu 6 044 000 € d'avance remboursable ; aucun remboursement n'a été effectué.

c) Une avance remboursable, accordée par l'organisme de financement BPI France, suite à la signature d'une convention de financement du programme de recherche COVEPIT 1 d'un montant total de 5 187 918 € (dont 1 556 376 € sous forme de subvention et 3 631 542 € sous forme d'avance), sous réserve d'en justifier les dépenses pour un montant total de 6 484 898 €.

Il s'agit d'une avance remboursable selon des critères de succès ou d'échec techniques du programme concerné. La société remboursera 3 755 272 euros à compter du 31 décembre 2024, sauf en cas d'échec du programme.

En date du 17 janvier 2023, il a été prononcé un constat d'échec du projet selon les modalités suivantes :

- Remboursement partiel de l'avance récupérable à hauteur de 339 501 € avec une actualisation, à rembourser sur deux ans, à partir de juin 2025 ;
- Abandon de créance d'un montant de 1 923 841 €, comptabilisé en produit exceptionnel.

Au 31 décembre 2023, OSE Immunotherapeutics conserve 356 121 € d'avance remboursable ; les remboursements étant échelonnés sur les années 2025 à 2027.

d) Une avance remboursable, accordée par l'organisme de financement BPI France, suite à la signature d'une convention de financement du programme de recherche COVEPIT 2 d'un montant total de 10 710 394 € (dont 3 213 119 € sous forme de subvention et 7 497 275 € sous forme d'avance), sous réserve d'en justifier les dépenses pour un montant total de 13 587 993 €.

Il s'agit d'une avance remboursable selon des critères de succès ou d'échec techniques du programme concerné. La société remboursera 7 652 964 euros à compter du 31 décembre 2023, sauf en cas d'échec du programme.

En date du 17 janvier 2023, il a été prononcé un constat d'échec du projet selon les modalités suivantes :

- Abandon de créance d'un montant de 1 025 386 €, comptabilisé en produit exceptionnel.

Par ailleurs, BPI France a constaté un indu d'un montant de 2 819 320 €, présent en dettes financières. Cet indu fait l'objet d'un échéancier sur les années 2024 à 2026.

Dettes financières :

Les dettes financières au passif du bilan correspondent à la signature, en mai 2020, d'un contrat non dilutif d'un montant de 7 millions d'euros sous forme de Prêt Garanti par l'Etat (PGE) mis en place dans le cadre de la pandémie COVID-19, avec un groupe de banques françaises.

De plus, en février 2021, la société a signé avec la BEI un contrat de prêt de 25M€ qui sera disponible en 3 tranches selon des critères définis au contrat. La première tranche de 10M€ non-assortie de condition a été versée début juillet 2021. La seconde tranche de 10M€ a été versée en novembre 2022.

Ce prêt est assorti d'un taux d'intérêt fixe de 5 % annuel et payé annuellement, sur une maturité de cinq ans (chaque tirage est traité séparément en termes de maturité). Le remboursement de chaque tranche se fera donc à l'issue d'une période de cinq ans après la date de décaissement de ladite tranche.

De plus, la société, pour étendre sa visibilité financière, a pu assurer plusieurs lignes de financement au cours du premier semestre 2023 du fait des incertitudes pesant sur les marchés financiers.

Elle a pu obtenir des prêts pour un montant total de 5,3 millions d'euros (dont 0,6 m€ faisant l'objet d'une condition suspensive au 30 juin 2023, levée en Septembre 2023) du fait du soutien collectif de la Région Pays de la Loire, de BPI France et de son pool bancaire, le CIC, le Crédit Mutuel et BNP, permettant de financer ses programmes de R&D. Le prêt BFR BNP n'a pas été utilisé à la date de clôture.

Ces prêts ont un taux d'intérêt variant de 2 à 4% et un échéancier de remboursement de 3 à 7 ans.

Notes relatives à certains postes du compte de résultat

Informations requises par l'article R.123-198 - 9° du code de commerce :

Le montant total des honoraires du commissaire aux comptes figurant au compte de résultat de l'exercice s'élève à 174 000 € hors taxes pour le cabinet Ernst & Young et 49 750 € hors taxes pour le cabinet RBB Business Advisors au titre du contrôle légal des comptes et 20 000 € hors taxes au titre des conseils et prestations de services entrant dans les diligences directement liées à la mission du contrôle légal des comptes.

Produits d'exploitation :

A ce jour les produits d'exploitation de la société correspondent essentiellement aux revenus générés par les accords de licence avec les industries pharmaceutiques. Ces contrats incluent diverses composantes tels que :

- Les montants facturables à la signature (upfront), puis des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis ou bien encore d'objectifs commerciaux ou réglementaires (milestones).
- La refacturation forfaitaire de dépenses engagées (tels que les frais de recherches et développement, ou des dépenses de propriété intellectuelle).

Comptablement :

- Lorsque la société a transféré la licence à un industriel pharmaceutique et n'a pas d'engagements de développements futurs :
 - o Les montants facturables au titre de la signature du contrat sont immédiatement enregistrés en produits des redevances.
 - o Les montants facturables à franchissement d'un objectif défini contractuellement sont comptabilisés en produits des redevances à la date à laquelle la condition contractuelle est remplie.
- Lorsque la société n'a pas transféré l'ensemble des droits à un industriel pharmaceutique et est impliquée avec ce dernier dans les développements futurs, les montants facturables à franchissement d'un objectif défini contractuellement sont comptabilisés en produits à la date à laquelle la condition contractuelle est remplie.

Au cours de l'exercice 2023, aucun franchissement d'un objectif défini contractuellement n'a été réalisé.

En milliers d'euros	2023		
	Produits d'exploitation	Factures à établir	Produits constatés d'avance
Contrat BI			
Refacturation frais de développement	1 648	558	347
Cession de l'IP	-	-	-
Contrat Servier			
Refacturation frais de développement	229	-	-
Cession de l'IP	-	-	-
Contrat Veloxis			
Prestations diverses	53	-	-
Licence de distribution	-	-	-
Ventes divers			
Prestations diverses		-	-
Ventes de Flacons Tedopi dans le cadre de l'EAP*	72	-	-
Total	2 002	558	347

*EAP = Early Access to medicinal products = Autorisation d'accès compassionnel

Les produits d'exploitation sont de 2 002 milliers d'euros et sont composés de :

- 1 648 milliers d'euros liés à la refacturation de frais dans le cadre de l'accord signé avec Boehringer Ingelheim. Un montant de 558 milliers d'euros figure en FAE et un montant de 347 milliers d'euros figure en PCA.
- 229 milliers d'euros liés à la facturation de frais dans le cadre de l'accord-cadre signé avec la société française SERVIER.

Charges d'exploitation :

Les charges d'exploitation s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2023	31/12/2022
Frais de recherche et développement	24 193	29 953
Frais généraux	6 147	7 955
Honoraires comptables, juridiques, de conseil, de cotation boursière et de publicité	1 247	1 169
Total des charges d'exploitation	31 586	39 077

Les frais de recherche et développement de l'exercice sont constitués de dépenses engagées pour la création et le développement des différentes molécules de la société OSE Immunotherapeutics.

Crédit d'impôt recherche :

Dans le cadre de son activité de recherche, la société a engagé des dépenses éligibles au crédit d'impôt recherche et qui fait l'objet d'une demande auprès de l'administration fiscale pour un montant de 5 784 647 euros comptabilisé à la clôture.

Résultat exceptionnel :

Les produits exceptionnels comprennent les impacts de la fin des contrats de subventions sur les programmes COVEPIT1 et COVEPIT2, tels que décrit dans la partie sur "les avances conditionnées", pages 20 et 21.

Autres informations

Comptes consolidés :

En application de l'article L 233-16 du Code de commerce, la Société établit des comptes consolidés, en incluant les comptes de ses filiales OPI et OII suivant la méthode l'intégration globale.

Ces comptes sont établis en conformité avec les normes comptables internationales IFRS.

Une copie des états financiers consolidés peut être obtenue au siège social de la société OSE Immunotherapeutics.

Rémunérations des organes de direction :

Cette information n'est pas mentionnée dans la présente annexe, car elle conduirait indirectement à donner une rémunération individuelle.

Rémunérations versées aux administrateurs :

Le Conseil d'Administration a fixé le montant global des jetons de présence attribués aux administrateurs à raison de leur mandat d'administrateur de la Société au titre de l'exercice 2023. Les jetons de présence sont accordés suivant l'assiduité des membres.

Autres engagements :

Engagements reçus au titre de contrats de licence et de distribution le cas échéant

Dans le cadre d'accords de licence et de distribution, la société BOEHRINGER INGELHEIM, la société RAFA, la société CKD et la société VELOXIS se sont engagées à verser à la société :

- Des paiements forfaitaires en fonction du franchissement de certaines étapes de développement et d'atteinte de chiffre d'affaires ;
- Des royalties lors de la commercialisation des produits.

Engagements à la vue des contrats de sous-licence avec SELEXIS

Dans le cadre d'accords de licence commerciale signé avec la société SELEXIS, la société OSE IMMUNOTHERAPEUTICS s'est engagée à verser à la société SELEXIS :

- Des paiements forfaitaires en fonction du franchissement de certaines étapes, en rémunération de la licence consentie par SELEXIS ;
- Des royalties ou milestones (sur option en fonction du niveau des ventes) lors de la commercialisation des produits.

Engagements à la vue des contrats de sous-licence avec l'Inserm

Deux contrats d'exploitation ont été établis avec l'INSERM Nantes :

- En octobre 2011 pour le projet MD707, incluant le dépôt d'un brevet en copropriété ;
- En mars 2013 pour le projet FR104 incluant le dépôt d'un brevet en copropriété.

Ces contrats accordent les droits d'exploitations mondiaux sur la licence de brevet pour chacun des projets.

Pour FR104, OSE IMMUNOTHERAPEUTICS a signé avec VELOXIS un contrat de sous-licence, qui prévoit de verser des redevances calculées sur les revenus de sous-licences.

Autres engagements hors bilan

Dans le cadre de l'opération initiale d'acquisition des actifs Memopi® (dont TEDOPI) auprès de la société pharmaceutique Takeda, la Société s'est engagée à verser un complément de prix lors de l'enregistrement de son produit puis des royalties limitées à un seul chiffre sur les ventes futures.

La société ne dispose pas d'autres engagements hors bilan à la clôture.

Liste des transactions effectuées avec des parties liées :

Aucune information n'est à fournir car les transactions entre parties liées visées à l'article R123-198 du Code de commerce ont été conclues à des conditions normales de marché ou effectuées avec des sociétés détenues en totalité, directement ou indirectement.

Engagements financiers

ENGAGEMENTS DONNES :

Nature des engagements donnés	Montant en Euros
Effets escomptés non échus	
Avail et cautions	
Crédit-bail mobilier	33 104
Crédit-bail immobilier	
Autres engagements	
Engagements de départ en retraite	
TOTAL	33 104

- Garantie de paiement de loyer au profit du CIC : 435 593 €
- Diverses cautions de garantie au profit du CM : 90 000 €
- Diverses cautions de garantie au profit du CIC : 10 000 €

ENGAGEMENTS RECUS :

Nature des engagements reçus	Montant en Euros
Abandon de créances	
Etat : 90 % des emprunts PGE et PGE Résilience	5 023 162
BPI : 70 % des emprunts BFR	416 193
TOTAL	5 439 355

La société bénéficie d'une garantie de la part de l'Etat à hauteur de 90% du montant d'origine dans le cadre de ses emprunts PGE et PGE Résilience auprès de la BNP, du Crédit Mutuel et du CIC. Le capital restant dû au 31 décembre 2023 s'élève à 5 581 milliers d'euros.

La société bénéficie d'une garantie de la part de BPI à hauteur de 70% du montant d'origine dans le cadre de ses emprunts BFR auprès du Crédit Mutuel et du CIC. Le capital restant dû au 31 décembre 2023 s'élève à 595 milliers d'euros.

Fonds commercial

Éléments constitutifs du fonds commercial	Montant des éléments				Montant des dépréciations
	Achetés	Réévalués	Reçus en apport	Global	
Fonds de commerce de la société Effimune (suite fusion du 31/05/2016)			42 733 633	42 733 633	
	TOTAL		42 733 633	42 733 633	

Liste des filiales et participations

Filiales	Capital	Q.P. détenue	Val. brute titres	Prêts avances	Chiffre d'affaires
	-----	-----	-----	-----	-----
	Capitaux propres	Divid. encaiss.	Val. nette titres	Cautions	Résultat
SA OSE PHARMA INTERNATIONAL 4 RUE DE L'ATHENE 1205 GENEVE (conversion CHF/EUR)	83 001 ----- 93 869	100.00 -----	50 000 000 ----- 50 000 000	1 291 605 -----	----- ----- -184 276
OSE IMMUNOTHERAPEUTICS INC 185 ALEWIFE BROOK PARKWAY STE 210 02138 CAMBRIDGE MA (conversion USD/	1 ----- -30 476	100.00 -----	931 ----- 931	30 520 -----	----- ----- -6 196

Participations	Capital	Q.P. détenue	Val. brute titres	Prêts avances	Chiffre d'affaires
	-----	-----	-----	-----	-----
	Capitaux propres	Divid. encaiss.	Val. nette titres	Cautions	Résultat
	-----	-----	-----	-----	-----

Etat des immobilisations

Cadre A	Valeur brute en début d'exercice	Réévaluation de l'exercice	Augmentations Acquisitions créances virements
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES			
Frais d'établissement et de développement			
Autres postes d'immobilisations incorporelles	42 922 841		3 089
TOTAL	42 922 841		3 089
IMMOBILISATIONS CORPORELLES			
Terrains			
Constructions sur sol propre			
Constructions sur sol d'autrui	313 550		1 356
Inst. gales., agencs. et aménagt. const.			
Installations techniques, matériel et outillages ind.	1 434 319		13 469
Inst. gales., agencs. et aménagt. divers			
Mat. de transport			
Mat. de bureau et info., mobilier	276 806		4 095
Emballages récupérables et divers			
Immobilisations corporelles en cours			
Avances et acomptes			
TOTAL	2 024 676		18 920
IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES			
Participations évaluées par mise en équivalence			
Autres participations	50 000 931		
Autres titres immobilisés	438 135		1 455 414
Prêts et autres immobilisations financières	635 116		1 742 867
TOTAL	51 074 182		3 198 281
TOTAL GENERAL	96 021 698		3 220 290
Cadre B	Diminutions	Valeur brute des immc en fin d'exercice	Révaluat. légale ou éval. par mise en équival. Valeur d'origine des immo en fin d'exercice
	Virement	Cession	
Frais d'établissement et de développement			
Autres postes d'immobilisations incorporelles			42 925 930
TOTAL			42 925 930
Terrains			
Constructions sur sol propre			
Constructions sur sol d'autrui			314 906
Inst. gales., agencs. et aménagt. const.			
Installations techniques, matériel et outillages ind.		3 340	1 444 448
Inst. gales., agencs. et aménagt. divers			
Mat. de transport			
Mat. de bureau et info., mobilier		57 942	222 959
Emballages récupérables et divers			
Immobilisations corporelles en cours			
Avances et acomptes			
TOTAL	61 282	1 982 313	
Participations évaluées par mise en équivalence			
Autres participations			50 000 931
Autres titres immobilisés	1 615 706		277 843
Prêts et autres immobilisations financières	1 467 696		910 287
TOTAL	3 083 403	51 189 060	
TOTAL GENERAL	3 144 685	96 097 304	

Etat des amortissements

Situations et mouvements de l'exercice							
	Immobilisations amortissables	Montant au début de l'exercice	Augment.	Diminut.	Montant en fin d'exercice		
Immobilisations incorporelles							
Frais d'établissement et développement							
Fonds commercial							
Autres postes d'immobilisations incorporelles		21 747	30 361			52 107	
	IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	21 747	30 361			52 107	
Immobilisations corporelles							
Terrains							
Constructions - Sur sol propre							
: - Sur sol d'autrui		169 943	45 932			215 875	
Installations générales, agencements et aménagements des constructions							
Installations techniques, matériel et outillage industriel		938 680	211 402	2 984		1 147 098	
Installations générales, agencements et aménagements divers							
Matériel de transport							
Matériel de bureau et informatique, mobilier		173 066	34 706	52 574		155 198	
Emballages récupérables et divers							
	IMMOBILISATIONS CORPORELLES	1 281 689	292 040	55 558		1 518 171	
	TOTAL GÉNÉRAL	1 303 436	322 401	55 558		1 570 279	
Ventilation des mouvements affectant la provision pour amortissements dérogatoires							
Immobilisations amortissables	Différentiel de durée	Dotations			Reprises		Mvt net des amort. à la fin de l'ex.
		Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	Différentiel de durée	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	
Immobilisations incorporelles							
Frais d'établissement et dvp.							
Fonds commercial							
Autres postes d'immo. incorp.							
	TOTAL						
Immobilisations corporelles							
Terrains							
Constructions - Sur sol propre							
: - Sur sol d'autrui							
Inst. gales, agencs et aménag. des constructions							
Inst. techniques, mat. et outillage industriels							
Inst. gales, agenc. et aménagements divers							
Matériel de transport							
Mat. de bur. et informat., mob.							
Emballages récup. et divers							
	TOTAL						
Frais d'acqui. de titres de particip.							
	TOTAL GÉNÉRAL						
	TOTAL GÉNÉRAL NON VENTILÉ	TOTAL GÉNÉRAL NON VENTILÉ	TOTAL GÉNÉRAL NON VENTILÉ	TOTAL GÉNÉRAL NON VENTILÉ	TOTAL GÉNÉRAL NON VENTILÉ	TOTAL GÉNÉRAL NON VENTILÉ	
	Mouvements de l'exercice affectant les charges réparties sur plusieurs exercices	Montant net au début de l'exercice	Augment.	Dotations exercice aux amort.	Montant net en fin d'exercice		
Frais d'émission d'emprunts à étaler							
Primes de remboursement des obligations							
Commentaires : néant							

Etat des provisions et dépréciations

Nature des provisions	Montant au début de l'exercice	Augmentations des dotations de l'exercice	Diminutions reprises à la fin de l'exercice		Montant à la fin de l'exercice
			Utilisées	Non-utilisées	
Réglémentées					
Provisions pour reconstitution des gisements					
Provisions pour investissements					
Provisions pour hausse des prix					
Amortissements dérogatoires					
Prov. Fisc. pour Impl. à l'étranger av. 01/01/1992					
Prov. Fisc. pour Impl. à l'étranger apr. 01/01/1992					
Provisions pour prêts d'installation					
Autres provisions réglementées					
	TOTAL I				
Risques et charges					
Provisions pour litiges	91 393		91 393		
Provisions pour garanties données aux clients					
Provisions pour pertes sur marché à terme					
Provisions pour amendes et pénalités					
Provisions pour pertes de change					
Provisions pour pensions & obligations	432 446		3 743		428 703
Provisions pour impôts					
Provisions pour renouvellement des immobilisations					
Provisions pour gros entretiens et grandes révisions					
Provisions pour charges soc. fisc. sur congés à payer					
Autres provisions pour risques et charges	589 309		482 594		106 715
	TOTAL II		577 730		535 418
Dépréciations					
Nature des dépréciations	Montant au début de l'exercice	Augmentations des dotations de l'exercice	Diminutions reprises à la fin de l'exercice		Montant à la fin de l'exercice
			Utilisées	Non-utilisées	
Immobilisations incorporelles					
Immobilisations corporelles					
Immobilisations titres mis en équivalence					
Immobilisations titres de participations					
Immobilisations financières		13 936			13 936
Sur stocks et en cours					
Sur comptes clients					
Autres provisions pour dépréciation					
	TOTAL III		13 936		13 936
TOTAL GENERAL (I+II+III)	1 113 148	13 936	577 730		549 354
<i>Dont dotations et reprises : - d'exploitation</i>			577 730		
<i>Dont dotations et reprises : - financières</i>			13 936		
<i>Dont dotations et reprises : - exceptionnelles</i>					
<i>Titres mis en équivalence : Montant de la dépréciation</i>					

Etat des créances

	Montant brut	Liquidité de l'actif	
		Echéances à moins d'1 an	Echéances à plus d'1 an
De l'actif immobilisé			
Créances rattachées à des participations			
Prêts (1) (2)			
Autres immobilisations financières	910 287		910 287
De l'actif circulant			
Clients douteux ou litigieux			
Autres créances clients	1 094 964	1 094 964	
Créances représentatives de titres prêtés			
Personnel et comptes rattachés	1 617	1 617	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	28 312	28 312	
Impôts sur les bénéfices	5 784 647	5 784 647	
Taxe sur la valeur ajoutée	1 471 487	1 471 487	
Autres impôts, taxes et versements assimilés			
Divers			
Groupe et associés (2)	1 329 143		1 329 143
Débiteurs divers (dont créances relatives à des op. de pension de titres)	789 744	789 744	
Charges constatées d'avance	2 745 344	2 745 344	
TOTAL	14 155 545	11 916 116	2 239 430

(1) Montant des prêts accordés en cours d'exercice

(1) Montant des remboursements obtenus en cours d'exercice

(2) Prêts et avances consentis aux associés personnes physiques

Etat des dettes

	Montant brut	Degré d'exigibilité du passif		
		Echéances à moins d'1 an	Echéances de 1 à 5 ans	Echéances à plus de 5 ans
Emprunts obligataires convertibles (1)				
Autres emprunts obligataires (1)				
Emprunts et dettes auprès des étabts de crédit(1)				
- à 1 an max. à l'origine	1 323 000	1 323 000		
- à plus d'1 an à l'origine	30 977 914	3 461 754	26 841 160	675 000
Emprunts et dettes financières diverses (1)(2)	634 041	634 041		
Fournisseurs et comptes rattachés	9 284 106	9 284 106		
Personnel et comptes rattachés	925 290	925 290		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	704 119	704 119		
Impôts sur les bénéfices				
Taxe sur la valeur ajoutée	81 022	81 022		
Obligations cautionnées				
Autres impôts, taxes et assimilés	70 496	70 496		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	5 886	5 886		
Groupe et associés (2)	36	36		
Autres dettes (dont dettes relatives à des op. de pension de titres)	113 328	113 328		
Dettes représentatives de titres empruntés				
Produits constatés d'avance	347 191	347 191		
TOTAL	44 466 429	16 950 269	26 841 160	675 000
<i>(1) Emprunts souscrits en cours d'exercice</i>	7 842 320			
<i>(1) Emprunts remboursés en cours d'exercice</i>	1 846 034			
<i>(2) Emprunts et dettes contractés auprès des associés personnes physiques</i>	19			

Accroissement et allègement de la dette future d'impôt

Accroissements et allègements	Montant	Impôt
Accroissements		
Provisions réglementées :		
- Amortissements dérogatoires		
- Provision pour hausse des prix		
- Provision pour fluctuation des cours		
Autres :		
TOTAL		
Allègements		
Provisions non déductibles l'année de leur comptabilisation :		
- Provision pour congés payés		
- Participation des salariés		
- Provision pour primes	702 522	
- Provision pour engagements retraite	428 703	
Autres :		
- Déficits reportable	120 018 036	
TOTAL		
	121 149 261	

Variations des capitaux propres

Rubriques	Montant
Capitaux propres N-1 après résultat et avant AGO	79 231 655
Distributions	
	Capitaux propres à l'ouverture de l'exercice
	79 231 655
Variations du capital social	
Variation des primes d'émission, de fusion, d'apport, ...	
Variation des subventions d'investissement et des provisions réglementées	
Variation des autres postes	
	Apports reçus avec effet rétroactif à l'ouverture de l'exercice
	Capitaux propres à l'ouverture de l'exercice après apports rétroactifs
	79 231 655
Variations du capital social	624 740
Variations du compte de l'exploitant	
Variations des primes d'émission, de fusion, d'apport ...	10 996 304
Variations des écarts de réévaluation	
Variations des réserves légales, statutaires, contractuelles et autres	
Variations des réserves réglementées	
Variations du report à nouveau	-14 139 435
Variations des subventions d'investissement et provisions réglementées	
- Affectations du résultat N-1 en capitaux propres (hors distributions)	14 139 435
	Variations en cours d'exercice
	11 621 044
	Capitaux propres à la clôture de l'exercice avant résultat
	90 852 699
Résultat de l'exercice	-20 313 686
	Capitaux propres à la clôture de l'exercice après résultat et avant assemblée annuelle
	70 539 013

Produits à recevoir

(Article R123-189 du Code de Commerce)

Produits à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan	Exercice clos le	Exercice clos le
	31/12/2023	31/12/2022
Créances rattachées à des participations		
Autres titres immobilisés		
Prêts		
Autres immobilisations financières		
Créances clients et comptes rattachés	557 647	285 621
Autres créances	825 074	530 046
Valeurs mobilières de placement	91 188	3 566
Disponibilités		
TOTAL	1 473 909	819 233

Détail des Produits à recevoir

Produits à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan	Exercice clos le	Exercice clos le
	31/12/2023	31/12/2022
Créances rattachées à des participations		
Autres titres immobilisés		
Prêts		
Autres immobilisations financières		
Créances clients et comptes rattachés	557 647	285 621
41810000 CLIENTS PROD. NON ENC. FACT	557 647	285 621
Autres créances	825 074	530 046
40980000 RRR A OBTEN. AVOIR A RECEV	160 819	98 340
43870000 IJSS A RECEVOIR	28 312	596
45581000 ASSOC. CPTS COUR. INT. COUR.	7 018	6 756
46870000 DIVERS PROD. A RECEVOIR	628 925	424 354
Valeurs mobilières de placement	91 188	3 566
50880000 INT COURJUS/CERTIFICATS	91 188	3 566
Disponibilités		
TOTAL	1 473 909	819 233

Charges à payer

(Article R123-189 du Code de Commerce)

Charges à payer incluses dans les postes suivants du bilan	Exercice clos le	Exercice clos le
	31/12/2023	31/12/2022
Emprunts obligataires convertibles		
Autres emprunts obligataires		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	305 742	263 730
Emprunts et dettes financières diverses	634 041	505 380
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 932 107	3 942 615
Dettes fiscales et sociales	1 347 910	1 714 305
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	5 886	33 419
Autres dettes		
TOTAL	5 225 685	6 459 449

Détail des Charges à payer

Charges à payer incluses dans les postes suivants du bilan	Exercice clos le	Exercice clos le
	31/12/2023	31/12/2022
Emprunts obligataires convertibles		
Autres emprunts obligataires		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	305 742	263 730
1 688 400 0 INT.COUR./EMPR.ETB CREDIT	305 742	261 404
5 186 000 0 INTERETS COURUS A PAYER		2 326
Emprunts et dettes financières diverses	634 041	505 380
1 688 800 0 INTERETS COURUS SUR AVANCES REMBOURSABLES	634 041	505 380
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 932 107	3 942 615
4 081 000 0 FOURN. FACT.NON PARVENUES	2 932 107	3 942 615
Dettes fiscales et sociales	1 347 910	1 714 305
4 282 000 0 DETTES PROV./CONGES PAYES	427 891	499 841
4 286 000 0 PERS.AUTR.CHARGES A PAYER	495 257	700 585
4 382 000 0 CHARG.SOC./CONGES A PAYER	197 236	216 848
4 386 000 0 AUTR.CHARG.SOCIALA PAYER	207 265	275 961
4 486 000 0 ETAT CHARGES A PAYER	20 261	21 070
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	5 886	33 419
4 084 000 0 FOURNISSEURS D'IMMOBILISATIONS	5 886	33 419
Autres dettes		
TOTAL	5 225 685	6 459 449

Produits et charges constatés d'avance

Produits constatés d'avance	Exercice clos le	
	31/12/2023	31/12/2022
Produits d'exploitation	347 191	587 619
Produits financiers		
Produits exceptionnels		
TOTAL	347 191	587 619

Charges constatées d'avance	Exercice clos le	
	31/12/2023	31/12/2022
Charges d'exploitation	2 745 344	3 451 748
Charges financières		
Charges exceptionnelles		
TOTAL	2 745 344	3 451 748

Détail du résultat exceptionnel

Compte de résultat	Solde		Variation	
	31/12/2023	31/12/2022	Montant	%
Produits Exceptionnels				
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	3 040 813	650	3 040 163	+1 000
77180000 PROD.EXCEPT./OPER.GESTION	2 950 813		2 950 813	-
77200000 PROD.EXPLOIT./EXERC.ANTER	90 000	650	89 350	+1 000
Produits exceptionnels sur opérations en capital	172 933	90 123	82 810	92
77830000 BONIS PROV. DU RACHAT D'ACT PR	172 933	90 123	82 810	92
Reprises sur provisions, dépréciations et transferts de charge				
TOTAL DES PRODUITS	3 213 745	90 773	3 122 973	3 440
Charges Exceptionnelles				
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	27 366	2 751	24 615	895
67120000 CHARGES EXCEP. - PENALITES ET AMENDES	2 000	2 152	-152	-7
67180000 CHARGES EXCEP./OP.GESTION	25 000		25 000	-
67200000 CHARGES EXPLOIT./EXER.ANTER	366	599	-233	-39
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	295 639	286 259	9 381	3
67520000 VAL.COMPTA.IMMOB.CORP.CED	5 724	83 868	-78 144	-93
67830000 MALI PROV. DU RACHAT D'ACT. PR	289 915	202 390	87 525	43
Dotations exceptionnelles aux amortissements, dépréciations et provisions				
TOTAL DES CHARGES	323 005	289 009	33 996	12
RESULTAT EXCEPTIONNEL	2 890 740	-198 236	3 088 977	-1 558

18.1.6 Comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2023

Bilan consolidé

(Montants en milliers d'euros)

ACTIF	Note	31/12/2023	31/12/2022
ACTIFS NON COURANTS			
Immobilisations incorporelles	1.1	46 401	48 784
Immobilisations corporelles	1.2	464	743
Droits d'utilisation	1.3	3 606	4 236
Actifs financiers	1.4	910	635
Actifs d'impôts différés	10.1	195	182
TOTAL ACTIFS NON COURANTS		51 576	54 581
ACTIFS COURANTS			
Créances clients et comptes rattachés	2.2	982	403
Autres actifs courants	2.3	10 824	11 177
Trésorerie et équivalent de trésorerie	2.1	18 672	25 620
TOTAL ACTIFS COURANTS		30 478	37 200
TOTAL ACTIF		82 054	91 781
PASSIF			
CAPITAUX PROPRES			
Capital social	4.1	4 330	3 705
Primes d'émission	4.1	76 643	65 611
Titres en auto-contrôle	4.4	(408)	(549)
Réserves et report à nouveau		(34 587)	(18 349)
Résultat consolidé		(23 003)	(17 760)
TOTAL CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS		22 975	32 658
PASSIFS NON COURANTS			
Dettes financières - part non courante	5	35 508	37 231
Dettes locatives long terme	5	3 032	3 586
Passifs d'impôts différés	10.2	1 311	1 514
Provisions non courantes	7	429	524
TOTAL PASSIFS NON COURANTS		40 280	42 856
PASSIFS COURANTS			
Dettes financières - part courante	5	6 403	3 093
Dettes locatives court terme	5	858	883
Fournisseurs et comptes rattachés	6.1	9 299	8 539
Passifs d'impôts exigibles	6.2	20	21
Dettes fiscales et sociales	6.2	1 867	2 916
Autres dettes	6.1	351	816
TOTAL PASSIFS COURANTS		18 799	16 268
TOTAL CAPITAUX PROPRES ET PASSIF		82 054	91 781

Etat du résultat global consolidé

En milliers d'euros	Note	31/12/2023	31/12/2022
Chiffre d'affaires	8.1	2 227	18 302
Autres produits de l'activité	8.1	0	0
TOTAL DES PRODUITS DE L'ACTIVITE		2 227	18 302
Frais de recherche et développement	8.2	(17 158)	(26 893)
Frais généraux	8.3	(6 015)	(6 672)
Charges liées aux paiements en actions	8.4	(2 034)	(3 130)
RESULTAT OPERATIONNEL COURANT		(22 980)	(18 392)
Autres produits et charges opérationnels		(6)	(84)
RESULTAT OPERATIONNEL		(22 986)	(18 476)
Produits financiers	9	2 177	2 079
Charges financières	9	(2 412)	(1 624)
RESULTAT AVANT IMPÔT SUR LE RESULTAT		(23 221)	(18 022)
IMPÔT SUR LE RESULTAT	10.3	219	263
RESULTAT NET CONSOLIDE		(23 003)	(17 760)
<i>dont résultat consolidé attribuable aux actionnaires des entités consolidées</i>		<i>(23 003)</i>	<i>(17 760)</i>
Résultat consolidé par action revenant aux actionnaires des entités consolidées			
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	12	19 562 147	18 527 401
- Résultat de base par action (€ / action)		(1,18)	(0,96)
- Résultat dilué par action (€ / action)		(1,18)	(0,96)

En milliers d'euros	31/12/2023	31/12/2022
RESULTAT NET	(23 003)	(17 760)
<i>Eléments amenés à être recyclés en compte de résultat :</i>		
Profits de juste valeur sur actifs financiers disponibles à la vente, nets d'impôts		
Ecart de conversion	(77)	(61)
<i>Eléments n'étant pas amenés à être recyclés en compte de résultat :</i>		
Gains (et pertes) actuariels sur avantages au personnel (net d'impôt)	(9)	122
Autres éléments du résultat global consolidé sur la période	(86)	61
RESULTAT GLOBAL CONSOLIDE	(23 089)	(17 699)

Etat de variation des capitaux propres consolidés

En milliers d'euros	Capital social	Primes d'émission	Impacts cumulés des variations de change	Titres auto-détenus	Réserves et résultats consolidés	Total capitaux propres consolidés
CAPITAUX PROPRES CONSOLIDES AU 31 DECEMBRE 2021	3 705	65 605	(150)	(160)	(21 111)	47 890
Résultat consolidé de la période					(17 760)	(17 760)
<i>Ecart actuariel (net d'impôt)</i>					122	122
<i>Ecart de conversion</i>			(61)			(61)
Résultat global consolidé	0	0	(61)	0	(17 638)	(17 699)
Impact ID sur Ecart conversion brevet OPI			(9)			(9)
Souscription de BSA		6				6
Paiement en actions					2 728	2 728
Opérations sur titres auto-détenus				(390)	132	(258)
CAPITAUX PROPRES CONSOLIDES AU 31 DECEMBRE 2022	3 705	65 611	(220)	(549)	(35 890)	32 658
Résultat consolidé de la période					(23 003)	(23 003)
<i>Ecart actuariel (net d'impôt)</i>					(9)	(9)
<i>Ecart de conversion</i>			(77)			(77)
Résultat global consolidé	0	0	(77)	0	(23 012)	(23 089)
Variations de capital - Bspce 2019	2	34				36
Variations de capital - Aga	75	(75)				0
Impact ID sur Ecart conversion brevet OPI			(12)			(12)
Reconnaissance du CA - impact N-1 Effimune (1)						0
Souscription de BSA		300				300
Exercice BSA VESTER	548	10 773				11 321
Paiement en actions					1 746	1 746
Opérations sur titres auto-détenus				141	(126)	15
CAPITAUX PROPRES CONSOLIDES AU 31 DECEMBRE 2023	4 330	76 643	(309)	(408)	(57 282)	22 975

Tableau des flux de trésorerie consolidé

En milliers d'euros	Note	2023	2022
Résultat net consolidé		-23 003	-17 760
+/- Dotations nettes aux amortissements	1.2	2 679	2 795
+/- Dotations provisions retraites	7	-14	147
+/- Dotations provisions litiges		-91	-198
+/- Dotations aux amortissements sur droits d'utilisation	1.3	846	742
+/- Charges et produits calculés liés aux stock-options et assimilés (1)	8.4	1 746	2 728
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt		-17 838	-11 545
+ Coût de l'endettement financier net	5	-657	-3 066
+/- Charge d'impôt (y compris impôts différés)	10.3	-219	-263
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt (A)		-18 714	-14 874
- Impôts versés		0	0
- Variation créances/dette d'impôts		-216	-236
+/- Variation du B.F.R. (2)		-835	-3 142
FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE (D)		-19 764	-18 252
+ / - Variations d'immobilisations corporelles et incorporelles	1.2	-16	-274
+ / - Variation nette de droits d'utilisations		-216	0
+ / - Variation des immobilisations financières		-275	300
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT (E)		-507	26
+ Augmentation de capital (incluant la prime d'émission)	4.1	11 357	0
+/- Frais augmentation de capital	4.1	0	6
+ Souscription de BSA	4.3	300	0
+ Encaissements liés aux nouveaux emprunts	5	5 023	12 056
- Remboursements/Diminutions d'emprunts	5	-2 719	-1 010
- Variation nette de la dette locative (3)	5	-637	-785
- Intérêts financiers nets versés	5	0	0
+/- Autres flux liés aux opérations de financement		0	0
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT (F)		13 324	10 267
+/- Incidence des variations des cours des devises (G)		0	0
VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE H = (D + E + F + G)		-6 948	-7 959
TRESORERIE D'OUVERTURE (I)	2.1	25 620	33 579
TRESORERIE DE CLOTURE (J)	2.1	18 672	25 620

(1) 1 746 milliers d'euros de charges d'évaluation des actions gratuites et BSA/BSPCE attribuées au 31 décembre 2023.

(2) La variation du BFR s'explique principalement comme suit :

- augmentation des créances clients pour 578 milliers d'euros
- diminution des autres actifs courants pour 353 milliers d'euros
- augmentation des dettes fournisseurs pour 759 milliers d'euros
- diminution des dettes fiscales et sociales pour 1 048 milliers d'euros
- diminution des autres dettes pour 464 milliers d'euros

(3) Cette ligne est liée à l'application de IFRS 16 et correspond au remboursement des dettes locatives pour 637 milliers d'euros.

Notes aux états financiers consolidés

1 INFORMATIONS RELATIVES A L'ENTREPRISE PRESENTANT LES ETATS FINANCIERS

OSE Immunotherapeutics (« Le Groupe » ou « La société ») est une société de biotechnologie dédiée au développement d'immunothérapies innovantes agissant sur les cellules activatrices ou sur les cellules suppressives pour stimuler ou inhiber la réponse immune et restaurer les désordres immunitaires en immuno-oncologie, dans les maladies auto-immunes et en transplantation. Elle dispose d'un portefeuille de produits innovants en clinique et en pré-clinique, et d'accords avec des groupes pharmaceutiques internationaux. Le siège social d'OSE Immunotherapeutics est situé à Nantes. Les équipes sont basées à Nantes et Paris.

OPI, filiale à 100% d'OSE Immunotherapeutics, est une société de droit suisse créée en février 2012 qui possède les droits sur le produit TEDOPI (OSE-2101) acquis auprès de la société Biotech Synergy (US) en avril 2012. OPI concède à OSE Immunotherapeutics la licence du produit TEDOPI (OSE-2101).

OSE Immunotherapeutics Inc. est une société de droit américain créée en avril 2017 afin de servir de point d'appui dans le cadre d'une collaboration scientifique internationale.

2 FAITS CARACTERISTIQUES

2.1 TEDOPI

En février 2023, la Société a fait un point d'étape réglementaire sur Tedopi® en annonçant la recommandation positive de la « Food and Drug Administration » (FDA) sur le « Type C meeting », suite à l'avis scientifique favorable de la « European Medicines Agency » (EMA) sur l'essai confirmatoire de phase 3 en deuxième ligne de traitement.

En mars 2023, la Société a reçu une nouvelle autorisation d'accès précoce en Espagne pour Tedopi® dans le cancer du poumon après échec de l'immunothérapie.

L'Agence du médicament espagnole (Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS) a rendu disponible un nouveau programme d'accès précoce permettant aux patients d'avoir accès à Tedopi® dans le cadre d'une autorisation pour « situation spéciale » (1) pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé ou métastatique après échec d'un traitement par inhibiteur de point de contrôle (IPC). Cette autorisation pour « situation spéciale » est basée sur les données cliniques positives de l'essai de phase 3 initial de Tedopi® en troisième ligne de traitement (ATALANTE-1) et sur le fort besoin médical de ces patients.

L'autorisation en « situation spéciale » (Real Decreto 1015/2009) vise à permettre un accès précoce aux médicaments pour les patients souffrant d'une maladie rare ou sévère, dont le besoin médical est très important et pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques approuvées.

En mai 2023, la Société et le GERCOR, groupe de cliniciens en oncologie, ont annoncé la fin du recrutement des patients dans l'essai clinique de phase 2 TEDOPaM évaluant Tedopi® dans le cancer du pancréas avancé.

Au total, 136 patients ont été inclus dans l'essai clinique de phase 2. Une analyse de futilité est prévue au 3ème trimestre 2023 et les résultats de la phase 2 sont attendus au 3ème trimestre 2024.

En juin 2023, la Société a présenté deux abstracts cliniques sur Tedopi® au congrès 2023 de l'ASCO.

L'un concernant Atalante-1, un essai clinique positif de phase 3 de Tedopi® versus chimiothérapie standard dans le cancer du poumon non à petites cellules après échec d'une immunothérapie, avec de nouvelles données sur les facteurs pronostiques associés à la survie globale, qui confirment le mécanisme d'action de Tedopi® dans l'amélioration de la survie globale des patients.

Le second concernant Tedova, un essai clinique de phase 2 mené sous la promotion du groupe coopérateur français en oncologie ARCAGY-GINECO, avec le soutien de Merck Sharp & Dohme Corp., une filiale de Merck & Co., Inc, étudiant une approche innovante de Tedopi® en combinaison dans le cancer de l'ovaire, une indication avec un fort besoin médical.

En juillet 2023, la Société a annoncé la délivrance d'un nouveau brevet aux États-Unis portant sur l'utilisation de Tedopi® dans le cancer après échec d'un traitement par inhibiteur de point de contrôle PD-1 ou PD-L1. Ce nouveau brevet renforce la valeur de Tedopi® et assure la protection du produit aux États-Unis jusqu'en 2037.

En septembre 2023, la Société a annoncé la publication, revue par un Comité de lecture, dans 'Annals of Oncology'* des résultats de l'essai clinique de phase 3 randomisé (Atalante-1**) de Tedopi®, vaccin contre le cancer à base d'épitopes administré en monothérapie chez des patients HLA-A2 positifs atteints d'un CPNPC avancé ou métastatique, en 3ème ligne de traitement en résistance secondaire aux inhibiteurs de point de contrôle IPCs.

En novembre 2023, la Société a annoncé avoir signé un accord de collaboration avec GenDx pour le développement d'un test diagnostique compagnon associé à Tedopi®. Cet accord de collaboration vise à développer et valider un test diagnostique compagnon (CDx) dans le cadre de la préparation de l'essai clinique pivot confirmatoire de phase 3 de Tedopi®, candidat vaccin contre le cancer, en deuxième ligne de traitement dans le cancer du poumon non à petites cellules (PNPC).

2.2 Lusvertikimab (OSE-127)

En février 2023, la Société a annoncé la publication en ligne dans la revue à Comité de lecture 'The Journal of Immunology' des résultats cliniques positifs de Phase 1 d'OSE-127/S95011.

Elle a également présenté un point d'étape sur le produit développé en immuno-inflammation dans deux études cliniques de Phase 2 menées dans la rectocolite hémorragique (promoteur OSE) et dans le syndrome de Sjögren primaire (promoteur Servier).

Enfin, la Société a également présenté des données précliniques d'efficacité en hématologie dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) au congrès de l'association américaine de la recherche sur le cancer (AACR) 2023.

En mai 2023, OSE Immunotherapeutics et Servier ont décidé d'un commun accord de mettre fin à l'option de licence en raison, d'une part, de l'engagement stratégique d'OSE Immunotherapeutics dans la rectocolite hémorragique, et d'autre part, pour Servier après la revue des priorités de son portefeuille suite aux résultats négatifs de l'étude clinique exploratoire de phase 2a dans le syndrome de Sjögren primaire dont Servier était le promoteur.

Suite à cette décision commune, OSE a décidé de continuer activement son essai clinique international de phase 2 dans la rectocolite hémorragique. En effet, OSE est convaincu du potentiel clinique d'OSE-127, et le DSMB de juillet 2023 ne fait que confirmer cette conviction.

En juillet 2023, la Société a annoncé que le Comité d'experts indépendant (DSMB, Drug Safety Monitoring Board) de l'étude clinique de phase 2 de l'antagoniste du récepteur à l'IL-7 (IL-7R) Lusvertikimab (OSE-127) dans la rectocolite hémorragique, a recommandé la poursuite de l'essai jusqu'à sa finalisation.

En parallèle, l'Agence européenne des médicaments (EMA, European Medicines Agency) a rendu un avis favorable sur la désignation statut orphelin pour Lusvertikimab dans le traitement de la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL).

2.3 OSE-172/BI 765063 – BI770371

En octobre 2023, la Société a annoncé des premiers résultats cliniques de BI 770371, un nouvel anticorps monoclonal anti-SIRP α .

Ce nouvel anticorps monoclonal antagoniste anti-SIRP α innovant, ciblant à la fois les allèles V1 et V2 de SIRP α , permet aux antagonistes de SIRP α de devenir une option pour un plus grand nombre de patients atteints de cancer. Les premiers résultats cliniques de BI 770371 en monothérapie et en combinaison ont été présentés au congrès 2023 de l'ESMO.

Boehringer Ingelheim évalue actuellement BI 770371 en monothérapie et en combinaison avec ezabemlimab, un inhibiteur du point de contrôle PD1 (BI 754091), dans un essai clinique de phase 1 d'escalade/d'expansion de dose (NCT05327946) mené au Canada, aux États-Unis et au Japon chez des patients atteints de tumeurs solides. Les premiers résultats cliniques de BI 770371 présentés à la conférence de l'ESMO 2023 à Madrid (Abstract #697P) montrent que les effets indésirables survenus au cours de la période de traitement sont gérables, la dose maximale tolérée n'a pas été atteinte. Cet essai clinique est en cours.

2.4 OSE-279

En octobre 2023, la Société a présenté les premiers résultats positifs de l'essai clinique de Phase 1/2 évaluant OSE-279, un anticorps monoclonal anti-PD1 à forte affinité, chez des patients atteints de tumeurs solides, à la conférence AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics qui s'est tenue à Boston (11 – 15 octobre 2023, Abstract n° 35371, Poster n° C063). La communication porte sur les premiers résultats positifs de l'essai clinique de Phase 1/2 évaluant OSE-279 en monothérapie chez des patients atteints de tumeurs solides, sans option thérapeutique disponible. Trois réponses ont été rapportées chez 11 patients ayant eu au moins une évaluation tumorale post-inclusion.

2.5 FR104

En juillet 2023, la Société et le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes ont annoncé la fin du recrutement de patients dans l'étude FIRsT, un essai clinique de phase 1/2. C'est la première étude qui évalue l'immunothérapie FR104/VEL-101, un fragment d'anticorps monoclonal antagoniste de CD28, chez des patients ayant reçu une transplantation rénale. Cette étude

est promue et menée par le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes dans le cadre d'un accord de collaboration avec OSE Immunotherapeutics.

En décembre 2023, la Société et le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes ont présenté une analyse intermédiaire positive des données issues de la première utilisation en transplantation rénale de l'anti-CD28 FR104/VEL-101 au Congrès annuel de la Société Francophone de Transplantation (SFT) qui s'est tenu à Brest (5 – 8 décembre 2023). À cette analyse intermédiaire, aucune alerte de sécurité n'a été détectée avec FR104/VEL-101. Les effets indésirables étaient ceux classiquement observés en transplantation rénale

2.6 R&D

En juillet 2023, la Société a annoncé la publication des derniers résultats sur l'anticorps monoclonal pro-résolutif OSE-230, une nouvelle approche innovante dans la résolution de l'inflammation sévère et chronique, dans le journal 'Frontiers in Immunology'. L'article, intitulé : "ChemR23 activation reprograms macrophages toward a less inflammatory phenotype and dampens carcinoma progression" porte sur l'expression de ChemR23 par les macrophages associés à la tumeur (TAM, Tumor-Associated Macrophages) et l'utilisation de modèles tumoraux pour explorer l'activité pro-résolutive et non-immunosuppressive d'OSE-230 dans une situation inflammatoire chronique sévère associée au cancer et aux métastases.

2.7 Financement

La société, pour étendre sa visibilité financière, a pu assurer plusieurs lignes de financement au cours du premier semestre 2023 du fait des incertitudes pesant sur les marchés financiers.

Elle a signé sur décision du conseil d'administration, un contrat de financement en fonds propres avec la Société VESTER FINANCE le 27 avril 2023 sous la forme d'une equity line pour un volume maximal représentant jusqu'à 15 % du capital de la société. Cette ligne de financement se matérialise au travers l'exercice de 2.800.000 BSA (parité est 1 BSA pour 1 action). VESTER FINANCE a l'obligation d'exercer un nombre minimum de 300.000 BSA par trimestre, avec une décote maximale de 6% sur le coût unitaire moyen pondéré (CUMP) des 2 derniers jours de bourse. Dans le cadre de l'exercice en totalité de cette ligne, un actionnaire détenant 1% du capital de la société verrait sa participation passer à 0,87% du capital sur une base non diluée et 0,88% sur une base diluée.

La Société a pu obtenir par ailleurs des prêts pour un montant total de 5,3 millions d'euros (dont 0,6 m€ faisant l'objet d'une condition suspensive au 30 juin 2023, levée en septembre 2023) du fait du soutien collectif de la Région Pays de la Loire, de BPI France et de son pool bancaire, le CIC, le Crédit Mutuel et BNP, permettant de financer ses programmes de R&D.

Le prêt de la région Pays de la Loire a été versé durant l'été 2023 (ligne de financement sous forme d'un prêt Redéploiement d'un montant de 1.5 M€)

Un prêt BFR pour montant total de 1 million d'euro, dont le prêt de 400 milliers d'euros en juin 2023 de CIC, et le prêt de 600 milliers d'euros de Crédit Mutuel et BNP obtenu en septembre 2023 après la levée d'une condition suspensive liée au financement via le contrat d'equity line Vester. La ligne de financement BNP a été débloquée mais non utilisée à date.

Le prêt du pool Bancaire (CIC, Crédit Mutuel, BNP Paribas) fait intervenir un PGE Résilience d'un montant de 1,3 M€ dans le contexte de la crise Ukrainienne (dont 441 milliers d'euros versés après la clôture 30 juin 2023). Les conditions suspensives au déblocage des fonds ont été levées en septembre 2023 suite à l'exercice de l'équivalent de 2 M€ des BSA Vester.

Le prêt de 1,5 M€ en juin 2023 de Bpifrance permet le développement d'un test diagnostique compagnon associé à Tedopi®. Ce test est nécessaire pour identifier les patients HLA-A2 positifs atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), éligibles à un traitement par Tedopi® dans le prochain essai clinique pivot de phase 3 en préparation. Il a été versé durant l'été 2023 (ligne de financement sous forme d'un prêt Redéploiement d'un montant de 1.5 M€).

Ces prêts ont un taux d'intérêt variant de 2 à 4% et un échéancier de remboursement de 3 à 5 ans.

En aout 2023, la Société a annoncé avoir reçu une aide à l'innovation de 200 000 euros du Gouvernement Français et de la Région Pays de la Loire dans le cadre du plan d'investissement « France 2030 » opéré par Bpifrance.

2.8 Résiliation bail commercial

La société a effectué une demande par courrier en date du 13 janvier 2023 de résiliation du bail commercial relatif aux locaux situés au 12 rue Ampère, 44240 La Chapelle-sur-Erdre. Sans réponse du bailleur à date, la date de fin bail serait au 15 décembre 2024.

3 PRINCIPES ET METHODES COMPTABLES

3.1 Base de préparation des états financiers consolidés

Les comptes consolidés de la société OSE Immunotherapeutics, entité consolidante, et ses filiales OPI et OSE Immunotherapeutics Inc (« le Groupe »), arrêtés par le Conseil d'Administration du 27 mars 2024, sont présentés en milliers d'euros et sont établis en conformité avec les normes comptables internationales IFRS (International Financial Reporting Standard) telles qu'adoptées par l'Union Européenne.

A la date d'arrêté des comptes l'hypothèse de la continuité d'exploitation a été retenue par le Conseil d'Administration compte tenu des éléments suivants :

- la trésorerie et équivalent de trésorerie disponible au 31 Décembre 2023 qui s'élève à 18,7 millions d'euros et n'inclut pas la provision CIR 2023 d'un montant total de 5,8 millions d'euros
- La signature d'un accord de licence en date du 27 février 2024 avec ABBVIE dont le versement d'un premier paiement (upfront) de 48 millions de dollars est prévu à la date d'effet du contrat. La transaction est soumise à la finalisation des conditions de clôture habituelles de la loi antitrust, y compris la période d'attente applicable selon la loi Hart-Scott-Rodino Antitrust Improvements Act.
- La signature d'un avenant au contrat d'Equity line avec Vester permettant l'exercice additionnel de 900.000 BSA

Par conséquent, la société sera en mesure de financer ses coûts de développement sur les douze prochains mois, notamment les études cliniques et précliniques suivantes :

- TEDOPI ;
- FR104 ;
- OSE-127 dont le développement est en partie pris en charge jusqu'en phase 2 par le consortium EFFIMAB ;
- OSE-279

- OSE-230.

Enfin, en tant que société cotée, et comme l'a autorisée la dernière Assemblée Générale, la société a la possibilité d'utiliser si besoin les instruments financiers auxquels les sociétés cotées ont accès.

3.2 Date de clôture

La date de clôture des entités consolidées est le 31 décembre qui est la date de clôture du groupe.

3.3 Normes et interprétations applicables à compter du 1er janvier 2023

Le groupe a appliqué les normes et interprétations suivantes adoptées par l'Union Européenne :

- Norme IFRS 17 et amendements liés : Contrats d'assurance
- Normes IFRS 17 et IFRS 9 : Première application d'IFRS 7 et IFRS 9 – informations comparatives
- Amendements à IAS 1 : informations à fournir sur les méthodes comptables
- Amendements à IAS 8 : différence entre les changements de méthodes comptables et estimations comptables
- Amendements à IAS 12 : Impôts différés relatifs aux actifs et aux passifs découlant d'une transaction unique
- Amendements à IAS 12 : Réforme fiscale internationale – Modèle de règles du Pilier 2

3.4 Normes, amendements et interprétations adoptés par l'Union européenne et d'application obligatoire aux exercices ouverts après le 1er janvier 2024 et non anticipés par la Société

La Société n'a pas appliqué de façon anticipée les autres normes, amendements, révisions et interprétations des normes publiées dont l'application ne sera obligatoire qu'au titre des exercices ouverts postérieurement au 1er janvier 2024. La direction prévoit que l'application de ces normes n'aura pas d'impact significatif sur les états financiers de la Société.

3.5 Estimations et jugements comptables déterminants

L'établissement des états financiers selon les principes IFRS nécessite d'effectuer des jugements ou des estimations et de formuler des hypothèses qui affectent les montants et les informations fournis dans les états financiers. Les résultats réels peuvent s'avérer sensiblement différents de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes et le cas échéant, une analyse de sensibilité peut être mise en œuvre si elle présente un caractère significatif.

Estimations et hypothèses

- **Valorisation des plans d'attribution d'actions gratuites (« AGA »), bons de souscription d'actions (« BSA ») et des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (« BSPCE »)**

L'évaluation de la juste valeur des AGA, des BSA et BSPCE attribués est effectuée sur la base d'un modèle de valorisation qui prend en compte la probabilité d'atteinte des conditions d'acquisition de celles-ci.

L'évaluation de la juste valeur des bons de souscription d'actions et des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise octroyés est effectuée sur la base de modèles de valorisation actuariels.

Ces modèles requièrent l'utilisation par la société de certaines hypothèses de calcul telle que la volatilité attendue du titre (cf. note 4.3).

- **Comptabilisation de l'impôt sur les sociétés**

La société est assujettie à l'impôt sur les bénéfices en France dans le cadre de ses activités.

Les actifs d'impôts différés correspondant principalement aux déficits reportables ne sont constatés que dans la mesure où il est probable qu'un bénéfice imposable futur sera disponible. Le Groupe doit faire appel à son jugement pour déterminer la probabilité de l'existence d'un bénéfice futur imposable.

Ces actifs d'impôts différés sont reconnus dans la limite des passifs d'impôts comptabilisés sous la forme d'impôts différés passifs dont la société pourra éviter le paiement et des plafonnements prévus par les textes. (cf. note 10).

- **Reconnaissance du chiffre d'affaires**

Dans le cadre d'un contrat de cession ou concession de licence, la Société peut être amenée à différer la reconnaissance d'une partie du revenu indépendamment des paiements reçus (cf. note 8.1). La détermination de cette durée nécessite de recourir à des estimations.

- **Actifs incorporels issus de l'acquisition d'Effimune**

L'évaluation à la juste-valeur des actifs incorporels liés aux molécules FR104 et OSE-127 a été réalisée sur la base de plans d'affaires reflétant la meilleure estimation du management (cf. note 1.1).

- **Estimation et comptabilisation des frais de recherche et développement provisionnés en dettes fournisseurs**

Les frais de recherche et développement sont systématiquement comptabilisés en charges selon l'avancement des programmes de recherche. A la clôture, sur la base des informations transmises par les prestataires ou par les calendriers de réalisation prévus aux contrats, la Direction détermine les avancements au prorata temporis de chacune des prestations de recherche et régularise, le cas échéant, les charges de l'exercice.

- **Crédit d'impôt recherche**

L'évaluation du crédit d'impôt recherche s'appuie sur une jurisprudence récente du Conseil d'Etat (16/08/2022, n°21PA01489) relative à la méthode de calcul des dépenses éligibles au CIR. La société ne peut pas exclure que l'administration fiscale tente de remettre en cause cette nouvelle méthodologie.

Le CIR provisionné sur l'exercice s'élève à 5,8 millions d'euros.

3.6 Comptes et opérations en devises

Chaque entité consolidée détermine la monnaie fonctionnelle en fonction de son environnement économique propre et des conditions dans lesquelles elle réalise ses opérations.

Comptes en devises

Les comptes des entités dont la monnaie fonctionnelle est différente de la monnaie de présentation sont convertis selon la méthode du cours de clôture. Cette conversion s'effectue de la manière suivante :

- Les actifs et passifs sont convertis dans la monnaie de présentation c'est-à-dire en euros au cours de clôture,
- Les produits et charges sont convertis à un cours moyen de la période. Le groupe a retenu une moyenne annuelle considérant qu'elle représente une approximation acceptable de la conversion applicable à la date de chaque opération.

Les écarts de change résultant de cette conversion sont enregistrés dans les autres éléments du résultat global en « écarts de conversion ».

Transactions en devises

Les transactions en devises sont converties dans la monnaie de présentation au cours du jour de la transaction. Les éléments monétaires sont convertis au cours de change à la date de clôture de l'exercice et les effets de ces réévaluations sont comptabilisés en résultat sur la période.

3.7 Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont comptabilisées au bilan lorsqu'elles satisfont les critères de comptabilisation d'IAS 38.

Les immobilisations incorporelles acquises sont comptabilisées à leur coût d'acquisition, les critères de reconnaissance (évaluation fiable et probabilité que des avantages économiques seront générés par l'actif) étant supposés satisfaits.

Frais de recherche et développement

- Les frais de recherche sont systématiquement comptabilisés en charges.
Selon IAS 38, les frais de développement, sont comptabilisés en immobilisations incorporelles uniquement si l'ensemble des critères suivants est satisfait :
 - (a) faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement,
 - (b) intention de la société d'achever le projet et de le mettre en service,
 - (c) capacité à mettre en service l'immobilisation incorporelle,
 - (d) démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif,
 - (e) disponibilité de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet et
 - (f) évaluation fiable des dépenses de développement.

Compte tenu de l'incertitude pesant sur la faisabilité technique de l'achèvement des recherches en cours, les dépenses de développement de la Société ne respectent pas à ce jour les critères édictés par la norme IAS 38 et sont donc inscrits en charges au cours de la période pendant laquelle ils sont engagés.

- Les projets de recherche et développement acquis sont comptabilisés en immobilisations incorporelles pour leur juste-valeur, même en l'absence d'autorisation de mise sur le marché. Ces actifs sont classés en deux catégories :
 - Ils sont qualifiés d'actifs à durée d'utilité définie lorsqu'ils génèrent des avantages économiques. Dans ce cas, leur juste-valeur inscrite au bilan, diminué le cas échéant de la valeur résiduelle, est amortie sur la durée d'utilisation attendue par la Société.
 - Dans les autres cas, ce sont des immobilisations en cours de développement qui ne sont pas amorties mais soumises à des tests annuels de perte de valeur.

Brevets

Les coûts relatifs aux dépôts de brevets en cours de validité, engagés par la société jusqu'à l'obtention de ces derniers, sont comptabilisés en charges, en cohérence avec la position retenue pour la comptabilisation des frais de recherche et de développement.

3.8 Test de dépréciation des actifs non courants

Les actifs corporels et incorporels ayant une durée de vie indéterminée sont soumis à un test de dépréciation lorsque des circonstances indiquent que la recouvrabilité de leur valeur comptable est mise en doute et ce test est effectué a minima une fois par an à la clôture (cf Note 4.1.1). Une perte de valeur est comptabilisée à concurrence de l'excédent de la valeur comptable sur la valeur recouvrable de l'actif.

La valeur recouvrable d'un actif correspond à sa juste valeur diminuée des coûts de cession ou sa valeur d'utilité, si celle-ci est supérieure.

3.9 Actifs financiers

Les actifs financiers inclus dans le champ d'application d'IFRS 9 sont classés et évalués en 3 catégories :

- Coût amorti ;
- Juste valeur en contrepartie des autres éléments du résultat global ;
- Juste valeur par résultat.

Lors de leur comptabilisation initiale, les actifs financiers sont évalués à leur juste valeur, majorée, dans le cas des investissements qui ne sont pas comptabilisés à la juste valeur par le compte de résultat, des coûts de transaction directement imputables.

La société détermine la classification de ses actifs financiers lors de leur comptabilisation initiale et, lorsque cela est autorisé et approprié, revoit cette classification à chaque clôture annuelle.

3.9.1 Actifs financiers non courants

Les actifs financiers non courants incluent des immobilisations financières, notamment :

- Des CAT/DAT de trésorerie ;
- Les prêts et créances ;
- Et la partie « en espèces » du contrat de liquidités lié au rachat d'actions propres.

Prêts et créances

Cette catégorie d'actifs financiers non courants inclut les avances et les dépôts de garantie donnés à des tiers. Les avances remboursables et dépôts de garantie sont des actifs financiers non dérivés. Ils sont comptabilisés au coût amorti en utilisant la méthode du taux d'intérêt effectif conformément à IFRS 9.

Les prêts et les créances sont dépréciés lorsqu'un événement de perte est survenu, leur valeur comptable étant ramenée à la somme des flux de trésorerie attendus.

3.9.2 Actifs financiers courants

Les actifs financiers courants incluent les créances clients et comptes rattachés, les autres actifs courants, la trésorerie et équivalents de trésorerie et les instruments financiers courants.

Ces actifs sont comptabilisés en fonction de leur nature, sur la base des règles suivantes.

Créances clients

Les créances clients sont reconnues et comptabilisées initialement à la juste valeur de la contrepartie reçue ou à recevoir. Les créances sont le cas échéant dépréciées pour tenir compte des risques de recouvrement.

Instruments financiers courants

La société classe ses placements en instruments financiers courants selon l'une des trois catégories suivantes :

- **Les placements détenus jusqu'à leur échéance enregistrée au coût amorti**

Au cours de cette période, la société n'a détenu aucun placement de ce type.

- **Les actifs à la juste valeur par le résultat**

Ils représentent les actifs détenus à des fins de transaction, c'est-à-dire les actifs acquis par l'entreprise dans l'objectif de les céder à court terme. L'objectif est de réaliser une plus-value.

Ces actifs appartiennent à un portefeuille d'instruments financiers gérés ensemble et pour lequel il existe une pratique de cession à court terme. Ils sont évalués à leur juste valeur et les variations de juste valeur sont comptabilisées en résultat.

Ces actifs financiers sont comptabilisés à leur juste valeur sans déduction des coûts de transaction qui pourraient être encourus lors de leur vente. Les gains et pertes, réalisés ou latents, liés au changement de juste valeur de ces actifs sont inscrits au compte de résultat en Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie.

- **Les actifs financiers à la juste valeur en contrepartie des autres éléments du résultat global**

Au cours de cette période, la société n'a détenu aucun placement de ce type.

Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les équivalents de trésorerie sont les placements à court terme, très liquides, qui sont facilement convertibles en un montant connu de trésorerie, et qui sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur.

Ainsi, la trésorerie et les équivalents de trésorerie regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les placements de trésorerie en valeurs mobilières de placement ou les dépôts à terme dont l'échéance est inférieure à trois mois et la sensibilité au risque de taux est très faible.

Pour l'établissement du tableau des flux de trésorerie, la trésorerie et les équivalents de trésorerie se composent des dépôts à vue en banques, des placements à court terme très liquides, nets des découverts bancaires. Au bilan, les découverts bancaires sont inclus dans les emprunts parmi les dettes financières.

3.10 Capitaux propres consolidés

Les capitaux propres consolidés correspondent aux capitaux propres des entités du groupe consolidé.

Les actions ordinaires sont classées dans les capitaux propres. Les coûts des opérations en capital directement attribuables à l'émission d'actions ou d'options nouvelles sont comptabilisés dans les capitaux propres en déduction des produits de l'émission.

3.11 Actions auto-détenues

Les actions OSE Immunotherapeutics détenues par le groupe sont comptabilisées en déduction des capitaux propres consolidés pour leur coût d'acquisition.

Depuis le 8 avril 2015, et pour une durée de deux années renouvelables par tacite reconduction pour des périodes successives d'un an, la société OSE Immunotherapeutics a confié à un organisme la mise en œuvre d'un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie établie par l'Association française des entreprises d'investissement et approuvée par l'Autorité des marchés financiers (AMF) par décision du 21 mars 2011.

Au 31 décembre 2023, les titres OSE Immunotherapeutics détenus par le biais du compte de liquidité ainsi que les résultats dégagés au cours de l'exercice sur les transactions conduites par le gestionnaire du contrat sont reclassés en capitaux propres. La partie trésorerie du compte de liquidité est classée en « Autres actifs financiers ».

3.12 Paiements fondés sur des actions

Le groupe a mis en place des plans de rémunération dénoués en instruments de capitaux propres sous la forme de bons de souscription d'actions, de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise ou d'attributions d'actions gratuites attribués à des salariés, dirigeants, consultants, prestataires et membres du conseil d'administration.

En application de la norme IFRS 2, pour des transactions dont le paiement est fondé sur des actions et qui sont réglées en instruments de capitaux propres, la société évalue la rémunération associée, à la juste valeur des biens ou services reçus, sauf si cette juste valeur ne peut être estimée de façon fiable.

Pour appliquer ces dernières dispositions, le montant des avantages octroyés est évalué selon le modèle Bjerksund & Stensland et est comptabilisé en charges, sur la période au cours de laquelle les droits à bénéficier des instruments de capitaux propres sont acquis, en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres.

La juste valeur des bons de souscription octroyés est déterminée par application du modèle de valorisation d'options comme décrit en note 4.3.

L'évaluation de la juste valeur des AGA attribuées est effectuée sur la base d'un modèle de valorisation qui prend en compte la probabilité d'atteinte des conditions d'acquisition de celles-ci.

3.13 Passifs financiers

Un passif financier relève d'une obligation contractuelle de remettre à une autre entité de la trésorerie ou un autre actif financier. Un instrument financier peut être classé comme un passif financier (dette, produit dérivé) ou un instrument de capitaux propres.

Le prix d'acquisition d'un passif financier est le montant effectivement payé net des frais de transaction (sauf si évalué en juste valeur par le biais du compte de résultat) et net des éventuelles primes de remboursement.

Il existe trois catégories de passifs financiers :

- **Les passifs évalués au coût amorti**

Il s'agit des dettes fournisseurs, des dettes fiscales et sociales, des emprunts et dettes financières divers, tels que les avances remboursables et emprunts bancaires. Ils sont comptabilisés au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif.

La fraction à moins d'un an des passifs financiers est présentée en « Dettes financières – part courante ».

- **Les passifs évalués en juste valeur par résultat**

Au cours de cette période, la société n'a détenu aucun placement de ce type.

- **Les passifs évalués en juste valeur par résultat sur option**

Au cours de cette période, la société n'a détenu aucun placement de ce type

3.14 Aides publiques

La Société bénéficie d'aides publiques sous forme d'avances conditionnées et de subventions. Le détail de ces aides est fourni en Note 5.

Les subventions publiques sont reconnues à l'actif lorsqu'il existe une assurance raisonnable que :

- La Société se conformera aux conditions attachées aux subventions ; et
- Les subventions seront reçues.

Les subventions d'exploitation qui compensent des charges encourues par le Groupe sont comptabilisées en résultat en diminution des frais de recherche et développement, au fur et à mesure de l'avancement des coûts engagés sur les programmes de recherches concernés.

Les avances conditionnées, non porteuses d'intérêts, sont destinées à financer les programmes de recherche. Elles sont remboursables en totalité en cas de succès du projet, et partiellement en cas d'échec.

Les avances remboursables dont le taux contractuel ne constitue pas un taux de marché sont assimilées à des passifs financiers devant faire l'objet d'une évaluation au coût amorti à chaque clôture, par actualisation de l'ensemble des sorties de trésorerie futures actualisées au taux d'intérêt prévalant sur le marché ou sur le contrat.

La différence entre la valeur actualisée de l'avance au taux de marché et le montant reçu en trésorerie de l'organisme public constitue une subvention au sens de la norme IAS 20. Cette différence doit être comptabilisée comme une subvention liée au résultat et enregistrée en résultat en diminution des frais de recherche et développement, au fur et à mesure de l'avancement des coûts engagés sur les programmes de recherches concernés.

Ces avances sont comptabilisées en dettes financières non courantes et en dettes financières courantes selon leur échéance. En cas de constat d'échec prononcé, l'abandon de créance consenti est enregistré en subvention.

3.15 Provisions pour risques et charges

Les provisions pour risques et charges correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance et le montant sont incertains, auxquels la société peut être confrontée dans le cadre de ses activités.

Une provision est comptabilisée lorsque la société a une obligation juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un événement passé dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidités peuvent être estimées de manière fiable.

Le montant comptabilisé en provision est la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation, actualisée si nécessaire à la date de clôture.

Engagements relatifs aux indemnités de départ à la retraite

À leur départ, les employés de la Société perçoivent une indemnité conformément à la loi et aux dispositions de la convention collective applicable.

Les modalités d'évaluation et de comptabilisation suivies par le groupe sont celles édictées par la norme IAS 19 « Avantages au personnel ».

Suite à l'application de la décision IFRIC de mai 2021, la société a opté au titre de l'exercice pour une nouvelle méthode d'évaluation de ces engagements ("IFRIC") relative à la répartition des droits à prestations pour les régimes conditionnant l'octroi d'une prestation à la fois en fonction de l'ancienneté, pour un montant maximal plafonné et au fait qu'un membre du personnel soit employé par l'entité lorsqu'il atteint l'âge de la retraite.

En application de cette norme :

- Les charges liées aux régimes à cotisations définies sont comptabilisées en charges au fur et à mesure de leur paiement ;
- Les engagements de chaque régime à prestations définies sont déterminés selon la nouvelle méthode IFRIC. Ces calculs sont basés sur des hypothèses de mortalité, de rotation du personnel et de projection des augmentations de salaires. Ils tiennent compte de la situation économique de chaque pays ;
- Les écarts actuariels sont comptabilisés en autres éléments du résultat global.

3.16 Chiffre d'affaires

À ce jour, le chiffre d'affaires de la société correspond essentiellement aux revenus générés par les accords de licence conclus avec des sociétés pharmaceutiques. Ces contrats incluent généralement diverses composantes, telles que des montants facturables à la signature et des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis, des paiements forfaitaires de financement de frais de recherche et développement et l'attribution de redevances sur les ventes futures de produits. Les redevances sur les ventes futures de produits correspondent à un pourcentage des ventes nettes réalisées par le partenaire.

Les montants facturables au titre de la signature du contrat, qui rémunèrent la cession de la propriété intellectuelle d'une molécule, sont immédiatement enregistrés en chiffre d'affaires lors de la prise d'effet du contrat lorsque les montants reçus sont non remboursables et que la Société n'a pas d'engagements de développement futurs.

Les revenus liés à la réalisation de prestations de développement pour le compte du client ayant acquis la propriété intellectuelle, sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication de la Société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques.

Les montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis sont enregistrés à 100% en chiffre d'affaires lors de l'atteinte effective de ces objectifs dès lors qu'aucune prestation de développement pour le compte du client ayant acquis la propriété intellectuelle, n'est contractuellement à la charge de la société postérieurement au franchissement. Par la négative, tout ou partie des montants facturés à l'occasion de l'atteinte d'un objectif de développement, pourront faire l'objet d'un étalement sur la durée estimée de l'implication de la Société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques.

3.17 Contrats de location

OSE Immunotherapeutics dispose de contrats de location (en qualité de preneur) qui concernent principalement des bureaux et divers matériels.

Dans le cadre des contrats de location simple au sens d'IFRS 16, le groupe comptabilise un droit d'utilisation et une dette locative au titre de l'ensemble de ces contrats, à l'exception de ceux relatifs à des biens de faible valeur et de ceux de courte durée (12 mois ou moins).

Les paiements au titre de ces contrats non reconnus au bilan sont comptabilisés en charges opérationnelles de façon linéaire sur la durée du contrat.

Au début du contrat, la dette au titre des loyers futurs est actualisée à l'aide du taux marginal d'emprunt correspondant à un taux sans risque ajusté d'une marge représentative du risque spécifique à chaque entité du Groupe.

Les paiements des loyers intervenant de façon étalée sur la durée du contrat, la société applique un taux d'actualisation basé sur la durée de ces paiements.

Les paiements pris en compte dans l'évaluation de la dette au titre des loyers futurs excluent les composantes non locatives et comprennent les sommes fixes qu'OSE Immunotherapeutics s'attend à payer au bailleur sur la durée probable du contrat.

Après le début du contrat de location, la dette au titre des loyers futurs est diminuée du montant des paiements effectués au titre des loyers et augmentée des intérêts. La dette est réévaluée, le cas échéant, pour refléter une nouvelle appréciation ou une modification des loyers futur

Après le début du contrat, le droit d'utilisation, initialement évalué à son coût, est amorti linéairement sur la durée du contrat de location et fait l'objet, le cas échéant, d'un test de perte de valeur.

3.18 Impôt sur les bénéfices

L'impôt sur les bénéfices correspond au cumul des impôts exigibles des différentes sociétés du Groupe, corrigés de la fiscalité différée (impôt différé).

Les impôts différés sont comptabilisés selon l'approche bilancielle, conformément à IAS 12, pour toutes les différences temporaires provenant de la différence entre la base fiscale et la base comptable des actifs et passifs figurant dans les états financiers (sauf exception par exemple pour le goodwill, ...). Ils ne sont pas actualisés.

Les actifs d'impôt différé sont comptabilisés dans la mesure où il est probable que les bénéfices futurs seront suffisants pour absorber les pertes reportables ou à hauteur des impôts différés passifs dans la limite des plafonnements en vigueur.

3.19 Crédit d'impôt recherche

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'Etat français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de dépenses remplissant les critères requis bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.

Le crédit d'impôt recherche est présenté en résultat en diminution des frais de recherche et développement, conformément à IAS 20.

3.20 Information sectorielle

L'application de la norme IFRS 8 « Secteurs opérationnels » n'a pas d'impact sur l'information sectorielle du Groupe. Le Groupe considère qu'il n'opère en effet que sur un seul segment agrégé : la conduite de recherche et développement sur des produits pharmaceutiques en vue de leur commercialisation future.

Par ailleurs, l'essentiel de l'activité de recherche et développement est localisée en France ainsi que les principaux décideurs opérationnels de la Société qui en mesurent la performance au regard de la consommation de trésorerie de ses activités.

Pour ces raisons, la direction du Groupe n'estime pas opportun de constituer des secteurs d'activité distincts dans son reporting interne.

3.21 Autres éléments du résultat global

Les éléments de produits et de charges de la période comptabilisés directement dans les capitaux propres sont présentés dans la rubrique « Autres éléments du résultat global ».

Pour les périodes présentées, cette rubrique inclut les écarts de conversion liés à l'activité des entités ayant leurs opérations en Suisse et aux Etats-Unis, ainsi que les pertes actuarielles sur les avantages au personnel.

3.22 Résultat par action

Le résultat de base par action est calculé sur toutes les périodes présentées sur la base des actions en circulation d'OSE Immunotherapeutics considérée comme l'entité mère légalement.

Le résultat dilué par action est calculé en augmentant le nombre moyen pondéré d'actions en circulation du nombre d'actions qui résulterait de la conversion de toutes les actions ordinaires ayant un effet potentiellement dilutif.

Si la prise en compte pour le calcul du résultat dilué par action des instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA...) génère un effet antidilutif, ces instruments ne sont pas pris en compte.

Aux dates de clôture présentées, compte tenu d'une perte nette, le résultat dilué par action est de -1,18 € par action, identique au résultat dilué (Cf Note 12).

1 NOTES AUX ETATS FINANCIERS

NOTE 1 : ACTIFS NON COURANTS

1.1 Immobilisations incorporelles

En milliers d'euros	31/12/2022	Augmentation	Diminution	Amortissements	31/12/2023
Frais de R&D acquis mis en service	32 917	-	-	2 356	30 561
Frais de R&D acquis (en cours)	15 700				15 700
Autres Immobilisations Incorporelles	167	3	-	30	140
	48 784	3	-	2 387	46 401

En 2016, à la suite de l'acquisition d'Effimune, la société a valorisé deux molécules FR104 et OSE-127. L'évaluation de ces molécules avait été effectuée sur la base d'estimation de flux futurs de trésorerie.

Les tests de dépréciation sont réalisés à minima une fois par an sur les immobilisations à durée indéfinie ou non amortissables.

Dans le cadre de la signature d'un accord de licence mondiale avec Veloxis Pharmaceuticals, la société a cédé les droits mondiaux pour développer, fabriquer, enregistrer et commercialiser la molécule FR104 en transplantation, toute indication confondue. Conformément à IAS.38.97 qui précise qu'un actif doit commencer à être amorti lorsque notamment il peut être utilisé de la façon prévue par le management, la cession des droits entraîne le début de l'amortissement de cette molécule.

La durée d'amortissement retenue correspond à la fin de la durée de la protection du produit (produit, procédé, modalités d'administration, ...) par des titres de propriété intellectuelle, en particulier brevets. Cette protection est prévue jusqu'en décembre 2036, hors prolongations éventuelles liées à l'obtention d'autorisations de mise sur le marché.

Au 31 décembre 2023 l'amortissement cumulé constaté dans les comptes s'élève à 6 339 k€.

En décembre 2016, OSE Immunotherapeutics et Servier ont signé un accord d'option de licence en deux étapes.

En mai 2023, OSE Immunotherapeutics et Servier ont décidé d'un commun accord de mettre fin à l'option de licence en raison, d'une part, de l'engagement stratégique d'OSE Immunotherapeutics dans la rectocolite hémorragique, et d'autre part, pour Servier après la revue des priorités de son portefeuille suite aux résultats négatifs de l'étude clinique exploratoire de phase 2a dans le syndrome de Sjögren primaire dont Servier était le promoteur.

Suite à cette décision commune, OSE a décidé de continuer activement son essai clinique international de phase 2 dans la rectocolite hémorragique. En effet, OSE est convaincu du potentiel clinique d'OSE-127, et le DSMB de juillet 2023 ne fait que confirmer cette conviction. La fin du recrutement a été annoncée en mars 2024.

Enfin, la Société explore également de nouvelles opportunités stratégiques dans la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL). Elle a notamment obtenu une réponse favorable des agences réglementaires européennes et américaines pour la reconnaissance du statut orphelin de cette maladie.

Face à cet indice de perte de valeur, la Société a donc procédé à une nouvelle évaluation de son actif, basée sur son business model de partenariat.

L'évaluation de la valeur d'utilité d'OSE-127, au 31 décembre 2023, a été effectuée selon la méthode d'actualisation des flux futurs de trésorerie (DCF), dont voici les principales hypothèses utilisées :

OSE127

En se basant sur un potentiel partenariat dont les montants sont estimés à partir des connaissances du marché pour un produit à ce stade de développement

- Horizon temporel à 15 ans (sans valeur terminale) ;
- Probabilités de réussite utilisées en phase avec les probabilités de réussite généralement observées dans le domaine des maladies auto-immunes (Rectocolite Hémorragique) ;
- Taux d'imposition à 10 % (conformément au nouveau régime d'imposition des produits de cession ou concession de brevets).
- Population USA/EUROPE/JAPON avec un pourcentage de 0,3% atteinte de la population atteinte de RCH
- Parts de marché maximales de 7% sur RCH

Les tests de sensibilité suivants ont été réalisés :

- Taux d'actualisation : analyse de sensibilité réalisée dans un intervalle situé de 14 % à 16 % ne conduisant pas à une dépréciation de la valeur nette comptable de ces molécules ;
- Probabilité de réussite : analyse de sensibilité réalisée dans un intervalle de plus ou moins 10% ne conduisant pas à une dépréciation de la valeur nette comptable de ces molécules.
- Parts de marchés : analyse de sensibilité réalisée dans un intervalle de plus ou moins 20 % ne conduisant pas à une dépréciation de la valeur nette comptable de ces molécules.
- Prix : analyse de sensibilité réalisée dans un intervalle de plus ou moins 20 % ne conduisant pas à une dépréciation de la valeur nette comptable de ces molécules.

La réalisation de ces tests conclut sur une absence de dépréciation.

1.2 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2022	Augmentation	Diminution	31/12/2023
<u>Valeurs brutes</u>				
Constructions	314	1	0	315
Matériel et outillages	1 434	10	0	1 444
Matériel de bureau, informatique, mobilier	277	7	61	223
Immobilisations corporelles en cours	0	0	0	0
	2 025	19	61	1 982
<u>Amortissements</u>				
Constructions	170	46	0	216
Matériel et outillages	939	208	0	1 147
Matériel de bureau, informatique, mobilier	173	38	56	155
	1 282	292	56	1 518
<u>Dépréciations</u>				
Constructions	0	0	0	0
Matériel et outillages	0	0	0	0
Matériel de bureau, informatique, mobilier	0	0	0	0
	0	0	0	0
<u>Valeurs nettes</u>				
Constructions	144	0	0	99
Matériel et outillages	496	0	0	297
Matériel de bureau, informatique, mobilier	104	0	0	68
Immobilisations corporelles en cours	0	0	0	0
	743	0	0	464

La société a principalement investi dans du matériel de laboratoire et de bureaux.

1.3 Droits d'utilisation

Les droits d'utilisation s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2022	Augmentation	Diminution	31/12/2023
<u>Valeurs brutes (actifs immobiliers)</u>				
Contrat location (Nantes Lot 1)	537	0	0	537
Contrat location (Nantes Lot 2)	208	0	0	208
Contrat location (Nantes Lot 3)	127	0	0	127
Contrat Crédit Bail (Cytek Cytometre)	281	0	0	281
Contrat location (Paris Catalogne) **	4 052	518	0	4 570
Contrat location (La Chapelle Sur Erdre) *	466	0	302	164
	5 672	518	302	5 888
<u>Amortissements</u>				
Contrat location (Nantes Lot 1)	413	103	0	516
Contrat location (Nantes Lot 2)	131	35	0	165
Contrat location (Nantes Lot 3)	60	30	0	90
Contrat Crédit Bail (Cytek Cytometre)	177	70	0	247
Contrat location (Paris Catalogne) **	601	498	0	1 098
Contrat location (La Chapelle Sur Erdre) *	54	56	0	110
	1 436	792	0	2 228
<u>Dépréciations</u>				
Contrat location (La Chapelle Sur Erdre) *	0	54	0	54
	0	54	0	54
<u>Valeurs nettes</u>				
Contrat location (Nantes Lot 1)	124	0	103	21
Contrat location (Nantes Lot 2)	78	0	35	43
Contrat location (Nantes Lot 3)	67	0	30	37
Contrat Crédit Bail (Cytek Cytometre)	104	0	70	34
Contrat location (Paris Catalogne) **	3 451	518	498	3 472
Contrat location (La Chapelle Sur Erdre) *	412	0	412	0
	4 236	518	1 148	3 606

* Suite à l'abandon d'un projet et à la demande de résiliation de bail à date de clôture, une dépréciation a été constatée sur la totalité du montant restant à amortir.

** Suite à l'augmentation des loyers sur ce bail commercial, une revalorisation de l'actif a été effectuée.

1.4 Actifs financiers non courants

En milliers d'euros	31/12/2022	Augmentation	Diminution	31/12/2023
Dépôts et cautionnements	524	232	0	756
Contrat de liquidité - soldes espèces	111	1 422	(1 378)	154
Total Actifs Financiers Non Courants	335	1 654	(1 378)	910

La hausse des dépôts et cautionnements sur 2023 est liée à la mise en place de nouvelles lignes de crédit.

NOTE 2 : ACTIFS COURANTS

2.1 Trésorerie, équivalents de trésorerie et actifs financiers courants

En milliers d'euros	31/12/2023	31/12/2022
Comptes bancaires	6 105	18 512
Dépôts à terme	12 567	7 108
Trésorerie Active	18 672	25 620
Dettes financières courantes (Comptes bancaires)	(0)	(2)
Trésorerie Nette	18 672	25 617

La société procède à des placements sur des comptes à terme non risqués, répondant à la définition d'équivalents de trésorerie (disponible à court terme, 3 mois).

2.2 Créances Clients

En milliers d'euros	31/12/2023	31/12/2022
Clients et comptes rattachés	982	403
Total net des clients et comptes rattachés	982	403

L'évolution des créances clients s'explique principalement par la hausse des refacturations sur la fin d'année 2023 des frais de développement et factures à établir attenantes à Boehringer Ingelheim pour le produit OSE-172/BI 765063.

2.3 *Autres actifs courants*

Les autres actifs courants s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2023	31/12/2022
Taxe sur la valeur ajoutée (1)	1 471	1 741
Fournisseurs débiteurs (2)	164	98
Charges constatées d'avance (3)	2 745	3 452
Produits à recevoir (4)	659	454
Etat - créance d'impôt	-	-
Crédit d'impôt recherche (5)	5 785	5 432
Total	10 824	11 177

- (1) Le poste Taxe sur la valeur ajoutée inclut des demandes de remboursement de crédit de TVA pour un montant de 209 milliers d'euros, de TVA sur FNP pour 283 milliers d'euros et de 46 milliers d'euros de TVA déductible sur prestations
- (2) Le poste Fournisseurs débiteurs est principalement composé des rabais, remises, ristournes à recevoir pour 161 milliers d'euros.
- (3) Le poste de charges constatées d'avance est composé principalement de frais de recherche et développement sur les projets OSE-172 et OSE-230
- (4) Le poste de produits à recevoir est principalement composé des subventions à recevoir pour 629 milliers d'euros
- (5) Le poste Crédit Impôt Recherche est composé de la créance fiscale relative au CIR 2023, la créance 2022 ayant été reçue en 2023.

NOTE 3 : ACTIFS ET PASSIFS FINANCIERS ET EFFETS SUR LE RESULTAT

Les actifs financiers de la Société sont évalués de la manière suivante au 31 décembre 2023 :

En milliers d'euros	31/12/2023		JV par le compte de résultat	Actifs financiers au coût amorti	Dettes au coût amorti
	Valeur Etat de situation financière	JV			
Actifs financiers non courants	910	910		910	
Droits d'utilisation	3 606	3 606		3 606	
Clients et comptes rattachés	982	982		982	
Autres actifs courants (hors CCA)	8 079	8 079		8 079	
Trésorerie et équivalents de trésorerie	18 672	18 672		18 672	
Total Actifs Financiers	32 249	32 249	-	32 249	-
Dettes financières non courantes	35 508	35 508	2 496		33 013
Dettes Locatives Non Courantes	3 032	3 032			3 032
Dettes financières courantes	6 403	6 403			6 403
Dettes Locatives Courantes	858	858			858
Fournisseurs et comptes rattachés	9 299	9 299			9 299
Total Passifs Financiers	55 100	55 100	2 496	-	52 604

En milliers d'euros	Impacts compte de résultat au 31 décembre 2023	
	Intérêts	Variation de juste valeur
Actifs en JV par résultat	0	0
Prêts et créances		
Actifs au coût amorti		0
Trésorerie et équivalents de trésorerie	335	
Total	335	0
Dettes locatives au coût amorti	57	
Dettes à la JV par résultat	0	(1 733)
Passifs évalués au coût amorti	2 176	
Total	2 234	(1 733)

NOTE 4 : CAPITAL

4.1 Capital émis

Date	Nature des opérations	Capital en €	Prime d'émission en €	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale en €	Capital social en €
Au 31 décembre 2021		3 705 480	65 605 279	544 363	18 527 401	0,20	3 705 480
Novembre	Souscription BSA - BEI		5 500	0	18 527 401	0,20	
Au 31 Décembre 2022		3 705 480	65 610 779	0	18 527 401	0,20	3 705 480
Mars	Augmentation de Capital - AGA	74 740	(74 740)	373 700	18 901 101	0,20	
Juin	Exercice BSA - VESTER	28 000	494 654	140 000	19 041 101	0,20	
Septembre	Augmentation de Capital - BSPCE 2019	2 000	33 800	10 000	19 051 101	0,20	
Septembre	Exercice BSA - VESTER	520 000	10 578 500	2 600 000	21 651 101	0,20	
Octobre	Souscription BSA - VESTER	0	90	0	21 651 101	0,20	
Au 31 décembre 2023		4 330 220	76 643 083	3 123 700	21 651 101	0,20	4 330 220

Au 31 décembre 2023, le capital social s'établit à 4 330 220 euros. Il est divisé en 21 651 101 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,20 €.

4.2 Instruments de capitaux propres autorisés mais non émis

Le 6 décembre 2022, le conseil d'administration (sur la délégation du 23 juin 2022) a décidé de procéder à l'attribution de 1 852 actions gratuites de préférence (soit 185 200 actions) au profit de Nicolas Poirier.

L'Assemblée Générale Mixte du 22 juin 2023, a délégué au Conseil d'Administration tous pouvoirs à l'effet d'augmentation en une ou plusieurs fois, le capital pour un maximum de 500 000 actions nouvelles. Cette Assemblée Générale a également arrêté la caducité des anciens plans et délégué d'instruments de capitaux propres à la main du conseil d'Administration.

Le 22 juin 2023, le conseil d'administration (sur la délégation du 22 juin 2023) a décidé de procéder à l'émission de 80 000 BSPCE 2023 au profit des administrateurs non-salariés non dirigeants (soit 10 000 BSPCE par administrateur).

Au 31 décembre 2023, il reste 420 000 instruments de capitaux propres au titre de la délégation consentie par l'Assemblée Générale mixte du 22 juin 2023.

4.3 Bons de souscription d'actions, BSPCE et Actions Gratuites

4.3.1 – BSA / BSPCE

La Société a émis les plans de BSA et BSPCE suivants :

Type	Date de création	Prix d'exercice	Période de souscription	Total créé	Souscriptions lors de l'exercice									Total souscrit et/ou exercé au 31/12/2023
					2015 et antérieurs	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	
BSA et BSPCE														
BSA 2012	29/11/2013	1 €	29/11/2013-28/02/2014	40 000	40 000	-	-	-	-	-	-	-	-	40 000
BSA 1 2014	02/06/2014	8 €	02/06/2014-30/06/2014	118 649	118 649	-	-	-	-	-	-	-	-	118 649
BSA 2 2014	01/07/2014	8 €	01/07/2014-16/07/2014	33 333	33 333	-	-	-	-	-	-	-	-	33 333
BSA 3 2014	27/03/2015	8 €	27/03/2015-30/09/2016	120 000	100 000	10 000	-	-	-	-	-	-	-	110 000
BSA 4 2014	27/03/2015	8 €	non déterminée	125 000	36 744	88 256	-	-	-	-	-	-	-	125 000
BSA 5 2014	27/03/2015	8 €	01/04/2016-01/10/2016	25 000	-	25 000	-	-	-	-	-	-	-	25 000
BSA 7 2014	01/12/2015	8 €	01/12/2015-30/09/2016	50 000	-	39 000	-	-	-	-	-	-	-	39 000
BSA 2010-2 EFFIMUNE	29/10/2010	5,8 €	08/12/2011-07/12/2016	23 620	23 620	-	-	-	-	-	-	-	-	23 620
BSA 2014-2 EFFIMUNE	01/07/2014	7 €	01/07/2014-30/06/2019	30 700	-	30 700	-	-	-	-	-	-	-	30 700
BSA 2014-1 EFFIMUNE	25/11/2014	7 €	25/11/2014-24/11/2019	3 500	-	3 500	-	-	-	-	-	-	-	3 500
BSA 2015	27/03/2015	10,8 €	27/03/2015-30/06/2015	136 222	136 222	-	-	-	-	-	-	-	-	136 222
BSA 2017	18/07/2017	4,65 €	18/07/2017-17/07/2021	52 000	-	-	30 000	12 000	-	-	-	-	-	42 000
BSPCE 2018	13/06/2018	4,17 €	13/06/2018-13/06/2023	25 900	-	-	-	25 900	-	-	-	-	-	25 900
BSA 2018	13/06/2018	4,17 €	13/06/2018-13/06/2023	42 850	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BSPCE 2019	26/06/2019	3,58 €	26/06/2019-26/06/2024	60 000	-	-	-	-	60 000	-	-	-	-	60 000
BSPCE 2020	17/06/2020	6,14 €	17/06/2020-17/06/2025	70 000	-	-	-	-	-	70 000	-	-	-	70 000
BSPCE 2021	24/06/2021	11,05 €	24/06/2021-24/06/2026	80 000	-	-	-	-	-	-	80 000	-	-	80 000
BSPCE 2022	23/06/2022	6,63 €	23/06/2022-23/06/2027	80 000	-	-	-	-	-	-	-	80 000	-	80 000
BSA 2022	13/07/2022	6,25 €	13/07/2022-13/07/2027	60 000	-	-	-	-	-	-	-	-	60 000	60 000
BSA VESTER	27/04/2023	Moyenne pondérée 3 derniers jours de bourse (dans la limite d'un minimum de 3.50)	27/04/2023-27/06/2025	2 800 000	-	-	-	-	-	-	-	-	2 800 000	2 800 000
BSPCE 2023	22/06/2023	3,57 €	22/06/2023-22/06/2024	80 000	-	-	-	-	-	-	-	-	80 000	80 000
BSA VESTER	27/09/2023	Moyenne pondérée 3 derniers jours de bourse (dans la limite d'un minimum de 3.50)	27/09/2023-27/06/2025	900 000	-	-	-	-	-	-	-	-	900 000	900 000
Total BSA et BSPCE				5 073 034	488 568	196 456	30 000	37 900	60 000	70 000	80 000	140 000	3 780 000	4 882 924

Le tableau ci-dessous précise les hypothèses utilisées pour la valorisation des plans de BSA/BSPCE mis en place au titre des exercices précédents :

	BSA 2017	BSA 2018	BSPCE 2018	BSPCE 2019	BSPCE 2020	BSPCE 2021
Date AG de mise en place du plan	31/05/2016	14/06/2017	14/06/2017	13/06/2018	26/06/2019	24/06/2021
Nombre d'options autorisées	52 000	42 850	25 900	60 000	70 000	80 000
Prix de souscription	0,60 €	0,70 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €
Date de souscription	18/07/2017	13/06/2018	13/06/2018	26/06/2019	17/06/2020	24/06/2021
Exercibilité des BSA - "Vesting"	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription
Prix d'exercice	4,65€ / action	4,17 € / action	4,17 € / action	3,58 € / action	6,14 € / action	11,05 € / action
Type d'option	américaine	américaine	américaine	américaine	américaine	américaine
Cours spot	4,05 €	4,09 €	4,09 €	3,52 €	6,16 €	11,32 €
Maturité	4 ans	5 ans	5 ans	5 ans	5 ans	5 ans
Volatilité	46,98%	47,08%	47,08%	44,67%	50,05%	53,94%
Taux d'intérêt EUR	0,1494%	0,3812%	0,3812%	-0,2062%	-0,3107%	-0,2509%
Rendement des dividendes	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Juste valeur estimée par BSA	1,30	1,64	1,64	1,32	2,59	5,17
Nombres d'options souscrites	42 000	0	25 900	60 000	70 000	80 000
Prix de souscription	0,60	0,70	0,00	0,00	0,00	0,00
Nombres d'options exercées	42 000	-	-	-	10 000,0	
Date d'expiration contractuelle	17/07/2021	13/06/2023	13/06/2023	26/06/2024	17/06/2025	24/06/2026
Période d'acquisition	aucune	aucune	aucune	aucune	aucune	aucune

	BSPCE 2022	BSA 2022
Date AG de mise en place du plan	23/06/2022	13/07/2022
Nombre d'options autorisées	80 000	60 000
Prix de souscription	0,00 €	0,70 €
Date de souscription	23/06/2022	
Exercabilité des BSA/BSCPE - "Vesting"	dès souscription	dès souscription
Prix d'exercice	6,63 € / action	6,25 € / action
Type d'option	américaine	américaine
Cours spot	6,64 €	6,23 €
Maturité	5 ans	5 ans
Volatilité	58,87%	55,17%
Taux d'intérêt EUR	1,9422%	1,5951%
Rendement des dividendes	0%	0%
Juste valeur estimée par BSA/BSPCE	3,42	3,01
Nombres d'options exercées		
Nombres d'options souscrites	80 000	60 000
Prix de souscription	0,00	0,70
Date d'expiration contractuelle		
Date d'expiration contractuelle	23/06/2027	13/07/2027
Période d'acquisition		
Période d'acquisition	aucune	aucune

Au cours de l'exercice 2023, le groupe a mis en place le plan décrit ci-après :

- le conseil d'administration a décidé d'émettre un total de 80.000 BSPCE 2023, soit 10.000 BSPCE au bénéfice de chacun des administrateurs non-salariés non dirigeants en fonction au 22 juin 2023.

BSPCE 2023	
Date AG de mise en place du plan	22/06/2023
Nombre d'options autorisées	80 000
Prix de souscription	0,00 €
Date de souscription	22/06/2023
Exercibilité des BSA/BSCPE - "Vesting"	dès souscription
Prix d'exercice	3,57 € / action
Type d'option	américaine
Cours spot	3,57 €
Maturité	5 ans
Volatilité	60,29%
Taux d'intérêt EUR	3,2948%
Rendement des dividendes	0%
Juste valeur estimée par BSA/BSPCE	1,84
<hr/>	
Nombres d'options souscrites	80 000
Prix de souscription	0,00
<i>Nombres d'options exercées</i>	
<hr/>	
Date d'expiration contractuelle	22/06/2028
Période d'acquisition	aucune

La société a signé un contrat d'Equity Line avec Vester Finance le 27 avril 2023 permettant à Vester Finance de souscrire jusqu'à 2.800.000 BSA (parité est 1 BSA pour 1 action) pour un prix d'exercice basé sur le coût unitaire moyen pondéré (CUMP) des 2 derniers jours de bourse incluant une décote maximale de 6%. Au jour de l'émission Vester s'acquitte d'un prix de souscription de 300 k€ étant précisé que ce prix étant décomposé entre une valeur nominale et une prime d'émission.

Considérant que le cash qui sera versé par Vester pour exercer les BSA n'est pas fixe dans la mesure où il est indexé sur le cours de bourse de la société ce contrat entre le champ d'analyse d'IFRS.9 comme le préconise le § IAS 32.16(b)(ii).

Le contrat stipule par ailleurs que OSE aura la capacité de modifier les conditions d'exercice une fois qu'un montant minimal d'augmentation de capital de 600 k€ aura été atteint.

L'analyse du contrat a conduit la société à considérer le prix de souscription payé comme étant un prépaiement à la date de souscription. Jusqu'à l'atteinte d'un montant de 600 k€ l'augmentation de capital est comptabilisée pour son montant brut et la décote de 6% est comptabilisée en charges financières.

140 000 de ces BSA ont été exercés en Juin 2023 et 2.600.000 en Septembre 2023 soit 2.740.000 au total.

Par décision au CA en date du 27 septembre 2023 et par signature d'un avenant au contrat, les parties ont étendu la ligne de financement pour le porter de 2.800.000 à 3.700.000 BSA par l'émission de 900.000 BSA additionnels.

4.3.2 – Actions gratuites

La Société a émis les plans d'actions gratuites suivants :

Date d'attribution	Période d'exercice	Total attribué
AGA		
28/03/2022	28/03/2022-28/03/2023	228 700
28/03/2022	28/03/2022-28/03/2023	150 000
06/12/2022	06/12/2022-06/12/2023*	116 676
Total AGA		495 376

*Le montant d'AGA attribué à Nicolas Poirier étant basé sur des critères de performance, le Conseil d'Administration du 5 décembre 2023, sur recommandation du Comité des Rémunérations, a repoussé sa décision au 22 janvier 2024 pour déterminer le nombre d'actions gratuites émanant de la conversion des actions de préférence attribuées à Nicolas Poirier en décembre 2022.

Le Conseil d'administration du 28 mars 2022 a attribué des actions gratuites dont les caractéristiques sont les suivantes :

Attribution Nicolas Poirier :

- Nombre d'actions attribuées (existantes ou à émettre) : 150 000,
- Valeur de l'action à la date d'attribution (selon le cours de bourse) : 8,00 €,
- Période d'acquisition assortie d'une condition de présence : 1 an,
- Période de conservation : 1 an.

Attribution Salariés :

- Nombre d'actions attribuées (existantes ou à émettre) : 228 700 (ces actions gratuites étant conditionnées au maintien du contrat travail, l'acquisition finale constatée lors du CA du 28 mars 2023 n'était que de 223 700 actions).
- Valeur de l'action à la date d'attribution (selon le cours de bourse) : 8,00 €,
- Période d'acquisition assortie d'une condition de présence : 1 an,
- Période de conservation : 1 an.

Le Conseil d'administration du 6 décembre 2022 a attribué des actions gratuites de préférence dont les caractéristiques sont les suivantes :

Attribution Nicolas Poirier :

- Nombre d'actions gratuites de préférence attribuées (existantes ou à émettre) : 1 852, avec une parité de conversion de 1 AGA contre 100 actions (soit 185 200 actions).
- Valeur de l'action à la date d'attribution (selon le cours de bourse) : 6,96 €,
- Période d'acquisition assortie d'une condition de présence (1 an, prolongé lors du CA du 5 décembre 2023 pour une décision lors du CA du 22 janvier 2024) et de conditions de performance (de marché et hors marché)
- Période de conservation : 1 an.

Le CA du 22 janvier 2024 a acté une réalisation des conditions de performance hors marché pour 70 % et de marché pour 0% (soit 63% au global), entraînant une conversion en conséquence des 1 852 actions de préférence de 1 pour 63 soit 116 676 actions ordinaires.

Les AGA ont été valorisées à la juste valeur à l'aide du modèle d'évaluation de Monte-Carlo qui prend en compte les probabilités d'atteinte des conditions d'acquisition, ainsi que les évolutions des conditions de marché.

4.3.3 - Mandataires sociaux, salariés et consultants

La charge comptabilisée au 31 décembre 2023 au titre des avantages payés en instruments de capitaux propres aux mandataires sociaux, salariés et consultants s'est élevée à 1 746 milliers d'euros liés aux plans d'attribution d'actions gratuites attribués en 2022 et au plan de BSPCE de 2023.

La contribution patronale relative aux actions gratuites s'élève à 288 milliers d'euros. Ainsi, le montant total des charges liées aux paiements en actions est de 2 034 milliers d'euros.

Tous ces avantages ont été octroyés à des mandataires sociaux, à des salariés ou des consultants.

Les BSA/BSPCE sont valorisés à la juste valeur des options déterminée à l'aide du modèle d'évaluation Bjerk Sund & Stensland.

Les AGA attribuées sont évaluées selon un modèle de valorisation qui prend en compte la probabilité d'atteinte des conditions d'acquisition de celles-ci.

La valorisation des conditions des plans est réalisée par un prestataire externe

4.4 Acquisition par la Société de ses propres actions

L'Assemblée Générale Mixte du 22 juin 2023 a autorisé, pour une durée de dix-huit mois à compter de l'assemblée, le Conseil d'administration à mettre en œuvre, en une ou plusieurs fois, un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions des articles L.22-10-62 et suivants du code de commerce et conformément au Règlement Général de l'Autorité des Marchés Financiers (AMF) dans les conditions décrites ci-dessous :

Objectif des rachats d'actions :

- Favoriser la liquidité des titres de la société par l'intermédiaire d'un prestataire de services d'investissement agissant de manière indépendante dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie de l'AMAFI reconnue par l'Autorité des Marchés Financiers ;
- L'attribution d'actions aux salariés ou mandataires sociaux de la Société et des sociétés françaises ou étrangères ou groupements qui lui sont liés dans les conditions prévues par la loi, notamment dans le cadre de la participation aux

fruits de l'expansion de l'entreprise, de plans d'actionnariats salarié ou de plans d'épargne d'entreprise, du régime des options d'achat d'actions ou par voie d'attribution gratuite d'actions ou dans tout autre condition permise par la réglementation ;

- La remise des actions en paiement ou en échange, dans le cadre d'opérations de croissance externe ;
- Assurer la couverture des titres de créance donnant accès au capital ;
- L'annulation des titres par voie de réduction de capital à des fins notamment d'optimisation du résultat net par action, sous réserve de l'adoption de la 34e résolution de ladite Assemblée visant à autoriser le Conseil d'administration à réduire le capital social ;
- La mise en œuvre de toute pratique de marché qui viendrait à être admise par l'Autorité des Marchés Financiers et, plus généralement la réalisation de toute opération conforme à la réglementation en vigueur ;

Prix d'achat maximum : 21,60 € par action hors frais et commissions, avec un plafond global de 10 millions d'euros.

Nombre maximum d'actions pouvant être achetées : 10 % du nombre total d'actions composant le capital social de la Société, à la date du rachat des actions. Lorsque les actions sont acquises dans le but de favoriser l'animation et la liquidité des titres, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10% prévue ci-dessus correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation.

Récapitulatif des actions achetées et vendues sur 2023 :

	2023				Total
	1er trimestre	2e trimestre	3e trimestre	4e trimestre	
Titres achetés	73 678	53 718	119 744	52 482	299 622
Prix (en Euros)	5,85	3,98	4,26	4,27	4,60
Montant total	431	214	510	224	1 378
Titres Vendus	70 227	46 502	138 252	50 240	305 221
Prix (en Euros)	5,86	3,94	4,39	4,38	4,66
Montant total	411	183	607	220	1 422

Au 31 décembre 2023, la Société détenait 64 496 actions OSE Immunotherapeutics acquises pour un montant total de 278 milliers d'euros. Les ventes de titres auto-détenus ont généré une moins-value nette de cession de 117 milliers d'euros sur 2023. Les frais de gestion de ces actions propres s'élèvent à 31 milliers d'euros (28 milliers après déduction des impôts différés).

Ces montants ont été retraités en capitaux propres conformément à la norme IAS 32. La ligne de titres en auto-contrôle dans les capitaux propres s'élèvent donc à 408 milliers d'euros au 31 décembre 2023.

NOTE 5 : DETTES FINANCIERES

Les dettes financières sont présentées dans le tableau ci-dessous en distinguant les passifs non courants des passifs courants :

En milliers d'euros	31/12/2022	Augmentation	Diminution	Autres opérations *	31/12/2023	Intérêts financiers au 31/12/2023
Avance BPI EFFIMAB	4 763	75			4 838	(75)
Avance BPI EFFICLIN	6 556	142			6 699	(142)
Prêt Garanti par l'Etat	4 237			(1 732)	2 505	
Avance BPI COVEPIT	916		(37)	(552)	328	
Avance BPI CAPACITY / COVEPIT 2	2 777		(138)	(1 108)	1 531	
Emprunt BPI (1500 k)		1 500			1 500	
Prêt Garanti par l'Etat Résilience 2023						
Emprunt CIC BFR (400 k)		400		(205)	195	
Emprunt CM BFR (300 k)		300		(137)	163	
Emprunt REGION (1500 k)		1 500			1 500	
EMPRUNT BEI	13 754				13 754	
EMPRUNT BEI - Composante BSA	4 229		(1 733)		2 496	
Dettes financières non courantes	37 231	3 917	(1 908)	(3 733)	35 508	(217)
Bail Nantes Lot 1	13			(13)	(0)	
Bail Nantes Lot 2	43			(35)	8	
Bail Nantes Lot 3	38			(31)	7	
Bail Place de Catalogne	3 104	444		(532)	3 016	
Leasing Cytometre	30			(30)		
La Chapelle Sur Erdre	358		(305)	(53)	(0)	
Dettes locatives non courantes	3 586	444	(305)	(693)	3 032	
Avance BPI EFFIMAB						
Avance BPI EFFICLIN						
Prêt Garanti par l'Etat	1 753		(1 766)	1 732	1 719	(31)
Avance BPI COVEPIT		7	(552)	552	7	2
Avance BPI CAPACITY / COVEPIT 2	247	40	(213)	1 108	1 181	(16)
Emprunt BPI (1500 k)		16			16	(34)
Prêt Garanti par l'Etat Résilience 2023		1 341			1 341	(18)
Emprunt CIC BFR (400 k)		1	(74)	205	132	(8)
Emprunt CM BFR (300 k)		1	(32)	137	106	(4)
Emprunt REGION (1500 k)		15			15	(15)
EMPRUNT BEI	1 090	796			1 886	(1 796)
Comptes bancaires créditeurs	2		(2)			
Dettes financières courantes	3 093	2 216	(2 639)	3 733	6 403	(1 921)
Bail Nantes Lot 1	122		(111)	13	23	(2)
Bail Nantes Lot 2	41		(37)	35	39	(1)
Bail Nantes Lot 3	34		(31)	31	33	(1)
Bail Place de Catalogne	553	74	(489)	532	669	(51)
Leasing Cytometre	78		(71)	30	38	(2)
La Chapelle Sur Erdre	56	3	(56)	53	56	(1)
Dettes locatives courantes	883	77	(796)	693	858	(57)
Total dettes financières	44 794	6 655	(5 647)	-	45 801	(2 196)

*Cette colonne comprend la ventilation courant/non courant de l'année.

Le tableau suivant présente l'échéancier des passifs financiers :

En milliers d'euros	Inférieur à 1 an	Décembre 2025	Décembre 2026	Décembre 2027	Décembre 2028 et suivant	Total
Avances BPI EFFIMAB	-	228	449	737	3 424	4 838
Avance BPI EFFICLIN	-	603	1 141	1 692	3 262	6 699
Prêt Garanti par l'Etat	1 719	1 740	765	-	-	4 224
Avance BPI COVEPIT	7	119	154	55	-	335
Avance BPI CAPACITY / COVEPIT 2	1 181	884	647	-	-	2 712
Emprunt BPI (1500 k)	16	56	248	293	903	1 516
Prêt Garanti par l'Etat Résilience 2023	1 341	-	-	-	-	1 341
Emprunt CIC (400 k)	132	130	65	-	-	327
Emprunt CM BFR (300 k)	106	98	65	-	-	269
Emprunt REGION (1500 k)	15	389	375	360	376	1 515
EMPRUNT BEI	1 886	-	7 261	8 989	-	18 136
Comptes bancaires créditeurs	-	-	-	-	-	-
Dettes financières	6 403	4 247	11 171	12 125	7 965	41 911
Bail Nantes Lot 1	23	-	-	-	-	23
Bail Nantes Lot 2	39	8	-	-	-	47
Bail Nantes Lot 3	33	7	-	-	-	40
Bail Place de Catalogne	669	550	542	535	1 389	3 686
Leasing Cytometre	38	-	-	-	-	38
La Chapelle Sur Erdre	56	-	-	-	-	56
Dettes locatives	858	565	542	535	1 389	3 890
Total dettes financières	7 261	4 813	11 713	12 660	9 355	45 801

Dettes locatives (cf note 1.2)

Dettes financières

Avances remboursables

Le montant des avances remboursables indiqué correspond aux montants perçus par la société. Toutefois, leur remboursement est conditionné au succès du produit développé dans chacun des programmes d'aides.

Suite à un constat d'échec, les contrats, dettes et échéanciers liés aux avances CAPACITY et COVEPIT ont été revus par avenant :

- COVEPIT : Acceptation du constat d'échec en date du 17 janvier 2023 avec abandon de créance à hauteur de 1 923 841 euros. La nouvelle dette échelonnée s'élève à 339 501 euros auxquelles s'ajoutent des frais d'actualisation à hauteur de 16 620 euros.
- CAPACITY : Acceptation du constat d'échec et de la demande de rééchelonnement en date du 23 juin 2023 avec abandon de créance à hauteur de 1 025 386 euros. La nouvelle dette échelonnée s'élève à 2 819 320 euros.

Prêt garanti par l'Etat

Pour faire face aux conséquences financières de la pandémie COVID-19, un Prêt Garanti par l'Etat a été octroyé le 5 mai 2020 pour un montant total de 6 960 000 euros réparti entre 3 banques (CIC, CM et BNP).

Ces prêts répondent aux conditions fixées par la loi n°2020-289 du 23 mars 2020 de finances rectificative pour 2020 et au cahier des charges définies par l'arrêté du 23 mars 2020 accordant la garantie de l'Etat aux établissements de crédit et société financières en application de ladite loi.

Ce financement est un prêt de trésorerie d'un an immédiatement mis à disposition de l'emprunteur pour l'intégralité de son montant à la date du déblocage des fonds sur son compte-courant. Le remboursement du capital et le paiement des intérêts et des accessoires interviendra en une fois à la date d'échéance annuelle du crédit, avec la possibilité pour l'emprunteur de demander le rééchelonnement des sommes dues à l'échéance sur une période supplémentaire de 4 ans. La direction a levé l'option en mai 2021 lui permettant de rembourser ce prêt à échéance 5 ans.

Les sommes reçues et conditions se présentent selon les modalités suivantes :

- Crédit Mutuel = 2 300 000 euros reçus le 06/05/2020. 48 mensualités avec une première échéance le 05/06/2022 et une dernière échéance le 05/05/2026. (Taux fixe : 0,70 % / TEG : 1,39 % par an).
- BNP = 2 300 000 euros reçus le 06/05/2020. 48 mensualités avec une première échéance le 05/06/2022 et une dernière échéance le 05/05/2026. (Taux fixe : 0,75 % / TEG : 1,44 % par an). Une commission complémentaire a été comptabilisée en date du 30/07/2021 pour 48 489 euros. La somme totale due à la clôture s'élève donc à 2 348 489 euros.
- CIC = 2 360 000 euros reçus le 18/05/2020. 48 mensualités avec une première échéance le 15/06/2022 et une dernière échéance le 15/05/2026. (Taux fixe : 0,70 % / TEG : 1,39 % par an).

Prêt garanti par l'Etat Résilience 2023

Pour faire face aux conséquences du conflit russo-ukrainien qui a impacté ses essais cliniques, un Prêt Garanti par l'Etat a été octroyé le 30 mai 2023 pour un montant total de 1 323 000 euros réparti entre 3 banques (CIC, CM et BNP).

Ces prêts répondent aux conditions fixées par la loi n°2020-289 du 23 mars 2020 de finances rectificative pour 2020 et au cahier des charges définies par l'arrêté du 23 mars 2020 accordant la garantie de l'Etat aux établissements de crédit et société financières en application de ladite loi.

Ce financement est un prêt de trésorerie d'un an immédiatement mis à disposition de l'emprunteur pour l'intégralité de son montant à la date du déblocage des fonds sur son compte-courant. Le remboursement du capital et le paiement des intérêts et des accessoires interviendra en une fois à la date d'échéance annuelle du crédit, avec la possibilité pour l'emprunteur de demander le rééchelonnement des sommes dues à l'échéance sur une période supplémentaire de 4 ans.

Avant levé d'option les sommes reçues et conditions se présentent selon les modalités suivantes :

- BNP = 441 000 euros reçus le 30/05/2023. 1 annuité le 30/05/2024 prochain. (Taux fixe : 2,95 % / TEG : 3,20 % par an).
- CIC = 441 000 euros reçus le 20/06/2023. 1 annuité le 20/06/2024 prochain. (Taux fixe : 2,59 % / TEG : 2,81 % par an).

- Crédit Mutuel = 441 000 euros reçus le 01/07/2023. (Taux fixe : 2,00 % / TEG : 2,23 % par an).

Prêt BPI 1500 k€

Pour soutenir la Société dans l'avancement du développement d'un test diagnostique compagnon associé à Tedopi®, la BPI a octroyé à la Société un Prêt le 2 mai 2023 pour un montant total de 1 500 milliers d'euros.

Ce test est nécessaire pour identifier les patients HLA-A2 positifs atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), éligibles à un traitement par Tedopi® dans le prochain essai clinique pivot de phase 3 en préparation,

Ce financement est un prêt de 95 mois

La somme reçue et les conditions se présentent selon les modalités suivantes : 1 500 milliers euros reçus le 14/06/2023. 32 trimestres avec une première échéance le 30/06/2026 et une dernière échéance le 31/03/2031. (Taux fixe : 4,04 % par an).

Prêt CIC 400 k€

Pour renforcer la trésorerie de la Société, un Prêt a été octroyé le 15 juin 2023 pour un montant total de 400 milliers euros par la CIC.

Ce financement est un prêt de 36 mois

La somme reçue et les conditions se présentent selon les modalités suivantes : 400 milliers euros reçus le 21/06/2023. 36 mensualités avec une première échéance le 25/06/2023 et une dernière échéance le 25/05/2026. (Taux fixe : 4,17 % / TEG : 5,53 % par an).

Prêt CM 300 k€

Pour renforcer la trésorerie de la Société, un Prêt a été octroyé le 3 juillet 2023 pour un montant total de 300 milliers euros par le Crédit Mutuel.

Ce financement est un prêt de 36 mois

La somme reçue et les conditions se présentent selon les modalités suivantes : 300 milliers euros reçus le 31/08/2023. 36 mensualités avec une première échéance le 31/08/2023 et une dernière échéance le 31/07/2026. (Taux fixe 4,15 % / TEG : 5,46 % par an).

Prêt Région 1500 k€

Pour soutenir la Société dans l'avancement du développement associé à OSE-230, la région Pays de la Loire a octroyé à la Société un Prêt le 1^{er} juin 2023 pour un montant total de 1 500 milliers d'euros.

Ce financement est un prêt de 95 mois

La somme reçue et les conditions se présentent selon les modalités suivantes : 1 500 milliers euros reçus le 01/07/2023. 5 ans avec une première échéance annuelle le 01/07/2025 et une dernière échéance le 01/07/2028. (Taux fixe 2,00 % / TEG : 2,03 % par an).

Emprunt BEI

Tranche 1

Début juillet 2021, la Société a reçu le versement de 10 M€ au titre de la première tranche du prêt accordé par la Banque Européenne d'Investissement (BEI) le 12 février 2021.

Ce type de financement, accordé par la BEI, et bénéficiant d'une garantie de la Commission européenne dans le cadre du Fonds Européen pour les Investissements Stratégiques (dit « Plan Juncker »), vise à soutenir des projets de recherche et d'innovation développés par des entreprises à fort potentiel de croissance.

Cette première tranche porte un intérêt fixe annuel de 5 % payé annuellement, sur une maturité de cinq ans.

Cet emprunt est comptabilisé à sa date d'octroi à la juste-valeur puis comptabilisé ultérieurement au coût amorti. Le taux d'intérêt effectif (TEI) de la tranche 1 a été estimé à 18,564 %.

La première tranche est accompagnée de l'émission de bons de souscription d'actions (BSA T1) au profit de la BEI ouvrant droit, en cas d'exercice, à la souscription de 850.000 actions de la Société (soit 4,44 % du capital social sur une base non diluée). Les BSA T1 ne font pas l'objet d'une demande d'admission aux négociations sur un quelconque marché.

Le prix de souscription est de 0,01 euro par BSA, soit 8.500 euros.

Ces BSA sont assortis d'une option de vente des BSA à la main de la BEI. Les caractéristiques de cette option sont les suivantes :

BSA BEI (put) TRANCHE A	
Type d'option	Option de vente
Sous-jacents	BSA
Quantité	850 000
Prix de vente d'un BSA	Spot de l'action OSE - Prix d'exercice
Date d'attribution	08/07/2021
Période d'exercice	08/07/2021 - 09/07/2026
Option plafonnée à un paiement de 15 M€ (cette option ne sera exercée le cas échéant que pour la quantité de BSA permettant d'obtenir un paiement de 15 M€, le reste des BSA sera conservé par la BEI)	
Condition d'exercice de l'option :	
	- Changement de contrôle de l'émetteur
	- Arrivée à maturité
	- Remboursement de l'emprunt
	- Défaut de paiement de l'émetteur

Ces BSA sont également assortis d'une option d'achat des BSA à la main de la Société. Les caractéristiques de cette option sont les suivantes :

BSA BEI (call) TRANCHE A	
Type d'option	Option d'achat
Sous-jacents	BSA
Quantité	850 000
Prix d'achat d'un BSA	Spot de l'action OSE - Prix d'exercice
Date d'attribution	08/07/2021
Période d'exercice	08/07/2021 - 09/07/2033
Condition d'exercice de l'option :	<ul style="list-style-type: none"> - Sortie, ie. transfert de l'ensemble des actions des actionnaires clef vers un tiers - Les BSA doivent être exerçables et non exercés

La valorisation des BSA T1 à la date d'émission (au 8 juillet 2021) se décompose en :

- BSA émis, hors options complémentaires – partie (1) : +5.89 €/action
- Option de vente à la main de la Banque – partie (2) : +0.00 €/action
- Option d'achat à la main de la Société – partie (3) : -0.96 €/action

Soit un total de **4.93 €/action**. Pour l'ensemble des 850 000 BSA T1 émis, la valorisation se monte donc à 4,19 millions d'euros.

La valorisation des BSA T1 au 31 décembre 2023 se décompose en :

- BSA émis, hors options complémentaires – partie (1) : +2.07 €/action
- Option de vente à la main de la Banque – partie (2) : +0.00 €/action
- Option d'achat à la main de la Société – partie (3) : -0.36 €/action

Soit un total de **1.71 €/action**. Pour l'ensemble des 850 000 BSA T1 émis, la valorisation se monte donc à 1 451 milliers d'euros.

Compte tenu des caractéristiques du contrat d'emprunt, cet instrument financier est considéré comme un instrument hybride constitué d'un hôte (dette) et de dérivés incorporés (BSA Call and Put)

- La dette (relative à la tranche 1) est évaluée selon la méthode du coût amorti incluant des frais d'émission correspondant à la juste valeur des BSA (à la date d'émission) pour 4,19 millions d'euros et tenant compte d'un TIE de 18,56 %.

- Les BSA T1 constituent des dérivés passifs à évaluer en juste valeur par résultat à chaque clôture (soit 999 milliers d'euros au 31/12/2023).

Tranche 2

Début décembre 2022, la Société a reçu le versement de 10 M€ au titre de la deuxième tranche du prêt accordé par la Banque Européenne d'Investissement (BEI) le 12 février 2021.

Cette deuxième tranche porte un intérêt fixe annuel de 5 % payé annuellement, sur une maturité de cinq ans.

Cet emprunt est comptabilisé à sa date d'octroi à la juste-valeur puis comptabilisé ultérieurement au coût amorti. Le taux d'intérêt effectif (TEI) de la tranche 2 a été estimé à 10,48%.

La deuxième tranche (T2) est accompagnée de l'émission de bons de souscription d'actions (BSA T2) au profit de la BEI ouvrant droit, en cas d'exercice, à la souscription de 550.000 actions de la Société (soit 2,97 % du capital social sur une base non diluée). Les BSA ne font pas l'objet d'une demande d'admission aux négociations sur un quelconque marché.

Le prix de souscription est de 0,01 euro par BSA, soit 5.500 euros.

Ces BSA T2 sont assortis d'une option de vente des BSA à la main de la BEI. Les caractéristiques de cette option sont les suivantes :

BSA BEI (put) TRANCHE B	
Type d'option	Option de vente
Sous-jacents	BSA
Quantité	550 000
Prix de vente d'un BSA	Spot de l'action OSE - Prix d'exercice
Date d'attribution	01/12/2022
Période d'exercice	01/12/2022 - 01/12/2027
Option plafonnée à un paiement de 15 M€ (cette option ne sera exercée le cas échéant que pour la quantité de BSA permettant d'obtenir un paiement de 15 M€, le reste des BSA sera conservé par la BEI)	
Condition d'exercice de l'option :	
	- Changement de contrôle de l'émetteur
	- Arrivée à maturité
	- Remboursement de l'emprunt
	- Défaut de paiement de l'émetteur

Ces BSA T2 sont également assortis d'une option d'achat des BSA à la main de la Société. Les caractéristiques de cette option sont les suivantes :

BSA BEI (call) TRANCHE B	
Type d'option	Option d'achat
Sous-jacents	BSA
Quantité	550 000
Prix d'achat d'un BSA	Spot de l'action OSE - Prix d'exercice
Date d'attribution	01/12/2022
Période d'exercice	01/12/2022 - 01/12/2027
Condition d'exercice de l'option :	<ul style="list-style-type: none"> - Sortie, ie. transfert de l'ensemble des actions des actionnaires clef vers un tiers - Les BSA doivent être exerçables et non exercés

La valorisation des BSA T2 à la date d'émission (au 1^{er} décembre 2022) se décompose en :

- BSA émis, hors options complémentaires – partie (1) : +4.85 €/action
- Option de vente à la main de la Banque – partie (2) : +0.00 €/action
- Option d'achat à la main de la Société – partie (3) : -1.11 €/action

Soit un total de **3.74 €/action**. Pour l'ensemble des 550 000 BSA (T2) émis, la valorisation se monte donc à 2,05 millions d'euros.

La valorisation des BSA T2 au 31 décembre 2023 se décompose en :

- BSA T2 émis, hors options complémentaires – partie (1) : +2.44 €/action
- Option de vente à la main de la Banque – partie (2) : +0.00 €/action
- Option d'achat à la main de la Société – partie (3) : -0.54 €/action

Soit un total de **1.90 €/action**. Pour l'ensemble des 550 000 BSA T2 émis, la valorisation se monte donc à 1 045 milliers d'euros.

Compte tenu des caractéristiques du contrat d'emprunt, cet instrument financier est considéré comme un instrument hybride constitué d'un hôte (dette) et de dérivés incorporés (BSA Call and Put)

- La dette (relative à la tranche 2) est évaluée selon la méthode du coût amorti incluant des frais d'émission correspondant à la juste valeur des BSA (à la date d'émission) pour 2,05 millions d'euros et tenant compte d'un TIE de 10,48 %.
- Les BSA T2 constituent des dérivés passifs à évaluer en juste valeur par résultat à chaque clôture (soit 734 milliers d'euros au 31/12/2023).

La valorisation de l'intégralité des BSA (T1 et T2) adossée à cet emprunt au 31 décembre 2023 s'élève à **2,50 millions d'euros** et l'impact de variation de juste en valeur par résultat à **1,73 millions d'euros**.

NOTE 6 : PASSIFS COURANTS

6.1. Fournisseurs et comptes rattachés

En milliers d'euros	31/12/2023	31/12/2022
Dettes fournisseurs	6 360	4 563
Factures non parvenues	2 938	3 977
Total dettes fournisseurs et comptes rattachés	9 299	8 539

Ce poste augmente par rapport au 31 décembre 2023 dans la continuité de l'avancement des dépenses de sous-traitance liées aux recherches sur OSE-127, OSE-172, OSE-230, OSE-279 et Tedopi.

6.2. Dettes fiscales et sociales

En milliers d'euros	31/12/2023	31/12/2022
Personnel et comptes rattachés	925	1 608
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	811	858
Autres impôts, taxes et versements assimilés	131	449
<i>Dettes fiscales et sociales</i>	1 867	2 916
Passif d'impôt exigible	20	21
Total dettes fiscales et sociales	1 888	2 937

La baisse des dettes fiscales et sociales s'explique principalement par l'impact en 2022 du départ de l'ancien directeur général et par le plan de réduction des coûts salariaux engagé sur le premier semestre.

6.3. Autres passifs courants

En milliers d'euros	31/12/2023	31/12/2022
Produits constatés d'avance	347	812
Divers	4	3
Total autres dettes	351	816

Le poste des produits constatés d'avance est en nette diminution par rapport à la clôture précédente du fait de l'avancement du programme OSE-172 et est composé majoritairement de produits constatés d'avance lié aux refacturations de coûts directs dans le cadre du contrat BI.

NOTE 7 : PROVISIONS COURANTES ET NON COURANTES

Les provisions s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2022	Augmentation	Diminution	Retraitement Conso	31/12/2023
Provision engagement retraite (1)	432	-	4		429
Provision pour Risques et litiges	91	-	91		-
	524	-	-	95	429

(1) dont effet de l'écart actuariel pour 10 milliers d'euros

Provision pour engagement retraite

La provision engagement retraite est évaluée sur la base des dispositions prévues par la convention collective applicable, à savoir la convention collective de l'industrie pharmaceutique et selon la nouvelle méthode IFRIC. Les hypothèses retenues sont les suivantes :

- Tableau de mortalité : table réglementaire TH/TF 00-02,
- Age de la retraite estimé : 64 ans,
- Coefficient de revalorisation des salaires : 2 %,
- Rotation des effectifs : turn-over faible,

- Taux d'actualisation : 3,62 %
- Taux de cotisations sociales : entre 36 % et 44 % selon les catégories.

Au 31 décembre 2023, l'effectif moyen mensuel s'élève à **62** contre 57 au 31 décembre 2022.

NOTE 8 : RESULTAT OPERATIONNEL

8.1. Revenus des accords de collaboration

Au 31 décembre 2023, les revenus opérationnels se décomposent comme suit :

En milliers d'euros	2023		2022	
	Chiffre d'affaires	Produits constatés d'avance	Chiffre d'affaires	Produits constatés d'avance
Contrat BI				
Milestones			9 812	
Refacturation coûts directs	1 873	347	2 583	188
Contrat Servier				
Milestones				
Refacturation production lots chimiques et de propriété intellectuelle	229		831	
Contrat Veloxis				
Upfront			5 000	
Refacturation propriété intellectuelle	53		72	
Ventes divers				
Ventes de produits finis			4	
Ventes de Flacon Tedopi dans le cadre de l'EAP*	72			
Total	2 227	347	18 302	188

*EAP = Early Access to medicinal products = Autorisation d'accès compassionnel

Le chiffre d'affaires est de 2 227 milliers d'euros est composé des produits issus des contrats avec nos partenaires industriels :

Boehringer Ingelheim (BI)

L'analyse du contrat BI au regard de la norme IFRS.15 a fait ressortir deux obligations de performance :

- Une licence sur la technologie d'OSE liée à OSE-172 pour le développement et la commercialisation
- Une prestation de développement

Le prix de transaction est composé

- d'un upfront,
- de milestones de développement,
- de royalties,
- de la refacturation d'une partie des frais de développement.

Le prix de transaction est alloué aux deux obligations de performance identifiées en utilisant la méthode résiduelle.

Le chiffre d'affaires alloué à la licence est reconnu à la date de cession de la licence, correspondant à la date de signature du contrat. Néanmoins, l'évaluation du chiffre d'affaires attribué à la licence est variable compte tenu de l'incertitude liés à l'atteinte des jalons (milestones) et des royalties.

A chaque atteinte de jalon (milestones), celui-ci devenant hautement probable, il peut être réintégré au prix de transaction et ainsi reconnu en chiffre d'affaires.

Par ailleurs, tant qu'OSE participe au développement, une partie du prix de transaction doit être allouée aux prestations de développement.

En conséquence au titre de l'exercice 2023 il a été reconnu en chiffre d'affaires :

- 1 873 milliers d'euros liés à la refacturation de coûts de développement incluant un pourcentage de marge (à deux chiffres) et reconnu au rythme des coûts engagés.

Servier

En mai 2023, OSE Immunotherapeutics et Servier ont décidé d'un commun accord de mettre fin à l'option de licence en raison, d'une part, de l'engagement stratégique d'OSE Immunotherapeutics dans la rectocolite hémorragique, et d'autre part, pour Servier après la revue des priorités de son portefeuille suite aux résultats négatifs de l'étude clinique exploratoire de phase 2a dans le syndrome de Sjögren primaire dont Servier était le promoteur.

Suite à cette décision commune, OSE a décidé de continuer activement son essai clinique international de phase 2 dans la rectocolite hémorragique. En effet, OSE est convaincu du potentiel clinique d'OSE-127, et le DSMB de juillet 2023 ne fait que confirmer cette conviction. La fin du recrutement de cette étude est attendue pour les prochains mois.

Suite à cette décision commune de Servier et d'OSE de mettre fin au contrat (cf. faits significatifs de la période), la société a refacturé au cours de l'exercice 2023, à l'euro, 229 milliers d'euros de frais de propriété intellectuelle.

Veloxis

L'analyse du contrat Veloxis au regard de la norme IFRS 15 a fait ressortir deux obligations de performance :

- Transfert de la propriété intellectuelle (molécule FR104)
- Ventes de produits relatifs à la molécule FR104

Le prix de transaction est alloué aux deux obligations de performance identifiées en proportion des prix de vente spécifiques de chacune de ces obligations. Il est appliqué une marge à deux chiffres sur la vente des produits.

Le chiffre d'affaires alloué à la licence est reconnu à la date de cession de la licence, correspondant à la date de signature du contrat.

Le chiffre d'affaires alloué à la vente de produits est reconnu au moment de la livraison.

En conséquence au titre de l'exercice 2023, il a été reconnu en chiffre d'affaires :

- 53 milliers d'euros liés à la refacturation de frais de propriété intellectuelle

Pour les produits constatés d'avance, cf. Note 6.3. Autres passifs courants.

8.2. Frais de recherche et développement

En milliers d'euros	31/12/2023	31/12/2022
Sous-traitance	15 231	18 248
Honoraires	1 685	2 603
Consommables et petits équipements	957	1 473
Publicités et relations presse	48	105
Charges de personnel	6 238	5 844
Dotation/reprise aux amortissements et provisions	2 731	2 708
Provision pour Risques/Litiges	(296)	105
Impôts et taxes	70	75
Redevances	0	1 250
Autres	230	315
Frais de recherche et développement	26 894	32 725
CIR	(5 785)	(5 432)
Subvention reçue	(3 951)	(399)
Total des frais de recherche et développement	17 158	26 893

Compte tenu de contexte économique tendu, la Direction a mis en place d'un plan de réduction des dépenses opérationnelles et sociales. Celui s'est traduit par une baisse générale des dépenses (consommables, honoraires, etc.).

Les charges de sous-traitance sont la résultante des phases de développement des produits, et notamment l'essai clinique de phase 2 pour OSE-127, l'essai clinique de phase 1 pour OSE-129, les coûts de CMC et d'étude de toxicologie préclinique pour OSE-230.

L'augmentation du poste subvention s'explique par l'abandon de créance de l'avance remboursable du PSPC Covepit, pour 2 949 milliers d'euro.

Ainsi, après déduction du CIR et des subventions, le montant total des frais de R&D est en baisse pour atteindre 17 158 milliers d'euros.

8.3. Frais généraux

En milliers d'euros	31/12/2023	31/12/2022
Honoraires	2 109	2 388
Consommables et petits équipements	12	43
Publicités et relations presse	68	46
Charges de personnel	1 803	1 953
Dotations aux amortissements et provisions	793	736
Provision pour Risques/Litiges	(65)	82
Impôts et taxes	53	78
Jetons de présence	252	350
Autres	990	997
Total des frais généraux	6 015	6 672

Les honoraires comprennent les prestations juridiques et financières (communication financière, comptabilité...). La diminution par rapport à 2022 s'explique notamment par une baisse des prestations de recrutement, d'externalisation de fonction et les frais des avocats relatifs au dossier BEI.

La hausse du poste de dotations s'explique principalement par la comptabilisation d'une dépréciation à hauteur de 54 milliers d'euro sur le contrat La Chapelle sur Erdre (Débuté le 15 décembre 2021, pour lequel la demande de résiliation a été adressée par OSE IMMUNOTHERAPEUTICS au bailleur le 13 janvier 2023, avec pour première date de rupture possible le 15 décembre 2024), et par la hausse des loyers trimestriels sur le contrat Catalogne retraités en norme IFRS 16 (cf note 1.3).

Le poste « Autres » reprend notamment les charges locatives.

8.4. Charges liées aux paiements en actions

Les avantages liés à l'attribution des instruments financiers en 2023 s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2023	31/12/2022
Charges liées aux paiements en actions	2 034	3 130

Les 2 034 milliers d'euros se composent de 1 746 milliers d'euros de charges liées aux mandataires sociaux, salariés ou consultants (cf note 4.3) et 288 milliers d'euros de contribution patronale sur actions gratuites.

8.5. Charges de personnel

Les charges de personnel imputées en frais de recherche et développement pour 6 238 milliers d'euros et en frais généraux pour 1 803 milliers d'euros se répartissent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2023	31/12/2022
Salaires et charges sociales	8 079	7 673
Jetons de présence	252	350
Engagements de retraite	- 39	124
	8 293	8 147
Charges liées aux paiements en actions relatives au personnel	1 886	2 718
	1 886	2 718

Au 31 décembre 2023, l'effectif moyen mensuel s'élève à 62 contre 57 au 31 décembre 2022.

NOTE 9 : RESULTAT FINANCIER

En milliers d'euros	31/12/2023	31/12/2022
Gain de change	107	248
Revenus sur équivalents de trésorerie	335	15
Variation juste valeur dérivé passif (BSA)	1 733	1 816
Variation juste valeur VMP	3	0
Total des produits financiers	2 177	2 079
Perte de change	143	252
Charges d'intérêts	2 138	1 304
Intérêts Dettes Locatives	57	68
Autres charges financières	74	0
Dotations dépréciation VMP	0	0
Total des charges financières	2 412	1 624
Total des produits et charges financiers	(235)	454

La variation du résultat financier s'explique principalement par :

- Variation de juste valeur du dérivé passif BSA dans le cadre du contrat BEI ;
- La hausse des intérêts suite au tirage de la 2^{ème} tranche de l'emprunt BEI en décembre 2022.
- Le déblocage de 5 nouvelles lignes d'emprunts sur l'exercice (PGE résilience, Emprunts BPI, Emprunts Région, Emprunt CIC et CM BFR) pour un montant total de 5 023 milliers d'euros.

NOTE 10 : IMPOT SUR LES SOCIETES

10.1. Actif d'impôt différé

La société a constaté un impôt différé actif au titre des brevets OPI (filiale Suisse) valorisés à 1,3 millions d'euros calculé sur la base d'un taux d'imposition à 13,99 % (taux suisse de droit commun appliqué depuis le 1^{er} janvier 2020).

Au 31 décembre 2023, l'actif d'impôt différé s'élève à 195 milliers d'euros.

10.2. Passif d'impôt différé net

Compte tenu de son niveau de développement, la société ne reconnaît des impôts différés actifs qu'à hauteur de ses passifs d'impôts comptabilisés sous la forme d'IDP dont elle pourra éviter le paiement, même en l'absence de toute prévision de bénéfice. Au 31 décembre 2023, le montant des déficits indéfiniment reportables s'élève à 120,02 millions d'euros.

En 2016, la société avait constaté un impôt différé passif au titre des molécules FR104 et OSE-127 valorisées à 52,6 millions d'euros. Par conséquent, la société reconnaissait ses actifs d'impôts différés à la hauteur de ses passifs d'impôts différés. Au 31 décembre 2018, le passif d'impôt différé net s'élevait ainsi à 2 010 milliers d'euros.

Depuis le 1^{er} janvier 2019, dans le cadre de la loi de finance 2019 modifiant le régime d'imposition des produits de cession ou concession des brevets, la société a retenu un taux d'impôt différé de 10 % pour le calcul des impôts différés passifs et actifs générés en France.

Dans le cadre des précisions administratives du 22 avril 2020, il est admis que les résultats bénéficiaires éligibles au régime de faveur puissent être compensés avec les déficits fiscaux reportables au 31 décembre 2019. Par conséquent, les impôts différés actifs sur reports déficitaires ont été reconnus à hauteur des impôts différés passifs (avec l'application du plafonnement d'imputation des déficits reportables). Les impôts différés actifs sur reports déficitaires reconnus au 31 décembre 2023 s'élèvent à 3 013 milliers d'euros.

Ainsi, au 31 décembre 2023, le passif d'impôt différé net s'élève à 1 311 milliers d'euros.

10.3. Charges d'impôt

Au 31 décembre 2023, le groupe a généré un produit net d'impôt de 219 milliers d'euros qui se décompose comme suit :

- Produit d'impôt différé net pour 223 milliers d'euros correspondant principalement à :
 - Une baisse de l'IDP de 200 milliers d'euros entre le 31 décembre 2022 et le 31 décembre 2023 (dont 3 milliers d'euros d'augmentation des IDP sur annulation frais Euronext et 203 milliers d'euros d'imputation complémentaire de déficits reportables suite à la prise en compte du contrat VELOXIS).
 - Une augmentation de l'IDA de 23 milliers d'euros entre le 31 décembre 2022 et le 31 décembre 2023 liée aux brevets OPI.
- Charge d'impôt exigible pour 4 milliers d'euros

La preuve d'impôt se décompose comme suit :

OSE IMMUNO CONSOLIDE (IFRS)		31/12/2023
Résultat net avant impôt		(23 222)
Taux d'impôt		10%
IS théorique		2 322
	Différences permanentes	229
	Impact taux d'impôt Suisse	24
	Autres impôts et crédits d'impôts	(4)
	Impôt différé sur déficits reportables reconnus	0
	Impôt différé sur déficits reportables non reconnus	(2 358)
	Divers	6
IS calculé		219
IS comptabilisé		(219)
Taux effectif d'impôt		0,94%

NOTE 11 : ENGAGEMENTS

11.1. Engagements reçus au titre de contrats de licence et de distribution le cas échéant

Dans le cadre d'accords de licence et de distribution, la société BOEHRINGER INGELHEIM, la société RAFA, la société CKD et la société Veloxis se sont engagées à verser à la société :

- Des paiements forfaitaires en fonction du franchissement de certaines étapes de développement et d'atteinte de chiffre d'affaires ;
- Des royalties lors de la commercialisation des produits.

11.2. Engagements à la vue des contrats de sous-licence avec SELEXIS

Dans le cadre d'accords de licence commerciale signé avec la société SELEXIS, la société OSE IMMUNOTHERAPEUTICS s'est engagée à verser à la société SELEXIS :

- Des paiements forfaitaires en fonction du franchissement de certaines étapes, en rémunération de la licence consentie par SELEXIS ;
- Des royalties ou milestones (sur option en fonction du niveau des ventes) lors de la commercialisation des produits.

11.3. Engagements à la vue des contrats de sous-licence avec l'Inserm

Deux contrats d'exploitation ont été établis avec l'INSERM Nantes :

- En octobre 2011 pour le projet MD707, incluant le dépôt d'un brevet en copropriété ; et
- En mars 2013 pour le projet FR104/VEL-101 incluant le dépôt d'un brevet en copropriété.

Ces contrats accordent les droits d'exploitations mondiaux sur la licence de brevet pour chacun des projets.

Pour FR104/VEL-101, OSE Immunotherapeutics a signé avec Veloxis un contrat de sous-licence, qui prévoit de verser des redevances calculées sur les revenus de sous-licences.

11.4. Autres engagements hors bilan

Dans le cadre de l'opération initiale d'acquisition des actifs Memopi® (dont Tedopi®) auprès de la société pharmaceutique Takeda, la Société s'est engagée à verser un complément de prix lors de l'enregistrement de son produit puis des royalties limitées à un seul chiffre sur les ventes futures.

Les engagements suivants sont transférés à la Société par voie de fusion-absorption.

Nantissements accordés

Nantissement de compte bancaire rémunéré au profit du Crédit Mutuel à hauteur de 90 milliers d'euros.

Nantissement de compte bancaire rémunéré au profit du CIC à hauteur de 146 milliers d'euros.

Nantissement de compte bancaire rémunéré au profit du CIC à hauteur de 161 milliers d'euros.

Nantissement de compte bancaire rémunéré au profit du CIC à hauteur de 120 milliers d'euros.

Garanties accordées

Garantie de paiement de loyer au profit du CIC pour 18 milliers d'euros.

Garantie de paiement de loyer supplémentaires au profit du CIC pour 307 milliers d'euros

Garanties reçues

La société bénéficie d'une option de souscription d'un prêt BFR auprès de la BNP pour 300 k€.

La société bénéficie d'une garantie de la part de Bpifrance entre 70 % et 90 % des montants d'origine dans le cadre de ses emprunts PGE et BFR auprès de la BNP, du Crédit Mutuel et du CIC.

La société ne dispose pas d'autres engagements hors bilan à la clôture.

NOTE 12 : RÉSULTAT PAR ACTION

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net consolidé par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

Résultat de base	31/12/2023	31/12/2022
Résultat de l'exercice (K €)	- 23 003	- 17 760
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	19 562 147	18 527 401
Résultat de base par action (€ / action)	- 1,18	- 0,96
Résultat dilué	31/12/2023	31/12/2022
Résultat de l'exercice (K €)	- 23 003	- 17 760
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	19 562 147	18 527 401
Ajustement pour effet dilutif des BSA, BSPCE et AGA	2 630 978	1 241 982
Résultat dilué par action (€ / action)	- 1,18	- 0,96

Les attributions des BSA, BSCPE et actions gratuites n'ont pas d'effet dilutif sur le résultat par action.

NOTE 13 : GESTION DES RISQUES FINANCIERS

Les principaux instruments financiers du groupe sont constitués de trésorerie. L'objectif de la gestion de ces instruments est de permettre le financement des activités de la société. La politique du groupe est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation. Le groupe n'utilise pas d'instrument financier dérivé.

Les risques principaux auxquels la Société est exposée sont le risque de liquidité, de change, de taux d'intérêt et de crédit.

13.1. Risque de liquidité

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité, elle a considéré que sa trésorerie disponible à la date de situation ainsi que les flux futurs de trésorerie lui permettront de financer ses études cliniques.

13.2. Risque de change

L'exposition de la Société au risque de change résulte uniquement de relations commerciales avec des clients et des fournisseurs situés hors de la zone euro (devises en USD, GBP).

La société n'a pas pris, à son stade de développement, de disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de changes. En revanche, la société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité ne la contraigne à une plus grande exposition au risque de change.

La société envisagera alors de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

13.3. Risque de crédit

Le risque de crédit provient de la trésorerie et des dépôts auprès des banques et des institutions financières, ainsi que des expositions liées au crédit clients, notamment les créances non réglées et les transactions engagées.

Le risque de crédit lié à la trésorerie et aux instruments financiers courants n'est pas significatif au regard de la qualité des institutions financières cocontractantes.

13.4. Risque de taux d'intérêt

Non applicable.

NOTE 14 : PARTIES LIEES

14.1. Rémunération des dirigeants et des membres du Conseil d'administration

Aucun avantage postérieur à l'emploi n'est octroyé aux membres du conseil d'administration.

Les rémunérations versées aux dirigeants et aux membres du conseil d'administration s'analysent de la façon suivante :

En milliers d'euros	31/12/2023	31/12/2022
Salaires et autres avantages à court terme *	711	1 712
Jetons de présence	252	350
Paiements fondés sur des actions **	1 315	1 329
Honoraires	13	12
Total	2 292	3 403

* Hors charges sociales

** Relatifs à l'attribution d'actions gratuites et de BSA/BSPCE

Les modalités d'évaluation de l'avantage relatif à des paiements fondés sur des actions sont présentées en note 4.3.

NOTE 15 : ÉVÉNEMENTS POSTÉRIEURS À LA CLÔTURE

15.1 OSE-230

Le 27 février 2024, AbbVie et OSE Immunotherapeutics ont conclu un accord mondial de collaboration et de licence pour développer OSE-230, un anticorps monoclonal innovant, dans le traitement de l'inflammation chronique. Selon les termes de cet accord, OSE Immunotherapeutics recevra un paiement de 48 millions de dollars à la signature du contrat et pourra recevoir jusqu'à 665 millions de dollars supplémentaires en paiements d'étapes. La transaction est soumise à la finalisation des conditions de clôture habituelles de la loi antitrust, y compris la période d'attente applicable selon la loi Hart-Scott-Rodino Antitrust Improvements Act.

Le 16 avril, la société a annoncé la fin de la période d'attente prévue par la loi Hart-Scott-Rodino Antitrust Improvements Act relative à la licence mondiale octroyée à AbbVie pour le développement d'OSE-230, un anticorps monoclonal au stade préclinique, dans la résolution de l'inflammation chronique et sévère.

15.2 OSE-127 (Lusvertikimab)

En mars 2024, la Société a annoncé la fin du recrutement dans l'essai clinique de phase 2 dans la rectocolite hémorragique. Les premiers résultats d'efficacité post-phase d'induction (critère principal à la semaine 10) et la première évaluation précoce après 6 mois de traitement dans la phase d'extension en ouvert sont attendus mi-2024.

15.3 OSE-279

Des résultats cliniques positifs d'efficacité et de tolérance de l'essai de phase 1/2 d'OSE-279 évalué dans les tumeurs solides ont été présentés au congrès de l'*ESMO Targeted Anticancer Therapies* qui s'est tenu à Paris en février 2023.

15.4 Gouvernance

M. Gérard Tobelem est décédé le 31 décembre 2023. M. Alexandre Lebeau et Mme Elsy Boglioni ont démissionné de leurs fonctions respectivement en février et mars 2024 pour convenance personnelle.

18.2 Informations financières intermédiaires

Le lecteur est renvoyé vers le rapport financier semestriel (RFS) comprenant les comptes au 30 juin 2023, diffusé le 27 septembre 2023 et incorporé par référence au présent Document d'Enregistrement Universel.

18.3 Audit des informations financières annuelles historiques

18.3.1 Audit des informations financières annuelles historiques

Les informations financières du présent document ont fait l'objet d'un audit indépendant mené par les commissaires aux comptes, conformément à la directive 2014/56/UE du Parlement européen et du Conseil et au Règlement (UE) n°537/2014 du Parlement européen et du Conseil.

18.3.2 Autres informations auditées par les contrôleurs légaux

Néant

18.3.3 Autres informations non-auditées par les contrôleurs légaux

Néant

18.3 Informations financières pro forma

Néant

18.5 Politique en matière de dividendes

18.5.1 Politique de distribution de dividendes

Compte tenu de ses pertes, la Société n'a jamais procédé à une distribution de dividendes et n'envisage pas de distribution de dividendes au cours des trois années à venir. Pour les exercices suivants, la politique de distribution de dividendes dépendra des résultats dégagés et de l'appréciation des moyens nécessaires pour assurer le développement de la Société.

18.5.2 Dividendes versés au cours des trois derniers exercices

La priorité étant donnée au financement de la croissance et du développement de la société, et la société ne générant pas de bénéfice, nous vous rappelons, conformément aux dispositions de l'article 243 bis du Code général des impôts, qu'aucun dividende n'a été distribué depuis la constitution de la société.

18.6 Procédures judiciaires et d'arbitrage

A la date d'enregistrement du Document d'Enregistrement Universel, il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont il est menacé, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière, l'activité ou les résultats de la Société et/ou de ses filiales.

18.7 Changement significatif de la situation financière

Aucun changement significatif de la situation financière du groupe n'est survenu depuis la publication des comptes audités de l'exercice clos le 31 décembre 2023.

19 Informations complémentaires

19.1 Capital social

19.1.1 Capital émis

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, le capital est fixé à 4.353.555,40 euros.

Il est divisé en 21.767.777 actions de 0,20 euros de valeur nominale chacune.

Au 1^{er} janvier 2023, 21.651.101 actions de la Société étaient en circulation.

Se reporter également au chapitre 18 du présent Document d'Enregistrement Universel.

19.1.2 Actions non représentatives du capital

Il n'existe pas d'action non représentative du capital.

Se reporter à la section 15.2

19.1.3 Autocontrôle

Au 31 décembre 2023, la Société détenait 64 496 actions OSE Immunotherapeutics acquises pour un montant total de 408 milliers d'euros. Les ventes de titres auto-détenus ont généré une moins-value nette de cession de 117 milliers d'euros sur 2023.

19.1.4 Capital potentiel

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, la Société a :

- Emis et attribué 60.000 **BSPCE 2019** au bénéfice de chacun des administrateurs non-salariés non dirigeants en fonction au 26 juin 2019 – si l'intégralité de ces BSPCE était exercée, ceux-ci donneraient droit à **60.000** actions nouvelles ;
- Emis et attribué 70.000 **BSPCE 2020** au bénéfice de chacun des administrateurs non-salariés non dirigeants en fonction au 17 juin 2020 – 10.000 BSPCE 2020 ont été exercés en juin 2021. Si l'intégralité des BSPCE restant était exercée, ceux-ci donneraient droit à **60.000** actions nouvelles ;
- Emis et attribué 850.000 **BSA à la BEI**. Si l'intégralité des BSA BEI était exercée, ceux-ci donneraient droit à **850.000** actions nouvelles ;
- Emis et attribué 80.000 **BSPCE 2021** au bénéfice de chacun des administrateurs non-salariés non dirigeants en fonction au 24 juin 2021 – si l'intégralité de ces BSPCE était exercée, ceux-ci donneraient droit à **80.000** actions nouvelles ;

- Emis et attribué 80.000 **BSPCE 2022** au bénéfice de chacun des administrateurs en fonction au 23 juin 2022 – si l’intégralité de ces BSPCE était exercée, ceux-ci donneraient droit à **80.000** actions nouvelles ;
- Emis et attribué 550.000 **BSA à la BEI**. Si l’intégralité des BSA BEI était exercée, ceux-ci donneraient droit à **550.000** actions nouvelles ;
- Emis et attribué 900.000 BSA 2023 au bénéfice de Vester Finance dans le cadre d’un avenant au contrat d’Equity Line – si l’intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à 900.000 actions nouvelles.
- Emis et attribué 80.000 BSPCE 2023 au bénéfice de chacun des administrateurs en fonction au 22 juin 2023 – si l’intégralité de ces BSPCE était exercée, ceux-ci donneraient droit à 80.000 actions nouvelles.

Le détail des plans des différents instruments dilutifs en cours figure au paragraphe 15.2.1.1 du présent Document d’Enregistrement Universel.

	Nombre d’actions créées	Pourcentage de participation	Dilution
Titres existants	21 767 777		-
En cas d’exercice uniquement des BSPCE 2019	60 000	1,00%	0,28%
En cas d’exercice uniquement des BSPCE 2020	60 000	1,00%	0,28%
En cas d’exercice uniquement des BSPCE 2021	80 000	1,00%	0,37%
En cas d’exercice uniquement des BSA BEI (T1)*	850 000	0,96%	3,90%
En cas d’exercice uniquement des BSPCE 2022	80 000	1,00%	0,37%
En cas d’exercice uniquement des BSA BEI (T2)*	550 000	0,98%	2,53%
En cas d’exercice uniquement des BSPCE 2023	80 000	1,00%	0,37%
En cas d’exercice uniquement des BSA 2023 VESTER	900 000	0,96%	4,13%
En cas d’exercice de l’intégralité des instruments dilutifs*	24 427 777	0,90%	12,22%

* sans préjudice de l’émission d’un certain nombre de BSA supplémentaires au profit de la BEI afin d’honorer les clauses d’anti-dilution prévues contractuellement, liées aux augmentations de capital postérieures sans possibilité d’appliquer la franchise.

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, le nombre total d'actions susceptibles d'être créées par l'exercice et, selon le cas, l'acquisition intégrale des instruments donnant accès au capital de la Société attribués et en circulation s'élève à 2.660.000 actions nouvelles*, générant alors une dilution égale à 12.22 % sur la base du capital existant à ce jour.

Par ailleurs, la Société pourrait procéder à l'avenir à l'attribution ou à l'émission de nouveaux instruments donnant accès au capital.

La Société a de plus été autorisée par l'Assemblée Générale des actionnaires du 22 juin 2023 à réaliser des augmentations de capital par placement privé à hauteur de 20% du capital maximum. A cet égard, il est rappelé que la Société a réalisé (i) le 8 juillet 2021 un financement de 10 millions d'euros avec la BEI auquel est assorti 850.000 BSA, (ii) le 16 décembre 2022 un financement de 10 millions d'euros avec la BEI auquel est assorti 550.000 BSA, et (iii) sur le deuxième trimestre 2023, un financement par equity line auprès de Vester Finance pour 2.800.000 BSA ayant permis à la société de lever 11,6 millions d'euros (sans décote du cours de l'action à la date signature). Il est rappelé qu'OSE Immunotherapeutics a également signé, le 27 septembre 2023, une extension de cette ligne de financement avec Vester Finance, aux mêmes conditions, pour un maximum de 900 000 actions de la Société, qui permettrait, sur la base du cours au 15 avril 2024, de lever un montant de 4,2 m€ d'ici le 27 septembre 2025.

L'exercice des instruments donnant accès au capital en circulation, toute attribution ou émission nouvelle de tels instruments, ou toute augmentation de capital par placement privé, notamment par le Conseil d'Administration faisant usage des délégations visées ci-après, entraîneraient une dilution significative pour les actionnaires.

Le tableau ci-après présente les différentes délégations financières en cours de validité qui ont été accordées au Conseil d'administration en matière d'augmentation de capital :

Objet de la résolution	Résolution	Durée de l'autorisation et expiration	Modalités	Fixation du prix des actions émises	Montant nominal maximal en euros	Utilisation
Augmentation du capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou toutes autres sommes	17 ^{ème}	26 mois à compter de l'Assemblée générale du 22 juin 2023, soit jusqu'au 22 août 2025	Délégation au Conseil d'administration	N/A	3.000.000*	
Augmentation du capital par émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital immédiatement ou à terme avec maintien du droit préférentiel de souscription	18 ^e	26 mois à compter de l'Assemblée générale du 22 juin 2023, soit jusqu'au 22 août 2025	Délégation au Conseil d'administration	N/A	3.000.000*	

<p>Augmentation du capital par émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital immédiatement ou à terme et/ou donnant droit à l'attribution de titres de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par offre au public (à l'exclusion d'offres visées au 1° de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier)</p>	<p>19e</p>	<p>26 mois à compter de l'Assemblée générale du 22 juin 2023, soit jusqu'au 22 août 2025</p>	<p>Délégation au Conseil d'administration</p>	<p>Prix d'émission des actions au moins égal au minimum prévu par les dispositions réglementaires applicables au jour de l'émission (à ce jour, la moyenne pondérée des cours des 3 dernières séances de bourse), avec une décote maximale de 10%</p>	<p>3.000.000*</p>	
<p>Augmentation de capital par émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital immédiatement ou à terme et/ou donnant droit à l'attribution de titres de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par offre au public visée au 1° de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier</p>	<p>20e</p>	<p>26 mois à compter de l'Assemblée générale du 22 juin 2023, soit jusqu'au 22 août 2025</p>	<p>Délégation au Conseil d'administration</p>	<p>Prix d'émission des actions au moins égal au minimum prévu par les dispositions réglementaires applicables au jour de l'émission (à ce jour, la moyenne pondérée des cours des 3 dernières séances de bourse), avec une décote maximale de 10%</p>	<p>20% du capital 3.000.000*</p>	
<p>Augmentation de capital par émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de bénéficiaires</p>	<p>21e</p>	<p>18 mois à compter de l'Assemblée générale du 22 juin 2023, soit jusqu'au 22 décembre 2024</p>	<p>Délégation au Conseil d'administration</p>	<p>Prix d'émission des actions fixé par le Conseil d'administration en fonction d'une méthode multicritères et au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours des 20 dernières séances de bourse éventuellement diminuée d'une décote maximale de 20%</p>	<p>3.000.000*</p>	

Emission sans droit préférentiel de souscription d'actions et/ ou de valeurs mobilières donnant accès au capital immédiatement ou à terme et/ou donnant droit à l'attribution de titres de créance en rémunération d'apports en nature	22e	26 mois à compter de l'Assemblée générale du 22 juin 2023, soit jusqu'au 22 août 2025	Délégation au Conseil d'administration	Néant	10% du capital social 3.000.000*	
Emission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès, immédiatement ou à terme, au capital de la société, avec suppression du droit préférentiel de souscription, en rémunération d'apports de titres effectués dans le cadre d'une offre publique comportant une composante échange initiée par la société	23e	26 mois à compter de l'Assemblée générale du 22 juin 2023, soit jusqu'au 22 août 2025	Délégation au Conseil d'administration	Néant	3.000.000*	
Augmentation du nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription	25e	26 mois à compter de l'Assemblée générale du 22 juin 2023, soit jusqu'au 22 août 2025	Délégation au Conseil d'administration	Même prix que celui retenu pour l'émission initiale	Dans la limite de 15% de l'émission initiale	
Attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre de la société, avec suppression du droit préférentiel de souscription, au profit des membres du personnel salarié, ou de certaines catégories d'entre eux, et des mandataires sociaux, ou de certains d'entre eux, de la société et/ou des sociétés qui lui sont liées	27e	38 mois à compter de l'Assemblée générale du 22 juin 2023, soit jusqu'au 22 août 2026	Délégation au Conseil d'administration	N/A	Plafond global cumule de 500.000 actions	
Attributions gratuites d'actions de préférence de la société à émettre au profit des membres du personnel salarié et des mandataires sociaux du groupe ou de	28e	38 mois à compter de l'Assemblée générale du 22 juin 2023, soit	Délégation au Conseil d'administration	N/A Maximum de 3% du capital		

certains d'entre eux, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires		jusqu'au 22 août 2026			
Emission de bons de souscription d'actions avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes	29e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 22 juin 2023, soit jusqu'au 22 décembre 2024	Délégation au conseil d'administration	Prix de souscription d'une action ordinaire sur exercice d'un BSA déterminé par le conseil d'administration au moment de l'attribution des BSA, devant être au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours des 20 dernières séances de bourse	
Emission de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes	30e	18 mois à compter de l'Assemblée générale du 22 juin 2023, soit jusqu'au 22 décembre 2024	Délégation au Conseil d'administration	Prix ne pouvant pas être inférieur à 95% de la moyenne pondérée par les volumes des cours des 20 dernières séances de bourse	CA du 22.06.2023 (80.000 BSPCE administrateurs)
Emission d'options de souscription et/ou d'achat d'actions avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes	31e	38 mois à compter de l'Assemblée générale du 22 juin 2023, soit jusqu'au 22 août 2026	Délégation au Conseil d'administration	Prix ne pouvant pas être inférieur à 95% de la moyenne pondérée par les volumes des cours des 20 dernières séances de bourse	

* Le montant nominal maximum global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisé au titre de ces résolutions est plafonné à 3.000.000 € (26^e résolution de l'AG du 22 juin 2023).

19.1.5 Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attachée au capital autorisé mais non émis, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital

Conformément au contrat de BSA, la BEI dispose d'une clause d'anti-dilution lui permettant de bénéficier de BSA complémentaires, en cas d'augmentation de capital de la Société à un prix inférieur à 20 euros par action, après application d'une franchise sur les premiers 1.500.000 actions à émettre. Dans un tel cas, la Société devrait attribuer à la BEI des BSA complémentaires lui permettant de rester à un niveau potentiel de capital de 4,44% (correspondant à son pourcentage de détention théorique post-attribution des 850.000 BSA et exercice desdits BSA souscrits dans le cadre de la première tranche

de financement) et de 2,97 % (correspondant à son pourcentage de détention théorique post-attribution des 550.000 BSA et exercice desdits BSA souscrits dans le cadre de la deuxième tranche de financement).

Au 9 juillet 2026, la BEI a la faculté de demander à la Société de lui racheter ses BSA à la valeur de marché (diminuée du prix d'exercice des BSA) avec un plafond de 15 millions d'euros, dès lors que la Société conserve un niveau de trésorerie d'au moins 10 millions d'euros. A défaut, l'option de vente de la BEI s'exercera sur un nombre de BSA permettant à la Société de conserver une trésorerie de 10 millions d'euros. Cette option de vente s'applique également en cas de changement de contrôle, entendu comme la détention de plus de 33% du capital ou la prise de contrôle par un tiers (autre que les dirigeants clés actuels). La Société pourra se substituer un actionnaire existant ou un tiers pour racheter ces BSA à la valeur de marché. La Société dispose d'une option d'achat lui permettant de racheter les BSA de la BEI à la valeur de marché (diminuée du prix d'exercice des BSA) en cas d'offre publique d'un tiers entraînant une sortie des actionnaires dirigeants, pendant une période d'un mois suivant ladite sortie. La Société dispose également d'un droit de premier refus lui permettant de racheter les BSA de la BEI si cette dernière souhaitait les vendre à un tiers.

Au 16 décembre 2027, la BEI aura la faculté de demander à la Société de lui racheter ses BSA à la valeur de marché (diminuée du prix d'exercice des BSA) avec un plafond de 15 millions d'euros, dès lors que la Société conserve un niveau de trésorerie d'au moins 10 millions d'euros. A défaut, l'option de vente de la BEI s'exercera sur un nombre de BSA permettant à la Société de conserver une trésorerie de 10 millions d'euros. Cette option de vente s'applique également en cas de changement de contrôle, entendu comme la détention de plus de 33 % du capital ou la prise de contrôle par un tiers (autre que les dirigeants clés actuels). La Société pourra se substituer à un actionnaire existant ou un tiers pour racheter ces BSA à la valeur de marché. La Société dispose d'une option d'achat lui permettant de racheter les BSA de la BEI à la valeur de marché (diminuée du prix d'exercice des BSA) en cas d'offre publique d'un tiers entraînant une sortie des actionnaires dirigeants, pendant une période d'un mois suivant ladite sortie. La Société dispose également d'un droit de premier refus lui permettant de racheter les BSA de la BEI si cette dernière souhaitait les vendre à un tiers.

19.1.6 Informations sur le capital de tout membre du groupe faisant l'objet d'une option d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

Néant.

19.1.7 Tableau d'historique du capital de la Société

Dates	Nature de l'opération	Nominal (en €)	Prime d'émission ou d'apport (en €)	Prix par action (en €)	Prix par action ajusté	Nombre d'actions créées/ annulées	Nombre total d'actions	Capital après opération (en €)
	Création							
27/04/2012	Division nominal 10	1	0	1		1 000	1 000	1 000
27/04/2012	Augmentation	1		1		25 500	26 500	26 500
27/04/2012	Augmentation	1	0	1		500 000	526 000	526 000
10/04/2014	Division du nominal par 5	0,20	0	0,20			2 632 500	526 500
10/04/2014	Augmentation	0,20	9,80	10		5 000 000	7 632 500	1 526 500
30/06/2014	Augmentation	0,20	7,80	8		355 947	7 988 447	1 597 689,40
29/07/2014	Augmentation	0,20	7,80	8		37 500	8 025 947	1 605 189,40
30/03/2015	Augmentation	0,20	10,60	10,80		1 955 000	9 980 947	1 996 189,40
24/06/2015	Augmentation	0,20	7,80	8		31 250	10 012 197	2 002 439,40
09/09/2015	Augmentation	0,20	7,80	8		36 744	10 048 941	2 009 788,20
31/05/2016	Augmentation	0,20	-	-	-	4 107 187	14 156 128	2 831 225,60
31/05/2016	Augmentation	0,20	7,80	8		88 256	14.244.384	2.848.876,80
17/06/2016	Augmentation	0,20	5,60	5,80		6.369	14.250.753	2.850.150,60
06/12/2016	Augmentation	0,20	5,60	5,80		39.217	14.289.970	2.857.994
28/03/2017	Augmentation	0,20	-	-		85.000	14.374.970	2.874.994
13/12/2017	Augmentation	0,20	-	-		113.851	14.488.821	2 897 764,20
13/06/2018	Augmentation	0,20	-	-		173.040	14.661.861	2.932.372,20
18/07/2018	Augmentation	0,20	-	-		40.151	14.702.012	2.940.402,40
05/12/2018	Augmentation	0,20	0,80	1		115.000	14.817.012	2.963.402,40
26/06/2019	Augmentation	0,20				150.000	14.967.012	2.993.402,40
10/12/2019	Augmentation	0,20				38.712	15.005.724	3.001.144,80
26/03/2020	Augmentation	0,20	-	-		141.800	15.147.524	3.029.504,80
27/06/2020	Augmentation	0,20	-	-		150.000	15.297.524	3.059.504,80
27/06/2020	Augmentation	0,20	-	-		145.300	15.442.824	3.088.564,80
17/11/2020	Augmentation	0,20	7,20	7,40		2.517.589	17.960.413	3.592.082,60
18/12/2020	Augmentation	0,20	-	-		22.625	17.983.038	3.596.607,60
17/06/2021	Augmentation	0,20	-	-		100.000		3.616.607,60
17/06/2021	Augmentation	0,20	-	-		150.000		3.646.607,60
17/06/2021	Augmentation	0,20	4,45	4,65		42.000		3.655.007,60

17/06/2021	Augmentation	0,20	5,94	6,14	10.000	3.657.007,60
18/12/2021	Augmentation	0,20	-	-	231.000	3.703.207,60
18/12/2021	Augmentation	0,20	-	-	11.363	3.705.480,20
28/03/2023	Augmentation	0,20	-	-	373.700	3.780.220,20
27/09/2023	Augmentation	0.20	4,11*	4,31*	2.800.000	4.328.220,20
27/09/2023	Augmentation	0.20	3,38	3,58	10.000	4.330.220,20
22/01/2024	Augmentation	0.20	-	-	116.676	4.353.555,40

* Prix pondéré moyen sur les différents tirages effectués par Vester Finance.

19.2 Acte constitutif et statuts à la date du présent Document d'Enregistrement Universel

19.2.1 Objet social (article 2)

La Société est enregistrée au Registre du Tribunal de Commerce de Nantes sous le numéro 479 457 715.

La Société a pour objet, en France et à l'étranger :

- La conception, la recherche et le développement de produits destinés à la santé depuis la création jusqu'à l'obtention des autorisations de mise sur le marché, et toutes opérations s'y rattachant y compris la commercialisation ;
- L'acquisition, le dépôt, l'obtention, la cession et la concession de tous brevets, de toutes marques, de toutes licences, de tous procédés d'utilisation ;
- La prise de participation ou d'intérêts dans toutes sociétés ou entreprises créées ou à créer, françaises ou étrangères, ayant ou non un objet similaire à celui de la Société ;
- La prestation de services, le conseil dans la recherche, le développement, le conseil marketing ou commercial, le conseil pour l'accès au Marché (prix et remboursement), les audits de structure dans le domaine de la santé, secteur pharmaceutique diagnostic cosmétique, nutritionnel et vétérinaire ;
- Et, plus généralement, toutes opérations industrielles, commerciales, financières, civiles, mobilières ou immobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'un des objets visés ci-dessus ou à tous objets similaires ou connexes et pouvant être utiles à la réalisation et au développement des affaires de la Société ;
- Elle peut réaliser toutes les opérations qui sont compatibles avec cet objet, s'y rapportent et contribuent à sa réalisation.

19.2.2 Droits attachés aux actions (articles 11 à 18)

Article 11 – Droits et obligations attachés aux actions

I – Droits communs attachés aux actions ordinaires

Chaque action ordinaire donne droit dans les bénéfices et l'actif social à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Les actionnaires ne sont responsables des pertes qu'à concurrence de leurs apports.

Les droits et obligations attachés à l'action ordinaire suivent le titre dans quelque main qu'il passe.

La propriété d'une action ordinaire comporte de plein droit adhésion aux statuts et aux décisions des assemblées générales.

Chaque action ordinaire donne le droit de participer, dans les conditions fixées par la loi et les statuts, aux assemblées générales et au vote des résolutions.

Chaque fois qu'il est nécessaire de posséder plusieurs actions pour exercer un droit quelconque, ou encore en cas d'échange, de regroupement ou d'attribution d'actions, ou en conséquence d'une augmentation ou d'une réduction du capital, d'une fusion ou de toute autre opération, les titulaires d'actions ordinaires isolées ou en nombre inférieur à celui requis ne peuvent exercer ce droit qu'à la condition de faire leur affaire personnelle du regroupement et, le cas échéant, de l'achat ou de la vente des actions ordinaires nécessaires.

II – Droits attachés aux Actions A

Les Actions A et les droits de leurs titulaires sont régis par les dispositions applicables du Code de commerce, notamment ses articles L.228-11 et suivants.

Les Actions A sont soumises à toutes les dispositions des statuts et aux décisions des assemblées générales des titulaires d'actions ordinaires.

L'Action A ne donne pas droit à distribution lors de toute distribution ou, le cas échéant, de répartition d'actifs, décidée au bénéfice de chaque action ordinaire.

Les Actions A n'ont pas de droit préférentiel de souscription pour toute augmentation de capital ou opération avec droit sur les actions ordinaires ; en revanche la parité de conversion sera ajustée de façon à préserver les droits des titulaires d'Actions A, dans les conditions légales et réglementaires, comme indiqué dans l'article 12 des présents statuts. S'agissant de la propriété de l'actif social, l'Action A donne droit, dans le boni de liquidation, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Les Actions A sont dépourvues du droit de vote lors des assemblées ordinaires et extraordinaires des titulaires d'actions ordinaires, étant précisé qu'elles disposent du droit de vote en assemblée spéciale des titulaires d'Actions A. Les titulaires d'Actions A sont réunis en assemblée spéciale pour tout projet de modification des droits attachés aux Actions A. Par ailleurs, conformément aux dispositions de l'article L.228-17 du Code de commerce, sera soumis à l'approbation de toute assemblée spéciale concernée, tout projet de fusion ou scission de la Société dans le cadre duquel les Actions A ne pourraient pas être échangées contre des actions comportant des droits particuliers équivalents.

Les assemblées spéciales ne délibèrent valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins, sur première convocation, le tiers et, sur deuxième convocation, le cinquième des actions de préférence ayant le droit de vote. En cas de modification ou d'amortissement du capital, les droits des titulaires d'Actions A sont ajustés de manière à préserver leurs droits en application de l'article L.228-99 du Code de commerce. Les autres droits attachés à l'Action A étant temporaires, ces droits sont précisés à l'article 12 des présents statuts.

Article 12 –Actions A

Sous réserve de la réalisation des conditions ci-après, les Actions A seront, à leur date de conversion, automatiquement converties par la Société en actions ordinaires.

La Société pourra informer les titulaires d'Actions A de la mise en œuvre de la conversion par tout moyen avant la date effective de conversion.

A l'issue d'un délai de deux ans à compter de la date d'attribution des Actions A par le Conseil d'administration, la conversion des Actions A en actions ordinaires se fera sur la base de la parité de conversion, en fonction au minimum d'un critère basé sur l'évolution du cours de bourse de l'action ordinaire par rapport à un seuil initial qui ne saurait être inférieur au cours de bourse de l'action ordinaire tel que constaté à la date d'attribution des Actions A et d'un critère lié aux performances des activités du Groupe.

Sous réserve d'ajustement dans les conditions légales et réglementaires, la parité de conversion sera de 100 actions ordinaires par Action A pour un objectif cible réalisé à 100 % avec, pour ce qui concerne le critère basé sur l'évolution du cours de bourse, une réduction proportionnelle et linéaire en cas de non réalisation de la totalité du critère et, pour ce qui concerne le critère basé sur les performances des activités du Groupe, une réduction en fonction du degré de réalisation du critère en cas de non réalisation de la totalité du critère.

Lorsque le nombre total d'actions ordinaires devant être reçues par un titulaire en appliquant la parité de conversion au nombre d'Actions A qu'il détient n'est pas un nombre entier, ledit titulaire recevra le nombre d'actions ordinaires immédiatement inférieur.

Par dérogation à ce qui précède, la conversion pourra intervenir avant le terme d'un délai de deux ans à compter de la date d'attribution des Actions A par le Conseil d'Administration, en cas d'invalidité du bénéficiaire correspondant au classement dans la deuxième et la troisième des catégories prévues à l'article L.341-4 du Code de la sécurité sociale, à la demande du bénéficiaire, à tout moment après la constatation de cette invalidité.

Le Conseil d'Administration, ou encore sur délégation dans les conditions fixées par la loi, le Président du Conseil d'Administration, constatera la conversion des Actions A en actions ordinaires pour lesquelles la conversion est conforme aux conditions prévues ci-dessus.

A une périodicité qu'il déterminera, le Conseil d'Administration prendra acte, s'il y a lieu, du nombre d'actions ordinaires issues de la conversion d'Actions A intervenue lors dudit exercice et apportera les modifications nécessaires aux statuts notamment en ce qui concerne la répartition des actions par catégorie. Cette faculté pourra être déléguée au Directeur Général dans les conditions fixées par la loi.

Les actions ordinaires issues de la conversion des Actions A seront assimilées aux actions ordinaires en circulation.

Article 13 – Forme des actions

Les actions sont nominatives ou au porteur au choix des titulaires. Elles ne peuvent revêtir la forme au porteur qu'après leur complète libération.

Les Actions A entièrement libérées sont nominatives.

La Société est autorisée à identifier les détenteurs de titres au porteur par simple demande, à l'organisme chargé de la compensation des titres au porteur par simple demande, à l'organisme chargé de la compensation des titres, du nom ou de la dénomination, de la nationalité, de l'année de naissance ou de l'année de constitution, de l'adresse des détenteurs de titres ainsi que de la quantité des titres détenus par chacun d'eux.

Article 14 – Libération des actions

Lors d'une augmentation de capital, les actions de numéraire sont libérées, lors de la souscription, d'un quart au moins de leur valeur nominale et, le cas échéant, de la totalité de la prime d'émission.

La libération du surplus doit intervenir en une ou plusieurs fois sur appel du Conseil d'administration, dans le délai de cinq ans à compter du jour où l'opération est devenue définitive en cas d'augmentation de capital.

Les appels de fonds sont portés à la connaissance des actionnaires quinze jours au moins avant l'époque fixée pour chaque versement par lettre recommandée individuelle avec demande d'avis de réception.

L'actionnaire qui n'effectue pas les versements exigibles sur les actions à leur échéance est, de plein droit, et sans mise en demeure préalable, redevable à la Société d'un intérêt de retard calculé jour par jour, à partir de la date de l'exigibilité, au taux légal en matière commerciale, majoré de trois points.

La Société dispose, pour obtenir le versement de ces sommes, du droit d'exécution et des sanctions prévues par les articles L. 228-27 et suivants du Code de commerce.

Article 15 – Transmission des actions

Les actions sont librement négociables dès leur émission selon les modalités prévues par la loi.

Elles donnent lieu à une inscription en compte et se transmettent par virement de compte à compte sur instructions signées du cédant ou de son représentant qualifié.

Article 16 – Franchissement de seuil

En application de l'article L.233-7 du Code de commerce, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, au sens de l'article L. 233-10 du Code de commerce, qui vient à détenir ou cesse de détenir un nombre d'actions représentant une fraction égale à 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 33,33%, 50%, 66,66%, 90% ou 95% du capital social ou des droits de vote, est tenue d'en informer la Société au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, en précisant le nombre d'actions et de droits de vote détenus. La personne tenue à l'information prévue ci-dessus précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés.

A défaut d'avoir été déclarées dans les conditions ci-dessus, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont privées du droit de vote dans les conditions prévues par le Code de commerce.

Article 17 – Indivisibilité des actions – Nue-propriété – Usufruit

- (i) Les actions sont indivisibles à l'égard de la Société.

Les copropriétaires d'actions indivises sont représentés aux assemblées générales par l'un d'eux ou par un mandataire unique. En cas de désaccord, le mandataire est désigné en justice à la demande du copropriétaire le plus diligent.

(ii) Le droit de vote appartient à l'usufruitier dans les assemblées générales ordinaires et au nu-propriétaire dans les assemblées générales extraordinaires. Cependant, les actionnaires peuvent convenir de toute répartition du droit de vote aux assemblées générales. La convention est notifiée par lettre recommandée à la Société, qui sera tenue d'appliquer cette convention pour toute assemblée qui se réunirait après l'expiration d'un délai d'un mois suivant l'envoi de cette lettre.

Article 18 – Droit de vote double

Chaque action ordinaire et chaque Action A donnent droit à une voix. Toutefois, un droit de vote double de celui conféré aux autres actions ordinaires eu égard à la quotité du capital qu'elles représentent est attribué à toutes les actions ordinaires entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom d'un même actionnaire.

Dans le cas où l'obtention de droits de vote double entraînerait un franchissement de seuil de participation, dans les conditions de l'article 16 des statuts, l'actionnaire bénéficiaire des droits de vote double serait tenu au respect des dispositions dudit article.

Ce droit de vote double est également conféré dès leur émission en cas d'augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission, aux actions ordinaires nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions ordinaires anciennes pour lesquelles il bénéficiera de ce droit.

Le transfert d'actions ordinaires par suite de succession, de liquidation de communauté de biens entre époux ou de donation entre vifs au profit d'un conjoint ou d'un parent au degré successible ne fait pas perdre le droit acquis et n'interrompt pas les délais prévus ci-dessus.

Il en est de même, en cas de transfert d'actions ordinaires par suite d'une fusion ou scission d'une société actionnaire.

En outre, la fusion ou la scission de la Société est sans effet sur le droit de vote double qui peut être exercé au sein de la ou des sociétés bénéficiaires si les statuts de celles-ci l'ont instauré.

19.2.3 Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société qui pourraient avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.

Néant.

20 Contrats importants

Au cours des deux années précédant la publication du présent Document d'Enregistrement Universel, la Société n'a conclu aucun contrat d'importance (étant rappelé que le contrat Boehringer Ingelheim pour développer BI 765063 (OSE-172) a été conclu le 4 avril 2018), autre que :

- L'accord mondial exclusif de collaboration et de licence avec AbbVie pour le développement, la fabrication et la commercialisation d'OSE-230, anticorps monoclonal first-in-class conçu pour activer ChemR23, dans l'inflammation chronique et sévère. Selon les termes de l'accord, AbbVie obtiendra une licence mondiale exclusive pour développer, fabriquer et commercialiser OSE-230. OSE Immunotherapeutics recevra un paiement initial de 48 millions de dollars et pourra recevoir jusqu'à 665 millions de dollars supplémentaires en paiements d'étapes de développement, réglementaires et de commercialisation. Par ailleurs, OSE Immunotherapeutics pourra recevoir des redevances échelonnées sur les ventes nettes mondiales d'OSE-230.
- L'accord de licence mondiale avec Veloxis Pharmaceuticals Inc., pour le développement, la fabrication et la commercialisation de FR104/VEL-101, antagoniste de CD28, sur le marché de la transplantation d'organes. En parallèle, OSE Immunotherapeutics conserve tous les droits pour développer FR104/VEL-101 dans les maladies auto-immunes. Par cet accord, Veloxis prévoit de développer FR104/VEL-101 pour proposer une nouvelle option thérapeutique dans la prophylaxie du rejet d'organe chez les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide.

Selon cet accord, la Société recevra de Veloxis jusqu'à 315 millions d'euros en paiements d'étapes potentiels dont un paiement de 7 millions d'euros dû à la signature, 5 millions d'euros à l'acceptation de l'IND aux Etats-Unis (reçus en 2022), des paiements d'étapes liés au développement, à l'enregistrement et à la commercialisation du produit ainsi que des redevances échelonnées sur les futures ventes potentielles. Veloxis prendra en charge tous les coûts de production, de développement et de commercialisation de FR104/VEL-101 dans les indications de transplantation.

- Le contrat de financement d'un montant global de 25 millions d'euros avec la BEI

À la date du présent Document d'Enregistrement Universel, le Groupe dans son ensemble est lié par les contrats suivants, conférant une obligation ou un droit important pour l'ensemble du groupe :

- La Société OSE Immunotherapeutics a conservé les obligations contractuelles confidentielles prises par sa filiale OPI vis-à-vis de Takeda avec un paiement d'étapes à l'enregistrement du produit Tedopi® aux Etats-Unis et en Europe, puis des versements complémentaires (redevances ou royalties) correspondant à un pourcentage sur les ventes de produit Tedopi® par OSE Pharma, ce pourcentage étant limité à un seul chiffre.
- La Société OSE Immunotherapeutics a signé un contrat de licence avec la Société OPI en Suisse en juillet 2012 concernant le projet Tedopi® (OSE-2101). Ce premier contrat lui donne les droits commerciaux attachés au produit pour le territoire européen et lui a également donné la responsabilité du développement international en Europe et aux États-Unis. La Société OSE Immunotherapeutics va constituer une équipe de développement international et va chercher à obtenir le feu vert pour le développement du produit auprès des deux Agences (EMA et FDA) d'enregistrement en Europe et aux États-Unis.

21 Documents accessibles au public

Pendant la durée de validité du présent Document d'Enregistrement Universel, les documents suivants (ou copie de ces documents) peuvent être consultés, sur support physique, au siège social de la Société : 22 Boulevard Benoni Goullin 44200 Nantes.

- L'acte constitutif et les statuts de la Société ;
- Le Document d'Enregistrement Universel 2022 et 2023 ;
- Tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de la Société, dont une partie est incluse ou visée dans le présent Document d'Enregistrement Universel ;
- Les informations financières historiques de la Société pour chacun des trois exercices précédant la publication du présent Document d'Enregistrement Universel.

L'information réglementée au sens du règlement général de l'AMF est disponible sur le site Internet de la Société (www.ose-immuno.com) ainsi que sur les sites de l'AMF (www.amf-france.org) et d'Euronext (www.euronext.com).

22 Glossaire

Adjuvant : un antigène mélangé par exemple à une huile minérale (adjuvant) génère au point d'injection une réaction inflammatoire et une activation des cellules de l'immunité innée (cellules présentatrices d'antigènes) pour entraîner une reconnaissance de ces antigènes, puis des signaux de co-stimulation à la surface des cellules présentatrices d'antigènes qui seront nécessaires à l'activation des lymphocytes T.

Anticorps : ce sont des protéines produites par des cellules, les plasmocytes, issues de l'activation des lymphocytes B (cellules lymphocytaires B à l'origine des anticorps). Les anticorps sont spécifiquement dirigés contre les antigènes tumoraux. Ils se fixent sur ces derniers pour former un complexe immun. L'existence de ce complexe déclenche plusieurs mécanismes de défense dont le recrutement de cellules dites immunocompétentes innées comme les macrophages ou les cellules NK.

Anticorps monoclonal : ce sont des anticorps qui possèdent une même structure chimique et donc une spécificité unique pour un antigène. Produits par la technologie des protéines recombinantes, dans des bioréacteurs, ils sont utilisés comme agents thérapeutiques dans de nombreux domaines de la médecine, en particulier en cancérologie, immunologie et inflammation.

Antigènes tumoraux ou antigènes associés aux tumeurs : ce sont des macromolécules, des protéines et des fragments de protéines spécifiques de la tumeur. Ils trahissent sa présence. Lorsqu'ils sont reconnus par le système immunitaire, ils induisent une réponse spécifiquement dirigée contre les cellules tumorales. Parfois partagés avec d'autres tissus sains, ils ne sont pas reconnus, car considérés comme « antigènes du soi ».

Cellules dendritiques : ce sont des cellules « sentinelles » présentes dans les tissus et migrant dans les tissus lymphoïdes. Elles ont la capacité de présenter les antigènes tumoraux aux lymphocytes T pour les activer. Elles secrètent également des substances, les cytokines, messagers qui stimulent globalement la réponse immunitaire.

Cellules myéloïdes : ce sont des globules blancs qui jouent un rôle majeur dans l'initiation et le contrôle de l'inflammation. Des cellules myéloïdes suppressives s'accumulent dans certaines formes de cancers, où elles empêchent les cellules T de détruire la tumeur.

Checkpoint Inhibitors : inhibiteurs de point de contrôle - anticorps spécifiques de certaines voies de signalisation cellulaire qui interviennent dans les traitements en immuno-oncologie.

Cytokines : des molécules qui jouent le rôle de messagers permettant la communication entre cellules.

Ce sont les principaux régulateurs de la réponse immunitaire.

Echappement tumoral : capacité des cellules tumorales à échapper à la surveillance du système immunitaire et à créer des métastases dans d'autres parties du corps.

HLA : le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (MHC) humain est aussi appelé HLA (Human Leukocytes Antigènes). Il intervient dans l'acceptation ou le rejet de greffe. La présentation de l'antigène (en réalité un petit peptide appelé épitope ou déterminant antigénique) est assurée par le système HLA. Deux classes existent : classe I et classe II.

HLA- A2 (nommé aussi HLA-A*02 ou A*02) est un sérotype HLA (appartenant au MHC de classe I, il est mesuré par un test positif ou négatif sérologique). Ce récepteur est impliqué dans l'immunosurveillance et dans la réponse T cellulaire. Il est exprimé environ chez 45% de la population générale.

Epitope : ce fragment d'antigène tumoral appelé « déterminant antigénique », est la structure moléculaire souvent très petite qui se fixe à des récepteurs cellulaires et déclenche alors une réponse immune.

Lymphocytes T : ces cellules assurent la réponse cellulaire spécifique. On distingue d'une part, les lymphocytes T-CD8, activés en lymphocytes cytotoxiques qui vont directement attaquer les cellules tumorales et, d'autre part, les cellules T-CD4, T helper

ou auxiliaires, qui assurent principalement des fonctions de stimulation/régulation de la réponse immunitaire. Initialement naïves c'est-à-dire « non informées »), ces cellules sont éduquées par les cellules dendritiques qui leur apprennent à reconnaître spécifiquement les antigènes tumoraux.

Lymphocytes T régulateurs (Treg) : ces cellules contrôlent la survenue et l'intensité des réponses immunes effectuées par les lymphocytes T. Elles sont naturellement présentes et leur défaut entraîne des maladies auto-immunes. A l'inverse, leur accumulation réduit l'auto-immunité et prévient le rejet des greffes.

Lymphocytes NK : ces cellules de l'immunité innée peuvent reconnaître et tuer les cellules tumorales sans avoir été activées. Leur mécanisme de reconnaissance est non spécifique des antigènes tumoraux. En l'absence de récepteurs uniques pour une cible antigénique particulière, les cellules NK ne savent pas distinguer le soi du non-soi.

MHC ou CMH Complexe Majeur d'histocompatibilité (CMH) les molécules du CMH sont à la surface des cellules présentatrices de l'antigène et assurent la présentation de l'antigène aux lymphocytes T afin de les activer. On distingue les CMH de classe I et de classe II. Chez l'être humain, on parle d'antigènes HLA. Cet ensemble de gènes est exprimé à la surface des cellules et a été analysé de façon internationale pour les greffes d'organes. Les gènes de classe I sont les gènes A, B, C ; les gènes de classe II sont les gènes DP, DQ et DR.

Les molécules de CMH I sont présentes sur toutes les cellules nucléées de l'organisme et présentent l'antigène aux lymphocytes T cytotoxiques.

Les molécules CMH II sont retrouvées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) comme les cellules dendritiques, les lymphocytes B activés, les macrophages, afin d'éduquer les lymphocytes à la non-reconnaissance des peptides du soi et à la reconnaissance des peptides « étrangers » du non soi.

Ces deux systèmes participent aux réponses immunitaires, c'est la clef de l'immunité cellulaire et de la communication entre les cellules assurant la protection de l'organisme.

Pégylation : procédé consistant à lier une molécule de polyéthylène glycol à un médicament afin d'augmenter son poids moléculaire pour ainsi diminuer sa cinétique d'élimination et augmenter son efficacité.

TCR : c'est un immuno-récepteur spécifique, les lymphocytes T expriment ce récepteur TCR (T-Cell Receptor) sur leur surface. Il ne reconnaît que les épitopes présentés par le système majeur d'histocompatibilité (ou système HLA).

LISTE DES ABREVIATIONS

AACR	American Association for Cancer Research
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase : anomalie génétique avec activation anormale de la protéine ALK soit 4 à 5 % des cancers du poumon non à petites cellules objet de thérapies ciblées
APC	Antigen-Presenting Cells : cellules dendritiques, macrophage... présentant les antigènes
ASCI	Antigen-Specific Cancer Immunotherapeutic : vaccin visant un antigène tumoral, une macromolécule antigénique de nature protéique
ASCO	American Society Of Clinical Oncology : congrès annuel de cancérologie aux Etats Unis
BPL, BPF, BPC	Bonnes pratiques de laboratoire, Bonnes pratiques de fabrication, Bonnes pratiques cliniques

BRCA1	Breast Cancer Gene 1 : mutations de ce gène avec un risque accru de cancers
CEA	Carcino Embryogenic Antigen : antigène tumoral très fréquemment exprimé à la surface les cellules tumorales
CMC	Chimie Manufacturing Control : partie du dossier pharmaceutique d'un médicament
CMO	Contract Manufacturing Organisation : organisation de production des lots industriels
CMH type I	Complexe majeur d'histocompatibilité ou système HLA : Les molécules de classe I du CMH permettent la présentation du peptide (ou déterminant antigénique= épitope) aux lymphocytes T CD8- Les plus importantes sont les molécules HLA-A, HLA-B et HLA-C
CMH type II	Les molécules de classes II du CMH permettent la présentation du peptide antigénique aux lymphocytes T CD4. Les plus importantes sont les molécules HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR
CPA	Cellules Présentatrices D'antigènes : ou APC voir plus haut
CRO	Contract Research Organisation : organisation sous –traitant des essais
CTLA4	Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Protein 4 : checkpoints bloquant les réponses T
EBV	Epstein Barr Virus : virus oncogène à l'origine de certains cancers
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status: indice d'évaluation de l'état d'un patient
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor : mutations du gène EGFR dans certains cancers, surexpression de la protéine EGFR, thérapies ciblées sur cette cible, la fréquence des mutations EGFR est de 5 à 20%
ELISPOT	Enzyme-Linked Immunosorbent Spot assay : mesure des réponses spécifiques des lymphocytes T
EMA	European Medicines Agency : agence européenne du médicament
EP-2101	Ancien code d'OSE2101 :
ER	Estrogen receptor : RE récepteur Estrogène, un marqueur dans le cancer du sein influençant les options thérapeutiques
ErbB	Famille de récepteurs de facteurs de croissance épidermiques EGFR et HER2/neu appartiennent à cette famille de récepteurs impliqués dans de nombreux cancers
FDA	Food And Drug Administration : agence américaine du médicament
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique
GCP	Good Clinical Practice (Bonnes Pratiques Cliniques)
GLP	Good Laboratory Practice (Bonnes Pratiques de Laboratoire)
GMP	Good Manufacturing Practice (Bonnes Pratiques de Fabrication)
HER-2/neu	Human Epidermal Receptor-2/Neurological : Antigène tumoral

HLA	Human Leukocytes Antigens molécules à la surface des cellules qui permettent l'identification par le système immunitaire. Ces protéines sont nommées « molécules du Complexe majeur d'histocompatibilité CMH ».
ICH	International Conference on Harmonization (of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) Normes internationales pharmaceutiques
IFN	Interféron : cytokine produite par les cellules du système immunitaire,
IL	Interleukine cytokine produite par les cellules pour communiquer entre elles
IND – Etats Unis	Investigational New Drug Application : documentation complète d'un dossier pharmaceutique aux Etats Unis
IMPD –Europe	Investigational Medicinal Product Dossier : documentation complète d'un dossier pharmaceutique en Europe
Ligand	Molécule capable de se lier à une protéine spécifique
MAGE 2/ MAGE 3	Melanoma Antigens type 2/ type 3 : antigènes tumoraux exprimés dans de nombreux cancers
MHC	Major Histocompatibility Complex : Complexe Majeur d'histocompatibilité
MUC	Antigène tumoral associé à de nombreux cancers
CPNPC	Non-Small-Cell Lung Cancer : cancer du poumon non à petites cellules ou carcinome bronchique non à petites cellules CBNPC, le plus fréquent des cancers du poumon
NK	Natural Killer : ces cellules tueuses naturelles sont des cellules de l'immunité innée
ORR	Overall Response Rate : taux de réponse tumoral
OSE-2101	Code du produit des multi-épitopes visant 5 antigènes tumoraux –marque Tedopi® issus de la technologie des multiépitopes optimisés- marque Memopi®
PARP	Enzyme Poly ADP Ribose Polymerase, thérapies ciblées du cancer visant cette enzyme
PCT	Patent Cooperation Treaty : Traité de coopération en matière de brevets (PCT) au niveau international
PDCD1	Programmed Cell Death 1 : checkpoints bloquant les réponses T
PD-L1	PD1 Ligand 1 : checkpoints bloquant les réponses T
PR	Récepteurs de Progestérone : un marqueur dans le cancer du sein influençant les options thérapeutiques
p53	A Nuclear –Regulatory Protein Oncogene : Le gène codant pour la protéine p53 est inactivé dans la moitié des cancers chez l'Homme. Cette protéine est un antigène tumoral
QP	Qualified Person : personne qualifiée au plan de la responsabilité pharmaceutique en Europe
RCC	Renal Cell Carcinoma : cancer du rein

RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumor : Critères RECIST permettent une évaluation et une mesure de la réponse tumorale
T CD4	Lymphocytes T CD4 : T helper ou auxiliaire est une cellule « amplificatrice » de la réponse immune ». Elles portent à leur surface un marqueur CD4.
T CD8	Les lymphocytes T cytotoxiques (TCD8 ou T killer) détruisent les cellules infectées ou « étrangères », elles peuvent détruire des cellules cibles qui présentent des antigènes spécifiques à travers le CMH de classe I. Elles portent à leur surface un marqueur CD8.
TCR	T-Cell Receptor : le récepteur TCR exprimé en surface des cellules T reconnaît un peptide présenté dans une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)
TIL	Tumor Infiltrating Lymphocytes : infiltrat lymphocytaire intra-tumoral
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitors : thérapies ciblées sur certaines mutations ou altérations moléculaires de la cellule cancéreuse (exemples erlotinib gefitinib)
TNBC	Triple Negative Breast Cancer : cancer du sein triple négatif, cellules cancéreuses négatives pour 3 marqueurs (les récepteurs d'œstrogènes (ER), les récepteurs de progestérone (PR), la surexpression de la protéine HER2) de pronostic
UE	Union Européenne
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor facteur de croissance de l'endothélium vasculaire jouant un rôle dans la croissance des tumeurs. Le bevacizumab est le premier anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF et commercialisé dans le traitement contre certains cancers en 2004

Annexe A – Rapport de gestion du Conseil d'administration

OSE IMMUNOTHERAPEUTICS

Société anonyme à Conseil d'administration

Au capital de 4.353.555,40 euros

Siège social : 22 boulevard Benoni Goullin, 44200 Nantes

479 457 715 RCS Nantes

RAPPORT DE GESTION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION À L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE MIXTE DU 19 JUIN 2024

Exercice social clos le 31 décembre 2023

Cher Actionnaires,

Nous vous avons réuni en assemblée générale mixte (ordinaire annuelle et extraordinaire), conformément aux dispositions légales et réglementaires, afin de vous rendre compte de la situation et de l'activité de la Société ainsi que les résultats réalisés au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2023.

Les Commissaires aux comptes vous donneront, dans leur rapport sur les comptes annuels, toutes les informations quant à la régularité et à la sincérité des comptes qui vous sont présentés.

Nous vous donnerons toutes précisions et tous renseignements complémentaires concernant les pièces et documents prévus par la réglementation en vigueur et qui ont été tenus à votre disposition dans les délais légaux.

Conformément aux dispositions de l'article L.225-100 du Code de commerce, nous vous indiquons que les différents éléments fournis dans le présent rapport constituent notre analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2023.

1. ACTIVITÉ DE LA SOCIÉTÉ AU COURS DE L'EXERCICE 2023

1.1 Situation et évolution de l'activité au cours de l'exercice

1.1.1 Structure du capital au 31 décembre 2023

Voir Section 16.1 du Document d'Enregistrement Universel.

1.1.2 Développement de l'activité de la Société

Durant l'année 2023, la Société a poursuivi son développement.

JANVIER 2023

- OSE Immunotherapeutics a fait un point d'étape réglementaire sur le plan de développement clinique de Tedopi®, une immunothérapie d'activation des lymphocytes T spécifiques contre les cellules cancéreuses, en phase 3, en monothérapie dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé ou métastatique après échec d'un inhibiteur de point de contrôle (IPC) :
 - Une recommandation positive de la FDA sur le « *Type C meeting* », suite à l'avis scientifique favorable de la l'EMA sur l'essai confirmatoire de phase 3 en deuxième ligne de traitement ;
 - Des données cliniques positives de l'essai initial de phase 3, ATALANTE, en troisième ligne de traitement ;
 - Des programmes d'accès compassionnel en cours en troisième ligne de traitement en résistance secondaire à un traitement séquentiel par chimiothérapie suivi d'une immunothérapie ;
 - Essais cliniques de Tedopi® en combinaison en cours dans des essais de phase 2 dans 3 indications (cancer du poumon non à petites cellules, cancer du pancréas et cancer de l'ovaire).

FÉVRIER 2023

- OSE Immunotherapeutics fait un point d'étape sur OSE-127, un antagoniste du récepteur à l'IL-7, une approche innovante dans les maladies auto-immunes inflammatoires chroniques et en hématologie :
 - Publication en ligne des résultats cliniques positifs de Phase 1 dans 'The Journal of Immunology' ;
 - Deux études cliniques de Phase 2 indépendantes en cours dans la rectocolite hémorragique et dans le syndrome de Sjögren primaire ;
 - Des données précliniques d'efficacité positives dans la leucémie aiguë lymphoblastique.

MARS 2023

- OSE Immunotherapeutics reçoit une nouvelle autorisation d'accès précoce en Espagne pour Tedopi® : l'Agence du médicament espagnole (Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS) a rendu disponible un nouveau programme d'accès précoce permettant aux patients d'avoir accès à Tedopi® dans le cadre d'une autorisation pour « situation spéciale » pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé ou métastatique après échec d'un traitement par inhibiteur de point de contrôle (IPC). Cette autorisation pour « situation spéciale » est basée sur les données cliniques positives de l'essai de phase 3 initial de Tedopi® en troisième ligne de traitement (ATALANTE-1) et sur le besoin médical fort de ces patients.

AVRIL 2023

- La Société présente des résultats cliniques et précliniques issus de son portefeuille en immuno-oncologie au congrès annuel 2023 de l'AACR qui s'est tenu à Orlando (Floride). Ces présentations portaient sur :

- Les premières données d'analyses de biomarqueurs issues de l'essai clinique de Phase 1 de BI 765063 (anticorps monoclonal anti-SIRPα sur l'axe CD47/SIRPα) dans les tumeurs solides avancées.
 - Les dernières avancées précliniques de quatre programmes de développement : OSE-127 (antagoniste du récepteur à l'IL-7) en hématologie ; et BiCKI®-IL-7 (nouvelle thérapie bifonctionnelle ciblant PD1 et IL-7) et CLEC-1, un nouveau point de contrôle immunitaire myéloïde, en immuno-oncologie.
 - La Société publie ses résultats annuels 2022 :
 - Un chiffre d'affaires de 18 millions d'euros généré par des partenariats stratégiques avec des sociétés pharmaceutiques ;
 - Une position de trésorerie de 25,6 millions d'euros, incluant le tirage de la deuxième tranche de 10 millions d'euros dans le cadre de l'accord de financement avec la Banque Européenne d'Investissement ;
 - Et une visibilité financière jusqu'au deuxième trimestre 2024, soutenue par un bridge financier.
- Et fait le point sur les principales avancées de son portefeuille clinique.

MAI 2023

- La Société annonce qu'elle poursuit son étude clinique de phase 2 de Lusvertikimab (anticorps monoclonal first-in-class antagoniste du récepteur à l'IL-7) en ayant obtenu l'intégralité des droits mondiaux du produit. OSE Immunotherapeutics et Servier ont signé un accord d'option de licence en deux étapes en décembre 2016. Les deux sociétés ont décidé d'un commun accord de mettre fin à cette option en raison, d'une part, de l'engagement stratégique d'OSE Immunotherapeutics dans la rectocolite hémorragique et, d'autre part, pour Servier après la revue des priorités de son portefeuille suite aux résultats négatifs de l'étude clinique exploratoire de phase 2a dans le syndrome de Sjögren primaire dont Servier était le promoteur. En conséquence, OSE Immunotherapeutics continue activement son essai clinique international de phase 2 dans la rectocolite hémorragique, et explore de nouvelles opportunités stratégiques dans la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL).
- La Société a annoncé la fin du recrutement dans l'étude TEDOPaM évaluant Tedopi® dans le cancer pancréatique avancé, une étude promue et menée par le groupe de cliniciens en oncologie GERCOR, avec l'Intergroupe PRODIGE. Au total, 136 patients ont été inclus dans cet essai. Les résultats sont attendus au 3^{ème} trimestre 2024.

JUIN 2023

- Deux abstracts ont été présentés au congrès de l'ASCO portant sur :
 - ATALANTE-1, un essai clinique positif de phase 3 de Tedopi® versus chimiothérapie standard dans le cancer du poumon non à petites cellules après échec d'une immunothérapie ;
 - Des nouvelles données sur les facteurs pronostiques associés à la survie globale qui confirment le mécanisme d'action de Tedopi® dans l'amélioration de la survie globale des patients.
- TEDOVA, un essai clinique de phase 2 mené sous la promotion du groupe coopérateur français en oncologie ARCAGY-GINECO : Une approche innovante de Tedopi® en combinaison dans le cancer de l'ovaire, une indication

dont le besoin médical est très fort ; 180 patientes prévues et des premiers résultats attendus au premier semestre 2025.

- OSE Immunotherapeutics a reçu un financement de 1,5 million d’euros de Bpifrance – Direction Régionale de Nantes pour développer un test diagnostique compagnon pour identifier les patients HLA-A2 positifs atteints d’un cancer du poumon non à petites cellules éligibles à Tedopi® dans le prochain essai clinique pivot de phase 3 en préparation.
- Au cours de l’Assemblée générale annuelle de la Société, réunie le 22 juin 2023, les actionnaires ont approuvé toutes les résolutions proposées. Ils ont par ailleurs approuvé la nomination de Monsieur Eric Leire en qualité de nouvel administrateur indépendant, de Monsieur Nicolas Poirier, Directeur général d’OSE Immunotherapeutics, en qualité d’administrateur et de Madame Anne-Laure Autret-Cornet, Directrice administratif et financier et DRH, en qualité d’administrateur représentant les salariés actionnaires. L’Assemblée générale a également renouvelé les mandats du Professeur Brigitte Dréno et du Professeur Gérard Tobelem en qualité d’administrateurs indépendants.

JUIN – JUILLET 2023

- En juin et juillet 2023, des dernières données scientifiques ont été sélectionnées pour présentation orale ou poster à plusieurs conférences en Europe et aux États-Unis : au congrès *Antibody Engineering & Therapeutics Europe 2023* à Amsterdam, au *FOCIS 2023 Annual Meeting*, au *4th Annual Cytokine-Based Drug Development Summit* et au *3rd Annual Tumor Myeloid-directed Therapies Summit*, ces trois dernières conférences s’étant tenues à Boston.

Les communications portaient sur les dernières données des programmes précliniques BiCKI®-IL-7, (bifonctionnel ciblant PD1 et IL-7) et CLEC-1 (nouveau point de contrôle immunitaire myéloïde) en immuno-oncologie et OSE-230 (premier anticorps monoclonal pro-résolutif) dans l’inflammation chronique.

JUILLET 2023

- L’Office américain des brevets et des marques (USPTO) a délivré un nouveau brevet protégeant Tedopi®, un vaccin thérapeutique contre le cancer, dans le traitement de patients HLA-A2 positifs en résistance secondaire à un traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire PD-1/PD-L1. Ce nouveau brevet renforce la valeur de Tedopi® et assure la protection du produit aux États-Unis jusqu’en 2037.
- Le Comité d’experts indépendant (DSMB, Drug Safety Monitoring Board) de l’étude clinique de phase 2 de l’antagoniste du récepteur à l’IL-7 (IL-7R) Lusvertikimab (OSE-127) dans la rectocolite hémorragique, a recommandé la poursuite de l’essai jusqu’à sa finalisation.

En parallèle, l’Agence européenne des médicaments (EMA) a rendu un avis favorable sur la désignation statut orphelin pour Lusvertikimab dans le traitement de la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL).

- OSE Immunotherapeutics et le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes ont annoncé la fin du recrutement dans l’étude FIRsT, un essai clinique de phase 1/2 qui évalue l’immunothérapie FR104/VEL-101, un fragment d’anticorps monoclonal antagoniste de CD28, chez des patients ayant reçu une transplantation rénale. Cette étude est promue et

menée par le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes dans le cadre d'un accord de collaboration avec OSE Immunotherapeutics.

- Publication des derniers résultats sur l'anticorps monoclonal pro-résolutif OSE-230, une nouvelle approche innovante dans la résolution de l'inflammation sévère et chronique, dans le journal « *Frontiers of Immunology* » : l'article, intitulé "[ChemR23 activation reprograms macrophages toward a less inflammatory phenotype and dampens carcinoma progression](#)" porte sur l'expression de ChemR23 par les macrophages associés à la tumeur (TAM, *Tumor-Associated Macrophages*) et l'utilisation de modèles tumoraux pour explorer l'activité pro-résolutive et non-immunosuppressive d'OSE-230 dans une situation inflammatoire chronique sévère associée au cancer et aux métastases.

AOÛT 2023

- La Société a reçu une aide à l'innovation de 200 000 euros du Gouvernement Français et de la Région Pays de la Loire dans le cadre du plan d'investissement « France 2030 » opéré par Bpifrance. Cette aide publique a pour objectif de soutenir la recherche d'immunothérapies de nouvelle génération basées sur les atouts uniques que l'ARN Thérapeutique pourrait offrir en tant que nouvelle modalité de traitement first-in-class.

SEPTEMBRE À NOVEMBRE 2023

De septembre à novembre 2023, des avancées scientifiques de plusieurs des programmes de recherche de la Société ont été présentées lors de congrès européens et américains : à la Conférence CICON (*International Cancer Immunotherapy*) à Milan, au Congrès annuel du SITC (*Society for Immunotherapy of Cancer*) à San Diego) et au PEGS Europe (*Protein & Antibody Engineering Summit*) à Lisbonne.

Les communications portaient sur les dernières avancées des programmes de recherche de la Société en immuno-oncologie : CLEC-1 (nouveau point de contrôle immunitaire myéloïde), CYTOMASK (nouvelle technologie innovante de démasquage des cytokines), BICKI®-IL-7 (bifonctionnel ciblant PD-1 et IL-7) et Tedopi® (vaccin thérapeutique contre le cancer d'activation des cellules T, à base d'épitopes).

SEPTEMBRE 2023

- La revue médicale leader '*Annals of Oncology*' a rapporté les résultats revus par un Comité de lecture d'un essai clinique de phase 3 randomisé comparant Tedopi® en monothérapie, un vaccin « prêt à l'emploi » contre le cancer à base d'épitopes, à une chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer du poumon avancé non à petites cellules (CPNPC) en résistance secondaire aux inhibiteurs de points de contrôle (IPC), avec des données cliniques statistiquement significatives et cliniquement pertinentes sur la survie globale, la tolérance et la qualité de vie.
- OSE Immunotherapeutics a annoncé ses résultats semestriels 2023 et fait le point sur ses avancées.

OCTOBRE 2023

- La Société a présenté les premiers résultats cliniques positifs d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase 1/2 évaluant OSE-279, un anticorps monoclonal anti-PD1 à forte affinité chez des patients atteints de tumeurs solides, à la

conférence *AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics* qui s'est tenue à Boston.

- Les premiers résultats cliniques de BI 770371, un nouvel anticorps monoclonal anti-SIRP α , évalué par le partenaire Boehringer Ingelheim, en monothérapie et en combinaison ont été présentés au congrès de l'ESMO. Le nouvel anticorps monoclonal antagoniste anti-SIRP α innovant, ciblant à la fois les allèles V1 et V2 de SIRP α , permet aux antagonistes de SIRP α de devenir une option pour un plus grand nombre de patients atteints de cancer.

NOVEMBRE 2023

- La Société a signé un accord de collaboration avec GenDx pour le développement d'un test diagnostique compagnon associé à Tedopi[®], candidat vaccin contre le cancer à base d'épitopes. Cet accord porte sur un programme de développement pour soutenir le prochain essai clinique pivot confirmatoire de phase 3 de Tedopi[®] en cours de préparation. GenDx développera et validera un test diagnostique compagnon unique, prédictif d'un biomarqueur immunologique pour identifier les patients porteurs du génotype HLA-A*2 biologiquement répondeurs aux épitopes de Tedopi[®].

DÉCEMBRE 2023

- OSE Immunotherapeutics et le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes ont annoncé la fin du recrutement dans l'étude FIRsT, un essai clinique de phase 1/2 qui évalue l'immunothérapie FR104/VEL-101, un fragment d'anticorps monoclonal antagoniste de CD28, chez des patients ayant reçu une transplantation rénale. Cette étude est promue et menée par le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes dans le cadre d'un accord de collaboration avec OSE Immunotherapeutics.

Emission de BSA, BSPCE et actions gratuites

Voir Section 19.1.4 du Document d'Enregistrement Universel.

1.2 Progrès réalisés et difficultés rencontrées

PRODUITS PROPRIÉTAIRES EN DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

- **TEDOPI[®] (VACCIN CONTRE LE CANCER À BASE D'ÉPITOPES) : ÉTUDE CLINIQUE DE PHASE 3 CONFIRMATOIRE EN COURS DE PRÉPARATION DANS LE CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES (CPNPC) AVANCÉ EN DEUXIÈME OU TROISIÈME LIGNE DE TRAITEMENT EN RÉSISTANCE AUX INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE (IPC)**

L'étude clinique de phase 3 Atalante 1 a évalué le bénéfice de Tedopi[®] une immunothérapie T spécifique chez des patients HLA-A2 positifs, en deuxième ou troisième ligne de traitement dans le CPNPC, en stade IIIB invasif ou IV métastatique, après

échec d'un IPC. Le traitement par Tedopi® a été comparé à une chimiothérapie par docetaxel ou pemetrexed et le critère principal de l'essai était la survie globale.

Tedopi® a montré un ratio bénéfice/risque favorable par rapport au traitement standard (docetaxel ou pemetrexed) chez les patients HLA-A2 positifs, atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules et en résistance secondaire aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.

En juin, OSE Immunotherapeutics a présenté un poster au congrès annuel de l'ASCO portant sur des nouvelles données de facteurs pronostiques de survie globale issues de l'étude Atalante 1 montrant la corrélation entre le mécanisme d'action de Tedopi® et la survie globale des patients.

Les résultats positifs de la première étude de phase 3 dans le cancer du poumon avancé en troisième ligne de traitement, en résistance secondaire aux inhibiteurs de points de contrôle (IPC), ont été publiés en septembre 2023 dans la revue '*Annals of Oncology*'. Au vu du fort besoin médical de disposer de nouvelles options thérapeutiques pour les patients atteints d'un CPNPC après échec à un IPC, ces résultats montrant des données prometteuses d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie, avaient permis l'autorisation d'accès compassionnels en France et en Italie en 2022, et un accès élargi en Espagne en mars 2023.

À la suite des recommandations positives de la FDA et de l'EMA début 2023, la Société a déposé un dossier auprès de la FDA pour poursuivre le développement de Tedopi® dans cette même population de patients en résistance secondaire, cette fois en deuxième ligne de traitement (en raison de l'évolution des pratiques et de l'utilisation plus précoce des IPC, désormais en première ligne de traitement en combinaison avec la chimiothérapie). Par ailleurs, un autre dossier spécifique a été déposé auprès de la FDA pour un « test compagnon diagnostique » permettant d'identifier les patients HLA-A2 éligibles à Tedopi®. Ce test, en cours de validation, a été développé en collaboration étroite avec la société GenDX (dans le cadre d'un financement de 1,5 million d'euros de Bpifrance obtenu en juin 2023).

Le dossier complet pour initier la nouvelle phase confirmatoire 3 de Tedopi® a été déposé fin 2023 auprès de la FDA et la Société a pu annoncer, en janvier 2024, que ces éléments ont été revus positivement par l'Agence américaine et devraient permettre une mise en route de l'essai aux États-Unis au deuxième trimestre 2024, et plus largement en Europe au deuxième semestre 2024.

- TEDOPI®, EN PHASE 2 CLINIQUE DANS LE CANCER DU PANCRÉAS : FIN DES INCLUSIONS DANS L'ESSAI SELON UN PROTOCOLE D'ÉTUDE AMENDÉ

L'essai clinique de phase 2, TEDOPaM, est mené sous la promotion du groupe coopérateur en oncologie GERCOR chez des patients HLA-A2 positifs atteints d'un cancer du pancréas localement avancé.

L'étude TEDOPaM de Tedopi® dans le pancréas en monothérapie et en combinaison avec nivolumab Opdivo® de BMS a été suspendue en raison du COVID-19 pour le recrutement de nouveaux patients. Le GERCOR a indiqué que l'*Independent Data Monitoring Committee* (IDMC) de l'essai, après analyse des données sur les 29 premiers patients, recommandait d'arrêter le traitement avec Opdivo® et proposait d'ajouter une chimiothérapie à Tedopi®. Le GERCOR a procédé à des modifications dans le protocole et les premiers patients ont été randomisés avec deux bras dans l'étude Tedopi® plus FOLFIRI vs FOLFIRI. Le critère principal de l'étude reste le taux de survie à un an.

Une analyse intérimaire sur les 29 premiers patients a donné des résultats intéressants pour Tedopi® en monothérapie versus FOLFIRI, présentés à l'ASCO par le GERCOR en juin 2022.

En mai 2023, la Société a annoncé la fin des recrutements dans l'étude clinique de phase 2 TEDOPaM. Au total, 136 patients ont été inclus. Les résultats sont attendus en 2024.

- **TEDOPI® : POURSUITE DE DEUX ESSAIS CLINIQUES DE PHASE 2 AVEC TEDOPI® EN COMBINAISON AVEC UN CHECKPOINT INHIBITEUR DANS LE CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES ET DANS LE CANCER DE L'OVAIRE, EN COLLABORATION AVEC DES GROUPES EXPERTS EN ONCOLOGIE**

- Une étude clinique de phase 2 est en cours dans le cancer du poumon non à petites cellules, promue et menée par FoRT, une fondation italienne en oncologie. Cette étude vise à évaluer Tedopi® en combinaison avec un checkpoint inhibiteur, Opdivo® (nivolumab), versus Tedopi® en combinaison avec une chimiothérapie, versus une chimiothérapie seule en seconde ligne de traitement chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, après une première ligne de chimio-immunothérapie. Les résultats de cette étude sont attendus en 2025.
- Une deuxième étude clinique de Phase 2, 'TEDOVA', est en cours dans le cancer de l'ovaire, promue et menée par ARCAGY-GINECO. Cette étude vise à évaluer Tedopi® en traitement de maintenance, seul ou en combinaison avec un inhibiteur de point de contrôle immunitaire anti-PD1, Keytruda® (pembrolizumab), versus le traitement de référence chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en situation de première ou de deuxième rechute platine sensible, dont la maladie est contrôlée après chimiothérapie avec platine et ayant déjà reçu un traitement par bevacizumab et inhibiteur de PARP. Les résultats de cette étude sont attendus en 2025..

Une dynamique des essais cliniques sur ce produit a été créée via les résultats de l'étape 1 d'Atalante 1 dans le cancer du poumon, avec 3 essais supplémentaires de phase 2 en cours.

La propriété intellectuelle du produit a été renforcée avec la délivrance par L'Office américain des brevets et des marques (USPTO) d'un nouveau brevet protégeant Tedopi® comme traitement chez des patients HLA-A2 positifs après échec d'un traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire. Ce brevet assure la protection du produit aux États-Unis jusqu'en 2037.

- **OSE-279, UN ANTICORPS MONOCLONAL HUMANISÉ ANTI-PD1, ESSAI CLINIQUE DE PHASE 1/2 EN COURS, DES PREMIERS RÉSULTATS POSITIFS**

OSE-279, l'ossature centrale de la technologie de protéines de fusion bispécifiques BiCKI®, est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD1. OSE-279 est en cours de phase clinique 1/2 dans les tumeurs solides. La Société détient ainsi en propre un anti-PD1 breveté.

L'étude est cours de développement clinique en phase 1/2 depuis décembre 2022 et des premiers résultats cliniques positifs ont été présentés en octobre 2023 au congrès de l'ACR-NCI-EORC à Boston. Ils montrent plusieurs réponses antitumorales confirmées chez des patients atteints de tumeurs solides. Une présentation actualisée de ces résultats a été présentée fin février 2024 (conférence ESMO-TAT).

- **OSE-127 (LUSVERTIKIMAB), FIN DU RECRUTEMENT DE PATIENTS DANS LA PHASE 2 CLINIQUE EN COURS DANS LA RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE**

OSE-127 (Lusvertikimab), un anticorps monoclonal immunomodulateur qui vise le récepteur CD127, la chaîne alpha du récepteur de l'Interleukine-7.

Une publication sur l'étude clinique de phase 1 dans la revue Journal of Immunology (février 2023) a montré des résultats très satisfaisants en matière de tolérance et de pharmacodynamie définissant la dose recommandée pour la phase 2, avec l'inhibition d'une signature observée sur les gènes associés à la voie de l'IL-7 dans le sang, confirmant le blocage effectif de la cible.

En mai 2023, OSE Immunotherapeutics a repris l'intégralité des droits mondiaux du Lusvertikimab pour poursuivre son développement stratégique dans la rectocolite hémorragique. En effet, d'un commun accord entre les deux sociétés, Servier n'a pas poursuivi le développement clinique du programme à la suite d'un essai exploratoire non conclusif (phase 2a sur une pathologie systémique complexe et plus rare : la maladie de Sjögren) et une revue des priorités de son portefeuille.

L'étude de phase 2 en cours (CoTikiS : NCT04882007), randomisée, en double aveugle versus placebo, évalue l'efficacité et la tolérance de Lusvertikimab chez des patients atteints de rectocolite hémorragique active (RCH) modérée à sévère, naïfs de tout traitement ou après échec, perte de réponse ou intolérance à un ou plusieurs traitements antérieurs incluant des biothérapies ou des immunosuppresseurs. Les revues régulières positives du Comité d'experts indépendants (Drug Safety Monitoring Board) de l'essai ont recommandé en juillet 2023 la poursuite de cette phase 2 jusqu'à sa finalisation. Une autre recommandation du Comité a été mise en œuvre pour renforcer le recrutement prévu après échec des traitements biologiques (des biothérapies du type anti-TNF ou d'autres classes biologiques) par rapport aux patients naïfs de biothérapies (n'ayant pas reçu antérieurement de biothérapies). Cette recommandation, ainsi que le contexte géopolitique, ont fait réorienter l'essai vers des nouveaux centres cliniques établis dans des pays plus à l'ouest de l'Europe, par rapport à des patients naïfs de traitements biologiques, beaucoup plus nombreux dans les pays de l'est de l'Europe. Du fait de ce rééquilibrage, la fin du recrutement a été annoncé en mars 2024 et les premiers résultats (d'induction à semaine 10 et après 6 mois de maintenance) sont prévus mi-2024.

Par ailleurs, en juillet 2023, l'EMA a rendu un avis favorable sur la désignation de statut orphelin pour l'utilisation du Lusvertikimab dans le traitement de la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL), permettant ainsi d'ouvrir de nouvelles indications potentielles dans des maladies rares dont les options de traitement sont aujourd'hui limitées.

LES PRODUITS SOUS ACCORD DE LICENCE EN DÉVELOPPEMENT CLINIQUE ET PRECLINIQUE

- **FR104/VEL-101, DÉVELOPPÉ EN PARTENARIAT AVEC VELOXIS PHARMACEUTICALS INC. , DEUX ESSAIS CLINIQUES – PHASE 1/2 ET PHASE 1 – TERMINÉS EN 2023**

FR104/VEL-101 est un immunomodulateur composé d'un fragment d'anticorps monoclonal optimisé ciblant le récepteur CD28, un élément clé de la fonction de destruction des lymphocytes T effecteurs qui sont délétères dans les maladies auto-immunes et la transplantation.

En avril 2021, un accord de licence mondial a été conclu avec Veloxis Pharmaceuticals Inc. selon lequel OSE Immunotherapeutics lui octroie les droits mondiaux pour développer, fabriquer, enregistrer et commercialiser FR104/VEL-101 dans toutes les indications de transplantation. En parallèle, OSE Immunotherapeutics conserve tous les droits pour

développer FR104/VEL-101 dans les maladies auto-immunes. Par cet accord, Veloxis prévoit de développer FR104/VEL-101 pour proposer une alternative thérapeutique potentielle dans la prophylaxie du rejet d'organe chez les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide.

Dans le cadre de cet accord, OSE Immunotherapeutics pourra recevoir jusqu'à 315 millions d'euros en paiements d'étapes potentiels, dont un paiement de 7 millions d'euros versé à la signature et des redevances échelonnées sur les ventes.

L'essai clinique de phase 1/2 en cours, mené sous la promotion du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, évalue la première utilisation de FR104/VEL-101 par voie intraveineuse chez des patients ayant reçu une transplantation rénale. Après la fin du recrutement annoncé en juillet 2023 une analyse intermédiaire positive de l'étude a été présentée en décembre 2023 au congrès annuel de la Société Francophone de Transplantation, montrant la sécurité du produit utilisé en combinaison et des premiers signaux d'efficacité chez ces patients transplantés rénaux.

Un autre essai clinique de phase 1 a été mené sous la promotion de Veloxis pour évaluer FR104/VEL-101 par voie sous-cutanée. Cet essai a été finalisé avec succès début 2023.

Veloxis a par ailleurs obtenu une désignation « Fast Track » de la FDA pour le développement de FR104/VEL-101 dans la prophylaxie contre le rejet de greffe.

- BI 765063 (OSE-172) ET BI 770371, DÉVELOPPÉS EN PARTENARIAT AVEC BOEHRINGER INGELHEIM, DES AVANCÉES CLINIQUES DE PHASE 1 PRÉSENTÉES LORS DE CONGRÈS INTERNATIONAUX

Dans le cadre de cet accord, OSE Immunotherapeutics pourra recevoir jusqu'à 1.1 milliard d'euros en paiements d'étapes potentiels et des redevances échelonnées sur les ventes.

BI 765063 et BI 770371, anticorps monoclonaux anti-SIRPα sur l'axe SIRPα/CD47) sont développés dans le cadre d'un partenariat avec Boehringer Ingelheim qui a acquis les droits mondiaux en avril 2018 pour le développement, l'enregistrement et la mise sur le marché du produit.

BI 765063 est évalué par Boehringer Ingelheim dans différentes combinaisons chez des patients atteints d'un carcinome à cellules squameuses de la tête et du cou (CCSTC) ou d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) métastatique ou récurrent dans le cadre d'une étude internationale de phase 1b initiée en mai 2022 et menée aux États-Unis, en Europe et en Asie (NCT05249426). Des résultats prometteurs issus de la première étude de phase 1a, portant sur des données précoces d'efficacité clinique et des biomarqueurs prédictifs de la réponse et de la survie (portant sur SIRPα et non CD47) ont été présentés au congrès annuel de l'ACR en avril 2023.

BI 770371 est un nouvel anticorps monoclonal sélectif anti-SIRPα (copropriété OSE et Boehringer Ingelheim) reconnaissant à la fois les variants V1 et V2 de SIRPα (l'allèle V2 étant plus courant dans les pays asiatiques). Il est actuellement étudié en monothérapie et en combinaison avec un inhibiteur de PD1 (BI 754091) dans un essai clinique international de phase 1 d'escalade/d'expansion de dose (NCT05327946) mené au Canada, aux États-Unis et au Japon chez des patients atteints de tumeurs solides. Les premiers résultats cliniques de BI 770371, montrant un profil de tolérance gérable et une dose maximale tolérée non atteinte, ont été présentés à la conférence de l'ESMO en octobre 2023.

- **OSE-230, ANTICORPS MONOCLONAL PRO-RESOLUTIF DANS L'INFLAMMATION CHRONIQUE, DÉVELOPPÉS EN PARTENARIAT AVEC ABBVIE**

OSE-230 est un anticorps monoclonal first-in-class conçu pour activer ChemR23, une cible GPCR (G-Protein Coupled Receptor). L'activation de ChemR23 permet de proposer un nouveau mécanisme contre l'inflammation chronique en ciblant à la fois les macrophages et les neutrophiles.

Alors que la plupart des agents anti-inflammatoires agissent par un mécanisme de blocage des voies pro-inflammatoires, OSE Immunotherapeutics développe un agent thérapeutique first-in-class, OSE-230, qui a le potentiel d'activer les voies de résolution physiologiques de l'inflammation chronique et de restaurer l'intégrité du tissu pathologique.

Des nouvelles avancées précliniques ont été présentées au congrès 2022 du PEGS (*Protein & Antibody Engineering Summit* Europe). La résolution de l'inflammation est déclenchée par des lipides pro-résolutifs qui activent les récepteurs GPCRs (*G-Protein Coupled Receptor*). Le récepteur GPCR ChemR23 est exprimé par les cellules immunitaires myéloïdes inflammatoires, telles que les macrophages et les neutrophiles, et il est surexprimé dans les tissus endommagés par des maladies inflammatoires chroniques telles que les maladies inflammatoires pulmonaires ou intestinales sévères qui ne répondent pas aux traitements anti-TNF ou par anti-intégrines. La surexpression de ChemR23 est corrélée à une accumulation chronique de neutrophiles dans les tissus endommagés. OSE-230 est le premier anticorps monoclonal qui active une cible GPCR pro-résolutive (ChemR23). Son mécanisme d'action innovant favorise l'élimination des neutrophiles inflammatoires dans les tissus par l'apoptose et l'inhibition du processus pathogène de NETose*.

** La NETose est un processus de mort cellulaire immunitaire qui touche les cellules polynucléaires neutrophiles, et qui libère des fibres composées d'ADN, de chromatines modifiées décorées de protéines bactéricides issues de granules et du cytoplasme. NETs signifie « Neutrophil extracellular traps ». Les recherches récentes ont montré que les neutrophiles, et en particulier les NETs qu'ils peuvent libérer après activation, jouent un rôle majeur dans le déclenchement et la persistance de désordres auto-immuns systémiques, et provoquent des réponses inflammatoires chroniques et complexes qui conduisent à la perte de fonction d'organes et à la fibrose.*

En juillet 2023, des derniers résultats sur l'anticorps monoclonal pro-résolutif OSE-230 ont été publiés dans le journal « Frontiers of Immunology » : l'article, intitulé ["ChemR23 activation reprograms macrophages toward a less inflammatory phenotype and dampens carcinoma progression"](#) porte sur l'expression de ChemR23 par les macrophages associés à la tumeur (TAM, *Tumor-Associated Macrophages*) et l'utilisation de modèles tumoraux pour explorer l'activité pro-résolutive et non-immunosuppressive d'OSE-230 dans une situation inflammatoire chronique sévère associée au cancer et aux métastases.

Ces découvertes ouvrent à OSE-230 des pistes de développement dans plusieurs indications d'inflammation chronique comme les maladies inflammatoires de l'intestin, les maladies inflammatoires du poumon ou du rein, l'arthrite ou le diabète de type 1.

PLATEFORME POINTS DE CONTRÔLE MYÉLOÏDES

- **CLEC-1, NOUVELLES DONNÉES PRÉCLINIQUES D’EFFICACITÉ SUR LE NOUVEAU POINT DE CONTRÔLE DES CELLULES IMMUNES MYÉLOÏDES EN IMMUNO-ONCOLOGIE**

CLEC-1 (parmi les récepteurs CLR – C-type lectin receptors) est une nouvelle cible de point de contrôle myéloïde et ont identifié des anticorps monoclonaux antagonistes qui bloquent ce nouveau signal « Don’t Eat Me ». Ils augmentent à la fois la phagocytose des cellules cancéreuses par les macrophages et la capture d’antigènes par les cellules dendritiques

L’identification de CLEC-1 et de ses antagonistes représente une nouvelle étape innovante en immunothérapie du cancer.

Un article scientifique ([*CLEC-1 is a death sensor that limits antigen cross-presentation by dendritic cells and represents a target for cancer immunotherapy*](#)) publié dans la revue à comité de lecture « Science Advances » de novembre 2022 décrit les dernières données du programme préclinique mené avec CLEC-1 :

- Globalement, la délétion génétique de CLEC-1 entraîne une profonde revigoration du microenvironnement immunitaire tumoral en augmentant les infiltrats de cellules dendritiques (cellules présentatrices d’antigènes), en augmentant les infiltrats de lymphocytes T activés et mémoires, en diminuant les infiltrats des lymphocytes T exprimant le marqueur d’épuisement PD1 et en limitant le recrutement de cellules immunosuppressives telles que les *Myeloid Derived Suppressor Cells* (MDSCs).
- Il est important de noter que le blocage de CLEC-1 à l’aide d’un traitement par anticorps monoclonal démontre une activité antitumorale robuste, également en revigorant le microenvironnement immunitaire tumoral dans plusieurs modèles précliniques en oncologie, récapitulant ainsi l’effet de la délétion génétique de CLEC-1 dans le contexte de souris exprimant CLEC-1 humain. Les anticorps monoclonaux anti-CLEC-1 brevetés augmentent la survie en monothérapie dans un modèle orthotopique de carcinome hépato-cellulaire, alors que la combinaison avec la chimiothérapie augmente l’éradication de la tumeur dans un modèle préclinique de carcinome du côlon.

Des avancées précliniques complémentaires ont été présentées au congrès 2023 de l’AACR sur le blocage du point de contrôle myéloïde CLEC-1 qui renforce la réponse antitumorale et la phagocytose tumorale par les macrophages, et l’identification de TRIM21 comme un nouveau ligand spécifique de CLEC-1 et l’axe CLEC-1/TRIM21 comme une nouvelle cible dans l’immunothérapie du cancer.

Ces découvertes fondamentales et résultats précliniques confirment le potentiel thérapeutique des anticorps antagonistes de CLEC-1 comme une immunothérapie innovante du cancer.

En 2024, les équipes d’OSE Immunotherapeutics poursuivent leurs recherches et leur stratégie de protection des inventions, comme le montre la délivrance d’un nouveau brevet européen sur CLEC-1 octroyé en mai 2022.

PLATEFORME ANTICORPS MONOCLONAUX PRO-RÉSOLUTIFS

Les équipes d’OSE Immunotherapeutics poursuivent activement leurs recherches sur la technologie d’anticorps pro-résolutifs sur des cibles additionnelles GPCR déjà identifiées.

PLATEFORME CYTOKINES

- **BICKI®-IL-7, DES AVANCÉES PRÉCLINIQUES SUR LE PROGRAMME BIFONCTIONNEL CIBLANT PD1 ET IL-7 EN IMMUNOTHÉRAPIE DU CANCER**

BiCKI®-IL-7 est une thérapie bifonctionnelle qui cible PD1 et délivre en même temps la cytokine IL-7 pour restaurer la fonction des cellules T épuisées, désarmer l'activité suppressive des cellules T régulatrices et pour accroître les cellules souches T capables de reconstituer les cellules T mémoires et T effectrices. Cette thérapie pourra répondre au fort besoin médical d'une population de patients atteints d'un cancer en résistance primaire ou secondaire ou réfractaires aux traitements par inhibiteur de point de contrôle.

L'immunocytokine BiCKI®-IL-7v améliore significativement la qualité et la durabilité des lymphocytes T mémoires dans le microenvironnement tumoral (avec des cellules souches T lymphocytaires sans « épuisement » immunitaire). BiCKI®-IL-7 pourrait potentiellement répondre aux besoins médicaux d'une population de patients en échappement immunitaire au traitement par inhibiteurs de point de contrôle.

La technologie BiCKI®, en particulier BiCKI®-IL-7v, permet de délivrer préférentiellement la cytokine IL-7 au cœur du microenvironnement tumoral, là où les lymphocytes T PD1+ s'accumulent en réponse à l'immunothérapie. Cette immunocytokine IL-7, dirigée préférentiellement dans le microenvironnement tumoral, a une biodistribution bien différenciée par rapport à d'autres cytokines en cours de développement.

En juin 2023, une communication orale et un poster sur les avantages différenciants de la cytokine IL-7 pour maintenir la survie à long terme et les fonctions des lymphocytes T réactifs à la tumeur ont été présentés au sommet 'Annual Cytokine-Based Drug Development' (Boston) et à la conférence européenne 'Antibody Engineering and Therapeutics' (Amsterdam).

1.3 Evolutions prévisibles et perspectives d'avenir

L'état d'avancement du portefeuille est axé sur les produits actuels de la Société :

PRODUITS PROPRIÉTAIRES EN DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

- TEDOPI® : STRATÉGIE ET PROCHAINES ÉTAPES

L'essai international de phase 3 de Tedopi®, Atalante 1, visait à évaluer les bénéfices du produit chez des patients HLA-A2 positifs en deuxième ou troisième ligne de traitement versus une chimiothérapie de deuxième ou troisième ligne (docetaxel ou pemetrexed) dans le cancer du poumon non à petites cellules, en stade IIIB invasif ou IV métastatique, après échec d'un traitement par inhibiteur de point de contrôle anti-PD1 et anti-PD-L1. Le critère d'évaluation principal est la survie globale.

Dossier et protocole acceptés par la FDA mi-janvier 2024 pour démarrer un nouvel essai de phase 3 confirmatoire dans le cancer du poumon en deuxième ligne

Les résultats positifs de la première étude de phase 3 dans le cancer du poumon avancé en troisième ligne de traitement, en résistance secondaire aux inhibiteurs de points de contrôle (IPC), ont été publiés en septembre 2023 dans la revue *Annals of Oncology*. Ces résultats avaient permis l'autorisation d'accès compassionnels en France et en Italie, et un accès élargi en Espagne en mars 2023.

À la suite aux recommandations positives de la FDA et de l'EMA début 2023, la Société a déposé un dossier auprès de la FDA pour poursuivre le développement de Tedopi® dans cette même population de patients en résistance secondaire, cette fois en deuxième ligne de traitement (en raison de l'évolution des pratiques et de l'utilisation plus précoce des IPC, désormais en première ligne de traitement en combinaison avec la chimiothérapie). Par ailleurs, un autre dossier spécifique a été déposé auprès de la FDA pour un « test compagnon diagnostique » permettant d'identifier les patients HLA-A2 éligibles à Tedopi®. Ce test, en cours de validation, a été développé en collaboration étroite avec la société GenDX (dans le cadre d'un financement de Bpifrance obtenu en juin 2023).

Début 2024, ces éléments ont été revus positivement par l'Agence américaine et devraient permettre une mise en route de l'essai aux États-Unis au deuxième trimestre 2024, et plus largement en Europe au deuxième semestre 2024.

En parallèle, la Société va poursuivre les trois essais cliniques de phase 2 menés sous la promotion de groupes cliniques coopérateurs en oncologie qui explorent l'intérêt de Tedopi® en combinaison dans différents types de tumeurs solides :

- L'étude TEDOPaM dans le cancer du pancréas (en combinaison avec une chimiothérapie : FOLFIRI), menée sous la promotion du GERCOR, résultats attendus en 2024 ;
- L'étude TEDOVA dans le cancer de l'ovaire (en combinaison avec un anti-PD1 : pembrolizumab), menée sous la promotion d'ARCAGY-GINECO, résultats attendus en 2025 ;
- L'étude dans le cancer du poumon (en combinaison avec un anti-PD1 : nivolumab), menée sous la promotion de la Fondation FoRT, résultats attendus en 2025.

Enfin, compte tenu d'un renforcement significatif de la valeur de Tedopi® grâce à ces résultats positifs de phase 3, la Société poursuit l'exploration d'opportunités de partenariats potentiels pour le produit.

- OSE-279, UN ANTICORPS MONOCLONAL HUMANISÉ ANTI-PD1, EN PHASE CLINIQUE 1/2, DES PREMIERS RÉSULTATS POSITIFS, UN PRODUIT POTENTIELLEMENT « BEST-IN-CLASS »

OSE-279, l'ossature centrale de la technologie de protéines de fusion bispécifiques BiCKI®, est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD1. OSE-279 est entré en phase clinique 1/2 en décembre 2022 dans les tumeurs solides. La Société détient ainsi en propre un anti-PD1 breveté.

Cette première étude clinique permettra, par la suite, d'explorer OSE-279 en combinaison avec d'autres candidats médicaments d'OSE Immunotherapeutics ou avec des actifs externes à travers de nouveaux partenariats potentiels avec des sociétés de biotechnologie ou pharmaceutiques.

Les premiers résultats cliniques positifs de l'étude initiée en décembre 2022, présentés en octobre 2023 au congrès de l' AACR-NCI-EORC à Boston puis à la conférence ESMO TAT à Paris en février 2024 pourraient permettre à la Société, courant 2024, de disposer de doses et de schémas thérapeutiques validés pour réfléchir à la mise en œuvre d'éventuels autres essais cliniques.

OSE-279, un produit potentiellement « best-in-class », représente une opportunité stratégique en cours d'évaluation permettant de poursuivre le développement en monothérapie dans des indications de niche pré-identifiées dans des cancers à fort besoin médical, et/ou d'explorer des combinaisons avec d'autres candidats médicaments d'OSE ou avec des actifs externes pouvant ouvrir la voie à des nouveaux partenariats potentiels.

- OSE-127 (LUSVERTIKIMAB), DES RÉSULTATS DE PHASE 2 DANS LA RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE PRÉVUS MI-2024

En mai 2023, OSE a repris l'intégralité des droits mondiaux du Lusvertikimab pour poursuivre son développement stratégique dans la rectocolite hémorragique. En effet, d'un commun accord entre les deux sociétés, Servier n'a pas poursuivi le développement clinique du programme à la suite d'un essai exploratoire non conclusif (phase 2a sur une pathologie systémique complexe et plus rare : la maladie de Sjögren) et une revue des priorités de son portefeuille.

L'étude de phase 2 en cours (CoTikiS : NCT04882007), randomisée, en double aveugle versus placebo, évalue l'efficacité et la tolérance de Lusvertikimab chez des patients atteints de rectocolite hémorragique active (RCH) modérée à sévère, naïfs de tout traitement ou après échec, perte de réponse ou intolérance à un ou plusieurs traitements antérieurs incluant des biothérapies ou des immunosuppresseurs. Les revues régulières positives du Comité d'experts indépendants (*Drug Safety Monitoring Board*) de l'essai ont recommandé en juillet 2023 la poursuite de cette phase 2 jusqu'à sa finalisation. Une autre recommandation du Comité a été mise en œuvre pour renforcer le recrutement prévu après échec des traitements biologiques (des biothérapies du type anti-TNF ou d'autres classes biologiques) par rapport aux patients naïfs de biothérapies (n'ayant pas reçu antérieurement de biothérapies). Cette recommandation, ainsi que le contexte géopolitique, ont fait réorienter l'essai vers des nouveaux centres cliniques établis dans des pays plus à l'ouest de l'Europe, par rapport à des patients naïfs de traitements biologiques, beaucoup plus nombreux dans les pays de l'est de l'Europe. Du fait de ce rééquilibrage, la fin du recrutement a été annoncée en mars 2024 et les premiers résultats (d'induction à semaine 10 et après 6 mois de maintenance) sont prévus mi-2024.

Par ailleurs, en juillet 2023, l'EMA a rendu un avis favorable sur la désignation de statut orphelin pour l'utilisation du Lusvertikimab dans le traitement de la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL), permettant ainsi d'ouvrir de nouvelles indications potentielles dans des maladies rares dont les options de traitement sont aujourd'hui limitées.

LES PRODUITS SOUS ACCORD DE LICENCE EN DÉVELOPPEMENT CLINIQUE & PRECLINIQUE

- FR104/VEL-101, DÉVELOPPÉ EN PARTENARIAT AVEC VELOXIS PHARMACEUTICALS INC. , DEUX ESSAIS CLINIQUES – PHASE 1/2 ET PHASE 1 – TERMINÉS EN 2023, RÉSULTATS À VENIR EN 2024

L'essai clinique de phase 1/2 en cours, mené sous la promotion du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, évalue la première utilisation de FR104/VEL-101 par voie intraveineuse chez des patients ayant reçu une transplantation rénale. Après la fin du recrutement annoncé en juillet 2023 une analyse intermédiaire positive de l'étude a été présentée en décembre 2023 au congrès annuel de la Société Francophone de Transplantation, montrant la sécurité du produit utilisé en combinaison et des premiers signaux d'efficacité chez ces patients transplantés rénaux.

Un autre essai clinique de phase 1 a été mené sous la promotion de Veloxis pour évaluer FR104/VEL-101 par voie sous-cutanée. Cet essai a été finalisé avec succès début 2023.

Dans la continuité de ces deux résultats, Veloxis prévoit de poursuivre le développement du produit par voie sous-cutanée dans une étude internationale de phase 2 dans la greffe rénale.

Veloxis a par ailleurs obtenu une désignation « Fast Track » de la FDA pour le développement de FR104/VEL-101 dans la prophylaxie contre le rejet de greffe.

- **BI 765063 (OSE-172) ET BI 770371, DÉVELOPPÉS EN PARTENARIAT AVEC BOEHRINGER INGELHEIM**

BI 765063 est évalué par Boehringer Ingelheim dans différentes combinaisons chez des patients atteints d'un carcinome à cellules squameuses de la tête et du cou (CCSTC) ou d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) métastatique ou récurrent dans le cadre d'une étude internationale de phase 1b initiée en mai 2022 et menée aux États-Unis, en Europe et en Asie (NCT05249426). Des résultats prometteurs issus de la première étude de phase 1a, portant sur des données précoces d'efficacité clinique et des biomarqueurs prédictifs de la réponse et de la survie (portant sur SIRPα et non CD47) ont été présentés au congrès annuel de l'ACR en avril 2023.

BI 770371 est un nouvel anticorps monoclonal sélectif anti-SIRPα (copropriété OSE et Boehringer Ingelheim) reconnaissant à la fois les variants V1 et V2 de SIRPα (l'allèle V2 étant plus courant dans les pays asiatiques). Il est actuellement étudié en monothérapie et en combinaison avec un inhibiteur de PD1 (BI 754091) dans un essai clinique international de phase 1 d'escalade/d'expansion de dose (NCT05327946) mené au Canada, aux États-Unis et au Japon chez des patients atteints de tumeurs solides. Les premiers résultats cliniques de BI 770371, montrant un profil de tolérance gérable et une dose maximale tolérée non atteinte, ont été présentés à la conférence de l'ESMO en octobre 2023.

Le programme de développement BI 770371 permettra d'élargir le potentiel thérapeutique des antagonistes sélectifs de SIRPα à différentes maladies ou affections couvrant les variants alléliques les plus fréquents de SIRPα, SIRPα V1 et SIRPα V2, exprimés par les cellules myéloïdes.

- **OSE-230, ANTICORPS MONOCLONAL PRO-RESOLUTIF DANS L'INFLAMMATION CHRONIQUE, DÉVELOPPÉS EN PARTENARIAT AVEC ABBVIE**

OSE-230 est un anticorps monoclonal first-in-class conçu pour activer ChemR23, une cible GPCR (G-Protein Coupled Receptor). L'activation de ChemR23 permet de proposer un nouveau mécanisme contre l'inflammation chronique en ciblant à la fois les macrophages et les neutrophiles.

En juillet 2023, des derniers résultats sur l'anticorps monoclonal pro-résolutif OSE-230 ont été publiés dans le journal « Frontiers of Immunology » : l'article, intitulé ["ChemR23 activation reprograms macrophages toward a less inflammatory phenotype and dampens carcinoma progression"](#) porte sur l'expression de ChemR23 par les macrophages associés à la tumeur (TAM, Tumor-Associated Macrophages) et l'utilisation de modèles tumoraux pour explorer l'activité pro-résolutive et non-immunosuppressive d'OSE-230 dans une situation inflammatoire chronique sévère associée au cancer et aux métastases.

Ces découvertes ouvrent à OSE-230 des pistes de développement dans plusieurs indications d'inflammation chronique comme les maladies inflammatoires de l'intestin, les maladies inflammatoires du poumon ou du rein, l'arthrite ou le diabète de type 1.

Suite à la signature d'un accord mondial de collaboration et de licence le 28 février 2024, OSE Immunotherapeutics pourra recevoir jusqu'à 713 millions de dollars en paiements d'étapes potentiels + upfront et des redevances échelonnées sur les ventes (paiement de 48 millions de dollars à la signature).

Selon les termes de l'accord, AbbVie obtiendra une licence mondiale exclusive pour développer, fabriquer et commercialiser OSE-230.

La transaction était soumise à la finalisation des conditions de clôture habituelles de la loi antitrust, y compris la période d'attente applicable selon la loi Hart-Scott-Rodino Antitrust Improvements Act, condition levée le 15 avril 2024.

PLATEFORMES POINTS DE CONTRÔLE MYÉLOÏDES, ANTICORPS MONOCLONAUX PRO-RÉSOLUTIFS ET CYTOKINES

La Société va poursuivre le développement préclinique de ses autres produits issus de ses plateformes :

- CLEC-1, nouveau point de contrôle myéloïde immunitaire qui régule la réponse antitumorale ;
- BiCKI®, la technologie d'anticorps inhibiteurs de point de contrôle anti-PD-1 bispécifiques, et BiCKI®-IL-7, un programme bifonctionnel ciblant PD1 et IL-7 en immunothérapie du cancer.

PARTENARIATS - CRÉATION DE VALEUR

La Société poursuit la recherche de nouveaux accords de collaboration ou de licence, pouvant être initiés à différents stades de développement des produits, avec des acteurs impliqués dans le domaine de l'immunologie d'activation et de régulation et dans des combinaisons thérapeutiques de fort intérêt clinique.

Événements importants survenus depuis la clôture de l'exercice

OSE-230

Le 28 février 2024, AbbVie et OSE Immunotherapeutics ont conclu un accord mondial de collaboration et de licence pour développer OSE-230, un anticorps monoclonal innovant, dans le traitement de l'inflammation chronique. Selon les termes de cet accord, OSE Immunotherapeutics recevra un paiement de 48 millions de dollars à la signature du contrat et pourra recevoir jusqu'à 665 millions de dollars supplémentaires en paiements d'étapes.

OSE-127 (LUSVERTIKIMAB)

En mars 2024, la Société a annoncé la fin du recrutement dans l'essai clinique de phase 2 dans la rectocolite hémorragique. Les premiers résultats d'efficacité post-phase d'induction (critère principal à la semaine 10) et la première évaluation précoce après 6 mois de traitement dans la phase d'extension en ouvert sont attendus mi-2024.

OSE-279

Des résultats cliniques positifs d'efficacité et de tolérance de l'essai de phase 1/2 d'OSE-279 évalué dans les tumeurs solides ont été présentés au congrès de l'*ESMO Targeted Anticancer Therapies* qui s'est tenu à Paris en février 2023.

CLEC-1

En février 2024, un article publié dans la revue à comité de lecture « *Journal of Immunology* » montrent, pour la première fois, un rôle protecteur de CLEC-1 dans l'inflammation aiguë en immunologie.

Cette publication a été suivie en mars par l'annonce d'un poster accepté au congrès de l'AACR à San Diego. Les données présentées portent sur l'efficacité *in vivo* des différentes classes d'anticorps de points de contrôle myéloïdes anti-CLEC-1 en monothérapie et en combinaison avec des chimiothérapies.

TEDOPI - FINANCEMENT

La société a annoncé recevoir un financement pouvant aller jusqu'à 8,4 M€ de Bpifrance pour soutenir l'essai clinique de Phase 3 d'enregistrement du vaccin Tedopi® contre le cancer du poumon

1.4 Activités de recherche et de développement

Le lecteur est invité à se référer à la partie 1.2 du présent rapport de gestion.

1.5 Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée

Voir Section 3 du Document d'Enregistrement Universel.

1.6 L'utilisation d'instruments financiers par la Société

La Société a fait usage d'instruments financiers au cours de l'exercice écoulé (voir Note 3 aux états financiers consolidés, Section 18.1.6 du Document d'Enregistrement Universel).

1.7 Transactions entre parties liées

Voir Section 17.1.2 du Document d'Enregistrement Universel.

2. COMPTES DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2023

2.1 Présentation des comptes sociaux de la Société

Nous vous précisons que les règles de présentation et les méthodes d'évaluation retenues pour l'établissement des comptes sociaux de l'exercice clos sont conformes à la réglementation en vigueur.

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base suivantes :

- Continuité d'exploitation ;
- Permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre ;
- Indépendance des exercices.

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels tels que décrit dans l'avis du Conseil National de la Comptabilité (C. Com. R.123-180 et PCG art.531-1 §1).

Pour plus de précisions sur les règles et méthodes comptables, nous vous renvoyons à l'annexe aux comptes sociaux.

2.1.1 Bilan

Le total du bilan de la Société s'établit au 31 décembre 2023 à 126 414 k euros contre 133 186 k euros au titre de l'exercice précédent.

Les éléments inscrits à l'actif sont composés de titres de participation pour 51 175 k euros, d'immobilisations incorporelles pour 42 874 k euros, d'immobilisations corporelles pour 464 k euros, de créances clients pour 1 095 k euros et d'autres créances pour 9 405 k euros, des disponibilités et valeurs mobilières de placement pour un montant net de 18 653 k euros et de charges constatées d'avance pour 2 745 k euros.

Hormis le capital social de 4 330 k euros au 31 décembre 2023, le passif est constitué des primes d'émission pour 143 328 k euros, d'un report à nouveau pour (56 806) k euros, de provisions pour risques et charges de 535 k euros, d'avances conditionnées pour un montant de 10 874 k euros, de dettes auprès d'établissements de crédit pour un montant pour 32 935 k euros, de dettes fournisseurs pour 9 284 k euros, de dettes fiscales et sociales pour 1 781 k euros, d'autres dettes pour 119 k euros et de produits constatés d'avance pour 347 k euros.

2.1.2 Compte de résultat

En 2023, la Société a réalisé un chiffre d'affaires 2 002 k euros, principalement composé de la refacturation à Boehringer Ingelheim des frais de développement supportés par OSE pour BI 765063 (OSE-172).

En 2022, la Société avait réalisé un chiffre d'affaires 3 303 k euros, principalement composé de la refacturation à Boehringer Ingelheim des frais de développement supportés par OSE pour BI 765063 (OSE-172) et de la refacturation de frais de propriété intellectuelle prévue dans le cadre de l'accord de licence signé avec Veloxis.

Les charges d'exploitation 2023 s'élèvent à 31 586 k euros contre 39 077 k euros en 2022.

Charges d'exploitation par nature – K Euros	2023	2022	Var	Var %
Achats et charges externes	22 252	26 980	- 4 728	-18%
Impôts, taxes et versements assimilés	125	153	- 28	-18%
Charges de personnel	8 490	8 476	14	0%

Dotations aux amortissements et provisions	322	1 614	1 292	-80%
Autres charges	396	1 854	1 458	-79%
Total	31 585	39 077	7 491	-19%

Le poste « charges externes » en 2023 se compose principalement des éléments suivants notamment :

- 15 231 k euros de sous-traitance : réalisation des lots GMP pour OSE-230, et leur validation, étude de toxicologie préclinique pour OSE-230, étude clinique de phase 1 pour BI 765063 (OSE-172) et OSE-279, étude clinique de phase 2 pour OSE127, étude clinique sponsor pour Tedopi dans le cancer de l’ovaire, etc.
- 3 399 k euros d’honoraires : honoraires liés au statut de Société cotée en bourse et aux opérations juridiques, aux honoraires notamment en propriété industrielle mais également liés aux négociations de business développement qui a permis d’aboutir à la signature du contrat avec Abbvie en février 2024.
- 3 622 k euros : coût des locaux, primes d’assurance, frais déplacement, consommables et autres.

Les charges de personnel en 2023 s’élèvent à 8 490 k euros contre 8 476 k euros en 2022.

L’effectif moyen est de 62 personnes en 2023 contre 61 en 2022.

Le résultat d’exploitation au titre de l’exercice 2023 est de -28 026 k euros.

Après un résultat financier de -963 k euros, un résultat exceptionnel de 2 891 k euros et un produit d’impôt de 5 785 k euros (CIR), le déficit net comptable au titre de l’exercice 2023 est de 20 314 k euros.

2.2 Présentation des comptes consolidés de la Société

Les comptes consolidés de la Société OSE Immunotherapeutics et ses filiales (le Groupe), sont présentés en euros et sont établis en conformité avec les normes comptables internationales IFRS (International Financial Reporting Standard) telles qu’adoptées par l’Union Européenne.

2.2.1 Bilan consolidé

Le total du bilan consolidé de la Société s’établit au 31 décembre 2023 à 82 054 k euros contre 91 781 k euros au titre de l’exercice précédent.

2.2.2 Compte de résultat consolidé

Le groupe a reconnu 2 227 k euros de chiffre d’affaires en 2023 contre 18 302 k euros de chiffre d’affaires réalisé en 2022.

Charges d'exploitation par fonction – K Euros	2023 (consolidé)	2022 (consolidé)
Frais de recherche et développement	17 158	26 893
Frais généraux	6 015	6 672
Charges liées aux paiements des actions	2 034	3 130
Total	25 207	36 695

Les frais de recherche et développement en 2023 sont principalement composés de :

- 16 916 k euros de sous-traitance et d'honoraires, avant imputation du crédit d'impôt recherche pour 5 785 k euros et des subventions reçues pour 3 951 k euros ;
- 6 238 k euros de charges de personnel affecté à la recherche et au développement ;
- 957 k euros de consommables- 2 435 k euros de dotations pour amortissements et provisions
- 348 k euros : séminaires, prime d'assurance, coût de stockage, et autres.

Les frais généraux en 2023 sont principalement composés de :

- 2 109 k euros d'honoraires : honoraires comptables, juridiques, de conseil, de cotation boursière et de publicité ;
- 1 803 k euros de charges de personnel affecté à la direction des opérations, à la finance, à la communication et au secrétariat général ;
- 728 k euros de dotations pour amortissements et provisions
- 252 k euros bruts de rémunérations de l'activité des administrateurs ;
- 1 123 k euros : coût des locaux, primes d'assurance, frais déplacement, et autres.

Le résultat opérationnel au titre de l'exercice 2023 est de – 22 986 k euros.

Le résultat net au titre de l'exercice 2023 est de – 23 003 k euros.

2.3 Situation d'endettement (comptes sociaux et comptes consolidés)

Comptes sociaux

Les autres créances s'élèvent à 9 405 k euros, dont 7 256 k euros de créances fiscales, 1 329 k euros d'avance en compte courant octroyée à sa filiale OPI, 629 k euros de produits à recevoir (subventions et divers).

La trésorerie de la Société OSE Immunotherapeutics s'élève à 18 654 k euros au 31 décembre 2023, dont 18 480 k euros de disponibilités et 174 k euros de dépôt à termes et autres placements court terme.

Le montant total des dettes d'exploitation de la Société s'élève à 11 071 k euros (constituées de dettes fournisseurs à hauteur de 9 284 k euros, de dettes sur immobilisations pour 6 k euros et de dettes sociales et fiscales pour 1 781 k euros).

Le montant des dettes auprès d'établissements de crédit s'élève à 32 935 k euros (PGE et BEI) et le montant des avances remboursables s'élèvent à 10 874 k euros.

Comptes consolidés

Les autres actifs courants s'élèvent à 10 824 k euros et correspondent à des créances fiscales, des produits à recevoir et des comptes de régularisation (charges constatées d'avance).

Les fonds disponibles du groupe s'élèvent à 18 672 k euros de trésorerie nette au 31 décembre 2023.

Le montant total des dettes d'exploitation de la Société s'élève à 11 166 k euros (constituées de dettes fournisseurs à hauteur de 9 299 k euros et de dettes sociales et fiscales pour 1 867 k euros).

Le montant des dettes auprès d'établissements de crédit s'élève à 27 327 k euros (BEI et PGE) et le montant des avances remboursables s'élève à 14 584 k euros.

Les autres dettes s'élèvent à 351 K euros et correspondent à des produits constatés d'avance.

2.4 Dépenses visées par l'article 39-4 du Code Général des Impôts

Conformément à l'article 223 quater du code général des Impôts, nous vous rappelons que, pour l'exercice clos le 31 décembre 2022, il n'y a pas eu de dépenses et charges du type de celle visées au point 4 de l'article 39 du Code Général des impôts, sous le nom de « Dépenses somptuaires », ni d'amortissements excédentaires visés à ce même point 4.

2.5 Informations relatives aux délais de paiement des fournisseurs et clients

Nous vous informons que les comptes de la Société qui vous sont soumis font apparaître, au 31 décembre 2023, des dettes fournisseurs pour un montant de 9 284 k euros.

Conformément aux dispositions des articles L. 441-6-1 et D. 441-4 du code de commerce, nous vous communiquons ci-après les éléments suivants relatifs à la décomposition à la clôture des deux derniers exercices du solde de dettes à l'égard des fournisseurs par date d'échéance :

Tableau du solde des dettes fournisseurs et clients au 31.12.2023 par dates d'échéance (en k€) :

Factures reçues non réglées à la date de clôture								
Échéances	de 1 à 30 jours	de 31 à 60 jours	de 61 à 90 jours	91 jours et +	Total	Factures non échues	Total k€	
Nombre de factures	35	13	7	28	83	599	682	
Montant TTC en k€	184	649	38	1 533	2 403	3 952	6 355	
%du montant TTC des achats de l'exercice	1%	2%	0%	5%	8%	13%	21%	

Factures émises non réglées à la date de clôture dont le terme est échu								
Échéances	de 1 à 30 jours	de 31 à 60 jours	de 61 à 90 jours	91 jours et +	Total	Factures non échues	Total k€	
Nombre de factures	-	-	-	-	-	4	4	
Montant TTC en k€	-	-	-	-	-	535	535	
%du CATIC de l'exercice	-	-	-	-	-	26%	26%	

Tableau du solde des dettes fournisseurs et clients au 31.12.2022 par dates d'échéance (en K€) :

Factures reçues non réglées à la date de clôture							
Echéances	de 1 à 30 jours	de 31 à 60 jours	de 61 à 90 jours	91 jours et +	Total	Factures non échues	Total #401
Nombre de factures	103	21	1	11	136	498	634
Montant TTC en K€	692	72	1	1 216	1 980	2 571	4 551
% du montant TTC des achats de l'exercice	2%	0%	0%	4%	6%	8%	13%

Factures émises non réglées à la date de clôture dont le terme est échu							
Echéances	de 1 à 30 jours	de 31 à 60 jours	de 61 à 90 jours	91 jours et +	Total	Factures non échues	Total #411
Nombre de factures		2		1	3	7	10
Montant TTC en K€		37		113	77	194	118
% du CA TTC de l'exercice		0%		-1%	0%	1%	1%

Pour un montant TTC des achats évalué à 33 886 K€ pour 2022

2.6 Tableau des résultats de la Société au cours des cinq dernières années

Conformément aux dispositions de l'article R. 225-102 du code de commerce, le tableau faisant apparaître les résultats de la Société au cours des cinq derniers exercices est joint en Annexe 1.

2.7 Proposition d'affectation du résultat de l'exercice

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2023 font apparaître une perte d'un montant de 20 313 686 euros, que nous vous proposons d'affecter au compte « report à nouveau » qui au résultat de cette affectation, sera porté d'un solde à -77 119 780 euros.

Afin de se conformer aux dispositions de l'article 243 bis du Code général des impôts, nous vous rappelons qu'il n'a pas été distribué de dividendes au titre des trois derniers exercices.

3. FILIALES ET PARTICIPATIONS – TITRES DE PLACEMENT

3.1. Activité des filiales

L'activité de notre filiale OPI est limitée à la gestion de la propriété industrielle de notre technologie OSE-2101.
L'activité de notre filiale OSE Immunotherapeutics Inc. reste limitée à l'heure actuelle. A moyen terme, elle servira de point d'appui dans le cadre de collaborations scientifiques ou pharmaceutiques internationales.

3.2 Prises de participation ou prises de contrôle

Néant.

3.3 Société contrôlée

Depuis le 25 mars 2014, la Société détient l'intégralité du capital et des droits de vote de la Société OPI et d'OSE Immunotherapeutics Inc., créée dans l'état du Delaware en 2017.

PARTICIPATION DES SALARIÉS AU CAPITAL

Conformément aux dispositions de l'article L.225-102 du Code de commerce, nous vous indiquons qu'il y avait quarante-trois salariés actionnaires de la Société au dernier jour de l'exercice, soit le 31 décembre 2023, dont les principaux (en détention capitalistique sur une base de 21.651.101 actions) sont :

- Dominique Costantini, contrat de travail au 1er juillet 2014 en qualité de Directrice du Développement et de la Stratégie, détenant 2 007 163 actions, soit 9,27% au 31 décembre 2023.
- Nicolas Poirier, contrat de travail au 31 mai 2016 en qualité de Directeur scientifique, détenant 342.802 actions, soit 1,58% au 31 décembre 2023.

Pour un détail des attributions d'actions gratuites aux salariés, le lecteur est invité à se référer à la Section 13.1 du Document d'Enregistrement Universel (tableau 10).

En revanche, la Société ne compte aucun salarié participant au capital dont les titres font l'objet d'une gestion collective au sens de l'article susvisé (c'est-à-dire dans le cadre d'épargne entreprise ou d'un fond commun de placement d'entreprise).

4. INDICATIONS SUR LES RISQUES FINANCIERS LIÉS AUX EFFETS DU CHANGEMENT CLIMATIQUE

Compte tenu de son activité, la Groupe n'est pas significativement exposé aux risques environnementaux et n'a pas identifié de risques financiers liés aux effets du changement climatique. Les risques associés au dérèglement climatique sont limités en raison de l'absence d'activité industrielle, de commercialisation, de recherche et développement.

5. MÉCANISME DE CONTRÔLE

L'article 18 des statuts attribue un droit de vote double à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom d'un même actionnaire.

A l'exception du droit de vote double attribué, il n'existe pas de titres comportant de prérogatives particulières.

Il n'existe pas non plus de mécanismes de contrôle prévu dans un système d'actionariat du personnel ni d'accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions.

6. RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX SUR LA SOCIÉTÉ ET SON CAPITAL

6.1 Identité de la Société

(i) Dénomination

La dénomination sociale de la Société est OSE Immunotherapeutics.

(ii) Siège social

Le siège social de la Société est le : 22 boulevard Benoni Goullin, 44200 Nantes.

(iii) Forme juridique

OSE Immunotherapeutics est une Société anonyme à Conseil d'administration et dont les actions sont admises aux négociations sur le compartiment C d'Euronext Paris sous le code ISIN FR0012127173 depuis le 30 mars 2015.

Le 31 janvier 2023, les titres de la société ont été transféré du compartiment B au compartiment C, qui comprend les émetteurs ayant une capitalisation boursière inférieure à 150 millions.

(iv) Capital

Le capital social est fixé à quatre million trois cent cinquante-trois mille cinq cent cinquante-cinq euros et quarante centimes (4.353.555,40 €), divisé en vingt et un million sept cent soixante-sept mille sept cent soixante-dix-sept (21.767.777) actions d'une valeur nominale de vingt centimes d'euro (0,20 €), chacune, libérées en totalité.

(v) Acquisition par la Société de ses propres actions

L'Assemblée Générale Mixte du 22 juin 2023 a autorisé le Conseil d'administration à mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société dans les conditions décrites au paragraphe 18.1.6 (comptes consolidés, annexe 4.4 aux comptes) du présent Document d'Enregistrement Universel.

A ce titre, la Société a procédé aux opérations suivantes au cours de l'exercice 2023 :

Nombre d'actions achetées	299 622 titres
Cours moyen des achats	4,60 €
Nombre d'actions vendues	305 221 titres
Cours moyen des ventes	4,66 €
Montant total des frais de négociation	nc

Nombre d'actions inscrites au nom de la Société à la clôture de l'exercice et pourcentage du capital	64 496 titres (soit 0,30%)
Valeur évaluée au cours moyen d'achat	277 843 €
Valeur nominale globale	12 899 €

L'ensemble de ces achats ont été réalisés dans le cadre du contrat de liquidité confié à Invest Securities portant sur les actions de la Société. A la date du Conseil d'administration réuni le 27 mars 2024, le nombre d'actions auto-détenues s'élève 54 235 actions, représentant 0,25 % du capital social.

(vi) Durée

La Société a été constituée pour une durée de 99 ans à compter de son immatriculation au Registre du Commerce et des Sociétés.

(vii) Immatriculation

La Société est immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nantes sous le numéro 479 457 715.

(viii) Code APE

Le code APE d'OSE Immunotherapeutics est le suivant : 7211Z.

(ix) Lieux où peuvent être consultés les documents juridiques

Au siège social d'OSE Immunotherapeutics, au greffe du tribunal de Commerce de Nantes et sur le site internet de la Société : <http://ose-immuno.com/>

(x) Objet social

OSE Immunotherapeutics a pour objet social, en France et à l'étranger :

- La conception, la recherche et le développement de produits destinés à la santé depuis la création jusqu'à l'obtention des autorisations de mise sur le marché, et toutes opérations s'y rattachant y compris la commercialisation ;
- L'acquisition, le dépôt, l'obtention, la cession et la concession de tous brevets, de toutes marques, de toutes licences, de tous procédés d'utilisation ;
- La prise de participation ou d'intérêts dans toutes Sociétés ou entreprises créées ou à créer, françaises ou étrangères, ayant ou non un objet similaire à celui de la Société ;
- La prestation de services, le conseil dans la recherche, le développement, le conseil marketing ou commercial, le conseil pour l'accès au Marché (prix et remboursement), les audits de structure dans le domaine de la santé, secteur pharmaceutique diagnostic cosmétique, nutritionnel et vétérinaire ;

- Et, plus généralement, toutes opérations industrielles, commerciales, financières, civiles, mobilières ou immobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'un des objets visés ci-dessus ou à tous objets similaires ou connexes et pouvant être utiles à la réalisation et au développement des affaires de la Société ;
- Elle peut réaliser toutes les opérations qui sont compatibles avec cet objet, s'y rapportent et contribuent à sa réalisation.

(xi) Exercice social

L'exercice social d'OSE Immunotherapeutics commence le 1^{er} janvier et se termine le 31 décembre de chaque année.

(xii) Assemblées générales

Voir Section 19.2.2 du Document d'Enregistrement Universel et les articles 29 à 35 des statuts de la Société.

(xiii) Déclaration de franchissement de seuils de participation

Les statuts de la Société prévoient que les franchissements de seuils seront soumis aux diligences suivantes :

ARTICLE 16 – « FRANCHISSEMENTS DE SEUIL »

En application de l'article L.233-7 du Code de commerce, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, au sens de l'article L. 233-10 du Code de commerce, qui vient à détenir ou cesse de détenir un nombre d'actions représentant une fraction égale à 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 33,33%, 50%, 66,66%, 90% ou 95% du capital social ou des droits de vote, est tenue d'en informer la Société au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, en précisant le nombre d'actions et de droits de vote détenus. La personne tenue à l'information prévue ci-dessus précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés.

A défaut d'avoir été déclarées dans les conditions ci-dessus, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont privées du droit de vote dans les conditions prévues par le Code de commerce. »

(xiv) Identification des titres au porteur

Le lecteur est invité à se référer au chapitre 16 du présent Document relatifs aux principaux actionnaires.

ARTICLE 13 – FORME DES ACTIONS

Les actions sont nominatives ou au porteur au choix des titulaires. Elles ne peuvent revêtir la forme au porteur qu'après leur complète libération.

La Société est autorisée à identifier les détenteurs de titres au porteur par simple demande, à l'organisme chargé de la compensation des titres au porteur par simple demande, à l'organisme chargé de la compensation des titres, du nom ou de la dénomination, de la nationalité, de l'année de naissance ou de l'année de constitution, de l'adresse des détenteurs de titres ainsi que de la quantité des titres détenus par chacun d'eux. »

(xv) Répartition statutaire des bénéfices

ARTICLE 39 - AFFECTATION ET RÉPARTITION DES RÉSULTATS

La différence entre les produits et les charges de l'exercice constitue le bénéfice ou la perte de l'exercice.

Sur le bénéfice diminué, le cas échéant, des pertes antérieures, il est fait un prélèvement d'un vingtième au moins affecté à la formation d'un fonds de réserve légale. Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le fonds de réserve a atteint une somme égale au dixième du capital social. Il reprend son cours lorsque, pour une cause quelconque, la réserve est descendue au-dessous de ce dixième.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice diminué des pertes antérieures et du prélèvement prévu ci-dessus et augmenté des reports bénéficiaires.

Ce bénéfice est à la disposition des actionnaires qui, sur proposition Conseil d'administration peuvent, en tout ou en partie, le reporter à nouveau, l'affecter à des fonds de réserve généraux ou spéciaux, ou le distribuer aux actionnaires à titre de dividende. Le dividende peut prendre la forme d'actions de la Société.

En outre, l'assemblée générale peut décider la distribution de sommes prélevées sur les réserves dont elle a la disposition ; en ce cas, la décision indique expressément les postes de réserves sur lesquels les prélèvements sont effectués. Toutefois, le dividende est prélevé par priorité sur le bénéfice distribuable de l'exercice.

Les pertes reportées par décision de l'assemblée générale sont inscrites à un compte spécial figurant au passif du bilan, pour être imputées sur les bénéfices des exercices ultérieurs jusqu'à extinction, ou apurées par prélèvement sur les réserves.

ARTICLE 40 – MISE EN PAIEMENT DES DIVIDENDES

Le paiement du dividende se fait annuellement à l'époque et aux lieux fixés par l'assemblée générale ou par le Conseil d'administration dans un délai maximal de neuf mois à compter de la clôture de l'exercice. La prolongation de ce délai peut être accordée par décision de justice.

La demande de paiement du dividende en actions doit intervenir dans un délai fixé par l'assemblée générale, sans qu'il puisse être supérieur à trois mois à compter de la date de celle-ci. Ce délai peut être suspendu, pour une durée ne pouvant excéder trois mois, par décision du Conseil d'administration, en cas d'augmentation de capital. »

6.2 Activité de la Société

OSE Immunotherapeutics est une Société de biotechnologie spécialisée dans l'activation et la régulation immunitaire avec des biothérapies agonistes et des antagonistes développés en immuno-oncologie et dans les maladies auto-immunes.

(i) Propriété intellectuelle

Voir Section 5.5 du Document d'Enregistrement Universel.

(ii) Contrats importants

Voir Section 20 du Document d'Enregistrement Universel.

7. PROCÉDURES DE CONTRÔLE INTERNE ET DE GESTION DES RISQUES RELATIVES À L'ÉLABORATION ET AU TRAITEMENT DE L'INFORMATION COMPTABLE ET FINANCIÈRE

La présente présentation des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place dans la Société s'appuie sur le guide de mise en œuvre du cadre de référence publié par l'AMF et applicables aux VaMPs (Valeurs Moyennes et Petites des marchés financiers).

Compte tenu des effectifs de la Société (62 personnes à la clôture 2023), OSE Immunotherapeutics considère que les procédures de contrôle interne ne sont pas pertinentes dans leur ensemble pour juger de sa fiabilité. Cependant, OSE Immunotherapeutics a mis en place des mesures proportionnées à son organisation spécifique, et entend développer des missions ciblées sur ces éléments, et les améliorer au fur et à mesure de l'avancée de sa situation opérationnelle et financière. Ces éléments sont présentés ci-dessous.

OBJECTIFS DU CONTRÔLE INTERNE

La Société OSE Immunotherapeutics a mis en place une organisation du contrôle interne, en vue d'assurer l'optimisation du contrôle à l'intérieur de la Société, en veillant notamment à ce qu'il n'existe pas d'éléments matériels de nature à remettre en cause la fiabilité des comptes sociaux et consolidés présentés aux actionnaires.

Cette organisation vise à s'assurer :

- De la conformité aux lois et réglementations en vigueur,
- De la sauvegarde et de la protection des actifs,
- De la fiabilité des informations financières,
- De la prévention et de la maîtrise des risques, et de la mise en œuvre des optimisations des processus.

Ce dispositif de contrôle interne contribue à la prévention et à la maîtrise des risques résultant de l'activité de l'entreprise, y compris ceux liés aux risques d'erreurs et de fraudes. Comme tout système de contrôle, il ne peut cependant fournir une garantie absolue que ceux-ci sont totalement éliminés.

ORGANISATION DU CONTRÔLE INTERNE

Le contrôle interne s'appuie également sur une organisation spécifique.

Ainsi, afin d'assurer un relais à tous les niveaux de la Société OSE Immunotherapeutics, le contrôle interne se décline en trois lignes de maîtrise en interne et s'appuie sur les recommandations formulées par les auditeurs externes, comme présenté ci-dessous :

Première ligne de maîtrise : le respect des procédures

Chaque salarié de l'entreprise, par le respect des procédures en place dans son domaine, participe à l'efficacité et au bon fonctionnement du dispositif de contrôle interne. L'existence et l'application des procédures, sous la supervision du directeur financier, constituent ainsi le premier niveau de contrôle.

Deuxième ligne de maîtrise : les services et outils supports

Ce niveau de contrôle est assuré par des fonctions et des outils spécifiques de contrôle, de suivi et de pilotage, et sont des clés d'aide à la décision pour le Conseil d'administration.

- **Un logiciel d'engagement de dépenses**, verrouillé à plusieurs niveaux hiérarchiques pour valider en amont toutes dépenses.
- **Un contrôle budgétaire** assuré par le directeur financier et son équipe. Il permet un suivi mensuel et trimestriel des engagements budgétaires par la Société et ses filiales OPI et OSE Immunotherapeutics Inc., ce suivi faisant l'objet d'un « reporting » remis au Conseil d'administration chaque trimestre. Ce reporting contient également des éléments non financiers et prospectifs permettant un meilleur pilotage de sa filiale.

- **Un service comptable** externalisé, garant de la fiabilité de l'information financière et relais de la direction financière. Les déclarations fiscales de la Société sont établies par un expert-comptable externalisé et contrôlées par le directeur financier de la Société OSE Immunotherapeutics. Ces déclarations font par ailleurs régulièrement l'objet d'une revue par des conseils externes.
- **Le statut juridique d'OSE Pharma International (OPI)**, filiale de droit suisse, permet un contrôle pour OSE Immunotherapeutics sur la base des informations et de la gestion par son administrateur unique.
- **Le statut juridique d'OSE Immunotherapeutics, Inc.**, filiale de droit américain, permet un contrôle pour OSE Immunotherapeutics sur la base des informations et de la gestion par sa Présidente du Conseil d'administration de la Société mère française.
- **Un « reporting » centralisé de suivi des opérations juridiques** (contrat, secrétariat juridique, gestion des litiges, opérations de restructuration interne et de croissance externe), s'appuyant ponctuellement sur des consultations de conseils externes.
- **La consolidation** est réalisée par un service comptable externalisé et revu par le directeur financier, afin de garantir la cohérence des retraitements de consolidation, et leur conformité aux règles et procédures de la Société. Les reportings sont rapprochés des comptes consolidés établis et publiés semestriellement.

Troisième ligne de maîtrise : les audits de conformité et d'optimisation

Compte tenu de la taille de la Société, celle-ci n'est pas dotée d'un service d'audit interne.

Mais le Comité d'audit a également pour mission d'assurer le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières. Il est chargé d'évaluer en permanence l'existence et l'efficacité des procédures de contrôle financier et de contrôle des risques de la Société, notamment au niveau du contrôle interne (cf. section 1.1.2.1 du Document d'Enregistrement Universel).

Recommandations externes : les audits légaux

En plus des lignes de maîtrise présentées ci-dessus, dans le cadre de leurs travaux, les commissaires aux comptes évaluent les procédures de contrôle interne et peuvent émettre des recommandations, dont il est tenu compte pour améliorer la fiabilité et la rapidité d'établissement des informations financières ainsi que la gestion des risques.

MISE EN ŒUVRE DU CONTRÔLE INTERNE

Principales actions sur l'exercice 2023

La Société OSE Immunotherapeutics a mis en place un certain nombre de procédures depuis 2016 qui ont été reconduites sur les exercices postérieurs.

Ces procédures sont les suivantes :

- Maîtrise du référentiel documentaire
- Formation du personnel
- Organisation du système de Pharmacovigilance
- Gestion des réclamations qualité produit

- Sélection des fournisseurs BPL, BPF et BPC
- Gestion des écarts, actions préventives et correctives
- Gestion des audits internes et externes / inspections
- Gestion des produits pour essai clinique
- Gestion des essais cliniques
- Rappel de lot
- Classement et archivage
- Gestion administrative et financière
- Gestion des ressources humaines
- Gestion des inventions et inventeurs
- « *Pre-Study Site Visit* »
- « *Site Initiation Visit* »
- « *Monitoring Visits* »
- « *Close Out Visit* »
- Gestion de l'information privilégiée
- « *Medical Review* »
- « *Change Control* »
- Protection des données personnelles

Axes de travail 2024-2025

Les axes de travail pour l'exercice 2024-2025 concerneront notamment l'amélioration continue des principales procédures mises en place ainsi que la mise en œuvre de procédures directement rattachées aux études cliniques, et le travail entamé en 2022 sur la Responsabilité Environnementale et Sociale de la Société sera particulièrement suivi.

PRINCIPALES ÉVOLUTIONS

Dans la continuité des efforts consentis par la Société au cours de l'exercice 2022/2023, la Société va poursuivre son travail sur son contrôle interne pour atteindre ses objectifs en matière de gouvernance interne. En conséquence, la Société compte redoubler d'efforts dans la mise en place de sa politique d'amélioration des dispositifs de contrôle interne sur l'exercice 2024/2025. Ainsi, la Société va s'attacher à faire vivre le système de gestion des risques et se focaliser sur le suivi des plans d'action identifiés en préparant une cartographie plus précise des risques rencontrés. La Société va également poursuivre l'actualisation de son dispositif de contrôle interne en prenant en compte l'évolution de son organisation interne et de son activité, ainsi que l'évolution en temps réel de son processus de gestion des risques.

8. SERVICES AUTRES QUE LA CERTIFICATION DES COMPTES FOURNIS PAR LES COMMISSAIRES AUX COMPTES

- Revue des éléments financiers consolidés relatifs à l'endettement et aux capitaux propres lors d'une situation intermédiaire

9. POUVOIR POUR LES FORMALITÉS

Nous vous proposons de donner tous pouvoirs au porteur de copies ou d'extraits du présent procès-verbal pour remplir toutes formalités de droit.

Le Conseil d'administration
Président

Annexe au rapport de gestion : Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L.621-18-2 du Code monétaire et financier

Un récapitulatif des opérations mentionnées à l'article L.681- 18-2 du Code monétaire et financier au cours de l'exercice 2023 et portant sur les actions de la Société est présenté ci-après :

Catégorie (1)	Personne concernée	Nature de l'opération (2)	Date de l'opération	Montant de l'opération (€)	Prix moyen unitaire (€)	Nombre de titres
Néant						

(1) Catégories :

a : les membres du Conseil d'administration, du Directoire, du Conseil de surveillance, le Directeur général, le Directeur général, le Directeur général délégué ;

b : toute autre personne qui, dans les conditions définies par le règlement général de l'Autorité des marchés financiers a, d'une part, au sein de l'émetteur, le pouvoir de prendre des décisions de gestion concernant son évolution et sa stratégie, et a, d'autre part, un accès régulier à des informations privilégiées concernant directement ou indirectement cet émetteur ;

c : les personnes ayant, dans des conditions définies par décret en Conseil d'État, des liens personnels étroits avec les personnes mentionnées aux a et b.

(2) Nature de l'opération : A : Acquisition ; C : Cession ; S : Souscription ; E : Échange.

Annexe B – Résultats de la Société au cours des cinq dernières années

Nature des indications	Exercice 2023	Exercice 2022	Exercice 2021	Exercice 2020	Exercice 2019
I. Capital en fin d'exercice					
Capital social	4 330 220,20 €	3 705 480,20 €	3 705 480,20 €	3 596 607,60 €	3 001 144,80 €
Nombre des actions ordinaires existantes	21 651 101	18 527 401	18 527 401	17 983 038	15 005 724
Nombre d'obligations convertibles en actions	0	0	0	0	0
Nombre des actions ordinaires existantes	21 651 101	18 527 401	18 527 401	17 983 038	15 005 724
II. Opérations et résultats de l'exercice					
Chiffre d'affaires hors taxe	2 001 925	3 302 807 €	6 146 699 €	9 742 877 €	10 601 683 €
Résultat avant impôts, dotations aux amortissements et provisions	-28 989 074 €	-19 043 616 €	-15 976 594 €	-22 024 907 €	- 1 960 524 €
Impôts sur les bénéfices (crédit d'impôt)	-5 784 647 €	-5 432 461 €	-4 344 393 €	-5 070 367 €	-2 988 795 €
Résultat après impôts, dotations aux amortissements et provisions	-20 313 686 €	-14 139 435 €	-12 166 418 €	-17 398 439 €	125 113 €
Montant des bénéfices distribués	- €	- €	- €	- €	- €
III Résultat des opérations réduit à une seule action					
Résultat après impôts, mais avant dotations aux amortissements et provisions	-0,95€	-0,73€	-0,63€	-0,94 €	0,20 €
Résultat après impôts dotations aux amortissements et provisions	-0,94€	-0,76€	-0,66€	-0,97 €	0,01€
Dividende versé à chaque action	- €	- €	- €	- €	- €
IV Personnel					
Nombre de salariés moyen annuel	62	57	53	45	35
Montant de la masse salariale	5 847 375 €	5 723 674 €	6 208 643 €	4 359 307 €	3 745 399 €

Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux	2 642 963 €	2 752 820 €	3 262 794 €	2 247 621 €	1 817 092 €
-----------------------------------------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Annexe C – Rapport sur le gouvernement d’entreprise

Dans le cadre de l’article L. 225-37 du Code de commerce, le rapport sur le gouvernement d’entreprise comprend pour l’exercice 2023, les informations concernant la composition du conseil et l’application du principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes en son sein, les conditions de préparation et d’organisation des travaux du Conseil d’administration ainsi que les informations relatives aux mandataires sociaux. Ce rapport précise également que la Société se réfère volontairement à un code de gouvernement d’entreprise, indique les modalités particulières relatives à la participation des actionnaires à l’assemblée générale et présente les principes et les règles arrêtés par le Conseil d’administration pour déterminer les rémunérations et avantages de toute nature accordés aux mandataires sociaux. Enfin, il mentionne la publication des informations prévues par l’article L. 22-10-11 du Code de commerce.

Ce rapport a fait l’objet d’un examen par le Comité d’audit, réuni le 25 mars 2024 en présence des représentants des Commissaires aux comptes d’OSE Immunotherapeutics, puis a été approuvé par le Conseil d’administration, réuni le 27 mars 2024, en présence des représentants des Commissaires aux comptes d’OSE.

Ce rapport est présenté dans le cadre de l’assemblée générale ordinaire et extraordinaire des actionnaires d’OSE Immunotherapeutics appelée à se tenir le 19 juin 2024.

1. Organes de surveillance et de direction

Le Conseil d’administration a décidé, depuis l’introduction en bourse de la Société, que l’exercice de la fonction de Président du Conseil d’administration soit dissocié de celui de la direction générale. La Présidence du Conseil d’Administration est assumée par Dominique Costantini. La Direction générale de la Société est assumée par Nicolas Poirier depuis le 7 octobre 2022.

1.1. Conseil d’administration

1.1.1. Composition du Conseil d’administration

Ces dispositions sont prévues à l’article 1 du Règlement intérieur du Conseil d’administration.

Nul ne peut être nommé administrateur si, ayant dépassé l’âge de soixante-dix (70) ans, sa nomination a pour effet de porter à plus d’un tiers des membres du Conseil d’Administration, le nombre d’administrateur ayant dépassé cet âge.

Si cette proportion est dépassée, l’administrateur le plus âgé est réputé démissionnaire d’office à l’issue de l’Assemblée Générale Ordinaire statuant sur les comptes de l’exercice au cours duquel le dépassement a eu lieu.

Le Conseil s’est interrogé sur l’équilibre souhaitable de sa composition et de celle des comités qu’il constitue en son sein, notamment dans la représentation des femmes et des hommes, les nationalités et la diversité des compétences et sur les dispositions propres à garantir aux actionnaires et au marché que ses missions sont accomplies avec l’indépendance et l’objectivité nécessaires.

Les administrateurs de la Société viennent d'horizons différents et disposent d'expérience et de compétences variées reflétant ainsi les objectifs du Conseil d'Administration. La Société se conforme à la loi n° 2011-103 du 27 janvier 2011, qui prévoit que le Conseil devra comporter au moins 40% de chaque sexe.

Le détail des mandats exercés par les membres du Conseil d'Administration en fonction au jour du présent Document d'Enregistrement Universel* est donné par le tableau suivant :

Prénom – Nom ou dénomination sociale du membre	Autres mandats actuellement Exercés dans d'autres sociétés	Autres mandats et fonctions exercés dans d'autres sociétés au cours des cinq dernières années et non exercés à la date du présent Document d'Enregistrement Universel
Dominique Costantini	- Administratrice de Smart Immune	- Administratrice de Sensorion - Administratrice de Theranexus SAS
Maryvonne Hiance	- Vice-Présidente du pôle Atlanpole Biotherapies - Présidente de HealthTech For Care - Présidente de Olgram - Administratrice de Pherecydes Pharma	- Présidente et Vice-Présidente de France Biotech
Anne-Laure Autret-Cornet	- Néant	- Néant
Brigitte Dréno	- Activités de Consulting : BMS, Fabre Oncology	- Vice-présidente déléguée à la Culture Scientifique et Technique à l'Université de Nantes - Coordinatrice RHU SUccESS - Rédactrice en chef du Quarterly de la Presse Médicale
Didier Hoch	- Président du Conseil d'administration de Phaxiam Therapeutics - Administrateur de la Fondation "University of the Underground Charity" - Membre du Conseil stratégique Goliver Therapeutics	- Président du Conseil d'administration de Pherecydes Pharma (juin 2023) - Directeur général Pherecydes Pharma (2022) - Administrateur indépendant de DBV Technologies, Gentecel, Germitec - Membre du Conseil stratégique – Comité consultatif de Myastérix, Curavac - Administrateur de la Fondation pour l'Université Grenoble Alpes
Eric Leire	- Président Directeur général de Genflow Biosciences Ltd - Administrateur de InhaTarget Therapeutics - Administrateur de Immunethep - Administrateur de Phaxiam - Administrateur de BSIM Therapeutics	- Néant
Nicolas Poirier	- Membre du Conseil scientifique de MabDesign et de MABSillico	- Néant

* M. Gérard Tobelem est décédé le 31 décembre 2023. M. Alexandre Lebeau a démissionné de ses fonctions le 18 février 2024 pour convenance personnelle. Mme Elsy Boglioli a démissionné de ses fonctions le 13 mars 2024 pour convenance personnelle.

1.1.2. Composition de l'équipe dirigeante opérationnelle

- Présentation de chaque membre du Conseil d'administration

Les sept membres actuels du Conseil d'administration, dont la composition actuelle est détaillée au chapitre 14.1 du présent Document d'Enregistrement Universel, associent une expertise internationale à la fois du développement de médicament, du marketing, de l'industrie et de la finance, avec une expérience de Sociétés de biotechnologie cotées.

DOMINIQUE COSTANTINI 69 ANS, FRANÇAISE	286, BOULEVARD RASPAIL 75014 PARIS	2 007 163 ACTIONS
ADMINISTRATRICE, PRÉSIDENTE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION, DIRECTRICE DU DÉVELOPPEMENT & DE LA STRATÉGIE		
Expérience professionnelle / Expertises		
<p>Co fondatrice d'OSE, depuis 2012, Dominique Costantini a levé des fonds privés en 2014, introduit la Société en bourse en 2015, réalisé une opération d'acquisition (Effimune) en 2016 pour mener les programmes de développement de la Société et a contribué aux accords de partenariat mis en place en 2016 et 2018. Précédemment fondatrice et Directrice Générale de BioAlliance Pharma (1997-2011, cotée sur Euronext Paris, renommée Onxeo en 2014). Dominique a conçu, développé et fait approuver des innovations thérapeutiques dans le domaine de l'oncologie. Elle a levé des fonds de 1999 à 2005 et a introduit BioAlliance Pharma sur Euronext fin 2005. Trois levées de fonds réussies en bourse ont ensuite été basées sur les étapes franchies dans le développement de produits : deux produits innovants ont été approuvés en Europe et aux Etats-Unis. Elle a conclu des partenariats industriels internationaux avec plus de 130 millions d'euros de contrats signés. BioAlliance Pharma est la seule Biotech Française à avoir enregistré deux produits auprès de la FDA. Dominique a plus de 15 ans de management opérationnel dans l'industrie pharmaceutique au sein de HMR (aujourd'hui Sanofi). Elle y a dirigé des activités de R&D et marketing du médicament allant de la recherche au marché (Immunologie, Endocrinologie, Inflammation, Infectiologie, Oncologie).</p> <p>Dominique Costantini est médecin, immunologiste (Université René Descartes Paris V).</p>		
Durée du mandat		
Première nomination : 27/04/2012		Renouvellement du mandat : AGO 2024
Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les Sociétés françaises et étrangères		
Mandats et fonctions au sein du groupe OSE Immunotherapeutics	Mandats et fonctions en dehors du groupe OSE Immunotherapeutics	
- Présidente - Directrice Développement & Stratégie	- Administratrice de Smart Immune	

MARYVONNE HIANCE 75 ANS, FRANÇAISE	35, RUE EDISON 44000 NANTES	424 084 ACTIONS
ADMINISTRATRICE, VICE-PRÉSIDENTE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION		
Expérience professionnelle / Expertises		
<p>Précédemment Présidente et cofondatrice d'Effimune, ingénieure spécialiste du nucléaire, Maryvonne Hiance a dirigé pendant 14 ans un programme nucléaire sur les neutrons au sein de FRAMATOME (Areva). Elle a dirigé pendant plus de 20 ans différentes sociétés d'innovation en biotechnologie dont SangStat Atlantic (la société mère Sangstat Medical Corporation a été acquise par l'industriel Genzyme en 2003 pour son portefeuille de produits dans l'immunosuppression et la transplantation), DrugAbuse Sciences et TcLand. Maryvonne a également fondé et dirigé Strategic Ventures, une société de conseil auprès de sociétés technologiques. Elle a été membre du Conseil Stratégique de l'Innovation et Conseillère du ministre des PME et de l'Industrie. Maryvonne a été Présidente et Vice-Présidente de France Biotech.</p>		
Durée du mandat		
Première nomination : 31/05/2016		Renouvellement du mandat : AG 2025
Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les Sociétés françaises et étrangères		
Mandats et fonctions au sein du groupe OSE Immunotherapeutics	Mandats et fonctions en dehors du groupe OSE Immunotherapeutics	
<ul style="list-style-type: none"> - Administratrice - Membre du Comité des Nominations et des Rémunérations 	<ul style="list-style-type: none"> - Vice-Présidente du pôle Atlanpole Biotherapies - Présidente de HealthTech For Care - Présidente de Olgram - Administratrice de Pherecydes Pharma 	

ANNE-LAURE AUTRET-CORNET 39 ANS	5 RUE HENRI DE TOULOUSE LAUREC 44400 REZE	60 377 ACTIONS
ADMINISTRATRICE REPRÉSENTANT LES SALARIÉS ACTIONNAIRES		
Expérience professionnelle / Expertises		
<p>Anne-Laure est diplômée de l'ESSCA School of Management, avec une spécialisation Audit-Finance, et a reçu en 2020 la certification du programme « Corporate Finance » de HEC Paris. Elle bénéficie d'une expérience de l'audit et de la finance acquise au sein du cabinet d'audit et de conseil Deloitte pendant près de 7 ans avant de rejoindre la Société Effimune en octobre 2013 en tant que Responsable Administratif et Financier. Depuis mai 2016, Anne-Laure est Directrice Administrative et Financière d'OSE Immunotherapeutics.</p>		

Durée du mandat	
Première nomination : 22/06/2023	Renouvellement du mandat : AGO 2026
Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les Sociétés françaises et étrangères	
Mandats et fonctions au sein du groupe OSE Immunotherapeutics	Mandats et fonctions en dehors du groupe OSE Immunotherapeutics
<ul style="list-style-type: none"> - Administratrice représentant les salariés actionnaires - Directrice finances & administration, Directrice des ressources humaines 	- Néant

BRIGITTE DRENO 71 ANS, FRANÇAISE	10, RUE VOLTAIRE 44000 NANTES	0 ACTION
ADMINISTRATRICE		
Expérience professionnelle / Expertises		
<p>Le Professeur Brigitte Dréno est Chef du service de Dermatologie au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, un service qui développe une importante expertise de recherche et des traitements innovants en cancérologie cutanée. Brigitte Dréno y dirige par ailleurs une Unité de Biothérapie et une Unité de Thérapie Génique et Cellulaire et dans ce cadre, suit de près toutes les innovations en immuno-oncologie. Elle est Vice-doyenne de la Faculté de médecine. Elle soutient l'implantation originale de la R&D d'OSE Immunotherapeutics sur le campus de Nantes, en étroite collaboration avec le monde académique.</p>		
Durée du mandat		
Première nomination : 14/06/2017	Renouvellement du mandat : AGO 2026	
Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les Sociétés françaises et étrangères		
Mandats et fonctions au sein du groupe OSE Immunotherapeutics	Mandats et fonctions en dehors du groupe OSE Immunotherapeutics	
- Administratrice	Activités de Consulting : BMS, Fabre Oncology	

DIDIER HOCH 68 ANS, FRANÇAIS	1508 ROUTE DE BELLEGARDE LA SAUZEE 42210 SAINT CYR LES VIGNES	7 334 ACTIONS
----------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------	----------------------

ADMINISTRATEUR	
Expérience professionnelle / Expertises	
<p>Didier Hoch a une expérience de plus de 25 ans dans l'industrie pharmaceutique. De 2000 à 2010, il a été Président de Sanofi-Pasteur MSD, une société conjointe (en « joint-venture ») entre Sanofi & Merck, consacrée aux vaccins. Il a également occupé différentes fonctions managériales au sein de Rhône Poulenc Rorer, puis Aventis (Vice-Président Moyen-Orient, Afrique). Auparavant, de 2002 à 2010, Didier Hoch a été Vice-Président et Président de l'association des fabricants de vaccins « Vaccine Europe » et Président du Comité de biotechnologie du LEEM (2006 – 2012).</p> <p>En 2014, Didier Hoch a co-fondé et dirigé l'accélérateur de startups « Big Booster ». Il occupe aujourd'hui des mandats au sein de sociétés de la santé dont Phaxiam Therapeutics, l'University of the Underground Charity Foundation (Pays-Bas) et Goliver Therapeutics</p> <p>Didier Hoch est médecin.</p>	
Durée du mandat	
Première nomination : 31/05/2016	Renouvellement du mandat : AGO 2025
Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les Sociétés françaises et étrangères	
Mandats et fonctions au sein du groupe OSE Immunotherapeutics	Mandats et fonctions en dehors du groupe OSE Immunotherapeutics
<ul style="list-style-type: none"> - Administrateur - Membre du Comité d'audit 	<ul style="list-style-type: none"> - Président du Conseil d'administration de Phaxiam Therapeutics - Administrateur de la Fondation "University of the Underground Charity" - Membre du Conseil stratégique Goliver Therapeutics

ERIC LEIRE 66 ANS, FRANÇAIS ET AMÉRICAIN		0 ACTION
ADMINISTRATEUR		
Expérience professionnelle / Expertises		
<p>Éric Leire bénéficie d'une expérience professionnelle internationale, à la fois aux États-Unis et en Europe, en biotechnologie et dans l'industrie pharmaceutique. Il est actuellement Président et Directeur général de Genflow Biosciences Ltd (listée sur LSE:GENF / Thérapie génique, Domaine de la sénescence). Antérieurement, il a été Président et Directeur général de deux sociétés aux États-Unis : Enochian Biosciences (listée au Nasdaq ENOB / Thérapie génique et cellulaire, Domaine du HIV et du cancer) et DanDrit Biotech (listée sur OTCQB). Précédemment, il avait occupé la fonction</p>		

<p>de Directeur marketing, dans l'industrie pharmaceutique aux États-Unis et en Europe (Pfizer, Schering Plough, Boots Pharma). Son expérience directe dans des fonds de capital-risque dans le domaine de la santé au sein de Medwell Capital (Canada) et de Biofund Venture (Danemark) lui a permis également de développer des sociétés de biotechnologie financées par les fonds.</p> <p>Éric Leire est médecin (Université de Grenoble), titulaire d'un DESS en droit de la santé (Université de Sceaux). Il a passé 3 ans dans la recherche au Harvard AIDS Institute. Il possède également un MBA de HEC (ISA) et de Kellogg Graduate School of Management (Chicago). Il est citoyen américain et français.</p>	
Durée du mandat	
Première nomination : 22/06/2023	Renouvellement du mandat : AGO 2026
Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les Sociétés françaises et étrangères	
Mandats et fonctions au sein du groupe OSE Immunotherapeutics	Mandats et fonctions en dehors du groupe OSE Immunotherapeutics
Administrateur Membre du Comité d'audit et du Comité des Nominations et Rémunérations	<ul style="list-style-type: none"> - Président Directeur général de Genflow Biosciences Ltd - Administrateur de InhaTarget Therapeutics - Administrateur de Immunethep - Administrateur de Phaxiam - Administrateur de BSIM Therapeutics

NICOLAS POIRIER 42 ANS, FRANÇAIS	4, IMPASSE DE LA ROCHERE 44119 GRANDCHAMPS DES FONTAINES	342 802 ACTIONS
ADMINISTRATEUR		
Expérience professionnelle / Expertises		
<p>Nicolas Poirier est Directeur général depuis octobre 2022 et Directeur scientifique d'OSE Immunotherapeutics depuis 2016. Il avait rejoint la société en 2009 en tant que Chef de projet puis Directeur des Programmes scientifiques. Docteur en Sciences en Immunologie, Nicolas Poirier bénéficie d'une solide expertise dans le développement d'immunothérapies. Il a mis au point des stratégies thérapeutiques innovantes sur des cibles et des voies nouvelles en immunologie pour répondre à des pathologies sévères à fort besoin médical, contribuant ainsi fortement aux progrès de la société. Avec son équipe de R&D, il poursuit l'identification de cibles d'intérêt majeur pour les transformer en immunothérapies à fort potentiel. Nicolas Poirier est l'auteur de plusieurs publications internationales de premier plan et de brevets dans le domaine de l'immunothérapie.</p> <p>Nicolas Poirier est Docteur en Sciences en Immunologie.</p>		

Durée du mandat	
Première nomination : 26/06/2019	Renouvellement du mandat : AGO 2026
Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les Sociétés françaises et étrangères	
Mandats et fonctions au sein du groupe OSE Immunotherapeutics	Mandats et fonctions en dehors du groupe OSE Immunotherapeutics
<ul style="list-style-type: none"> - Administrateur - Directeur général - Directeur scientifique 	Membre du Conseil scientifique de MabDesign et de MabSillico

- Evolution de la composition du Conseil d'administration

Le mandat d'administrateur de Jean-Patrick Demonsang est arrivé à terme lors de l'Assemblée générale du 22 juin 2023.

Eric Leire a été nommé nouvel administrateur, considéré comme indépendant. Nicolas Poirier, Directeur général de la Société, a été nommé administrateur par l'Assemblée générale ordinaire du 22 juin 2023. Anne-Laure Autret Cornet, Directrice financière de la Société, a été nommée administrateur représentant les salariés actionnaires. L'ensemble de ces mandats a une durée de trois ans, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire qui sera appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2025.

Le mandat de Dominique Costantini a été renouvelé par l'assemblée générale du 24 juin 2021 pour une durée de trois ans expirant à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire qui sera appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023, à savoir l'Assemblée générale ordinaire prévue pour se tenir le 19 juin 2024. Mme Costantini a indiqué son souhait de ne pas solliciter le renouvellement de son mandat d'administrateur lors de cette prochaine Assemblée générale.

Les mandats d'administrateur de Maryvonne Hiance, Didier Hoch et Alexandre Lebeaut ont été renouvelés par l'Assemblée générale ordinaire du 23 juin 2022 pour une durée de trois ans expirant à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire qui sera appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024.

Les mandats d'administrateur de Brigitte Dréno, considéré comme indépendante a été renouvelé par l'Assemblée générale ordinaire du 22 juin 2023 pour une durée de 3 ans expirant à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire qui sera appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2025.

M. Gérard Tobelem est décédé le 31 décembre 2023.

M. Alexandre Lebeau a démissionné de ses fonctions le 18 février 2024 pour convenance personnelle.

Mme Elsy Boglioli a démissionné de ses fonctions le 13 mars 2024 pour convenance personnelle.

- Indépendance

Ces dispositions sont prévues aux articles 1 et 11 du Règlement intérieur du Conseil d'administration.

Au 31 décembre 2023, la Société disposait de cinq administrateurs indépendants : Elsy Boglioli, Brigitte Dréno, Didier Hoch, Alexandre Lebeaut et Eric Leire.

M. Gérard Tobelem est décédé le 31 décembre 2023.

Un administrateur indépendant répond aux critères du code AFEP-MEDEF de décembre 2008 repris par le Code de gouvernement d'entreprise Middledenext révisé en septembre 2021 suivants :

- Ne pas avoir été, au cours des cinq dernières années, et ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la société ou d'une société de son groupe ;
- Ne pas avoir été, au cours des deux dernières années, et ne pas être en relation d'affaires significative avec la société ou son groupe (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier, ...) ;
- Ne pas être actionnaire de référence de la Société ou détenir un pourcentage de droit de vote significatif ;
- Ne pas avoir de relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
- Ne pas avoir été, au cours des six dernières années, commissaire aux comptes de l'entreprise.

La qualification d'administrateur indépendant est débattue par le Conseil d'administration et revue chaque année par ce dernier avant la publication du rapport annuel. Sous réserve de justifier sa position, le conseil peut considérer qu'un de ses membres est indépendant alors qu'il ne remplit pas tous ces critères ; à l'inverse, il peut également considérer qu'un de ses membres remplissant tous ces critères n'est pas indépendant.

En cas de cessation des fonctions du représentant permanent d'un administrateur personne morale qualifié d'indépendant, cet administrateur sera considéré comme démissionnaire d'office.

Chacun des administrateurs indépendants répond aux critères susvisés.

- Représentation des femmes et des hommes :

A ce jour, la Société dispose de 57% de femmes et 43% d'hommes (l'administrateur représentant les salariés actionnaires n'étant pas comptabilisé pour ce calcul), conformément à la réglementation applicable depuis le 1^{er} janvier 2017 aux sociétés cotées.

1.1.3. Fonctionnement du Conseil d'Administration

Ces dispositions sont prévues aux articles 2 et 3 du Règlement intérieur du Conseil d'Administration.

- Missions du Conseil d'Administration

Conformément à l'article 22 des Statuts de la Société, le Conseil d'Administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués par la loi aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Le Conseil d'Administration détermine les orientations de l'activité de la Société ; il valide la stratégie et veille à sa mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées générales et dans la limite de l'objet social, il peut se saisir de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle, par ses délibérations, les affaires qui la concernent.

Dans ce cadre, le Conseil d'Administration, approuve, préalablement à leur mise en œuvre, les opérations significatives de la Société, et notamment :

En matière de contrôle :

- Arrêté des comptes sociaux et consolidés annuels et semestriels et élaboration du rapport de gestion du Groupe et du rapport financier semestriel ;
- Vérification de la pertinence et de la permanence des méthodes comptables adoptées pour l'établissement des comptes consolidés et sociaux de la Société ;
- Examen des moyens mis en œuvre par la Société, les commissaires aux comptes et l'audit interne pour s'assurer de la régularité et de la sincérité des comptes sociaux et consolidés ;
- Examen de la situation financière, de la situation de trésorerie et des engagements de la Société, arrêté des documents de gestion prévisionnelle et des rapports correspondants ;
- Examen et approbation du budget ;
- Suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques et arrêté du rapport correspondant ;
- Autorisation des conventions réglementées, et notamment, des engagements pris au bénéfice du Président, du Directeur général ou des Directeurs généraux délégués, correspondant à des éléments de rémunérations, des indemnités ou des avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de leurs fonctions ou postérieurement à celles-ci ;
- Autorisation préalable des décisions de la Direction générale visées au Chapitre II du présent règlement ci-dessous ;

En matière de nominations et de rémunérations :

- Nomination et révocation de Commissaires aux comptes ;
- Détermination des modalités d'exercice de la direction générale de la Société ;

- Nomination et révocation du Directeur Général et fixation de sa rémunération ;
- Nomination et révocation des Directeurs généraux délégués sur proposition du Directeur Général, fixation de leur rémunération, le cas échéant ;
- Choix et révocation du Président du Conseil d'Administration ;
- Cooptation d'administrateurs en cas de démission ou de décès ;
- Répartition de la rémunération de l'activité des administrateurs ;
- Convocation aux assemblées générales, fixation de l'ordre du jour, préparation des rapports correspondants.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même par les actes du Conseil d'Administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers sût que l'acte en cause dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant précisé que la seule publication des statuts ne peut suffire à constituer cette preuve.

Le Conseil d'Administration procède à tout moment aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Chaque administrateur doit recevoir les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut obtenir auprès de la Direction générale tous les documents qu'il estime utiles. Le Conseil d'Administration peut donner à tout mandataire de son choix toute délégation de pouvoirs dans la limite des pouvoirs qu'il tient de la loi et des présents statuts.

Il peut décider de la création de comités d'études chargés d'étudier les questions que le Conseil ou son Président lui soumet. Le Conseil d'Administration n'a pas la qualité pour décider ou autoriser l'émission d'obligations, les présents statuts réservant ce pouvoir à l'assemblée générale.

- Informations des administrateurs

A toute époque de l'année, le Conseil d'Administration opère les vérifications et les contrôles qu'il juge opportuns. A cette fin, chaque administrateur doit recevoir toutes les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Dans ce cadre, le Directeur Général communiquera à chaque administrateur tous les documents et renseignements qu'il estimerait utiles à l'exercice de sa mission de contrôle.

Le Directeur Général, le Président du Conseil d'Administration, de même que le Président de chacun des Comités, fourniront aux administrateurs, avant chaque réunion du Conseil d'Administration, les informations et les documents nécessaires au plein exercice de leur mission. En particulier, le Président de chaque Comité devra fournir aux administrateurs, les rapports, avis ou consultations, établis dans le cadre de sa mission.

Tout administrateur qui estime ne pas être en mesure de délibérer en toute connaissance de cause a le devoir d'en faire part au Conseil et d'exiger l'information indispensable. En dehors des séances du Conseil d'Administration, les administrateurs

reçoivent du Directeur Général les informations utiles à tout moment de la vie de la Société et du Groupe, si l'importance ou l'urgence de l'information l'exigent.

Ils sont destinataires des communiqués de presse diffusés par la Société et reçoivent également une revue des articles de presse et des recommandations d'analyse financière relatives à la Société.

- Convocations, réunions et délibérations

Le Conseil d'Administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins une fois chaque trimestre, sur convocation de son Président ou sur demande du Directeur Général ou d'un tiers au moins des administrateurs s'il ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois. Les réunions se tiennent soit au siège social, soit en tout autre endroit précisé par l'auteur de la convocation.

Les convocations sont faites par tout moyen écrit notamment par courrier, voie électronique, ou télécopie, dans un délai de 3 jours ouvrés sauf en cas d'urgence.

Le Conseil d'Administration a la faculté d'inviter des personnes extérieures à assister aux réunions du Conseil.

- Représentation

Tout administrateur peut donner mandat à un autre administrateur pour le représenter et voter en ses lieux et place lors d'une séance déterminée du Conseil.

Le Conseil est seul juge de la validité du mandat qui peut être donné par tout moyen écrit, notamment par simple lettre, par télécopie y compris par procuration électronique.

Chaque administrateur ne peut représenter qu'un seul autre administrateur.

Les dispositions des deux alinéas précédents sont applicables au représentant permanent d'un administrateur personne morale.

- Quorum et majorité

Les délibérations du Conseil d'Administration ne sont valables que si la moitié au moins de ses membres sont présents.

Conformément aux statuts, les décisions sont prises à la majorité des administrateurs présents ou représentés. En cas de partage des voix, celle du Président de séance est prépondérante.

Il est tenu au siège social un registre de présence qui est signé par tous les administrateurs participant à chaque séance du Conseil. Cependant, les noms des administrateurs participant à distance au Conseil sont simplement reportés sur le registre de présence.

- Visioconférence et autres moyens de télécommunication

Le Conseil d'Administration a la faculté de permettre à ses membres de participer aux délibérations (débat et votes) par visioconférence (laquelle implique une association de l'image et du son) ou par des moyens de télécommunication tels que la téléconférence permettant leur identification par la transmission de voix de chacun des participants et garantissant leur participation effective dans les conditions de la réglementation en vigueur.

La visioconférence et la téléconférence, ou les autres moyens de télécommunication, devront satisfaire des caractéristiques techniques garantissant une participation effective à la réunion du Conseil d'Administration dont les délibérations sont retransmises à savoir la transmission de la voix et de l'image, ou au moins la voix de tous les participants de façon simultanée et continue.

Si ces conditions sont satisfaites, les administrateurs qui participent à la réunion par visioconférence ou téléconférence ou autres moyens de télécommunication sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité.

Un administrateur participant à la réunion par visioconférence, de téléconférence ou autres moyens de télécommunication peut représenter un autre administrateur sous réserve que le Président dispose, au jour de la réunion, d'une procuration de l'administrateur ainsi représenté.

Le recours aux moyens de visioconférence, de téléconférence ou autres moyens de télécommunication est interdit lorsque le Conseil d'Administration sera appelé à délibérer sur l'arrêté et le contrôle des comptes annuels et des comptes consolidés/combinés, l'établissement du rapport de gestion et du rapport sur la gestion du groupe ainsi que sur la nomination ou la révocation du Président du Conseil d'Administration, du Directeur Général et des Directeurs généraux délégués.

Le registre de présence aux séances du Conseil d'Administration doit mentionner, le cas échéant, la participation par visioconférence ou par des moyens de télécommunication des administrateurs concernés.

Le procès-verbal de la séance du Conseil d'Administration doit indiquer le nom des administrateurs participant à la réunion par visioconférence ou par des moyens de télécommunication.

Il doit également faire état de la survenance éventuelle d'un incident technique relatif à une visioconférence, téléconférence ou par des moyens de télécommunication lorsque cet incident a perturbé le déroulement de la séance, y compris l'interruption et le rétablissement de la participation à distance.

En cas de dysfonctionnement du système de visioconférence, téléconférence ou des moyens de télécommunication constaté par le Président de séance, le Conseil d'Administration peut valablement délibérer et/ou se poursuivre avec les seuls membres présents physiquement, ou pour lesquels la transmission de la voix et/ou l'image demeure simultanée et continue, dès lors que les conditions de quorum sont satisfaites.

Un administrateur participant à distance au Conseil, qui ne pourrait pas être réputé présent en raison d'un dysfonctionnement, peut alors donner, dans les conditions des articles 1316 à 1316-4 du Code civil (écrit, courriel, télécopie, etc.), un mandat de représentation à un administrateur présent physiquement, sous réserve de porter ce mandat à la connaissance du Président. Il peut également communiquer un mandat de représentation par anticipation stipulant qu'il ne deviendra effectif qu'en cas de dysfonctionnement ne lui permettant plus d'être réputé présent.

- Participation de tiers et des censeurs aux séances du Conseil d'Administration

Invitations

En fonction des questions inscrites à l'ordre du jour, le Président du Conseil d'Administration peut décider, notamment sur proposition d'un membre du Conseil d'Administration, de convier toute personne qu'il jugerait utile, collaborateur ou non de la Société, à présenter un dossier ou à éclairer les discussions préparatoires aux délibérations.

Commissaires aux comptes

Les Commissaires aux comptes sont convoqués à toutes les réunions du Conseil d'Administration au cours desquelles sont examinés ou arrêtés les comptes annuels ou intermédiaires, consolidés/combinés ou non.

Les Commissaires aux comptes sont convoqués en même temps que les membres du Conseil d'Administration, mais leur convocation leur est adressée par lettre recommandée avec demande d'avis de réception.

Censeurs

Les censeurs sont convoqués à toutes les réunions du Conseil d'Administration.

Ils prennent part aux délibérations avec voix consultative.

Ils ont notamment pour mission de veiller à la stricte application des statuts. Ils assurent notamment un rôle d'information, de conseil et de surveillance auprès du Conseil d'Administration.

- Obligation de confidentialité

En cas d'invitation à une séance du Conseil d'Administration ou aux travaux préparatoires d'une telle séance d'un tiers non membre du Conseil d'Administration, le Président du Conseil d'Administration lui rappelle ses obligations de confidentialité relatives aux informations recueillies lors de la réunion du Conseil d'Administration ou préalablement à celle-ci.

- Règlement intérieur du Conseil d'Administration :

Le Règlement Intérieur en vigueur est le Règlement tel qu'il a été adopté par décision du Conseil d'Administration du 27 mars 2015, modifié les 14 juin 2017 et 30 mars 2022. La version complète du Règlement intérieur du Conseil d'Administration est consultable, sur demande écrite préalable, au siège de la Société.

- Présentation des principales dispositions

Le Règlement Intérieur de la Société contient l'ensemble des dispositions liées aux modalités de répartition de la gouvernance d'entreprise entre les différents organes de la Société. Ainsi, y sont détaillés l'ensemble des pouvoirs du Conseil d'Administration et de l'ensemble des comités du conseil ainsi que ceux du Président du Conseil d'Administration et du Directeur Général. Le Règlement contient également les règles relatives à la déontologie détaillant l'ensemble des principes

que se doivent de respecter les administrateurs de la Société, notamment en matière de délit d'initié ou d'opérations de marché.

- Evaluation du Conseil d'Administration :

A l'initiative du Président, les membres du Conseil d'Administration ont été invités, lors de la séance du 16 avril 2024, à s'exprimer sur le fonctionnement du Conseil, du comité d'audit et du comité des nominations et des rémunérations, ainsi que sur la préparation de ses travaux pour l'exercice 2023.

Cette auto-évaluation par les membres du Conseil d'Administration de la performance du Conseil a été réalisée sur la base des critères précis tels que les modalités de fonctionnement et la contribution effective de ses membres.

Les résultats de cette évaluation ont été discutés de manière globale et ouverte par les administrateurs, qui œuvrent de manière constante à améliorer la communication interne.

1.1.4. Travaux du Conseil d'Administration en 2023

- Nombre de réunions

En 2023, le fonctionnement du Conseil était régi par les dispositions des statuts. Aux réunions obligatoires du Conseil (arrêté des comptes annuels et semestriels) s'ajoutent les séances dont la tenue est justifiée par la marche des affaires.

Au cours de l'année 2023, le Conseil d'administration de la Société s'est réuni 5 fois :

- 28 mars 2023 (orientations stratégiques de la Société, acquisition de 223 700 actions gratuites par les mandataires non sociaux et de 150 000 actions gratuites par Nicolas Poirier)
- 27 avril 2023 (comptes 2022, émission de 2 800 000 BSA à Vester Finance pour ligne de financement en fonds propres, organisation de l'assemblée générale mixte) ;
- 22 juin 2023 (point sur le développement de la stratégie, attribution de 80.000 BSPCE aux administrateurs, mandats des membres des comités) ;
- 27 septembre 2023 (comptes consolidés du premier semestre 2023) ; émission complémentaire de 900.000 BSA à Vester Finance pour ligne de financement de fonds propres
- 5 décembre 2023 (point sur le développement de la stratégie, détermination de l'atteinte des objectifs variables 2023 de la direction et fixation des objectifs 2024).

Le taux de présence moyen des membres au Conseil a été de 100 %.

- Principaux sujets traités

Le Conseil a pris, au cours de l'exercice 2023 un certain nombre de décisions relatives notamment à l'examen des états financiers, l'arrêté des comptes annuels. Il s'est prononcé sur l'émission d'instruments financiers (actions gratuites, BSA, BSPCE) et a suivi l'avancée des projets de Recherche & Développement dans les vaccins à base de cellules T (Tedopi®), en immuno-oncologie (BI 765063 (OSE-172), technologie BiCK1®, CLEC-1, OSE-279), et en auto-immunité (FR104/VEL-101, OSE-127 (Lusvertikimab) et inflammation (OSE-230), en propre ou en partenariat. Il a également effectué des revues stratégiques des actifs de la Société afin d'aligner le portefeuille de la Société avec les besoins nécessaires (en termes financiers, de ressources humaines et organisationnelles, etc).

1.1.5. Limitations apportées aux pouvoirs du Directeur Général par le Conseil d'Administration

Ces dispositions sont prévues au Chapitre II du Règlement intérieur du Conseil d'Administration.

La fonction de Directeur Général est assumée depuis le 7 octobre 2022 par Monsieur Nicolas Poirier qui est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société dans la limite toutefois des dispositions de l'article 10 du Règlement intérieur du Conseil d'Administration.

Ainsi, le Directeur Général ne peut adopter certaines décisions ni conclure certains actes, engagements ou contrats s'ils n'ont pas fait l'objet d'une autorisation préalable du Conseil d'Administration.

A titre de mesure interne non opposable aux tiers, le Directeur Général ne peut en dehors des limites fixées par le budget annuel arrêté et approuvé par le Conseil d'Administration prendre les décisions suivantes sans l'accord préalable dudit Conseil :

- Prendre les décisions relatives à l'acquisition ou cession sous toute forme, à titre onéreux comme à titre gratuit, location, crédit-bail, d'actif immobilier ou d'actif immobilisé incorporel ;
- Tout projet de création de filiales ou d'acquisition de Sociétés (ou de fonds de commerce) y compris tout projet de prise de participation dans toute entité, tout projet de cession, liquidation ou dissolution de filiales, démarrage d'activité nouvelles, ou prise en location-gérance de tout ou partie d'un fonds de commerce ;
- Contracter un emprunt supérieur à un montant de 400 000 € hors budget annuel à l'exception des découverts en banque selon l'autorisation de découvert autorisé par les banques ou des dépôts consentis par des associés ;
- Conclure des contrats ou des investissements relatifs à l'activité de la Société correspondant à un produit où une charge supérieure à 400 000€ hors budget annuel par exercice ;
- Constituer des sûretés, consentir des cautionnements, avals et garanties supérieurs à 500.000 € ;
- Octroyer des emprunts ;
- Conclure des conventions avec les actionnaires ;
- Toute décision relative à l'initiation d'un contentieux, la conduite de la procédure et toute décision sur un éventuel règlement transactionnel du litige ;
- Prononcer la dissolution anticipée d'une filiale dont la Société détient la totalité ou plus de la majorité des titres de capital et des droits de vote.

- Tout projet d'octroi de licences, de cession ou d'acquisition de licences, d'un quelconque droit de propriété intellectuelle dont la Société est titulaire tels que par exemple, des brevets, du savoir-faire ou des marques non identifiés dans le budget annuel, à l'exception de ce qui concerne le cours normal des affaires eu égard à l'activité de la Société ;

De même, à titre de mesure interne non opposable aux tiers, le Directeur Général ne peut sans l'accord préalable de l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires :

- Liquider, dissoudre ou clôturer la Société, incluant toute cessation portant sur tout ou partie de l'activité de la Société ou tout événement considéré comme une liquidation (incluant ses modalités et conditions) ;
- Opérer tout changement substantiel dans la nature ou le caractère de l'activité de la Société ;
- Acquérir des actions ou des actifs significatifs d'une autre société ou de toute autre entité économique ou conclure toute transaction en dehors du champ ordinaire des affaires ;
- Toute décision relative à un projet de fusion, scission ou apport concernant la Société ;
- Toute décision relative à un projet d'émission de titres, d'augmentation ou de diminution de capital et toute décision relative à un projet de réorganisation du capital (rachat d'actions, réduction du nombre d'actions...), hors le cas des augmentations de capital résultant de l'exercice de bons de souscription d'actions ou de parts de créateur d'entreprise ;
- Toute décision relative à un projet de distribution de dividendes, d'acomptes sur dividendes ou de réserves de quelque nature que ce soit ;
- Toute décision relative à un projet d'émission ou d'attribution de tout bon de souscription de parts de créateurs d'entreprise, bon de souscription d'actions ou tout autre titre ; fixation des modalités d'exercice ou de souscription de ces titres.

A toutes fins utiles, il est précisé que ces limitations sont applicables à la fonction de Directeur général, sans considération de la personne exerçant cette fonction.

1.1.6. Cumul du contrat de travail avec le mandat social des dirigeants

Dominique Costantini, Présidente du Conseil d'Administration, bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 1^{er} juillet 2014 en qualité de Directrice du Développement. Sa rémunération annuelle brute est de 302.500 euros, avec une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs.

Ces activités sont ainsi sensiblement différentes de celles afférentes au mandat de Président du Conseil d'administration (article 20 des statuts). Elles sont surtout essentielles pour que la Société puisse continuer de faire avancer ses programmes pré-cliniques et cliniques, chercher de nouvelles cibles d'intérêt thérapeutique pour les patients. Elles s'inscrivent enfin dans une continuité et une stabilité dont la Société a besoin dans cette période de transition managériale, en raison de son ancienneté et des fonctions techniques distinctes que Dominique Costantini exerce dans l'expertise du développement de médicaments. Le Conseil d'administration réuni le 6 décembre 2022 a confirmé l'existence d'un lien hiérarchique selon l'organisation fonctionnelle en place au sein de la Société. Les caractéristiques de son contrat de travail sont la mise en place de stratégies visant à définir et à atteindre des preuves de concept et à en explorer les mécanismes d'action.

Madame Dominique Costantini ne perçoit aucune rémunération au titre de sa fonction de Président du Conseil d'Administration.

Nicolas Poirier, Directeur Général depuis le 7 octobre 2022, a signé un contrat de travail à durée indéterminée en date du 31 mai 2016 en qualité de Directeur Scientifique, avec une rémunération de 300.000 euros annuel bruts, avec une part variable de 50% sur atteintes des objectifs (dont 25% variable en salaire et 25% variable en actions gratuite) (depuis le 6 décembre 2022).

Lors de sa nomination en tant que Directeur général, le Conseil d'administration a confirmé le maintien de ce contrat en raison de son ancienneté et des fonctions techniques distinctes que Nicolas Poirier exerce en matière de Recherche, et notamment avec la supervision de l'ensemble de la recherche immunologique et celle de la propriété industrielle de la société. Il est placé sous l'autorité du Conseil d'Administration de qui il prend ses instructions et à qui il rend compte. Les caractéristiques de son contrat de travail sont liées à la direction scientifique.

Monsieur Nicolas Poirier ne perçoit aucune rémunération au titre de sa fonction de Directeur Général.

Madame Anne-Laure Autret-Cornet bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée en qualité de Directrice administratif et financier et DRH, qui est le fondement de sa nomination en tant qu'administrateur représentant les salariés actionnaires par l'Assemblée générale du 22 juin 2023. Sa rémunération est de 165.000 euros annuels bruts, avec une part variable pouvant atteindre 3 mois de salaire.

Suite aux difficultés financières rencontrées par la Société en 2023, Dominique Costantini et Nicolas Poirier ont décidé volontairement de diminuer leur rémunération respective, avec une clause de retour à meilleure fortune.

1.1.7. Délégations de compétences et de pouvoirs accordées au Conseil d'Administration dans le domaine des augmentations de capital

Voir Section 19.1.4 du Document d'Enregistrement Universel.

1.1.8. Comités du Conseil d'administration

1.1.8.1. Comité d'audit

- Composition :

Le Comité d'audit est composé de Didier Hoch (Président du Comité) dont le mandat a été renouvelé à l'occasion du Conseil d'administration du 22 juin 2023 pour une durée de deux ans, et d'Eric Leire, nommé à l'occasion du Conseil d'administration du 22 juin 2023 pour une durée de deux ans.

Didier Hoch et Eric Leire sont tous deux des membres indépendants.

- Fonctionnement :

○ Missions

Le Comité d’audit est chargé d’assurer le suivi des questions relatives à l’élaboration et au contrôle des informations comptables et financières. Il est chargé d’évaluer en permanence l’existence et l’efficacité des procédures de contrôle financier et de contrôle des risques de la Société et a notamment pour missions :

Contrôle interne :

- S’assurer de l’efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- Vérifier le bon fonctionnement avec le concours de la direction financière ;
- Examiner le programme des travaux des audits internes et externes ;
- S’assurer du contrôle légal des comptes annuels et, le cas échéant, des comptes consolidés par les commissaires aux comptes ;

Comptes sociaux et information financière :

En ayant pris connaissance régulièrement de la situation financière, de la situation de la trésorerie et des engagements figurant dans les comptes annuels de la Société :

- Examiner les documents comptables et financiers, états financiers, annuels, semestriels ;
- Assurer le suivi du processus d’arrêté des comptes sociaux et consolidés/combinés et du processus d’élaboration de l’information financière ;
- Examiner les mesures de contrôle interne ;
- Examiner les risques significatifs pour la Société, et notamment les risques et engagements hors bilan ;
- Valider la pertinence des choix et des méthodes comptables ;
- Contrôler la pertinence des informations financières publiées par la Société.

Gestion des risques

- Examiner tout sujet susceptible d’avoir une incidence significative, financière et comptable ;
- Examiner l’état des contentieux importants ;
- Examiner les risques et engagements hors bilan ;
- Examiner la pertinence des procédures de suivi des risques ;
- Examiner les éventuelles conventions réglementées.

Commissaires aux comptes

- Piloter la sélection des Commissaires aux comptes, leur rémunération et s’assurer de leur indépendance ;
- Veiller à la bonne exécution de leur mission ;
- Assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels et, le cas échéant, consolidés par les Commissaires aux comptes ;
- Fixer les règles de recours aux Commissaires aux comptes pour les travaux autres que le contrôle des comptes et en vérifier la bonne exécution ;

- Donner un avis sur les propositions de nomination et d'éventuel renouvellement des commissaires aux comptes présentés à l'assemblée générale des actionnaires, le montant de leurs honoraires et sur toute question relative à leur indépendance.

- Règlement intérieur

Le fonctionnement du Comité d'audit est régi par l'article 7 du Règlement Intérieur du Conseil d'administration. Ce Règlement Intérieur est consultable, sur demande écrite préalable, au siège de la Société.

- Travaux en 2023 :

Le Comité d'audit s'est réuni deux fois en 2023, à l'occasion de l'examen et arrêté des comptes sociaux et consolidés de l'exercice 2022 (25 avril 2023) et de l'examen et arrêté des comptes consolidés du premier semestre 2023 (25 septembre 2023).

1.1.8.2. Comité des rémunérations et des nominations

- Composition :

Le Comité des rémunérations et des nominations est composé de Maryvonne Hiance (Présidente du Comité depuis le Conseil d'Administration du 27 mars 2024) et d'Eric Leire dont le mandat a été renouvelé à l'occasion du Conseil d'administration du 22 juin 2023 pour une durée de deux ans.

Le membre indépendant est Eric Leire.

- Fonctionnement :

- Missions

Le Comité des rémunérations et des nominations émet toute recommandation au Conseil d'Administration dans les domaines suivants :

- Conseil et assistance à propos de la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les compléments de retraite, les avantages en nature, les droits pécuniaires divers des dirigeants mandataires sociaux, les attributions d'actions gratuites ou de performances, d'options de souscriptions ou d'achat d'actions ;
- La définition des modalités de fixation de la part variable de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux et en contrôler l'application ;

- La répartition des rémunérations de l'activité des administrateurs, le cas échéant, à allouer en tenant compte de leur assiduité et des tâches accomplies au sein du Conseil d'Administration ;
- Toutes rémunérations exceptionnelles des administrateurs pour des missions ou mandats spécifiques confiés par le Conseil ;
- Toutes modifications dans la composition du Conseil d'Administration ou de la Direction générale ;
- Prévention des conflits d'intérêts au sein du Conseil d'Administration ;
- Contrôle de la mise en place des structures et procédures permettant l'application des bonnes pratiques de gouvernance au sein de la Société ;
- La veille au respect de l'éthique au sein de la Société et dans les rapports de celle-ci avec les tiers ;
- Débat à propos de la qualification d'Administrateur indépendant de chaque Administrateur lors de sa nomination et chaque année avant la publication du Document d'Enregistrement Universelet présentation du compte rendu de ses avis au Conseil d'Administration.

Par ailleurs, la Direction générale lui propose les différents projets de plans d'attribution d'options de souscription d'actions, de bons de souscription d'actions, de bons de créateurs d'entreprises ou d'actions gratuites.

- Règlement intérieur

Le fonctionnement du comité des nominations et des rémunérations est régi par l'article 6 du Règlement Intérieur du Conseil d'Administration. Ce Règlement Intérieur est consultable, sur demande écrite préalable, au siège de la Société.

- Travaux en 2023 :

Le Comité des nominations et des rémunérations s'est réuni 3 fois en 2023 : le 19 juin, le 27 septembre et le 5 décembre.

1.1.9. Déclarations concernant le Conseil d'Administration

Au cours des cinq dernières années, aucun des membres du Conseil d'Administration de la Société :

- N'a fait l'objet d'une condamnation pour fraude, d'une incrimination ou d'une sanction publique officielle prononcée contre lui par les autorités statutaires ou réglementaires ;
- N'a été impliqué dans une faillite, mise sous séquestre ou liquidation en tant que dirigeant ou mandataire social ;

- N'a été empêché d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou de participer à la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur ;
- N'a fait l'objet d'une incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés).

Il n'existe pas de lien familial entre les administrateurs.

1.1.10. Conflits d'intérêts

- Décrire les modalités de prévention et de gestion des conflits d'intérêts

Chaque administrateur s'efforce d'éviter tout conflit pouvant exister entre ses intérêts moraux et matériels et ceux de la Société. Il informe complètement et préalablement le Conseil d'Administration de tout conflit d'intérêts réel ou potentiel entre lui (ou toute personne physique ou morale avec laquelle il est en relation d'affaires) et la Société ou l'une des sociétés dans lesquelles la Société détient une participation ou l'une des sociétés avec lesquelles la Société envisage de conclure un accord de quelque nature que ce soit dans lequel il pourrait être impliqué directement ou indirectement.

Dans le cas d'un conflit d'intérêts survenant après le début de son mandat, l'administrateur concerné doit en informer dès qu'il en a connaissance le Conseil d'Administration. Il devra s'abstenir de participer aux débats et à la prise de décision sur les questions concernées et, le cas échéant, démissionner.

Dans l'hypothèse où un membre du Conseil d'Administration aurait un doute quant à l'existence d'un conflit d'intérêts, même potentiel, il devra en informer immédiatement le Président du Conseil d'Administration qui devra décider, sous sa responsabilité, s'il y a lieu ou non d'en informer le Conseil d'Administration.

Dans l'hypothèse où le membre du Conseil d'Administration visé dans l'alinéa précédent serait le Président du Conseil d'Administration lui-même, celui-ci devrait en informer le Conseil d'Administration.

Une absence d'information équivaut à la reconnaissance qu'aucun conflit d'intérêts n'existe.

Le membre concerné du Conseil d'Administration doit, lorsqu'il ne s'agit pas d'une convention courante conclue à des conditions normales, s'abstenir de participer au vote des délibérations du Conseil d'Administration relatives à la conclusion de l'accord en question ainsi qu'à la discussion précédant ce vote.

En outre, le Président du Conseil d'Administration, les membres du Conseil d'Administration, le Directeur Général et, le cas échéant, le(s) directeur(s) général(aux) délégué(s) ne seront pas tenus de transmettre au(x) membre(s) du Conseil d'Administration dont ils ont des motifs sérieux de penser qu'il(s) est(sont) en situation de conflit d'intérêts au sens du présent article, des informations ou documents afférents à l'accord ou à l'opération à l'origine du conflit d'intérêts, et informeront le Conseil d'Administration de cette absence de transmission.

- Lister les conflits d'intérêts potentiels et indiquer l'avis du Conseil d'Administration

A la connaissance de la Société, il n'existe, à la date du présent Document d'Enregistrement Universel, aucun conflit d'intérêts actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, et les intérêts privés et/ou devoirs des personnes composant les organes d'administration, de direction, et de la direction générale.

- Conventions entre les membres du Conseil d'Administration et les sociétés du groupe OSE Immunotherapeutics

Comme indiqué dans le paragraphe 1.1.6, Madame Costantini bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 1er juillet 2014 en qualité de directrice du développement, de 302.500 euros annuels brut et une rémunération variable variable de trois mois de salaires en fonction des objectifs.

Comme indiqué dans le paragraphe 1.1.6, Nicolas Poirier, Directeur Général, a signé un contrat de travail à durée indéterminée en date du 31 mai 2016 en qualité de Directeur Scientifique avec une rémunération de 300.000 euros annuels brut, avec une part variable de 50% sur atteintes des objectifs (dont 25% variable en salaire et 25% variable en actions gratuite) (depuis le 6 décembre 2022).

Suite aux difficultés financières rencontrées par la Société en 2023, Dominique Costantini et Nicolas Poirier ont décidé volontairement de diminuer leur rémunération respective, avec une clause de retour à meilleure fortune.

Comme indiqué dans le paragraphe 1.1.6, Madame Anne-Laure Autret-Cornet bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée en qualité de Directrice administratif et financier et DRH, qui est le fondement de sa nomination en tant qu'administrateur représentant les salariés actionnaires par l'Assemblée générale du 22 juin 2023. Sa rémunération est de 165.000 euros annuels bruts, avec une part variable pouvant atteindre 3 mois de salaire.

1.2. Application du Code de gouvernement d'entreprise des Sociétés cotées Middlednext

Le Conseil d'Administration, par une délibération en date du 27 mars 2015, a souhaité se doter d'un règlement intérieur afin de préciser, compléter et mettre en œuvre les règles d'organisation et de fonctionnement qui lui sont applicables de par la loi (ainsi qu'à ses comités), les règlements et les statuts de la Société, et les règles déontologiques applicables à l'ensemble des administrateurs et les principes de gouvernement d'entreprise auxquels il adhère (Code de gouvernance MiddleNext révisé en septembre 2021).

Conformément à la loi du 3 juillet 2008, l'information est établie en se référant au code de gouvernement d'entreprise et aux recommandations complémentaires en matière de communication sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux de Sociétés cotées formulées par Middlednext. Le Code Middlednext auquel la Société se réfère peut être consulté sur l'adresse http://www.middlednext.com/IMG/pdf/c17_-_cahier_14_middlednext_code_de_gouvernance_2021-2.pdf

Le Code de référence contient des points de vigilance issus du référentiel pour une gouvernance raisonnable des entreprises françaises, qui rappellent les questions que le Conseil d'Administration doit se poser pour favoriser le bon fonctionnement de la gouvernance. Le Conseil d'Administration de la Société a pris connaissance de ces points de vigilance lors de sa séance du 27 mars 2024.

Le Code de référence contient des recommandations qui concernent plus particulièrement les mandataires dirigeants et le Conseil d'Administration. La Société est en conformité avec l'ensemble des recommandations du Code de référence.

1.3. Rémunération et avantages de toute nature versés ou attribués pour le dernier exercice clos aux dirigeants

Conformément à l'article L. 22-10-34 I et II du Code de commerce, l'Assemblée Générale ordinaire annuelle statuant sur les comptes clos au 31 décembre 2023 statuera sur :

- (a) les informations relatives aux rémunérations des mandataires sociaux mentionnées au I de l'article L. 22-10-9 du Code de commerce (vote ex post général) ; et sur
- (b) les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués au titre de l'exercice antérieur par des résolutions distinctes pour les dirigeants mandataires sociaux.

L'Assemblée Générale doit approuver explicitement le versement des éléments de rémunération variables ou exceptionnels (vote ex post spécifique). Il est précisé, concernant les dirigeants mandataires dirigeants (à savoir le Président du Conseil d'administration et le Directeur général), que le versement des éléments de rémunération variables et exceptionnels est conditionné à l'approbation par l'Assemblée Générale des éléments de rémunération du dirigeant concerné. Dans ce cadre, les rémunérations de Dominique Costantini (en qualité de Président du Conseil d'administration) et Nicolas Poirier (en qualité de Directeur général) au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2023 feront l'objet de résolutions qui seront soumises à un vote ex post spécifique à la prochaine Assemblée Générale.

Le versement de la rémunération allouée aux administrateurs sera suspendu en cas de non-approbation par l'Assemblée Générale des informations relatives aux rémunérations des mandataires sociaux mentionnées au I de l'article L. 22-10-9 du Code de commerce jusqu'à l'approbation à une prochaine Assemblée Générale d'une politique de rémunération révisée soumise par le Conseil d'administration.

1.3.1. Rémunération des dirigeants mandataires sociaux

Les travaux du Comité des nominations et des rémunérations sont structurés autour de séances de réflexion réparties dans l'année, et de travaux préparatoires intermédiaires menés par le Président du Comité. Les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments composant la rémunération totale et les avantages de toute nature des dirigeants mandataires sociaux d'OSE Immunotherapeutics pour l'exercice 2023 ont ainsi été examinés par le Comité des nominations et des rémunérations avant d'être proposés au Conseil d'Administration et arrêtés par lui.

Le Conseil présentera à l'assemblée générale ordinaire annuelle, pour approbation, les éléments composant la rémunération due ou attribuée au titre de l'exercice clos à chacun des dirigeants mandataires sociaux. Cette présentation est suivie d'un vote impératif des actionnaires. Lorsque l'assemblée générale ordinaire émet un avis négatif, le Conseil, sur avis du Comité des nominations et des rémunérations, statue sur les modifications à apporter à la rémunération due ou attribuée au titre de l'exercice clos ou à la politique de rémunération future. Il publie immédiatement sur le site internet de la Société un communiqué mentionnant les suites qu'il entend donner au vote de l'assemblée générale ordinaire et en fait rapport lors de l'assemblée suivante.

Le Comité des nominations et des rémunérations propose au Conseil d'Administration les rémunérations des dirigeants mandataires sociaux exécutifs en veillant à la cohérence des règles de détermination de ces rémunérations avec les perspectives à moyen terme et les résultats de la Société.

Le Comité s'appuie notamment, pour établir la structure de cette rémunération, sur les pratiques du marché pour des Sociétés comparables. Ces études sont réalisées à partir d'un panel d'entreprises françaises présentant des caractéristiques communes, sélectionnées selon les critères suivants : capitalisation boursière, activité industrielle, chiffre d'affaires, effectif total.

Il veille à ce qu'aucun des éléments composant la rémunération ne soit disproportionné et analyse la rémunération dans sa globalité en prenant en compte l'ensemble de ses composants.

Au cours de l'exercice 2023, les seuls mandataires sociaux dirigeants étaient Dominique Costantini et Nicolas Poirier. Aucune rémunération n'a été versée aux mandataires sociaux dirigeants au cours de l'année 2023 au titre de leurs mandats sociaux (autre que la rémunération d'activité des administrateurs versée à tous les administrateurs présents).

- Eléments de la rémunération versée en 2023 ou attribuée au titre de ce même exercice au Président du Conseil d'administration soumis à l'approbation de la prochaine assemblée générale des actionnaires (vote « ex post » spécifique)

Conformément aux dispositions de l'article L. 22-10-34 II du Code de commerce, la prochaine Assemblée Générale ordinaire sera appelée à voter sur un projet de résolution relatif aux éléments de rémunération attribués en 2023 au Président du Conseil d'administration, Madame Dominique Costantini :

Madame Costantini bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 1er juillet 2014 en qualité de Directrice du Développement. La rémunération au titre de ce contrat de travail est calculée sur une base de 302.500 euros annuelle brute. Cette rémunération a été validée par le Conseil d'administration du 22 juin 2023, par application des critères de rémunération posés par l'article 2 du Règlement intérieur du Conseil d'administration (exhaustivité, équilibre entre les éléments de la rémunération, cohérence, lisibilité des règles, mesure, transparence), et sur la base du Benchmark des rémunérations des dirigeants de biotech équivalentes.

Il est par ailleurs prévu une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs.

Le Conseil d'administration réuni le 6 décembre 2022 avait fixé les objectifs suivants au titre de l'exercice 2023 à Dominique Costantini au titre de son contrat de Directrice du développement et de la Stratégie: continuer à développer le portefeuille Clinique ; anticiper l'avenir avec de nouveaux projets de Recherche à amener vers la Clinique, et obtenir un financement complémentaire. Ces objectifs ont été en partie atteints sur l'exercice 2023. La rémunération variable de trois mois de salaires a été arrêtée par le Conseil d'administration du 22 janvier 2024 à 70% et le paiement correspondant de 30 880,21 euros a été payé en totalité en numéraire (équivalent à 2,1 mois de salaire).

Le Conseil d'administration du 22 juin 2023 a accordé 10.000 BSPCE à chaque administrateur (à l'exclusion de Nicolas Poirier).

- Eléments de la rémunération versée en 2023 ou attribuée au titre de ce même exercice au Directeur Général soumis à l'approbation de la prochaine assemblée générale des actionnaires (vote « ex post » spécifique)

Conformément aux dispositions de l'article L. 22-10-34 II du Code de commerce, la prochaine Assemblée Générale ordinaire sera appelée à voter sur un projet de résolution relatif aux éléments de rémunération attribués en 2023 au Directeur Général, Monsieur Nicolas Poirier :

Nicolas Poirier n'étant rémunéré qu'au titre de son contrat de travail, les éléments composant sa rémunération ainsi que les avantages en natures lui étant attribués sont présentés ici à titre purement indicatifs :

Nicolas Poirier, nommé administrateur représentant les salariés actionnaires par l'Assemblée générale du 26 juin 2019, est employé en tant que Directeur scientifique en vertu d'un contrat de travail en date du 31 mai 2016. La rémunération au titre de ce contrat de travail est de 300.000 euros annuels bruts, avec une part variable de 50% sur atteintes des objectifs (dont 25% variable en salaire et 25% variable en actions gratuite) (depuis le 6 décembre 2022). Son mandat de salarié préexistant, il a été considéré que le contrat de travail de Nicolas Poirier constituait une convention courante conclue à des conditions normales.

Le Conseil d'administration réuni le 6 décembre 2022 avait fixé les objectifs suivants au titre de l'exercice 2023 à Nicolas Poirier au titre de son contrat de Directeur Scientifique : continuer à développer le portefeuille Clinique ; anticiper l'avenir avec de nouveaux projets de Recherche à amener vers la Clinique, et obtenir un financement complémentaire. Ces objectifs ont été en partie atteints sur l'exercice 2023. La rémunération variable a été arrêtée par le Conseil d'administration du 22 janvier 2024 à 70% et le paiement correspondant de 90 416,66 euros a été payé pour 45 208,33 € en numéraire, et pour 45 208,33 € en 11 107 actions.

Nicolas Poirier a été élu Directeur général le 7 octobre 2022. Il ne perçoit pas de rémunération à ce titre.

Suite aux difficultés financières rencontrées par la Société en 2023, Dominique Costantini et Nicolas Poirier ont décidé volontairement de diminuer leur rémunération respective, avec une clause de retour à meilleure fortune.

- Eléments de la rémunération versée en 2023 ou attribuée au titre de ce même exercice aux autres mandataires sociaux (à titre indicatif)

Anne-Laure Autret-Cornet, nommée administrateur représentant les salariés actionnaires par l'Assemblée générale du 22 juin 2023, est employée en tant que Directrice Financier et Administratif, DRH en vertu d'un contrat de travail en date du 31 mai 2016. La rémunération au titre de ce contrat de travail est de 165.000 euros annuels bruts, avec une part variable pouvant atteindre 3 mois de salaire.

- 1.3.2. Informations sur les rémunérations octroyées au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2023 aux mandataires sociaux et soumises à l'approbation de l'assemblée générale en application de l'article L.22-10-34 i du code de commerce (vote « ex post » général)

La présente section présente, pour chaque mandataire social de la Société, l'ensemble des informations mentionnées à l'article L. 22-10-9 I du Code de commerce relatives à leur rémunération au titre de l'exercice 2023.

Conformément aux dispositions de l'article L. 22-10-34 I du Code de commerce, les actionnaires de la Société seront invités à statuer sur ces informations dans le cadre d'une résolution soumise à la prochaine Assemblée Générale.

- Informations sur les rémunérations octroyées aux dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2023

La rémunération totale et les avantages de toute nature dus au Président du Conseil d'administration et au Directeur général au cours de l'exercice écoulé sont présentés dans les tableaux n°1 et n°2 de la nomenclature AMF figurant en section 13.1 du Document d'Enregistrement Universel 2023 qui distinguent les éléments fixes, variables et exceptionnels de ces rémunérations.

La proportion relative de la rémunération fixe et variable dans la rémunération totale due aux dirigeants mandataires sociaux au cours de l'exercice 2023 est approximativement la suivante :

- (a) Pour Mme Dominique Costantini, Président du Conseil d'administration, la rémunération fixe représente 80 % et la rémunération variable et 20 % de la rémunération totale,

Le versement des éléments de rémunération variables et exceptionnels sera conditionné et suspendu jusqu'à l'approbation par l'Assemblée Générale des éléments de rémunération du dirigeant concerné. Dès lors, la Société ne prévoit pas de possibilité de demander la restitution d'une rémunération variable.

La dernière Assemblée Générale en date du 22 juin 2023, en ses 14^{ème} et 15^{ème} résolutions a conformément à la loi en vigueur, approuvé les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables aux dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2022.

La Société n'a pas fait d'écart par rapport à la procédure de mise en œuvre de la politique de rémunération ni pratiqué de dérogation à cette politique.

- Détail des rémunérations et avantages en nature de chaque dirigeant mandataire social

Néant

- Tableau de synthèse des rémunérations et avantages en nature des dirigeants mandataires sociaux

Néant

- Tableau de synthèse relatif aux contrats de travail, retraites spécifiques, indemnités de départ et clause de non-concurrence des dirigeants mandataires sociaux

La Société n'a pas provisionné de somme aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux et/ou dirigeants mandataires sociaux qui ne bénéficient pas ailleurs (ou n'ont pas bénéficié) de prime de départ ou d'arrivée au sein de la Société.

- Informations sur les rémunérations octroyées aux administrateurs au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2023

L'ensemble des rémunérations perçues par les administrateurs à raison de leur mandat au cours de l'exercice écoulé sont présentées dans le tableau n°3 figurant en section 13.1 du Document d'Enregistrement Universel 2023.

Si le Conseil d'administration devait, à la suite d'une modification de sa composition actuelle, ne plus être composé conformément au premier alinéa de l'article L. 225-18-1 du Code de commerce, le versement de la rémunération des administrateurs au titre de leur participation aux travaux du Conseil serait suspendu. Le versement serait rétabli lorsque la composition du Conseil d'administration redeviendrait régulière, incluant l'arriéré depuis la suspension.

- Ratios d'équité entre le niveau de la rémunération des dirigeants et la rémunération moyenne et médiane des salariés de la Société et évolution annuelle de la rémunération, de la performance de la société et des ratios d'équité

Cette présentation a été réalisée conformément aux termes de l'article L.22-10-9 du Code de commerce.

Elle mentionne le niveau de rémunération du Président du Conseil d'administration et du Directeur Général mis au regard, d'une part, de la rémunération moyenne des salariés (hors mandataires sociaux) et, d'autre part, de la médiane de la rémunération des salariés (hors mandataires sociaux) de la Société, ainsi que l'évolution de ces deux ratios au cours des exercices précédents.

Les ratios ci-dessous ont été calculés sur la base des rémunérations annualisées fixes et variables versées au cours des exercices mentionnés ainsi que les actions gratuites et BSPCE attribués au cours des mêmes périodes et valorisés à leur juste valeur. Le périmètre de cette information repose sur les effectifs de la Société OSE Immunotherapeutics.

	Exercice 2019	Exercice 2020	Exercice 2021	Exercice 2022	Exercice 2023
Président du Conseil d'Administration*					
ratio avec rémunération moyenne des salariés	470%	596%	655%	468%	282%
ratio avec rémunération médiane des salariés	622%	861%	866%	640%	402%
Directeur Général**					
ratio avec rémunération moyenne des salariés	1514%	2441%	799%	1238%	432%
ratio avec rémunération médiane des salariés	2004%	3525%	1057%	1694%	615%

* Madame Dominique Costantini est Président du Conseil d'administration depuis 2018. Les ratios ont été calculés sur la base des rémunérations cumulées versées à Madame Costantini au titre de son contrat de travail, n'étant pas rémunéré au titre de son mandat. Les attributions de BSPCE ont également été prises en compte dans le calcul de ces ratios.

**Les ratios ont été calculés sur la base des rémunérations cumules versées aux directeurs généraux successifs au titre de leur contrat de travail respectif, n'étant pas rémunéré au titre de leur mandat. Les attributions d'actions gratuites ont également été prises en compte dans le calcul de ces ratios.

Compte tenu de son activité, la Société estime qu'aucun élément financier n'est pertinent pour qualifier sa performance sur les cinq dernières années.

1.4. Politique de rémunération des mandataires sociaux pour l'exercice 2023 (principes et critères de détermination, répartition et d'attribution des éléments de rémunération des dirigeants mandataires sociaux pour les besoins du vote ex ante)

Conformément à l'article L. 22-10-8 du Code de commerce, ce rapport expose la politique de rémunération des mandataires sociaux qui fait l'objet d'un projet de résolution soumis à l'approbation de l'Assemblée Générale devant statuer sur les comptes pour l'exercice 2023.

Si l'Assemblée Générale n'approuve pas la ou les résolutions ayant cet objet, la rémunération sera déterminée conformément à la rémunération attribuée au titre de l'exercice précédent.

À la date du présent rapport, OSE Immunotherapeutics compte deux dirigeants mandataires sociaux : Dominique Costantini, Président du Conseil d'administration et Nicolas Poirier, Directeur général depuis le 7 octobre 2022, et 7 administrateurs parmi lesquels Dominique Costantini et Nicolas Poirier.

Dominique Costantini et Nicolas Poirier sont rémunérés par la Société au titre de leurs contrats de travail et non de leur mandat social. Les administrateurs de la Société sont rémunérés au titre d'une rémunération d'activité correspondant à un montant fixe par participation au Conseil d'administration attribuée par le Conseil d'administration.

1.4.1. Politique de rémunération relative à l'ensemble des mandataires sociaux

- Principes généraux

En application des dispositions de l'article L.22-10-8 du Code de commerce, la présente section expose les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature des dirigeants mandataires sociaux : du Président du Conseil d'administration et du Directeur général d'OSE Immunotherapeutics pour l'exercice 2024.

Sur la base d'un rapport émis par le Conseil d'administration, il sera proposé à l'Assemblée Générale Mixte prévue pour se tenir le 19 juin 2024 de voter la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice suivant. Mme Costantini ayant indiqué son souhait de ne pas solliciter le renouvellement de son mandat d'administrateur lors de cette prochaine Assemblée générale, la politique de rémunération du Président du Conseil d'administration sera applicable au nouveau Président du Conseil d'administration qui sera nommé par le Conseil d'administration réuni immédiatement après la prochaine Assemblée Générale prévue le 19 juin 2024.

Si l'Assemblée Générale Mixte du 19 juin 2024 n'approuve pas la résolution adoptant la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux, la rémunération sera déterminée conformément à la rémunération attribuée au titre de l'exercice précédent ou en l'absence de rémunération attribuée au titre de l'exercice précédent, conformément aux pratiques existantes au sein de la Société.

Conformément à l'article L. 22-10-8 du Code de commerce, le versement des éléments de rémunération variables et exceptionnels sera conditionné à l'approbation de l'Assemblée des éléments de rémunération des personnes concernées dans les conditions prévues à l'article L. 225-100 du Code de commerce.

Conformément à la loi du 3 juillet 2008, l'information est établie en se référant au code de gouvernement d'entreprise et aux recommandations complémentaires en matière de communication sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux de sociétés cotées formulées par le code Middledent.

Conformément à l'article 2 du Règlement intérieur du Conseil d'administration, afin de déterminer le niveau de rémunération de ses dirigeants ainsi que l'information communiquée à ce propos, le Conseil d'administration se fondera sur les sept principes suivants :

- Exhaustivité : la détermination des rémunérations des mandataires dirigeants doit être exhaustive : partie fixe, partie variable (bonus), stock-options, actions gratuites, rémunérations de l'activité des administrateurs, conditions de retraite et avantages particuliers doivent être retenus dans l'appréciation globale de la rémunération.
- Équilibre entre les éléments de la rémunération : chaque élément de la rémunération doit être motivé et correspondre à l'intérêt général de l'entreprise.
- Benchmark : cette rémunération doit être appréciée, dans la mesure du possible, dans le contexte d'un métier et du marché de référence et proportionnée à la situation de la Société, tout en prêtant attention à son effet inflationniste.
- Cohérence : la rémunération du dirigeant mandataire social doit être déterminée en cohérence avec celle des autres dirigeants et des salariés de l'entreprise.
- Lisibilité des règles : les règles doivent être simples et transparentes ; les critères de performance utilisés pour établir la partie variable de la rémunération ou, le cas échéant, pour l'attribution d'options ou d'actions gratuites, doivent correspondre aux objectifs de l'entreprise, être exigeants, explicables et, autant que possible, pérennes.
- Mesure : la détermination de la rémunération et des attributions d'options ou d'actions gratuites doit réaliser un juste équilibre et tenir compte à la fois de l'intérêt général de l'entreprise, des pratiques du marché et des performances des dirigeants.
- Transparence : l'information annuelle des actionnaires sur les rémunérations perçues par les dirigeants est effectuée conformément à la réglementation applicable.
- Politique de répartition des rémunérations de l'activité des administrateurs

L'ensemble des rémunérations perçues par les administrateurs à raison de leur mandat au cours de l'exercice écoulé sont présentées dans le Tableau n°3 figurant en section 13.1 du Document d'Enregistrement Universel 2023.

Si le Conseil d'administration devait, à la suite d'une modification de sa composition actuelle, ne plus être composé conformément au premier alinéa de l'article L. 225-18-1 du Code de commerce, le versement de la rémunération des

administrateurs au titre de leur participation aux travaux du Conseil serait suspendu. Le versement serait rétabli lorsque la composition du Conseil d'administration redeviendrait régulière, incluant l'arriéré depuis la suspension.

Le Conseil d'Administration peut recevoir, à titre de rémunération, une somme fixe annuelle déterminée par l'assemblée générale, dont le montant est porté aux charges d'exploitation.

La répartition des rémunérations de l'activité entre les administrateurs est décidée par le Conseil d'administration, sur proposition du Comité des rémunérations et des nominations. Cette répartition peut tenir compte notamment de l'expérience spécifique d'un administrateur, de sa participation effective aux réunions du Conseil d'administration ou de sa participation effective dans un Comité.

Les administrateurs peuvent en outre recevoir, en application de l'article L. 225-46 du Code de commerce, une rémunération exceptionnelle pour des missions ou mandats spécifiques confiés par le Conseil.

La rémunération de l'activité des administrateurs reste fixée à une enveloppe de 300.000 euros par an.

1.4.2. Politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux

La rémunération globale des dirigeants mandataires sociaux se compose de ce qui suit :

- une part de rémunération fixe au titre de leur contrat de travail ;
- des éléments de rémunération variable, au titre de leur contrat de travail.

Ces composantes sont définies de manière précise par le Conseil d'administration mais ne sont pas intégralement rendues publiques pour des raisons de confidentialité.

1.4.2.1 Description des principes et critères de rémunération du Président du Conseil d'administration

a) Absence de rémunération fixe et variable

Selon les statuts de la Société, la rémunération du Président du Conseil d'administration d'OSE Immunotherapeutics est fixée par le Conseil pour la durée de son mandat de 3 ans. Toutefois, le Président du Conseil d'administration ne dispose d'aucune rémunération fixe au titre de son mandat social, ni d'une rémunération variable.

Au titre de l'exercice 2024, Madame Costantini percevra son salaire de Directrice du Développement sur la base d'une rémunération de 302.500 euros annuelle brute.

Au titre de l'exercice 2024, ses objectifs ont été fixés comme suit : obtenir un financement additionnel et/ ou des accords industriels, poursuivre le développement du portefeuille de la Société, moteur R&D et reconnaissance scientifique. La rémunération variable, de trois mois de salaires maximum, serait versée en numéraire.

b) Absence de rémunération exceptionnelle

Outre sa rémunération au titre de son contrat de travail (cf a) ci-dessus), le Président du Conseil d'administration ne dispose pas d'indemnité de départ ou de non-concurrence.

c) Attribution d'une rémunération de l'activité en tant qu'administrateur

Le Président du Conseil d'administration perçoit, comme les autres administrateurs, une rémunération de son activité. Il est rappelé qu'au titre de son mandat d'administrateur, Dominique Costantini a perçu 17 811 euros nets au titre des rémunérations de l'activité des administrateurs pour l'année 2023.

d) Absence d'autres avantages

Dominique Costantini ne bénéficie d'aucun autre avantage.

1.4.2.2 Description des principes et critères de rémunération du Directeur général

Selon les statuts de la Société, la rémunération du Directeur général d'OSE Immunotherapeutics est fixée par le Conseil.

a) Absence de rémunération fixe et variable

Le Directeur général ne dispose d'aucune rémunération au titre de son mandat social.

Au titre de l'exercice 2024, Monsieur Poirier percevra son salaire de Directeur scientifique sur la base d'une rémunération de 300.000 euros annuelle brute.

Au titre de l'exercice 2024, ses objectifs ont été fixés comme suit : obtenir un financement additionnel et/ ou des accords industriels, poursuivre le développement du portefeuille de la Société, moteur R&D et reconnaissance scientifique. La rémunération variable, serait de 50% de la rémunération fixe sur objectif, payée pour moitié en numéraire à titre d'élément de rémunération variable de son contrat de travail, et pour moitié par l'attribution gratuite d'actions.

b) Absence de rémunération exceptionnelle

Outre sa rémunération au titre de son contrat de travail (cf a) ci-dessus), le Directeur général ne dispose pas d'indemnité de départ ni d'indemnité de non-concurrence.

c) Attribution de titres donnant accès au capital

En 2023, Monsieur Poirier s'est vu définitivement attribuer 150.000 actions gratuites à l'issue de la période d'acquisition (le 28 mars 2023). Au titre des années antérieures, il a bénéficié d'autres attributions telles que décrites dans le rapport financier annuel inclus au Document d'Enregistrement Universel.

Il s'est également vu attribuer par le Conseil d'administration du 22 janvier 2024 un montant de 116.676 actions ordinaires, sur conversion des 1.852 actions de préférence qui lui avait été attribuées en décembre 2022 (atteinte des critères en global

à hauteur de 63%), 11 107 actions gratuites (atteinte des critères en global à hauteur de 70%) au titre de sa rémunération variable 2023, et 217 678 actions gratuites.

En application de l'article L.225-197-1 II du Code de commerce, conformément aux usages de la Société en matière d'attribution d'actions gratuites aux dirigeants, Monsieur Poirier s'est engagé à conserver au nominatif 5 % des actions gratuites attribuées jusqu'à la cessation de son mandat social au sein de la Société.

d) Attribution d'une rémunération de l'activité en tant qu'administrateur

Le Directeur général perçoit, comme les autres administrateurs, une rémunération de son activité comme tout autre administrateur.

Il est rappelé qu'au titre de son mandat d'administrateur, Monsieur Poirier a perçu 17 057 euros nets au titre des rémunérations de l'activité des administrateurs pour l'année 2023.

e) Absence d'autres avantages

Monsieur Poirier ne bénéficie d'aucun autre avantage.

1.4.3. Politique de rémunération des administrateurs

L'Assemblée générale du 24 juin 2021 avait fixé le montant global de la rémunération d'activité des administrateurs à la somme de trois cent mille euros (300.000 €) net pour l'exercice 2023 et pour les exercices ultérieurs, et ce jusqu'à nouvelle décision de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires. Aucune assemblée ultérieure n'a depuis modifié cette enveloppe qui reste donc applicable.

Cette rémunération est accordée à tous les administrateurs (en ce compris le Président du Conseil d'administration et le Directeur général) comme suit :

- 2.500 € par réunion pour la participation physique (il est prévu une réunion par trimestre) ;
- 1.500 € par réunion pour la participation par visioconférence ou autres moyens de télécommunication selon les règles fixées dans le règlement intérieur ;
- Les frais d'hôtel et de transport engagés par chaque participant au Conseil d'administration pour les réunions ayant lieu en dehors d'Europe seront pris en charge à hauteur de 3.000 euros par réunion, tandis que ceux engagés pour des réunions en Europe seront pris en charge à hauteur de 500 euros par réunion.

Depuis mars 2020, la participation des administrateurs ayant assisté par audio ou visioconférence aux réunions du Conseil est rémunérée de manière identique à ceux ayant participé physiquement, et cette règle s'applique également à toutes les réunions du Conseil et de ses comités.

Les membres du Conseil d'administration ont perçu de la Société un total de 161 500 euros nets de rémunération de l'activité au titre de l'exercice 2023.

Les différentes rémunérations octroyées aux mandataires sociaux sont détaillées au sein de la section 13.1 « Rémunération brute globale des membres du Conseil d'administration et de la Direction générale », sous forme de tableaux synthétiques.

1.4.4 Retraites et autres avantages

1.4.4.1 Eléments de rémunération, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d’être dus à raison de la prise, de la cessation ou du changement de fonctions de mandataire social

La Société n'a pas provisionné de somme aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux et/ou dirigeants mandataires sociaux qui ne bénéficient pas ailleurs (ou n'ont bénéficié) de prime de départ ou d'arrivée au sein de la Société.

1.4.4.2 Autres avantages

Au 31 décembre 2023, la Société a comptabilisé des provisions pour indemnités de fin de carrière ainsi que des provisions pour primes au profit des mandataires sociaux et/ou dirigeants mandataires sociaux qui ne bénéficient pas (ou n'ont pas bénéficié) de prime de départ ou d'arrivée au sein de la Société.

1.5 Informations relatives aux mandataires sociaux

Conventions visées aux articles L. 225-38 et suivants du code de commerce

Voir Section 17.1.2 du Document d’Enregistrement Universel.

1.6 Administration et liste des mandats et fonctions exercées par chaque mandataire social

Voir Sections 12 (Organes d’administration, de direction et surveillance et direction générale) et 13 (Rémunération et avantages) du Document d’Enregistrement Universel.

2 Eléments susceptibles d’avoir une influence en cas d’offre publique

En application de l’article L. 22-10-11 du Code de commerce, les éléments susceptibles d’avoir une incidence en cas d’offre publique sont les suivants :

La structure du capital de la Société	Cf Note aux états financiers Numéro 4 : Capital, Section 18.1.6 du Document d’Enregistrement Universel
Les restrictions statutaires à l’exercice des droits de vote et aux transferts d’actions ou les clauses des conventions portées à la connaissance de la Société en application de l’article L. 233-11 du Code de commerce	Cf (iv) Déclaration de franchissement de seuil de participation (article 16 des statuts)

Les participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du Code de commerce.	Néant
Liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci.	Néant
mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier	Néant
Les accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote.	Néant
Les règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du Conseil d'administration ainsi qu'à la modification des statuts de la Société.	Cf Rapport sur le gouvernement d'entreprise et les dispositions légales et statutaires
pouvoirs du Conseil d'administration, en particulier l'émission ou le rachat d'actions.	Cf Annexe C - Rapport sur le gouvernement d'entreprise, section 1.1.2 (Fonctionnement du Conseil d'administration) et 1.1.4 (Limitations apportées aux pouvoirs du Directeur général par le Conseil d'administration)
accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société, sauf si cette divulgation, hormis les cas d'obligation légale de divulgation, porte gravement atteinte à ses intérêts.	Cf Note n°4 aux états financiers consolidés : Capital (Section 18.1.6 du Document d'Enregistrement Universel)
accords prévoyant des indemnités pour les membres du Conseil d'administration ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle ou sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique.	Néant

Le Conseil d'administration

Annexe D – Charte RSE

OSE Immunotherapeutics est une société de biotechnologie engagée dans le développement d'immunothérapies *first-in-class* visant à contrôler le système immunitaire dans les domaines de l'immuno-oncologie et de l'immuno-inflammation.

Notre objectif est de développer des options thérapeutiques innovantes pour les patients souffrant de maladies très invalidantes et dont le besoin médical est fort, et permettre aux médecins de disposer de nouveaux traitements efficaces et préservant la qualité de vie de leurs patients.

La Société bénéficie de l'expertise d'une équipe de pointe, engagée dans la recherche, l'optimisation, le développement pharmaceutique et l'enregistrement de médicaments innovants d'immunothérapie. Et parce que l'immunologie est une histoire de collaborations, notre stratégie est fondée sur des partenariats pharmaceutiques, cliniques et académiques mondiaux pour faire la différence dans les domaines de l'immuno-oncologie et des maladies auto-immunes au bénéfice des patients. Par ailleurs, les partenariats représentent un élément fort du business modèle de la Société en générant des revenus non dilutifs qui permettent de financer les programmes de recherche et développement sur des nouvelles cibles et entités thérapeutiques.

La Société poursuit l'ambition de devenir une société de biotech en forte croissance, alliant un portefeuille d'actifs cliniques *first-in-class* en immuno-oncologie et immuno-inflammation à un moteur de plateformes d'innovations uniques et très prometteuses, avec l'engagement de renforcer notre contribution sociétale et environnementale.

Pour cela OSE Immunotherapeutics s'engage dans l'optimisation et la structuration de sa démarche RSE déjà en place.

La société a décidé de faire une évaluation des actions déjà menées et des attentes selon la norme ISO26000 « Responsabilité Sociétale » publiée en novembre 2010, promulguée par l'Organisation Internationale de Normalisation : l'ISO. Elle contient un ensemble de lignes directrices permettant de déployer une démarche RSE complète et ambitieuse. OSE prévoit une évaluation par le label Ecovadis comme confirmation du déploiement de sa démarche.

Les 5 grands principes de la démarche RSE chez OSE

1. La Gouvernance

Plusieurs instances de gouvernance, assorties de textes et de procédures, sont en place au sein d'OSE Immunotherapeutics pour administrer la Société, en assurer la bonne marche et l'évaluation incluant les missions prioritaires et les grandes orientations en matière de RSE. L'intégration des principes de la RSE dans les processus de décisions et de mise en œuvre est au cœur de l'organisation d'OSE.

1.1. Le Conseil d'administration

OSE Immunotherapeutics est administrée par un Conseil d'Administration dont les administrateurs viennent d'horizons différents et disposent de compétences variées, reflétant ainsi ses objectifs. En 2023, il était composé de 9 membres dont 7 sont indépendants et l'âge moyen est de 64 ans. Comptant 4 femmes et 5 hommes, la Société se conforme à la loi n° 2011-103 du 27 janvier 2011, qui prévoit que le Conseil devra comporter au moins 40% de chaque sexe.

Les 7 membres du Conseil d'Administration associent une expertise internationale à la fois du développement de médicament, du marketing, de l'industrie et de la finance, avec une expérience de sociétés de biotechnologie cotées. Parmi ses missions de gouvernance, le Conseil d'administration peut procéder à tout moment aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns, y compris dans le domaine de la gouvernance RSE.

1.2. Le Comité d'audit

Il est chargé d'assurer le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières. Il est chargé d'évaluer en permanence l'existence et l'efficacité des procédures de contrôle financier et de contrôle des risques de la Société et a notamment pour missions en matière de contrôle interne :

- De s'assurer de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- De vérifier le bon fonctionnement avec le concours de la direction financière ;
- D'examiner le programme des travaux des audits internes et externes.

1.3. Le Comité des rémunérations et des nominations

Ce Comité émet toute recommandation au Conseil d'Administration sur les sujets ad hoc et en particulier :

Conseil et assistance à propos de la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les compléments de retraite, les avantages en nature, les droits pécuniaires divers des dirigeants mandataires sociaux, les attributions d'actions gratuites ou de performances, d'options de souscriptions ou d'achat d'actions ;

Contrôle de la mise en place des structures et procédures permettant l'application des bonnes pratiques de gouvernance au sein de la Société ;

La veille au respect de l'éthique au sein de la Société et dans les rapports de celle-ci avec les tiers.

1.4. Comité exécutif

Le Comité Exécutif d'OSE Immunotherapeutics est composé de 5 membres, dont 3 femmes. L'âge moyen des membres est de 53 ans.

Les 5 membres du Comité Exécutif associent une expertise dans l'ensemble des domaines de l'entreprise, avec :

- Nicolas Poirier, Directeur général et Directeur scientifique
- Dominique Costantini, Directrice du Développement et de la Stratégie
- Silvia Comis, Directrice du Développement clinique
- Anne-Laure Autret-Cornet, Directrice Administratif et Financier, DRH, et référent CSE
- Jean-Jacques Mention, Chief Business Officer

1.5. Comité de pilotage RSE

Un Comité de pilotage RSE a été mis en place au sein d'OSE Immunotherapeutics. Ce Comité a pour objectif d'apporter des conseils et assistance et d'émettre un rapport comportant l'ensemble des points d'attention de la politique RSE de la société et leur contrôle.

2. Les droits de la personne

2.1. Le Règlement Intérieur

Le Conseil d'Administration, par une délibération en date du 27 mars 2015, a souhaité se doter d'un règlement intérieur afin de préciser, compléter et mettre en œuvre les règles d'organisation et de fonctionnement qui lui sont applicables de par la loi (ainsi qu'à ses comités), les règlements et les statuts de la Société, et les règles déontologiques applicables à l'ensemble des administrateurs et les principes de gouvernement d'entreprise auxquels il adhère, notamment en matière de délit d'initié ou d'opérations de marché. (Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites, MiddleNext, décembre 2009).

Il fixe notamment, conformément aux dispositions législatives :

- Les mesures d'application de la réglementation en matière de santé et de sécurité dans l'entreprise
- La participation des salariés au rétablissement de conditions de travail protectrices de la santé et de la sécurité des salariés
- Les règles concernant la discipline et la nature et l'échelle des sanctions que peut prendre l'employeur
- Les dispositions concernant le respect des procédures disciplinaires et les droits de la défense des salariés
- Les dispositions concernant l'interdiction, la prévention et la répression du harcèlement moral et sexuel, les agissements sexistes.

3. Les relations et conditions de travail

La Société développe sa politique RH pour créer un environnement de travail positif, respectueux du bien-être de ses collaborateurs et favorable à leur épanouissement.

Un Guide a été établi pour accompagner l'ensemble des collaborateurs et décrire les éléments essentiels des conditions de travail au sein des deux sites de la Société ainsi que les éléments de prévention des risques en termes de Santé et Sécurité.

3.1. Qualité de vie au travail

OSE Immunotherapeutics a mis en place diverses actions pour promouvoir un cadre de travail qui préserve l'équilibre vie professionnelle et vie privée.

La société offre par exemple des jours rémunérés de congés enfant malade pour les parents, ainsi que des jours de congés rémunérés pour les stagiaires de plus de trois mois.

De plus, la gestion de la prise de congés est flexible. La société permet la prise de congés par anticipation et elle s'assure de la prise régulière de congés par ses collaborateurs pour respecter leur droit au repos.

La direction souhaite également promouvoir une ambiance positive et de cohésion pour ses collaborateurs, à travers des réunions et des événements tels que des rencontres de tous les salariés de Nantes et de Paris lors d'un team building annuel et un repas de Noël. Un budget dédié à l'animation de la vie interne a été attribué à chaque site pour favoriser des moments collectifs de convivialité.

Depuis septembre 2023, la société a mis en place des enquêtes auxquelles les collaborateurs peuvent répondre anonymement, avec pour objectif de mesurer et d'améliorer l'engagement et la qualité de vie au travail. Elles font l'objectif d'une analyse ensuite partagée à la direction puis à l'ensemble des collaborateurs, et de la définition et mise en œuvre d'actions.

Enfin, un soin particulier est donné à l'aménagement des bureaux et des espaces de vie commune, pour qu'il soit agréable d'y travailler.

3.2. Télétravail

Le contexte de la crise sanitaire lié à la Covid-19 a favorisé le développement du télétravail au sein de la Société, qui a mis en place les mesures nécessaires pour garantir la santé et la sécurité de ses collaborateurs. Par la suite, la pratique du télétravail est restée largement étendue aux collaborateurs dont les postes le permettent.

La société a choisi de se doter d'une charte sur le télétravail, sur laquelle les membres du CSE ont rendu un avis positif. Elle prévoit notamment un recours accru au télétravail pour les salariés en situation de handicap, atteints de maladies invalidantes, des salariées enceintes, ou encore des aidants familiaux.

OSE Immunotherapeutics souhaite préserver une synergie d'équipe, une proximité managériale et un sentiment d'appartenance, nécessaire à toute organisation collective. Ainsi, la recommandation est portée sur deux jours de télétravail par semaine, mais ce volume peut être ajusté par le collaborateur et son manager, tout en s'assurant de la bonne poursuite des relations internes.

Le télétravail, largement plébiscité par les équipes, offre une meilleure conciliation des temps de vie personnelle et professionnelle, donne aux collaborateurs une plus grande autonomie dans l'organisation de leur journée, réduit les contraintes liées aux déplacements, et améliore l'empreinte carbone de chacun.

Principe devenu essentiel avec le développement du télétravail, le droit à la déconnexion est garanti pour tous les salariés, et la société communique sur des recommandations de bonnes pratiques, telles que :

- Limiter l'envoi de mails après 18h
- Favoriser des temps de « déconnexion » dans sa journée pour se concentrer sur une tâche à effectuer
- Désactiver les notifications
- Privilégier un temps de pause déjeuner
- Activer les réponses automatiques dans Outlook en cas d'absence, avec un contact vers qui rediriger les demandes.

3.3. Dialogue social

Un Comité Social et Économique (CSE) est mis en place depuis décembre 2019, et compte 4 membres élus. Son rôle est de veiller à l'expression collective des salariés permettant la prise en compte de leurs intérêts dans les décisions relatives à la gestion et à l'évolution économique et financière de la Société, à l'organisation du travail, à la formation professionnelle.

Il est le porte-parole des salariés auprès de la Direction et s'assure de la bonne application du Code du travail.

Le CSE a notamment négocié un Accord d'entreprise relatif à la durée et à l'aménagement du temps de travail au sein d'OSE Immunotherapeutics pour répondre à la décision de la Société, en accord avec le CSE, d'aménager le temps de travail des salariés. Le dispositif d'organisation et de décompte du temps de travail, tel qu'il découle de l'Accord, vise à répondre aux impératifs de la législation, aux nécessités d'organisation de l'entreprise dans le respect du bon fonctionnement et du développement de l'activité et au souhait des salariés de concilier au mieux vie professionnelle et vie personnelle.

3.4. Indicateurs sociaux

OSE Immunotherapeutics recrute en majeure partie des contrats à durée indéterminée, permettant d'inscrire les relations salariales dans la durée (91% de CDI en mars 2024). Chaque année, la société accueille également plusieurs alternants et des stagiaires de différents niveaux (des stages de découverte de collégiens jusqu'aux apprentis de Master 2), mais également des salariés CIFRE (thèse).

La proportion de femmes est largement représentée dans les équipes : 78% de femmes dans les équipes, 60% de femmes dans le comité de Direction, et 72% des managers sont des femmes.

Par ailleurs, la pyramide des âges est équilibrée, la Société recrutant aussi bien des jeunes talents sortis des études que des salariés très expérimentés (à titre d'exemple, les salariés de plus de 50 ans représentent 15% de l'effectif permanent au 31/12/2023).

3.5. Santé et sécurité des équipes

La santé et la sécurité des collaborateurs est au premier plan des préoccupations de la société.

Dans le cadre de son processus de production et de ses activités de recherche et développement, la Société utilise des produits biologiques et chimiques auxquels peuvent être confrontés les techniciens, ingénieurs et chercheurs. Une référente Hygiène-Sécurité a donc été nommée sur le site de Nantes, et ces collaborateurs sont sensibilisés et formés aux risques présents dans les laboratoires et aux bonnes pratiques de fabrication, comportement et gestuelles dans cet environnement.

Plus largement, la Société met en œuvre toutes les actions nécessaires, dans le respect de la réglementation, afin d'identifier les risques professionnels, de limiter leur survenance ou leur impact, et de prévoir une solution à leur survenance. Un plan de prévention est ainsi piloté annuellement dans le cadre du Document Unique d'Évaluation des Risques Professionnels.

Deux membres du laboratoire ont été formés comme Sauveteur Secouriste du Travail (SST) et l'effectif parisien est composé de nombreux médecins.

Des actions en faveur de la santé, sécurité et de la qualité de vie au travail ont été mises en place avec des professionnels externes à la société.

Une formation aux Gestes de premiers secours a été réalisée en octobre 2022 sur le site Nantes pour l'ensemble des équipes, et sera proposée prochainement sur le site de Paris.

Un atelier "réveil musculaire" a été proposé aux collaborateurs de Nantes et de Paris en février 2024. Celui-ci était animé par un intervenant ostéopathe en vue de prévenir les troubles musculosquelettiques.

La venue d'une ergonome de la médecine du travail du site de Nantes a permis d'identifier des aménagements de postes et de postures qui a bénéficié à l'ensemble des collaborateurs du site, que ce soit dans les laboratoires, à la réception et stockage de colis, et sur des postes de travail assis et devant un écran.

Enfin, les salariés peuvent solliciter la direction à tout moment pour prendre un rendez-vous afin d'évoquer les points sensibles liés à la sécurité et aux conditions de travail. Des relais existent aussi auprès de leur manager, du service RH, des membres du CSE, et de la médecine du travail.

3.6. Développement des équipes et dynamique managériale

La direction d'OSE Immunotherapeutics est fière de la passion et de l'engagement qui animent ses équipes.

Elle promeut une dynamique managériale basée sur le développement individuel et collectif, la responsabilisation et la confiance. Ainsi, elle vise à encourager l'innovation et les interactions au sein et entre les équipes.

Elle veille également à leur formation, d'une part pour les publics jeunes, avec notamment l'intégration de Doctorants au travers des thèses CIFRE (Convention Industrielle de Formation par la Recherche), et d'autre part avec des formations dédiés par spécialités, ou plus généraliste comme l'anglais ou le management.

Un entretien annuel est réalisé en fin d'année entre le collaborateur et son manager. Il a vocation à faire le point sur les réalisations de l'année écoulée, et à se projeter sur l'année à venir. Il permet également d'échanger sur le ressenti du collaborateur, sa qualité de vie au travail, sa trajectoire professionnelle et ses motivations.

Un entretien professionnel est également réalisé tous les deux ans, où le collaborateur et le manager peuvent alors faire le point sur son parcours, envisager les évolutions possibles de ses compétences et les moyens de formations à mettre en œuvre.

La société accompagne le développement de ses collaborateurs, et le valorise, notamment à travers la promotion interne. Elle veille également à leur formation, dans des domaines liés à leur métier ou plus généralistes comme le management ou l'anglais. Début 2024, la société a souhaité formaliser et structurer son processus de formation afin d'aboutir à la mise en œuvre d'un plan de formation structuré sur l'année.

3.7. Actionnariat salarié

Depuis sa création, la société a à cœur de faire participer ses salariés aux succès qu'ils créent au travers l'attribution d'actions gratuites. C'est également un moyen d'attirer et de retenir les bons profils et les compétences requises, pour aider la société à atteindre ses objectifs

Ainsi, à fin 2023, près de 2.5 % du capital est représenté par les salariés actionnaires.

4. L'environnement

La société est répartie de manière équilibrée entre Nantes et Paris, les équipes de Recherche étant historiquement basées à Nantes et celles du Développement à Paris. Les équipes administratives sont réparties quant à elles sur les deux sites.

4.1. Consommation de ressources (électricité -mix- ; eau)

Les activités de recherche et développement ne comprennent ni production industrielle ni distribution. Par conséquent, les consommations de ressources sont relativement limitées.

Toutefois, la Société veille au respect des prérogatives initiées par le gouvernement, et demande à ses collaborateurs un comportement responsable vis-à-vis des contraintes écologiques.

Ainsi, par exemple, le niveau de chauffage est limité et il est demandé aux salariés de les baisser au minimum sur les temps d'absence (week-end, jour de télétravail, vacances), d'éteindre le matériel informatique le soir plutôt que le laisse en veille, de vider régulièrement leur boîte mail, etc. A Nantes, il y a également des détecteurs de passage pour allumer et éteindre les lumières.

4.2. Gestion des déchets

La Société n'utilise que peu de matières premières et son activité n'induit pas de rejets significatifs dans l'environnement ou de gaz à effet de serre. Sur les activités de bureau, la Société a réduit significativement son nombre d'impression papier depuis 3 ans et la moitié des imprimantes a été supprimée. La société a également réduit drastiquement l'achat de bouteille d'eau en plastique, a mis en place des fontaines à eau et fourni à l'ensemble des salariés des gourdes en verre.

Par ailleurs, tous les déchets résultant des expérimentations réalisées par les salariés sont traités conformément à la réglementation en vigueur. La Société privilégie l'utilisation de matériel réutilisable (erlen en verre, blouse en tissu), plutôt que jetable afin de limiter ses déchets. Par ailleurs, elle fait ses meilleurs efforts pour optimiser le packaging des produits livrés, travailler avec des sociétés engagées dans la problématique environnementale. Enfin, l'ensemble des déchets sont recyclables et la Société travaille avec une Association pour le recyclage spécifique des cartons en filière courte sur Nantes.

Enfin, pour les salariés déjeunant sur site, les poubelles de tri sont disponibles dans les espaces de restauration. Des lombricomposteurs ont également été mis à dispositions des salariés à Nantes, par le biais de l'université de Nantes.

4.3. Autres actions en faveur de l'environnement

Dès 2018, la problématique de l'environnement a conduit la société à acheter des vélos, mis à disposition des salariés pour effectuer des déplacements de courte distance sur le temps de travail. La société travaille également sur la mise en place d'une indemnité mobilité douce pour encourager les salariés à utiliser les moyens de déplacement écologique. La mise en place du télétravail diminue l'impact environnemental des trajets quotidiens domicile-bureau.

De la même manière, la politique interne de déplacement promeut l'utilisation du train lorsque cela est possible, a contrario de l'avion ou de la voiture.

Enfin, la Société ne possède pas de parc de voiture.

5. La loyauté des pratiques (éthique des affaires)

5.1. Éthique

OSE Immunotherapeutics s'inscrit dans le respect par chaque collaborateur des valeurs éthiques dans la conduite des activités professionnelles, dans les relations entre les collaborateurs et avec les interlocuteurs extérieurs, et dans le comportement individuel. Les valeurs éthiques sont intrinsèques à la Société et à chaque individu et elles sont reflétées dans tous les documents officiels et formels qui soutiennent et guident les activités.

5.2. Relation avec les Fournisseurs

La Société a développé en interne une procédure de gestion des Fournisseurs, qui s'applique à l'ensemble des collaborateurs d'OSE ou sous-traitants impliqués dans la gestion de ces derniers (sélection, qualification et suivi), pour l'ensemble des prestations où les Bonnes Pratiques doivent être respectées, que ce soit pour des prestations, des ventes de bien ou des équipements.

Les responsabilités et le process décrits visent à s'assurer que :

- OSE sous-traite dans les meilleures conditions possibles et à des conditions justes (*fair market*)
- La sélection du fournisseur, sa qualification et son suivi soit efficient, objectif et transparent. La décision de sélectionner un fournisseur doit prendre en compte tous les aspects de la relation, à savoir : la qualité des produits, le niveau de service, le niveau d'expérience, les prix, les références, la réactivité et le service client, la flexibilité, le potentiel des relations long terme,

De plus, le questionnaire fournisseur comprend une partie RSE dans laquelle OSE demande s'ils ont une politique/stratégie RSE et qu'ils documentent leur réponse.

Ce dernier élément rentrant dans l'analyse et la notation du dossier.

La société travaille principalement avec des sociétés basées en France et Europe. Elle travaille avec les Etats-Unis principalement pour des prestations de service (et limite l'impact carbone lié au transport), et de manière exceptionnelle, uniquement si le produit n'existe pas sur ces marchés prioritaires, peut être amenée à aller chercher des produits au-delà.

5.3. Relation avec les clients, la société civile et responsabilité des produits

La société ne commercialise pas de produits sur le marché. Toutefois, nous concédons des licences à des sociétés pharmaceutiques pour qu'elles développent ces derniers vers le marché.

Nous nous engageons à suivre scrupuleusement l'ensemble des réglementations liées au développement des candidat-médicament.

5.4. Cybersécurité

La Société a mis en place une Charte Informatique qui définit les bonnes pratiques à suivre. Une revue des risques informatiques est faite par la Responsable Informatique au Directeur général au moins une fois par an. De plus, la Responsable Informatique étant rattachée directement à la Direction Financière, le lien vers le Comex est facilité.

Concernant la formation, l'ensemble des collaborateurs de la société a été sensibilisé au risque de cybersécurité par la DGSI en 2021 et des informations régulières sont envoyées par le service informatique sur le sujet.

Enfin, concernant l'infrastructure, la Société travaille avec des lignes internet sécurisées. Le système d'information est hébergé et structuré de la manière suivante : Antispam, serveur de messagerie sécurisé et crypté, une zone de stockage des données sécurisée et cryptée. De plus celui-ci est audité, redondé et sauvegardé en temps réel puis sauvegardé toutes les nuits par un prestataire externe.

Nos postes de travaux sont sécurisés par des comptes utilisateurs nominatifs – protégés par mot de passe et authentification multi-facteur. De plus, ils sont équipés de disques durs cryptés et d'antivirus.

La Société travaille activement à la mise en place de test d'anti-intrusion informatique.

5.5. Protection des données personnelles

OSE Immunotherapeutics veille à la protection des données personnelles et au respect de la vie privée. Tous les collaborateurs sont impliqués dans le respect des règles relatives à la protection des données personnelles formalisées par une procédure. Un Délégué à la protection des données a été désigné pour mettre en place les mesures nécessaires et s'assurer de la conformité et du suivi des règles en la matière.

Annexe E – Tables de concordance

INFORMATIONS RELEVANT DES DISPOSITIONS DES ANNEXES 1 ET 2 DU RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) 2019/980 DE LA COMMISSION DU 14 MARS 2019 COMPLÉTANT LE RÈGLEMENT (UE) 2017/1129 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL

La table de concordance ci-après permet d'identifier, dans le présent Document d'Enregistrement Universel, les informations requises par les annexes 1 et 2 du règlement délégué (UE) 2019/980 du 14 mars 2019.

Règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission européenne du 14 mars 2019 complétant le règlement (UE) 2017/1129 (Annexes 1 et 2)		Document d'Enregistrement Universel
Numéro	Rubrique	Référence
1	Personnes responsables, informations provenant de tiers, rapports d'experts et approbation de l'autorité compétente	1
1.1	Personnes responsables des informations	1.1
1.2	Déclaration des personnes responsables	1.2
1.3	Personne intervenant en qualité d'expert	1.3
1.4	Attestation concernant les informations provenant de tiers	1.4
1.5	Déclaration concernant l'approbation du document d'enregistrement par l'autorité compétente	1.5
2	Contrôleurs légaux des comptes	2
2.1	Nom et adresse des contrôleurs légaux des comptes de la Société	2.1
2.2	Changements des contrôleurs légaux	2.2
3	Facteurs de risque	3
4	Informations concernant la Société	4
4.1	Raison sociale et nom commercial de la Société	4.1
4.2	Lieu d'enregistrement, numéro d'enregistrement et identifiant d'entité juridique de la Société	4.2
4.3	Date de constitution et durée de vie de la Société	4.3
4.4	Siège social, forme juridique, législation, pays d'origine, adresse, numéro de téléphone et site web	4.4
5	Aperçu des activités	5
5.1	Principales activités	5.1
5.2	Principaux marchés	5.2

5.3	Événements importants dans le développement des activités de la Société	5.3
5.4	Stratégie et objectifs	5.4
5.5	Degré de dépendance de la Société à l'égard de brevets ou de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication	5.5
5.6	Position concurrentielle	5.6
5.7	Investissements	5.7
6	Structure organisationnelle	6
6.1	Description du Groupe et de la place occupée par la Société	6.1
6.2	Liste des filiales importantes de la Société	6.2
7	Examen de la situation financière et du résultat	7
7.1	Situation financière	7.1
7.2	Résultat d'exploitation	7.2
8	Trésorerie et capitaux	8
8.1	Capitaux de la Société (à court et à long terme)	8.1
8.2	Source et montant des flux de trésorerie	8.2
8.3	Besoins de financement et structure de financement	8.3
8.4	Restrictions à l'utilisation des capitaux	8.4
8.5	Sources de financement nécessaires aux engagements visés au point 5.7.2	8.5
9	Environnement réglementaire	9
10	Informations sur les tendances	10
10.1	Tendances récentes et changement significatif de performance financière (ou déclaration négative)	10.1
10.2	Tendance, incertitude, contrainte, engagement ou événement susceptible d'influer sensiblement sur les perspectives de l'Emetteur	10.2
11	Prévisions ou estimations du bénéfice	11
12	Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale	12
12.1	Informations concernant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance	12.1
12.2	Conflits d'intérêts	12.2
13	Rémunérations et avantages	13
13.1	Montant de la rémunération et avantage en nature	13.1

13.2	Montant totale des sommes provisionnées aux fins de pensions et retraites	13.2
14	Fonctionnement des organes d'administration et de direction	14
14.1	Date d'expiration du mandat	14.1
14.2	Contrats de service	14.2
14.3	Comité d'audit et comité de rémunération	14.3
14.4	Déclaration sur le régime de gouvernance	14.4
14.5	Incidences significatives potentielles sur la gouvernance	14.5
15	Salariés	15
15.1	Nombre de salariés	15.1
15.2	Participations et stock options	15.2
15.3	Participation des salariés dans le capital	15.3
16	Principaux actionnaires	16
16.1	Nom de toute personne détenant un pourcentage du capital social ou des droits de vote et devant être notifiée	16.1
16.2	Principaux actionnaires et droits de vote	16.2
16.3	Information relative au contrôle	16.3
16.4	Description des accords qui pourraient entraîner un changement de contrôle	16.4
17	Transactions avec des parties liées	17
18	Informations financières concernant l'actif et le passif, la situation financière et les résultats de l'Emetteur	18
18.1	Informations financières historiques	18.1
18.2	Informations financières intermédiaires et autres	18.2
18.3	Audit des informations financières annuelles historiques	18.3
18.4	Informations pro forma	18.4
18.5	Politiques en matière de dividendes	18.5
18.6	Procédures judiciaires et d'arbitrage	18.6
18.7	Changement significatif de la situation financière de l'Emetteur	18.7
19	Informations supplémentaires	19
19.1	Capital social	19.1
19.2	Acte constitutif et statuts	19.2
20	Contrats importants	20
21	Documents disponibles	21

TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT DE GESTION

La table de concordance ci-après permet d'identifier, dans le présent Document d'Enregistrement Universel, les informations qui constituent le rapport de gestion devant être publié conformément aux dispositions de l'article L.225-100 du Code de commerce.

Rapport de gestion	Paragraphe dans le présent document
Exposé de la situation de la Société durant l'exercice écoulé (article L. 232-1 II)	Annexe A, 1.2
Événements importants survenus entre la date de clôture de l'exercice et la date d'établissement du rapport de gestion (article L. 232-1 II)	Annexe A, 1.3
Évolution prévisible de la situation de la Société (article L. 232-1 II)	Annexe A, 1.3
Mention des succursales existantes (article L. 232-1 II)	6.2
Activités en matière de recherche et de développement (article L. 232-1 II)	5.1.
Analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires	Annexe A
Indicateurs clés de performance de nature financière et le cas échéant non financière	7.2
Description des principaux risques et incertitudes	3
Indication sur l'utilisation des instruments financiers (article L. 225-100-1 1° à 3° et 6°)	18.1.6 (3., note 13)
Principales caractéristiques des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière (article L.225-100-1 5°)	Annexe A, 8
Ajustements en cas d'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital (article L. 228-99)	N/A
Mention des obligations de conservation d'actions imposées aux dirigeants mandataires sociaux jusqu'à la cessation de leurs fonctions par le Conseil d'administration lors de la décision d'attribution gratuite d'actions (article L. 225-197-1 II al. 4)	Annexe C, 4.3
Charges fiscalement non déductibles et charges réintégréées suite à un redressement fiscal (articles 223 quater et 223 quinquies du code général des impôts)	N/A
Identité des détenteurs direct ou indirect de plus du vingtième, dixième, trois vingtième, cinquième, quart, tiers, moitié, deux-tiers, dix-huit vingtième, dix-neuf-vingtième du capital ou des droits de vote (article L. 233-13)	16.1.1
Opérations de rachat d'actions (article L. 225-211 al.2)	N/A
Opérations sur titres réalisées par les dirigeants (article 223-26 du Règlement général de l'Autorité des marchés financiers)	Annexe A, annexe au rapport

Participation des salariés au capital de la Société (article L. 225-102)	15.2
Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité	19.1.4
Délais de paiement clients et fournisseurs (article L. 441-6-1 al. 1)	Annexe A

TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT FINANCIER ANNUEL

La table de concordance ci-après permet d'identifier, dans le présent document d'Enregistrement Universel, les informations qui constituent le rapport financier annuel devant être publié conformément aux articles L.451-1-2 du Code monétaire et financier et 222-3 du Règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

Numéro	Rubrique	Paragraphe dans le présent document
1	Comptes annuels	18.1.5
2	Comptes consolidés	18.1.6
3	Rapport de gestion (voir ci-dessus)	Annexe A
4	Déclaration des personnes physiques qui assument la responsabilité du rapport financier annuel	1.1
5	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels	18.1.1.2
6	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	18.1.1.1