- ***Une étude clinique menée sous la promotion du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes***
- ***OSE Immunotherapeutics fournira son produit FR104***
- ***La réaction immunitaire post-greffe, un enjeu thérapeutique clé pour les patients et une nouvelle indication de développement clinique pour FR104***

Nantes, le 3 décembre 2020, 18 heures - OSE Immunotherapeutics SA (ISIN: FR0012127173; Mnémo: OSE), et le
Centre Hospitalier Universitaire de Nantes
annoncent que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et le Comité de Protection des Personnes (CPP) ont donné leur autorisation pour démarrer un essai clinique de Phase 1/2 évaluant FR104, anticorps monoclonal antagoniste du CD-28, administré pour la première fois chez des patients ayant reçu une transplantation rénale. Cette étude sera menée dans le cadre d'un accord de collaboration entre OSE Immunotherapeutics et le CHU de Nantes.

Alexis Peyroles, Directeur général d'OSE Immunotherapeutics, déclare : *« Nous sommes très heureux de collaborer avec le CHU de Nantes et l'ITUN, un centre d'investigation clinique de très haut niveau, dot é d'une équipe d'excellence de la transplantation rénale à l'échelle européenne. Le démarrage de ce premier essai clinique de FR104 dans la transplantation rénale marque une étape clé dans le développement du produit. Le rejet de greffe constituant un problème majeur pour les patients justifiant un traitement immunosuppresseur à vie, l'évaluation de l'immunothérapie FR104 sur le contrôle à long terme de la réaction immunitaire post-greffe est un enjeu thérapeutique clé, du fait de son caractère innovant. OSE Immunotherapeutics travaille par ailleurs sur un nouvel essai clinique de phase 2 de FR104 dans une indication de niche dans les maladies auto-immunes, le produit ayant un fort potentiel de développement dans un certain nombre d'indications ».*

Cette étude clinique de phase 1/2 vise à évaluer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et l'efficacité de FR104 chez des patients ayant reçu une transplantation rénale.

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.

Cet essai sera mené sous la promotion du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes. Le Professeur Gilles Blancho, qui dirige l'Institut de Transplantation Urologie-Néphrologie (ITUN) au sein du CHU, en sera l'Investigateur Coordonnateur. OSE Immunotherapeutics fournira son produit FR104 et apportera son soutien financier à l'étude.

Le Pr Gilles Blancho, Directeur de l'ITUN, conclut *: « 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.*
Avec FR104, nous allons développer une immunothérapie innovante et prometteuse, le point clé en transplantation d'organes étant de disposer de traitements immunosuppresseurs non seulement efficaces, mais aussi présentant le minimum d'effets secondaires et permettant ainsi de préserver la qualité de vie de nos patients. Cette collaboration clinique entre l'ITUN et OSE s'inscrit dans le choix du CHU de Nantes de favoriser les partenariats avec les entreprises du médicament pour faciliter la participation de nos praticiens aux essais cliniques, et faire bénéficier à nos patients des dernières avancées thérapeutiques
».

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 sera évalué dans la transplantation rénale en raison de son activité immunosuppressive sélective dirigée contre les cellules T effectrices. Le blocage de CD-28 par FR104 pourrait représenter une stratégie efficace d'immunomodulation en permettant de contrôler les fonctions T effectrices tout en préservant les cellules T régulatrices.

De nombreuses études précliniques menées avec FR104 dans des modèles de greffe et d'autres maladies à médiation immunitaire ont démontré sa capacité à promouvoir la modulation immunologique [(1)] et à renforcer l'immunosuppression[(2)]. En particulier, utilisé seul ou en association avec un immunosuppresseur selon les modèles, FR104 permet de contrôler efficacement la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) ou le rejet de greffe rénale avec une supériorité sur le CTLA4-Ig, antagoniste non sélectif de CD-28
[(3,4)]
. Par ailleurs, les résultats de l'étude clinique de Phase 1
[(5)]
de FR104 ont montré une bonne tolérance clinique et biologique du produit avec une activité

immunosuppressive potentiellement applicable en transplantation et dans les maladies auto-immunes.

(1) Selective blockade of CD28 on human T cells facilitates regulation of alloimmune responses

Masaaki Zaitsu, Fadi Issa, Joanna Hester et al.; JCI Insight. 2017

(2) FR104, an antagonist anti-CD28 monovalent fab' antibody, prevents alloimmunization and allows calcineurin inhibitor minimization in nonhuman primate renal allograft

Poirier N, Dilek N, Mary C et al.; Am J Transplant. 2015 Jan.

(3) CD28 blockade controls T cell activation to prevent graft-versus-host disease in primates
Benjamin K. Watkins, Victor Tkachev, Scott N. Furlan et al.; J Clin Invest. 2018 Aug 13

(4) Anti-CD28 Antibody and Belatacept Exert Differential Effects on Mechanisms of Renal Allograft Rejection
Ville S, Poirier N et al., J Am Soc Nephrol. 2016

(5) First-in-Human Study in Healthy Subjects with FR104, a Pegylated Monoclonal Antibody Fragment Antagonist of CD28

Nicolas Poirier, Gilles Blancho, Maryvonne Hiance et al.; The Journal of Immunology, Nov. 2016

À propos du CHU de Nantes

Le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes (CHU), le 6ème plus grand hôpital universitaire français, propose des services de santé de haute qualité. Parmi les meilleurs établissements de recherche en France, le CHU de Nantes mise sur l'excellence et l'innovation. Il participe chaque année à environ 1 300 essais cliniques, impliquant près de 6 500 patients, et donnant lieu à plus de 1 200 publications dans des revues à comité de lecture. Au fil des années, le CHU de Nantes a développé de nombreux partenariats de recherche avec des PME et des acteurs majeurs de la biotech et de la medtech. L'ouverture de son écosystème est un atout pour le développement d'innovations au bénéfice des patients et des professionnels de santé.

À PROPOS D'OSE IMMUNOTHERAPEUTICS

OSE Immunotherapeutics est une société de biotechnologie intégrée qui développe des immunothérapies innovantes, en direct ou via des partenariats, pour l'activation et la régulation immunitaire en immuno-oncologie et dans les maladies auto-immunes. La recherche et développement en immunologie de la Société repose sur 3 plateformes : Vaccins à base de cellules T, Immuno-Oncologie (cibles myéloïdes), Auto-Immunité & Inflammation. Son portefeuille clinique et préclinique de premier plan est équilibré et présente un profil de risque diversifié :

Plateforme Vaccins

- **Tedopi®** (combinaison innovante de néo-épitopes) : produit le plus avancé de la Société ; résultats positifs de l'étape 1 de la Phase 3 (Atalante 1) dans le cancer du poumon avancé (Non-Small Cell Lung Cancer) chez les patients en échec après traitement par checkpoints inhibiteurs.

En Phase 2 dans le cancer du pancréas (TEDOPaM, promotion GERCOR), en monothérapie et en combinaison avec le checkpoint inhibiteur Opdivo®.

- **CoVepiT** : vaccin prophylactique contre le COVID-19 développé à partir de néo-épitopes optimisés du SARS-CoV-2. Résultats positifs en préclinique et ex vivo chez l'homme publiés en août 2020 et démarrage de la phase clinique prévu au premier trimestre 2021.

Plateforme Immuno-Oncologie

- **BI 765063** (OSE-172, anticorps monoclonal anti-SIRP? sur l'axe SIRP?/CD47) : développé en partenariat avec Boehringer Ingelheim ; inhibiteur de point de contrôle myéloïde en Phase 1 dans les tumeurs solides avancées.

- **CLEC-1** (nouvelle cible de point de contrôle myéloïde) : identification d'anticorps monoclonaux antagonistes de CLEC-1 bloquant le signal "Don't Eat Me" qui augmentent à la fois la phagocytose des cellules cancéreuses par les macrophages et la capture d'antigènes par les cellules dendritiques.

- **BiCKI®** : plateforme de protéines de fusion bispécifiques construite autour d'une ossature centrale anti-PD-1 (OSE-279) fusionnée à de nouvelles cibles d'immunothérapies ; 2ème génération d'inhibiteurs PD-(L)1 pour augmenter l'efficacité antitumorale. D'autres programmes innovants en recherche.

Plateforme Auto-Immunité & Inflammation

- **OSE-127** (anticorps monoclonal humanisé ciblant le récepteur IL-7) : développé en partenariat avec ServierÂÂ ; résultats de Phase 1 positifs ; démarrage prévu au 4ème trimestre 2020 de deux études cliniques de Phase 2 prévues dans la rectocolite hémorragique (promotion OSE Immunotherapeutics) et dans le syndrome de Sjögren (promotion Servier).

- **FR104** (anticorps monoclonal anti-CD28) : résultats de Phase 1 positifs ; prêt à entrer en Phase 2 dans les maladies auto-immunes ou la transplantation.

- **OSE-230** (anticorps agoniste de ChemR23) : agent thérapeutique first-in-class ayant le potentiel d'activer les voies de résolution physiologiques de l'inflammation chronique et de restaurer l'intégrité du tissu pathologique.

En raison de la crise du COVID-19, le recrutement de nouveaux patients dans l'essai clinique TEDOPaM est suspendu temporairement et les délais d'initiation des Phases 2 OSE-127 pourront être impactés au cours des prochains mois.