

OPM
OncoDesign
Precision Medicine

La stratégie d'OPM dans le domaine de la **Radiothérapie Interne Vectorisée**

25 Juin 2024





Introduction

Notre mission

Découvrir et développer de nouvelles thérapies innovantes efficaces contre les cancers avancés et résistants

Comment ?

Par la médecine de précision adressée contre les phénomènes de résistance thérapeutique et le développement métastatique

OPM est une entreprise biopharmaceutique



Nos produits

Deux produits en phase I Volontaires Sains

- OPM-101 dans les maladies inflammatoires de l'intestin et oncologie
- OPM-201 dans la maladie de Parkinson (licenciée à Servier)

Un produit en préclinique

- OPM-102 en oncologie

Nos plateformes

Trois plateformes innovantes et propriétaires

- OncoSNIPER: identification de cibles biologiques à l'aide de l'IA
- Nanocyclix®: inhibiteurs de kinase très spécifiques
- PROMETHE® : théranostiques

OPM et la RIV

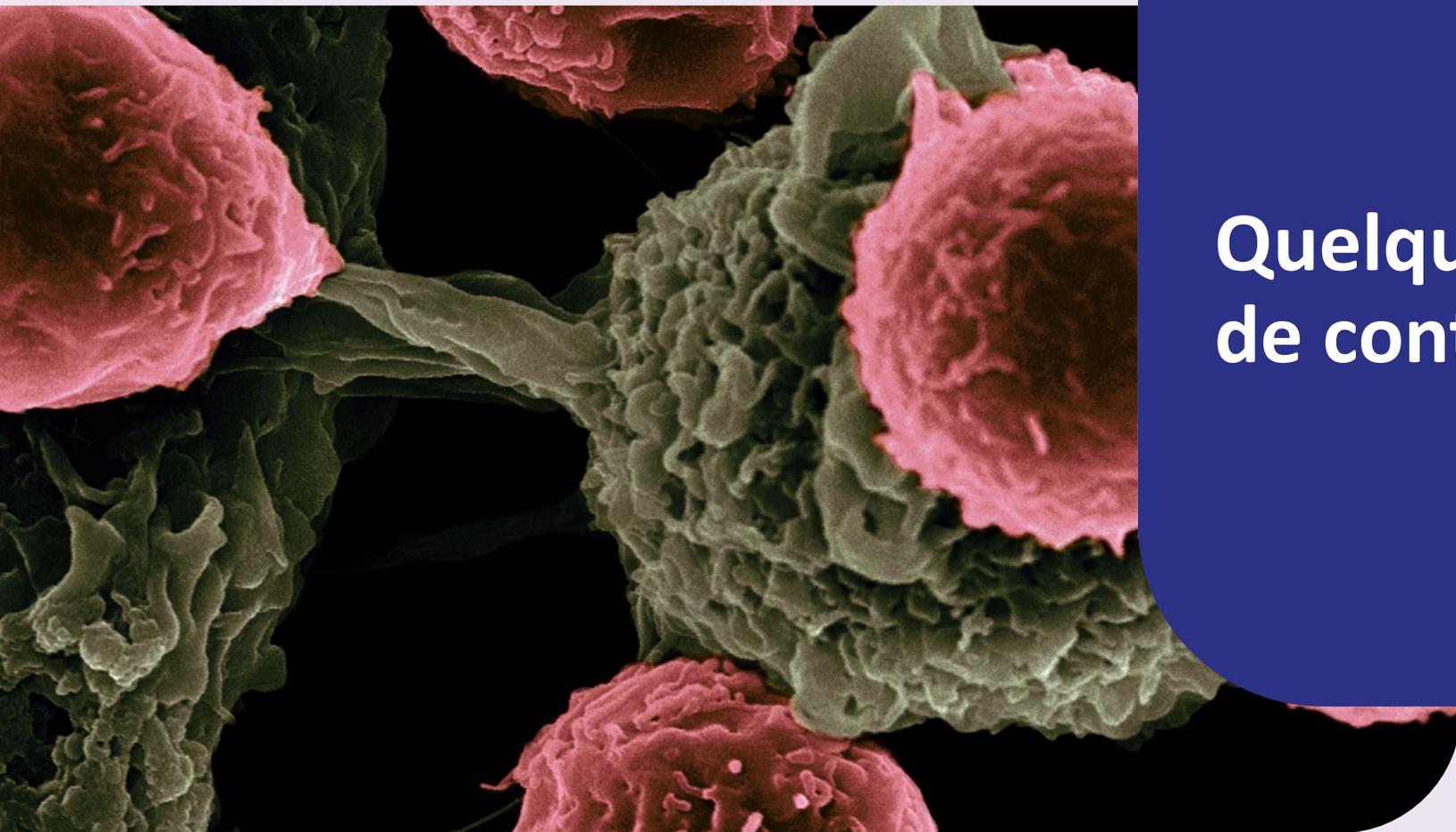
OPM est une **plateforme de médecine de précision** qui est impliquée dans la découverte de nouveaux inhibiteurs de kinase et de nouveaux agents de radiothérapie interne vectorisée. Elle travaille sur la découverte et la validation de nouvelles cibles thérapeutiques. Dans son approche de la RIV, le choix de vecteurs doit se faire en fonction des types de cibles thérapeutiques.

OPM a placé la **RIV au cœur de sa stratégie** en :

1. Créant une filière industrielle impliquant l'écosystème national et européen (caractère pluridisciplinaire)
2. Financement FEDER du projet COMETE et projet HERO en discussion
3. Signant un premier partenariat industriel avec Navigo (les Affilins)
4. Travaillant sur un second partenariat avec une autre technologie de vectorisation

La RIV est en totale adéquation avec notre mission et nos compétences :

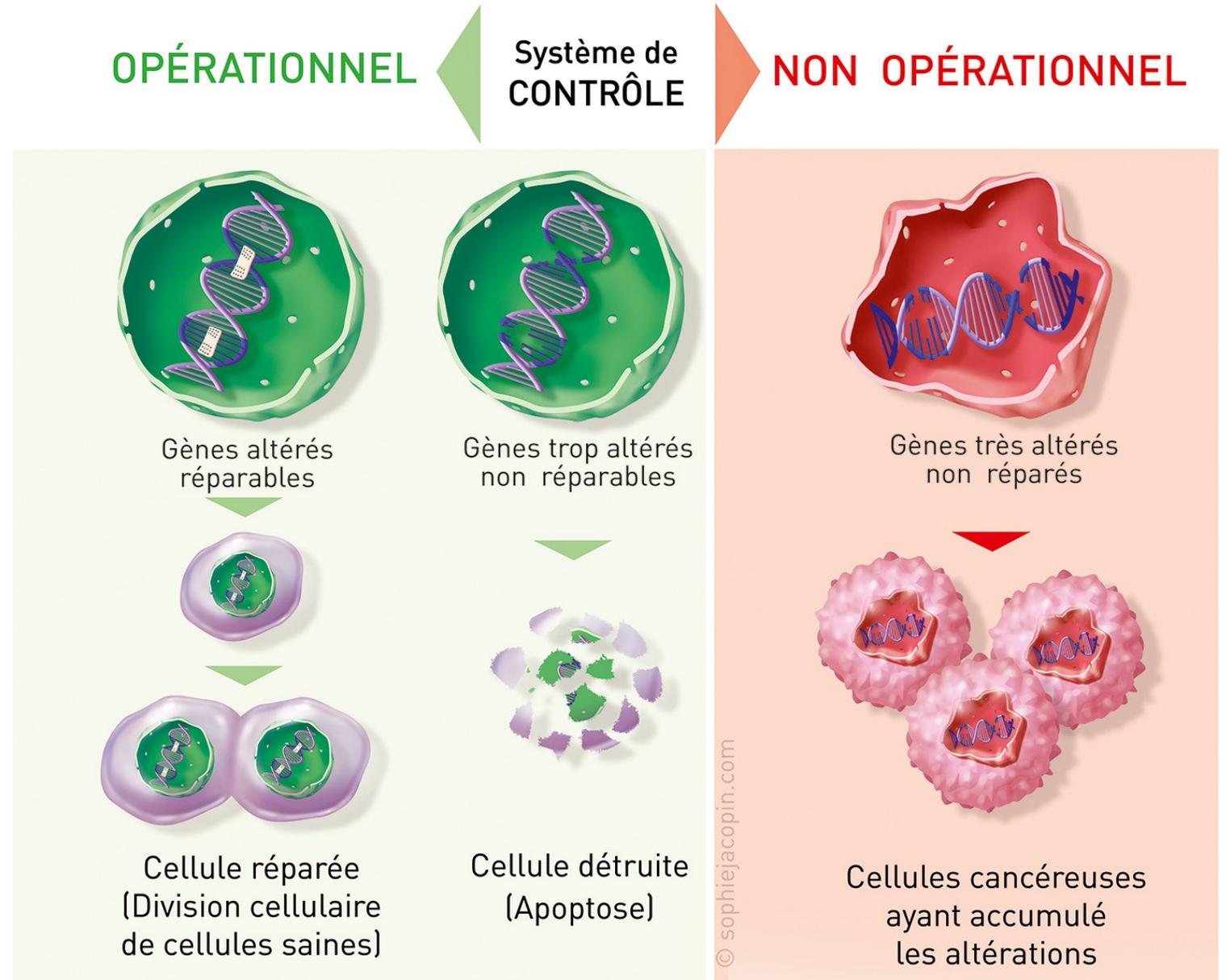
- La Radiothérapie Interne Vectorisée permet d'apporter la radiothérapie au contact des cellules cancéreuses : **médecine de précision**
- Elle se base sur l'identification de cibles, notamment par l'IA : **OncoSNIPER**
- Elle implique des capacités de développement et des compétences spécifiques et présentes chez OPM
- Elle permet d'adresser les résistances et le développement métastatique : **mission**
- Le choix de vecteurs innovants et différents selon les cibles permet de mieux adresser ce marché



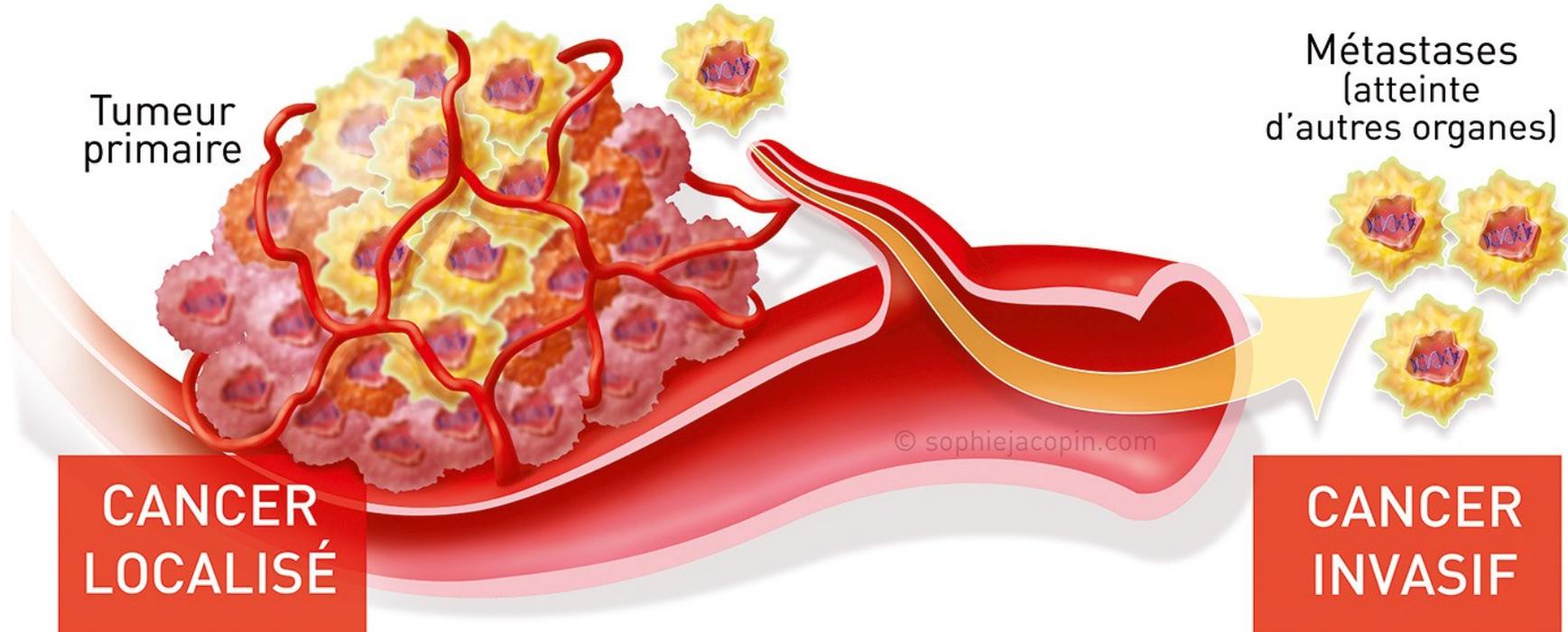
Quelques éléments
de contexte

Qu'est-ce qu'un cancer ?

- Les cancers se développent à partir de cellules anormales qui se multiplient de manière incontrôlée au détriment de l'organisme
- La mutation de certains gènes est à l'origine de leur apparition
- Première cause de mortalité en France



Qu'est-ce qu'un cancer ?



- Au fur et à mesure du temps, les cellules cancéreuses continuent à accumuler des anomalies. Elles acquièrent ainsi de nouvelles propriétés, dont certaines leur permettent de faire s'étendre la tumeur, localement puis plus largement.
- Les décès par cancer sont surtout dus aux dommages causés par les métastases. C'est pourquoi il est important de diagnostiquer précocement la maladie, avant sa dissémination dans l'organisme.

Incidence des cancers en France

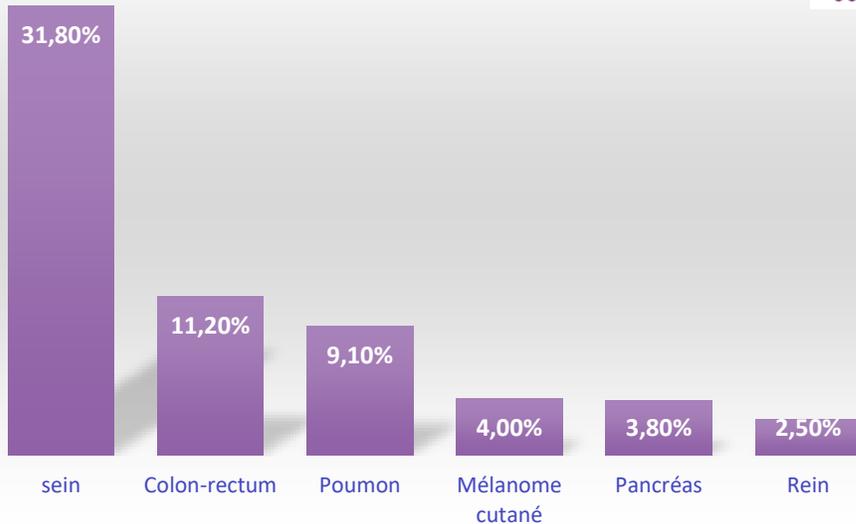
433 136

nouveaux cas
en 2023

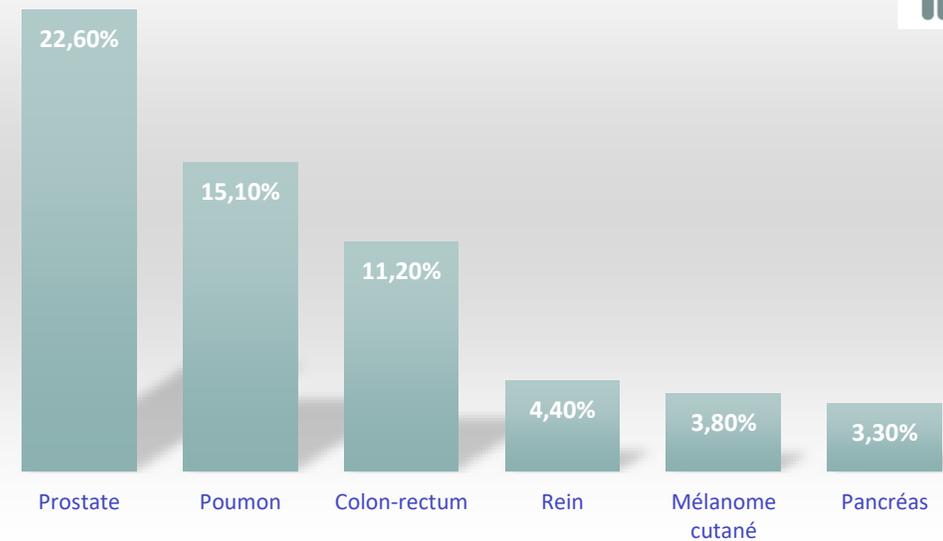
1^{ère} cause

de mortalité
prématurée en France

Incidence par indication

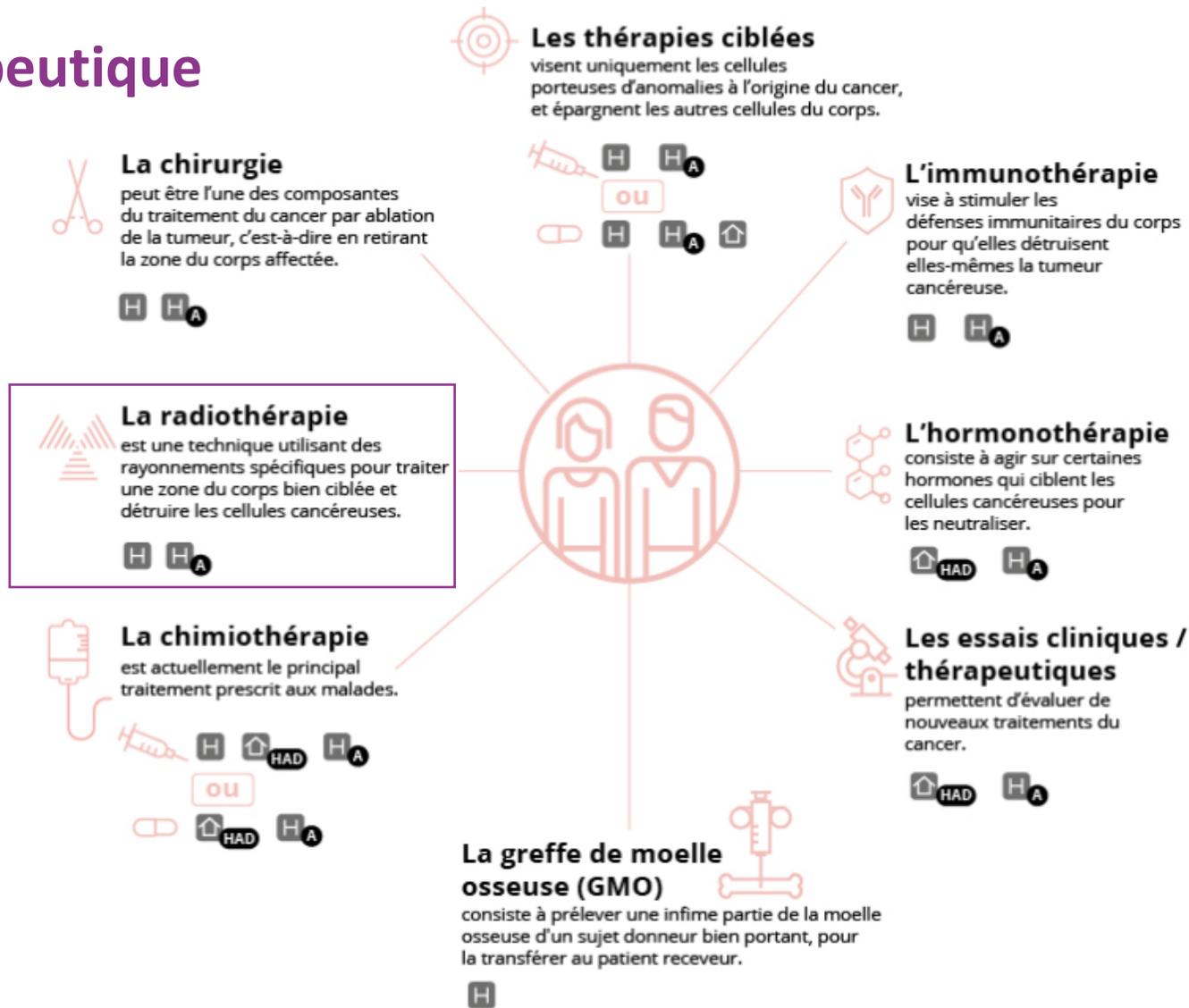


Incidence par indication



Selon l'Institut national du cancer (INCa), on estime à 433 136 le nombre de nouveaux cas de cancer pour l'année 2023 en France métropolitaine, 245 610 chez l'homme et 187 526 chez la femme.

L'arsenal thérapeutique



© Mads Philo pour GPs CANCER - a.oct.2019

Les radiothérapeutiques: la prochaine vague de traitement du cancer

Les thérapies ciblées sont le Graal des traitements anticancéreux, avec différentes approches depuis 20 ans

1^{ère} génération mAbs

Rituxan
Rituximab

Herceptin
trastuzumab
21 mg/mL INJECTION FOR INTRAVENOUS USE

AVASTIN
bevacizumab
100 MG/ML INJECTION FOR IV USE

Vectibix
(panitumumab)
100mg/5mL | 20mg/mL for injection

ERBITUX
CETUXIMAB
INJECTION FOR INTRAVENOUS INFUSION
100 MG/50 ML & 200 MG/100 ML VIALS

Immuno-oncologie

KEYTRUDA
(pembrolizumab) injection 100 mg

OPDIVO
(nivolumab)
INJECTION FOR INTRAVENOUS USE 10 mg/mL

TECENTRIQ
atezolizumab
400 mg | 200 mg INJECTION FOR IV USE

ADCs

ADCETRIS
brentuximab vedotin | injection 50 mg

Kadcyla
ado-trastuzumab emtansine
20 mg/mL INJECTION FOR INTRAVENOUS USE

TRODELVY
sacituzumab govitecan-hziy
180 mg for injection

Thérapie cellulaire

KYMRIAH
(tisagenlecleucel) Suspension for IV infusion

YESCARTA
(axicabtagene ciloleucel) Suspension for IV infusion

Abecma
(idecabtagene vicleucel) SUSPENSION FOR IV INFUSION

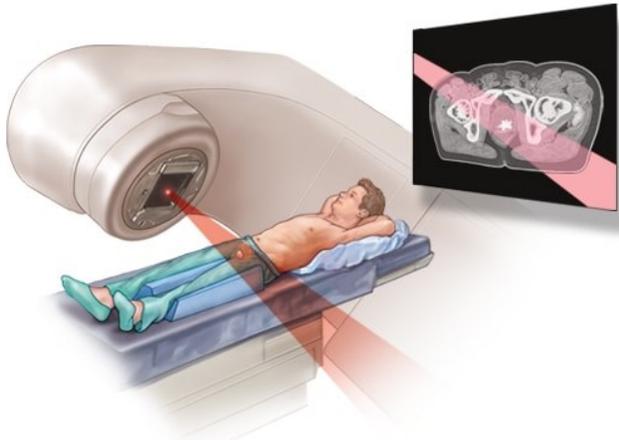
Breyanzi
(lisocabtagene maraleucel) SUSPENSION FOR IV INFUSION

Radiopharmaceutiques

LUTATHERA
(lutetium Lu 177 dotatate) injection, for intravenous use

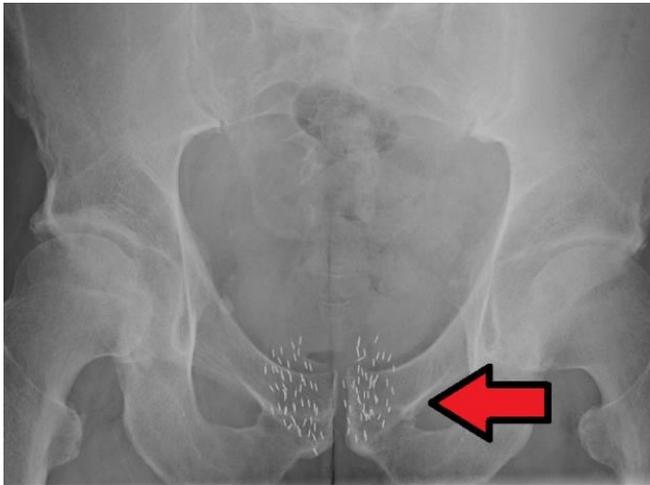
PLUVICTO
lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan
INJECTION FOR INTRAVENOUS USE

La radiothérapie

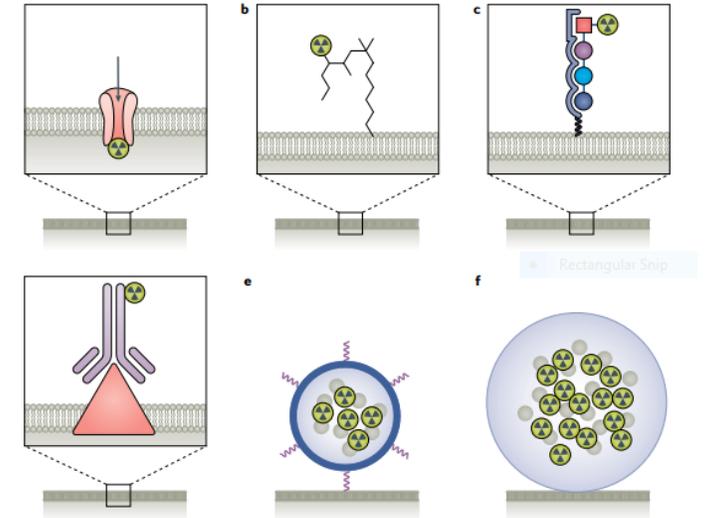


© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Radiothérapie externe

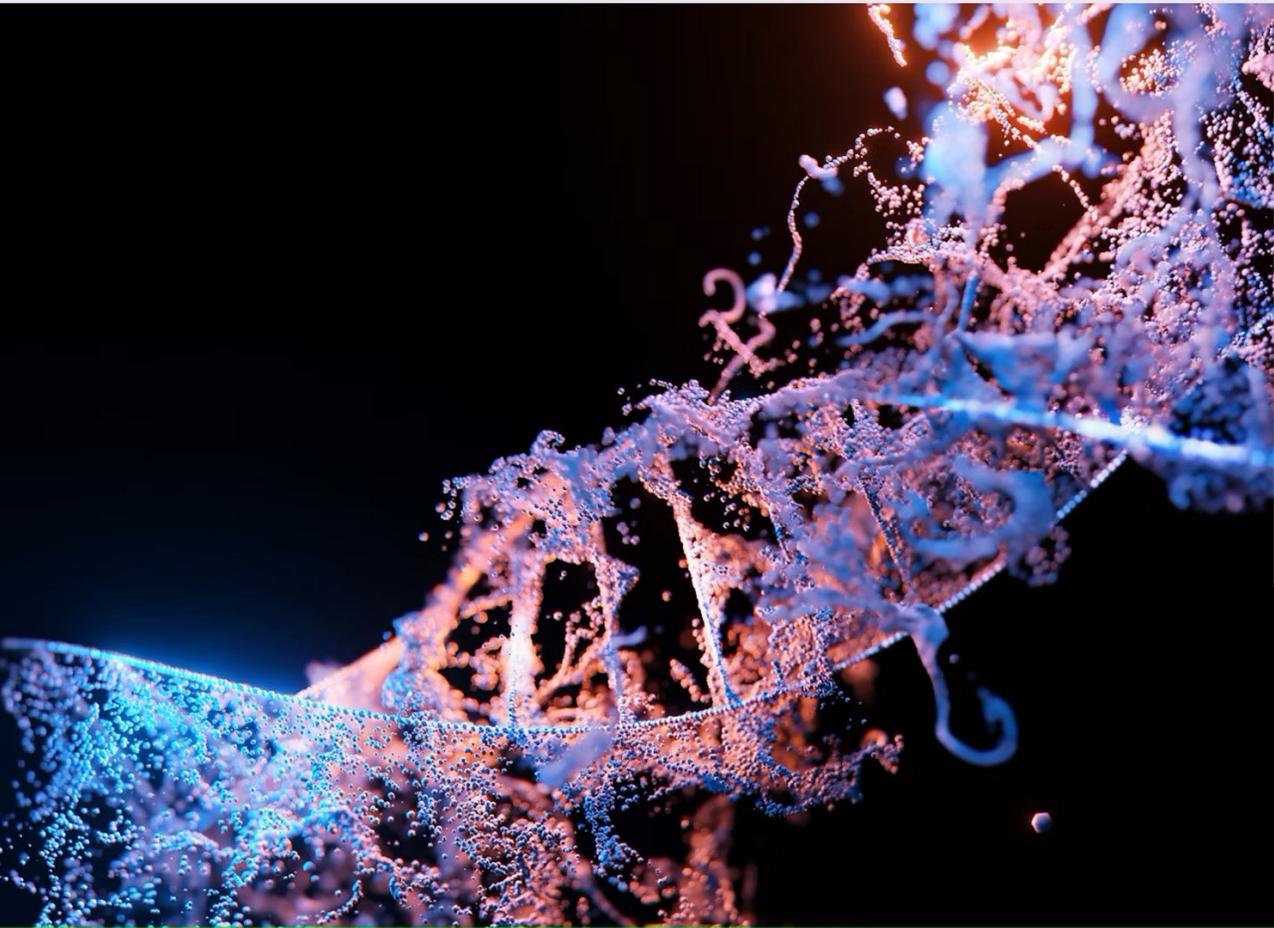


Curithérapie



Radiothérapie interne

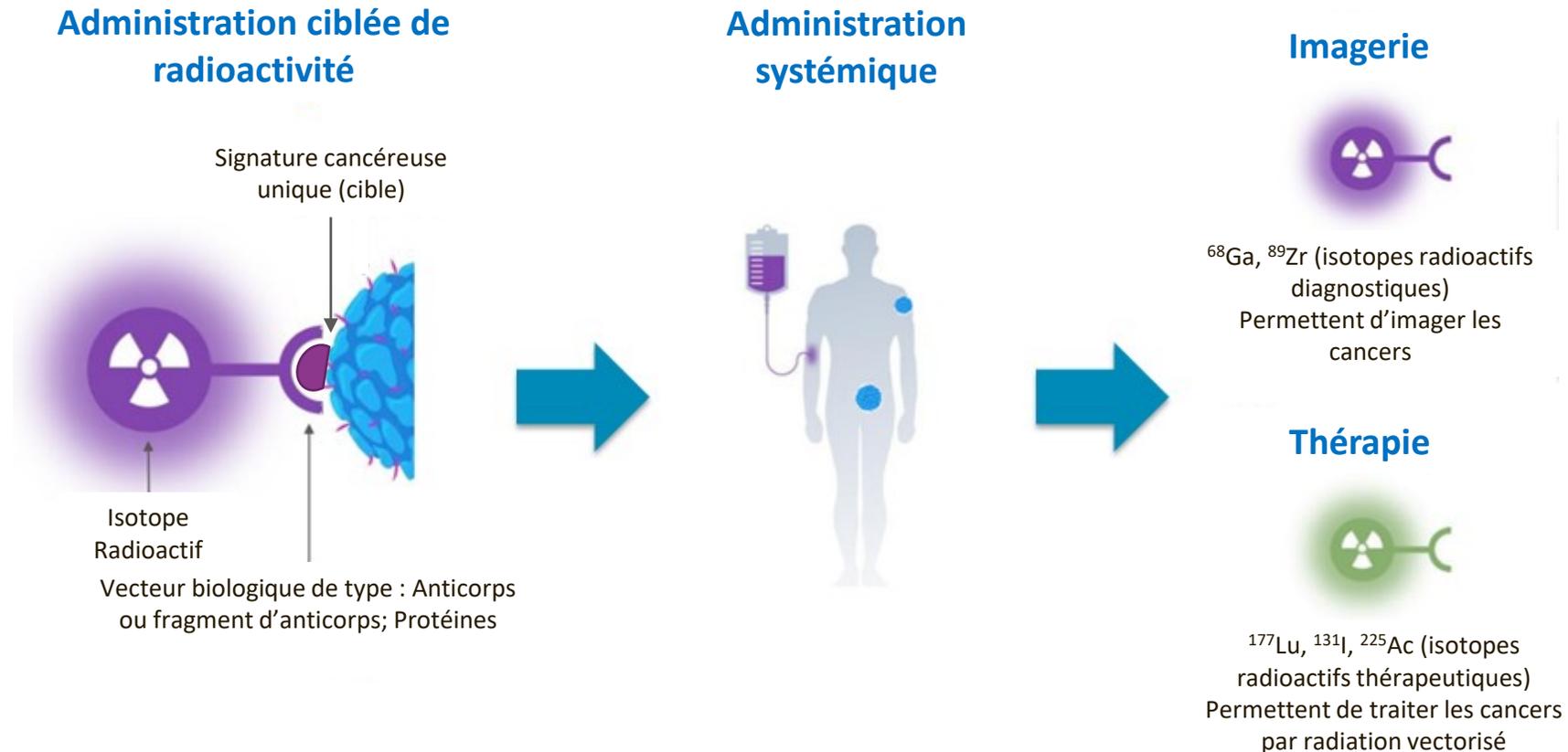
Skowronek et al., 2017
Sgouros et al., 2020



La Radiothérapie Interne Vectorisée

Principe de la Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) 1/2

Radiothérapie Interne Vectorisée : un nouvel outil pour le traitement personnalisé du cancer



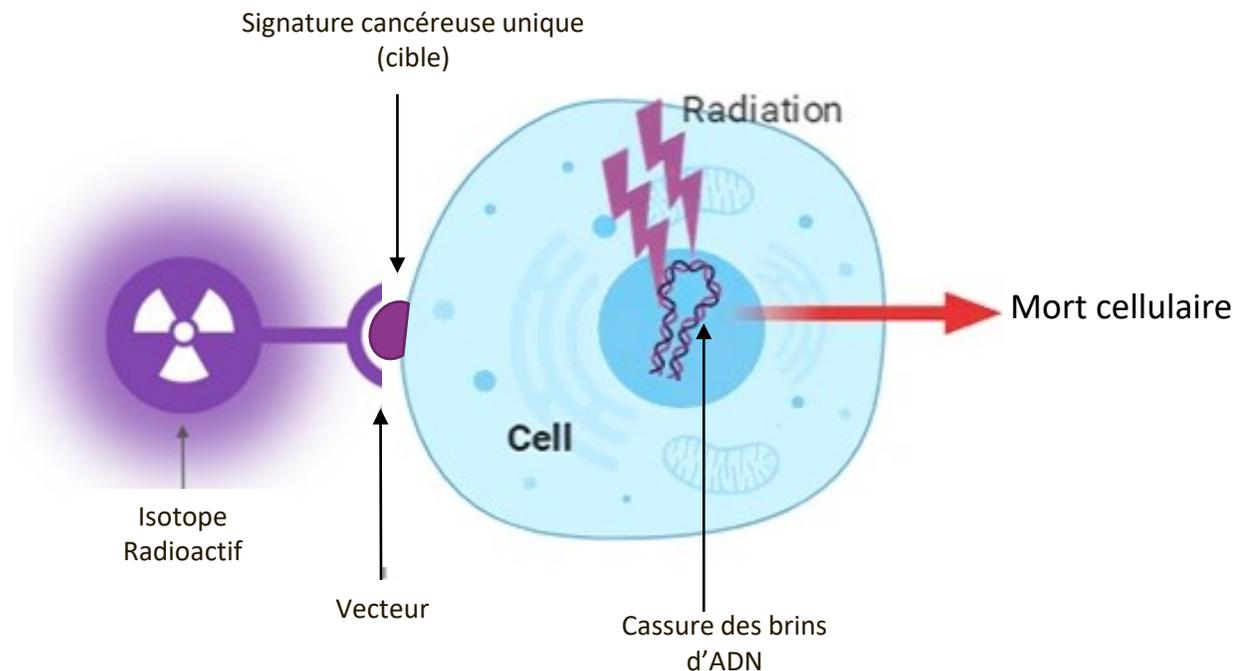
Dr Richard Baum
Centre de médecine nucléaire,
Francfort, Allemagne

« See what you treat. Treat what you see »

« Vois ce que tu traites. Traites ce que tu vois »

Principe de la Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) 2/2

- La RIV consiste à administrer les rayons *via* un médicament porteur d'un élément radioactif (isotope)
- L'énergie de ces isotopes radioactifs va interagir avec les cellules et créer des ions (effet ionisant)
- L'effet ionisant est toxique pour les cellules et les détruits via la cassure des brins d'ADN



Exemple clinique de radiothérapie Interne Vectorisée (RIV)

➤ Exemple de la paire théranostique :

ETAPE 1

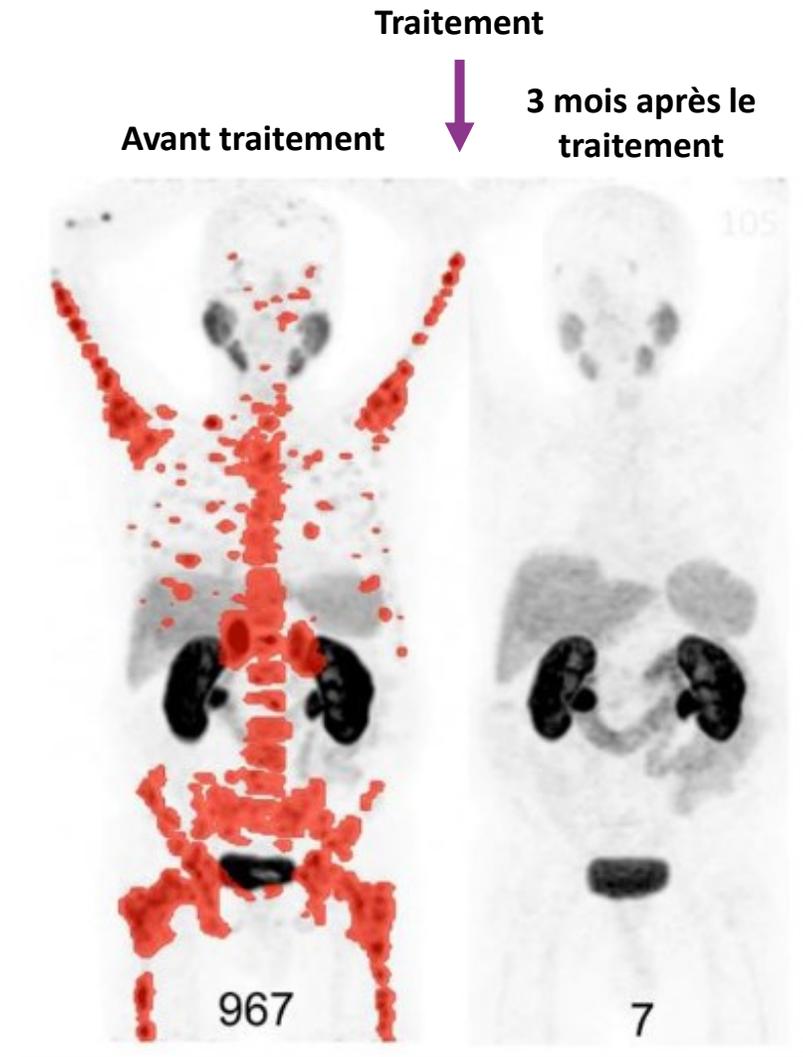
Visualisation de la tumeur à l'aide d'un isotope :
imagerie à l'aide de ^{68}Ga PSMA-11 (Illuccix®)

ETAPE 2

Traitement de la tumeur à l'aide d'un isotope :
thérapie avec le ^{177}Lu PSMA-617 (Pluvicto®)

Traitement du cancer de la prostate métastatique

Prolonge la vie des patients



SNMMI image of the year 2018

Paysage des radiothérapeutiques



Les 5 acteurs majeurs	Cibles
 NOVARTIS	PSMA, FAP, GRPR, integrin beta-3
 Bristol Myers Squibb	SSTR2 , GPC3 and CA9
 AstraZeneca	PSMA, IGF-1R, NTSR1, EGFR
 BAYER	PSMA
 Lilly	FAP, PSMA



Beaucoup de rachats avec **3 opérations de plus d'1 Md\$** lors des 6 derniers mois

- RaizeBio par BMS pour \$4.1B en Dec 2023
- Fusion par Astra Zeneca pour \$2B en mars 2024
- Mariana Pharma par Novartis pour \$1B en avril 2024



De **nombreuses levées pour les biotechs**

- ITM \$205M en juin 2024
- Perspective Therapeutics \$87M en mars 2024
- Radio Therapeutics \$50M en janv 2024
- Full Life Technologies \$47M en janv 2024

OPM rare entreprise européenne cotée sur le sujet



- Le marché global de la médecine nucléaire a atteint plus de **7 Milliards de \$ en 2021**
- Augmentation de plus de 39% entre 2020 et 2025 pour les radiothéranostiques
- Ce marché devrait atteindre **35 Milliards de \$ en 2031** (radiothéranostiques = 20% en 2027, 70% en 2031)

Actuellement **deux molécules ciblées sont sur le marché** : Luthatera (cible SSTR2) et Pluvicto (cible PSMA), les deux utilisant un vecteur peptidique et l'isotope ¹⁷⁷Lu .

- 👉 La plupart des entreprises développent des molécules visant les mêmes cibles (PSMA, FAP et SSTR2)
- 👉 La prochaine vague d'émetteurs alpha (²²⁵Ac, ²¹²Pb) pourraient induire une meilleure efficacité en augmentant la sécurité



	¹⁷⁷ Lu	²²⁵ Ac	²¹² Pb	^{121,123,131} I	⁶⁷ Cu	⁹⁰ Y	UDC
Peptide / Ligand	▽	◇	▲	⬠	+	⬡	■
Antibody	▽	◇	▲	⬠	+	⬡	■
Small Molecule	▽	◇	▲	⬠	+	⬡	■
Mini Proteins	▽	◇	▲	⬠	+	⬡	■
UDC	▽	◇	▲	⬠	+	⬡	■

UDC: Undisclosed.

Source: Oppenheimer & Co. Research

Preclinical	○
Phase 1/2	○
Phase 2	○
Phase 3 / Reg.	○
Approved	○

L'expertise d'OPM permet de choisir la cible thérapeutique

Cible thérapeutique validée par l'IA et la bibliographie Approche First-in-class ou best-in-class

La plateforme d'IA d'OPM (OncoSNIPER) permet d'identifier des cibles thérapeutiques.

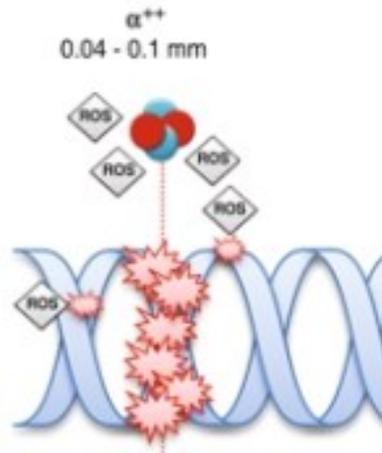
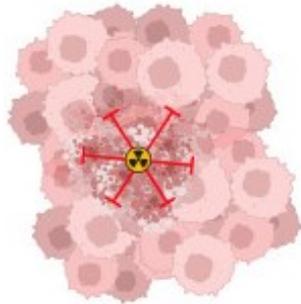
Choix de l'isotope réalisé en fonction des cibles et de l'indication, selon :

- La taille et la localisation de la tumeur
- Le microenvironnement tumoral
- L'agressivité de la tumeur et de ses métastases
- L'expression de la cible
- La distance d'ionisation des rayons
- Le type d'émission radioactive

Isotopes: caractéristiques des émetteurs alpha et beta

α

Actinium 225, Plomb 212

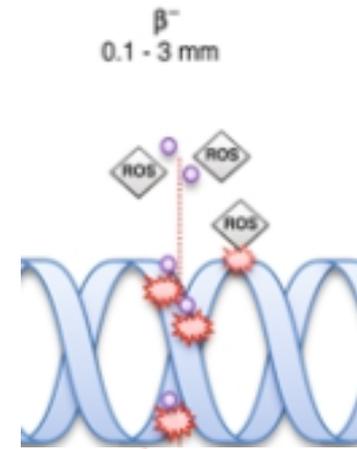
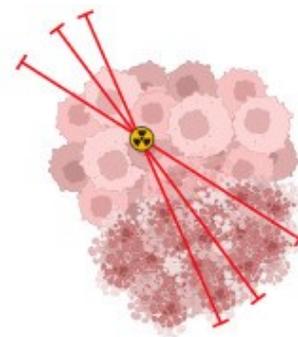


Scale < 10 cells
 Range < 100 μ m
 LET 50 - 230 keV/ μ m
 Example nuclides ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{212}Pb
 Example agents ^{223}Ra]RaCl₂ (Xofigo®)

ROS Reactive Oxygen Species
 DNA damage lesions

β-

Lutetium 177, Iodine 131



Scale tumors, tissues
 Range 0.1-10 mm
 LET < 1 keV/ μ m
 Example nuclides ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{163}Sm , ^{131}I
 Example agents [^{177}Lu]Lu-dotatate (Lutathera®)
 [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 (Pluvicto™)

ROS Reactive Oxygen Species
 DNA damage lesions

Grzmil et al., 2019
 Salerno et al., 2022

► Options multiples pour développer le meilleur médicament



La filière PROMETHE

Créée le 3 Juillet 2023

Association à but non lucratif de droit français
régie par la loi du 1^{er} Juillet 1901

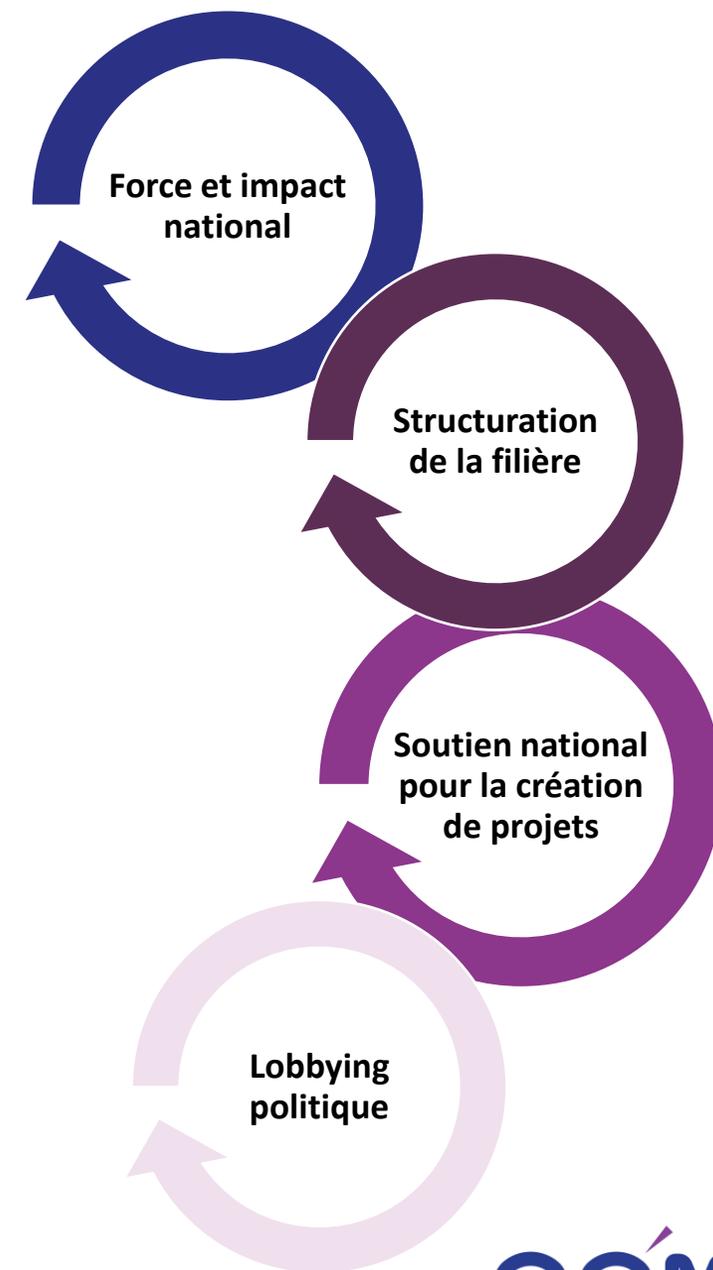


Philippe Genne



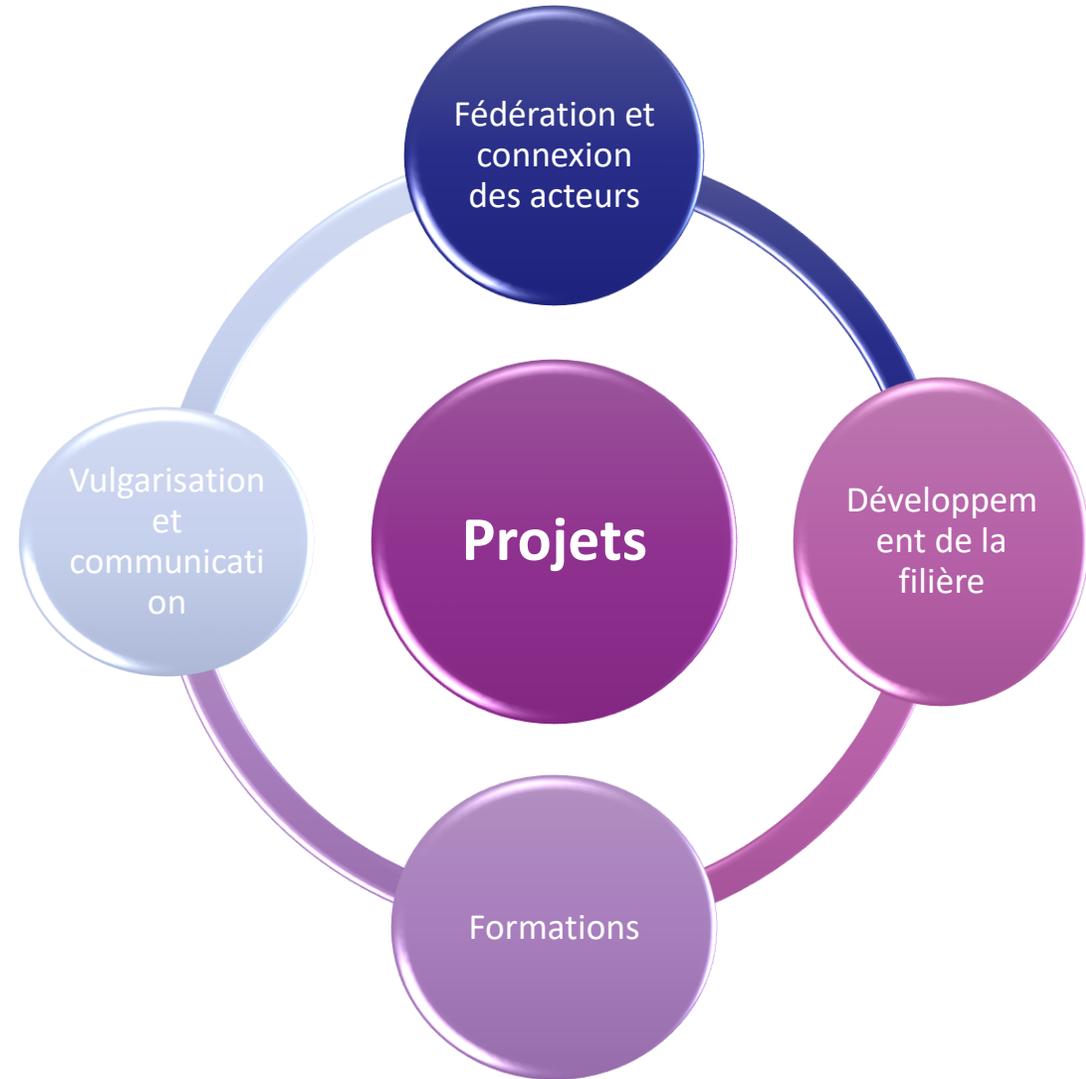
Charles Coutant

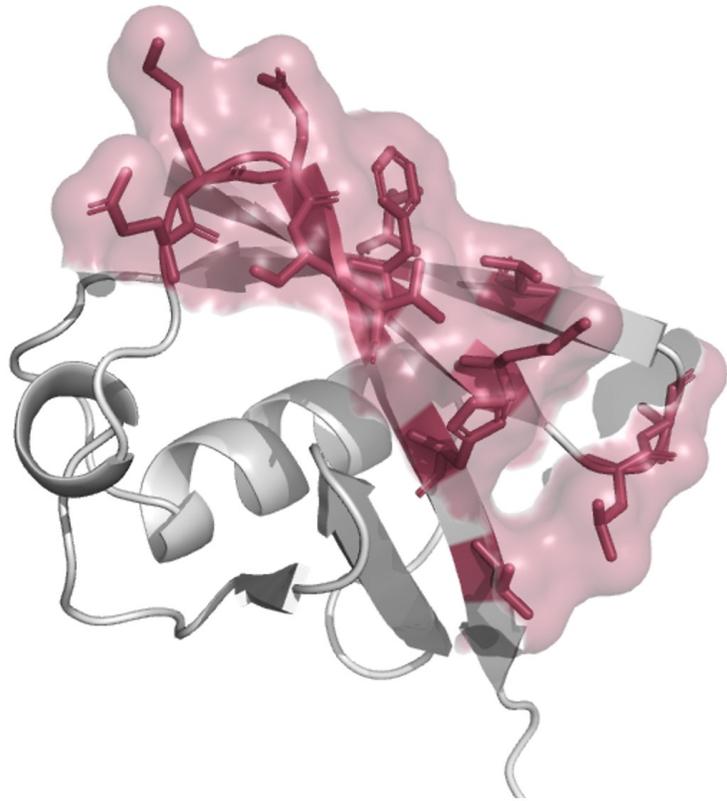
- Association pour la filière de médecine nucléaire appliquée au développement des molécules radiothéranostiques pour le traitement des cancers ou PROMETHE® (precision oncology medicine theranostics)
- Soutient de la région *via* le programme d'investissement d'avenir, France 2030 Bourgogne-Franche-Comté, axe: « Amélioration et transformation des filières »
 - Budget global sur 3 ans pour la structuration de l'association = 685 050 €
 - Aide = 342 525 €



Notre mission

Amélioration de la santé publique, notamment afin d'accélérer la découverte et le développement de nouvelles molécules radiothéranostiques efficaces contre les cancers avancés et résistants





Le projet COMETE

Le projet COMETE

Innovation scientifique en santé – oncologie



COFINANÇÉ
PAR L'UNION
EUROPÉENNE

RÉGION
BOURGOGNE
FRANCHE
COMTÉ

1

Identification de **cibles thérapeutiques innovantes** pour les **cancers métastatiques digestifs**



2

Développer deux molécules de **Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV)** pour les **cancers métastatiques digestifs**



3

Evaluer l'**efficacité anti-tumorale** et la **toxicité** des molécules de RIV dans des modèles précliniques



4

Développer des **agents d'imagerie "compagnons"** pour aider au diagnostic et au suivi d'efficacité du traitement



3 partenaires et
2 sous-traitants



Projet soutenu
jusqu'en **2028**



9,2 M€ de budget



7,9 M€ d'aide sollicitée
7,7 M€ d'aide attribuée



Réduction des coûts des traitements via
l'utilisation de solutions efficaces

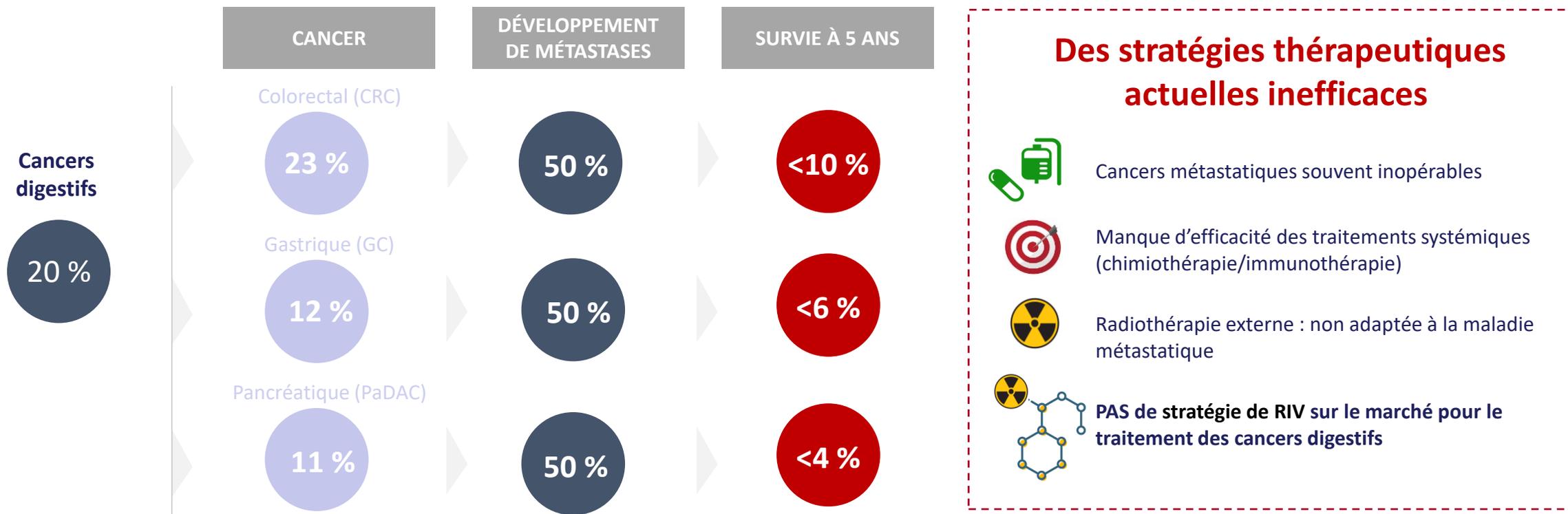


Accélération du développement des
thérapies ciblées en oncologie



Traitement individualisé : diminution des prises
en charge non efficaces, dose personnalisée

COMETE : les cancers digestifs

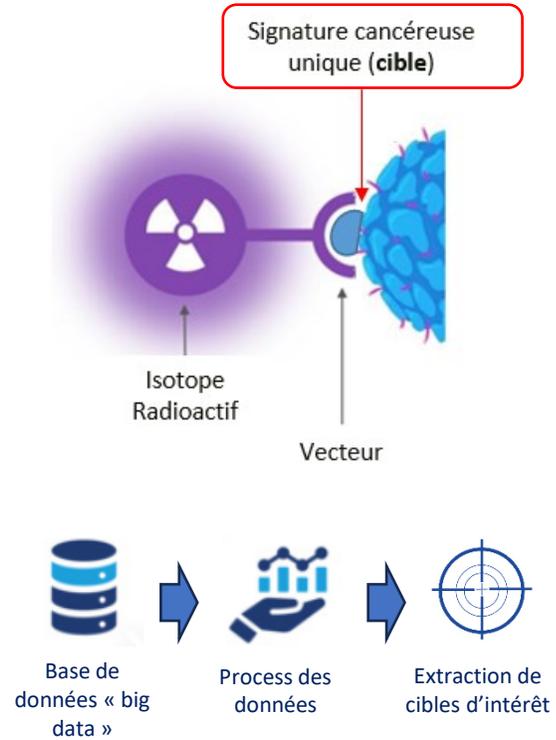


Approche RIV :

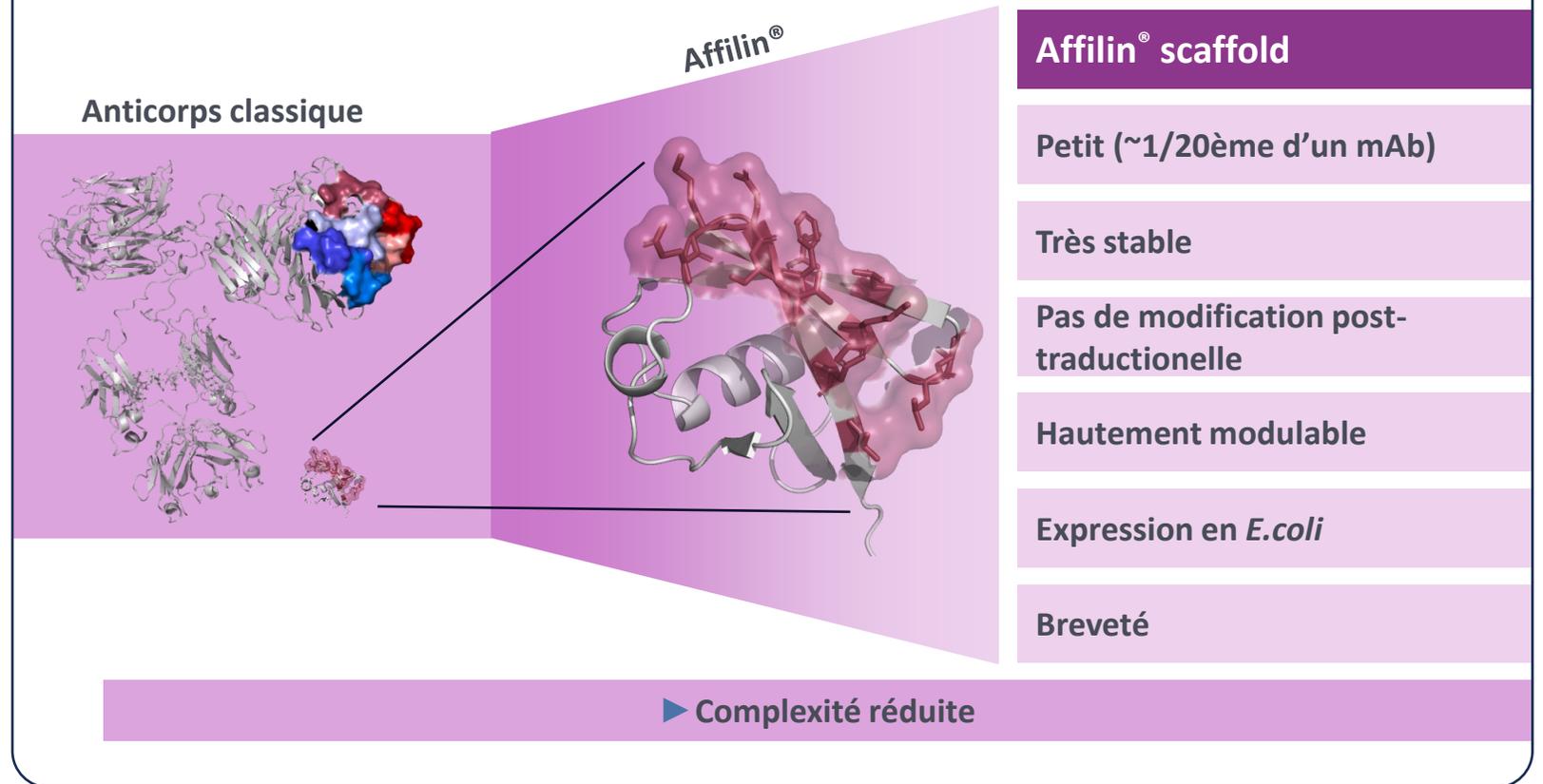
TECHNOLOGIE DE RUPTURE pour améliorer la survie des patients atteints de cancers digestifs métastatiques, pour répondre à un **BESOIN THÉRAPEUTIQUE NON SATISFAIT**.

COMETE : apport d'OPM

Identification et validation de cibles biologiques d'intérêt

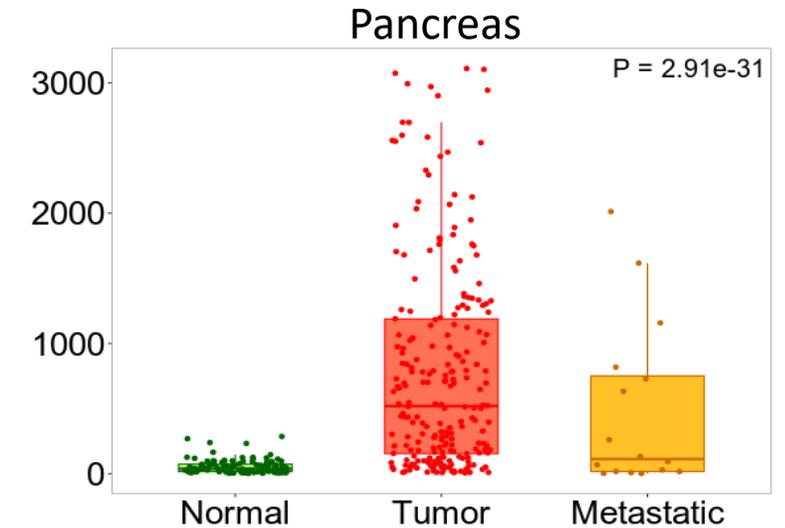


Apport et production des vecteurs



Première cible déjà identifiée

- Très fortement exprimée dans le colon et les métastases provenant du foie, ainsi que dans les cellules cancéreuses digestives, particulièrement dans le pancréas
- Niveau d'expression très bas dans les tissus normaux
- Sécrétion limitée dans le sang et le plasma
- Compétition faible, pas de phase III en cours
- Pourrait être une bonne cible de diagnostic : déjà un agent d'imagerie en préclinique avec des résultats prometteurs



Deal Navigo Proteins



- Signature le 15 mai 2024 d'un accord de collaboration stratégique pour la recherche et le développement de nouveaux agents de RIV
- Prestation de service dans la cadre du projet FEDER pour le développement de 2 paires radiothéranostiques
- Droit de licence sur les molécules de RIV
- Engagement de discussion pour la création d'un « joint asset vehicle » avec une participation des deux sociétés de l'ordre de 50/50%



Lieu : Halle, Allemagne

Expertise : Ingénierie des protéines

Technologie : Ligand Affilin®

Equipe : Solide et expérimentée



Conclusions

La RIV: une des priorités d'OPM

- La RIV fait partie des trois plateformes technologiques clés d'OPM et correspond à notre mission et à notre stratégie de médecine de précision
- Nous avons, dès 2022, identifié et internalisé les compétences nécessaires au développement de ces molécules
- Nous avons, avec notre plateforme d'IA OncoSNIPER, identifié des cibles thérapeutiques
- Nous avons choisi les technologies de vecteur nous semblant les plus prometteuses et signés des partenariats avec les entreprises les développant
- Nous avons reçu du financement public pour avancer sur ces programmes

Nous sommes **une des rares entreprises européennes cotée** sur ces développements



Contact us

Oncodesign Precision Medicine

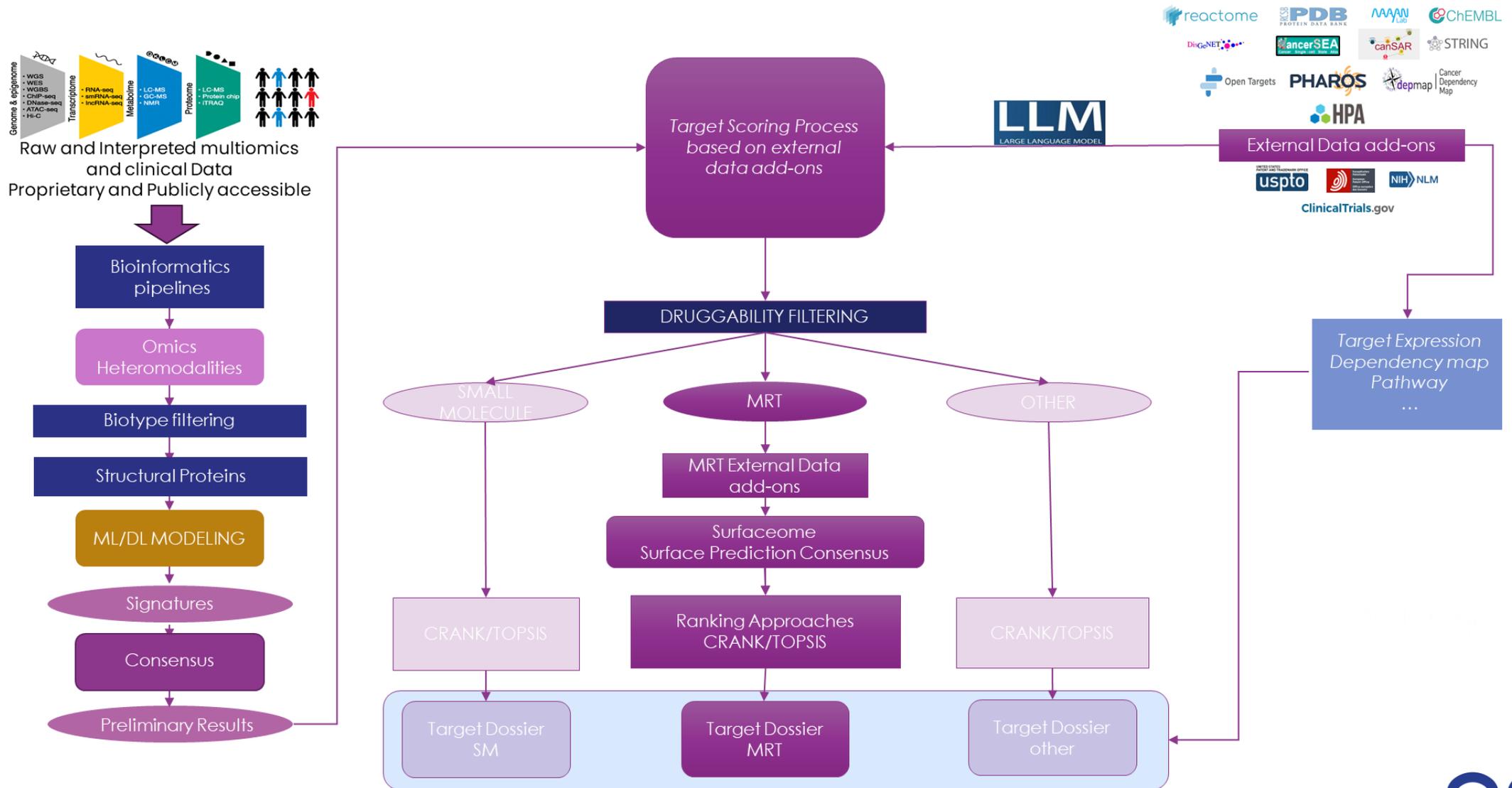
18 rue Jean Mazen
21000 Dijon France

+33 (0)3 80 78 82 60



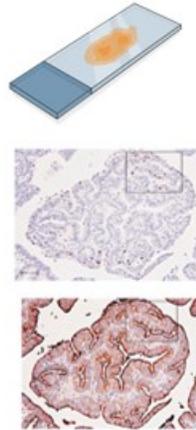
[oncodesign.com](https://www.oncodesign.com)

WP2- Identification et validation des cibles



WP2- Identification et validation des cibles

Immunohistochimie

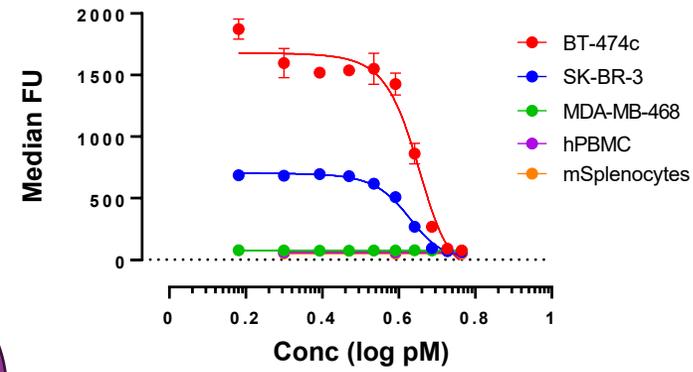


Validations
in vitro

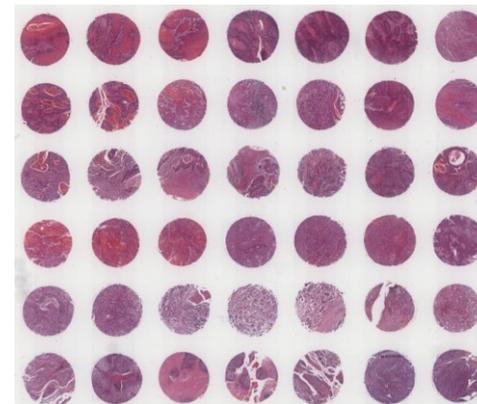
Cell culture



FACS



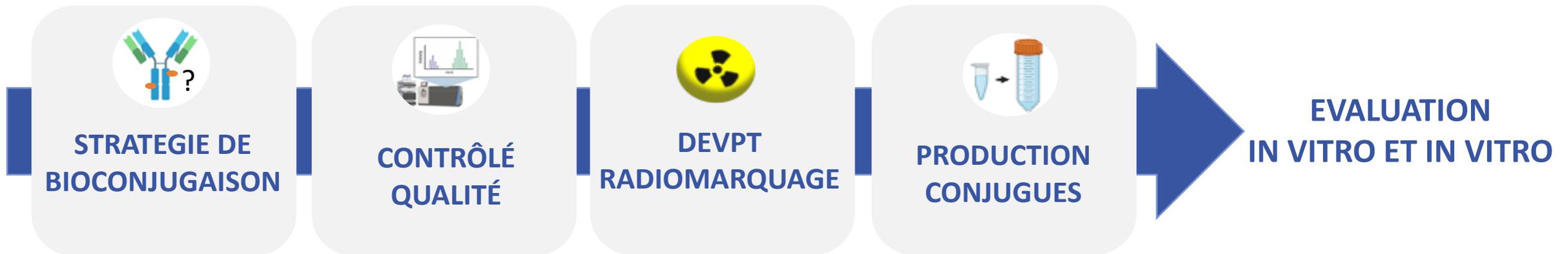
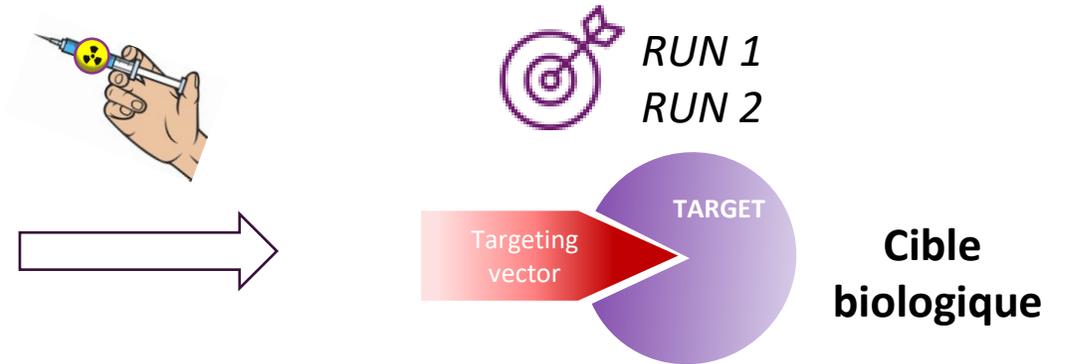
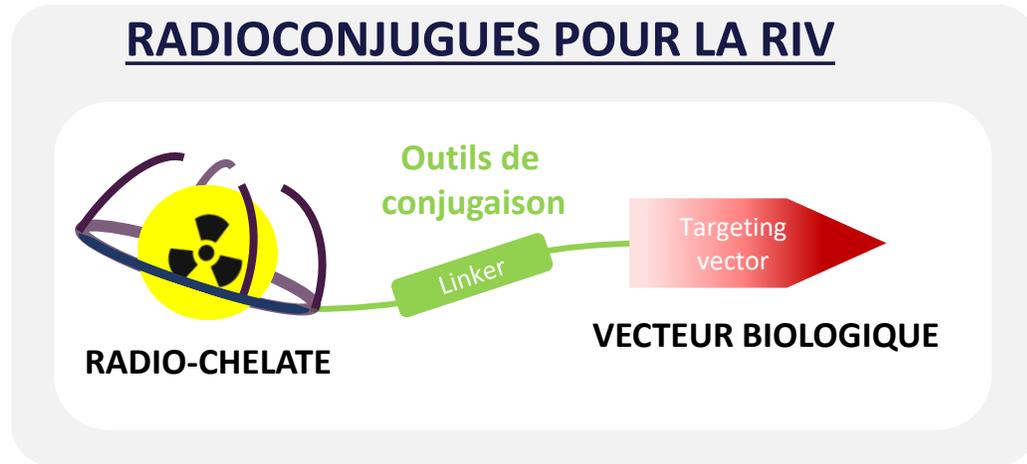
Tissu Micro Array



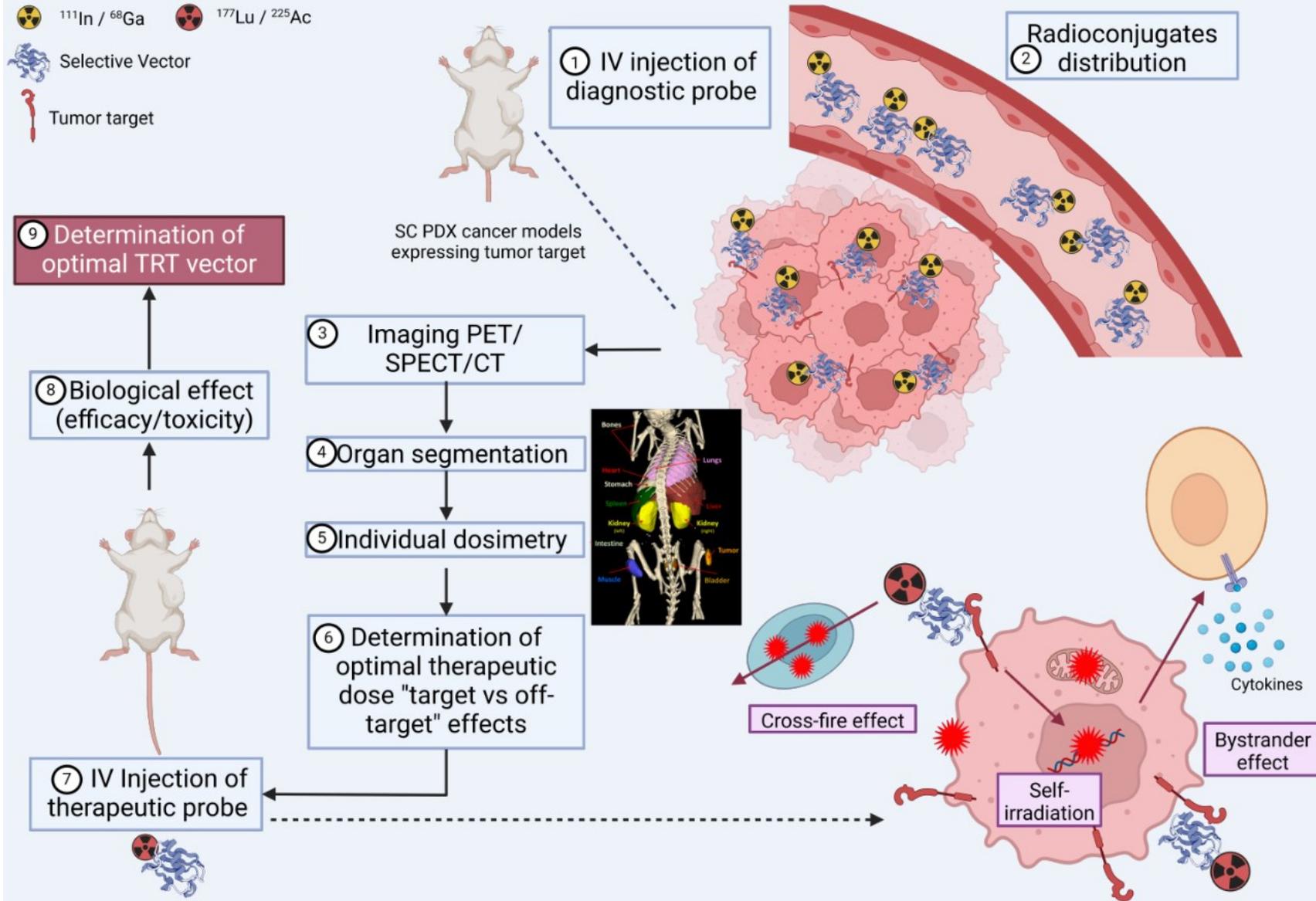
ncodesign
services

opm

WP3_4- Développement de molécules de RIV

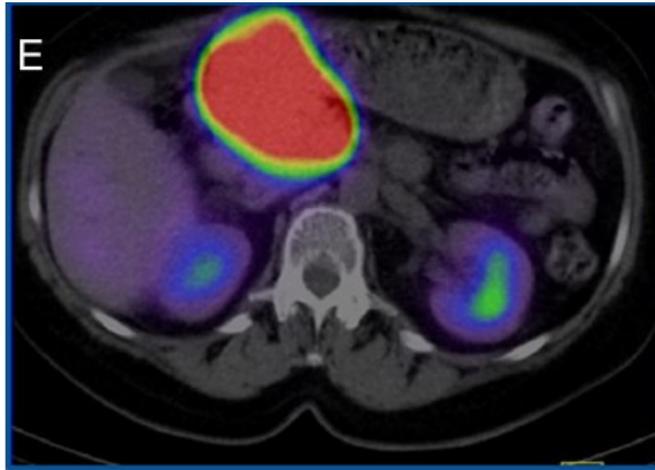


WP3_4- Développement de molécules de RIV



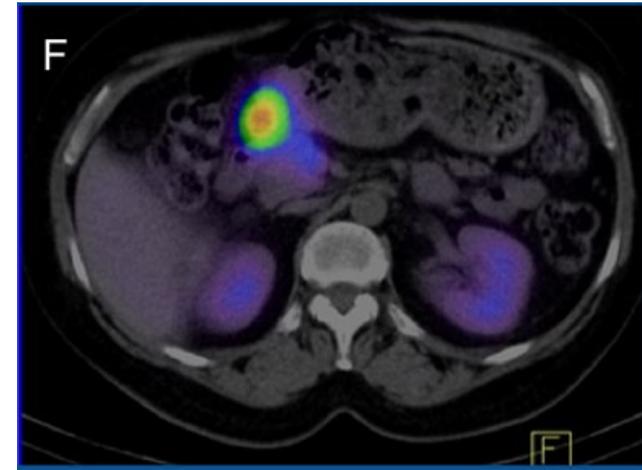
Exemple :

^{68}Ga -DOTATATE (Somakit) PET/CT avant et après traitement avec ^{177}Lu -DOTATATE (Luthatera)



Après 1 cycle de traitement

^{177}Lu -DOTATATE therapie



Après 6 cycles de traitement

Image mettant en évidence la tumeur primaire d'un patient avec with un gastrinome pancréatique envahissant le duodenum avec multiples métastases hépatiques

Le DOTATATE cible les récepteurs à la somatostatine surexprimés dans les cancers neuroendocrines

Kashyap et al., 2015



Exemple :

^{68}Ga -PSMA (Locametz) PET/CT avant et après traitement avec ^{177}Lu -PSMA (Pluvicto)

