

OPM détaille les résultats finaux de son étude de phase 1 avec OPM-101, inhibiteur de la cible RIPK2, avec des données de sécurité solides sans toxicité cardiaque, ouvrant la voie au lancement de la phase 1b/2a

- Finalisation du rapport d'étude de l'essai de phase 1 de l'OPM-101 contrôlé par placebo en double aveugle chez 104 volontaires sains (VS) ayant reçu OPM-101
- L'analyse des ECG enregistrés sur 24h révèle l'absence d'effet toxique d'OPM-101 sur les paramètres cardiaques
- Dans un essai *ex vivo* sur du sang total, OPM-101 a rapidement et complètement inhibé la libération stimulée de TNF α , un marqueur en aval de l'activation de la voie RIPK2, ce qui indique un puissant effet pharmacologique immunomodulateur
- La modélisation PK/PD permet d'anticiper qu'une concentration d'OPM-101 entre 100 et 300 ng/mL, permettrait d'obtenir une inhibition de la cible d'au moins 80% sur l'ensemble de la durée du traitement
- L'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique favorables d'OPM-101 soutiennent la poursuite de son développement clinique pour le traitement des maladies causées par une dérégulation de la voie impliquant sa cible thérapeutique, la kinase RIPK2
- Soumission d'un protocole d'essai clinique de phase 1b/2a prévu au quatrième trimestre 2024 pour un démarrage début 2025

Dijon (France), le 22 octobre 2024 à 18h00 CEST– Oncodesign Precision Medicine (OPM) (ISIN : FR001400CM63 ; Mnémonique : ALOPM), entreprise biopharmaceutique spécialisée en médecine de précision pour le traitement des cancers résistants et métastatiques, confirme et détaille aujourd'hui les résultats finaux de son étude clinique de phase 1 avec OPM-101, son inhibiteur de RIPK2 et candidat médicament administré par voie orale à des volontaires sains (VS), dont [les premiers résultats avaient été présentés le 16 juillet 2024](#). Cet essai clinique a débuté en février 2023, la base de données a été gelée en juin 2024, et les résultats complets et le rapport d'étude final ont été disponibles, comme prévu dans le calendrier de l'étude, en octobre 2024.

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

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

- Dans la partie en administration unique (SAD) de l'essai, 72 VS (âge moyen = 34 ± 11 ans) ont reçu une dose orale unique de placebo ou de 5, 20, 60, 150, 300, 600 ou 1 000 mg d'OPM-101, dont une cohorte dédiée à l'effet repas riche en graisses recevant 150mg et une autre sur l'effet sexe, recevant également 150mg.
- Dans la partie en administrations répétées (MAD) de l'essai, 32 VS (âge moyen = 36 ± 10 ans) ont reçu une dose orale de 75, 150 ou 300mg d'OPM-101 ou de placebo deux fois par jour pendant 14 jours consécutifs, dont une cohorte dédiée à l'effet sexe recevant 150mg deux fois par jour.

Des évaluations de sécurité (examen physique, signes vitaux, tests sanguins, ECG, holters) ont été effectuées régulièrement tout au long de l'essai. De plus, des échantillons sanguins ont été collectés pour mesurer les concentrations circulantes d'OPM-101 et l'engagement de RIPK2, la cible pharmacologique d'OPM-101 (mesurée par l'inhibition de la production stimulée de TNF α).

Données de sécurité robustes, sans toxicité sur les paramètres cardiaques

OPM-101 a été très bien toléré après administrations en SAD et MAD. Aucun événement indésirable sévère ni grave n'a été rapporté et il n'y a eu aucune interruption de l'étude pour aucun volontaire. Tous les effets indésirables survenus en cours de traitement et considérés comme étant au moins possiblement reliés au médicament et à l'étude étaient légers ou modérés. Quatorze volontaires sains (13,5%) ont rapporté un total de 18 événements indésirables considérés comme reliés au traitement de l'étude (OPM-101 ou placebo). Parmi eux, 12 volontaires sains (15%) ont rapporté un total de 15 événements indésirables et considérés comme reliés à OPM-101, en majorité des maux de tête. 80% de ces événements étaient légers et 20% modérés. Il n'y a pas eu de changement cliniquement significatif dans les tests de laboratoire liés à la sécurité signalé pendant les périodes de traitement pour toutes les cohortes de doses d'OPM-101 incluses dans l'analyse, à l'exception d'une volontaire ayant reçu une dose de 150mg deux fois par jour et qui a connu une augmentation modérée (3x normale) de l'ALT (enzyme hépatique) au cours de la MAD, entraînant l'interruption de son traitement au matin du 12^{ème} jour d'étude. Chez cette volontaire, d'autres augmentations de protéines hépatiques n'ont pas été constatées.

La fonction cardiaque a été suivie en détails avec des ECG 12 dérivations réalisés quotidiennement, en particulier au moment du pic des concentrations circulantes. Des enregistrements ECG sur 24h (holters) et des échographies cardiaques ont également été effectuées. Tous ces examens ont démontré des résultats normaux, sans relation avec les concentrations circulantes d'OPM-101, et sans modifications cliniquement significatives. Ce type de suivi se fait communément à ce stade de développement, et notamment pour des inhibiteurs de kinases. Les résultats obtenus font de OPM-101 une molécule de premier ordre dans ce domaine.

Résultats pharmacocinétiques et pharmacodynamiques prometteurs

OPM-101 inhibe de manière significative la voie RIPK2. La cinétique d'engagement de la cible et les résultats pharmacodynamiques ont montré une mise en place rapide et marquée de l'effet inhibiteur, déjà observé de 2 à 6h après la première administration, avec une inhibition maximale de 90 à 100%, et une inhibition minimale de 65% à 85% maintenue pendant les 14 jours d'administration en fonction des doses. L'inhibition est restée marquée (50% à 80%) 24h après la dernière administration du jour 14 dans la partie MAD.

Les paramètres pharmacocinétiques d'OPM-101 ont montré des résultats cohérents entre la partie SAD et MAD et des caractéristiques adaptées à une utilisation chez des patients. OPM-101 est rapidement absorbée avec un T_{max} observé entre 2-4h, une demi-vie terminale d'environ 12h, un état d'équilibre atteint après 3-4 jours et une exposition dose-dépendante en administrations répétées.

Sur la base de la relation PK/PD déterminée à partir des résultats de la partie MAD de l'étude, nous anticipons qu'un engagement très significatif de la cible ($\geq 80\%$) puisse être obtenu et maintenu avec une concentration plasmatique d'OPM-101 résiduelle (C_{\min}) dans un intervalle de 150 à 300 ng/mL. De plus, une modélisation de pharmacocinétique de population a permis de simuler différents régimes de doses pour une future étude clinique, et la dose cible pourrait être 150mg deux fois par jour.

OPM et le Professeur Peyrin-Biroulet, ont présenté les résultats de la phase 1 lors de l'United European Gastroenterology Week (UEGW) 2024 qui a eu lieu du 12 au 15 octobre 2024 à Vienne, Autriche.

Sur la base des résultats présentés aujourd'hui, OPM prévoit de soumettre un protocole pour une étude clinique de phase 1b/2a au quatrième trimestre 2024.

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

*« Ces résultats complets de l'étude de phase 1 confirment et valident OPM-101 en tant qu'inhibiteur hautement spécifique de la voie immunitaire RIPK2, efficace et bien toléré », ajoute **Jan Hoflack, Directeur Général et Directeur Scientifique d'OPM**. « Le domaine lié à cette voie est actuellement en pleine effervescence avec de nouvelles publications scientifiques précliniques et cliniques de grande qualité mentionnant un rôle potentiel pour un inhibiteur comme OPM-101 dans de multiples indications en immuno-oncologie, en plus du rationnel déjà bien établi pour le traitement des MICI et d'autres maladies inflammatoires. Notre équipe travaille actuellement à la validation des différentes options thérapeutiques disponibles pour OPM-101, dans le but de soumettre un dossier pour une étude clinique de preuve de concept chez les patients concernés, de manière rapide et efficace, avant la fin de l'année. L'idée actuelle d'un inhibiteur de RIPK2 sûr et efficace comme OPM-101 suggère un potentiel significatif à la fois dans les MICI et l'immuno-oncologie, deux des plus grands marchés pharmaceutiques actuels avec des besoins non satisfaits encore importants. »*

A propos d'Oncodesign Precision Medicine (OPM)

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

OPM a actuellement deux inhibiteurs de kinases en phase clinique : OPM-101, destiné au traitement des maladies immuno-inflammatoires chroniques digestives et en immuno-oncologie, a démontré qu'il disposait d'une marge thérapeutique importante et d'une absence de toxicité lors de sa phase I volontaires sains. OPM prépare actuellement un essai clinique de phase 1b/2a pour un démarrage début 2025. OPM-201, licencié à Servier et destiné au traitement de la maladie de Parkinson, termine cette année sa phase I volontaires sains avec le démarrage de Phase II prévu en 2025. Enfin, un troisième inhibiteur de kinase, OPM-102, visant l'oncologie est en phase de développement préclinique.

Ces trois molécules proviennent de la plateforme technologique Nanocyclix®, qui permet de concevoir et sélectionner de petites molécules macrocycliques inhibiteurs de kinase, très efficaces et sélectives. Nous avons aujourd'hui 12 000 molécules dans notre bibliothèque qui sont à l'origine d'une base de données unique et annotée sur un multitudes de paramètres essentiel pour le développement de ce type de produits. Nous utilisons des approches d'IA pour accélérer la découverte de candidats médicaments tout en réduisant le coût de cette phase.

Les deux autres plateformes technologiques d'OPM sont :

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

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

Pour plus d'informations : oncodesign.com



Contacts :

Oncodesign Precision Medicine

OPM

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

NewCap

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

NewCap

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