



OSE Immunotherapeutics

Société Anonyme à Conseil d'Administration au capital de 3.596.607,60 euros

Siège social : 22 Boulevard Benoni Goullin 44200 Nantes

479 457 715 RCS Nantes

DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2020 INCLUANT LE RAPPORT FINANCIER ANNUEL



Le présent Document d'Enregistrement Universel a été déposé le 15 avril 2021 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 198-270 du document d'enregistrement universel de l'exercice 2019 déposé auprès de l'AMF en date du 15 avril 2020 sous le n° D.20-0298 (<https://www.ose-immuno/financial-statements/>)
- Les comptes consolidés et les rapports d'audit correspondant figurant aux pages 178-237 du document de référence de l'exercice 2018 déposé auprès de l'AMF en date du 26 avril 2019 sous le n° D19-0424 (<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".

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.

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, 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.

L'épidémie mondiale du coronavirus Covid-19 continue d'évoluer rapidement. La mesure dans laquelle le coronavirus Covid-19 est susceptible d'avoir un effet sur l'activité et les essais cliniques de la Société dépendra des développements futurs, qui ne peuvent être prédits avec certitude, tels que la répartition géographique finale de la maladie, sa durée, les restrictions sur les voyages et les mesures de distanciation sociale dans l'Union Européenne, les États-Unis et dans d'autres pays, les fermetures ou perturbations d'entreprises et l'efficacité des mesures prises dans ces pays pour contenir et traiter la maladie. De plus, l'ampleur de l'impact négatif de cette épidémie sur les marchés financiers et sur le cours de l'action de la Société est inconnue à ce jour. A la date du Document d'Enregistrement Universel, l'économie mondiale est fortement impactée par l'épidémie.

* * *

Table des matières

1 PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITE COMPETENTE	10
1.1 PERSONNE RESPONSABLE DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL	10
1.2 ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL	10
1.3 DECLARATION D'UN EXPERT INTERVENANT DANS CE DOCUMENT	11
1.4 INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS	11
1.5 APPROBATION DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL.....	11
2 CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES	12
2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES.....	12
2.2 INFORMATION SUR LES CONTROLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNE, AYANT ETE ECARTES OU N'AYANT PAS ETE RENOUVELES	12
3 FACTEURS DE RISQUES	13
3.1 RISQUES LIES AU DEVELOPPEMENT DE NOS CANDIDATS-MEDICAMENTS	15
3.1.1 <i>Risques liés au développement des produits</i>	15
3.1.2 <i>Risques liés à la réalisation de phases cliniques et précliniques de ses produits en développement</i>	18
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>	24
3.1.4 <i>Risque de dépendance ou de retard opérationnel vis-à-vis des programmes en développement</i>	26
3.1.5 <i>Risques liés aux approches immuno-thérapeutiques retenues par la Société</i>	29
3.2 RISQUES LIES A LA STRATEGIE DE PARTENARIAT	33
3.2.1 <i>Risques liés à la recherche et à la dépendance vis-à-vis de partenariats actuels et futurs</i>	33
3.2.2 <i>Risques liés à des conflits potentiels pouvant affecter les relations de la Société avec ses licenciés</i>	38
3.3 RISQUES LIES A LA COMMERCIALISATION	38
3.3.1 <i>Risques liés à l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)</i>	38
3.3.2 <i>Risques liés à l'absence de réussite commerciale des produits</i>	39
3.3.3 <i>Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments</i>	41
3.4 RISQUES LIES AU DROIT DE PROPRIETE INTELLECTUELLE	41
3.4.1 <i>Risques liés à une protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle</i>	41
3.4.2 <i>Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité en particulier en matière de responsabilité du fait des produits</i> 43	
3.4.3 <i>Risques liés à des brevets et des droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers</i>	44

3.5	RISQUES LIES AUX BESOINS EN CAPITAL	45
3.5.1	<i>Risques liés à des financements complémentaires incertains</i>	45
3.5.2	<i>Risques liés à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche</i>	48
3.5.3	<i>Valorisation des actifs incorporels et tests de dépréciation</i>	49
3.6	ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES	49
3.7	FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES	51
4	INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR	52
4.1	RAISON SOCIALE	52
4.2	LIEU ET NUMERO D'ENREGISTREMENT	52
4.3	DATE DE CONSTITUTION ET DUREE.....	52
4.4	SIEGE SOCIAL, FORME JURIDIQUE ET LEGISLATION	52
5	APERÇU DES ACTIVITES	53
5.1	PRINCIPALES ACTIVITES	53
5.1.1	<i>Vaccins à base de cellules T.....</i>	54
5.1.2	<i>Immuno-Oncologie</i>	66
5.1.3	<i>Auto-Immunité & Inflammation.....</i>	72
5.1.4	<i>Recherche et développement</i>	80
5.2	PRINCIPAUX MARCHES.....	80
5.2.1	<i>Marché de l'immuno-oncologie.....</i>	80
5.2.2	<i>Marché des vaccins anti-Covid.....</i>	85
5.2.3	<i>Marché des maladies auto-immunes</i>	86
5.2.4	<i>Marché de la transplantation rénale.....</i>	87
5.2.5	<i>Marché de l'inflammation chronique.....</i>	87
5.3	EVENEMENTS IMPORTANTS DANS LE DEVELOPPEMENT DES ACTIVITES DE LA SOCIETE	88
5.4	STRATEGIE ET OBJECTIFS	93
5.4.1	<i>Une stratégie dynamique de développement en partenariat basée sur un portefeuille de produits innovants ..</i>	93
5.4.2	<i>Recherche & Développement : poursuite active de nouveaux programmes de recherche innovants, évolution du portefeuille de produits en phase clinique</i>	96
5.5	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	97
5.5.1	<i>Propriété industrielle</i>	97
5.5.2	<i>Marques et noms de domaine.....</i>	118
5.6	POSITION CONCURRENTIELLE	118
5.6.1	<i>Les traitements du cancer du poumon non à petites cellules.....</i>	118

5.6.2	<i>Traitements actuels du cancer du poumon avancé en 2ème ligne thérapeutique et choix du comparateur pour la phase 3</i>	121
5.6.3	<i>Auto-immunité et Inflammation</i>	131
5.7	INVESTISSEMENTS	147
5.7.1	<i>Principaux investissements réalisés par la Société</i>	147
5.7.2	<i>Principaux investissements à venir</i>	147
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>	147
5.7.4	<i>Impacts environnementaux des investissements réalisés par la Société</i>	148
6	STRUCTURE ORGANISATIONNELLE	149
6.1	PRESENTATION GENERALE DE LA SOCIETE	149
6.2	FILIALES ET PARTICIPATIONS	149
7	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET RESULTAT	151
7.1	SITUATION FINANCIERE	151
7.2	RESULTAT D'EXPLOITATION	152
7.2.1	<i>Principaux facteurs ayant une incidence sur le revenu d'exploitation</i>	152
7.2.2	<i>Explication des changements importants du chiffre d'affaires ou produit nets Etats financiers annuels comparés</i>	153
8	TRESORERIE ET CAPITAUX	155
8.1	INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX DE L'EMETTEUR	155
8.2	FLUX DE TRESORERIE	158
8.2.1	<i>Tableau de flux de trésorerie</i>	158
8.3	BESOINS DE FINANCEMENT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT	159
8.3.1	<i>Besoins en financement</i>	159
8.3.2	<i>Structure du financement</i>	160
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	164
8.5	SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES	164
9	ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE	165
9.1	INTRODUCTION	165
9.2	ETUDES PRECLINIQUES	166
9.3	CONDUITE ET REGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES	166
9.3.1	<i>L'autorisation d'essai clinique dans l'Union Européenne</i>	167

9.3.2	<i>L'autorisation d'essai clinique aux Etats-Unis</i>	169
9.3.3	<i>Publication des informations relatives aux essais cliniques.....</i>	169
9.4	REGLEMENTATION DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHE.....	169
9.4.1	<i>Procédures communautaires.....</i>	170
9.4.2	<i>Procédures d'enregistrement hors Union européenne.....</i>	171
9.4.3	<i>Dérogations aux procédures d'enregistrement usuelles</i>	171
9.4.4	<i>Médicaments orphelins.....</i>	173
9.5	TRANSPARENCE DES LIENS D'INTERET OU SUNSHINE ACT A LA FRANÇAISE	174
10	INFORMATIONS SUR LES TENDANCES	175
10.1	PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE	175
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	179
11	PREVISION OU ESTIMATION DU BENEFICE	180
12	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE	181
12.1	DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS	181
12.1.1	<i>Composition du Conseil d'Administration</i>	181
12.1.2	<i>Composition de l'équipe dirigeante opérationnelle</i>	186
12.1.3	<i>Déclarations relatives aux membres de la Direction et aux administrateurs.....</i>	187
12.2	CONFLITS D'INTERETS POTENTIELS AU NIVEAU DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE	188
13	REMUNERATION ET AVANTAGES	190
13.1	REMUNERATION BRUTE GLOBALE DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE	190
13.2	SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR AILLEURS PAR LA SOCIETE AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES	203
14	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.....	204
14.1	FONCTIONNEMENT ET MANDATS DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE.....	204
14.1.1	<i>Le Conseil d'Administration (articles 19 à 22 des statuts).....</i>	205
14.1.2	<i>La Direction Générale (articles 23 à 26 des statuts).....</i>	209
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.....	210
14.2.1	<i>Conventions entre la Société, un administrateur, le Directeur Général ou un Directeur Général Délégué ..</i>	210
14.3	COMITES.....	211
14.3.1	<i>Comité d'audit.....</i>	211
14.3.2	<i>Comité des rémunérations et des nominations.....</i>	213

14.3.3	Conseil scientifique consultatif.....	214
14.4	DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	214
14.5	MODIFICATIONS DANS LA GOUVERNANCE D'ENTREPRISE.....	216
15	SALARIES	217
15.1	RESSOURCES HUMAINES	217
15.1.1	Nombre de salariés	217
15.2	PARTICIPATION ET STOCK OPTIONS	217
15.2.1	Bons de souscription d'actions (BSA) et Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) ...	217
15.2.2	Attributions gratuites d'actions	219
15.3	CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION	220
16	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	221
16.1	EVOLUTION DE L'ACTIONNARIAT	221
16.1.1	Evolution de l'actionnariat sur 2 ans.....	221
16.1.2	Répartition du capital à la date d'enregistrement du présent Document d'Enregistrement Universel.....	221
16.2	DROITS DE VOTE DOUBLE	222
16.3	CONTROLE DE L'EMETTEUR.....	222
16.4	ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE.....	222
17	OPERATIONS AVEC DES PARTIES LIEES	223
17.1	CONVENTIONS SIGNIFICATIVES CONCLUES AVEC DES APPARENTES.....	223
17.1.1	Convention entre les filiales de la Société et des actionnaires	223
17.1.2	Transactions entre parties liées	223
18	INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR	226
18.1	INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES.....	226
18.1.1	Informations financières historiques.....	226
18.1.2	Changement de date de référence comptable	245
18.1.3	Normes comptables	245
18.1.4	Changement de référentiel comptable	245
18.1.5	Comptes annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2020.....	245
18.1.6	Comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2020	248
18.2	INFORMATIONS FINANCIERES INTERMEDIAIRES	300
18.3	AUDIT DES INFORMATIONS FINANCIERES ANNUELLES HISTORIQUES	300
18.3.1	Audit des informations financières annuelles historiques.....	300

18.3.2	<i>Autres informations auditées par les contrôleurs légaux</i>	300
18.3.3	<i>Autres informations non-auditées par les contrôleurs légaux</i>	300
18.4	INFORMATIONS FINANCIERES PRO FORMA	300
18.5	POLITIQUE EN MATIERE DE DIVIDENDES	300
18.5.1	<i>Politique de distribution de dividendes</i>	300
18.5.2	<i>Dividendes versés au cours des trois derniers exercices</i>	300
18.6	PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE	301
18.7	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE	301
19	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	302
19.1	CAPITAL SOCIAL	302
19.1.1	<i>Capital émis</i>	302
19.1.2	<i>Actions non représentatives du capital</i>	302
19.1.3	<i>Autocontrôle</i>	302
19.1.4	<i>Capital potentiel</i>	302
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>	311
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>	311
19.1.7	<i>Tableau d'historique du capital de la Société</i>	312
19.2	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS A LA DATE DU PRESENT DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL	312
19.2.1	<i>Objet social (article 2)</i>	313
19.2.2	<i>Droits attachés aux actions (articles 11 à 18)</i>	313
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>	317
20	CONTRATS IMPORTANTS	318
21	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	319
22	GLOSSAIRE	320
	ANNEXE A – RAPPORT DE GESTION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION	325
	ANNEXE B – RESULTATS DE LA SOCIETE AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES	362
	ANNEXE C – RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	364
	ANNEXE D – TABLES DE CONCORDANCE	403

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

Monsieur Alexis Peyroles

Directeur Général

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

Téléphone : +33 (0)2 28 29 10 10

Email : alexis.peyroles@ose-immuno.com

Bureau de Paris : 100, avenue de Suffren, 75015 Paris

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 330 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 15 avril 2021

Monsieur Alexis Peyroles

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 Jean-Baptiste Bonnefoux

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

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'acquérir 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 deux produits en partenariat (avec Boehringer Ingelheim et Servier), 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 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 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. Si la Société a pu profiter des ressources générées par les accords de licences, elle a également choisi de saisir les opportunités de marché en réalisant, fin 2020, une levée de fonds à destination des investisseurs institutionnels pour 18,6 millions d'euros. Compte-tenu de ses projets, la Société aura certainement besoin de capitaux supplémentaires et un financement sur les marchés pourrait entraîner une nouvelle dilution actionnariale.

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 22 mars 2021.

À la date du présent Document d'Enregistrement Universel, les risques décrits ci-dessous 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. 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 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 oeuvre 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.

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 droits de propriété intellectuelle		
3.4.1	Risques liés à une protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle	Modéré	Élevé
3.4.2	Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité en particulier en matière de responsabilité du fait des produits	Modéré	Élevé

3.4.3	Risques liés à des brevets et des droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers	Faible	Élevé
3.5	Risques liés aux besoins en capital		
3.5.1	Risques liés au besoin de financement de l'activité	Élevée	Critique
3.5.2	Risques liés à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche	Modéré	Modéré
3.5.3	Valorisation des actifs incorporels et tests de dépréciation	Modéré	Modéré

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®, CoVepiT) 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'immunorégulation 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 aux passages 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 dans les maladies auto-immunes. 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 - European Medicines Agency, et la FDA – Food & Drug Administration).

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.

A titre d'exemple, la Société entend discuter avec les autorités de santé réglementaires (FDA et EMA) pour analyser les résultats cliniques positifs de l'étude Atalante 1, et déterminer les meilleures options pour poursuivre le développement de

Tedopi® et maximiser les données positives obtenues en matière de ratio bénéfice/risque. Sur la base de ces discussions à venir, et en fonction des commentaires des autorités de santé, la Société cherchera à obtenir une autorisation de mise sur le marché dans un sous-groupe de patients identifiés, sauf si les agences de santé venaient à considérer qu'une ou des études complémentaires sont nécessaires.

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.

Par ailleurs, la souche de coronavirus Covid-19, qui se propage dans de nombreux pays dont la France, ou une crise équivalente, pourrait entraîner un prolongement de la durée des essais cliniques en cours ou plus largement des perturbations 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 le recrutement des patients pour ses essais cliniques ;
- Des retards ou difficultés dans le lancement de sites cliniques, y compris des difficultés dans le recrutement d'investigateurs et du personnel des sites cliniques ;
- Le détournement des ressources de soins de santé de la conduite des essais cliniques, notamment le détournement des hôpitaux servant de sites pour les essais cliniques de la Société et du personnel hospitalier soutenant la conduite de ces essais cliniques ;
- L'interruption d'activités clés liées aux essais cliniques, telles que la surveillance des sites d'essais cliniques, en raison des restrictions de voyages imposées ou recommandées par les autorités fédérales ou étatiques, employeurs ou autres ;
- Des limitations dans les ressources humaines qui seraient habituellement concentrées sur la conduite des essais cliniques de la Société, notamment en raison de la maladie d'employés ou de membres de leur famille ou la volonté des employés d'éviter tout contact avec d'importants groupes de personnes.

C'est en effet ce que la Société a dû subir lorsqu'elle a, conjointement avec le Comité indépendant d'experts scientifiques (IDMC, Independent Data Monitoring Board)¹ et le Comité de pilotage de l'essai, analysé l'impact potentiel de l'épidémie de Covid-19 sur l'essai Atalante 1. En raison du risque accru de la Covid-19 sur les patients atteints d'un cancer du poumon avancé et de l'impact potentiel sur les données de l'essai, sur la recommandation de l'IDMC et du Comité de pilotage d'Atalante 1, OSE Immunotherapeutics a décidé, en avril 2020, l'arrêt volontaire et définitif du screening et de l'inclusion de nouveaux patients dans l'étape 2 initialement prévue dans l'essai et qui n'a donc pas été conduite.

C'est également la pandémie de Covid-19 qui a obligé à suspendre temporairement en mars 2020 le screening et le recrutement de nouveaux patients dans TEDOPaM.

Outre les risques listés ci-dessus, et dans le cadre des essais cliniques menés par la Société dans des pays qui subissent un effet accru du coronavirus Covid-19, la Société pourrait également rencontrer les effets défavorables suivants :

- Des retards, de la part des autorités administratives, dans l'obtention d'autorisations nécessaires au lancement des essais cliniques prévus par la Société ;
- Des retards de réception par les sites cliniques des fournitures et du matériel nécessaires à la réalisation des essais cliniques de la Société ;
- L'interruption du commerce maritime mondial qui pourrait affecter le transport des matériaux d'essais cliniques, tels que les médicaments expérimentaux et les médicaments servant de base de comparaison utilisés pour les essais cliniques de la Société ;
- Des changements de réglementations locales en raison des mesures prises au regard de l'épidémie de coronavirus COVID-19, qui pourraient obliger la Société à modifier les modalités de ses essais cliniques, pouvant ainsi entraîner des coûts imprévus, voire l'interruption de ces derniers ;
- Des retards au niveau des interactions nécessaires avec les autorités locales, les comités d'éthique ou d'autres organismes importants et tiers cocontractants en raison de limitations au niveau des ressources humaines ou de congés forcés d'employés d'État ;
- Le refus des autorités réglementaires d'accepter les données provenant d'essais cliniques menés dans ces zones géographiques touchées.

Ces mêmes perturbations pourraient se matérialiser en cas d'apparition d'une autre maladie contagieuse ou d'une autre souche d'un virus.

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 perturbations liées à la crise sanitaire de la Covid-19 décrites ci-dessus ou une crise équivalente pourraient affecter de la même manière les prestataires de la Société (cf. également 3.1.3 ci-dessous).

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.

¹Comme prévu dans le protocole de l'essai Atalante 1, un « Independent Data Monitoring Committee » (IDMC) est en charge de revoir régulièrement les données collectées tout au long de l'essai. Ce comité indépendant d'experts scientifiques, habituel dans les grands essais cliniques multicentriques randomisés, est chargé d'évaluer l'avancement de l'étude, les données de tolérance et les principaux critères d'efficacité dans l'intérêt des patients.

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.

Par ailleurs, la communication de résultats intermédiaires ou finaux erronés d'études cliniques pourrait avoir des conséquences importantes sur la réputation de la Société vis-à-vis de publics clefs tels que le monde scientifique et médical, les sociétés pharmaceutiques ou les marchés financiers. La définition et la mise en œuvre d'un plan de communication intégrant un processus de revue des données sortantes limitent ce risque.

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, anticorps monoclonaux ou bi-spécifiques agonistes ou antagonistes, en immuno-oncologie et dans les maladies auto-immunes.

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

VACCINS

TEDOPI®

Résultats positifs de l'étape 1 de l'essai clinique de phase 3 dans le cancer du poumon non à petites cellules

Tedopi®, vaccin thérapeutique, est une combinaison brevetée de 10 néo-épitopes sélectionnés et optimisés à partir de 5 antigènes tumoraux (technologie Memopi®). Ces 10 néo-épitopes génèrent une réponse spécifique des cellules T cytotoxiques dirigées contre les cellules cancéreuses qui expriment au moins un de ces antigènes tumoraux. Les épitopes sélectionnés sont optimisés chimiquement et combinés pour éviter des phénomènes de tolérance immune (on parle alors de « néo-épitopes »). Tedopi® est un traitement personnalisé qui s'adresse aux patients HLA-A2+, un récepteur clé de la réponse cytotoxique.

Tedopi® a validé l'étape 1 de son essai clinique de phase 3 dans le cancer du poumon non à petites cellules (essai nommé Atalante 1), en stade IIIB invasif ou IV métastatique en Europe, aux Etats-Unis et en Israël. L'étude visait à évaluer les bénéfices du produit chez des patients HLA-A2 positifs en 2ème ou 3ème ligne de traitement après échec d'un checkpoint inhibiteur, une population spécifique pour laquelle aucun traitement validé n'est disponible à ce jour, et dont le besoin médical est fort. Le critère d'évaluation principal est la survie globale.

Le critère principal de l'étape 1 prévue au protocole de la phase 3 de l'essai Atalante 1 a été atteint avec un taux de survie à 12 mois chez les patients traités par Tedopi® et une différence de 10 % en absolu de ce taux de survie par rapport à la chimiothérapie. Les résultats ont montré une durée de survie globale clairement améliorée avec Tedopi® par rapport au traitement standard, l'allongement significatif de la survie après progression, le maintien d'un bon score ECOG* reflétant l'évolution de l'état général de santé du patient, et la confirmation d'un bon profil de tolérance.

**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 de 0 à 5, allant de pleinement actif (0) à complètement handicapé, puis au décès (5).*

Ces résultats confirment la valeur et l'intérêt thérapeutique de Tedopi® chez une population de patients atteints d'un cancer du poumon avancé après échec d'un traitement par checkpoint inhibiteur pour laquelle il n'existe pas de traitement validé à ce jour, et en attente de nouvelles options thérapeutiques. La Société poursuit le recueil de données cliniques complémentaires et l'analyse de l'ensemble des résultats pour identifier et confirmer un sous-groupe de patients d'intérêt. En parallèle, compte tenu d'un renforcement significatif de la valeur de Tedopi® grâce à ces résultats positifs d'étape 1, la Société poursuit l'exploration d'opportunités de partenariats potentiels pour le produit.

En raison de l'épidémie mondiale de la Covid-19, la Société, conjointement avec l'IDMC et le Comité de pilotage de l'essai, avait analysé l'impact potentiel de l'épidémie sur l'essai Atalante 1. En raison du risque accru de la Covid-19 sur les patients atteints d'un cancer du poumon avancé et de l'impact potentiel sur les données de l'essai, sur la recommandation de l'IDMC et du Comité de pilotage d'Atalante 1, OSE Immunotherapeutics a décidé, en avril 2020, l'arrêt volontaire et définitif du screening et de l'inclusion de nouveaux patients dans l'étape 2 initialement prévue dans l'essai et qui n'a donc pas été conduite.

A ce jour, la Société entend discuter avec les autorités de santé réglementaires (FDA et EMA) pour analyser ces résultats cliniques positifs et déterminer les meilleures options pour poursuivre le développement de Tedopi® et maximiser les données positives obtenues en matière de ratio bénéfice/risque. Sur la base de ces discussions à venir, et en fonction des commentaires des autorités de santé, la Société cherchera à obtenir une autorisation de mise sur le marché dans un sous-groupe de patients identifiés, sauf si les agences de santé venaient à considérer qu'une ou des études complémentaires sont nécessaires.

Cancer du pancréas

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

En raison de la pandémie de Covid-19, le screening et le recrutement de nouveaux patients dans TEDOPaM avaient été suspendus temporairement en mars 2020. Après une revue des données collectées avant fin mars 2020 selon le protocole initial (Tedopi® seul ou en combinaison avec Opdivo® versus chimiothérapie par FOLFIRI), le Comité indépendant d'experts scientifiques de l'essai (IDMC, « Independent Data Monitoring Committee ») a recommandé d'arrêter l'évaluation du traitement par Opdivo® dans le bras en combinaison avec Tedopi® et d'introduire un bras de traitement par chimiothérapie (FOLFIRI) en combinaison avec Tedopi®. Le GERCOR a modifié le schéma de traitement en conséquence et les premières nouvelles inclusions sont attendues au cours du deuxième trimestre 2021 (en fonction de l'impact Covid-19) selon un protocole amendé comparant Tedopi® en combinaison avec la chimiothérapie FOLFIRI versus FOLFIRI, en traitement de maintenance après un traitement d'induction par FOLFIRINOX. Le critère principal de l'essai reste le taux de survie à un an.

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

**** FOLFIRI : chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile et irinotecan**

Cancer de l'ovaire

En mars 2021, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et le Comité de Protection des Personnes (CPP) ont donné leur autorisation pour démarrer un nouvel essai clinique de Phase 2 évaluant Tedopi® chez des patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire (essai TEDOVA) sous la promotion du groupe coopérateur ARCAGY-GINECO. Tedopi® sera évalué en monothérapie et en combinaison avec Keytruda® (pembrolizumab), un checkpoint inhibiteur de Merck, en traitement de maintenance après chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire.

L'étude TEDOVA comprendra 3 bras de traitement et évaluera Tedopi®, vaccin à base de néo-épitopes, en traitement de maintenance en monothérapie ou en combinaison avec l'anti-PD-1 Keytruda® 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 et les données de l'étude sont attendues fin 2023.

Le risque principal sur Tedopi® est lié plus spécifiquement à l'essai de phase 3 ne démontrant pas un rapport bénéfices/risques suffisant et pouvant donner lieu à des demandes supplémentaires des agences du médicament en Europe et aux Etats-Unis.

CoVepiT

CoVepiT, vaccin prophylactique multi-cibles et de protection à long terme, a été développé à partir d'épitopes pour lutter contre les infections au SARS-CoV-2, le virus responsable de la Covid-19. Ce vaccin est composé de fragments de peptides sélectionnés (épitopes) et optimisés par des algorithmes d'intelligence artificielle pour accroître la réponse immune et induire une forte réponse mémoire des cellules T.

CoVepiT s'appuie sur la technologie propriétaire Memopi®, dont l'efficacité et la tolérance ont été validées par l'étape 1 de l'étude clinique de phase 3 de Tedopi®, combinaison de néo-épitopes antitumorale, chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules.

Les résultats des études précliniques et ex vivo chez l'homme menées avec CoVepiT ont montré :

- Des données qui soutiennent le potentiel de CoVepiT à devenir un vaccin innovant et différencié contre la Covid-19, basé sur une technologie d'induction des lymphocytes T mémoires contre des cibles multiples du virus SARS-CoV-2.
- Des résultats qui démontrent que CoVepiT permet de générer des cellules T mémoires sentinelles résidentes des tissus barrières, comme les voies respiratoires et le poumon, associées à une immunité protectrice à long terme.
- L'émergence de nouveaux variants mutés du coronavirus renforce l'approche multi-épitopes contre 11 protéines du virus pour générer une réponse des lymphocytes T.

Ces résultats d'études précliniques et ex vivo chez l'homme, et l'émergence probable de nouveaux variants de SARS-CoV-2, constituaient un rationnel solide pour poursuivre le développement de CoVepiT, un vaccin contre la Covid-19 basé sur une technologie vaccinale qui induit une réponse durable des lymphocytes T mémoires contre des cibles multiples du coronavirus.

Le 1^{er} avril 2021, OSE Immunotherapeutics a annoncé l'autorisation de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et du Comité d'éthique belges pour démarrer un essai clinique de Phase 1 qui évaluera la tolérance, la réactogénicité et l'immunogénicité du vaccin chez 48 adultes volontaires sains.

Le risque principal sur CoVepiT est lié aux résultats de son développement clinique.

IMMUNO-ONCOLOGIE

BI 765063 (OSE-172)

En phase 1 clinique dans les tumeurs solides avancées, développé en partenariat avec Boehringer Ingelheim

BI 765063 (OSE-172) est un anticorps monoclonal antagoniste de la cible SIRP α , un récepteur fortement exprimé par les cellules myéloïdes et les cellules macrophagiques suppressives présentes dans le microenvironnement tumoral et favorisant la croissance tumorale. Ce checkpoint inhibiteur s'inscrit dans la transformation des cellules décrites comme « TAM » (Tumor-Associated Macrophages), macrophages associés à la tumeur, et des cellules myéloïdes suppressives « MDSC » (Myeloid-Derived Suppressor Cells) pour bloquer ces cellules à mauvais pronostic et les transformer en cellules de bon pronostic. BI 765063 est en cours de phase 1 clinique dans les tumeurs solides avancées, le premier patient ayant été inclus en juin 2019.

Des résultats sur la Phase 1 d'escalade de dose en monothérapie seront présentés au congrès de l'ASCO début juin 2021 avec un abstract accepté qui sera publié par l'ASCO le 20 mai 2021 sur son site internet et donnera lieu à un communiqué de presse de la société.

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

AUTO-IMMUNITÉ ET INFLAMMATION

FR104

En phase 1/2 clinique dans la transplantation rénale et projet de phase 2 dans une indication de niche dans les maladies auto-immunes

FR104 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.

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.

En décembre 2020, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et le Comité de Protection des Personnes ont donné leur autorisation d'essai clinique de phase 1/2 évaluant FR104, administré pour la première fois chez des patients ayant reçu une transplantation rénale de novo. 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.

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 de novo.

En parallèle, OSE Immunotherapeutics envisage un nouvel essai clinique de phase 2 de FR104 dans une indication de niche dans les maladies auto-immunes, a priori la maladie de Graves, une maladie qui touche les fonctions de la glande thyroïde qui sécrète trop d'hormones thyroïdiennes, pouvant entraîner notamment une hyperthyroïdie, des complications cardiologiques ou de l'ostéoporose.

Les risques sur FR104 sont liés aux résultats de son développement clinique dans la transplantation rénale et à la mise en place et aux résultats d'un développement clinique dans une indication de maladie auto-immune.

OSE-127/S95011

En cours d'étude de phase 2 clinique dans la rectocolite hémorragique (OSE) et une autre étude de phase 2 prévue dans la maladie de Sjögren (Servier), développé en partenariat avec Servier

OSE-127/S95011 est un anticorps monoclonal immunomodulateur qui vise le récepteur CD127, la chaîne alpha du récepteur de l'Interleukine 7.

OSE-127/S95011 fait l'objet d'une option de licence en 2 étapes accordée à Servier pour son développement et sa commercialisation dans les maladies auto-immunes. Cette option de licence permettra de développer le produit jusqu'à la finalisation d'une phase 2 clinique. Après des résultats cliniques positifs de phase 1 d'OSE-127/S95011 et l'exercice de l'option 1 en février 2019, une étude de phase 2 est en cours dans la rectocolite hémorragique depuis décembre 2020 sous la promotion d'OSE Immunotherapeutics et une autre étude de phase 2 dans le syndrome de Sjögren, sous la promotion de Servier, dont le démarrage est prévu fin du 2^{ème} trimestre/début du 3^{ème} trimestre 2021. L'exercice de l'option 2 est prévu à la finalisation de ces deux études de phase 2, et en priorité celle dans le syndrome de Sjögren. La poursuite du développement après la phase 2, si l'étape 2 de cette option de licence est validée, sera assurée par Servier.

Les résultats de l'étude clinique de Phase 1 d'OSE-127/S95011 ont montré 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. Néanmoins, l'efficacité d'OSE-127/S95011 devra être démontrée dans la suite du développement clinique : dans la phase 2 en cours dans la rectocolite hémorragique sous la promotion d'OSE, et dans l'autre phase 2 prévue dans le syndrome de Sjögren, sous la promotion de Servier. Par ailleurs, si Servier décide de ne pas lever l'option 2 à l'issue de la phase 2 clinique, la poursuite du développement du produit pourrait être compromise pour des raisons scientifiques (comme des nouvelles données non prévisibles à ce jour) ou non scientifiques (liées par exemple à une nouvelle orientation stratégique de Servier).

Les risques sur OSE-127/S95011 sont liés aux résultats de son développement clinique et à la poursuite de son développement dans le cadre d'un partenariat.

EN PHASE PRECLINIQUE

IMMUNO-ONCOLOGIE

CLEC-1

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. Des anticorps monoclonaux antagonistes qui bloquent ce nouveau signal « Don't Eat Me » ont été identifiés.

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.

Ce programme de recherche est mené en collaboration avec le Dr Elise Chiffolleau (CRTI, Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie, UMR - INSERM 1064, Centre Universitaire de Nantes).

BiCKI®

BiCKI® est une nouvelle plateforme d'inhibiteurs bispécifiques de points de contrôle visant le récepteur PD-1 et d'autres cibles innovantes.

La nouvelle plateforme de protéines de fusion bispécifiques est construite autour d'une ossature centrale anti-PD-1 (OSE-279), nouveau traitement de référence en oncologie, fusionnée à de nouvelles cibles d'immunothérapies, encore non divulguées à ce jour, à l'exception du premier produit issu de cette plateforme : ciblant l'IL-7. La plateforme BiCKI® vise à inhiber les inhibiteurs de points 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-PD-1, BiCKI® est conçue 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.

OSE-279

OSE-279 est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-1. Il devrait entrer en phase clinique 1/2 en 2021 dans une indication de niche en immuno-oncologie. Cela permettrait à la Société de détenir en propre un anti-PD-1 breveté qu'elle pourrait par la suite développer en combinaison avec d'autres produits de son portefeuille.

AUTO-IMMUNITE ET INFLAMMATION

OSE-230

OSE-230 est un anticorps agoniste de ChemR23, ou « chemerin chemokine-like receptor 1 » (CMKLR1), un récepteur couplé aux protéines G (GPCR) exprimé sur les cellules immunitaires myéloïdes modulatrices de l'inflammation. OSE-230 a le potentiel d'activer les voies de résolution physiologiques de l'inflammation chronique et de restaurer l'intégrité du tissu pathologique.

Des données précliniques d'efficacité ont montré qu'OSE-230 est le premier anticorps monoclonal activateur de récepteurs spécialisés de la résolution qui restaure l'hémostase du tissu pathologique, son intégrité et ses fonctions. Le produit dispose d'un fort potentiel thérapeutique dans de nombreuses pathologies chroniques.

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, dans les maladies auto-immunes et inflammatoires.

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 : la poursuite du suivi des patients déjà inclus dans l'essai de phase 3 avec Tedopi® dans le cancer du poumon dont l'étape 1 a été positive, l'essai de phase 2 avec Tedopi® en combinaison thérapeutique dans le cancer du pancréas, l'essai de phase 2 de Tedopi® en combinaison dans le cancer de l'ovaire, l'essai de Phase 1 de CoVepiT contre la Covid-19, l'essai de phase 2 d'OSE-127/S95011 dans la rectocolite hémorragique, l'essai de phase 1 de BI 765063 (OSE-172) dans les tumeurs solides avancées, ou pour la production de lots cliniques de ces produits en cours de développement clinique.

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 sera pas capable de produire, développer et commercialiser ses produits avec succès.

Les principaux sous-traitants en charge de la gestion des essais cliniques ou la fabrication des lots cliniques sont :

- Pour l'essai de phase 3 avec Tedopi® dans le cancer du poumon dont l'étape 1 a été positive :
CRO (Clinical Research Organization) : Linica (siège au Japon et présence internationale)
Production du principe actif : Polypeptide (Etats-Unis)
Production du produit fini : Baccinex (Suisse)
- Pour l'essai de Phase 1 de CoVepiT contre la Covid-19 :
CRO (Clinical Research Organization) : ICTA (France)
Production du principe actif : Polypeptide (Etats-Unis et Strasbourg/France)
Production du produit fini : Baccinex (Suisse)
- Pour l'essai de phase 2 d'OSE-127/S95011 dans la rectocolite hémorragique :
CRO (Clinical Research Organization) :
Production du principe actif : LFB (France)
Production du produit fini : Baccinex (Suisse)
- Pour l'essai de phase 1 de BI 765063 (OSE-172) dans les tumeurs solides avancées, ou pour la production de lots cliniques de ces produits en cours de développement clinique :
CRO (Clinical Research Organization) : MedPace (société internationale dont le siège est Etats-Unis)

Production principe actif et produit fini : sous la responsabilité du partenaire Boehringer Ingelheim (Merck en France et Lonza en Suisse)

- Pour l'essai de phase 1 / 2 de FR104 dans la transplantation rénale :
 Production du principe actif : KBY (États-Unis)
 Production du produit fini : Baccinex (Suisse)

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, la crise sanitaire actuelle de la Covid-19, l’apparition d’une autre maladie contagieuse ou une autre souche d’un virus 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.

Il est délicat de prédire l’évolution de l’épidémie et la manière dont les restrictions des individus ou les mesures gouvernementales supplémentaires pourraient impacter le futur recrutement de patients dans les sites participant aux études en cours.

Pour les patients qui participent déjà aux différents essais cliniques, il existe un risque que certains participants ne puissent pas assister aux visites de suivi prévues par le protocole des études en raison de restrictions gouvernementales ou locales. La Société cherche à atténuer ce risque par le recours aux téléconférences et aux vidéoconférences dans le cadre du suivi des études cliniques avec notamment les investigateurs cliniques. En outre, la pandémie pourrait entraîner des retards dans les études précliniques. Afin de minimiser la surcharge des services de soin, d’assurer la sécurité des nouveaux patients, d’éviter les déviations majeures liées à des visites de suivi manquées et de minimiser les contacts entre les patients et les équipes d’investigation clinique, le recrutement de nouveaux patients dans l’essai clinique TEDOPaM a été suspendu temporairement et les délais d’initiation des Phases 2 OSE-127/S95011 pourront être impactés au cours des prochains mois.

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, dans les maladies auto immunes et en transplantation. 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 diversifiés d'immunothérapie 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, maladies auto-immunes, transplantation).

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 s'en trouveraient 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 d'éléments 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 contre le cancer ou dans les maladies auto-immunes et notamment de la survenance de nombreux facteurs, tels que :

- **Tedopi®** : la validation auprès des autorités de santé de la 1^{ère} étape de la phase 3 terminée en mars 2020, dans le cancer du poumon après échec d'un checkpoint inhibiteur ; la réussite de l'essai clinique de phase 2 de Tedopi® en cours en combinaison avec une chimiothérapie par FOLFIRI dans le cancer du pancréas versus chimiothérapie par FOLFIRI (cet essai de phase 2 étant conduit sous la promotion du GERCOR) ; la réussite de l'essai clinique de phase 2 de Tedopi® en traitement de maintenance en monothérapie ou en combinaison avec l'anti-PD-1 Keytruda® 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.
- **CoVepiT** : ce programme de vaccin contre la Covid-19, qui entre en phase 1 clinique suite à l'autorisation le 1^{er} avril 2021 des autorités réglementaires belges, devra franchir avec succès cette phase clinique pour poursuivre son développement.

- **BI 765063 (OSE-172)** : ce programme, développé dans le cadre d'un accord mondial de collaboration et de licence exclusive avec Boehringer Ingelheim Internal GmbH, devra franchir avec succès sa phase 1 clinique en cours dans des tumeurs solides avancées et les étapes ultérieures de son développement clinique en immuno-oncologie.
- **CLEC-1, BiCKI®, OSE-279** : la poursuite ou non du développement clinique de ces produits dépendra des résultats des étapes de leur développement préclinique pour les amener vers un programme clinique en immuno-oncologie.
- **OSE-127/S95011** : ce programme, développé dans le cadre de l'option de licence en 2 étapes avec Servier, après avoir franchi avec succès sa phase 1 clinique pour évaluer son potentiel dans les maladies auto-immunes inflammatoires, devra franchir avec succès l'étape de la phase 2 clinique, en priorité dans le syndrome de Sjögren (Phase 2a menée par Servier), ou dans la rectocolite hémorragique (Phase 2 menée par OSE Immunotherapeutics), avant que ce programme puisse être pris en charge par Servier.
- **FR104** : après des résultats cliniques de phase 1 positifs, ce programme devra franchir avec succès l'étape de la phase 2 en cours transplantation rénale et celle de la mise en place et des résultats d'une phase 2 clinique dans une indication de maladie auto-immune.
- **OSE-230** : la poursuite ou non du développement préclinique dépendra des résultats des étapes de développement préclinique pour amener OSE-230 vers un programme clinique dans la résolution de l'inflammation.
- 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 médicament et est nécessairement inhérent à l'activité de la Société. Pour le développement du médicament en Phase 3 sur le cancer du poumon, la Société estime qu'il existe un risque plus réduit en phase 3 (par rapport aux projets en Phase 2) de ne pas atteindre le stade de l'AMM.

- Pour Tedopi®, des autorisations réglementaires pourraient ne pas être obtenues, retardées dans l'attente de nouveaux essais cliniques, ou obtenues qu'à des conditions plus restrictives ; à cet égard, la Société entend discuter avec les autorités de santé réglementaires (FDA et EMA) pour analyser ces résultats cliniques positifs et déterminer les meilleures options pour poursuivre le développement de Tedopi® et maximiser les données positives obtenues en matière de ratio bénéfice/risque. Sur la base de ces discussions à venir, et en fonction des commentaires des autorités de santé, la Société cherchera à obtenir une autorisation de mise sur le marché dans un sous-groupe de patients identifiés, sauf si les agences de santé venaient à considérer qu'une ou des études complémentaires sont nécessaires.
- La crise sanitaire actuelle de la Covid-19, l'apparition d'une autre 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 tel ou un retard dans la revue réglementaire par les autorités compétentes ;
- Les partenaires laboratoires pharmaceutiques en place déjà signés 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 et les désordres immunitaires liés aux maladies auto-immunes et à la transplantation.

EN IMMUNO-ONCOLOGIE

A 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 checkpoints inhibiteurs agissant sur les cellules T (Yervoy® BMS, Opdivo® BMS, Keytruda® Merck, Tecentriq® Roche, Imfinzi® Astra Zeneca, Pfizer/Merck Serono, Bavencio® Merck, et d'autres enregistrés ou en cours d'enregistrement), et un vaccin Thérapeutique, le Provenge®.

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

Les checkpoints inhibiteurs agissant sur les lymphocytes T

Une classe nouvelle de produits dits « checkpoints inhibiteurs » (levant de façon non spécifique les freins qui bloquent les cellules T cytotoxiques) est également entrée sur le marché. Les checkpoints inhibiteurs 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 1ère 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 PD-1. 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 (NSCLC) métastatique (2015), 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 1ère ligne de traitement dans le cancer du rein.

Keytruda® (pembrolizumab, Merck & co) : second anticorps monoclonal visant le même frein PD-1. 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 (NSCLC) (2015), 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-oesophagienne (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 2ème ligne pour les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) métastatique avec une expression du biomarqueur PD-1, en octobre 2016, Keytruda® a été autorisé en 1ère ligne dans le NSCLC pour des patients exprimant fortement le marqueur PD-1 (proportion du facteur PD-L1 exprimé à plus de 50 % au niveau tumoral). En mai 2017, Keytruda® a obtenu son enregistrement conditionnel en 1ère ligne (en combinaison avec pemetrexed et carboplatine) dans le NSCLC, quelle que soit l'expression du PD-L1. En août 2018, Keytruda® a été enregistré en 1ère ligne (en combinaison avec pemetrexed et chimiothérapie à base de platines) dans le NSCLC métastatique non épithélial sans aberration génomique tumorale du gène EGFR ou ALK. En octobre de la même année, en 1ère ligne (en combinaison avec carboplatine et paclitaxel) dans le NSCLC, quelle que soit l'expression du PD-L1. En avril 2019, le produit a été enregistré en 1ère ligne en monothérapie du NSCLC de stade III (proportion du facteur PD-L1 exprimé à plus de 1% au niveau tumoral).

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 companion 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 2ème ligne pour des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) 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 NSCLC 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 1ère ligne dans le cancer du poumon à petites cellules. En 2020, il a été enregistré en combinaison avec Avastin® dans le carcinome hépatocellulaire.

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 résécable (février 2018) chez les patients n'ayant pas progressé après chimio et radiothérapie. 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 PD-1 ou son ligand PD-L1 sont en cours de développement aux Etats-Unis, en Europe et en particulier en Chine.

En 3ème 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 checkpoint inhibiteur, aucun traitement validé n'est disponible à ce jour.

La Société développe, en partenariat avec Boehringer Ingelheim International, un checkpoint inhibiteur de nouvelle génération, BI 765063 (OSE-172), qui agit sur des cellules myéloïdes suppressives et les macrophages. En mars 2019, la Société a reçu des agences de santé en France et en Belgique l'autorisation d'essai clinique de phase 1 du produit dans différents types de cancers solides mais n'a pas encore de résultats. Aucune certitude n'existe pour l'instant pour l'obtention de résultats cliniques appropriés pour la suite du développement avec des atouts concurrentiels qui restent à démontrer cliniquement.

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.

Si la Société a réalisé avec succès sa phase 2 pour le traitement du cancer du poumon pour son produit Tedopi® (résultats positifs obtenus sur un nombre limité de patients), ils peuvent ne pas être confirmés par les phases ultérieures sur un plus grand nombre de patients (les essais de phase 3 nécessitent un plus grand nombre de patients que les essais de phase 2). Les résultats positifs de l'étape 1 de l'essai clinique de phase 3 (N = 99 patients), mené dans le cancer du poumon non à petites cellules après échec d'un traitement par checkpoint inhibiteur, ont montré que le critère principal de cette étape avait été atteint avec un taux de survie à 12 mois chez les patients traités par Tedopi® et une différence de 10 % en absolu de ce taux de survie par rapport à la chimiothérapie. Ces résultats confirment l'intérêt thérapeutique de Tedopi®. La Société poursuit les analyses complémentaires des données issues de l'étape 1.

Par ailleurs, en raison de l'épidémie mondiale de la Covid-19, sur la recommandation de l'IDMC et du Comité de pilotage de l'étude, la Société a décidé l'arrêt volontaire et définitif du screening et de l'inclusion de nouveaux patients dans l'étape 2 initialement prévue dans l'essai et qui ne sera donc pas conduite.

A ce jour, la Société entend discuter avec les autorités de santé réglementaires (FDA et EMA) pour analyser ces résultats cliniques positifs et déterminer les meilleures options pour poursuivre le développement de Tedopi® et maximiser les données positives obtenues en matière de ratio bénéfice/risque. Sur la base de ces discussions à venir, et en fonction des commentaires des autorités de santé, la Société cherchera à obtenir une autorisation de mise sur le marché dans un sous-groupe de patients identifiés, sauf si les agences de santé venaient à considérer qu'une ou des études complémentaires sont nécessaires.

Les données issues des essais cliniques pourraient être fortement impactées par la pandémie mondiale de la Covid-19 et par le risque accru qu'elle fait peser sur les patients atteints d'un cancer du poumon avancé, la Covid-19 pouvant provoquer de graves complications pulmonaires chez ces patients particulièrement fragilisés. De plus, pour la sécurité des patients, les recommandations de plusieurs sociétés savantes médicales préconisent, pour le moment, la suspension volontaire du recrutement de nouveaux patients dans les essais cliniques en cancérologie.

De plus, comme cela devient de plus en plus fréquemment le cas en oncologie, les produits de la Société devront 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 AUTO-IMMUNES

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 TNFα par des anticorps anti-TNFα ou en bloquant les lymphocytes B par des anti-CD20).

Les principaux acteurs dans 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 a finalisé positivement l'étude de phase 1, toutefois les premiers résultats peuvent ne pas être confirmés par les phases cliniques ultérieures.

OSE-127/S95011 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 qui devra démontrer l'efficacité du produit dans le syndrome de Sjögren ou la rectocolite hémorragique ; aucune certitude n'existe pour l'instant pour l'obtention de résultats cliniques appropriés pour la suite de leur développement 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 et d'option 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 quatre accords de licence et d'option 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.

Selon l'accord initial signé en décembre 2016, OSE Immunotherapeutics a accordé à Servier une option de licence en deux étapes pour acquérir les droits mondiaux exclusifs pour le développement et la commercialisation d'OSE-127/S95011 jusqu'à la finalisation d'une étude de phase 2 prévue dans la rectocolite hémorragique, une maladie auto-immune de l'intestin. Cet accord porte sur un montant total pouvant atteindre 272 millions d'euros dont un paiement de 10,25 millions d'euros à la signature (reçu début 2017) et un paiement de 30 millions d'euros à l'exercice d'une option de licence en 2 étapes (dont 10 millions d'euros à l'option 1 – exercée en février 2019 et payé en mars 2019 - et 20 millions d'euros à l'exercice de l'option 2). Un avenant de mars 2020 a modifié les modalités d'exercice potentiel de l'étape 2 de l'option de licence : OSE Immunotherapeutics pourra recevoir de Servier un paiement d'étape de 5 M€ à l'inclusion du premier patient dans une étude clinique de phase 2a (promoteur Servier) qui devrait démarrer fin du 2^{ème} trimestre/début du 3^{ème} trimestre 2021, dans le syndrome de Sjögren, une maladie auto-immune systémique caractérisée par une atteinte des glandes exocrines, en particulier des glandes lacrymales et salivaires. Un paiement supplémentaire de 15 M€ est prévu à l'exercice de l'option, à l'issue des deux études de phase 2 prévues, et en priorité à l'issue de celle dans le syndrome de Sjögren.

Les paiements ultérieurs seront liés à des étapes de développement clinique, à l'enregistrement dans plusieurs indications, puis à des étapes de ventes avec des redevances à deux chiffres.

Un accord mondial de collaboration et de licence exclusive a été conclu en avril 2018 avec Boehringer Ingelheim International pour développer conjointement BI 765063 (OSE-172) 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 BI 765063 (OSE-172). 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, et 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 en mars 2019 et à l'inclusion du 1^{er} patient dans cette étude.

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.

Enfin, un quatrième 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 (500 000 euros) 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. 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.

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

Par ailleurs, dans le cas de la crise sanitaire actuelle 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 royalties.

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. A noter qu'au 31 décembre 2018, OSE a repris les droits mondiaux de FR104 auprès de Janssen Biotech dans le cadre d'un accord de licence mondial conclu en 2013 suivi d'une levée d'option de licence en juillet 2016. La décision de Janssen Biotech de rendre le programme OS à la Société a été motivée par une révision interne de sa propre stratégie et une priorisation de son portefeuille de produits. Depuis, la Société évalue les meilleures options pour mener les prochaines étapes de développement du produit, prêt à entrer en phase 2 clinique prévue dans les maladies auto-immunes ou la transplantation, y compris des opportunités de partenariat mondial.

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 événements 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 ne 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.

3.2.1.2 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 accords 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/S95011** au sein du consortium EFFIMab, un programme préclinique et clinique de 20 M€ 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/S95011 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 M€ visant à étudier la tolérance et l'efficacité clinique d'BI 765063 (OSE-172), nouvelle immunothérapie du cancer qui sera 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-703** a obtenu un financement de 386 milliers euros (décembre 2017) dans le cadre d'un appel à projets du Fonds Unique Interministériel (FUI) - Régions, dédié au financement de projets des pôles de compétitivité, pour identifier de nouveaux anticorps monoclonaux et de nouvelles cibles thérapeutiques au sein d'un programme collaboratif portant sur le développement d'un test innovant permettant d'explorer et de mesurer la cytotoxicité d'anticorps monoclonaux. Ce projet de recherche, appelé HybridADCC, d'un coût total de 2,4 millions d'euros, est financé par le FUI à hauteur de 1,2 million d'euros et a été labellisé par le pôle Atlanpole Biotherapies.
- **Immunomonitor** (« Treatment Response Monitoring for Cancer Immunotherapies Using Immune Repertoire Analysis »), un projet de recherche financé à hauteur 435 milliers euros par Bpifrance (juillet 2018) dans le cadre d'un appel à projets européen, Eurostars mené au sein d'un consortium européen de cinq partenaires. L'objectif de ce projet collaboratif est de valider cliniquement une plateforme d'analyse des données de séquençage du répertoire immunitaire (TCR, récepteur T), issues de patients traités avec l'immunothérapie Tedopi®.
- **CoVepiT** : un financement de 5,2 millions d'euros a été accordé à la Société en décembre 2020 dans le cadre de l'appel à projets PSPC-COVID, opéré pour le compte de l'Etat par Bpifrance dans le cadre du Programme d'investissements d'avenir (PIA). Le financement de l'Etat français, d'un montant total de 5,8 M€ pour l'ensemble du consortium dont 5,2 M€ pour OSE Immunotherapeutics, permettra, à l'atteinte de certains critères, en particulier de soutenir l'étude CoVepiT 1, la fabrication d'un lot clinique selon les Bonnes Pratiques de Fabrication et la phase 1 clinique qui évaluera la sécurité et l'immunogénicité de CoVepiT chez des adultes volontaires sains.

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 la crise sanitaire actuelle 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), 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.

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.

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.

3.2.1.3 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 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 de contrat d'exploitation.

Deux 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 d'un 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/S95011 dans les maladies auto-immunes.

En mars 2013, un contrat d'exploitation a été signé avec l'INSERM pour l'anticorps FR104 incluant le dépôt d'un brevet en copropriété. Pour le produit FR104, l'exercice de la licence par Janssen Biotech en juillet 2016 a donné lieu à des règlements financiers auprès de l'INSERM.

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 ses accords ou au moment de leur renouvellement ou de leur renégociation. La relation avec ses 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, notamment OSE-127/S95011 (accord d'option de licence en 2 étapes avec Servier) et BI 765063 (OSE-172) (accord de collaboration et de licence avec Boehringer Ingelheim International) 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 la 1^{ère} étape de sa phase 3, dernière phase d'étude clinique avant enregistrement ;
- 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 en cours de développement lui permettant à terme de commercialiser ses produits, 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 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, 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 (voir paragraphe 6.2.2, Les pathologies ciblées et traitements en immuno-oncologie). 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 checkpoints inhibiteurs.

FR104, OSE-127/S95011 et BI 765063 (OSE-172) 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 anti-cancer 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 checkpoints inhibiteurs), 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 (checkpoints inhibiteurs, combinaisons de checkpoints inhibiteurs, 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.

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 Etats 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 au droit de propriété intellectuelle

3.4.1 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 Etats-Unis en 2013 dans le cancer pulmonaire dit « 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 concernant le FR104, 2 familles de brevets pour OSE-127/S95011, 5 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 ses 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.

3.4.2 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 Food and Drug Administration (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 bénéfice/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.

3.4.3 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.

3.5 Risques liés aux besoins en capital

3.5.1 Risques liés à des financements complémentaires incertains

La Société dispose de la trésorerie nécessaire à la poursuite de ses activités dans les 12 prochains mois suivant la parution des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020 (29 368 K€ au 31/12/2020) lui permettant de financer la continuation de ses programmes cliniques et précliniques (Tedopi® ; CoVepiT, dont le développement est soutenu par un financement obtenu dans le cadre de l'appel à projets PSPC-COVID, opéré pour le compte de l'Etat par Bpifrance dans le cadre du Programme d'investissements d'avenir ; OSE-279, dont le développement sera soutenu par la première tranche du prêt accordé par la Banque Européenne d'Investissement début 2021 ; OSE-230 ; CLEC-1 ; FR104 ; OSE-127/S95011 dont le développement est en partie pris en charge jusqu'en phase 2 dans le cadre de l'accord d'option de licence avec Servier et 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 (avril 2018) 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.

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.

Les paiements potentiels à recevoir incluent 5 millions d'euros de Servier au premier patient inclus dans l'étude de phase 2 dans le syndrome de Sjögren et la première tranche de la BEI de 10 millions d'euros qui donnera lieu à la publication d'un prospectus.

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, aucun des produits de la Société n'a été mis sur le marché 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 :

- Levées d'options ;
- Revenus liés à la réalisation des milestones ;
- 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 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/S95011, le consortium EFFI-CLIN sur le programme BI 765063 (OSE-172), ou le programme de financement HybridADCC sur le programme OSE-703.

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.

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. 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'en 2017, la Société a majoritairement dégagé des pertes opérationnelles.

La Société a réalisé une perte opérationnelle de 19 M€ au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2020, 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.

A cet égard, la Société a réalisé le 18 novembre 2020 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 réalisée par la construction accélérée d'un livre d'ordres, pour un montant de 18,6 millions d'euros. Grâce à cette levée de fonds, la Société a renforcé sa visibilité financière jusqu'au premier trimestre 2022. Le montant total de cette augmentation de capital correspond à l'émission de 2 517 589 actions ordinaires nouvelles à un prix de souscription de 7,40 € par action ordinaire nouvelle (prime d'émission incluse), soit un taux de dilution de 16,3 % du capital avant l'opération sur une base non diluée et de 14,0 % après l'opération. Le prix de souscription des Actions Nouvelles a été fixé à 7,40 € soit une décote de 18,7 % par rapport au dernier prix de clôture boursière (au vendredi 13 novembre 2020)².

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 demandera le versement avant fin mai 2021, permettra d'élargir le développement clinique de Tedopi®, évalué en combinaison avec un checkpoint inhibiteur, 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, ce qui entraînera un effet dilutif pour les actionnaires.

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.

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et, compte tenu de la levée de fonds réalisée en novembre 2020, des nouvelles aides publiques reçues et du prêt de la BEI, OSE Immunotherapeutics considère que sa trésorerie disponible à la date d'enregistrement du présent Document Universel d'Enregistrement lui permet de financer ses dépenses d'exploitation courante dans les 12 prochains mois.

La trésorerie disponible au 28 février 2021 est de 20,7 millions d'euros et ne tient pas compte du CIR 2020 de 5,1 millions d'euros et de la première tranche du prêt de la BEI de 10 millions d'euros à recevoir.

² Le prix de souscription de 7,40 € par Action Ordinaire Nouvelle représente une décote de 19,9 % par rapport à la moyenne pondérée par les volumes des cours de l'action de la Société des trois (3) dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, soit le 11, le 12 et le 13 novembre 2020.

La société a par ailleurs estimé l'impact de la crise de la Covid-19 sur sa trésorerie. Ainsi, bien que certains milestones pourraient être décalés de quelques mois suite au ralentissement des essais cliniques, les charges devraient également être reportées.

Ainsi, la Société estime que sa trésorerie actuelle devrait lui permettre de financer à la fois les essais cliniques en cours et à venir, en particulier la poursuite des développements cliniques et précliniques relatifs à Tedopi®, CoVepiT, BI 765063 (OSE-172), CLEC-1, OSE-279, OSE-127/S95011, FR104, OSE-230 et la R&D en cours pendant les 12 prochains mois à compter de la date de l'enregistrement du présent Document Universel d'Enregistrement.

La Société entend par ailleurs bénéficier des aides publiques existantes, du type crédit d'impôt recherche ou venant des consortiums EFFIMab et EFFI-CLIN. Concernant le programme EFFIMab, la cinquième étape clé a eu lieu courant 2020, et le rapport a été remis au cours du 3^{ème} trimestre 2020, ce qui a déclenché un versement par Bpifrance de 1 326 milliers d'euros en janvier 2021. Un accord a été signé avec la BPI en décembre 2020 afin de financer le développement de son vaccin Covepit ce qui devrait, à l'atteinte de certains critères, déclencher des paiements pour un montant total de 5,2M€ sur l'année 2021.

Si la Société a, pour la première fois, eu récemment recours à l'emprunt bancaire de façon substantielle (financement BEI de 25 millions d'euros dont la première tranche sera tirée d'ici fin mai 2021), elle entend se financer pour l'essentiel par émission d'actions nouvelles jusqu'à ce que les conditions de rentabilité permettent le financement par la dette, sauf si des instruments d'aide mis en place par le Gouvernement Français et par l'intermédiaire des banques étaient disponibles et intéressants en termes de coût. A cet égard, il est à noter que la Société a bénéficié de trois prêts pour un total de 7M€ en mai 2020 dans le cadre du PGE mis en place par l'Etat.

Dans ces conditions, par l'effet de l'emprunt BEI, la Société devient exposée à des risques de liquidité en cas de survenance d'un cas de défaut usuel en pareille matière, entraînant le remboursement anticipé de cet emprunt bancaire et des intérêts.

Afin de couvrir les besoins de financement dont la Société pourrait avoir besoin pour accélérer le développement clinique de ses produits ou en développer de nouveaux, l'Assemblée générale mixte du 17 juin 2020 a délégué au Conseil d'Administration les pouvoirs pour réaliser des opérations de levées de fonds primaires ou secondaires.

La Société pourrait faire appel à différentes sources de financement, soit via des investisseurs lors d'une opération sur les marchés financiers, 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.

3.5.2 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 2020), 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 et 3 059 K€ au titre de l'exercice 2019 et devrait recevoir 5 120 K€ au titre de 2020.

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.

3.5.3 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 2020 et n'ont pas donné lieu à la comptabilisation d'une dépréciation.

3.6 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 2020.

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 2020) ;

- 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 (11 K€ versés sur 2020) ;
- Une police d'assurance multirisque professionnelle pour ces locaux, souscrite auprès de Generali (3,4 K€ payés en 2020)
- Compte tenu des investissements en matériel de laboratoire sur 2018, 2019 et 2020, la Société dispose dorénavant d'une assurance spécifique sur ce matériel (4.5K€ versés sur 2020) ;
- Compte tenu de l'avancée du développement de son produit Tedopi®, la Société s'est dotée d'une couverture d'assurance spécifique du fait des essais cliniques auprès de I4CT, afin de couvrir la responsabilité d'OSE Immunotherapeutics vis-à-vis des patients dans les pays concernés.
- La Société a également contracté des assurances pour les phases 1 des produits OSE-127/S95011 (7 K€ comptabilisés au titre de 2020), BI 765063 (OSE-172) (6 K€ comptabilisés au titre de 2020) et 8,6 K€ pour la phase 3 de Tedopi®.

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.

3.7 Faits exceptionnels et litiges

La Société n'a été impliquée, au cours de l'exercice 2020 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 969500HIUWVG6NZSM05.

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

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 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.

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. Quatre produits sont au stade de phase clinique.

5.1 Principales activités

PRODUIT	CIBLE	INDICATION	PRECLINIQUE	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3
Tedopi*	Néo-épitopes	CPNPC après échec CKI				Essai ATALANTE 1
Tedopi*	Néo-épitopes	Cancer du pancréas avancé Cancer de l'ovaire (180 patientes prévues)		*Essai TEDOPaM Essai TEDOVA		GERCOR ARCAGY - GINECO
CoVepiT	Epitopes	Vaccin COVID-19 de 2ème génération (48 sujets prévus)				
BI 765063 (OSE-172)	Antagoniste SIRPα-CD47	Tumeurs solides				Boehringer Ingelheim
CLEC-1	Checkpoint myéloïde	Divers cancers				
BiCKI* Plateforme Bi-Fonctionnelle	Cellules T + Cibles innovantes	Divers cancers				
OSE-279	Anti-PD-1	Indication de niche				
OSE-127	Antagoniste de IL-7R	Rectocolite hémorragique (OSE) (150 patients prévus)				SERVIER
OSE-127	Antagoniste de IL-7R	Syndrome de Sjögren (SERVIER)				
FR104	Antagoniste de CD28	Maladies auto-immunes & Transplantation				
OSE-230	Agoniste anti-ChemR23	Résolution de l'inflammation				

* En raison de la crise du COVID-19, la reprise du recrutement de nouveaux patients dans l'essai clinique TEDOPaM est prévue en 2021.

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 Vaccins à base de cellules T

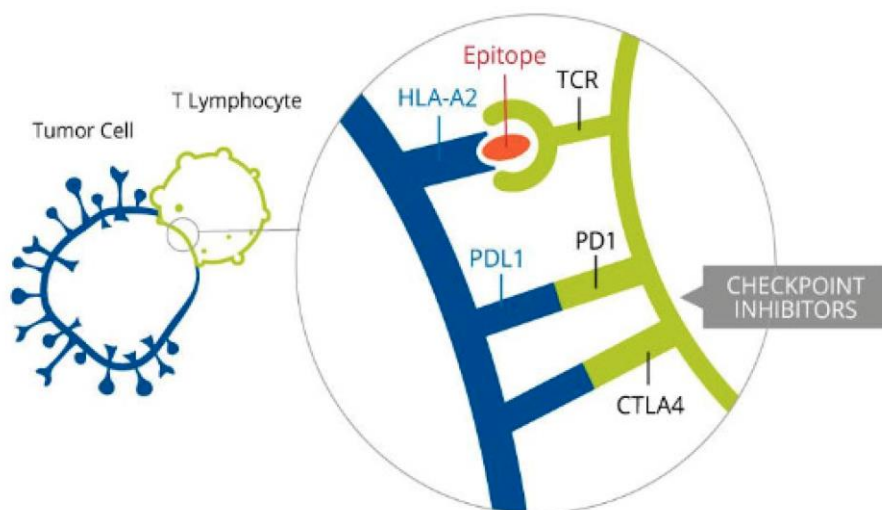
5.1.1.1 Développement clinique

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

Tedopi® est une combinaison de 10 néoépitopes (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 immuno-dominance (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 Etats-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

RESULTATS POSITIFS DE L'ETAPE 1 DE LA PHASE 3 CLINIQUE DANS LE CANCER DU POUMON NON A PETITES CELLULES : L'APPLICATION CLINIQUE LA PLUS AVANCEE

L'essai international de Phase 3 de Tedopi®, Atalante 1, visait à évaluer les bénéfices du produit chez des patients HLA-A2 positifs en 2ème ou 3ème ligne de traitement versus une chimiothérapie de 2ème ou 3ème 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-PD-1 et anti-PD-L1. Le critère d'évaluation principal est la survie globale.

La population des patients « post checkpoint inhibiteur », à laquelle s'adresse l'étude Atalante 1, est aujourd'hui en croissance, les checkpoint inhibiteurs T anti PD-1 et anti PD-(L)1 étant en effet reconnus comme traitement standard, à la fois en maintenance (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).

Les résultats positifs de l'étape 1 de la Phase 3 de l'essai Atalante 1 ont été présentés au congrès annuel virtuel ESMO (European Society for Medical Oncology) en septembre 2020.

Ces résultats ont montré une durée de survie globale clairement améliorée avec Tedopi® par rapport au traitement standard, l'allongement significatif de la survie après progression, le maintien d'un bon score ECOG* reflétant l'évolution de l'état général de santé du patient, et la confirmation d'un bon profil de tolérance.

Le critère principal, le taux de survie globale à 1 an dans la population en mITT**, est atteint : taux de survie globale à 1 an de 46 % pour les patients traités par Tedopi® [IC 95 % : 33 % - 59 %], au-dessus de la limite supérieure prévue au protocole (limite de futilité prédéfinie $H_0 < 25\%$ = à rejeter ; hypothèse alternative d'efficacité prédéfinie $H_1 > 40\%$ = considéré comme cliniquement significatif). Ce taux de survie globale de 46 % se situe 10 % au-dessus de celui de la chimiothérapie standard de 36 % [IC 95 % : 21 % - 54 %].

- Le taux de survie globale à un an de 47,5 % est confirmé dans la population per protocole modifiée*** (déviations majeures exclues), considérée comme la population cible dans cette indication [IC 95 % : 34,3 % - 60,9 %], par rapport au traitement standard à 34,4 % [IC 95 % : 18,6 % - 53,2 %].
- La médiane de survie globale est plus longue dans la population en ITT : de 9,8 mois dans le groupe Tedopi® versus 8,7 mois dans le groupe traitement standard, hazard ratio (HR) : 0,71 [IC 95 % : 0,44 - 1,16] ; $p = 0,17$.
- La différence de médiane de survie globale est statistiquement significative dans la population ciblée per protocole à 11,1 mois dans le groupe Tedopi® versus 8,7 mois dans le groupe traitement standard, $p = 0,037$; HR : 0,57 [IC 95 % : 0,34 - 0,97].
- Dans les autres principaux critères secondaires, le taux de contrôle de la maladie à 6 mois et 12 mois est comparable dans les deux groupes de traitement.
- Le temps jusqu'à détérioration du statut ECOG est significativement plus long dans le groupe Tedopi® (8,4 mois versus 4,4 mois ; $p = 0,002$). De même, le temps de survie après progression est significativement plus long dans le groupe Tedopi® (7,5 mois versus 4,4 mois ; $p = 0,022$).
- Bon profil de tolérance de Tedopi® avec significativement moins d'effets indésirables sévères imputables au traitement (14 % Tedopi® versus 43 % traitement standard, $p < 0,001$).

Au total, le ratio bénéfice/risque est favorable à Tedopi® et meilleur que celui du traitement standard chez ces patients précédemment traités par checkpoint inhibiteur.

**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 de 0 à 5, allant de pleinement actif (0) à complètement handicapé, puis au décès (5).*

***Population en mITT (multiple Intention-To-Treat) : tous les patients randomisés évaluable (données de survie ≥ 12 mois) ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude.*

****Population PP (Per Protocole) : population en ITT sans déviations majeures au protocole, définie après une revue en aveugle par des experts du cancer du poumon non à petites cellules.*

Ces résultats confirment la valeur et l'intérêt thérapeutique de Tedopi® chez une population de patients atteints d'un cancer du poumon avancé après échec d'un traitement par checkpoint inhibiteur pour laquelle il n'existe pas de traitement validé à ce jour, et en attente de nouvelles options thérapeutiques. La Société poursuit le recueil de données cliniques complémentaires et l'analyse de l'ensemble des résultats pour identifier et confirmer un sous-groupe de patients d'intérêt. En parallèle, compte tenu d'un renforcement significatif de la valeur de Tedopi® grâce à ces résultats positifs d'étape 1, la Société poursuit l'exploration d'opportunités de partenariats potentiels pour le produit.

En avril 2020, en raison de l'épidémie mondiale de Covid-19, la Société, conjointement avec le Comité indépendant d'experts scientifiques (IDMC, Independent Data Monitoring Board) et le Comité de pilotage de l'essai, a analysé l'impact potentiel de cette épidémie sur l'essai Atalante 1. Les données issues des essais cliniques risquaient alors d'être fortement impactées par la pandémie mondiale et par le risque accru qu'elle faisait peser sur les patients atteints d'un cancer du poumon avancé, la Covid-19 pouvant provoquer de graves complications pulmonaires chez ces patients particulièrement fragilisés. De plus, pour la sécurité des patients, les recommandations de plusieurs sociétés savantes médicales préconisaient, pour un temps, la suspension volontaire du recrutement de nouveaux patients dans les essais cliniques en cancérologie.

En conséquence, sur la recommandation de l'IDMC et du Comité de pilotage d'Atalante 1, OSE Immunotherapeutics a décidé l'arrêt volontaire et définitif du screening et de l'inclusion de nouveaux patients dans l'étape 2 initialement prévue dans l'essai et qui n'a donc pas été conduite.

A ce jour, la Société entend discuter avec les autorités de santé réglementaires (FDA et EMA) pour analyser ces résultats cliniques positifs et déterminer les meilleures options pour poursuivre le développement de Tedopi® et maximiser les données positives obtenues en matière de ratio bénéfice/risque. Sur la base de ces discussions à venir, et en fonction des commentaires des autorités de santé, la Société cherchera à obtenir une autorisation de mise sur le marché dans un sous-groupe de patients identifiés, sauf si les agences de santé venaient à considérer qu'une ou des études complémentaires sont nécessaires.

PHASES 1/2 CLINIQUES

DEUX ESSAIS DE PHASE 1/2 ont été menés aux Etats-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).

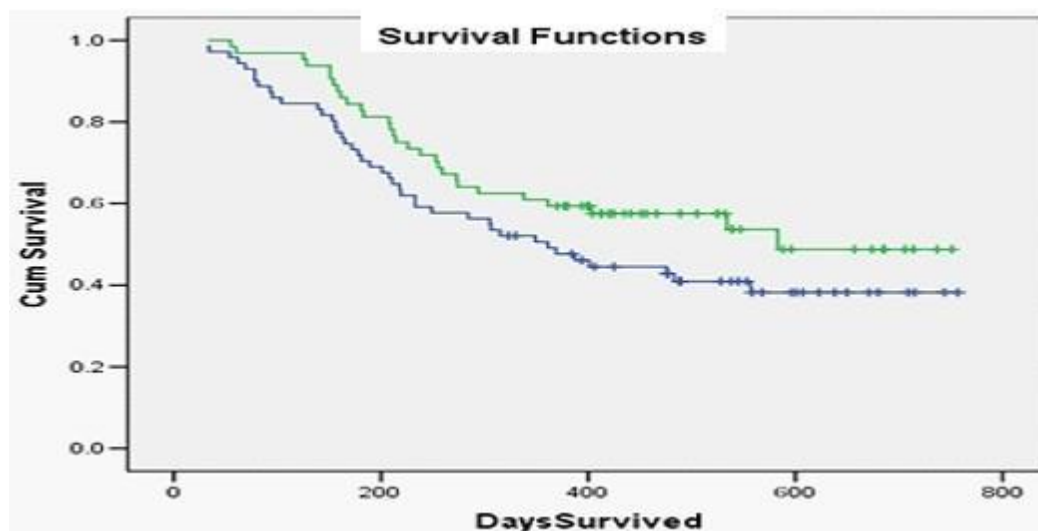
Le groupe des 72 patients HLA-A2 négatif a été suivi uniquement sur les données de survie à un an, l'essai ayant été conçu pour évaluer le taux de survie à un an.

RESULTATS 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 3ème 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 % des patients (voir courbe).

Figure 1 : Courbe de survie



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

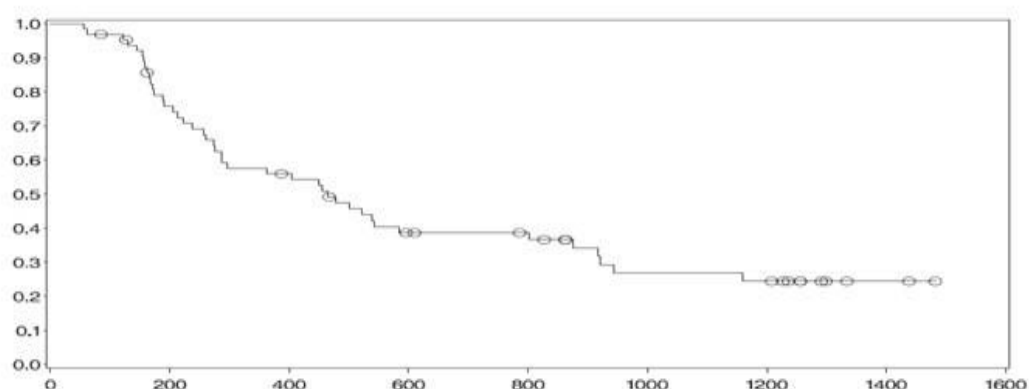
Bleu = HLA-A2- : Groupe contrôle (n =71 - 42 décès)

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.

Évaluation 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

Des nouvelles données exploratoires issues d'une analyse translationnelle ont été présentées en poster, intitulé : *"Survival is improved by antigen-specific cytotoxic T lymphocytes (CTL) responses after treatment with the neoepitope-based vaccine Tedopi® in HLA-A2 positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients"*, à la conférence SITC (Society for Immunotherapy of Cancer) qui s'est tenue à National Harbor, Maryland, Etats-Unis, du 6 au 10 novembre 2019. Ce poster décrit les résultats d'études d'immunogénicité visant à explorer l'effet prédictif des néo-épitopes sur la survie globale selon leur type et leur nombre. Les résultats présentés montrent un allongement significatif de la survie chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules qui présentent une réponse immune aux néo-épitopes composant Tedopi®.

RESULTATS POUR DES PATIENTS A HAUT RISQUE

Les patients présentant des métastases cérébrales étaient éligibles à l'essai de Phase 2. Le pronostic spontané de ces patients est de quelques mois et ce type de métastases est un critère avéré de gravité dans le cancer du poumon.

Une analyse de la survie a été réalisée dans un sous-groupe de 6 patients avec métastases cérébrales (soit 9 % de la population de l'essai), déjà lourdement prétraités par une radiothérapie cérébrale et par 1 à 3 lignes antérieures de chimiothérapie. L'étude de la survie sous traitement par Tedopi® a montré une survie médiane de 13,75 mois avec des extrêmes allant de 7 mois à plus de 41 mois, soit un résultat particulièrement intéressant pour ce groupe habituellement de mauvais pronostic. L'étude de la réponse immunitaire a montré que 5 patients sur 6 ont développé une réponse T cytotoxique à au moins 1 épitope et jusqu'à 5 des épitopes testés inclus dans Tedopi®.

La survie à long terme observée à 4 ans 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).

PHASE 2 CLINIQUE DANS LE CANCER DU PANCREAS

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.

En raison de la pandémie de Covid-19, le screening et le recrutement de nouveaux patients dans TEDOPaM avaient été suspendus temporairement en mars 2020. Après une revue des données collectées avant fin mars 2020 selon le protocole

initial (Tedopi® seul ou en combinaison avec Opdivo® versus chimiothérapie par FOLFIRI), le Comité indépendant d'experts scientifiques de l'essai (IDMC, « Independent Data Monitoring Committee ») a recommandé d'arrêter l'évaluation du traitement par Opdivo® dans le bras en combinaison avec Tedopi® et d'introduire un bras de traitement par chimiothérapie (FOLFIRI) en combinaison avec Tedopi®. Le GERCOR a modifié le schéma de traitement en conséquence et les premières nouvelles inclusions sont attendues au cours du deuxième trimestre 2021 (en fonction de l'impact Covid-19) selon un protocole amendé comparant Tedopi® en combinaison avec la chimiothérapie FOLFIRI versus FOLFIRI, en traitement de maintenance après un traitement d'induction par FOLFIRINOX. Le critère principal de l'essai reste le taux de survie à un an.

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

** FOLFIRI : chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile et irinotecan

PHASE 2 CLINIQUE DANS LE CANCER DE L'OVAIRE

En mars 2021, OSE Immunotherapeutics et le groupe coopérateur français ARCAGY-GINECO ont annoncé que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et le Comité de Protection des Personnes (CPP) ont donné leur autorisation pour démarrer un nouvel essai clinique de Phase 2 évaluant Tedopi® chez des patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire (essai TEDOVA). Tedopi® sera évalué en monothérapie et en combinaison avec Keytruda® (pembrolizumab), un checkpoint inhibiteur de Merck, en traitement de maintenance après chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. Il est prévu d'inclure 180 patientes et les données de l'étude sont attendues fin 2023.

L'étude TEDOVA comprendra 3 bras de traitement et évaluera Tedopi®, vaccin à base de néo-épitopes, en traitement de maintenance en monothérapie ou en combinaison avec l'anti-PD-1 Keytruda® 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.

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.

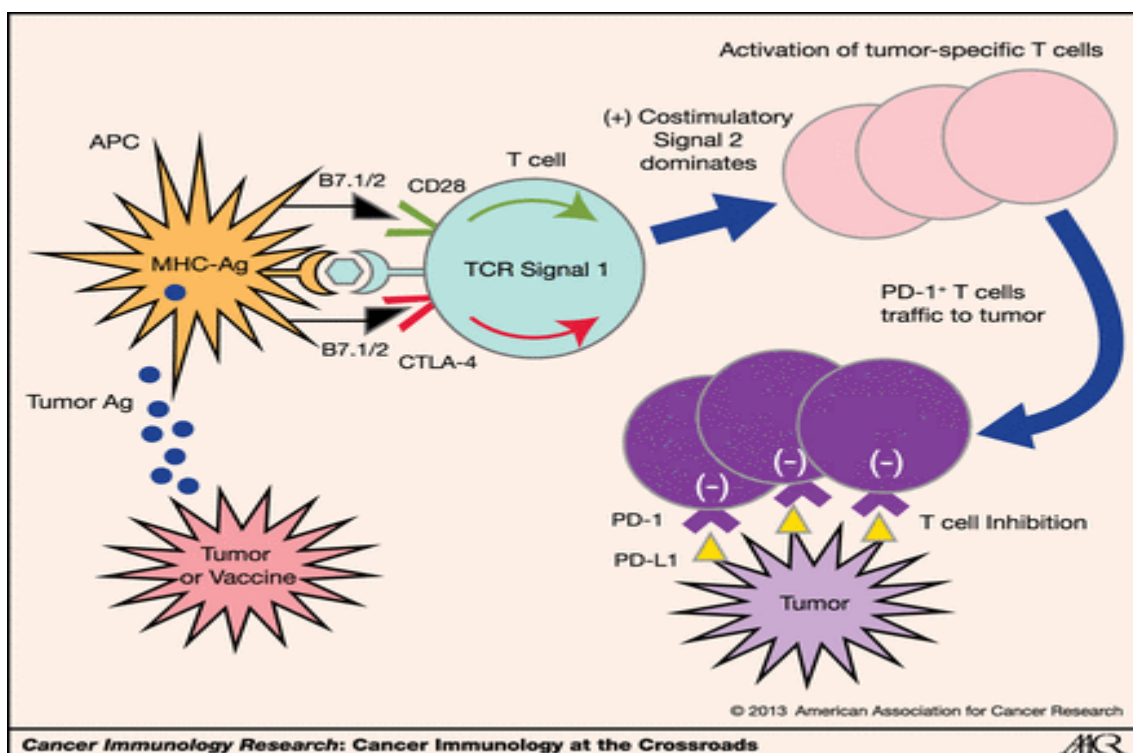
D'AUTRES INDICATIONS ENVISAGEES POUR TEDOPI®, EN PARTICULIER EN COMBINAISON AVEC UN CHECKPOINT INHIBITEUR

En 2021, la Société prévoit d'élargir le développement clinique de Tedopi® à des nouvelles indications de cancer en l'associant avec un checkpoint inhibiteur.

Le blocage des checkpoints inhibiteurs 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 (NSCLC) 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 les T » action d'activation spécifique des lymphocytes T, avec des checkpoints inhibiteurs 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 checkpoints inhibiteurs comme certains membres de la famille de molécules appelées B7, on retrouve PD-L1 ligand de PD-1 (également PD-L2, B7-H3, VISTA).

Les combinaisons de thérapies spécifiques contre le cancer avec des checkpoints inhibiteurs 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 PD-1 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 PD-1. Dans le microenvironnement de la tumeur, les cellules T exprimant PD-1 pourraient rencontrer les ligands PD-L1, ce qui pourrait les empêcher d'exprimer leur fonction cytotoxique de mise à mort. La molécule PD-1 (« programmed cell death-1») est exprimée après CTLA-4 et est reconnue par deux ligands (PDL-1 et PDL-2).

Aujourd'hui les checkpoints inhibiteurs les plus avancés ou enregistrés dans de multiples indications cliniques visent CTLA4, PD-1, PD-L1 tous exprimés sur les lymphocytes T. L'axe PD-1/ PD-L1 est la principale cible des checkpoints inhibiteurs 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 bon 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 (Grega 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, PD-1 et PDL-1 est nécessaire à la fonction suppressive des Treg tandis que les signaux activateurs passant par CD28 inhibent cette fonction suppressive. Les checkpoints inhibiteurs 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, Lunceford JK, Rangwala R, 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, Helgadóttir 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, Kohlhaeuf 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, Leigh 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 mage-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)
<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

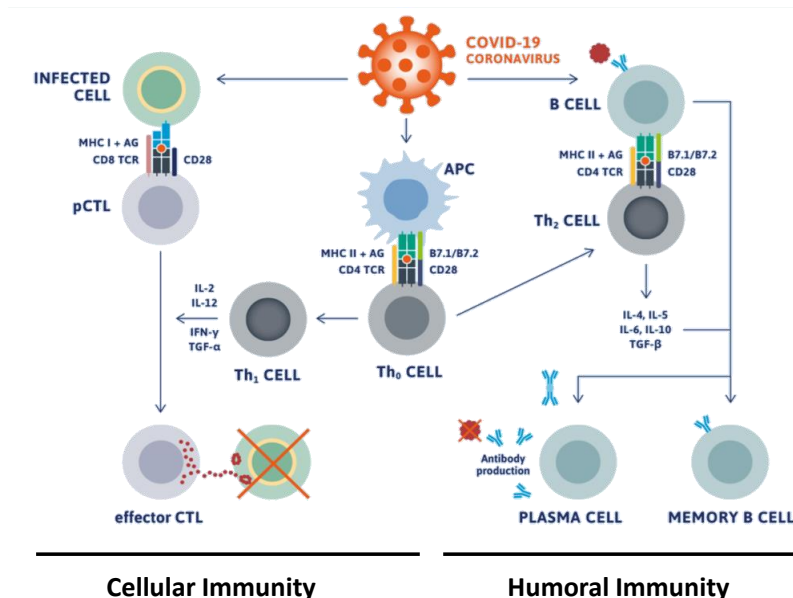
Yamaguchi Y, Yamaue H, Okusaka T, Okuno K, Suzuki H, Fujioka T, Otsu A, Ohashi Y, Shimazawa R, Nishio K, Furuse J, Minami H, Tsunoda T, Hayashi Y, Nakamura Y. Guidance for Peptide Vaccines for the Treatment of Cancer, The Japanese Society for Biological Therapy. Guidance for peptide vaccines for the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

5.1.1.2 Développement préclinique

CoVepiT, vaccin prophylactique multi-cibles et de protection à long terme contre la Covid-19,

CoVepiT a été développé à partir d'épitopes pour lutter contre les infections au SARS-CoV-2, le virus responsable de la Covid-19. Ce vaccin est composé de fragments de peptides sélectionnés (épitopes) et optimisés par des algorithmes d'intelligence artificielle pour accroître la réponse immune et induire une forte réponse mémoire des cellules T.

CoVepiT s'appuie sur la technologie propriétaire Memopi®, dont l'efficacité et la tolérance ont été validées par l'étape 1 de l'étude clinique de phase 3 de Tedopi®, combinaison de néo-épitopes antitumorale, chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules.



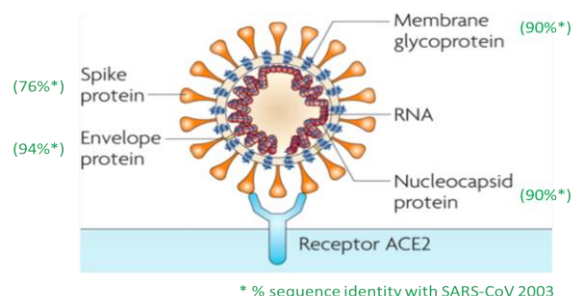
DES RESULTATS POSITIFS EN PRECLINIQUE ET EX VIVO CHEZ L'HOMME

- Des données qui soutiennent le potentiel de CoVepiT à devenir un vaccin innovant et différencié contre la Covid-19, basé sur une technologie d'induction des lymphocytes T mémoires contre des cibles multiples du virus SARS-CoV-2.
- Des résultats qui démontrent que CoVepiT permet de générer des cellules T mémoires sentinelles résidentes des tissus barrières, comme les voies respiratoires et le poumon, associées à une immunité protectrice à long terme.
- L'émergence de nouveaux variants mutés du coronavirus renforce l'approche multi-épitopes contre 11 protéines du virus pour générer une réponse des lymphocytes T.

Une étude clinique ex vivo chez l'homme (CoVepiT 1) a été menée chez 120 sujets adultes convalescents de la Covid-19 versus des sujets non exposés à la maladie. Elle avait pour objectif d'évaluer la réponse mémoire immunitaire des cellules T à distance de la résolution de l'infection au SARS-CoV-2. L'étude s'est conclue avec l'identification d'épitopes T mémoires immuno-dominants après infection par la Covid-19 et leur intégration dans la composition du vaccin.

Les scientifiques alertent sur la propagation rapide de nouveaux variants mutés de SARS-CoV-2 à travers l'Europe, porteurs d'une mutation sur les cibles clés du virus, en particulier la protéine Spike et la nucléoprotéine. Sur la base de nouvelles analyses sur près de 167 000 séquences différentes de virus isolées à l'échelle mondiale, l'équipe de bio-informatique d'OSE a confirmé l'absence d'émergence de mutation dans la région très stable du génome viral des 11 cibles sélectionnées par OSE. Le vaccin CoVepiT couvre donc bien les souches et variants initiaux et nouveaux de SARS-CoV-2.

Ces résultats d'études précliniques et ex vivo chez l'homme, et l'émergence probable de nouveaux variants de SARS-CoV-2, constituent un rationnel solide pour poursuivre le développement de CoVepiT, un vaccin contre la Covid-19 innovant et différencié, basé sur une technologie vaccinale qui induit une réponse durable des lymphocytes T mémoires contre des cibles multiples du coronavirus.



Ces résultats ont été publiés dans **BioRxiv** en août 2020 dans un article intitulé : « *Tissue-resident memory CD8 T-cell responses elicited by single injection of a multi-target COVID-19 vaccine* ».

En parallèle, la Société a présenté le développement de son vaccin multi-cibles au « World Immunotherapy Congress » (ou « Festival of Biologics ») qui se tient en virtuel du 2 au 9 novembre 2020. C'est la première présentation en congrès scientifique du développement d'un vaccin Covid-19 de 2^{ème} génération basé sur les cellules T mémoires.

EN PHASE 1 CLINIQUE

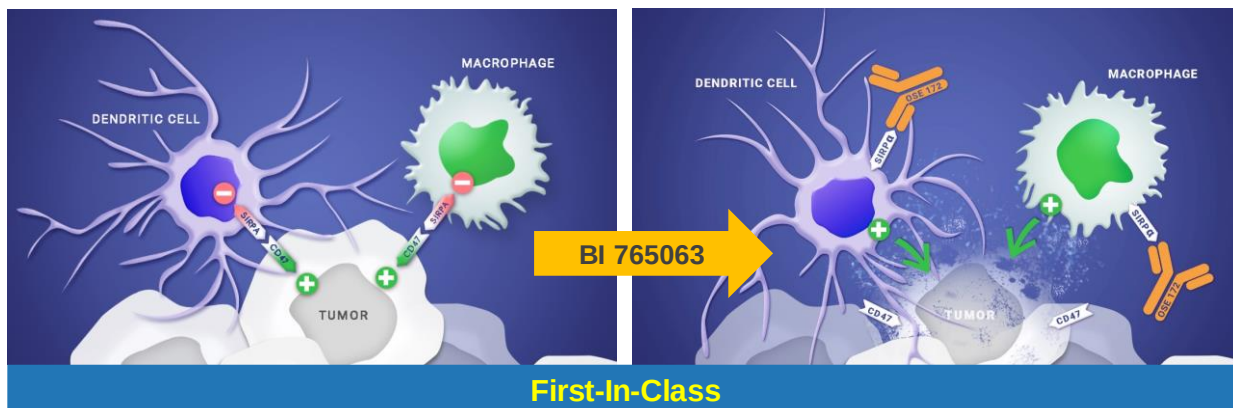
Le 1^{er} avril 2021, OSE Immunotherapeutics a reçu l'autorisation de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et du Comité d'éthique belges pour démarrer un essai clinique de Phase 1 qui évaluera la tolérance, la réactogénicité et l'immunogénicité de CoVepiT chez 48 adultes volontaires sains. Le Professeur Isabel Leroux-Roels, du Centre de Vaccinologie (CEVAC) de l'Hôpital universitaire de Gand (UZ Gent) en Belgique, sera l'Investigatrice Principale de cette étude clinique.

5.1.2 Immuno-Oncologie

5.1.2.1 Développement clinique

BI 765063 (OSE-172), anticorps monoclonal sélectif antagoniste du récepteur myéloïde SIRPα

BI 765063 bloque sélectivement l'interaction SIRPα/CD47 et augmente ainsi la fonction des cellules myéloïdes : phagocytose des cellules tumorales et présentation d'antigènes tumoraux par les cellules dendritiques. BI 765063 est par ailleurs un inhibiteur sélectif de SIRPα qui, en raison de cette propriété et de l'absence de liaison et de blocage par SIRPγ, un récepteur très similaire, garantit 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 AVANCEES

BI 765063 est en cours de phase 1 clinique dans les tumeurs solides avancées depuis juin 2019. Il s'agit d'une étude de dose de BI 765063 administré seul ou en combinaison avec un anticorps monoclonal et antagoniste de PD-1 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.

BI 765063 (OSE-172), CHECKPOINT INHIBITEUR MYELOÏDE 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 checkpoints inhibiteurs agit sur ces cellules T régulatrices ou Treg (via les ligands des molécules CTLA-4, PD-1 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 2ème génération de checkpoints inhibiteurs peut voir le jour en agissant sur ces nouvelles cibles cellulaires immunitaires suppressives.

CIBLE

OSE Immunotherapeutics a identifié la cible SIRPα (Signal Regulatory Protein alpha) comme un point de contrôle majeur des cellules myéloïdes. La Société a mis au point un anticorps antagoniste sélectif de SIRPα, le checkpoint inhibiteur 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 trois familles de brevets déposées par la Société, dont le premier a été publié le 24 avril 2016.

MECANISME D'ACTION

BI 765063 (OSE-172) est un anticorps monoclonal : un checkpoint inhibiteur 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 (OSE-172) bloque SIRPα un récepteur fortement exprimé par les cellules myéloïdes et les cellules macrophagiques suppressives. BI 765063 (OSE-172) 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 checkpoints inhibiteurs agissant sur les lymphocytes T, à titre d'exemple ceux visant l'axe PD-1 / 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 été 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 (OSE-172), 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-PD-1, 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 MODELES 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 checkpoint inhibiteur, 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 (OSE-172) 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 (OSE-172) ont été présentés lors de congrès internationaux sous forme de posters et de présentations orales (1-5) et ont montré que ce checkpoint inhibiteur :

- 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-PD-1/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 (OSE-172) induit une forte réponse immunitaire T mémoire anti-tumorale, protégeant contre un rechallenge tumoral ;
- Modifie les cellules myéloïdes suppressives provenant d'ascites de cancers ovariens pour les rendre stimulatrices ;
- BI 765063 (OSE-172) se lie sélectivement à SIRPα, et non à SIRPγ, 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 SIRPα immune checkpoints, but not CD47, controls the polarization of macrophages, Gauttier V. et al., EACR poster 2016

(3) Control of immune tolerance by the SIRPα -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.

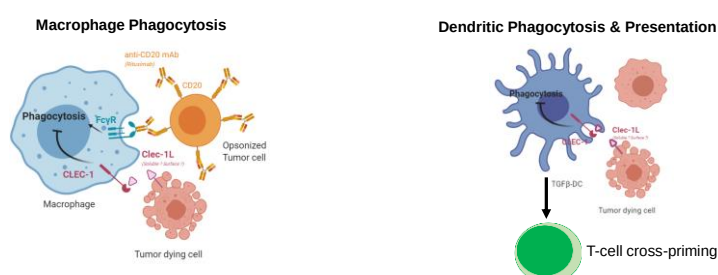
(5) Selective targeting of SIRP alpha induces potent memory anti-tumor immune responses without presenting haematological toxicity, Gauttier V et al., AACR poster 2017

Les maladies pour lesquelles BI 765063 (OSE-172) pourrait être développé concernent tous les cancers où les cellules TAM et les MDSC sont impliquées. Ces cellules TAM (TAM "tumor-associated macrophages") ou MDSC (MDSC « myeloid-derived suppressive cells ») 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).

5.1.2.2 Développement préclinique

CLEC-1, NOUVEAU POINT DE CONTROLE MYELOÏDE IMMUNITAIRE QUI REGULE LA REPONSE ANTITUMORALE

Les équipes d'OSE Immunotherapeutics ont caractérisé une nouvelle cible de point de contrôle myéloïde CLEC-1 (parmi les récepteurs CLR – C-type lectin receptors), 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.



Similaire à 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 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.

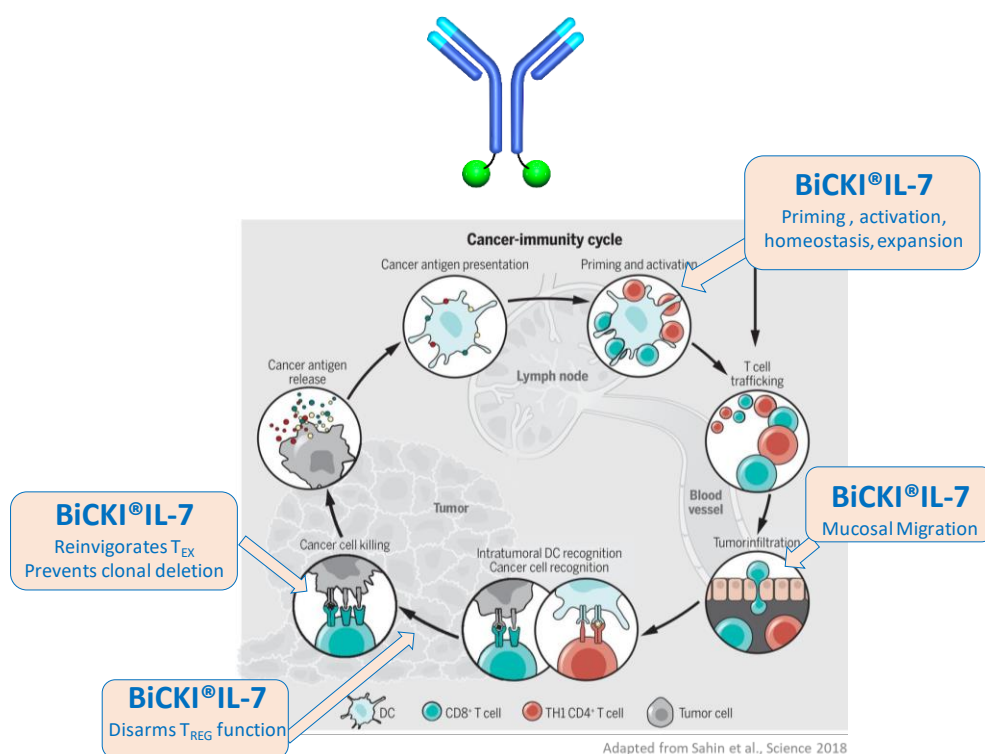
Le programme de recherche CLEC-1 est mené en collaboration avec le Dr Elise Chiffolleau (CRTI, Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie) et les équipes de l'UMR1064-INSERM et de l'Université de Nantes.

Les anticorps monoclonaux antagonistes de CLEC-1 identifiés comme inhibiteurs d'un nouveau point de contrôle des cellules immunes myéloïdes en immuno-oncologie ont été présentés en juin 2020 au congrès annuel virtuel de l'AACR (American Association of Cancer Research) et en novembre 2020 à la conférence annuelle SITC (Society for Immunotherapy of Cancer).

BiCKI®, nouvelle plateforme d'inhibiteurs bispécifiques de points de contrôle

La plateforme BiCKI® vise le récepteur PD-1 et d'autres cibles innovantes. Plateforme de protéines de fusion bispécifiques, elle est construite autour d'une ossature centrale anti-PD-1 (OSE-279), choisie pour sa capacité de bio-production, fusionnée à de nouvelles cibles d'immunothérapies. La plateforme BiCKI® vise à inhiber les inhibiteurs de points 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-PD-1, BiCKI® est conçue 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.



La première cytokine sélectionnée pour être associée à l'anti-PD-1 dans l'anticorps bispécifique est l'interleukine-7 (IL-7), qui a déjà démontré une amélioration des fonctions immunitaires et de l'efficacité antitumorale de l'immunothérapie. Le bispécifique anti-PD-1/IL-7 est une thérapie bispécifique développée pour lutter contre les mécanismes de résistance primaire et secondaire aux traitements par inhibiteurs de points de contrôle. Les données précliniques ont montré que BiCKI®/IL-7 modifiait l'équilibre immunitaire en faveur des cellules T effectrices en stimulant les fonctions de ces cellules et en désarmant les cellules T régulatrices.

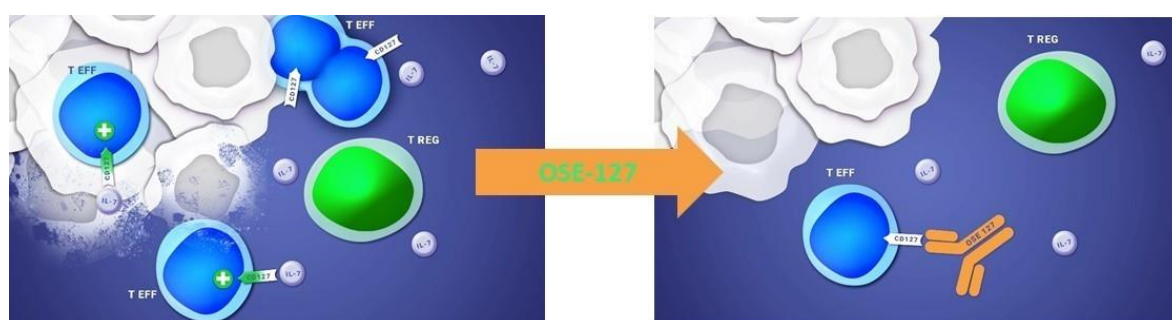
OSE-279, l'ossature centrale de la plateforme de protéine de fusion bispécifiques BiCKI®, est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-1. Il devrait entrer en phase 1/2 clinique en 2021 dans une indication de niche en immuno-oncologie. Cela permettra à la Société de détenir en propre un anti-PD-1 breveté qu'elle pourra par la suite développer en combinaison avec d'autres produits de son portefeuille.

5.1.3 Auto-Immunité & Inflammation

5.1.3.1 Développement clinique

OSE-127/S95011, anticorps monoclonal immunomodulateur qui cible la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-7 (IL-7R-alpha ou récepteur CD127)

OSE-127/S95011 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.



OSE-127/S95011, 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.

OSE-127/S95011 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/S95011 est développé dans le cadre d'un accord d'option de licence en 2 étapes avec Servier jusqu'à la finalisation de deux études cliniques de phase 2, en priorité la finalisation de la phase 2a prévue dans la maladie de Sjögren, une maladie auto-immune systémique caractérisée par une atteinte des glandes exocrines, en particulier lacrymales et salivaires, qui sera menée sous la promotion de Servier. L'autre étude de phase 2 est menée dans la rectocolite hémorragique, une maladie auto-immune de l'intestin, depuis décembre 2020 sous la promotion d'OSE Immunotherapeutics.

Servier a validé la première étape de cet accord en février 2019 avec la levée de la première option après la validation d'une étape de développement préalablement définie. 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. La poursuite du développement après cette phase 2 sera assurée complètement par Servier.

PHASE 1 CLINIQUE POSITIVE CHEZ LE VOLONTAIRE SAIN

OSE-127/S95011 est entré en phase clinique fin 2018, après l'autorisation octroyée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et du Comité d'Ethique belges en novembre.

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/S95011 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/S95011 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 déterminer le schéma d'administration des deux essais cliniques indépendants de Phase 2 dont l'un dans la rectocolite hémorragique (promotion OSE) et dans le syndrome de Sjögren (promotion Servier).

PHASE 2 CLINIQUE EN COURS DANS LA RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE ACTIVE MODEREE A SEVERE

L'étude clinique de Phase 2 est en cours sous la promotion d'OSE Immunotherapeutics qui a annoncé l'inclusion d'un premier patient le 21 décembre 2020.

Cet essai de Phase 2 randomisé, en double aveugle versus placebo vise à évaluer l'efficacité et la tolérance d'OSE-127/S95011 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). L'étude prévoit l'inclusion de 150 patients.

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/S95011 pourra être évalué de manière fiable.

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 immunodéficiência. 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.

MECANISME D'ACTION

OSE-127/S95011 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

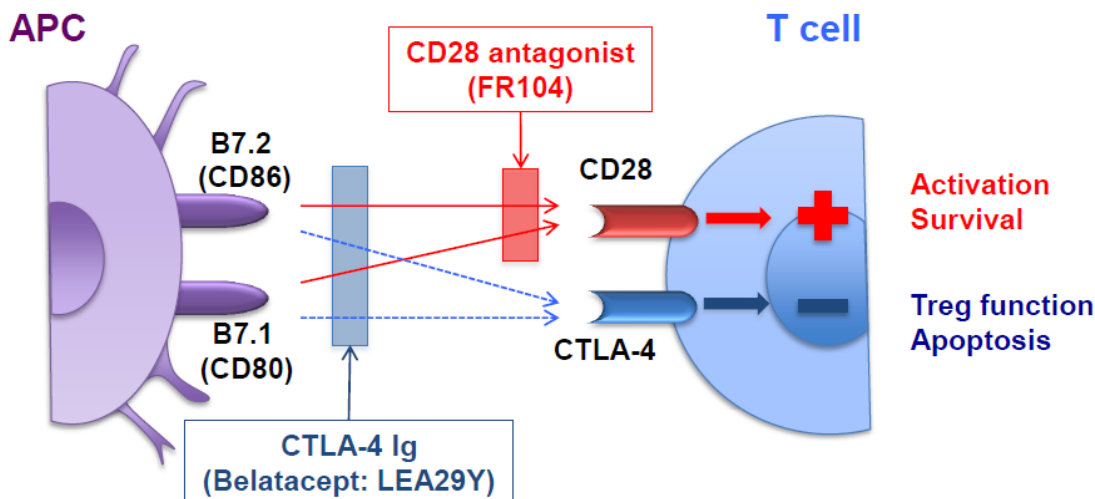
OSE-127/S95011 a démontré son efficacité dans des modèles précliniques d'inflammation médiée par des cellules T, avec un effet immédiat et à long terme, ce qui lui confère un mécanisme d'action très original.

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.

FR104, 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 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 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 du greffon relativement rapide sans traitement immunosuppresseur. Les lymphocytes alloréactifs sont au cœur de ces rejets et développent de réponses immunes de forte intensité que l'on cherche à bloquer.

PHASE 1 CLINIQUE : DES RESULTATS 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 réalisées dans cet essai, 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 2 CLINIQUE EN COURS DANS LA TRANSPLANTATION RENALE

En décembre 2020, l'Agence National de Sécurité du Médicament et le Comité de Protection des Personnes ont donné leur autorisation d'essai clinique de phase 1/2 évaluant FR104, administré pour la première fois chez des patients ayant reçu une transplantation rénale de novo. 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.

L'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.

PROJET DE PHASE 2 CLINIQUE DANS UNE INDICATION DE MALADIE AUTO-IMMUNE

En parallèle, OSE Immunotherapeutics envisage un nouvel essai clinique de phase 2 de FR104 dans une indication de maladie auto-immune, a priori dans la maladie de Graves.

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'antigène 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 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 bloque les interactions CD28-CD80/86 sans activer les lymphocytes T (voir Figure ci-dessus).

Contrairement aux antagonistes de CD80/86, FR104 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 renforce donc l'activité suppressive dépendant de CTLA4 tout en inhibant les cellules effectrices T (Teff)¹⁵. FR104 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 (cysteine C-terminale 2). Le produit ainsi pégylé induit un taux sanguin stable dans le temps, du fait de cette modification chimique.

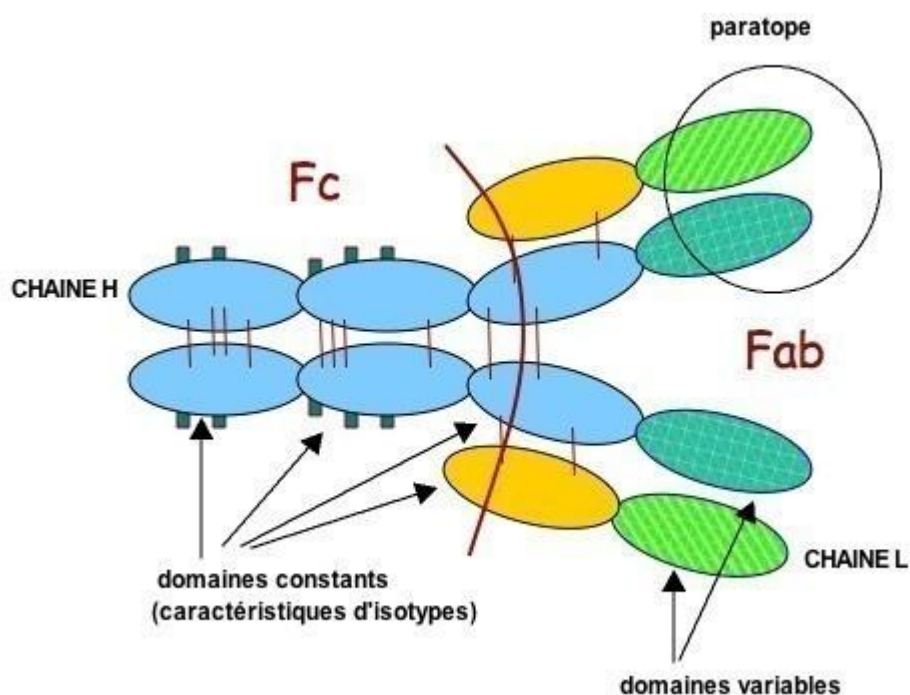


Schéma général descriptif d'un anticorps avec un fragment Fc et deux fragments Fab

MECANISME D'ACTION ETABLI IN VITRO

- FR104 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 (CNI). Cette classe de médicaments CNI 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, 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 associé à des inhibiteurs de la calcineurine (CNI sans corticoïdes ajoutés ; ou des CNI à faible dose), est capable de prévenir le rejet de la greffe, d'inhiber le développement d'allo anticorps et de prolonger la survie de la greffe¹³ à long terme.

D'autres modèles de pathologies auto-immunes réalisés in vivo ont démontré clairement l'efficacité du FR104 (encéphalomyélite¹⁴, polyarthrite rhumatoïde (Vierboom et al, 2016), uvéites¹⁰ psoriasis¹¹).

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 FR104 dans des maladies auto-immunes T dépendantes (programme appelé TRIAD : « Tolerance Restoration In Autoimmune Diseases »).

Les atouts principaux du FR104, 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 est essentielle pour son efficacité et sa sécurité avec le choix de développement d'un fragment monovalent (Fab')
- Le processus d'humanisation et de pégylation associés, 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

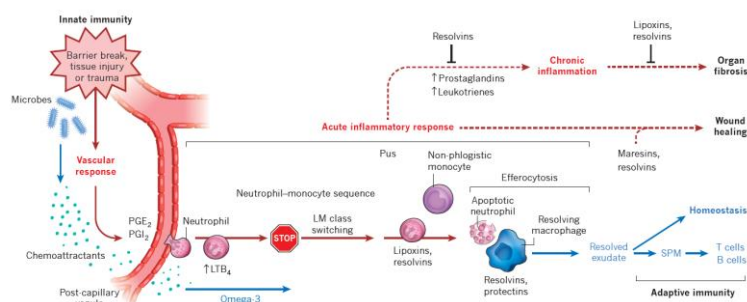
5.1.3.2 Développement préclinique

OSE-230, anticorps agoniste de ChemR23, une thérapie qui déclenche la résolution de l'inflammation chronique

OSE-230 est un anticorps agoniste de ChemR23 ou « chemerin chemokine-like receptor 1 » (CMKLR1), un récepteur couplé aux protéines G (GPCR) exprimé sur les cellules immunitaires myéloïdes modulatrices 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. Le produit dispose d'un fort potentiel thérapeutique dans de nombreuses pathologies chroniques.



Des données précliniques d'efficacité d'OSE-230 ont été présentées au congrès annuel FOCIS (« Federation of Clinical Immunology Societies ») le 29 octobre 2020 dans une présentation orale intitulée : **“Agonist anti-ChemR23 mAb blunts tissue neutrophil accumulation and triggers chronic colitis inflammation resolution”**. Elles montrent qu'OSE-230 est le premier anticorps monoclonal activateur de récepteurs spécialisés de la résolution qui restaure l'hémostase du tissu pathologique, son intégrité et ses fonctions. Les principaux résultats montrent que :

- OSE-230 induit *in vivo* l'accélération de la résolution de l'inflammation dans des modèles précliniques d'inflammation aiguë en activant les programmes pro-résolutifs des macrophages et des neutrophiles au site même de l'inflammation.
- OSE-230 déclenche une résolution efficace de l'inflammation non résolue spontanément dans des modèles de colites chroniques, avec une diminution significative des infiltrats leucocytaires, des lésions tissulaires, de la fibrose et du nombre de tumeurs induites par l'inflammation.
- Les études précliniques ont également démontré une résolution de l'inflammation dans plusieurs modèles de diabète de type 1 et de sclérose en plaque.

Ces résultats sont issus de données clés établies par OSE :

- La résolution de l'inflammation est naturellement provoquée par des lipides pro-résolutifs qui activent des GPCRs pour induire une apoptose des neutrophiles, réduire le recrutement de neutrophiles dans les tissus et favoriser l'efférocytose (phagocytose non-inflammatoire) des macrophages.
- A partir d'analyses transcriptomiques réalisées sur des biopsies de rectocolite chronique de plus de 300 patients, l'équipe de R&D d'OSE a identifié ChemR23 comme un récepteur GPCR du programme de la résolution surexprimé dans les tissus inflammatoires de patients non répondeurs aux traitements par anticorps anti-TNF α ou anti- α 4 β 7. Chez ces patients, la résistance aux traitements est fortement associée à une accumulation de neutrophiles dans la muqueuse intestinale.
- Le récepteur ChemR23 est surtout exprimé par les macrophages et les neutrophiles résidents des tissus dans des situations inflammatoires (en présence de TNF, IL-6, LPS).

5.1.4 Recherche et développement

La Société poursuit la sélection de cibles nouvelles et l'optimisation de produits identifiés pour l'immuno-oncologie et les maladies auto-immunes. En particulier, d'autres checkpoints inhibiteurs et immumodulateurs 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 : EVALUATION DU MARCHÉ DE L'IMMUNOTHERAPIE DANS LE CANCER ET EVALUATION DU MARCHÉ DE TEDOPI® DANS LE CANCER DU POUMON

En juin 2017, "GBI Research" prévoyait une augmentation du marché mondial de l'oncologie passant de 118,6 milliards de dollars en 2016 à 241 milliards de dollars en 2023. En janvier 2020, le "Immuno-Oncology Market - Global Forecast to 2022" estimait le marché mondial de l'immuno-oncologie à plus de 100 milliards de dollars en 2022.

Les premiers produits d'immunothérapie du cancer enregistrés sont des checkpoints inhibiteurs agissant sur les cellules T (Opdivo® BMS, Keytruda® Merck, Tecentriq® Roche, Yervoy® BMS, Bavencio® Merck Serono/Pfizer, Imfinzi® Astra Zeneca), et un vaccin Thérapeutique, le Provenge®.

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

Opdivo® (nivolumab, anticorps monoclonal, checkpoint inhibiteur anti-PD-1 de BMS) / 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 (NSCLC) métastatique (2015), 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 1ère ligne de traitement dans le cancer du rein.

Chiffre d'affaires (à partir des données publiées par les sociétés)

2016 = 3,8 milliards de dollars ; 2017 = 4,9 milliards de dollars ; 2018 = 6,7 milliards de dollars ; 2019 = 7,2 milliards de dollars ; 2020 = 6,99 milliards de dollars.

Keytruda® (pembrolizumab, anticorps monoclonal, checkpoint inhibiteur anti-PD-1 de Merck MSD)

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 (NSCLC) (2015), 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 2ème ligne pour les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) métastatique avec une expression du biomarqueur PD-1, en octobre 2016, Keytruda® a été autorisé en 1ère ligne dans le NSCLC pour des patients exprimant fortement le marqueur PD-1 (proportion du facteur PD-L1 exprimé à plus de 50 % au niveau tumoral). En mai 2017, Keytruda® a obtenu son enregistrement conditionnel en 1ère ligne (en combinaison avec pemetrexed et carboplatine) dans le NSCLC, quelle que soit l'expression du PD-L1. En août 2018, Keytruda® a été enregistré en 1ère ligne (en combinaison avec pemetrexed et chimiothérapie à base de platines) dans le NSCLC métastatique non épithélial sans aberration génomique tumorale du gène EGFR ou ALK. En octobre de la même année, en 1ère ligne (en combinaison avec carboplatine et paclitaxel) dans le NSCLC, quelle que soit l'expression du PD-L1. En avril 2019, le produit a été enregistré en 1ère ligne en monothérapie du NSCLC de stade III (proportion du facteur PD-L1 exprimé à plus de 1% au niveau tumoral).

Chiffre d'affaires : 2015 = 566 millions de dollars ; 2016 = 1,4 milliard de dollars ; 2017 = 3,8 milliards de dollars ; 2018 = 7,1 milliards de dollars ; 2019 = 11,1 milliards de dollars ; 2020 = 14,38 milliards de dollars.

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

Première autorisation de mise sur le marché : en mai 2016 dans le cancer urothélial de la vessie, avec un test compagnon permettant d'identifier les patients PD-L1 positifs (test Ventana PD-L1-SO 142). Puis en octobre 2016, Tecentriq® a été enregistré dans le traitement du cancer du poumon en 2ème ligne pour des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) 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 obtenu son enregistrement en 1ère ligne de traitement du NSCLC métastatique non épithélial en combinaison avec Avastin® et chimiothérapie. En mars 2019, le produit a été enregistré dans le cancer du sein triple négatif métastatique et en 1ère ligne dans le cancer du poumon à petites cellules. En 2020, il a été enregistré en combinaison avec Avastin® dans le carcinome hépatocellulaire.

Chiffre d'affaires : 2016 = 168 millions de dollars ; 2017 = 508 millions de dollars ; 2018 = 765 millions de dollars ; 2019 = 1,9 milliard de dollars. 2020 = 2,7 milliards CHF (+ 55%). Une forte hausse des ventes de Tecentriq® en 2020 s'explique par son indication dans de nouvelles pathologies (certains cancers du poumon, cancer du sein et carcinome hépatocellulaire).

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

Première autorisation de mise sur le marché en 2011 dans le mélanome. En 2018, le produit a été enregistré en combinaison avec nivolumab (Opdivo®) dans le cancer colorectal métastatique et en 1ère ligne de traitement dans le cancer du rein.

Chiffre d'affaires 2018 = 1,3 milliard de dollars ; 2019 = 1,5 milliard de dollars ; 2020 = 1,6 milliard de dollars.

Bavencio® (avelumab, anticorps monoclonal visant la cible anti-PD-L1, de Merck Darmstadt ou EMD Serono en collaboration avec Pfizer -programme Javelin) : cet anticorps est une IgG1, un anticorps cytotoxique. Deux enregistrements ont été obtenus

en 2017 : dans le carcinome cellulaire de Merkel (une tumeur agressive de la peau), et dans le cancer de la vessie ou carcinome urothélial.

Chiffre d'affaires 2019 = 103 millions d'euros ; 2020 = 153 millions d'euros.

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 (NSCLC), non résécable chez les patients n'ayant pas progressé après chimio et radiothérapie.

Chiffre d'affaires 2019 = 1,5 milliard de dollars (AstraZeneca a donné une estimation de plus 6 milliards de dollars au pic) ; 2020 = 2,04 milliards de dollars (AstraZeneca a donné une estimation de plus 6 milliards de dollars au pic des ventes).

A titre indicatif, parmi les produits dont le chiffre d'affaires 2020 est important dans le marché du cancer on peut citer (à partir des données publiées par les Sociétés) les produits et les Sociétés pharmaceutiques suivantes :

Avastin® (bevacizumab, Roche) : un anti-angiogénique indiqué dans plusieurs cancers (cancer du poumon, sein, ovaire, colon, rein)

Chiffre d'affaires 2019 : 7,4 milliards de dollars ; 2020 = 5 milliards de dollars.

Herceptin® (trastuzumab, Roche) : une thérapie ciblée sur les mutations HER2 indiqué dans le cancer du sein

Chiffre d'affaires 2019 : 6,3 milliards de dollars ; 2020 = 3,7 milliards de dollars.

Alimta® (pemetrexed, Eli Lilly) : une chimiothérapie indiquée dans le cancer du poumon NSCLC

Chiffre d'affaires 2019 : 2,1 milliards de dollars ; 2020 = 2,3 milliards de dollars.

Les prix annoncés pour ces produits sont les suivants :

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

Les produits visant les mutations ALK dans le cancer du poumon récemment enregistrés comme Xalkori® (crizotinib - Pfizer) sont à un cout annuel de 138 000\$; le produit de Novartis, le ceritinib ou Zykadia® (indiqué après échec du Xalkori®) est à un prix annuel de 158 400\$.

Les checkpoints inhibiteurs enregistrés dans le cancer du poumon NSCLC : 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 euros par mois pour Keytruda®, le produit de Merck & Co. Ce prix est également celui de Yervoy® dans le mélanome.

EVALUATION DU MARCHE 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 » (NSCLC) 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 NSCLC 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 NSCLC (chiffres similaires en Asie, aux Etats-Unis, dans l'Union Européenne). La présence du marqueur HLA-A2 est considérée comme un facteur de risque aggravant à un stade avancé et la majorité des patients sont déjà à un stade avancé lors du diagnostic (stade III invasif ou stade IV métastatique) avec un risque élevé.

Aux Etats-Unis en 2020, l'incidence du cancer du poumon était de 253 537 patients avec 159 641 décès. Sur cette incidence, on comptait 212 000 patients atteints d'un NSCLC dont 89 000 étaient non répondeurs aux checkpoints inhibiteurs et sur ces non répondeurs, 44 000 patients étaient HLA-A2 positifs*.

En Europe en 2020, l'incidence du cancer du poumon était de 477 534 patients avec 384 176 décès. Sur cette incidence, on comptait 400 000 patients atteints d'un NSCLC dont 168 000 étaient non répondeurs aux checkpoints inhibiteurs et sur ces non répondeurs, 84 000 patients étaient HLA-A2 positifs*.

Soit au total, un potentiel de 190 000 patients candidats à un traitement par Tedopi® aux Etats-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).

Une estimation de part de marché de 10 % au pic à 4 ans et un prix d'environ 50 000 € sont les bases de l'estimation actuelle des ventes potentielles de Tedopi® indiqué dans le cancer du poumon (prix estimé aux Etats-Unis et en Europe sur la base de prix de produits comparables en oncologie, de produits de médecine personnalisée ou de produits à statut « orphelin »).

L'estimation des ventes potentielles dans l'indication du cancer du poumon se situe autour de 4,5 milliards d'euros mondialement.

La majorité des patients sont déjà à un stade avancé lors du diagnostic (Stade III invasif ou Stade IV métastatique) avec un risque de mortalité élevé. Malgré les nouveaux traitements, les taux de survie à 5 ans sont autour de 6 % (American Cancer Society, 2019) pour les patients avec un cancer.

Les checkpoints inhibiteurs deviennent un traitement standard et sont de plus en plus utilisés dans différentes lignes de traitements précoces à tardives, le positionnement de Tedopi® post-checkpoint inhibiteur ne constitue pas une restriction de son marché potentiel. En se concentrant exclusivement sur les patients en échec à un traitement par checkpoint immunitaire PD-1/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.

EVALUATION DU MARCHÉ DE TEDOPI® DANS LE CANCER DU PANCREAS

L'incidence de l'adénocarcinome canalaire pancréatique est en régulière augmentation dans les pays occidentaux et devrait devenir la 2ème 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 résectable, 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 dizaines 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 folforinix (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 folforinix.

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 checkpoints inhibiteurs 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.

EVALUATION 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 2018, près de 300 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués. 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 vaccins anti-Covid

Alors que le marché mondial de tous les vaccins est de 24 milliards de dollars par an (près de 20 milliards d'euros), plusieurs sources s'accordent à dire que les revenus annuels du vaccin contre la Covid-19 devraient s'élever à 10 milliards de dollars (8,3 milliards d'euros), tout au moins pendant la durée de la pandémie (<https://fr.statista.com/infographie/21717/entreprises-pharmaceutiques-laboratoires-chiffre-affaires-production-vente-vaccins/>).

Les analystes (Morgan Stanley, Crédit Suisse) basent ce calcul sur une vaccination annuelle contre la Covid-19 (tout comme le vaccin antigrippe) et sur le coût d'une dose autour des 20 dollars la dose. Avec une approche conservatrice selon laquelle seules les personnes qui se vaccinent contre la grippe se vaccineront contre la Covid-19, le marché pourrait atteindre 10 milliards de dollars (<https://www.ft.com/content/7961437d-33cd-4f47-b190-2be3b571c8e5>).

Plusieurs facteurs encore inconnus à ce jour viendront impacter ces prévisions de taille de marché, notamment l'ampleur et la durée de la pandémie de Covid-19, le caractère endémique de la maladie, les mutations possibles du virus, l'efficacité d'une dose unique ou la fréquence du rappel vaccinal.

Une approche plus large prévoit un marché mondial d'une valeur de 40 milliards de dollars en 2021. Sur le long terme, les analystes de *Coherent Market Insights* estiment une expansion du marché des vaccins pour la Covid-19 qui pourrait atteindre 73,2 milliards de dollars d'ici 2027 (*Business Insider*, 2021).

Plusieurs facteurs encore inconnus à ce jour viendront impacter ces prévisions de taille de marché, notamment l'ampleur et la durée de la pandémie de Covid-19, le caractère endémique de la maladie, les mutations possibles du virus, l'efficacité d'une dose unique ou la fréquence du rappel vaccinal.

Après quelques mois de commercialisation de son vaccin Covid-19, BTN16b2, développé avec BioNTech, Pfizer prévoit des ventes 2021 de 15 milliards de son vaccin (*Bloomberg*, 2021). Sur le semestre de commercialisation, la société enregistre des ventes de 154 millions de dollars du vaccin (*source Pfizer*).

En raison d'une autorisation de mise sur le marché plus tardive du vaccin Covid-19 de Moderna, les chiffres de revenus de ce dernier ne sont pas encore disponibles mais Moderna prévoit plus de 18 milliards de dollars de ventes.

CoVepiT, le vaccin développé par la Société, est particulièrement adapté aux personnes à risques, les sujets âgés ou atteints de maladies sévères, ce qui représente 25 % de la population en Europe et aux Etats-Unis.

Les prix annoncés pour une dose du vaccin varient entre environ 4 dollars (Oxford-AstraZeneca) et 37 dollars (Moderna).

5.2.3 Marché des maladies auto-immunes

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

La rectocolite hémorragique : incidence (malades entrant dans la maladie par an) est de 1,2 à 20 cas par an pour 100 000 personnes dans les pays développés et la prévalence de cette maladie auto-immune est de 7 à 246 cas pour 100 000 personnes (Danese S et al, Ulcerative Colitis, New Eng J M 2011). Elle touche 3,3 millions de patients aux Etats-Unis, Europe et Japon. 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 2019, le marché global de la rectocolite hémorragique s'élevait 6,3 milliards de dollars (*EvaluatePharma 2020*). Ce marché est en croissance et pourrait atteindre 7,5 milliards de dollars en 2025 (*Market Data Forecast, 2020*).

Le syndrome de Sjögren : il touche environ 600 000 patients aux Etats-Unis, en Europe et au Japon, dont la moitié aux Etats-Unis. C'est la 3^{ème} maladie auto-immune, affectant les glandes salivaires et lacrymales, les poumons, les reins et le système nerveux (*EvaluatePharma 2020*).

Plus de 75 % des patients souffrant du syndrome de Sjögren sont traités. Le seul médicament enregistré est la cevimeline (Exovac®) et les autres principaux traitements utilisés sont les génériques d'Exovac®, des lubrifiants et produits à usage local et des modulateurs des lymphocytes T (Rituxan®, Benlysta®) (*Drugs Context. 2019; 8: 212572 – doi: 10.7573/dic.212572*).

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) : 19,1 milliards de dollars en 2019 et 19,8 milliards de dollars (en particulier dans la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et la polyarthrite rhumatoïde).

Remicade® (infliximab, Merck et Janssen biotech/ J&J) : 4,4 milliards de dollars en 2019 et 3,7 milliards de dollars en 2020 dans les maladies auto-immunes.

Rituxan® Mabthera® (rituxumab, Roche) : 6,8 milliards de dollars en 2019 ; 2020 = 4,2 milliards de dollars (dans le lymphome non hodgkinien, la polyarthrite rhumatoïde, le rejet de greffe), soit une nette baisse principalement due à l'émergence de nouveaux traitements aux Etats-Unis au cours du second semestre 2019.

Enbrel® (etanercept, Pfizer, Amgen, Takeda) : 6,9 milliards de dollars en 2019 dans la polyarthrite rhumatoïde contre 4,8 milliards de dollars l'année précédente.

Copaxone® (copolymer 1, Sanofi- Teva) : près de 4 milliards de dollars en 2019 et prévision 2020 de 1,3 milliard de dollars (dans la sclérose en plaques).

Avonex® (interferon beta 1a, Biogen) : 1,7 milliard de dollars en 2019 (dans la sclérose en plaques). Les revenus du produit sont en baisse depuis 3 ans. Les résultats de 2020 suivent cette tendance avec un total de 1,5 milliard de dollars.

Rebif® (interferon beta 1a, Merck Serono/ Pfizer) : 2,3 milliards de dollars dans la sclérose en plaques. Un produit dont les revenus sont en baisse d'année en année en raison d'une forte compétition sur le marché de l'interferon et des nouvelles thérapies. En 2019, 1,3 milliard d'euros de ventes, en 2020 Rebif® perd 9,4% et finit l'année à 1,1 milliard d'euros.

La fin de la protection des brevets princeps est le plus souvent atteinte pour ces produits de biotechnologie comme Humira®, Enbrel®, Remicade®, Mabthera® et Copaxone®. 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.

5.2.4 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 %.

En 2019, la greffe de tissus (peau, cornée, os, valves cardiaques, tendons, etc.) représentait 60 % de ce marché et la greffe d'organes représentait 40 %. Ce segment devrait augmenter à un taux significatif de 8,6 % au cours de la période 2020 – 2027.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, en 2018, les transplantations d'organes ont augmenté de 7,25 % par rapport à l'année précédente pour atteindre 138 000 dont près de 56 000 transplantations de rein.

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*).

5.2.5 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*).

Les maladies cardiovasculaires : elles représentent 31 % de tous les décès au niveau mondial, dont principalement des maladies cardiaques coronariennes, puis des accidents vasculaires cérébraux et les infarctus*.

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 3^{ème} cause de décès aux Etats-Unis avec 15,7 millions d'Américains diagnostiqués*.

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

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 Evénements importants dans le développement des activités de la Société

AVRIL 2012	Création de la société OSE Pharma
JUIN 2014	Protocole d'essai pivot de phase 3 dans le cancer du poumon accepté par les deux agences réglementaires : la FDA aux Etats-Unis et l'EMA en Europe.
JUILLET 2014	Augmentation de capital de la Société d'un montant de près de 3,2 millions d'euros.
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.
FEVRIER 2016	Initiation de l'essai clinique d'enregistrement de phase 3 (essai Atalante 1) en Europe et aux Etats-Unis de Tedopi® dans le cancer du poumon avancé non à petites cellules en 2 ^{ème} 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. Selon les termes de cet accord, Janssen était responsable

de l'ensemble du développement clinique, de l'enregistrement et de la commercialisation de FR104 au plan international, dans les maladies auto-immunes et la transplantation.

DECEMBRE 2016	Signature d'une option de licence mondiale en 2 étapes avec Servier, société pharmaceutique internationale indépendante, pour développer et commercialiser OSE-127/S95011, antagoniste du récepteur à l'interleukine-7.
JUILLET 2017	Obtention d'un financement de 9,2 millions d'euros de Bpifrance dans le cadre d'un projet collaboratif (EFFI-CLIN) pour accompagner le développement de BI 765063 (OSE-172).
SEPTEMBRE 2017	Signature d'une collaboration avec le groupe coopérateur des cancers digestifs du GERCOR, pour évaluer Tedopi® en monothérapie ou en combinaison avec un checkpoint inhibiteur PD-1 versus FOLFIRI* dans le cancer du pancréas localement avancé ou métastatique (*FOLFIRI : chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile et irinotecan).
DECEMBRE 2017	Après la suspension temporaire, en juin 2017, des inclusions dans l'essai Atalante 1, décision de reprise du recrutement dans l'essai après approbation par les autorités compétentes, selon un protocole ciblant uniquement un groupe de patients en échec à un traitement par checkpoint inhibiteur immunitaire PD-1/PD-L1.
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.
JUILLET 2018	Obtention d'un financement de 435 000 € pour un projet de recherche translationnelle sur Tedopi® dans le cadre du programme européen Eurostars (opéré par Bpifrance), appelé Immunomonitor.
NOVEMBRE 2018	Reprise des droits mondiaux de FR104 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. La décision de Janssen Biotech de rendre le programme FR104 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/S95011 visant à évaluer la sécurité et la tolérance de doses uniques et répétées d'OSE-127/S95011 administrées par voie intraveineuse et sous-cutanée.

FEVRIER 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/S95011 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.
AVRIL 2019	Réception d'un paiement d'étape de 880 milliers d'euros dans le cadre du programme EFFI-MAB financé par BPIFrance.
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.
JUILLET 2019	Financement reçu de l'ANR, l'Agence Nationale de la Recherche, à hauteur de 800 000 euros pour valider des nouvelles cibles liées aux cellules myéloïdes permettant d'identifier des immunothérapies innovantes en cancérologie. Le Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL), au sein du Centre Léon Bérard, est le coordinateur du projet.
SEPTEMBRE 2019	Paiement d'étape de 5,4 millions d'euros reçu de Bpifrance pour le développement de l'anticorps monoclonal antagoniste de SIRPα, BI 765063 dans le cadre du projet collaboratif EFFI-CLIN.
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. 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.
DECEMBRE 2019	Résultats positifs de l'étude clinique de Phase 1 d'OSE-127/S95011 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/S95011, 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. Ainsi, OSE Immunotherapeutics pourra recevoir de Servier un paiement d'étape de 5 millions d'euros à l'inclusion du premier patient dans l'étude clinique de phase 2a prévue dans le syndrome de Sjögren, et un paiement supplémentaire de 15 millions d'euros à l'exercice de l'option à l'issue des deux études de phase 2 prévues, et en priorité de celle dans le syndrome de Sjögren. L'accord initial prévoyait le versement total de 20 millions d'euros à l'issue de la Phase 2 dans la rectocolite hémorragique.
AVRIL 2020	Annonce du résultat positif de l'étape 1 de l'essai clinique de Phase 3 de Tedopi®, Atalante 1, dans le cancer du poumon non à petites cellules : Critère principal de l'étape 1 atteint avec un taux de survie à 12 mois chez les patients traités par Tedopi®. Dans le contexte de l'épidémie de Covid-19, décision de l'arrêt volontaire et définitif du screening et de l'inclusion de nouveaux patients dans l'étape 2 initialement prévue dans l'essai et qui ne sera donc pas conduite. La Société indique

poursuivre les analyses complémentaires des données issues de l'étape 1 et va engager des discussions avec les autorités réglementaires pour déterminer la meilleure voie de poursuite de développement du produit, au vu du fort besoin médical de la population de patients atteints d'un cancer du poumon avancé après échec d'un traitement par checkpoint inhibiteur.

MAI 2020	Annonce d'un programme de vaccin prophylactique contre la Covid-19 qui s'appuie sur l'expertise de sélection et d'optimisation de peptides de la Société, et sur sa technologie brevetée Memopi® pour explorer une réponse lymphocytaire T avec une mémoire immune dans la Covid-19. Signature d'un contrat de crédit 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.
JUILLET 2020	Obtention d'un financement à hauteur de 200 000 euros de Nantes Métropole pour l'élaboration d'un vaccin prophylactique contre le virus pandémique SARS-CoV-2. Cette subvention a été attribuée dans le cadre du Fonds métropolitain d'appui aux innovations en santé liées à la crise sanitaire de la Covid-19.
AOÛT 2020	Publication en ligne sur BioRxiv de données positives issues d'une étude préclinique et d'une étude ex vivo chez l'homme sur CoVepiT, programme de vaccin prophylactique contre la Covid-19. Ces données soutiennent le potentiel de CoVepiT à devenir un vaccin innovant et différencié contre la Covid-19, basé sur une technologie d'induction des lymphocytes T mémoires contre des cibles multiples du virus SARS-CoV-2. Les résultats démontrent que CoVepiT permet de générer des cellules T mémoires sentinelles résidentes des tissus barrières, comme les voies respiratoires et le poumon, associées à une immunité protectrice à long terme. La phase clinique est prévue fin 2020/début 2021.
SEPTEMBRE 2020	Présentation orale au congrès virtuel de l'ESMO 2020 (European Society for Medical Oncology) des résultats positifs de l'étape 1 de la phase 3 de l'essai de Tedopi® chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) après échec d'un traitement par checkpoint inhibiteur immunitaire. Ces résultats montrent une durée de survie globale clairement améliorée avec Tedopi® par rapport au traitement standard, un allongement significatif de la survie après progression, le maintien d'un bon score ECOG* reflétant l'évolution de l'état général de santé du patient, et la confirmation d'un meilleur profil de tolérance de Tedopi®. Au total, le ratio bénéfice/risque est favorable à Tedopi® et meilleur que celui du traitement standard chez ces patients précédemment traités par checkpoint inhibiteur. <i>*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 de 0 à 5, allant de pleinement actif (0) à complètement handicapé, puis au décès (5).</i>
OCTOBRE 2020	Première présentation de données caractérisant OSE-230, une thérapie innovante par anticorps monoclonal agoniste de ChemR23 qui déclenche la résolution de l'inflammation chronique (congrès annuel FOCIS).
NOVEMBRE 2020	Le 18 novembre 2020, la Société a annoncé le succès de son augmentation de capital, lancée le 16 novembre, de 18,6 millions d'euros au moyen d'un placement privé. Elle a été réalisée 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 de 18,6 millions d'euros.

DECEMBRE 2020	L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et le Comité de Protection des Personnes ont donné leur autorisation pour démarrer un essai clinique de phase 1/2 évaluant FR104, anticorps monoclonal antagoniste du CD-18, 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 Centre Hospitalier de Nantes, promoteur de l'étude. La Société a obtenu un financement de 5,2 millions d'euros dans le cadre de l'appel à projets PSC-COVID, opéré pour le compte de l'Etat par Bpifrance dans le cadre du Programme d'investissements d'avenir (PIA), piloté par le Secrétariat général pour l'investissement (SGPI), afin de soutenir, à l'atteinte de certains critères, le programme de développement de CoVepiT, son vaccin multi-cibles de 2ème génération contre la Covid-19, dont l'entrée en phase clinique était prévue pour le 1er trimestre 2021. Le 21 décembre, la Société a annoncé l'inclusion du premier patient dans l'essai clinique de phase 2 évaluant OSE-127/S95011/S95011, 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	OSE Immunotherapeutics a signé 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	En mars 2021, OSE Immunotherapeutics SA et le groupe coopérateur français ARCAGY-GINECO ont annoncé que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et le Comité de Protection des Personnes (CPP) ont donné leur autorisation pour démarrer un nouvel essai clinique de Phase 2 évaluant Tedopi® chez des patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire (essai TEDOVA). Tedopi® sera évalué en monothérapie et en combinaison avec Keytruda® (pembrolizumab), un checkpoint inhibiteur de Merck, en traitement de maintenance après chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire.
AVRIL 2021	Le 1^{er} avril, OSE Immunotherapeutics a annoncé l'autorisation de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et du Comité d'éthique belges pour démarrer un essai clinique de Phase 1 avec CoVepiT. Cette étude évaluera la tolérance, la réactogénicité et l'immunogénicité de CoVepiT chez des adultes volontaires sains.

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 les maladies auto-immunes. La recherche et le développement en immunologie de la Société est axée sur trois domaines : la vaccination à base de cellules T, l'immuno-oncologie (axée sur les cibles myéloïdes), l'auto-immunité et l'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 dans les maladies auto-immunes.

Pour réaliser ces objectifs, la Société prévoit d'augmenter le nombre de 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 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 Boehringer Ingelheim et Servier, 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-127/S95011

Après des résultats de phase 1 cliniques positifs (publiés en décembre 2019), OSE-127/S95011 est en cours d'évaluation dans une étude de phase 2 menée dans la rectocolite hémorragique (promoteur OSE) et une autre étude indépendante de phase 2 dans le syndrome de Sjögren (promoteur Servier) devrait démarrer fin du 2^{ème} trimestre/début du 3^{ème} trimestre 2021.

Accord d'option de licence en 2 étapes (conclu en décembre 2016) avec Servier sur OSE-127/S95011 : le développement du produit sera mené par la Société jusqu'à la finalisation de l'étude de phase 2 engagé dans la Rectocolite hémorragique. La poursuite du développement après ces essais de phase 2 sera assurée par le partenaire Servier, dans le cadre de son option de licence.

Cet accord porte sur un montant total pouvant atteindre 272 millions d'euros dont un paiement de 10,25 millions d'euros à la signature (reçu début 2017) et un paiement de 30 millions d'euros à l'exercice d'une option de licence en 2 étapes dont 10 millions d'euros à l'option 1, exercée en février 2019 (après la validation d'une étape de développement préalablement définie) et 20 millions d'euros à l'exercice de l'option 2.

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 : cet avenant prévoit 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 qui devrait démarrer fin du 2^{ème} trimestre/début du 3^{ème} trimestre 2021 sous la promotion de Servier et un paiement supplémentaire de 15 millions d'euros à l'exercice de l'option est prévu à la finalisation des deux études de phase 2 prévues, et en priorité celle de l'étude dans le syndrome de Sjögren sous la promotion de Servier, l'autre étude étant menée depuis décembre 2020 dans la rectocolite hémorragique sous la promotion d'OSE.

BI 765063 (OSE-172)

Accord de collaboration et de licence exclusive (conclu en avril 2018) avec Boehringer Ingelheim pour développer conjointement BI 765063 (OSE-172) : Boehringer Ingelheim prend en charge financièrement le développement du produit dans plusieurs types de cancers, l'enregistrement et la mise sur le marché du produit 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) et 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) et à la première administration du produit au premier patient de l'étude.

BI 765063 est en cours de phase 1 clinique dans les tumeurs solides avancées.

TEDOPI®

- Tedopi® dont la 1^{ère} étape de la phase 3 dans le cancer du poumon non à petites cellules a été validée (étude nommée Atalante 1) : le produit de la Société au stade de développement clinique le plus avancé.

L'essai était prévu en deux étapes : une première étape incluant globalement environ 100 patients avec une analyse des données prévue sur le pourcentage de patients ayant atteint 12 mois de survie. La Société a annoncé (le 1^{er} avril 2020) le résultat positif de l'étape 1 de l'étude. L'analyse des données a montré que le critère principal de cette étape avait été atteint avec un taux de survie à 12 mois chez les patients traités par Tedopi® et une différence de 10 % en absolu de ce taux de survie par rapport à la chimiothérapie.

Ces résultats positifs confirment l'intérêt thérapeutique de Tedopi® chez une population de patients pour laquelle il n'existe pas de traitement validé à ce jour, et en attente de nouvelles options thérapeutiques.

La Société poursuit le recueil de données cliniques complémentaires et l'analyse de l'ensemble des résultats pour identifier et confirmer un sous-groupe de patients d'intérêt. A ce jour, la Société entend discuter avec les autorités de santé réglementaires (FDA et EMA) pour analyser ces résultats cliniques positifs et déterminer les meilleures options pour poursuivre le développement de Tedopi® et maximiser les données positives obtenues en matière de ratio bénéfice/risque. Sur la base de ces discussions à venir, et en fonction des commentaires des autorités de santé, la Société cherchera à obtenir une autorisation de mise sur le marché dans un sous-groupe de patients identifiés, sauf si les agences de santé venaient à considérer qu'une ou des études complémentaires sont nécessaires. En parallèle, compte tenu d'un renforcement significatif de la valeur de Tedopi® grâce à ces résultats positifs d'étape 1, la Société poursuit l'exploration d'opportunités de partenariats potentiels pour le produit.

- Tedopi®, en phase 2 dans le cancer du pancréas : un essai mené sous la promotion du groupe coopérateur en oncologie, le GERCOR.

En raison de la Covid-19, le GERCOR a indiqué fin mars 2020 la poursuite du screening de patients mais la suspension provisoire de l'inclusion de nouveaux patients dans l'étude. Les inclusions ont repris au premier trimestre 2021 selon un protocole modifié, suite à la recommandation du Comité indépendant d'experts scientifiques (IDMC, « Independent Data Monitoring Committee ») de l'essai. Une interruption de la chimiothérapie pouvant être délétère pour les patients, l'évaluation de Tedopi® seul ou associé à Opdivo® a été arrêtée et un bras de traitement Tedopi® + chimiothérapie par FOLFIRI a été introduit. L'essai a repris au premier trimestre 2021 avec un protocole amendé comparant Tedopi® en combinaison avec FOLFIRI versus FOLFIRI en traitement de maintenance après un traitement d'induction par FOLFIRINOX.

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

En mars 2021, OSE Immunotherapeutics SA et le groupe coopérateur français ARCAGY-GINECO ont annoncé que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et le Comité de Protection des Personnes (CPP) ont donné leur autorisation pour démarrer un nouvel essai clinique de Phase 2 évaluant Tedopi® chez des patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire (essai TEDOVA). Tedopi® sera évalué en monothérapie et en combinaison avec Keytruda® (pembrolizumab), un checkpoint inhibiteur de Merck, en traitement de maintenance après chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire.

L'étude TEDOVA comprendra 3 bras de traitement et évaluera Tedopi®, vaccin à base de néo-épitopes, en traitement de maintenance en monothérapie ou en combinaison avec l'anti-PD-1 Keytruda® (qui sera 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 sensible, et dont la maladie est contrôlée après chimiothérapie avec platine.

La Société prévoit d'élargir le développement clinique de Tedopi®, évalué en combinaison avec un checkpoint inhibiteur, à des nouvelles indications de cancer.

Par ailleurs, des accords de licences 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 et à l'atteinte d'une étape court terme, et percevra 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.

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

La recherche et le développement sont au cœur de l'activité de la Société. Pour ces activités (précliniques, cliniques et réglementaires), 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 dispose de plusieurs plateformes scientifiques et technologiques, néoépitopes, anticorps monoclonaux agonistes ou antagonistes, utilisés seuls ou associés. La Société souhaite poursuivre activement des nouveaux programmes innovants en recherche et en développement préclinique afin de développer un portefeuille de R&D équilibré, présentant un profil de risque diversifié avec des produits dont les mécanismes d'action développés sont indépendants les uns des autres.

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.

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.

Le 7 novembre 2019, la Société a annoncé un accord de licence avec la société coréenne Chong Kun Dang (CKD) Pharmaceutical Corporation pour l'enregistrement et la commercialisation potentiels de Tedopi® en Corée, un marché qui représente environ 1 % du marché mondial de l'oncologie.

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

Famille Princeps

Les revendications des brevets délivrés de cette famille couvrent une composition comprenant la combinaison de peptides de nature différente (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*
AU2010214701	Australie	AU2010214701	AU2010214701	02/02/2012	Avril 2024
CA 2 522 812	Canada	CA2522812	CA2522812	21/08/2012	Avril 2024
EP04759962.6	Europe (Validé dans tous les états)	EP 1 620 456	EP 1 620 456	26/02/2014	Avril 2024

	contractants de l'Office Européen des Brevets)				
US14081086	Etats-Unis	US2010209493	US 8,007,810	30/08/2011	Avril 2024
	Etats-Unis	US2014141064	US 9,394,350	19/07/2016	Avril 2024 + 64 jours
	Etats-Unis	US2017028041	US 9,913,884	13/03/2018	Avril 2024
JP5156882	Japon	JP2006526628	JP5156882	21/12/2012	Avril 2024

(*) 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).

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 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 n *
PCT/EP2014/073975	Demande internatio nale	WO2016/070928			
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			En cours de délivrance	Novembre 2034
EP 14796049.6	Europe	EP 3215184	EP 3215184	3/03/2021	Novembre 2034
BR 11 2017 009358 8	Brésil			En cours d'examen	Novembre 2034
CN 201480082351.X	Chine	CN107073087A	ZL201480082351. X	8/09/2020	Novembre 2034
EA 201790990	Eurasie		EA 201790990	19/01/2021	Novembre 2034

MX/a/2017/005807	Mexique			En cours d'examen	Novembre 2034
NZ 729514	Nouvelle-Zélande		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 avec 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 *
PCT/EP2015/06474	Demande internationale	WO2017/000983			
ZA2018/00434	Afrique du Sud	ZA201800434	ZA2018/00434	19/12/2018	Juin 2035
JP 2017-567729	Japon		JP 6654207	30/01/2020	Juin 2035
EP 15 733431.9	Europe	EP 3 313 431		En cours d'examen	Juin 2035
US 15/578,721	Etats-Unis	US-2018-0169200		En cours d'examen	Juin 2035
AU2015400687	Australie			En cours d'examen	Juin 2035
BR 11 2017 027653 4	Brésil			En cours d'examen	Juin 2035
CA 2,990,299	Canada			En cours d'examen	Juin 2035
EA 201890148	Eurasie			En cours d'examen	Juin 2035
IL 255722	Israël			En cours d'examen	Juin 2035
KR 10-2018-7002801	Corée du Sud			En cours d'examen	Juin 2035
NZ 737717	Nouvelle-Zélande			En cours d'examen	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 Pharma a déposé le 24 janvier 2018 une demande de brevet internationale 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 *
PCT/EP2018/051647	Demande internationale	WO 2018/138110			
TW 107102651	Taïwan	TW 201840331		En cours d'examen	Janvier 2038
AR 20180100167	Argentine			En cours d'examen	Janvier 2038
EP 18 710760.2	Europe	EP 3 573 600		En cours d'examen	Janvier 2038
US 16/477,534	Etats-Unis	US-2019-0345213		En cours d'examen	Janvier 2038
AU 2018213890	Australie			En cours d'examen	Janvier 2038
BR 11 2019 014917 1	Brésil			En cours d'examen	Janvier 2038
CA 3,047,492	Canada			En cours d'examen	Janvier 2038
CN 201880007527.3	Chine	CN110191703A		En cours d'examen	Janvier 2038
IL 267237	Israël			En cours d'examen	Janvier 2038
JP 2019-560481	Japon			En cours d'examen	Janvier 2038
KR 10-2019-7024340	Corée du Sud			En cours d'examen	Janvier 2038
MX/a/2019/008878	Mexique			En cours d'examen	Janvier 2038

NZ 745571	Nouvelle-Zélande			En cours d'examen	Janvier 2038
ZA 2019/05487	Afrique du Sud		ZA 2019/05487	27/05/2020	Janvier 2038
62020006780.4	Hong Kong	40016682A			Janvier 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).

Traitement en combinaison avec un inhibiteur de checkpoint immunitaire

OSE Pharma a déposé le 27 novembre 2017 une demande de brevet internationale 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 *
PCT/EP2017/080543	Demande internationale	WO2019/101347			
AU 2017440798	Australie			En cours d'examen	Novembre 2037
BR 11 2020 010656 9	Brésil			En cours d'examen	Novembre 2037
CA 3,081,774	Canada			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			En cours d'examen	Novembre 2037
JP 2020-528928	Japon			En cours d'examen	Novembre 2037
KR 10-2020-7018440	Corée du Sud			En cours d'examen	Novembre 2037
MX/a/2020/005454	Mexique			En cours d'examen	Novembre 2037
NZ 765655	Nouvelle-Zélande			En cours d'examen	Novembre 2037
US 16/767,144	Etats-Unis	US2020-0384067		En cours d'examen	Novembre 2037
ZA 2020/03829	Afrique du Sud			En cours d'examen	Novembre 2037

5.5.1.2. OSE-1101

Cette famille concerne l'application/utilisation du produit OSE-1101 dans le traitement de la mucoviscidose ou ses complications, comme les désordres inflammatoires ou infectieux.

Cette famille est basée sur une demande internationale WO2013/164204 déposée le 19 avril 2013 et qui revendique la priorité d'une demande européenne déposée le 30 avril 2012 sous le numéro 12 305487.6.

Cette famille comprend les brevets et demandes de brevet suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
EP12 350487.6	EP	EP 2 844 253	EP 2 844 253	23/03/2016	Avril 2033
Valide en Allemagne, Royaume-Uni, France, Suisse, Espagne, Italie, Portugal, Pays-Bas, Belgique, Autriche, Finlande, Norvège, Irlande, Monaco, Luxembourg, Slovaquie, Danemark, Croatie, Grèce, Pologne, Roumanie, Serbie, Slovaquie, Estonie, Suède.					
US14/397,743	Etats-Unis	US2015/133487	US 9,301,955	05/04/2016	Avril 2033
IL235358	Israël	IL235358	IL235358	27/12/2019	Avril 2033
CA 2,871,815	Canada	CA 2,871,815		En cours de délivrance	Avril 2033

(*) 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 FR104

Le portefeuille relatif au produit FR104 portant sur des anticorps antagonistes anti-CD28 comprend les familles de brevet 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 française déposée le 26 décembre 2000 sous le numéro FR0017025.

Cette famille comprend les brevets suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
EP01995797.6	Europe	EP1345969	EP1345969	11/08/2010	Décembre 2021
Validé en Autriche, Belgique, Suisse, Allemagne, Danemark, Espagne, Finlande, France, Royaume-Uni, Grèce, Irlande, Italie, Luxembourg, Monaco, Pays-Bas, Portugal, Suède, Turquie.					

US10/450,832	Etats-Unis	US2008/0038273	US 7723482	18/01/2008	Décembre 2021 + 1419 jours
JP2002552964	Japon	JP2004-516034	JP4066166	25/05/2010	Décembre 2021

(*) 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 WO2010/82136 déposée le 13 janvier 2010 et qui revendique la priorité d'une demande européenne déposée le 14 janvier 2009 sous le numéro EP09290029.9.

Cette famille comprend les brevets et demandes de brevet 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
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
CA3037902	Canada	CA3037902		En cours d'examen	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). Des demandes de brevet sont en cours d'examen au Canada et aux Etats-Unis.

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 française 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	US2013/058933	US 8785138	22/07/2014	Octobre 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 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 européennes déposées le 18 février 2010 et 13 Juillet 2010 sous les numéros EP10290080.0 et EP 10290389.5, respectivement.

Cette famille comprend les brevets et demandes de brevet 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 dans tous les états contractants de l'Office Européen des Brevets					
EP18177022.3	EP	EP3428192		En cours d'examen	Février 2031
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 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

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 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			Examen non initié	Décembre 2036
US16/662399	États-Unis	US-2020-0115453-A1		En cours d'examen	Décembre 2036
JP2018-532040	Japon	JP2018538309		En cours d'examen	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		En cours d'examen	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).

5.5.1.4 OSE-127 ou EFFI-7

Le portefeuille relatif au projet Effi-7 portant sur des anticorps antagonistes anti-IL-7Rα comprend deux familles de brevet.

Famille 1

Cette famille porte sur des anticorps anti-IL-7Rα 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 européenne EP15305078.6 déposée le 23 janvier 2015.

Elle comprend des brevets et demandes en cours d'examen devant 34 Offices de Brevets sur la base de la demande PCT, dont l'Europe et les États-Unis. Elle comprend des brevets délivrés aux États-Unis, en Colombie, au Mexique, en Russie, en Israël et à Singapour.

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
US15/317355	Etats-Unis	US2017/0129959	US 10,428,152	01/10/2019	Juin 2035
NC2016/0005101	Colombie		CO34155	13/08/2018	Juin 2035
EP15727989.4	Europe	EP3155014		En cours d'examen	Juin 2035

CA 2,950,823	Canada			En cours d'examen	Juin 2035
JP 2017-517406	Japon	2017-522903		En cours d'examen	Juin 2035
KR 10-2017-7000724	Corée du Sud			En cours d'examen	Juin 2035
CN 201580043066.1	Chine	CN106715471A		En cours d'examen	Juin 2035
IL 249449	Israël		IL 249449	01/10/2020	Juin 2035
SG11201610036P	Singapour		SG 11201610036P	17/10/2020	Juin 2035
MX/a/2016/016236	Mexique		376066	02/11/2020	Juin 2035
RU2016151265	Russie		2734076	12/10/2020	Juin 2035
Phases nationales/régionales engagées en : Europe, Etats-Unis, Afrique du Sud, Algérie, Arabie Saoudite, ARIPO, Australie, Brésil, Canada, Chili, Chine, Colombie, République de Corée, Costa Rica, Egypte, Emirats Arabes Unis, Eurasie, Hong-Kong, Inde, Israël, Japon, Malaisie, Mexique, Nouvelle-Zélande, Pérou, Philippines, Russie, Salvador, Singapour, Thaïlande, Tunisie, Ukraine, OAPI, Vietnam.					

(*) 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 européenne déposée le 9 décembre 2016 sous le numéro EP16306655.8.

Des extensions directes ont été réalisées dans plusieurs pays dont l'Argentine, la Bolivie, le Paraguay, le Pakistan, Taïwan, le Venezuela, le Liban et l'Uruguay.

Cette famille comprend des brevets ou demandes en cours d'examen devant 34 Offices de Brevets sur la base de la demande PCT, dont l'Europe et les Etats-Unis. Elle comprend des brevets délivrés en Europe, au Liban, en Colombie, et en Israël.

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration *
Phases nationales/régionales engagées en : Europe, Etats-Unis, Afrique du Sud, Algérie, Arabie Saoudite, ARIPO, Australie, Brésil, Canada, Chili, Chine, Colombie, République de Corée, Costa Rica, Egypte, Emirats Arabes Unis, Eurasie, Hong-Kong, Inde, Israël, Japon, Malaisie, Mexique, Nouvelle-Zélande, Pérou, Philippines, Russie, Salvador, Singapour, Thaïlande, Ukraine, OAPI, Vietnam.					
11306	Liban	11306	11306	08/03/2018	Décembre 2037
US16/467284	Etats-Unis			En cours d'examen	Décembre 2037
EP17835592.1	Europe	EP3551664	EP3551664	17/02/2021	Décembre 2037
CA3042582	Canada			En cours d'examen	Décembre 2037
JP 2019-530803	Japon			En cours d'examen	Décembre 2037

KR 10-2019-7019889	Corée du Sud			En cours d'examen	Décembre 2037
CN 201780076086.8	Chine	CN 110392695		En cours d'examen	Décembre 2037
IL 266837	Israël		IL266837	01/10/2020	Décembre 2037
NC2019/0005909	Colombie		37628	15/09/2020	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).

5.5.1.5 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 européenne déposée le 19 octobre 2011 sous le numéro EP11306353.1.

Cette famille comprend les brevets et demandes de brevet suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
PCT/EP2012/069670	Demande internationale	WO2013056984			
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 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, Autriche, Belgique, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Chypre (partie grecque), Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Lettonie, 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.					
US16/080572	États-Unis	US 2020-0308288			Février 2037
CN 201780014099.2	Chine	CN109195987		En cours d'examen	Février 2037
KR 7028377	Corée du Sud	KR20180118746		En cours d'examen	Février 2037
JP 2018-545380	Japon	JP2019-515648		En cours d'examen	Février 2037
IL 261330	Israël			En cours d'examen	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'Etablissement 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 européenne déposée le 29 août 2017 sous le numéro EP17306109.4.

Cette famille comprend les brevets et demandes de brevet suivants :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
PCT/EP2018/073253	Demande internationale	WO2019043065			
EP 18762082.8	Europe	EP3676292		En cours d'examen	Août 2018
US 16/643,550	USA	US-2020-0362300-A1		En cours d'examen	Août 2018

(*) 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 BI 765063 (OSE-172) ou EFFI-DEM

Le portefeuille relatif au projet BI 765063 est relatif à des anticorps dirigés contre SIRPα et leurs utilisations. Il comprend plusieurs familles de brevet.

Famille 1

La première famille concerne des anticorps anti-SIRPα capables d'induire la différenciation de MDSC notamment pour le traitement du cancer et des maladies infectieuses. Cette famille concerne également de manière plus large l'utilisation d'anticorps anti-SIRPα pour certaines indications thérapeutiques.

Cette famille comprend une demande internationale WO2016/063233 déposée le 21 octobre 2015 et revendiquant la priorité d'une demande européenne déposée le 24 octobre 2014 sous le numéro EP14190370.8.

Cette famille comprend les 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
HK 18102829.3	Hong Kong				Octobre 2035
CA 2964203	Canada	CA 2964203		en cours d'examen	Octobre 2035
JP 2017-520986	Japon	JP2017538669		en cours d'examen	Octobre 2035
US 15/518803	États-Unis	US 2017/0247464		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 brevet concerne l'utilisation des anticorps anti-SIRPα capables d'inhiber la polarisation des macrophages de type M2 anti-inflammatoires et/ou de favoriser des macrophages de type M1 pro-inflammatoires pour le traitement du cancer.

Cette famille concerne également l'utilisation d'anticorps anti-SIRPα en combinaison avec des composés check point inhibiteurs 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 européenne déposée le 21 octobre 2015 sous le numéro EP15190918.1.

Cette famille comprend les 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
US15/769,689	États-Unis	US2018312600		En cours d'examen	Octobre 2036
JP2018-521040	Japon	JP2018531274		En cours d'examen	Octobre 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).

Famille 3

La troisième famille de brevet concerne des anticorps anti-SIRPα 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 européenne EP 17305182.2.

Cette famille comprend des brevets et demandes en cours d'examen devant 30 Offices de Brevets sur la base de la demande PCT. Elle comprend des brevets délivrés en Colombie et au Nigeria.

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration
Phases nationales/régionales engagées en Europe, aux Etats-Unis, Chine, Japon, République de Corée, Canada, Israël, Eurasie, ARIPO, Emirats Arabes Unis, Australie, Brésil, Chili, Colombie, Égypte, Hong-Kong, Inde, Indonésie, Malaisie, Mexique, Nouvelle-Zélande, Nigeria, Pérou, Philippines, Thaïlande, Arabie Saoudite, Singapour, Ukraine, Vietnam, Afrique du Sud.					
EP 17718881.0	Europe	EP3443010		En cours d'examen	Avril 2037*
US 16/093062	États-Unis	US 2019-0127477		En cours d'examen	Avril 2037*
CN 201780023581.2	Chine	CN109071664A		En cours d'examen	Avril 2037*
JP 2018-550322	Japon			En cours d'examen	Avril 2037*
KR 10-2018-7032968	Corée du Sud	KR 10-2018-0134397		En cours d'examen	Avril 2037*
CA 3020373	Canada	CA 3020373		En cours d'examen	Avril 2037*
IL 262251	Israël			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 brevet concerne l'utilisation d'anticorps anti-SIRPα (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 européenne EP 18 305 271.1. La date théorique d'expiration de cette famille est mars 2039.

Cette famille comprend les demandes de brevet suivantes :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
AU 2019233577	Australie			En cours d'examen	Mars 2039
BR 11 2020 017709 1	Brésil			En cours d'examen	Mars 2039
CA 3 091 468.	Canada			En cours d'examen	Mars 2039
CN 201980031527.1	Chine	CN11210564		En cours d'examen	Mars 2039
CL 2305-2020	Chili			En cours d'examen	Mars 2039
EA 202091859	Eurasie			En cours d'examen	Mars 2039
EP 19711862.3	Europe	EP3765512		En cours d'examen	Mars 2039
KR 10-2020-7029293	Corée du Sud	KR20210006338		En cours d'examen	Mars 2039
JP 2020-546939	Japon			En cours d'examen	Mars 2039
MX/a/2020/009121	Mexique			En cours d'examen	Mars 2039
PH 1-2020-551491	Philippines			En cours d'examen	Mars 2039
NZ 767618	Nouvelle-Zélande			En cours d'examen	Mars 2039
US 16/979,627	États-Unis	US2021040206		En cours d'examen	Mars 2039
ZA 2020/05451	Afrique du Sud			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 brevet concerne un composé bifonctionnel comprenant d'une part un anticorps anti-SIRPα (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 européenne EP 17 306 396.7. La date théorique d'expiration de cette famille est octobre 2038.

Cette famille comprend les demandes de brevet suivantes :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
EP18789355.7	Europe	EP3694881		En cours d'examen	Octobre 2038
CN201880079823.4	Chine	CN111511766		En cours d'examen	Octobre 2038
JP2020-546939	Japon	JP2020536573		En cours d'examen	Octobre 2038
US16/754,285	États-Unis			En cours d'examen	Octobre 2038
HK 62021025276.8	Hong Kong				

(*) 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 BiCKI®, nouvelle plateforme d'inhibiteurs bispécifiques de points de contrôle visant le récepteur PD-1 et d'autres cibles innovantes

La nouvelle plateforme 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 est en cours de constitution. Des demandes prioritaires et des demandes internationales ont été déposées.

5.5.1.7.1 OSE-279 et variants

Ces anticorps sont des antagonistes de PD-1 (inhibiteur de point de contrôle immunitaire) et font l'objet de deux familles de brevets.

La première famille est basée sur une demande internationale WO2020/127366 déposée le 17 décembre 2019 et qui revendique la priorité d'une demande européenne déposée le 21 décembre 2018 sous le numéro EP 18 306801.4. Les phases nationales/régionales sont à engager en juin 2021. La date théorique d'expiration de cette famille est décembre 2039.

Une deuxième famille, portant sur des composés d'intérêt variants de la première famille, fait l'objet d'une seconde demande internationale WO2020/127367 déposée le 17 décembre 2019 et qui revendique la priorité de la même demande européenne déposée le 21 décembre 2018 sous le numéro EP 18 306801.4. Les phases nationales/régionales sont à engager en juin 2021. La date théorique d'expiration de cette famille est décembre 2039.

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
PCT/EP2019/085776	Demande internationale	WO2020/127366			Décembre 2039
AR 20190103789	Argentine				Décembre 2039
TW 108146725	Taïwan	TW 202037608 A			Décembre 2039

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
PCT/EP2019/085779	Demande internationale	WO2020/127367			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).

5.5.1.7.2 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 et qui revendique la priorité d'une demande européenne déposée le 21 décembre 2018 sous le numéro EP 18 306799.0. Les phases nationales/régionales sont à engager en juin 2021. La date théorique d'expiration de cette famille est décembre 2039.

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
PCT/EP2019/085781	Demande internationale	WO2020/127369			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).

5.5.1.7.3 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 et qui revendique la priorité d'une demande européenne déposée le 21 décembre 2018 sous le numéro EP 18 306808.9. Les phases nationales/régionales sont à engager en juin 2021. La date théorique d'expiration de cette famille est décembre 2039.

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
PCT/EP2019/085791	Demande internationale	WO2020/127377			Décembre 2039
TW 108147053	Taiwan	TW 202039572 A			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).

5.5.1.7.4 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 et qui revendique la priorité d'une demande européenne déposée le 21 décembre 2018 sous le numéro EP 18 306810.5. Les phases nationales/régionales sont à engager en juin 2021. La date théorique d'expiration de cette famille est décembre 2039.

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
PCT/EP2019/085785	Demande internationale	WO2020/127373			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).

5.5.1.7.5 BICKI IL15Ra

Cette famille concerne des anticorps composés bifonctionnels comprenant une première partie anticorps anti-PD1, fusionnée à une seconde partie interleukine15Ra (IL15Ra).

Cette famille est basée sur une demande internationale WO 2020/165374 déposée le 13 février 2020 et qui revendique la priorité d'une demande européenne déposée le 14 février 2019 sous le numéro EP 19 305184.4. Les phases nationales/régionales sont à engager en août 2021. La date théorique d'expiration de cette famille est février 2040.

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
PCT/EP2020/053818	Demande internationale	WO 2020/165374			Février 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).

5.5.1.8 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.

Une première famille de brevet 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 européenne 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*
AU 2019247068	Australie	AU2019247068		En cours d'examen	Avril 2039
CN20198037001.4	Chine	CN112218894 (A)		En cours d'examen	Avril 2039
CA 3102607	Canada	CA 3102607		En cours d'examen	Avril 2039
EP 19715092.3	Europe	EP3774899		En cours d'examen	Avril 2039
IL 277701	Israël			En cours d'examen	Avril 2039
IN 202017043525	Inde			En cours d'examen	Avril 2039
KR 10-2020-7031788	Corée du Sud			En cours d'examen	Avril 2039
JP 2020-554298	Japon			En cours d'examen	Avril 2039
BR11 2020 020118 9	Brésil			En cours d'examen	Avril 2039
US 17/045,130	États-Unis			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).*

Une seconde famille de brevet, non encore publiée, couvre des anticorps anti ChemR23 améliorés.

5.5.1.9 Nouveaux anticorps ciblant SIRP gamma.

Famille 1 : une 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 et qui revendique la priorité d'une demande européenne déposée le 17/02/2017 sous le numéro EP 17305184.8. La date théorique d'expiration de cette famille est février 2038.

Cette famille comprend les demandes de brevet suivantes :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
AU 2018221774	Australie			En cours d'examen	Février 2038
BR 11 2019 016356 5	Brésil			En cours d'examen	Février 2038
CA 3051318	Canada			En cours d'examen	Février 2038
CN 201880012199.6	Chine	CN 110300764		En cours d'examen	Février 2038
EP 18707306.9	Europe	EP 3583128		En cours d'examen	Février 2038
HK 62020002193.4	Hong Kong	HK 40012839		En cours d'examen	Février 2038
IL 268731	Israël			En cours d'examen	Février 2038
IN 201917030178	Inde	IN 201917030178		En cours d'examen	Février 2038
JP 2019-544888	Japon	JP2020510643		En cours d'examen	Février 2038
KR 10-2019-7027076	Corée du Sud			En cours d'examen	Février 2038
US 16/485,697	États-Unis	US2019382483		En cours d'examen	Février 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 2 : une seconde 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 européenne déposée le 22 août 2018 sous le numéro EP 18 306 131.6. La date théorique d'expiration de cette famille est août 2039.

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
PCT/EP2019/072527	Demande internationale	WO 2020/039049			Août 2039
Phases nationales/régionales engagées en : Europe, Etats-Unis, Canada, Japon					

(*) 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).

5.5.1.10 Nouveaux anticorps ciblant CLEC-1.

Ces produits ciblent la lectine 1 de type C, désignée CLEC-1 pour le traitement de pathologies variées.

Une première famille, codétenue avec l'INSERM et l'Université de Nantes, 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 qui revendique la priorité de deux demandes européennes déposées sous le numéro EP16306381.1 et EP17305988.2.

Cette famille comprend les demandes de brevet suivantes :

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration*
AU 2017345286	Australie	AU2017345286		En cours d'examen	Octobre 2037
BR1120190079246	Brésil			En cours d'examen	Octobre 2037
CA3039348	Canada	CA3039348		En cours d'examen	Octobre 2037
CN 201780065072.6	Chine	CN 110291102		En cours d'examen	Octobre 2037
EP 17797066.2	Europe	EP3529262		En cours d'examen	Octobre 2037
HK 19130492.2	Hong Kong	HK40007035		En cours d'examen	Octobre 2037
IL 266111	Israël			En cours d'examen	Octobre 2037
IN 201917014926	Inde			En cours d'examen	Octobre 2037
JP 2019-521034	Japon	JP2020503252		En cours d'examen	Octobre 2037
KR 10-2019-7014209	Corée du Sud	KR20190068605		En cours d'examen	Octobre 2037
US 16/343,757	États-Unis	US2019309075		En cours d'examen	Octobre 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).

5.5.1.11 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 et revendiquant la priorité d'une demande européenne déposée le 3 août 2017 sous le numéro EP17306039.3.

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Date théorique d'expiration *
PCT/EP2018/071206	Demande internationale	WO2019025624			Août 2038
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

5.5.1.12 Remarques

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 » ainsi que sa raison sociale 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), les États-Unis, la Chine ou encore la Corée du Sud.

Les noms « OSE-172 » et « OSE-127 » 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 signes sont donc susceptibles d'être modifiés.

La marque « ATALANTE » désignant l'essai clinique de phase 3 de Tedopi® a été déposée en janvier 2016 et enregistrée en mai 2016 en France.

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 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, nous avons demandé un changement de base de dépôt afin de produire des preuves d'usage plus tardivement. Notre demande est en cours d'étude.

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.

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 6 % pour les patients avec un cancer métastatique (American Cancer Society, 2019).

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 cancers du poumon à petites cellules sont classés en « localisés » de Ia à IIIa et « disséminés » IIIb ou IV métastasés.

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 (chimiothérapie et thérapies ciblées). L'immunothérapie devient une réalité clinique avec les checkpoints inhibiteurs 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 (NSCLC) 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 (Gilotrif®), 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 checkpoint inhibiteur 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 1^{ère} ligne de traitement dans le NSCLC métastatique dont l'expression tumorale PD-L1 est ≥ 1 %.

La combinaison Yervoy® + Opdivo® a été enregistrée en 2020 en 1^{ère} ligne du NSCLC 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 1^{ère} ligne de traitement du cancer du NSCLC 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 2^{ème} 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).

5.6.2 Traitements actuels du cancer du poumon avancé en 2ème ligne thérapeutique et choix du comparateur pour la phase 3

Les traitements enregistrés en 2ème ligne thérapeutique (après échec d'un premier traitement) sont les checkpoints inhibiteurs de type pembrolizumab et nivolumab, le docetaxel et le pemetrexed, deux chimiothérapies (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 2ème ligne et ils sont utilisés en 3ème ligne après échec de checkpoints inhibiteurs, ils sont les comparateurs retenus dans l'essai de phase 3 de Tedopi®.

Quatre traitements de type checkpoint inhibiteur produisant une activation non spécifique des lymphocytes T cytotoxiques en levant les freins sont maintenant enregistrés en 2ème ligne : le nivolumab (Opdivo® BMS) enregistré dans les cancers épidermoïdes et les cancers non épidermoïdes en progression en 2ème ligne de traitement, le pembrolizumab (Keytruda® Merck) enregistré en 2ème ligne chez des patients exprimant le ligand de PD-1 appelé PD-L1 (20% des patients environ 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 2ème ligne dans les tumeurs non résecables chez les patients ayant progressé après chimiothérapie et radiothérapie, cible la voie de signalisation PD-1/PD-L1. La survie pour ces nouveaux traitements checkpoints inhibiteurs agissant sur l'axe PD-1/ PD-L1 est supérieure à la chimiothérapie de plus de 3 à 4 mois et cette survie est observée en médiane entre 9 et 13 mois pour les 4 traitements checkpoints inhibiteurs.

Plus récemment les checkpoints inhibiteurs se sont comparés aux chimiothérapies. Opdivo® (nivolumab, enregistré en 2015 en 2ème ligne de traitement des cancers NSCLC 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 (American Association for Cancer Research) 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 pts with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Impact of early disease control and response ; Julie Brahmer et al., DOI: 10.1158/1538-7445.AM2019-CT195 Published July 2019).

Les autres checkpoints inhibiteurs 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 2ème 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 NSCLC). Tecentriq® (atezolizumab), dans le cadre du congrès annuel de l'European Society of Medical Oncology (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 3ème ligne, des traitements sont proposés mais essentiellement à titre palliatif.

En résumé, un grand besoin de traitements actifs et bien tolérés persiste pour les cancers NSCLC à un stade avancé, en particulier après échec aux checkpoints inhibiteurs.

CONCURRENCE ET PRODUITS D'IMMUNO-ONCOLOGIE

Dans le domaine de l'immunothérapie antigénique visant un antigène tumoral, une thérapie ciblant un seul antigène tumoral via une réponse essentiellement humorale n'a pas démontré son efficacité en phase 3. Il s'agit un long peptide MAGE-A3 (développé par GSK). Antérieurement, en phase 2 pour ce peptide recombinant (appelé Antigen-Specific Cancer Immunotherapeutic : ASCI), la réponse humorale (anticorps) observée était majoritaire, elle n'était pas corrélée à l'effet clinique recherché sur la rechute du cancer (Vansteenkiste J et al 2013). Ce long peptide MAGE-A3 a été administré tout de suite après une résection tumorale (chirurgie) à un stade précoce du cancer (chez des patients avec un taux élevé de protéines MAGE-A3), le produit n'a pas démontré d'effet préventif sur la récurrence ou la rechute de ce cancer (essai de phase 3- MAGRIT).

Un grand intérêt a cependant été largement renouvelé pour le domaine de l'immunothérapie depuis 2014 avec plusieurs produits ayant montré des résultats probants dans le cancer du poumon et dans d'autres cancers :

Le belagenpumatucel-L (Lucanix® développé par la Société de biotechnologie NovaRX) est un produit réalisé à partir de cellules tumorales modifiées donnant une réponse lymphocytaire T cytotoxique. Le critère principal mesurant la survie dans une phase 3 n'a cependant pas été atteint chez 532 patients NSCLC stade III et IV. Mais dans un groupe de 305 patients prédéfinis à l'avance (entrés dans l'essai juste dans les 12 semaines d'une première ligne de chimiothérapie) une survie de 20,7 mois a été observée versus 13,4 mois dans le groupe contrôle ($p = 0.08$) (G Giaccone, ESMO 2013).

Le tecemotide (développé par la Société de biotech Oncocyte en collaboration avec Merck KGaA) est un peptide de 25 acides aminés issu d'un seul antigène tumoral appelé MUC-1 dans une formulation liposomale pour stimuler une réponse lymphocytaire T contre MUC. Chez des patients NSCLC au stade III, il n'y a pas eu de bénéfice en survie démontré dans la population globale (25,6 mois versus 22,3 mois). Cependant, dans un groupe défini à l'avance (65% des patients soit 806 patients) recevant une chimiothérapie et une radiothérapie associée en même temps, la médiane de survie était très améliorée avec 30,8 mois versus 20,6 mois pour le groupe contrôle ($p=0.016$) (Butts CA et al ASCO 2013), la Société Merck KGaA a arrêté le développement du produit en septembre 2014.

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

Les premiers produits d'immunothérapie du cancer enregistrés sont des checkpoints inhibiteurs agissant sur les cellules T (Opdivo® BMS, Keytruda® Merck, Tecentriq® Roche, Yervoy® BMS, Bavencio® Merck Serono/Pfizer, Imfinzi® Astra Zeneca), et un vaccin Thérapeutique, le Provenge®.

Les checkpoints inhibiteurs, produisant des lymphocytes T cytotoxiques non spécifiques par levée des freins de l'immunité, ont démontré une activité clinique dans le cancer du poumon.

Opdivo® (nivolumab, anticorps monoclonal, checkpoint inhibiteur anti-PD-1 de BMS) / 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 (NSCLC), le cancer du poumon à petites cellules, le mésothéliome pleural, le cancer du rein, le lymphome de Hodgkin, le cancer tête et cou, le carcinome urothélial, le cancer colorectal métastatique MSH-H ou dMMR, le carcinome hépatocellulaire et le carcinome œsophagien squameux.

Keytruda® (pembrolizumab, anticorps monoclonal, checkpoint inhibiteur anti-PD-1 de Merck MSD) / Première autorisation de mise sur le marché : en 2011 dans le mélanome métastatique. Depuis, Keytruda® a également été enregistré dans le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) et à petites cellules, le cancer tête et cou, le lymphome de Hodgkin, le lymphome

à larges cellules B, le cancer de la vessie, le cancer colorectal avancé avec une instabilité microsatellitaire élevée (Microsatellite Instability-High, MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements (Mismatch Repair-Deficient, dMMR), le cancer de l'estomac, le cancer de l'œsophage, le cancer du col de l'utérus, le carcinome hépatocellulaire, le carcinome à cellules de Merkel, le cancer du rein, le cancer de l'endomètre, le cancer du rein avancé, le carcinome cutané squameux et le cancer du sein triple négatif.

Après un enregistrement en 2^{ème} ligne pour les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) métastatique avec une expression du biomarqueur PD-1, en octobre 2016, Keytruda® a été autorisé en 1^{ère} ligne dans le NSCLC pour des patients exprimant fortement le marqueur PD-1 (proportion du facteur PD-L1 exprimé à plus de 50 % au niveau tumoral). En mai 2017, Keytruda® a obtenu son enregistrement conditionnel en 1^{ère} ligne (en combinaison avec pemetrexed et carboplatine) dans le NSCLC, quelle que soit l'expression du PD-L1. En août 2018, Keytruda® a été enregistré en 1^{ère} ligne (en combinaison avec pemetrexed et chimiothérapie à base de platines) dans le NSCLC métastatique non épithélial sans aberration génomique tumorale du gène EGFR ou ALK. En octobre de la même année, en 1^{ère} ligne (en combinaison avec carboplatine et paclitaxel) dans le NSCLC, quelle que soit l'expression du PD-L1. En avril 2019, le produit a été enregistré en 1^{ère} ligne en monothérapie du NSCLC de stade III (proportion du facteur PD-L1 exprimé à plus de 1% au niveau tumoral) et en 2020, il a été enregistré en combinaison avec Opdivo® en 1^{ère} ligne de traitement dans le NSCLC métastatique dont l'expression tumorale PD-L1 est $\geq 1\%$.

Tecentriq® (atezolizumab, checkpoint inhibiteur anti-PD-L1 de Roche) / Première autorisation de mise sur le marché : en mai 2016 dans le cancer urothélial de la vessie, avec un test compagnon permettant d'identifier les patients PD-L1 positifs (test Ventana PD-L1-SO 142). Puis en octobre 2016, Tecentriq® a été enregistré dans le traitement du cancer du poumon en 2^{ème} ligne pour des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) 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 obtenu son enregistrement en 1^{ère} ligne de traitement du NSCLC métastatique non épithélial en combinaison avec Avastin® et chimiothérapie. En mars 2019, le produit a été enregistré dans le cancer du sein triple négatif métastatique et en 1^{ère} ligne dans le cancer du poumon à petites cellules. En 2020, il a obtenu l'enregistrement en 1^{ère} ligne de traitement du cancer du poumon non à petites cellules 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.

Yervoy® (ipilimumab, anticorps monoclonal ciblant CTLA-4, de BMS). Première autorisation de mise sur le marché en 2011 dans le mélanome, puis en 2018 enregistrement en 1^{ère} ligne du cancer du rein (en combinaison avec nivolumab) et du cancer colorectal métastatique. En 2020, en combinaison avec nivolumab, Yervoy® a été enregistré dans le carcinome hépatocellulaire (après échec par sorafenib), dans le cancer du poumon non à petites cellules métastatique 1^{ère} ligne dont l'expression tumorale PD-L1 est $\geq 1\%$ et en tant que premier traitement d'immunothérapie dans le mésothéliome pleural malin, non traité et non résécable

Bavencio® (avelumab, anticorps monoclonal visant la cible anti-PD-L1, de Merck Darmstadt ou EMD Serono en collaboration avec Pfizer -programme Javelin) : cet anticorps est une IgG1, un anticorps cytotoxique. Deux enregistrements ont été obtenus en 2017 : dans le carcinome cellulaire de Merkel (une tumeur agressive de la peau), et dans le cancer de la vessie ou carcinome urothélial. Il est également enregistré dans le cancer du rein avancé, en combinaison avec Inlyta® (axitinib), et en 1^{ère} ligne de traitement de maintenance dans le cancer urothélial métastatique localement avancé.

Imfizi® (durvalimab, anticorps monoclonal humanisé visant le ligant PD-L1, checkpoint inhibiteur MEDI 4736d'. Première autorisation de mise sur le marché en 2017 dans le cancer de la vessie ou carcinome urothélial. Puis, en 2018, enregistrement

dans le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC), non résécable chez les patients n'ayant pas progressé après chimio et radiothérapie. En 2020, il a reçu l'enregistrement dans le cancer du poumon à petites cellules à un stade étendu.

Médicament	Cible	Indication	Enregistrement
Opdivo® (nivolumab, BMS) Anticorps monoclonal	PD-1	Mélanome avancé	2014
		Cancer du poumon métastatique non à petites cellules (NSCLC) de nature épidermoïde (avec histologie particulière représentant environ 25% des cancers NSCLC) et de nature non épidermoïde.	2015
		Cancer du rein métastatique après échec à un traitement anti-angiogénique	2015
		Lymphome de Hodgkin en rechute à une greffe de moelle osseuse	2016
		Cancer tête et cou en récurrence ou métastatique	2016
		Cancer de la vessie métastatique ou localement avancé	2017
		Cancer colorectal métastatique (MSI-H ou dMMR) en progression après traitement par fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotecan.	2017
		Carcinome Hépatocellulaire suite à un traitement par sorafénib	2017
		Cancer du poumon non à petites cellules En combinaison avec ipilimumab (Yervoy®) : Cancer colorectal métastatique et cancer du rein 1 ^{ère} ligne	2018
		En combinaison avec ipilimumab (Yervoy®) : Carcinome œsophagien à cellules squameuses avancé et cancer du poumon non à petites cellules métastatique 1 ^{ère} ligne dont l'expression tumorale PD-L1 est $\geq 1\%$	2020
		En combinaison avec Cabometyx® (carbozantinib) : cancer du rein avancé 1 ^{ère} ligne	2021
Keytruda® (pembrolizumab, Merck & Co. Inc.) Anticorps monoclonal	PD-1	Mélanome avancé ou non résécable	2014
		Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) avancé.	2015
		Cancer de la tête et du cou épidermoïde, en rechute ou métastatique	2016

Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) en 1ère ligne chez des patients exprimant fortement le marqueur PD-1 (proportion du facteur PD-1 exprimé à plus de 50 % au niveau tumoral)	2017
Lymphome de Hodgkin	2017
Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) métastatique en 1ère ligne de traitement, en combinaison avec pemetrexed et carboplatine, quelle que soit l'expression de PD-L1) – enregistrement conditionnel	2017
Cancer de la vessie (carcinome urothélial) métastatique ou localement avancé	2017
Cancer de la jonction œsogastrique - Cancer de l'estomac métastatique ou en rechute	2017
Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) métastatique non épithélial	2018
Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) métastatique en 1ère ligne de traitement, en combinaison avec pemetrexed et carboplatine, quelle que soit l'expression de PD-L1)	2018
Cancer du col de l'utérus en rechute ou métastatique	2018
Lymphome diffus à grandes cellules B	2018
Carcinome hépatocellulaire après échec d'un traitement par sorafenib	2018
Carcinome à cellules de Merkel (une tumeur agressive de la peau)	2018
Cancer du rein avancé en combinaison avec axitinib, en 1ère ligne de traitement	2018
Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) de stade III en monothérapie (proportion du facteur PD-1 exprimé à plus de 1 % au niveau tumoral)	2019
Cancer de l'œsophage épithélial métastatique ou localement avancé	2019
Cancer de l'endomètre, en combinaison avec lenvatinib	2019
Cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire, à haut risque et non répondeur au BCG	2020
Carcinome cutané squameux (cSCC) non éligible à la chirurgie ni à la radiothérapie, en rechute ou métastatique	2020
Cancer colorectal MSI-H ou dMMR, non résécable ou métastatique, en 1ère ligne	2020

		Lymphome de Hodgkin Classique (cHL) en rechute	2020
		Cancer du sein triple négatif métastatique en combinaison avec chimiothérapie (tumeur exprimant PD-L1)	2020
Tecentriq® (atezolizumab, Roche) Anticorps monoclonal	PD-L1	Cancer de la vessie (carcinome urothélial)	2016
		Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) métastatique après progression 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.	2017
		Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) métastatique non épithélial, en combinaison avec Avastin® et une chimiothérapie.	2018
		Cancer du sein triple négatif métastatique	2019
		Cancer du poumon à petites cellules, en 1ère ligne de traitement	2019
		1ère ligne de traitement du cancer du poumon non à petites cellules métastatique chez les patients avec une forte expression tumorale de PD-L1 (TC ≥ 50% ou IC ≥ 10%), sans aberration tumorale du gène AGFR ou ALK.	2020
		Carcinome hépatocellulaire en combinaison avec Avastin	2020
		Mélanome avancé, en combinaison avec Cotellic et Zelboraf	2020
Imfizi® (durvalumab, Medimmune-AstraZeneca)	PD-L1	Cancer de la vessie métastatique	2017
		Cancer du poumon non à petites cellules non résécable (chez les patients n'ayant pas progressé après chimio et radiothérapie)	2018
		Cancer du poumon à petites cellules à un stade étendu (aux États-Unis)	2020
Bavencio® (avelumab, Merck KGA/EMD Serono)	PD-L1	Cancers à cellules de Merkel (tumeur agressive de la peau) Cancer de la vessie (carcinome urothélial)	2017
		Cancer du rein avancé, en combinaison avec Inlyta® (axitinib)	2019

		Cancer urothélial métastatique localement avancé, en 1 ^{ère} ligne de traitement de maintenance	2020
Yervoy® (ipilimumab, BMS) Anticorps monoclonal	CTLA4	Mélanome au stade avancé	2011
		Cancer colorectal métastatique et cancer du rein 1 ^{ère} ligne en combinaison avec nivolumab	2018
		Carcinome hépatocellulaire en combinaison avec nivolumab après traitement par sorafenib	2020
		Cancer du poumon non à petites cellules métastatique 1 ^{ère} ligne dont l'expression tumorale PD-L1 est $\geq 1\%$ en combinaison avec nivolumab	2020
		Premier traitement d'immunothérapie dans le mésothéliome pleural malin, non traité et non résécable en combinaison avec nivolumab	2020

Les produits capables d'aider le système immunitaire à développer une réponse T spécifique avec une mémoire immune peuvent avoir un effet durable sur les tumeurs. L'hétérogénéité des tumeurs, la perte possible de l'expression d'un antigène tumoral, la variabilité du répertoire humain des cellules T suggèrent une efficacité plus forte basée sur une induction large de spécificités T cytotoxique, ce qui peut être obtenu avec une immunothérapie T cytotoxique spécifique visant plusieurs antigènes tumoraux. Malgré l'hétérogénéité des essais à visée vaccinale antitumorale dans le cancer du poumon, une méta-analyse conduite en 2016 conclut à un effet positif sur la survie et le temps sans progression (Dammeijer F et al ; JCO 2016 Efficacy of Tumor Vaccines and Cellular Immunotherapies in Non-Small-Cell Lung Cancer : A Systematic Review and Meta-Analysis).

Tedopi®, en phase 3 clinique dans le cancer du poumon NSCLC se positionne dans l'immunothérapie T cytotoxique spécifique, après progression de la tumeur sous checkpoint inhibiteur PD-1 ou PD-L1, chez des patients à un stade invasif IIIb non opérable ou à un stade métastaté IV.

L'étape 1 de l'étude de phase 3 de Tedopi® dans le NSCLC a montré des résultats positifs et le critère principal a été atteint : un taux de survie à 12 mois chez les patients traités par Tedopi® et une différence de 10 % en absolu de ce taux de survie par rapport à la chimiothérapie.

Ces résultats confirment la valeur et l'intérêt thérapeutique de Tedopi® chez une population de patients atteints d'un cancer du poumon avancé après échec d'un traitement par checkpoint inhibiteur pour laquelle il n'existe pas de traitement validé à ce jour, et en attente de nouvelles options thérapeutiques. La Société poursuit le recueil de données cliniques complémentaires et l'analyse de l'ensemble des résultats pour identifier et confirmer un sous-groupe de patients d'intérêt. A ce jour la Société entend discuter avec les autorités de santé réglementaires (FDA et EMA) pour analyser ces résultats cliniques positifs et déterminer les meilleures options pour poursuivre le développement de Tedopi® et maximiser les données positives obtenues en matière de ratio bénéfice/risque. Sur la base de ces discussions à venir, et en fonction des commentaires des autorités de santé, la Société cherchera à obtenir une autorisation de mise sur le marché dans un sous-groupe de patients identifiés, sauf si les agences de santé venaient à considérer qu'une ou des études complémentaires sont nécessaires.

LES COMBINAISONS THERAPEUTIQUES AVEC LES CHECKPOINTS INHIBITEURS SONT AUJOURD'HUI UN VASTE DOMAINE D'ETUDES

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 immune ne se déclenchera 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 immune. 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.

IMMUNOTHERAPIE NON SPECIFIQUE : CHECKPOINTS INHIBITEURS A ACTION T NON SPECIFIQUE

Les points de contrôle ou checkpoints immunitaires réglementent 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 anti-tumorales. Les molécules qui jouent un rôle dans la régulation de ces checkpoints sont actuellement en 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 checkpoints inhibiteurs (voir tableau « Concurrence et produits en immuno-oncologie »).

LES ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES AUX CHECKPOINTS INHIBITEURS

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 checkpoints inhibiteurs nouveaux, de 2ème génération, sont attendus dans ce domaine du fait de réponses tumorales intéressantes mais observées chez 20% des patients en moyenne chez 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 pour 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 checkpoint inhibiteur agissant sur PD-1 enregistré dans le mélanome, le cancer du poumon avancé (en 2ème ligne en 1ère ligne en combinaison avec pemetrexed et carboplatine), le cancer du poumon métastatique (en 1ère ligne de traitement, en combinaison avec pemetrexed et carboplatine, quelle que soit l'expression de PD-L1), en 1ère ligne du cancer du poumon de stade III (PD-1 > 1%) en monothérapie, en 1ère 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, et le cancer de la jonction œsogastrique/estomac/colorectal avancé, le lymphome de Hodgkin, le lymphome à larges cellules B, le cancer du col de l'utérus, le carcinome hépatocellulaire, le carcinome à cellules de Merkel, le cancer du rein, le cancer de l'endomètre, le cancer du rein avancé, 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) ; Epacadostat IDO1 inhibiteur, dans des tumeurs solides de type NSCLC (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), checkpoint inhibiteur agissant sur PD-1 enregistré dans le mélanome, le cancer du poumon (cancer de type épidermoïde), le cancer du rein métastatique, 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 et 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 cancer du poumon NSCLC (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) ; Epacadostat IDO1 inhibiteur dans des tumeurs multiples (Incyte). ,–

LES COMBINAISONS CLINIQUES DES CHECKPOINTS AVEC DES VACCINS THERAPEUTIQUES SONT EGALEMENT NOMBREUSES

Keytruda® – Merck & Co (PD-1 MAb) est étudié en combinaison, notamment :

Avec ADXS-PSA, un vaccin thérapeutique contre le cancer visant un antigène tumoral prostatique le PSA, dans le cancer de la prostate résistant (Advaxis) (*résultats de phase 1 /2 en 2020 : survie médiane globale = 16.4 mois avec ADXS-PSA versus 11 mois avec le traitement standard*) ; avec G100, un vaccin thérapeutique dans le lymphome non hodgkinien (Immune Design) ; avec le BCG dans le cancer de la vessie (Merck) ; avec un vaccin viral exprimant p53, le MVA, un virus de la vaccinia exprimant cette cible pour des tumeurs solides (NIH).

Opdivo® – Bristol-Myers Squibb (PD-1 MAb) est étudié en combinaison, notamment :

Avec Viagenpumatucel, 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 dans des tumeurs solides (ISA Pharmaceuticals) ; avec GVAX, un vaccin thérapeutique contre le cancer du pancréas (Pancreatic cancer Sidney Kimmel Cancer Center).

IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE : UNE COOPERATION ENTRE CELLULES EST NECESSAIRE

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.

IMMUNOTHERAPIE VISANT L'IMMUNITE INNEE DANS LE CANCER

Des anticorps anti-KIR (Lirilumab ; IPH2102/BMS-986015 - Innate pharma) bloquent l'interaction des récepteurs inhibiteurs des cellules NK, activant ainsi ces cellules « Natural Killer » appartenant à l'immunité innée. L'anti-KIR lirilumab est testé en phase 2 associé avec les checkpoints inhibiteurs de BMS, Yervoy® et Opdivo®. Ces deux molécules sont des anticorps dirigés contre des checkpoints (points de blocage de l'activation). Elles activent les T cytotoxiques de façon non spécifique par levée des points de blocage de leur activation.

IMMUNOTHERAPIES ANTIGENIQUES SPECIFIQUES 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.

THERAPIES CIBLEES

Cette approche thérapeutique est très différente de l'immunothérapie puisque ces thérapies ciblées visent directement la cellule cancéreuse avec une mutation précise exprimée sur ces cellules cancéreuses.

Les produits enregistrés sont les suivants :

Il s'agit des Tyrosine Kinases inhibiteurs TKI, visant une mutation sur la cellule cancéreuse comme EGFR (EGFR+) représentant autour de 10 % des patients NSCLC. Les produits sont Erlotinib (Tarceva®), Gefitinib (Iressa®). Plus récemment (2018), afatinib (Giotrif®, Gelotrif®) a été enregistré en Europe et aux Etats-Unis pour les patients EGFR + en première ligne.

Il s'agit également des mutations de la protéine ALK correspondant à 3% à 5% des patients NSCLC avec le Crizotinib (Xalkory®). Ces mutations EGFR ou ALK s'excluent réciproquement. Le ceritinib (LDH 378 Zykadia® Novartis) agit sur les patients devenus résistants au crizotinib et a été enregistré en 2014 pour des patients présentant des mutations ALK (Shaw, A.T. et al Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer ; NEJM; 27 mars 2014) et il a été également enregistré en Europe en mai 2015 dans la même indication (patients ayant échappé au Ceritinib et présentant une mutation ALK). Ces traitements ciblés voient apparaître fréquemment une résistance ou une nouvelle mutation après quelques mois de traitement (6 à 7 mois) entraînant un échappement thérapeutique.

L'éventail des combinaisons thérapeutiques devient logique également du fait des échappements et des résistances acquises et s'élargit considérablement y compris dans des associations de thérapies ciblées et d'immunothérapies, il s'agit pour les cliniciens de trouver l'alliance thérapeutique optimale.

Conclusion : L'immunothérapie tient actuellement le devant de la scène dans les congrès internationaux d'oncologie américains et européens, et des checkpoints inhibiteurs T sont maintenant enregistrés dans plusieurs cancers différents. Des résultats présentés pour les checkpoints inhibiteurs 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 Auto-immunité et 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.

Table 1 – Principales Maladies Auto-immunes

Maladies auto-immunes non spécifiques d'organe

Lupus érythémateux disséminé
Sclérodémie
Dermatopolymyosite
Polymyosite
Syndrome sec de Gougerot Sjögren
Polyarthrite rhumatoïde
Syndrome des Anti-Phospholipides

Maladies auto-immunes spécifiques d'organe

Glandes endocrines

Thyroïdites : maladie de Hashimoto et maladie de Basedow
Maladie d'Addison
Diabète insulino-dépendant
Polyendocrinopathies

Tractus gastro-intestinal

Maladie de Biermer
Maladie Coeliaque

Rein

Syndrome de Goodpasture

Muscle et Nerfs

Myasthénie
Polyneuropathies
Guillain-Barré
Sclérose en plaques

Œil

Uvéite
Ophtalmie sympathique

Peau

Pemphigus, pemphigoïde bulleuse, pelade, vitiligo

Foie

Hépatites auto-immunes
Cirrhose biliaire primitive

D'après D. Bernard, Marseille, pathologies auto-immunes

EPIDEMIOLOGIE

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%.

EXEMPLES CLINIQUES DE MALADIES AUTO-IMMUNES (MAI)

La polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique, c'est à dire une maladie des articulations qui se manifeste par une inflammation persistante. La maladie évolue par poussées inflammatoires de durée et d'intensité variables et gagne progressivement de nouvelles articulations. Elle provoque des gonflements et des douleurs, notamment au niveau des mains, des poignets et des genoux. Au début, elle se manifeste par des douleurs nocturnes, surtout en seconde partie de nuit et des raideurs matinales. La fièvre et la fatigue sont également fréquentes. Puis, dans 20 à 30 % des cas, l'inflammation provoque la dégradation progressive du cartilage et de l'os des articulations touchées et entraîne leur déformation. En l'absence de traitement et dans ses formes les plus graves, la maladie peut être responsable de handicap au bout d'une dizaine d'années et empêcher d'assurer ses gestes quotidiens et son activité professionnelle.

Des manifestations extra articulaires peuvent parfois survenir tels que des nodules rhumatoïdes, sorte de « boules » souvent situées aux coudes ou à côté des articulations des doigts ou encore une sécheresse de l'œil et de la bouche (appelée syndrome sec de Gougerot-Sjögren). Dans ses formes les plus graves, la maladie touche également d'autres organes : l'œil, le cœur, les poumons, les nerfs ou les vaisseaux.

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.

La maladie cœliaque

C'est une maladie fréquente avec une prévalence en Europe pouvant aller jusqu'à 1/200 (France, 120 000 à 600 000 sujets). Elle est surtout observée chez l'enfant entre 6 et 12 mois (après l'introduction du gluten dans l'alimentation du nourrisson-forme typique). Elle peut aussi être diagnostiquée à tout âge. Une hypersensibilité à un antigène contenu dans le gluten alimentaire se développe. Le gluten est présent dans les céréales : blé (protéines riches en lysine et en glutamine = gliadines), seigle (protéines = sècalines), avoine et orge (protéines = hordéines).

Dans la muqueuse digestive, la gliadine forme un complexe avec une enzyme qui déamine certains résidus glutamine et qui augmente l'immunogénicité du complexe. Les macrophages de la muqueuse digestive présentent ensuite le complexe enzyme/gliadine aux lymphocytes T CD4+. Les lymphocytes T seront activés et vont alors stimuler la production d'anticorps anti-gliadine et d'auto-anticorps antienzymes. Les anticorps sont retrouvés dans les muqueuses et dans le sérum. L'immunité cellulaire est fortement impliquée et il existe une forte expansion dans les muqueuses des lymphocytes T intraépithéliaux capables de sécréter des cytokines, en particulier l'interféron-gamma. L'activation cellulaire (macrophages, lymphocytes, plasmocytes) et la synthèse locale de cytokines sont responsables des lésions histologiques observées. L'interleukine 15 qui intervient dans la régulation de nombreuses cellules est une interleukine fortement surexprimée dans cette pathologie (Abadie V et al 2014).

Il existe aussi une susceptibilité génétique à la maladie cœliaque et la plupart des patients sont porteurs d'un phénotype HLA particulier (DQ2).

La forme classique est celle d'une diarrhée chronique d'intensité variable associée à un syndrome de malabsorption, une perte de poids et de fréquentes douleurs abdominales et/ou un météorisme abdominal. Cette forme correspond généralement à une atteinte étendue de l'intestin grêle.

Une présentation clinique avec des symptômes digestifs discrets est possible (arthrites, troubles neurologiques, transaminases hépatiques élevées, dermatite herpétiforme, anémie par carence en fer ou en folates).

Des signes de malabsorption d'intensité variable sont fréquents : hypocholestérolémie, hypocalcémie, hypokaliémie, hypoalbuminémie.

Parmi les auto-anticorps, on recherche les anticorps (d'isotype G ou A) anti-gliadine, les anticorps anti-fibres musculaires lisses et les anticorps anti-enzyme (transglutaminase) tissulaire. La lésion histologique analysée dans la biopsie comprend une atrophie des villosités intestinale et un infiltrat lymphoplasmocytaire intraépithélial. Trois critères sont reconnus pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque ; la présence d'une lésion histologique caractéristique, un syndrome de malabsorption et une amélioration clinique et histologique (régression de l'atrophie intestinale villositaire en un an environ) sous régime sans gluten qui est le traitement recommandé.

La maladie coeliaque peut se compliquer de lymphome malin non Hodgkinien (de localisation le plus souvent digestive) et de cancers épithéliaux (grêle, pharynx et œsophage), surtout en cas de régime mal suivi.

D'autres pathologies auto-immunes peuvent être également des indications d'intérêt en fonction des cibles mise en jeu.

Les vascularites avec ANCA (auto-anticorps dirigés contre des constituants de neutrophiles) représentent un sous-groupe de vascularites systémiques inflammatoires et nécrosantes qui touchent les vaisseaux de petits calibres (artères, artérioles, capillaires). Elles affectent particulièrement le rein et les poumons. Trois affections assez rares sont concernées : la maladie de Wegener, la poly-angéite microscopique (ou micro-PAN) et la maladie de Churg-Strauss.

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 TNFα par des anticorps anti-TNFα 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 calcineurine inhibiteur. Cette substance, connue comme anti-fongique, 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 (Methotrexate®):

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 2ème semaine.

Léflunomide (Arava®) : c'est un immunosuppresseur qui inhibe la synthèse de novo des pyrimidines en inhibant le dihydro-orotate déshydrogénase. 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-TNFα

L'adalimumab (Humira®) : à titre d'exemple agit en inhibant une protéine produite en excès au cours de la maladie de Crohn, le TNFα. Le TNFα 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 TNFα. 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 pegylation.

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 cœliaque (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.

5.6.3.2 CoVepiT, vaccin contre la Covid-19

Le principe de la vaccination est toujours le même : il s'agit de présenter un pathogène (virus, mais aussi parasite ou bactérie) à notre système immunitaire afin qu'il apprenne à le reconnaître et à fabriquer des anticorps spécifiques qui seront prêts à le neutraliser lorsque nous le rencontrerons dans la vraie vie. Ce sont surtout des protéines bien particulières qui se trouvent à la surface du virus qui déclenchent la réponse immunitaire : il s'agit des antigènes, la clé qui permet au virus de pénétrer dans la cellule qu'il va alors mettre à son service pour se reproduire. Concernant les coronavirus, l'antigène le mieux reconnu est la protéine « S » (pour Spike).

Plusieurs techniques sont utilisées pour mettre au point un vaccin, allant de techniques éprouvées comme l'utilisation du virus entier rendu inoffensif à des techniques plus récentes comme les vaccins à ADN ou ARN. CoVepiT fait partie d'une autre catégorie, il s'agit d'un vaccin basé sur la sélection et l'optimisation d'épitopes pour générer une réponse immune des lymphocytes T mémoires sentinelles contre SARS-CoV-2. Toutes ces pistes sont actuellement exploitées dans la recherche d'un vaccin contre la Covid-19.

LES VACCINS VIVANTS INACTIVES OU ATTENUÉS

La première technique, utilisée depuis que la vaccination existe, consiste à présenter le virus entier au système immunitaire, ce qui suppose de le cultiver en très grande quantité. C'est la voie suivie notamment par plusieurs laboratoires chinois (Sinopharm, Sinovac) pour la mise au point d'un vaccin anti-Covid. Pour s'assurer que le vaccin sera sans danger pour le corps, on peut soit présenter le virus sous une forme inactivée (tuée), après l'avoir préalablement chauffé ou passé au formol – c'est la technique de Pasteur –, soit le présenter sous une forme atténuée. Dans ce second cas, le virus est toujours vivant mais a perdu sa dangerosité.

L'ARN MESSAGER

Mais ce qui est nouveau dans le cas des vaccins de Pfizer et de son partenaire allemand BioNTech (Comirnaty®, également connu sous l'appellation BNT162b2), ainsi que de Moderna (mRNA-1273), c'est que l'on injecte dans l'organisme des brins d'instructions génétiques appelées "ARN messenger". L'ARN messenger du vaccin est fabriqué en laboratoire. Il a été programmé pour faire fabriquer des protéines ou "antigènes" spécifiques du coronavirus. C'est une méthode beaucoup plus ciblée. On appelle cette molécule "messenger" parce qu'elle dit directement à nos cellules ce qu'il faut fabriquer. La molécule dit à notre système immunitaire de ne pas se poser de question et de reconnaître et neutraliser le coronavirus s'il arrive dans notre corps. Les anticorps qui vont être produits vont monter la garde pour, on l'espère, une longue durée.

Cet ARN ne peut pas s'intégrer dans notre génome et modifier notre ADN. Cette technique est connue déjà depuis le début des années 90. La technologie des vaccins à ARN messenger est, semble-t-il plus performante, mais elle est malgré tout fragile et le vaccin doit être stocké à très basse température.

LES VACCINS A ADN/ARN

Puisqu'il est établi que le rôle de la protéine Spike, protéine en forme de « pique » du coronavirus, est crucial dans le déclenchement de la réponse immunitaire neutralisante de la Covid-19, pourquoi ne pas la faire produire directement par le corps humain, en introduisant dans nos cellules la séquence génétique qui code pour la fabrication de cette protéine virale ? Cela évite d'injecter des particules de Covid-19 entières dans le corps ou d'utiliser des adjuvants. Problème, l'ADN ou l'ARN sont dégradés par nos enzymes à peine entrés dans l'organisme. Pour s'assurer que le code de la protéine Spike arrive intact jusqu'à l'intérieur de nos cellules, il lui faut un véhicule capable de l'y transporter : or quoi de mieux qu'un virus pour faire le travail ?

Deux possibilités s'offrent aux scientifiques. Soit fabriquer un virus « canada dry », selon l'expression de Bruno Pitard – une enveloppe totalement artificielle composée de molécules mimant les lipides et les protéines, qui aura tous les attributs d'un virus sans en être un. C'est l'option prise par le laboratoire Pfizer allié à BioNTech, ou encore par l'entreprise de biotechnologie Moderna Therapeutics. Soit utiliser un virus bien réel, mais inoffensif pour nous.

LES VACCINS A VECTEURS VIRAUX NON RÉPLIQUANT

Les vaccins développés par AstraZeneca (Covid-19 VACCINE ASTRAZENECA), Johnson & Johnson (vaccin Covid-19 Janssen) et le vaccin russe de l'Institut de Recherche Gamaleya (Sputnik V) reposent sur un vecteur viral. Cette technique a notamment contribué à mettre un terme à l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest, fin 2014. Il s'agit d'utiliser un vecteur viral non répliquant de chimpanzé, basé sur une version atténuée d'un virus commun du rhume (adénovirus) qui contient le matériel

génétique de la protéine de pointe (ou protéine spike) caractéristique du virus SARS-CoV-2. Cette protéine spike est la clé qui permet au SARS-CoV-2 de pénétrer dans nos cellules. Après la vaccination, cette protéine Spike est produite, amorçant le système immunitaire du sujet vacciné, lui permettant de se défendre contre le virus SARS-CoV-2 s'il est infecté par la suite. Ce vaccin est plus long à produire mais plus facile à stocker. Ces vaccins sont donc plus résistants que les virus Pfizer-BioNTech et Moderna étant donné qu'ils reposent sur une base d'ADN et non d'ARNm, les vaccins peuvent être conservés plusieurs mois à une température comprise entre -8°C et -2°C.

5.6.3.3 OSE-127/S95011, conçu pour les maladies auto-immunes, dont la rectocolite hémorragique (RCH) et le syndrome de Sjögren

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-α4β7, 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 DEVELOPPEMENT DANS LE DOMAINE DIRECT D'OSE-127/S95011

OSE-127/S95011 : 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. 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).

L'essai dans la sclérose en plaque (NCT01808482) a été interrompu en juin 2013 (après une fraude avérée sur les données liées à une équipe de recherche située à Shanghai).

PF-06342674 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 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 2017, un essai de Phase 2 (NCT03239600) mené dans le syndrome de Sjögren primaire a été arrêté.

Plusieurs médicaments candidats sont en développement clinique dans la RCH 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).

ABX464 (Abivax) est un candidat médicament oral hautement différencié doté de propriétés anti-inflammatoires, et dont le mécanisme d'action innovant est basé sur la régulation positive d'un microARN unique (miRNA-124). En décembre 2020, la société annonçait la préparation des études de phase 3 dans le traitement de la rectocolite hémorragique modérée à sévère. Au cours de l'année 2021, Abivax disposera des résultats de l'étude d'induction de phase 2b dans la rectocolite hémorragique va initier le programme pivotale de phase 3 prévu dans la RCH ainsi que l'étude pivotale de phase 2b/3 dans la maladie de Crohn.

LE SYNDROME DE SJÖGREN

Le syndrome de Sjögren se produit lorsque le système immunitaire d'une personne attaque et détruit glandes productrices de sécrétions, notamment les glandes salivaires et lacrymales. Les poumons, les intestins et les autres organes sont moins souvent affectés par le Syndrome de Sjögren.

Le Syndrome de Sjögren se présente sous deux formes :

- Le Syndrome de Sjögren primaire (SSp) : la maladie par elle-même, non associée à aucune autre maladie.
- Le Syndrome de Sjögren secondaire (SSs) : maladie qui se développe en présence d'une autre maladie auto-immune telle que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé ou une vascularite.

Le syndrome de Sjögren est une maladie rare touchant un peu moins d'un adulte sur 10 000. Les femmes sont 10 fois plus touchées que les hommes.

Le syndrome de Sjögren primaire se caractérise par des infiltrats lymphocytaires et une destruction progressive des glandes exocrines (salivaires et lacrymales) conduisant à une xérostomie (sécheresse de la bouche) et à une xérophtalmie (sécheresse et atrophie de la conjonctive) associées à la fatigue et à la douleur. Le processus inflammatoire peut cependant affecter n'importe quel organe.

Le SSp est considéré comme une maladie multifactorielle dans laquelle des facteurs environnementaux déclenchent l'inflammation chez les individus génétiquement prédisposés. Le processus pathologique implique à la fois les systèmes immunitaires innés et adaptatifs. Les mécanismes physiopathologiques exacts de la maladie ne sont pas encore complètement élucidés. Une interaction complexe de types de cellules immunitaires telles que les cellules T, les cellules B, les cellules dendritiques, les monocytes / macrophages et les cellules NK et leurs molécules effectrices, serait à l'origine de la maladie, aboutissant éventuellement à une hyperactivité des cellules B, à la production et à la formation d'autoanticorps des structures de type centre germinatif dans les glandes salivaires.

CONCURRENCE ET PRODUITS

À ce jour, aucun traitement systémique n'a prouvé son efficacité à modifier l'évolution du SSp dont le besoin médical n'est pas satisfait. Le traitement du SSp repose principalement sur des agents symptomatiques, notamment des substituts de larmes et de la salive, des agents stimulant la salive tels que la pilocarpine ou la cevimeline et des analgésiques. Les manifestations graves touchant les organes sont traitées selon les recommandations de traitement du lupus érythémateux systémique et d'autres troubles du tissu conjonctif. Ces traitements incluent les corticostéroïdes, l'hydroxychloroquine, les immunosuppresseurs tels que le méthotrexate, le mycophénolate de sodium, l'azathioprine et la cyclosporine.

De nombreux essais thérapeutiques sont actuellement en cours pour évaluer l'efficacité et la tolérance de nouvelles biothérapies dans le traitement du Syndrome de Sjögren.

Références OSE-127/S95011

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-TNFα 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).

5.6.3.4 FR104, conçu pour les maladies auto-immunes et la transplantation

FR104 : 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 DEVELOPPEMENT DANS LE DOMAINE DIRECT DU FR104

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.

TGN1412 (CD28-Superagonist développé par TeGenero devenu TAB08 theralizumab développé par TheraMAB) cible aussi CD28 mais est différent dans son mécanisme d'action. C'est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur CD28 des cellules T du système immunitaire, mais il possède une activité de "superagoniste" avec une activation des cellules-T indépendante du TCR et un relargage massif de cytokines pro-inflammatoires. Les essais cliniques de phase 1 du TGN1412 ont été arrêtés en mars 2006 après l'induction de réactions inflammatoires sévères dans la première étude chez l'homme à Londres. Le médicament a été repris et rebaptisé TAB08 theralizumab par la Société de biotechnologie russe TheraMAB qui a mené des essais de phase 1 avec une dose beaucoup plus faible (0,1%) que celles utilisées dans l'étude de Londres et a poursuivi le développement (From TGN1412 to TAB08: the return of CD28 superagonist therapy to clinical development for the treatment of rheumatoid arthritis; Tyrsin D et al.; Clin Exp Rheumatol. 2016 Jul-Aug;34(4 Suppl 98):45-8. Epub 2016 Jul 20) avec une phase 2 terminée mais dont les résultats n'ont pas été publiés.

ALPN-101 est un double inhibiteur first-in-class des voies de costimulation CD28 et ICOS exprimés par les cellules. Il est développé par AbbVie dans le cadre d'un accord de partenariat avec Alpine Immune Sciences : après des résultats de phase 1 favorables en termes de sécurité, de tolérance, de pharmacocinétique et de pharmacodynamique, le produit est prêt à entrer en phase 2 dans le lupus érythémateux systémique.

TRANSPLANTATION RENALE : CONCURRENCE ET PRODUITS DANS LA TRANSPLANTATION RENALE

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 déplaçant 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) (basiliximab, 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 belatacept 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 RENALE : PRODUITS EN DEVELOPPEMENT DANS LE DOMAINE DIRECT DE FR104

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.

D'autres traitements immunosuppresseurs, agissant à des niveaux différents de la réponse immunitaire, sont en cours d'évaluation.

Références FR104

- Watkins et al, *Journal of Clinical Investigation*, (2018)
Masaaki et al.; *JCI Insight*. 2017Zaitzu 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)

5.6.3.5 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.

Des compléments alimentaires à base de plantes comme le gingembre, le curcuma, le cannabis, l'hysope, et l'Harpagophytum Procumbens ont montré des propriétés anti-inflammatoires. Néanmoins, un avis médical est toujours requis avant leur utilisation et une attention particulière doit être portée à l'utilisation de plantes comme l'hysope ou le cannabis.

5.7 Investissements

Les informations financières ci-dessous sont issues des états financiers consolidés de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2019 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 Keuros. Ils ont été financés sur fonds propres ainsi que par le biais des aides perçues par la Société.

Sur le début de l'année 2020, la société a également fait l'acquisition d'un cytomètre pour près de 300 K€, financé par crédit-bail auprès d'un partenaire bancaire historique, ainsi qu'un peu de matériel de bureautique et de travaux d'agencement pour les locaux complémentaires situés avenue de Suffren à Paris et les locaux actuels nantais.

5.7.2 Principaux investissements à venir

Les investissements prévus en 2021 représentent 922 milliers d'euros environ lié à la production de lignées cellulaires.

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

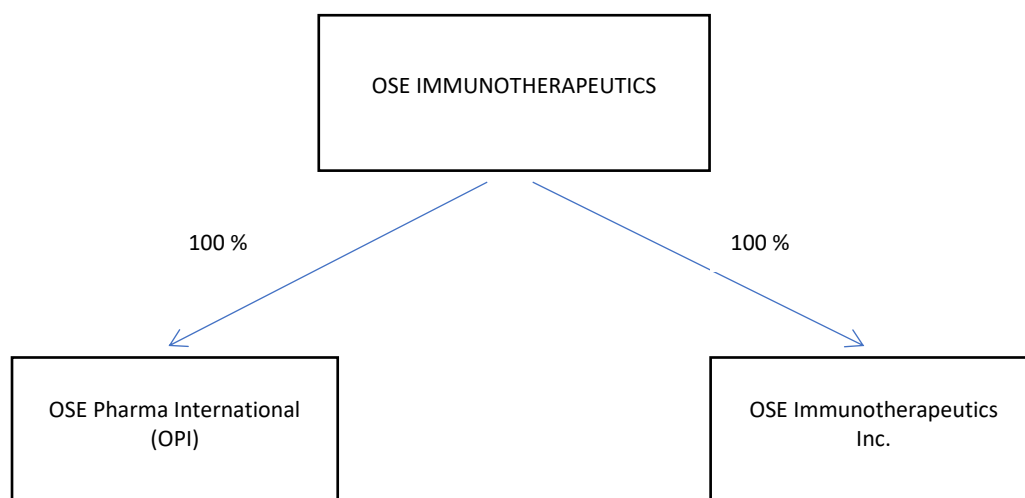
Les activités de recherche et développement ne comprennent ni production industrielle ni distribution et par conséquent les seules immobilisations corporelles sont celles relatives avec l'équipement des laboratoires. A ce titre, la Société n'utilise que peu de matière première et son activité n'induit pas de rejets significatifs dans l'environnement ou de gaz à effet de serre.

Par ailleurs, tous les déchets résultant des expérimentations réalisées par les salariés sont traités conformément à la réglementation en vigueur.

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.).

Cette filiale, dénommée OSE Immunotherapeutics Inc., a été créée dans l'état du Delaware, et est dirigée par Alexis Peyroles en qualité de CEO.

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 2019 et le 31 décembre 2020. 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 2020 et 2019 figurant au paragraphe 18.1 du présent Document d'Enregistrement Universel.

7.1 Situation financière

ACTIF	Note	31/12/2020	31/12/2019
ACTIFS NON COURANTS			
Frais de R&D acquis	1.1	52 600	52 600
Immobilisations corporelles	1.2	947	1 009
Droits d'utilisation	1.3	2 848	1 692
Actifs financiers	1.4	581	287
Actifs d'impôts différés	10.1	165	283
TOTAL ACTIFS NON COURANTS		57 141	55 871
ACTIFS COURANTS			
Créances clients et comptes rattachés	2.2	1 074	747
Autres actifs courants	2.3	9 390	6 474
Trésorerie et équivalent de trésorerie	2.1	29 368	25 842
TOTAL ACTIFS COURANTS		39 832	33 062
TOTAL ACTIF		96 973	88 933

PASSIF		31/12/2020	31/12/2019
CAPITAUX PROPRES			
Capital social	4.1	3 597	3 001
Primes d'émission	4.1	65 449	48 497
Titres en auto-contrôle	4.4	(93)	(148)
Réserves et report à nouveau		8 966	11 838
Résultat consolidé		(16 555)	(4 652)
TOTAL CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS		61 364	58 536
PASSIFS NON COURANTS			
Dettes financières - part non courante	5	16 552	9 211
Dettes locatives long terme	5	2 318	1 413
Passifs d'impôts différés	10.1	2 080	5 066
Provisions non courantes	7	531	377
TOTAL PASSIFS NON COURANTS		21 481	16 067
PASSIFS COURANTS			
Dettes financières - part courante	5	50	548
Dettes locatives court terme	5	594	309
Fournisseurs et comptes rattachés	6.1	10 286	6 918
Passifs d'impôts exigibles	6.2	2	20
Dettes fiscales et sociales	6.2	2 108	1 723
Autres dettes	6.3	1 088	4 812
TOTAL PASSIFS COURANTS		14 128	14 330
TOTAL CAPITAUX PROPRES ET PASSIF		96 973	88 933

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 M€ au démarrage d'un essai de phase 1 (le milestone a été atteint en 2019),

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 3,7 millions d'euros de chiffre d'affaires au titre de l'exercice 2020.

En décembre 2016, la Société a signé une option de licence mondiale avec Servier, société pharmaceutique internationale indépendante, pour développer et commercialiser OSE-127/S95011, 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. Ainsi, OSE Immunotherapeutics pourra recevoir 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 dont le démarrage est prévu fin du 2^{ème} trimestre/début du 3^{ème} trimestre 2021, et un paiement supplémentaire de 15 millions d'euros à l'exercice de l'option à la finalisation des deux études de phase 2 prévues, et en priorité celle de l'étude dans le syndrome de Sjögren sous la promotion de Servier, l'autre étude étant menée depuis décembre 2020 dans la rectocolite hémorragique sous la promotion d'OSE Immunotherapeutics (l'accord initial prévoyant le versement total de 20 millions d'euros à l'issue d'une Phase 2).

Les paiements ultérieurs seront liés à des étapes de développement clinique, à l'enregistrement dans plusieurs indications, puis à des étapes de ventes avec des redevances à deux chiffres.

Compte tenu des méthodes comptables utilisées pour la reconnaissance du chiffre d'affaires, ceci a permis à la Société de reconnaître 6,2 millions d'euros de chiffre d'affaires au titre de l'exercice 2020.

Par ailleurs, en 2019, la Société a poursuivi l'essai clinique de Phase 3 nommé « Atalante 1 » en Europe, aux Etats-Unis et en Israël. Cet essai évalue Tedopi®, son produit leader dans le cancer du poumon avancé « non à petites cellules » chez les patients HLA-A2 positifs après échec de checkpoint inhibiteurs. La Société a signé un accord de licence avec Chong Kun Dang (CKD) Pharmaceutical Corporation pour l'enregistrement et la commercialisation potentiels en Corée de Tedopi®.

Selon les termes de l'accord, la Société 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. L'étape de court terme a été atteinte en 2020 et CKD a donc versé à la Société un milestone de 500 K€.

Le développement des produits OSE-127/S95011 et BI 765063 (OSE-172) s'est poursuivi au stade clinique avec notamment la production des lots GMP et la réalisation des phases cliniques 1, le démarrage de la phase clinique 2 pour OSE-127/S95011.

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 2020 et 2019

Comptes annuels (en k€)	2020	2019
	12 mois	12 mois
Produits de l'activité	10 432	25 952
<i>dont Chiffre d'affaires</i>	10 418	25 952
<i>dont Autres produits de l'activité</i>	13	0
<i>Frais de recherche et développement</i>	-22 355	-21 655
<i>Frais généraux</i>	-4 783	-3 898
<i>Charges liées aux paiements en actions</i>	-2 283	-1 868
<i>Autres Charges opérationnelles</i>	0	-2
Résultat opérationnel	-18 989	-1 472
Produits financiers	31	221
Autres charges financières	-288	-213
Résultat avant impôts sur le résultat	-19 246	-1 464
Impôt sur le Résultat	2 692	-3 188
Résultat net consolidé	-16 555	-4 652

Produits de l'activité

Le chiffre d'affaires est de 10 418 milliers d'euros et est composé de :

- 3 502 milliers d'euros liés à la refacturation de frais dans le cadre de l'accord signé avec Boehringer Ingelheim (BI) et 189 milliers d'euros de frais de Co-développement liés à l'étalement des milestones perçus et différés pour tenir compte des prestations de développement à réaliser par OSE.
- 3 355 milliers d'euros correspondant à la reconnaissance en chiffre d'affaires d'une partie du montant de l'option perçue en 2019 suite à la signature de l'avenant signé avec Servier en mars 2020 et 2 872 milliers d'euros liés à la vente de flacons d'OSE-127 incluant la refacturation d'une partie des frais de propriété intellectuelle.
- 500 milliers d'euros liés à l'atteinte du 1^{er} milestone du contrat signé avec CKD en 2019.

Le chiffre d'affaires de la société est directement corrélé avec la signature de contrats de licence et le franchissement d'étapes clés.

Ainsi, en 2020, le chiffre d'affaires est principalement expliqué par les contrats de partenariat signés avec les laboratoires Servier et Boehringer Ingelheim.

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 (1)	527
Augmentation de capital en 2013	0
Augmentation de capital en 2014 (2)	3 148
Augmentation de capital en 2015 (3)	19 304
Augmentation de capital en 2016 (4)	852
Augmentation de capital en 2017 (5)	17
Augmentation de capital en 2018 (6)	23
Augmentation de capital en 2019 (7)	0
Augmentation de capital en 2020 (8)	17 427
Sous - total levées de fonds*	41 298
Emprunt P2RI	1 500
PGE	6 960
Sous-total emprunts	8 460
Avances remboursables OSEO	330
Avance remboursable BPI France	100
Avance remboursable BPI France EFFI-CLIN	6 044
Avance remboursable BPI France EFFIMab	3 148
Sous-total avances remboursables	9 622
Total des sources de financements	59 380

*Ces montants ont été retraités des frais d'augmentation de capital

- (1) En 2012, la Société a procédé à deux augmentations de capital décidées par l'associé unique, la première par incorporation de réserve à hauteur de 25,5 K€, la seconde en numéraire à hauteur de 500 K€. Ces augmentations de capital ont été mises en œuvre afin de permettre le financement de l'activité de la Société ainsi que l'entrée de nouveaux actionnaires dans la Société.
- (2) Deux augmentations de capital ont eu lieu en juillet 2014, la première portant sur une augmentation de capital d'un montant nominal de 71.189,40 euros (et 2.776.386,60 euros de prime d'émission) par création de 316.572 actions de catégorie B et 39.375 actions ordinaires, la 2ème portant sur une augmentation de capital d'un montant nominal de

7.500 euros (et 292.500 euros de prime d'émission) par l'émission de 31.250 actions de catégorie B et 6.250 actions ordinaires émises sur conversion du reliquat d'actions de catégorie B.

Grâce aux fonds levés en 2014, la Société a pu lancer la fabrication des produits issus de sa technologie Memopi®, pour un essai clinique de phase 3 dans le cancer du poumon à un stade avancé (NSCLC) aux Etats-Unis et en Europe.

- (3) En 2015, la Société a été introduite en bourse permettant l'augmentation du capital d'un montant nominal de 391.000 euros (et 20.723.000 euros de prime d'émission) par l'émission par voie d'offre au public de 1.955.000 actions ordinaires, par souscription en numéraire ainsi que par compensation avec des créances liquides et exigibles, et par conversion de l'intégralité des actions B en autant d'actions ordinaires. Cette opération a donné à la Société les moyens nécessaires à la réalisation de l'étude clinique de Phase 3 pour son produit Tedopi, étude de phase 3 se déroulant en Europe et aux Etats-Unis en vue d'un enregistrement du médicament dans le traitement du cancer du poumon « non à petites cellules », portant sur 500 patients. Cette introduction en bourse a également permis à la Société d'envisager de développer Tedopi® dans une nouvelle Phase 2 exploratoire en partenariat, dans de nouvelles combinaisons thérapeutiques ou pour d'autres cancers (sein, colon, ovaires).

Par ailleurs, la Société a reçu les demandes d'exercice de 31.250 BSA 2014-2, donnant droit à autant d'actions, par souscription en numéraire en juin 2015, et de 36.744 BSA 2014-4, donnant droit à autant d'actions, par compensation de créance en septembre 2015. Ces exercices de BSA ont entraîné une augmentation du capital social d'un montant nominal total de 13.598,80 euros (et 530.353,20 euros de prime d'émission). Le lecteur est invité à se reporter aux sections 19.1.4 et 19.1.7 du présent Document d'Enregistrement Universel pour plus de détails sur ces exercices.

- (4) En mai 2016, la Société a reçu une demande d'exercice de 88.256 BSA 2014-4 donnant droit à autant d'actions, par compensation de créance entraînant une augmentation du capital social d'un montant nominal de 17.651,20 euros (et 697.222,40 euros de prime d'émission). En juin 2016, la Société a reçu une demande d'exercice de 3.300 BSA Effimune 2010 en numéraire aboutissant, par l'effet de la fusion, à l'émission de 6.369 actions, entraînant une augmentation du capital social d'un montant nominal de 1.273,80 euros (et 17.866,20 euros de prime d'émission). Enfin, en décembre 2016, la Société a reçu plusieurs demandes d'exercice pour un total de 20.320 BSA Effimune 2010 donnant droit à l'émission de 39.217 actions par l'effet de la fusion, entraînant une augmentation du capital social d'un montant nominal total de 7.843,40 euros (et 110.012,60 euros de prime d'émission). Le lecteur est invité à se reporter aux sections 19.1.4 et 19.1.7 du présent Document d'Enregistrement Universel pour plus de détails sur ces exercices.
- (5) En mars 2017, la Société a reçu une demande d'exercice de 85 000 BSA 2012 donnant droit à autant d'actions, entraînant une augmentation de capital d'un montant nominal total de 17.000 euros. Le lecteur est invité à se reporter aux sections 19.1.4 et 19.1.7 du présent Document d'Enregistrement Universel pour plus de détails sur ces exercices.
- (6) En 2018, la Société a reçu une demande d'exercice de 23 000 BSA 2012 donnant droit à 115.000 actions, entraînant une augmentation de capital d'un montant nominal total de 23.000 euros. Le lecteur est invité à se reporter aux sections 19.1.4 et 19.1.7 du présent Document d'Enregistrement Universel pour plus de détails sur ces exercices.

- (7) En 2019, aucun fonds n'a été reçu pour procéder à une augmentation de capital (les seules augmentations de capital constatées sur l'exercice concernent l'exercice d'actions gratuites).
- (8) 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.

Les données contenues dans le tableau ci-dessous sont issues des comptes consolidés au 31 décembre 2020 et 2019 en normes IFRS.

En k€	31/12/2020	31/12/2019
Capitaux Propres consolidés	61 364	58 536
<i>Emprunts et dettes financières</i>	16 601	9 759
<i>Trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	29 368	25 842
Endettement (Trésorerie) - Position nette	-12 767	- 16 083

La trésorerie d'un montant de 29 368 k€ est sur des comptes de dépôt à terme à hauteur de 19 008 k€.

8.2 Flux de trésorerie

8.2.1 Tableau de flux de trésorerie

En milliers d'euros	Note	2020	2019
Résultat net consolidé		-16 555	-4 652
+/- Dotations nettes aux amortissements	1.2	273	231
+/- Dotations provisions retraites	7	151	92
+/- Dotations aux amortissements sur droits d'utilisation	1.3	457	251
+/- Charges et produits calculés liés aux stock-options et assimilés (1)	8.4	1 787	1 511
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt		-13 888	-2 568
+ Coût de l'endettement financier net	5	273	30
+/- Charge d'impôt (y compris impôts différés)	10.3	-2 692	3 188
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt (A)		-16 306	650
- Impôts versés		-50	-70
+/- Variation du B.F.R. (2)		-2 920	8 555
FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L' ACTIVITE (D)		-19 277	9 135
- Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	1.2	-210	-336
+/- Variation des OPCVM classés en actifs financiers courants	2.1	0	2 861
+/- Variation des immobilisations financières		0	34
+/- Variation des prêts et avances consentis	1.4	-294	-184
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT (E)		-504	2 375
+ Augmentation de capital (incluant la prime d'émission)	4.1	18 630	0
+/- Frais augmentation de capital	4.1	-1 203	0
+ Encaissements liés aux nouveaux emprunts	5	6 960	5 628
- Remboursements d'emprunts	5	-325	-455
- Remboursements dettes locatives (3)	5	-482	-251
- Intérêts financiers nets versés	5	-273	-164
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT (F)		23 306	4 759
+/- Incidence des variations des cours des devises (G)		0	0
VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE H = (D + E + F + G)		3 526	16 269
TRESORERIE D'OUVERTURE (I)	2.1	25 842	9 573
TRESORERIE DE CLOTURE (J) (4)	2.1	29 368	25 842

(1) 1 787 milliers d'euros de charges d'évaluation des actions gratuites et BSPCE attribuées au 31 décembre 2020.

(2) La variation du BFR s'explique principalement comme suit :

- augmentation des créances clients pour 277 milliers d'euros
- augmentation des autres actifs courants pour 2 916 milliers d'euros
- augmentation des dettes fournisseurs pour 3 368 milliers d'euros
- augmentation des dettes fiscales et sociales pour 385 milliers d'euros

- diminution des autres dettes pour 3 724 milliers d'euros

(3) Cette ligne est liée à l'application de IFRS 16 et correspond au remboursement des dettes locatives pour 482 milliers d'euros.

(4) Dont 1 millier d'euros de CCB

8.3 Besoins de financement et structure de financement

8.3.1 Besoins en financement

Suite à la crise de la Covid-19, 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 traverse la crise, 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 3.5.1 du présent Document d'Enregistrement Universel.

8.3.2 Structure du financement

En milliers d'euros	31/12/2019	Augmentation	Diminution	Autres opérations *	31/12/2020	Intérêts financiers au 31/12/2020
Avance BPI EFFIMAB	3 148			142	3 290	
Avance BPI EFFICLIN	6 044			258	6 302	
Emprunt P2RI	0				0	
Avance BPI EFFIDEM	19			(19)		
Prêt Garanti par l'Etat		6 960			6 960	
Dettes financières non courantes	9 211	6 960		380	16 552	
Bail Nantes Lot 1	332			(104)	228	
Bail Nantes Lot 2	149			(35)	114	
Bail Paris Suffren Lot 1	932			(139)	793	
Bail Paris Suffren Lot 2		1 172		(157)	1 015	
Leasing Cytometre		209		(41)	168	
Dettes locatives non courantes	1 413	1 381		(476)	2 318	
Avance BPI EFFIMAB	92			(92)		(50)
Avance BPI EFFICLIN	95			(95)		(163)
Emprunt P2RI	321		(305)	(16)	0	9
Avance BPI EFFIDEM	39		(20)	19	38	0
Prêt Garanti par l'Etat		11			11	(11)
Comptes bancaires créditeurs	3	1	(3)		1	
Dettes financières courantes	549	12	(327)	(184)	50	(214)
Bail Nantes Lot 1	112		(99)	104	117	(8)
Bail Nantes Lot 2	37		(32)	35	40	(3)
Bail Paris Suffren Lot 1	160		(122)	139	176	(20)
Bail Paris Suffren Lot 2		160	(135)	157	182	(25)
Leasing Cytometre		72	(36)	41	78	(3)
Dettes locatives courantes	309	232	(423)	476	594	(59)
Total dettes financières	11 482	8 585	(751)	196	19 513	(273)

* Cette colonne comprend la ventilation courant/non courant ainsi que les retraitements (IFRS 9 / IAS 20 / IFRS 16) de l'année.

8.3.2.1 Dettes financières non courantes

Les dettes financières non courantes sont les suivantes :

UN EMPRUNT P2RI « PRET REGIONAL DE REDEPLOIEMENT INDUSTRIEL » DE 1 500 000 € ET INSTRUMENT DERIVE TRANSMIS LORS DE LA FUSION

La société a obtenu en septembre 2013 un emprunt de la part de BNP Paribas, du CIC, du Crédit Mutuel et de la Région des Pays de la Loire pour un montant de 375 milliers d'euros chacun, soit un total de 1,5 millions d'euros. Cet emprunt est destiné à financer les projets de développement et d'innovation.

Cet emprunt a été comptabilisé au coût amorti, calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif.

L'emprunt auprès du pool bancaire s'élève à 1,125 millions d'euros. Il porte sur une durée de 7 ans, avec un différé de remboursement en capital d'une durée de 3 ans. Le taux d'intérêt est égal au taux Euribor 3 mois avec une marge fixe de 300 bp. Cet emprunt est remboursé par trimestre depuis le 5 octobre 2016. Les intérêts sont payables trimestriellement.

Cet emprunt a été intégralement remboursé au 31 décembre 2020.

L'emprunt auprès de la Région des Pays de la Loire s'élève à 375 milliers d'euros encaissés intégralement en décembre 2013. La durée de l'emprunt est de 7 ans et bénéficie d'un différé de remboursement de 3 ans. Le taux effectif global s'élève à 4,06 % payable annuellement.

Cet emprunt a été intégralement remboursé au 31 décembre 2020.

AVANCE REMBOURSABLE BPIFRANCE DE 100 000 € TRANSMISE LORS DE LA FUSION

En septembre 2014, le Groupe avait également obtenu de la part de la Bpifrance une avance remboursable ne portant pas intérêt, d'un montant maximum de 100 milliers d'euros, dans le cadre du projet OSE 172 (Ex EFFI-DEM) : Faisabilité d'anticorps monoclonaux immunomodulateurs pour le traitement des cancers.

Les versements de la Bpifrance se sont échelonnés entre la signature du contrat et la fin du projet, soit :

Un premier versement de 80 000 euros postérieurement à la signature du contrat (reçu le 23 décembre 2014),

Un deuxième versement de 20 000 euros encaissé le 2 décembre 2015, qui solde les montants à percevoir au titre de cette avance.

Suite au succès technique du projet, le remboursement de cette aide débutera selon les modalités suivantes :

- 20 000 euros le 30 septembre 2018,
- 40 000 euros le 30 septembre 2019,
- 40 000 euros le 30 septembre 2020 qui a fait l'objet d'un décalage de remboursement de 6 mois dans le contexte de pandémie Covid-19.

La juste valeur de cette avance a été déterminée sur la base d'un taux d'intérêt de marché. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée au taux de marché est reconnue en diminution des Frais de recherche et développement, au fur et à mesure des coûts engagés sur les programmes de recherches concernés.

Au 31 décembre 2020, le solde est de 40 milliers d'euros.

AVANCE REMBOURSABLE BPIFRANCE PROJET EFFIMAB DE 2 328 MILLIERS EUROS ET 820 MILLIERS EUROS

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 est à présent 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.

Le remboursement théorique en cas de succès de toutes les étapes est maintenant d'un montant forfaitaire de 4 590 milliers euros qui se fera par échéance annuelle à partir du 31/12/2024 et qui a été calculé sur la base des 3 991 milliers euros théoriques à recevoir.

L'échéancier de remboursement s'étale 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 second 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 est à présent d'un montant maximum de 5 264 milliers d'euros versés en cas de franchissement de 4 étapes clés dans un délai de réalisation de 122 mois.

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 DE 1 236 MILLIERS EUROS ET 4 808 MILLIERS EUROS

Le 18 décembre 2017, la Société a obtenu de la part de la BPI France, 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 9 850 milliers euros dont 1 744 milliers euros d'intérêts.

L'échéancier de remboursement s'étale sur une période comprise entre le 30 juin 2024 et le 31 mars 2028 pour 9,85 millions d'euros.

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 second 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.

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 dès à présent décidé de lever l'option et de rembourser ce prêt à échéance 5 ans, ce prêt est donc présenté en non courant dans les comptes consolidés. Ce prêt est garanti par l'Etat, conformément à l'article 6 de la loi susvisée. Ce PGE constitue une forme d'aide publique, il a été comptabilisé à la juste valeur à la date d'obtention et au coût amorti avec un taux effectif global de 0,25% (correspondant à la commission de garantie et dans le cadre de la prolongation du prêt après la 1^{ère} année, le taux d'intérêt sera déterminé par avenant). Il a été considéré une juste valeur du prêt égale au montant de la trésorerie reçue nette des frais de transactions.

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 06/05/2025.
- BNP = 2 300 000 euros reçus le 06/05/2020 à échéance le 06/05/2025.
- CIC = 2 360 000 euros reçus le 18/05/2020 à échéance le 18/05/2025.

8.3.2.2 Dettes de location et crédit-bail

OSE 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.

OSE Immunotherapeutics a identifié 2 nouveaux contrats de location (rentrant dans le champ d'application de la norme) sur l'année 2020 dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Un contrat relatif à des biens immobiliers en France. Le taux d'endettement marginal retenu est de 2%.
- Un contrat de cession-bail relatif à une immobilisation corporelle (matériel de recherche « Cytomètre ») acquise initialement le 28 mai 2020 et cédée le 24 juin 2020. Cette cession constitue une vente selon IFRS 15 et un droit d'utilisation a été évalué tenant compte d'un taux d'intérêt implicite du contrat pour 2,11%.

La valeur nette des contrats de location mentionnés ci-dessous s'élève au 31 décembre 2020 à 2 848 milliers d'euros.

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 29,4 millions d'euros en trésorerie et équivalents de trésorerie au 31 décembre 2020 (sans compter 5,1 millions d'euros de CIR 2020), la Société estime avoir les ressources nécessaires pour financer la continuation de ses programmes cliniques et précliniques pendant, au moins, les 12 prochains mois suivant la parution des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

Par ailleurs, la Société a les fonds nécessaires au financement des investissements prévus en 2021, qui représentent 922 milliers d'euros environ.

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'Agence Européenne des Médicaments (« EMA »), la Food and Drug Administration aux États-Unis (« 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 l'évaluation en laboratoire 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), de l'activité et du comportement du candidat-médicament in vitro et chez l'animal (in vivo) avant de pouvoir initier des essais cliniques chez l'homme. La conduite d'études précliniques est soumise aux dispositions législatives et réglementaires, ainsi qu'aux bonnes pratiques de laboratoire (« BPL »). L'ensemble des résultats des essais précliniques 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 et conduisant à l'autorisation 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 résumées 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 Food & Drug Administration (FDA) et d'un comité d'éthique, l'Institutional Review Board (IRB). Une demande d'Investigational New Drug (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 États-Unis, etc.) après le dépôt d'un dossier de demande d'AMM ou de NDA (New Drug Application) pour les États-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 PROCEDURE CENTRALISEE** (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 PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE ET LA PROCEDURE DECENTRALISEE** : 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 PROCEDURE 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'EVALUATION ACCELEREE** : 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).

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 présente 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.

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 de dix ans, 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 « anticadeaux » 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, et la progression de nouveaux programmes précliniques vers la phase clinique 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 :

TEDOPI® (COMBINAISON DE NEOEPITOPES)

- **Essai clinique de phase 3 de Tedopi® dans le cancer du poumon avancé non à petites cellules** en cours en Europe, aux Etats-Unis et en Israël. L'essai était mené chez des patients HLA-A2 positifs en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement après échec d'un checkpoint inhibiteur.
 - L'essai était prévu en deux étapes : une première étape incluant globalement environ 100 patients avec une analyse des données prévue sur le pourcentage de patients ayant atteint 12 mois de survie.
 - A l'issue de cette première étape, et en fonction des résultats obtenus, la Société devait décider de la meilleure stratégie de développement pour Tedopi® dans le cancer du poumon après échec d'un checkpoint inhibiteur.
 - La Société a annoncé (le 1er avril 2020) le résultat positif de l'étape 1 de l'étude. L'analyse des données a montré que le critère principal de cette étape avait été atteint avec un taux de survie à 12 mois chez les patients traités par Tedopi® et une différence de 10 % en absolu de ce taux de survie par rapport à la chimiothérapie.
 - Ces résultats confirment la valeur et l'intérêt thérapeutique de Tedopi® chez une population de patients pour laquelle il n'existe pas de traitement validé à ce jour, et en attente de nouvelles options thérapeutiques. En parallèle, compte tenu d'un renforcement significatif de la valeur de Tedopi® grâce à ces résultats positifs d'étape 1, la Société poursuit l'exploration d'opportunités de partenariats potentiels pour le produit.
 - En raison de l'épidémie mondiale de la Covid-19, la Société, conjointement avec le Comité indépendant d'experts scientifiques (IDMC, Independent Data Monitoring Board) et le Comité de pilotage de l'essai, a analysé l'impact potentiel de cette épidémie sur l'essai Atalante 1. Les données issues des essais cliniques pourraient être fortement impactées par la pandémie mondiale de la Covid-19 et par le risque accru qu'elle fait peser sur les patients atteints d'un cancer du poumon avancé, la Covid-19 pouvant provoquer de graves complications pulmonaires chez ces patients particulièrement fragilisés. De plus, pour la sécurité des patients, les recommandations de plusieurs sociétés savantes médicales préconisent, pour le moment, la suspension volontaire du recrutement de nouveaux patients dans les essais cliniques en cancérologie.
 - En conséquence, sur la recommandation de l'IDMC et du Comité de pilotage d'Atalante 1, OSE Immunotherapeutics a décidé l'arrêt volontaire et définitif du screening et de l'inclusion de nouveaux patients dans l'étape 2 initialement prévue dans l'essai et qui ne sera donc pas conduite.
 - A ce jour, la Société entend discuter avec les autorités de santé réglementaires (FDA et EMA) pour analyser ces résultats cliniques positifs et déterminer les meilleures options pour poursuivre le développement de Tedopi® et maximiser les données positives obtenues en matière de ratio bénéfice/risque. Sur la base de ces discussions à

venir, et en fonction des commentaires des autorités de santé, la Société cherchera à obtenir une autorisation de mise sur le marché dans un sous-groupe de patients identifiés, sauf si les agences de santé venaient à considérer qu'une ou des études complémentaires sont nécessaires.

Essai clinique de phase 2, TEDOPaM : Tedopi® est évalué dans l'essai clinique de phase 2, TEDOPaM, mené sous la promotion du groupe coopérateur en oncologie GERCOR chez des patients HLA-A2 positifs atteints d'un cancer du pancréas localement avancé.

En raison de la pandémie de Covid-19, le screening et le recrutement de nouveaux patients dans TEDOPaM avaient été suspendus temporairement en mars 2020. Après une revue des données collectées avant fin mars 2020 selon le protocole initial (Tedopi® seul ou en combinaison avec Opdivo® versus chimiothérapie par FOLFIRI), le Comité indépendant d'experts scientifiques de l'essai (IDMC, « Independent Data Monitoring Committee ») a recommandé d'arrêter l'évaluation du traitement par Opdivo® dans le bras en combinaison avec Tedopi® et d'introduire un bras de traitement par chimiothérapie (FOLFIRI) en combinaison avec Tedopi®. Le GERCOR a modifié le schéma de traitement en conséquence et les premières nouvelles inclusions sont attendues au cours du deuxième trimestre 2021 (en fonction de l'impact Covid-19) selon un protocole amendé comparant Tedopi® en combinaison avec la chimiothérapie FOLFIRI versus FOLFIRI, en traitement de maintenance après un traitement d'induction par FOLFIRINOX. Le critère principal de l'essai reste le taux de survie à un an.

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

*** FOLFIRI : chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile et irinotecan*

- **Essai clinique de phase 2, TEDOVA :** en mars 2021, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et le Comité de Protection des Personnes (CPP) ont donné leur autorisation pour démarrer un nouvel essai clinique de Phase 2 évaluant Tedopi® chez des patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire (essai TEDOVA), sous la promotion d'ARCAGY-GINECO. Tedopi® sera évalué en monothérapie et en combinaison avec Keytruda® (pembrolizumab), un checkpoint inhibiteur de Merck, en traitement de maintenance après chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. L'étude prévoit l'inclusion de 180 patientes.

L'étude TEDOVA comprendra 3 bras de traitement et évaluera Tedopi®, vaccin à base de néo-épitopes, en traitement de maintenance en monothérapie ou en combinaison avec l'anti-PD-1 Keytruda® 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.

COVEPIT (COMBINAISON D'EPITOPES)

- Résultats positifs en préclinique et *ex vivo* chez l'homme de ce vaccin prophylactique contre la Covid-19, multi-cibles et de protection à long terme :
 - Des données qui soutiennent le potentiel de CoVepiT à devenir un vaccin innovant et différencié contre la Covid-19, basé sur une technologie d'induction des lymphocytes T mémoires contre des cibles multiples du virus SARS-CoV-2.
 - Des résultats qui démontrent que CoVepiT permet de générer des cellules T mémoires sentinelles résidentes des tissus barrières, comme les voies respiratoires et le poumon, associées à une immunité protectrice à long terme.

- L'émergence de nouveaux variants mutés du coronavirus renforce l'approche multi-épitopes contre 11 protéines du virus pour générer une réponse des lymphocytes T.
- Le 1^{er} avril 2021, OSE Immunotherapeutics a annoncé l'autorisation de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et du Comité d'éthique belges pour démarrer un essai clinique de Phase 1 avec CoVepiT qui évaluera la tolérance, la réactogénicité et l'immunogénicité du vaccin chez des adultes volontaires sains.

BI 765063 (OSE-172) (ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-SIRPα)

- Accord de collaboration et de licence accordée à Boehringer Ingelheim (avril 2018) pour le développement, l'enregistrement et la commercialisation du produit en immuno-oncologie. Suite à l'autorisation des autorités réglementaires en mars 2019 en France et en Belgique, le produit est en cours de phase 1 clinique chez des patients atteints de tumeurs solides avancées.

OSE-279 (ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-PD-1)

- OSE-279 est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-1 qui devrait entrer en phase 1/2 clinique en 2021 dans une indication de niche en immuno-oncologie. Cela permettrait à la Société de détenir en propre un anti-PD-1 breveté qu'elle pourrait par la suite développer en combinaison avec d'autres produits de son portefeuille.

CLEC-1 (POINT DE CONTROLE MYELOÏDE IMMUNITAIRE)

- Les équipes d'OSE Immunotherapeutics ont réussi à caractériser 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 (données présentées au congrès 2020 de l'AACR « American Association for Cancer Research »). L'identification de CLEC-1 et de ses antagonistes représente une nouvelle étape innovante en immunothérapie du cancer.

OSE-127/S95011 (ANTAGONISTE DU RECEPTEUR A L'INTERLEUKINE-7)

- Option de licence accordée à Servier (décembre 2016) pour le développement et la commercialisation du produit dans les maladies auto-immunes – Entrée en clinique de phase 1 chez le volontaire sain réalisée fin 2018. Exercice de l'option 1 du contrat de collaboration et de licence en février 2019.
- Résultats cliniques positifs de phase 1 montrant un bon profil de sécurité et de tolérance du produit.
- Un essai clinique de phase 2 en cours depuis décembre 2020 dans la rectocolite hémorragique, essai mené sous la promotion d'OSE Immunotherapeutics.

FR104 (ANTAGONISTE DE CD28)

- Les résultats positifs de la phase 1 de preuve de concept clinique du FR104 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 auto-immunes et la transplantation.

- En décembre 2020, les autorités réglementaires françaises ont donné leur autorisation d'essai clinique de phase 1/2 évaluant FR104 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 chez des patients ayant reçu une transplantation rénale. 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.
- En parallèle de la phase clinique 1/2 de FR104 en cours dans la transplantation rénale, OSE Immunotherapeutics prévoit un nouvel essai clinique de phase 2 de FR104 dans une indication de maladie auto-immune.

OSE-230 (ANTICORPS AGONISTE DE CHEMR23)

- Des données précliniques d'efficacité ont montré qu'OSE-230 était le premier anticorps monoclonal activateur de récepteurs spécialisés de la résolution qui restaure l'hémostase du tissu pathologique, son intégrité et ses fonctions (données présentées au congrès annuel FOCIS 2020 « Federation of Clinical Immunology Societies »). Le produit dispose d'un fort potentiel thérapeutique dans de nombreuses pathologies chroniques.

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 2020 jusqu'à la date de publication du présent Document d'Enregistrement Universel.

Avec une trésorerie au 31 décembre 2020 de 29,3 millions d'euros (n'incluant pas le crédit d'impôt recherche (CIR) 2020 d'un montant total de 5,1 millions d'euros), la Société dispose de la trésorerie nécessaire à la poursuite de ses activités dans les 12 prochains mois suivant la parution des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

Ces capitaux permettront à la Société d'accélérer et d'élargir son portefeuille de produits en phase clinique avec le lancement de trois programmes :

- Une étude de phase 2 avec FR104 dans une indication de maladie auto-immune,
- La préparation d'un essai clinique d'OSE-230, nouvel anticorps monoclonal développé dans la résolution de l'inflammation chronique et
- La préparation de l'entrée en clinique pour CLEC-1, la nouvelle cible innovante de « Don't Eat Me signal » de point de contrôle myéloïde.

Ces capitaux permettront également de financer ses coûts de développement des études cliniques en cours sur :

- Tedopi® avec l'étude clinique de phase 3 de Tedopi® dans le traitement du cancer du poumon (non à petites cellules ou NSCLC) après l'échec d'un inhibiteur de point de contrôle qui a montré des résultats positifs, l'étude clinique de phase 2 de Tedopi® dans le cancer du pancréas et l'étude clinique de phase 2 dans le cancer de l'ovaire
- OSE-127/S95011 dans son étape clinique de phase 2
- BI 765063/OSE-172 dans son étape clinique de phase 1
- CoVepiT, le vaccin Covid-19, dans son étape clinique de phase 1

Ainsi que les travaux de recherche sur les produits plus précoces.

La Société devrait obtenir un montant de 5,1 M€ au titre du Crédit d'Impôt Recherche 2020. La Société devrait atteindre dans le courant de l'année 2020 ou 2021 de nouvelles étapes de développement d'OSE-172/BI 765063 dans le cadre de son contrat

avec Boehringer Ingelheim, et d'OSE-127/S95011 dans le cadre de son contrat avec Servier, pouvant générer une arrivée de trésorerie complémentaire.

Le lecteur est invité à se reporter à la section 3.5 du présent 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

Néant.

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

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, le Conseil d'Administration est composé de neuf 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	- Directrice du Développement - Présidente du Conseil d'Administration - Administrateur	- Administrateur de Theranexus SAS - Administrateur de Smart Immune
Maryvonne Hiance	- Directrice des Relations publiques - Vice-Présidente du Conseil d'Administration - Administrateur	- Vice-Présidente de France Biotech - Vice-Présidente du pôle Atlanpole Biotherapies - Présidente de HealthTech For Care - Présidente de Olgram - Administrateur de Pherecydes Pharma
Sophie Brouard	- Administrateur	- Directrice de la Recherche 1^{ère} classe CNRS
Jean-Patrick Demonsang	- Administrateur	- Président de Demonsang Consulting SAS - Président du CS de G1J Ile-de-France
Brigitte Dréno	- Administrateur	- Activités de Consulting : BMS, Fabre Oncology
Didier Hoch	- Administrateur	- Président du Conseil de surveillance Pherecydes Pharma - Administrateur de la Fondation "University of the Underground Charity" - Membre du Conseil stratégique Goliver Therapeutics
Alexis Peyroles	- Directeur général - Administrateur	- Président d'Aperana Consulting - CEO d'OSE Immunotherapeutics Inc.
Nicolas Poirier	- Directeur scientifique - Administrateur représentant des Salariés actionnaires	- Membre du Conseil scientifique de MabDesign et de MabSillico
Gérard Tobelem	- Administrateur	- Administrateur de Dendrogenix

RENSEIGNEMENTS PERSONNELS RELATIFS AUX MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Les neuf 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, 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 M€ 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). Médecin, Immunologie- Université René Descartes Paris V.

Alexis Peyroles – Directeur Général et Administrateur

EDHEC et « Executive MBA » de « l'Imperial College » à Londres ; Alexis rejoint OSE Pharma en tant que Directeur Financier en Septembre 2013. Il a été nommé Directeur Général d'OSE Immunotherapeutics le 28 mars 2018. Alexis a plus de 20 ans d'expérience de management à l'international, principalement dans le monde de la Santé pour Sanofi au Japon et dans les pays de l'Est où il a géré le contrôle de gestion Pays Baltes puis les activités de licence du groupe (Business Développement) sur la zone Europe de l'Est. Il a occupé ensuite au sein de Guerbet le poste de Directeur du Contrôle de gestion puis de Directeur Général Amérique du Sud à partir de sa filiale au Brésil où il a géré l'ensemble des opérations commerciales et industrielles.

Maryvonne Hiance – Vice-Présidente du Conseil d'Administration, Administrateur

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. Aujourd'hui, elle est Vice- Présidente de France Biotech.

Sophie Brouard – Administrateur

Immunologiste, vétérinaire, spécialiste des greffes, elle poursuit sa formation en post doctorat à l'Ecole médicale d'Harvard à Boston. Directrice de recherche au CNRS, Co-Directrice d'une unité Inserm spécialisée dans l'immunothérapie des maladies auto immunes et des greffes, Sophie dirige un groupe de recherche Inserm situé à Nantes dédié à la transplantation et à ses mécanismes. Ces recherches actuelles sont la compréhension du mécanisme des rejets lors d'une transplantation pour trouver des biomarqueurs de la survie du greffon. En parallèle elle dirige le comité de Direction de la fondation Centaure. Centaure est une fondation avec une notoriété mondiale, pionnier dans la greffe de pancréas réalisant environ 2/3 des greffes simultanées rénales et pancréatiques en France. Cette activité est liée à un engagement fort des équipes chirurgicales et des équipes de recherche. Centaure a également une reconnaissance mondiale dans ses travaux sur les mécanismes immunologiques du diabète, dans des modèles expérimentaux et dans la réalisation d'essais thérapeutiques chez les patients diabétiques. Centaure fédère trois centres pivots d'excellence – Nantes, Lyon et Paris – leur permettant de travailler ensemble sur des projets autour de la recherche en transplantation, en connexion avec un comité international européen et américain.

Jean-Patrick Demonsang – Administrateur

Il a rejoint le Conseil d'Administration d'OSE Pharma en 2014. Président et Directeur Général de Seventure Partners jusqu'en 2013, il y a soutenu de façon remarquable l'activité de plus de 150 sociétés. Seventure est aujourd'hui l'un des leaders du Capital-Risque en France avec plus de 500 M€ sous gestion et une équipe de 12 professionnels, avec deux secteurs d'investissement : les Technologies de l'Information et les Sciences de la Vie, en France et en Europe.

Jean-Patrick Demonsang est également un entrepreneur ayant à son actif la création et la direction de plusieurs PME et il mène aujourd'hui un projet entrepreneurial concernant un parc à thème dans le sud de la France. Jean-Patrick Demonsang est titulaire d'un MBA à HEC et est diplômé de physique.

Brigitte Dréno – Administrateur

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, il est Chairman du Forum Biovision et de l'accélérateur de startups « Big Booster ». Il est également administrateur de sociétés cotées dont Gentcel et auparavant de 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.

Nicolas Poirier - Administrateur représentant les salariés actionnaires d'OSE Immunotherapeutics

Nicolas Poirier est 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. Nicolas Poirier est l'auteur de plusieurs publications internationales de premier plan et de brevets dans le domaine de l'immunothérapie.

Gérard Tobelem – Administrateur

Gérard Tobelem est lauréat du premier prix Diderot Innovation en 2006. Il a exercé des responsabilités industrielles, médicales et scientifiques, notamment en tant que Président exécutif de l'Etablissement Français du Sang qu'il a dirigé. Gérard Tobelem a précédemment exercé des fonctions stratégiques au sein du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. Il a conseillé différentes entreprises pharmaceutiques internationales dans leur stratégie de Recherche & Développement. Jusqu'en 2018, il a été Président non exécutif du Conseil d'Administration de Theradiag. Il était préalablement professeur d'hématologie à l'Université Paris 7 et chef de service des maladies du sang à l'Hôpital Lariboisière à Paris.

Adresse des administrateurs

- Dominique Costantini – 286 boulevard Raspail – 75015 Paris
- Maryvonne Hiance – 35 rue Edison – 44000 Nantes
- Alexis Peyroles – 158, rue Diderot – 94300 Vincennes
- Sophie Brouard – Les Vaux – 44240 Sucé sur Erdre
- Jean-Patrick Demonsang – 149, rue Louis Rouquier – 92300 Levallois-Perret
- Brigitte Dréno – 10, rue Voltaire – 44000 Nantes
- Didier Hoch – 1508 route de Bellegarde – La Sauzée – 42210 Saint Cyr Les Vignes
- Nicolas Poirier – 4, impasse de la Rochère - 44119 Grandchamps des Fontaines
- Gérard Tobelem – 113, rue Monge – 75005 Paris

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 2021 serait la suivante :

- Alexis Peyroles détiendra (directement et par le biais de sa société Aperana Consulting), après exercice de l'ensemble des instruments dilutifs, 768.499 actions représentant 4,27 % du capital et 5,07% des droits de vote
- Dominique Costantini détiendra 1.978.663 actions représentant 11.00 % du capital et 16.62% des droits de vote

- Maryvonne Hiance (directement et par le biais de sa holding patrimoniale), détiendra 424.084 actions représentant 2,36 % du capital et 3,48% des droits de vote
- Sophie Brouard (directement et par le biais de sa holding patrimoniale), détiendra 202.904 actions représentant 1,13 % du capital et 1,71% des droits de vote
- Jean-Patrick Demonsang détiendra 30.000 actions représentant 0,17 % du capital et 0,25% des droits de vote ;
- Brigitte Dréno détiendra 10.000 actions représentant 0,06 % du capital et 0,05% des droits de vote ;
- Didier Hoch détiendra 7.334 actions représentant 0,04 % du capital et 0,06% des droits de vote ;
- Nicolas Poirier détiendra 92.802 actions représentant 0,52 % du capital et 0,49% des droits de vote ;
- Gérard Tobelem détiendra 31250 actions représentant 0,17 % du capital et 0,26% des droits de vote ;

LISTE DES MANDATS ET FONCTIONS EXERCES PAR LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION DANS TOUTES SOCIETES AU COURS DES 5 DERNIERES ANNEES

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	- Administrateur de Theranexus SAS - Administrateur de Smart Immune	- Administrateur d'Abivax - Administrateur de Theradiag SA - Administrateur de Carthera SAS - Administrateur de Sensorion
Maryvonne Hiance	- Vice-Présidente de France Biotech - Vice-Présidente du pôle Atlanpole Biotherapies - Présidente de HealthTech For Care - Présidente de Olgram - Administrateur de Pherecydes Pharma	- Présidente de France Biotech - Administrateur de la société APAVE - Présidente du Conseil stratégique Olmix, Bréhan - Conseillère stratégique Goliver, Nantes
Sophie Brouard	- Directrice de la Recherche 1^{ère} classe CNRS	- Directrice de la Fondation Centaure - Administratrice de la Société Française d'Immunologie (SFI) - Vice-présidente Biologie santé région Pays de la Loire
Jean-Patrick Demonsang	- Président de Demonsang Consulting SAS - Président du CS de G1J Ile-de-France	- Président de Parexi SAS - Directeur Général de Genode Partners SAS
Brigitte Dréno	- Activités de Consulting : BMS, Fabre Oncology	- Vice-présidente déléguée à la Culture Scientifique et Technique à l'Université de Nantes
Didier Hoch	- Président du Conseil de surveillance Pherecydes Pharma - Administrateur de la Fondation "University of the Underground Charity" - Membre du Conseil stratégique Goliver Therapeutics	- 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
Nicolas Poirier	- Membre du Conseil scientifique de MabDesign et de MabSillico	- Néant

Alexis Peyroles	- Président d'Aperana Consulting - CEO d'OSE Immunotherapeutics Inc.	- Néant
Gérard Tobelem	- Administrateur de Dendrogenix	- Administrateur de SupBiotech - Administrateur de la Fondation d'entreprise Louis-Dreyfus - Président de Theradiag SA

12.1.2 Composition de l'équipe dirigeante opérationnelle

COMPOSITION DE LA DIRECTION GENERALE

Dominique Costantini assure les fonctions de Présidente du Conseil d'Administration. Précédemment, Dominique Costantini était Directrice Générale de la Société jusqu'au 12 avril 2018.

Alexis Peyroles exerce les fonctions de Directeur Général de la Société. Il était auparavant Directeur Général Délégué, en charge des opérations, de la finance et des accords et licences de la Société jusqu'au 12 avril 2018.

RENSEIGNEMENTS PERSONNELS RELATIFS AUX MEMBRES DE LA DIRECTION GENERALE

Il est renvoyé au paragraphe 14.1.1 du présent Document d'Enregistrement Universel.

Alexis Peyroles – Directeur Général

EDHEC et « Executive MBA » de « l'Imperial College » à Londres ; Alexis rejoint OSE Pharma en tant que Directeur des Opérations. Il est Directeur Général d'OSE Immunotherapeutics depuis le 12 avril 2018. Alexis Peyroles a su construire les différentes collaborations et accords de licence stratégiques de la Société OSE en intégrant toutes les composantes des métiers nécessaires à la signature de tels partenariats. Son expérience managériale internationale de plus de 20 ans dans l'industrie pharmaceutique (Sanofi- Guerbet) et dans la biotechnologie à la fois en Europe, au Japon et en Amérique du Sud, l'a amené à développer ses compétences en stratégie, finance, marketing pharmaceutique et dans les accords et licences. Dès l'origine d'OSE, ses qualités stratégiques et opérationnelles ont été déterminantes dans le développement de la Société, son introduction en bourse, sa croissance externe et dans la réalisation des partenariats structurant le futur d'OSE avec des étapes clés de création de valeur.

Alexis Peyroles est assisté par une équipe de Direction opérationnelle comprenant :

- **Dominique Costantini (MD)**, Directrice du Développement, apporte à l'équipe d'OSE sa large expertise de ce domaine.
- **Maryvonne Hiance**, Directrice des Affaires Publiques, apporte à la Société ses réseaux et sa forte implication auprès de pouvoirs publics et plus largement des acteurs institutionnels, et son expérience propre.
- **Anne-Laure Autret-Cornet**, Directrice Administrative et Financière, remplacée par Damien Vieillard depuis le 29 octobre 2020 pour cause de congé maternité.

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.

Damien Vieillard est diplômé de Neoma Business School avec un spécialité en ingénierie financière. Il bénéficie d'une expérience de l'audit et de la finance acquise au sein du cabinet d'audit PriceWaterhouseCoopers et des sociétés pharmaceutiques Sanofi et Ipsen.

- **Jean-Pascal Conduzorgues** (PharmD), Directeur industriel et Pharmacien Responsable

Docteur en Pharmacie, très large expérience de pharmacien responsable ou de « QP » ou « qualified person », responsabilité pharmaceutique requise pour les médicaments en Europe. Il assure la coordination des sous-traitants nécessaires à la coordination des dossiers pharmaceutiques. Fondateur, dirigeant et pharmacien responsable de CRID Pharma devenu Amatsi puis devenu récemment Eurofins, à Montpellier, qu'il a dirigé pendant 20 ans (Etablissement pharmaceutique prestataire de services spécialisé dans le développement pharmaceutique (formulation, développement analytique, validation de processus industriels, études de stabilité ICH, contrôle qualité et rédaction pharmaceutique) et dans le management des médicaments pour essais cliniques). Il a fusionné CRID Pharma en 2011 avec Avogadro pour créer Amatsi, un groupe de 175 personnes établi en France et aux Etats-Unis avec l'ensemble des services associés au développement de médicament. Jean-Pascal Conduzorgues, a depuis 2013 sa propre Société de conseils Ibero où il assure la réflexion et l'action pharmaceutique de Sociétés de Biotechnologie qu'il choisit d'accompagner comme actionnaire et comme consultant, comme c'est le cas pour OSE Immunotherapeutics.

- **Nicolas Poirier** (PhD), Directeur Scientifique

Nicolas Poirier est Directeur Scientifique d'OSE Immunotherapeutics depuis 2016. Il avait rejoint la société Effimune 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.

Des directions opérationnelles spécifiques sont en place pour les activités médicales, translationnelles, médico-marketing, programmes pharmaceutiques et juridiques.

12.1.3 Déclarations relatives aux membres de la Direction et aux administrateurs

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).

Au cours des cinq dernières années, ni Madame Dominique Costantini, ni Monsieur Alexis Peyroles :

- N'a fait l'objet d'aucune condamnation pour fraude, d'une incrimination ou d'une sanction publique officielle prononcée contre elle par les autorités statutaires ou réglementaires ;
- N'a été impliquée dans aucune faillite, mise sous séquestre ou liquidation en tant que dirigeant ou mandataire social ;
- N'a pas été empêchée 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'aucune incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés).

12.2 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, et les intérêts privés et/ou devoirs des personnes composant les organes d'administration, de direction, et de la direction générale, telles que visées au paragraphe 12.1 « Dirigeants et administrateurs » ci-dessus.

Dominique Costantini a signé un contrat de travail à durée indéterminée à temps partiel le 1^{er} juillet 2014. Son contrat de travail a été modifié en avril 2015 pour le porter à 133 heures de travail mensuel, soit une rémunération annuelle brute de 180.000 euros hors rémunération variable. Madame Costantini a conclu un avenant à son contrat de travail le 1^{er} octobre 2016 pour le porter à un temps plein avec une rémunération annuelle brute de 205.314 euros annuel brut, passée à 275.000 euros annuel brut au 1^{er} juillet 2019 puis à 302.500 euros annuel brut au 1^{er} juillet 2020. Il est prévu une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaire en fonction de l'atteinte des objectifs. La Société maintient ce contrat en raison de son ancienneté et des fonctions techniques distinctes que Dominique Costantini exerce dans l'expertise du développement de médicaments.

Alexis Peyroles, Directeur Général, a signé un contrat de travail à durée indéterminée le 1^{er} juillet 2014, modifié par avenant effectif au 1^{er} juillet 2018 en qualité de Directeur des Opérations de 250.000 euros annuel brut, puis de nouveau modifié par un avenant effectif au 1^{er} juillet 2019 à 350.000 euros annuel brut. Il est prévu une rémunération variable jusqu'à 50% de la rémunération brute annuelle en fonction de l'atteinte des objectifs, dont 50% sous forme d'actions gratuites. La Société maintient ce contrat en raison de son ancienneté et des fonctions techniques distinctes qu'Alexis Peyroles exerce en matière de direction des opérations et de collaborations commerciales internationales.

Maryvonne Hiance, Vice-Présidente d'OSE Immunotherapeutics, a assuré un rôle opérationnel de Conseiller Stratégique auprès de la Direction Générale en vertu d'un contrat en date du 31 mai 2016. Dans sa séance du 26 juin 2019, le Conseil d'Administration a souhaité modifier l'intitulé et la fonction de son contrat de travail pour un poste de Directrice des Relations Publiques, modification faite sans augmentation salariale. La rémunération au titre de ce contrat de travail est calculée sur une base de 120 000 euros annuelle brute. Le contrat de travail a pris effet le 31 mai 2016, concomitamment à la réalisation de la fusion. Il est par ailleurs prévu une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaire en fonction de l'atteinte des objectifs.

La Société maintient ce contrat en raison de son ancienneté, des fonctions techniques distinctes que Maryvonne Hiance exerce en matière de stratégie industrielle, de ses réseaux et de sa forte implication auprès de pouvoirs publics et plus largement des acteurs institutionnels.

Nicolas Poirier, élu administrateur représentant les salariés actionnaires le 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 calculée sur une base de 180.000 euros annuelle brute, portée à 200.000 euros annuel brut depuis le 1^{er} juillet 2020. Il est par ailleurs prévu une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaire en fonction de l'atteinte des objectifs. Son mandat de salarié préexistant et étant justement le fondement de sa nomination en qualité d'administrateur représentant les salariés actionnaires, il a été considéré que le contrat de travail de Nicolas Poirier constituait une convention courante conclue à des conditions normales.

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 peut être consulté sur l'adresse http://www.middlednext.com/IMG/pdf/Code_de_gouvernance_site.pdf. Les tableaux n°1, n°2, n°3, n°4, n°8, n°9, n°10 et n°11 de la « Recommandation AMF relative à l'information à donner dans les prospectus sur la rémunération des mandataires sociaux » du 22 décembre 2008 sont présentés ci-dessous.

Au titre de l'exercice 2020, les seuls mandataires sociaux dirigeants étaient Dominique Costantini et Alexis Peyroles. La seule rémunération versée aux mandataires sociaux dirigeants au cours de l'année 2020 a été au titre de leurs mandats d'administrateur.

Dominique Costantini bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 1^{er} juillet 2014 en qualité de directrice du développement. Elle a conclu un avenant à son contrat de travail le 1^{er} octobre 2016 pour le porter à 151,67 heures de travail mensuel, soit une rémunération annuelle brute de 205.314 euros annuel brut, qui a été portée à 275.000 euros annuel brut à compter du 1^{er} juillet 2019 puis à 302.500 euros annuel brut à compter du 1^{er} juillet 2020. Il est prévu une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs.

Alexis Peyroles, Directeur Général, a signé un contrat de travail à durée indéterminée le 1^{er} juillet 2014, modifié par avenant effectif au 1^{er} juillet 2018 en qualité de Directeur des Opérations de 250.000 euros annuel brut, puis de nouveau modifié par un avenant effectif au 1^{er} juillet 2019 à 350.000 euros annuel brut. Il est prévu une rémunération variable jusqu'à 50% de la rémunération brute annuelle en fonction de l'atteinte des objectifs, dont 50% sous forme d'actions gratuites.

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 2020 est présenté en Annexe C du présent Document d'Enregistrement Universel. Ce rapport sera soumis à l'approbation de l'Assemblée générale annuelle du 24 juin 2021 dans ses résolutions 6 à 11. Le lecteur est invité à s'y référer.

TABEAU 1 : TABLEAU DE SYNTHESE DES REMUNERATIONS ET DES BSA ATTRIBUES A CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL

	Exercice 2020	Exercice 2019
Dominique Costantini Présidente du Conseil d'Administration depuis le 28 mars 2018		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (tableau 2)	385 875 € Bruts Salaires	319 969 € 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)	25 900 €	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement (tableau 6)	N/A	N/A
TOTAL	411 775 €	319 369 €

	Exercice 2020	Exercice 2019
Alexis Peyroles – Directeur Général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (tableau 2)	454 362€ Bruts Salaires	393 136 € 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)	836 486€ Bruts	609 635 €
TOTAL	1 290 848€	1 002 771 €

TABEAU 2 : TABLEAU RECAPITULATIF DES REMUNERATIONS DE CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL

Dirigeant Mandataire	Rémunération pour l'exercice 2020 (en euros)		Rémunération pour l'exercice 2019 (en euros)	
Dominique Costantini	379 000 Bruts ¹		319 969 Bruts ¹	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Rémunération fixe	293 565	293 565	240 157	240 157
Rémunération variable annuelle	75 625	75 625 ²	68 750	68 750

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	16 685	16 685	11 062	11 062
Avantages en nature	0	0	0	0
TOTAL	385 875	385 875	319 969	319 969

¹ Le contrat de travail de Dominique Costantini a été modifié en octobre 2016 pour le porter à 151,67 heures de travail mensuel, soit une rémunération annuelle brute de 205 314 euros hors rémunération variable, puis modifié le 1^{er} juillet 2019 pour porter la rémunération annuelle brute à 275 000 euros hors rémunération variable, puis modifié le 1^{er} juillet 2020 pour porter la rémunération annuelle brute à 302.500 euros hors rémunération variable.

Il est précisé que la prime de Dominique Costantini de l'exercice 2019 a été versée en début d'exercice 2020. Les objectifs fixés à Dominique Costantini au titre de l'exercice 2019 ayant été atteints, une prime de trois mois de salaires a été versée en janvier 2020, soit 68 750 euros.

² La rémunération variable a été versée en janvier 2021.

Dirigeant Mandataire	Rémunération pour l'exercice 2020 (en euros)		Rémunération pour l'exercice 2019 (en euros)	
Alexis Peyroles	454 362€ Bruts ¹		393 136€ Bruts ¹	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Rémunération fixe	350 177	350 177	300 000	300 000
Rémunération variable annuelle	87 500	87 500 ²	83 125	83 125
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	16 685	16 685	10 011	10 011
Avantages en nature	0	0	0	0
TOTAL	454 362	454 362	393 136	393 136

¹ Le contrat d'Alexis Peyroles prévoyait une rémunération de 150.000 euros annuel brut. Cette rémunération a été portée à 250 000 € à compter du 13 juin 2018, puis à 350 000 € à compter du 1^{er} juillet 2019. Il était prévu une rémunération variable

jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs qui est à ce jour de 50% de la rémunération brute annuelle en fonction de l'atteinte des objectifs, dont 50% sous forme d'actions gratuites.

² La rémunération variable a été versée en janvier 2021.

TABEAU 3 : TABLEAU SUR LES REMUNERATIONS DE L'ACTIVITE ET LES AUTRES REMUNERATIONS PERÇUES PAR LES MANDATAIRES SOCIAUX NON DIRIGEANTS

Nom Prénom Dénomination sociale	Fonction au sein du Conseil et des Comités du Conseil	Rémunération de l'activité (au titre de l'exercice 2020)	Autres rémunérations (au titre de l'exercice 2020)	Rémunération de l'activité (au titre de l'exercice 2019)	Autres rémunérations (au titre de l'exercice 2019)
Gérard Tobelem	Administrateur Comité des rémunérations et des nominations (Président)	34 286 €		24 000 €	
Jean-Patrick Demonsang	Administrateur Comité d'audit (Président)	34 286 €		24 000 €	
Walter Flamenbaum	Administrateur	N/A		8 706 €	
Didier Hoch	Administrateur	30 857 €		20 571€	
Sophie Brouard	Administrateur	25 714 €		15 429 €	
Maryvonne Hiance	Administrateur Vice-Présidente du CA	22 724 €		14 775 €	
Brigitte Dreno	Administrateur	21 429 €		12 000 €	
Nicolas Poirier	Administrateur représentant les salariés actionnaires	18 937 €		8 837 €	

TABLEAU 4 : OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS ATTRIBUEES A CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL PAR LA SOCIETE OU TOUTES SOCIETES DE SON GROUPE DURING LES EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2019 ET 2020

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	17/06/2020	BSPCE 2020	25 900 €	10 000 BSPCE	6,14 €	17/06/2025
Maryvonne Hiance	17/06/2020	BSPCE 2020	25 900 €	10 000 BPSCE	6,14 €	17/06/2025
Gérard Tobelem	26/06/2019	BSPCE 2019	13 200 €	10 000 BSPCE	3,58 €	26/06/2024
	17/06/2020	BSPCE 2020	25 900 €	10 000 BSPCE	6,14 €	17/06/2025
Jean-Patrick Demonsang	26/06/2019	BSPCE 2019	13 200 €	10 000 BSPCE	3,58 €	26/06/2024
	17/06/2020	BSPCE 2020	25 900 €	10 000 BSPCE	6,14 €	17/06/2025
Walter Flamenbaum	26/06/2019	BSPCE 2019	13 200 €	10 000 BSPCE	3,58 €	26/06/2024
Didier Hoch	26/06/2019	BSPCE 2019	13 200 €	10 000 BSPCE	3,58 €	26/06/2024
	17/06/2020	BSPCE 2020	25 900 €	10 000 BSPCE	6,14 €	17/06/2025
Sophie Brouard	26/06/2019	BSPCE 2019	13 200 €	10 000 BSPCE	3,58 €	26/06/2024
	17/06/2020	BSPCE 2020	25 900 €	10 000 BSPCE	6,14 €	17/06/2025
Brigitte Dréno	26/06/2019	BSPCE 2019	13 200 €	10 000 BSPCE	3,58 €	26/06/2024
	17/06/2020	BSPCE 2020	25 900 €	10 000 BSPCE	6,14 €	17/06/2025
TOTAL			260 500 €	130 000 BSPCE		

TABEAU 5 : OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS LEVEES PAR CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL DURANT LES EXERCICES CLOS 31 DECEMBRE 2019 ET 2020

Néant

TABEAU 6 : ACTIONS ATTRIBUEES GRATUITEMENT A CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL DURANT LES EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2019 ET 2020

Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'actions attribuées durant les exercices 2019/2020	Valorisation des actions selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de performance
Maryvonne Hiance	26/06/2019	25 000	88 000 €	26/06/2020	26/06/2021	Présence
Alexis Peyroles	26/06/2019	150 000	528 000 €	26/06/2020	26/06/2021	Présence
	10/12/2019	22 625	81 224 €	10/12/2021	10/12/2022	Présence
	17/06/2020	150 000	498 707 €	17/06/2021	17/06/2022	Présence
	08/12/2020	11 363	5 184 €	08/12/2021	08/12/2022	Présence
Nicolas Poirier	12/03/2019	25 000	88 000 €	12/03/2020	12/03/2021	Présence
	17/06/2020	100 000	332 471 €	17/06/2021	17/06/2022	Présence
TOTAL		483 988	1 621 586 €			

TABEAU 7 : ACTIONS ATTRIBUEES GRATUITEMENT DEVENUES DISPONIBLES POUR CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL DURANT LES EXERCICES CLOS 31 DECEMBRE 2019 ET 2020

Nom du mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'actions devenues disponibles durant l'exercice	Conditions d'acquisition
Maryvonne Hiance	28/03/2017	10.926 (au 28/03/2019)	Présence
Nicolas Poirier	28/03/2017	1.822 (au 28/03/2019)	Présence

Nicolas Poirier	14/06/2017	8.603 (au 18/07/2019)	Présence
Alexis Peyroles	13/06/2018	150.000 (au 13/06/2020)	Présence
Alexis Peyroles	05/12/2018	18.712 (au 5/12/2020)	Présence
Nicolas Poirier	05/12/2018	20.000 (au 5/12/2020)	Présence

TABLEAU 8 : HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS D'OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS ATTRIBUEES AUX MANDATAIRES SOCIAUX

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel :

	BSPCE 2020	BSPCE 2019	BSPCE 2018	BSA 2018	BSA 2017	BSA Effimune	BSPCE 2015	BSA 2015	BSA 2014
Date d'assemblée Générale ou CA ayant attribué le plan	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	Assemblée Générale Extraordinaire du 31/05/2016 Conseils d'administration d'Effimune des 27/06/2011 08/12/2011 01/07/2014 25/11/2014	Assemblée Générale Extraordinaire du 17/09/2014 Conseil d'Administration du 27/03/15	Assemblée Générale Extraordinaire du 17/09/2014 Conseil d'Administration du 27/03/15	Assemblée Générale Extraordinaire du 02/06/2014 Conseil d'Administration des 01/07/2014 29/07/2014 27/03/2015 01/12/2015
Nombre maximum de bons autorisés par les assemblées générales	500 000 instruments	500 000 instruments	500 000 instruments	500 000 instruments	400 000 instruments	67 820 (Donnant droit à 130 892 actions en application de la parité d'échange définie lors de la fusion avec Effimune en date du 31/05/2016)	300 000 instruments	300 000 instruments	800 000 portés à 500 000 par l'AGE du 17/09/2014
Nombre d'instruments émis	70 000	60 000	25 900	42 850	52 000	67 820 (Donnant droit à 130 892 actions en application de la parité d'échange définie lors de la fusion avec Effimune en date du 31/05/2016)	65 000	136 222	481 982
<i>Dominique Costantini</i>	10 000		25 900						11 250
<i>Jean-Patrick Demonsang</i>	10 000	10 000							13 000
<i>Gérard Tobelem</i>	10 000	10 000		42 850					13 417
<i>Maryvonne Hiance</i>	10 000					5 000 (Donnant droit à 9 650 actions en application de la parité d'échange définie lors de la fusion avec Effimune en date du 31/05/2016)			
<i>Didier Hoch</i>	10 000	10 000				3 000			

	BSPCE 2020	BSPCE 2019	BSPCE 2018	BSA 2018	BSA 2017	BSA Effimune	BSPCE 2015	BSA 2015	BSA 2014
						(Donnant droit à 6 369 actions en application de la parité d'échange définie lors de la fusion avec Effimune en date du 31/05/2016)			
Sophie Brouard	10 000	10 000				1 000 (Donnant droit à 1 930 actions en application de la parité d'échange définie lors de la fusion avec Effimune en date du 31/05/2016)			
Brigitte Dréno	10 000	10 000							
Alexis Peyroles							65 000		85 000
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	01/10/2017 01/10/2018 01/10/2019	Date de leur attribution	Date de leur attribution
Date d'expiration	17/06/2025	26/06/2024	13/06/2023	13/06/2023	17/07/2021	27/06/2016 (tranche 1) 08/12/2016 (tranche 2) 01/07/2019 (tranche 3) 25/11/2019 (tranche 4)	01/04/2019 01/04/2020 01/04/2021	30/03/2020	30/06/ 2019
Prix de souscription ou d'achat du bon	0 €	0 €	0 €	0,70 €	0,60 €	0,60 € (Tranches 1 et 2) 0,70 € (Tranches 3 et 4)	0 €	1,08 €	0,10 €
Nombre d'instruments souscrits	0	0	0	0	42 000	23 620 (Donnant droit à 45 586 actions en application de la parité d'échange définie lors de la fusion avec Effimune en date du 31/05/2016)	0	136 222	400 982
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	Souscrire à des actions ordinaires
Prix d'exercice	6,14 €	3,58 €	4,17 €	4,17 €	4,65 €	5 € (Tranches 1 et 2) 7 € (Tranches 3 et 4)	10,80 €	10,80 €	8 €

	BSPCE 2020	BSPCE 2019	BSPCE 2018	BSA 2018	BSA 2017	BSA Effimune	BSPCE 2015	BSA 2015	BSA 2014
Nombre d'actions souscrites à la date du présent Document d'Enregistrement Universel	0	0	0	0	0	45 586	0	0	156 250
Nombre cumulé de bons de souscriptions ou d'achat actions annulées ou caduques	0	0	0	0	10 000	10 000 (Donnant droit à 19 300 actions en application de la parité d'échange définie lors de la fusion avec Effimune en date du 31/05/2016)	0	0	13 000
Bons de souscription restants à émettre à la date du présent Document d'Enregistrement Universel	0	0	25 900	42 850	0	0	0	0	0

TABEAU 9 : OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS CONSENTIES AUX 10 PREMIERS SALARIES NON-MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVEES 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			244.500 AGA attribuées le 18/12/2020	5,76 €
TOTAL			571.751	

TABEAU N° 10 : HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS GRATUITES D'ACTIONS

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel :

- Une émission de 98 000 actions gratuites a été réalisée par le Conseil d'Administration le 31 mai 2016
- Une émission de 13 851 actions gratuites a été réalisée par le Conseil d'Administration le 8 septembre 2016
- Une émission de 150 000 actions gratuites a été réalisée par le Conseil d'Administration le 13 décembre 2016

- Une émission de 25.040 actions gratuites a été réalisée par le Conseil d'Administration le 28 mars 2017
- Une émission de 40 151 actions gratuites a été réalisée par le Directeur Général du 18 juillet 2018, sur délégation du Conseil d'Administration du 14 juin 2017 (enveloppe de 41.155 actions gratuites au profit des salariés non-mandataires sociaux)
- Une émission de 150 000 actions gratuites a été réalisée par le Conseil d'Administration le 13 juin 2018 à Alexis Peyroles
- Une émission de 38 712 actions gratuites a été réalisée par le Conseil d'Administration le 5 décembre 2018 à Alexis Peyroles et Nicolas Poirier
- Une enveloppe de 150.000 actions gratuites au profit des salariés non-mandataires sociaux a été décidée par le Conseil d'Administration du 5 décembre 2018 et 149.200 ont été attribuées par le Directeur Général le 12 mars 2019 (donnant lieu à l'acquisition de 141.800 actions gratuites constatées par le Conseil d'administration le 26 mars 2020)
- Une enveloppe de 150 000 actions gratuites a été décidée par le Conseil d'Administration le 26 juin 2019 au profit d'Alexis Peyroles (donnant lieu à l'acquisition de 150.000 actions gratuites constatée par le Directeur Général le 27 juin 2020)
- Une enveloppe de 148 400 actions gratuites au profit des salariés non-mandataires sociaux a été décidée par le Conseil d'Administration et 148.400 ont été attribuées par le Directeur Général le 26 juin 2019 (donnant lieu à l'acquisition de 145.300 actions gratuites par le Directeur Général le 27 juin 2020)
- Une attribution de 22.625 actions gratuites a été décidée par le Conseil d'administration du 10 décembre 2019 à Alexis Peyroles au titre de sa rémunération variable (donnant lieu à l'acquisition de 22.625 actions gratuites constatée par le Directeur Général le 18 décembre 2020)
- Une attribution de 150.000 actions gratuites a été décidée par le Conseil d'administration du 17 juin 2020 à Alexis Peyroles
- Une attribution de 100.000 actions gratuites a été décidée par le Conseil d'administration du 17 juin 2020 à Nicolas Poirier
- Une enveloppe de 250.000 actions gratuites au profit des salariés non-mandataires sociaux a été décidée par le Conseil d'Administration du 17 juin 2020 et 244.500 ont été attribuées par le Directeur Général le 18 décembre 2020
- Une attribution de 11.363 actions gratuites a été décidée par le Conseil d'administration du 8 décembre 2020 à Alexis Peyroles au titre de sa rémunération variable

HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS GRATUITES D'ACTIONS												
INFORMATION SUR LES ACTIONS ATTRIBUEES GRATUITEMENT												
Date d'Assemblée	26/06/19	13/06/18	13/06/18	14/06/17	13/06/18	14/06/17	14/06/17	17/09/14	31/05/16	31/05/16	31/05/16	31/05/16
Date du Conseil d'Administration	17/06/20	8/12/20	17/06/20	10/12/19	26/06/19	5/12/18	13/06/18	31/05/16	8/09/16	13/12/16	28/03/17	14/06/17 (délégation au DG le 18/06/17)
Nombre total d'actions attribuées gratuitement	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 :												
Maryvonne Hiance Administrateur								40 000	0	0	10 926	0
Alexis Peyroles Directeur Général Délégué	150 000	11 363		22 625	150 000	18 712	150 000	0	12 162	150 000	0	0
Philippe Poirier Administrateur représentant les salariés actionnaires			100 000			20 000						
Date d'acquisition des actions	17/06/21	08/12/21	17/06/21	10/12/20	26/06/20	5/12/19	13/06/19	1/06/18	9/09/17	13/12/17 (pour 100 000 AGA) 13 juin 2018 (pour 50 000 AGA)	29/03/18	18/07/18
Date de fin de période de conservation	17/06/22	08/12/22	17/06/22	10/12/21	26/06/21	2/20	13/06/20	1/06/20	9/09/18	13/12/18 (pour 100 000 AGA) 13/06/19 (pour 50 000 AGA)	29/03/19	18/07/19
Nombre d'actions acquises au 31 mars 2021	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

annulées ou caduques												
Actions attribuées gratuitement restantes en fin d'exercice						-	-	-	-	-	-	-

TABLEAU 11 : PRECISIONS QUANT AUX CONDITIONS DE REMUNERATION ET AUTRES AVANTAGES CONSENTIS AUX MANDATAIRES SOCIAUX DIRIGEANTS

Dirigeants mandataires sociaux	Date de 1 ^{ère} nomination	Date d'échéance du mandat	Contrat de prestations		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	Oui	Non
Dominique Costantini <i>Présidente du Conseil</i> <i>Administrateur</i>	27 avril 2012	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2020		X	X			X		X		X
Alexis Peyroles <i>Directeur Général</i> <i>Administrateur</i>	31 mai 2016	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2021		X	X			X		X		X

Aucun maintien de contrat de travail, ou indemnités de départ en cas de rupture du contrat de travail ne sont prévus à la date du présent Document d'Enregistrement Universel.

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

Les mandats des administrateurs sont les suivants :

Nom-Prénom ou dénomination sociale du membre	Date de 1 ^{ère} 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 2020, soit 3 ans	Présidente du Conseil d'Administration Administrateur
Alexis Peyroles	31/05/2016	AG statuant sur les comptes 31 décembre 2021, soit 3 ans	Directeur Général Administrateur
Maryvonne Hiance	31/05/2016	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2021, soit 6 ans	Vice-Présidente du Conseil d'Administration
Sophie Brouard	31/05/2016	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2021, soit 6 ans	Administrateur
Jean-Patrick Demonsang	10/04/2014	AG statuant sur les comptes 31 décembre 2022, soit 3 ans	Administrateur
Brigitte Dreno	14/06/2017	AG statuant sur les comptes 31 décembre 2022, soit 3 ans	Administrateur
Didier Hoch	31/05/2016	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2021, soit 6 ans	Administrateur
Nicolas Poirier	26/06/2019	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2021, soit 3 ans	Administrateur représentant des salariés actionnaires
Gérard Tobelem	10/04/2014	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2022, soit 3 ans	Administrateur

Les règles de fonctionnement des organes d'administration sont fixées dans les statuts en vigueur.

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 personnes 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 – PRESIDENCE 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 – REUNIONS ET DELIBERATIONS DU CONSEIL

REUNIONS 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 MAJORITE

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.

REPRESENTATION

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.

PROCES-VERBAUX DES DELIBERATIONS

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 – MODALITES D'EXERCICE DE LA DIRECTION GENERALE

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 GENERALE

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 GENERAL

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, Directrice du Développement, initialement Directeur Général puis Présidente, a signé un contrat de travail initial en tant que Directeur du Développement en 2014. Son contrat a été modifié en octobre 2016 pour le porter à temps plein (151,67 heures de travail mensuel), soit une rémunération annuelle brute de 205 314 euros hors rémunération variable, puis modifié le 1^{er} juillet 2019 pour porter la rémunération annuelle brute à 275 000 euros hors rémunération variable, puis modifié le 1^{er} juillet 2020 pour porter la rémunération annuelle brute à 302.500 euros hors rémunération variable. Il est précisé que la prime de Dominique Costantini de l'exercice 2020 a été versée en début d'exercice 2021. Il est par ailleurs prévu une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaire en fonction de l'atteinte des objectifs.

Maryvonne Hiance, Vice-Présidente, assure un rôle opérationnel de Directrice des Relations Publiques auprès de la Direction Générale en vertu d'un contrat actualisé suite à la fusion en date du 31 mai 2016. La rémunération au titre de ce contrat de travail est calculée sur une base de 120.000 euros annuelle brute. Le contrat de travail a pris effet le 31 mai 2016. Il est par ailleurs prévu une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs.

Alexis Peyroles, Administrateur et Directeur Général, a signé initialement un contrat de travail à durée indéterminée le 1^{er} juillet 2014, modifié par avenants en date du 1^{er} octobre 2016 et 1^{er} juillet 2018 en qualité de Directeur des Opérations, avec une rémunération de 350 000 euros annuel brut (pour 151,67 heures de travail mensuel). Il est prévu une rémunération variable jusqu'à 50% de la rémunération fixe sur objectif, dont la moitié payée en actions, en fonction de l'atteinte des objectifs.

Nicolas Poirier, élu administrateur représentant les salariés actionnaires le 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 calculée sur une base de 180 000 euros annuelle brute augmentée à 200.000 € annuel brut à compter du 1^{er} juillet 2020. Il est par ailleurs prévu une rémunération variable.

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 2 500 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 Jean Patrick Demonsang (Président du Comité) et de Didier Hoch, dont les mandats ont été renouvelés à l'occasion du Conseil d'Administration du 26 juin 2019 pour une durée de deux ans.

Jean Patrick Demonsang et Didier Hoch 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.

REGLEMENT INTERIEUR

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 2020

Le Comité d'audit s'est réuni deux fois en 2020, à l'occasion de l'examen et arrêté des comptes sociaux et consolidés de l'exercice 2019 (23 mars 2020) et de l'examen et arrêté des comptes consolidés du premier semestre 2020 (15 septembre 2020).

14.3.2 Comité des rémunérations et des nominations

COMPOSITION

Le Comité des rémunérations et des nominations est composé de Gérard Tobelem (Président du Comité) et de Maryvonne Hiance, dont les mandats ont été renouvelés à l'occasion du Conseil d'Administration du 26 juin 2019 pour une durée de deux ans.

Le membre indépendant est Gérard Tobelem.

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.

REGLEMENT INTERIEUR

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 2020

Le Comité des nominations et des rémunérations s'est réuni deux fois en 2020 : le 17 juin à l'occasion de la revue des rémunérations des dirigeants et attribution d'actions gratuites aux salariés et BSPCE, et le 8 décembre à l'occasion d'attribution d'actions gratuites et détermination des objectifs du Directeur Général et du Président du Conseil d'Administration.

14.3.3 Conseil scientifique consultatif

A titre complémentaire et sans constituer un comité à proprement parler, la Société a constitué le 29 novembre 2013 un conseil scientifique consultatif. Ce conseil scientifique consultatif a vocation à évoluer en s'adjoignant, selon les sujets scientifiques à traiter, les compétences des partenaires reconnus dans l'activité de la Société.

Ce conseil scientifique consultatif est présidé par Monsieur Wolf Hervé Fridman.

Le conseil scientifique intègre des expertises de haut niveau dans les indications thérapeutiques sur lesquelles se positionne OSE Immunotherapeutics. Son rôle essentiel est de formuler et valider les informations de caractère scientifique diffusées par OSE Immunotherapeutics et d'apporter toute information scientifique utile au développement des projets de la Société. Ce conseil scientifique n'a ainsi pas vocation à se réunir à intervalles réguliers, mais se met à la disposition des dirigeants pour leur apporter un soutien actif aux innovations développées. De manière pratique, les dirigeants de la Société sollicitent le Président du conseil scientifique, Monsieur Wolf Hervé Fridman, qui fait appel aux compétences des consultants et professionnels externes dans leur domaine pour apporter, selon les sujets requis, les expertises de haut niveau.

14.4 Déclaration relative au gouvernement d'entreprise

La Société se réfère au Code du gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext et validé en tant que code de référence par l'Autorité des marchés financiers, dans la mesure où les principes qu'il contient seront compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnaire de la Société, en particulier dans le cadre de l'élaboration du rapport sur le gouvernement d'entreprise prévu par les dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Recommandations du code Middlednext	Déjà adoptée	Sera adoptée	Ne sera pas adoptée	Non applicable
I. le pouvoir exécutif				
R13 : définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux*	X			
R15 : cumul contrat de travail et mandat social**	X			
R16 : indemnités de départ ***				X
R17 : régimes de retraites supplémentaires****				X
R18 : stock-options et attributions gratuites*****			X	
II. le pouvoir de surveillance				
R1 : déontologie des membres du Conseil	X			
R3 : composition du conseil, présence de membres indépendants	X			
R4 : information des membres du conseil	X			
R5 : réunions du conseil et des comités	X			
R6 : mise en place de comités	X			
R7 : mise en place d'un règlement intérieur	X			
R8 : choix des administrateurs	X			
R9 : durée des mandats des membres du Conseil	X			
R10 : rémunération des administrateurs	X			
R11 : mise en place d'une évaluation des travaux du conseil*****	X			

* Dominique Costantini bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée en qualité de Directrice du Développement. La Société maintient ce contrat technique de Directrice du Développement, 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.

** Alexis Peyroles cumule son mandat de Directeur Général avec un contrat de travail de Directeur des Opérations. Au vu de la spécificité de ses missions et de la distinction avec le mandat de Directeur Général, il a été décidé par le Conseil d'Administration de maintenir le contrat d'Alexis Peyroles, en raison de son ancienneté et des fonctions techniques distinctes qu'il exerce en matière de direction des opérations et de collaborations commerciales internationales.

*** La Société n'a pas mis en place un régime de retraite visé à l'article L. 137-11 du Code de la sécurité sociale (retraite à prestations définies dite « retraite chapeau »).

**** La Société n'entend pas mettre en place actuellement de régime de retraite supplémentaire.

***** Il n'existe pas de stock options dans la Société. Les BSA 2012, BSA 2014, BSA 2015, BSA 2016, BSPCE 2015, 2016, 2017, 2018 et 2019 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.

***** 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.

Il est également précisé que 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 gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites, MiddleNext, décembre 2009).

14.5 Modifications dans la gouvernance d'entreprise

Néant.

15 Salariés

15.1 Ressources humaines

15.1.1 Nombre de salariés

Au 31 décembre 2020, l'effectif s'élevait à 51 salariés.

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, l'effectif de la Société est de 56 salariés (hors stagiaires) :

Le pôle Recherche et Développement clinique et réglementaire comprend 47 personnes.

Le pôle administratif est quant à lui composé de 9 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 BSPCE 2015

Le 27 mars 2015 puis le 28 mars 2017, le Conseil d'Administration a décidé l'émission de 65.000 BSPCE à Alexis Peyroles aux conditions suivantes :

- 15.000 pourront être souscrits à compter du 1^{er} octobre 2017
- 25.000 pourront être souscrits à compter du 1^{er} octobre 2018
- 25.000 pourront être souscrits à compter du 1^{er} octobre 2019

Au 31 décembre 2019, aucun BSPCE n'a été souscrit, et 45.000 sont caducs.

EMISSION DE BSA 2017

Le 18 juillet 2017, le Directeur Général, sur délégation du Conseil d'Administration du 14 juin 2017, faisant lui-même usage de la délégation de l'assemblée générale du 31 mai 2016, a décidé l'émission de 52.000 BSA 2017 au bénéfice des consultants (voir ci-après section 19.1.4 « *capital potentiel* »), pouvant être souscrits jusqu'au 17 juillet 2018.

42.000 BSA 2017 ont été souscrits, 10.000 étant devenus caducs.

EMISSION DE BSA 2018

Le 13 juin 2018, le Conseil d'Administration, faisant usage de la délégation de l'assemblée générale du 14 juin 2017, a décidé l'émission de 42.850 BSA 2018 au bénéfice de Gérard Tobelem, pouvant être souscrits jusqu'au 13 juin 2023. Cette émission a annulé et remplacé celle des BSA 2016.

EMISSION DE BSPCE 2018

Le 13 juin 2018, le Conseil d'Administration, faisant usage de la délégation de l'assemblée générale du 14 juin 2017, a décidé l'émission de 25 900 BSPCE 2018 à l'attention de Dominique Costantini. Cette émission vient compenser les BSPCE 2017 qui n'ont pas pu être souscrits ni exercés avant la fin de la période d'exercice le 28 mars 2018 compte tenu du cours de bourse.

EMISSION 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.

EMISSION 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 non salariés non dirigeants en fonction au 17 juin 2020.

15.2.1.1 Caractéristiques des plans

	BSPCE 2020	BSPCE 2019	BSPCE 2018	BSA 2018	BSA 2017	BSPCE 2015
Date d'Assemblée Générale ou CA ayant attribué le plan	Assemblée générale Extraordinaire du 26/06/2019 Conseil d'Administration du 17/06/2020	Assemblée Générale Extraordinaire du 13/06/2018 Conseil d'Administration du 26/06/2019	Assemblée Générale Extraordinaire du 14/06/2017 Conseil d'Administration du 13/06/2018	Assemblée Générale Extraordinaire du 14/06/2017	Assemblée Générale Extraordinaire du 31/05/2016	Assemblée Générale Extraordinaire du 17/09/2014 Conseil d'Administration du 27/03/2015 et du 28/03/2017
Nombre maximum de bons autorisés	70.000	60.000	500.000	500.000	400.000	300.000

	BSPCE 2020	BSPCE 2019	BSPCE 2018	BSA 2018	BSA 2017	BSPCE 2015
par les assemblées générales						
Nombre de bons émis	70.000	60.000	25.900	42.850	52.000	65.000
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	Voir 15.2.1 ci-dessus
Date d'expiration	17 juin 2025	26 juin 2024	13 juin 2023	13 juin 2023	17 juillet 2021	Voir 15.2.1 ci-dessus
Prix de souscription ou d'achat du bon	0 €	0 €	0 €	0,70 €	0,60 €	0 €
Nombre de bons souscrits	0	0	0	0	30.000	65.000
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
Prix d'exercice	6,14 €	3,58 €	4,17 €	4,17 €	4,65 €	10,80 €
Nombre d'actions souscrites à la date du présent Document d'Enregistrement Universel	0	0	0	0	0	0
Nombre cumulé de bons de souscriptions ou d'achat actions annulées ou caduques	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	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	31/12/2018			31/12/2019			31/12/2020		
	Nbre D'actions	% Capital	% Droits de vote	Nbre D'actions	% Capital	% Droits de vote	Nbre D'actions	% Capital	% Droits de vote
Groupe Emile Loria	3.563.697	24,05%	17,69%	3.557.530	23,71%	17,21%	3.199.353	13,74%	10,49%
Guy Chatelain	230.490	1,56%	1,14%	212.490	1,42%	1,03%	195.490	1,09 %	0,90%
DominiqueCostantini	1.937.083	13,07%	18,64%	1.978.663	13,19%	18,65%	1.978.663	11,00 %	16,62%
Alexis Peyroles (1)	429.576	2,90%	3,14%	595.874	3,97%	3,69%	768.499	4,27 %	5,07%
Maryvonne Hiance (2)	399.084	2,69%	3,64%	399.084	2,66%	3,60%	424.084	2,36 %	3,48%
Nicolas Poirier	22.802	0,15%	0,13%	42.802	0,29%	0,22%	92.802	0,52 %	0,49%
Public	8.234.280	55,58%	55,60%	7.913.851	52,74%	52,9%	11.324.147	62,97 %	59,86%
Total	14.817.012	100%	100%	15.005.724	100%	100%	17.983.038	100%	100%

(1) Directement et indirectement par l'intermédiaire de sa société patrimoniale Aperana Consulting.

(2) 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 3.596.607,60 euros, divisé en 17.983.038 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 cinq administrateurs indépendants sur neuf membres composant son Conseil d'Administration, que les fonctions de Président et de Directeur Général sont dissociées au sein de la Société 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. Les deux Sociétés, contrôlées toutes les deux par Emile Loria depuis 2012, ont donc toujours eu le même objectif commun à savoir le développement clinique international de Tedopi®, dont OSE Pharma a la charge. Les premières réunions avec les deux agences ont permis de vérifier que la stratégie de développement international pouvait être menée en phase 3 avec un protocole d'essai commun.

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 depuis le 1^{er} juillet 2014 modifié le 1^{er} octobre 2016 en qualité de Directrice du Développement et le 1^{er} juillet 2020, avec une rémunération de 302.500 euros annuel brut (pour 151,67 heures de travail mensuel) depuis le 1^{er} juillet 2020. Il est prévu une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs.

Au 31 décembre 2020, Madame Costantini a perçu pour l'année 2020 : 379 000 euros bruts, dont 68 750 euros de prime relative à l'exercice 2019.

Le Conseil d'Administration du 17 juin 2020 a octroyé 10.000 BSCPE 2020 à chaque administrateur, y compris à Madame Costantini.

Monsieur Alexis Peyroles

Monsieur Alexis Peyroles, Directeur Général de la Société, bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 1^{er} juillet 2014 modifié par avenant le 1^{er} octobre 2016 et 1^{er} juillet 2018, en qualité de Directeur des Opérations, avec une rémunération de 350.000 euros annuel brut (pour 151,67 heures de travail mensuel). Il est prévu une rémunération variable de 50% de la rémunération fixe sur objectif, dont la moitié payée en actions, en fonction de l'atteinte des objectifs.

Au 31 décembre 2020, Monsieur Alexis Peyroles a perçu 449 987 euros bruts, dont 83 125 euros de prime relative à l'exercice 2019.

Madame Maryvonne Hiance

Madame Maryvonne Hiance, Vice-Présidente du Conseil d'Administration, bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 31 mai 2016 en qualité de Directrice des Relations Publiques avec une rémunération de 120.000 euros annuel brut (pour 151,67 heures de travail mensuel). Il est prévu une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs.

Au 31 décembre 2020, Madame Maryvonne Hiance a perçu 174 957 euros bruts, dont 30 000 euros de prime relative à l'exercice 2019.

Le Conseil d'Administration du 17 juin 2020 a octroyé 10.000 BSCPE 2020 à chaque administrateur, y compris à Madame Hiance.

Monsieur Nicolas Poirier

Monsieur Nicolas Poirier, élu administrateur représentant les salariés actionnaires le 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 calculée sur une base de 180.000 euros annuelle brute, portée à 200.000 euros annuel brut depuis le 1^{er} juillet 2020. Il est par ailleurs prévu une rémunération variable.

Le Conseil d'Administration du 17 juin 2020 a souhaité accorder à Nicolas Poirier un instrument de motivation sous la forme de 100.000 actions gratuites au titre de son leadership de l'équipe Recherche (période d'acquisition d'un an).

Mesdames Messieurs les administrateurs

Les membres du Conseil d'administration ont reçu un total de 158 500 euros nets en rémunération de leur activité au service de la Société.

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 2018 (comptes annuels et comptes consolidés) ainsi que les rapports des contrôleurs légaux figurent dans le Document de Référence 2018 de la Société enregistré auprès de l'AMF le 26 avril 2019 sous le numéro D.19-0424 et incorporé par référence.

Les informations financières historiques de l'exercice 2019 (comptes annuels et comptes consolidés) ainsi que les rapports des contrôleurs légaux figurent dans le Document d'Enregistrement Universel 2019 de la Société enregistré auprès de l'AMF le 15 avril 2020 sous le numéro D.20-0298 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 2020

RBB BUSINESS ADVISORS

ERNST & YOUNG et Autres

OSE Immunotherapeutics
Exercice clos le 31 décembre 2020

· 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
414 202 341 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 2020

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 2020, 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 2020 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

C'est dans ce contexte complexe et évolutif que, en application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 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.

■ Reconnaissance des produits d'exploitation issus des accords de collaboration

Cf. notes 3.5., 3.16. et 4.8.1. de l'annexe aux comptes consolidés.

Risque identifié	Notre réponse
Le chiffre d'affaires du groupe est principalement issu des accords de collaboration mis en place avec des sociétés pharmaceutiques partenaires. Ces accords incluent diverses composantes, d'une part, des montants facturables à la signature, puis des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis ou bien encore d'objectifs commerciaux ou réglementaires. Comptablement, les montants facturables au titre de la signature du contrat sont soit immédiatement enregistrés en chiffre d'affaires lorsque le groupe n'a pas d'engagements de développement futurs, soit, lorsque le groupe n'a pas transféré l'ensemble des droits, étalés sur la durée estimée de l'implication du groupe dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques. Les montants facturables à franchissement d'un objectif défini contractuellement sont comptabilisés en chiffre d'affaires à la date à laquelle la condition contractuelle est remplie. La comptabilisation de ces contrats s'appuie donc sur des estimations et hypothèses de la direction concernant notamment : ➤ l'estimation des dates de franchissement des objectifs ; ➤ le montant estimé des frais de recherche et développement à engager après la signature.	Nos travaux ont porté sur l'intégralité des contrats en cours et clos au cours de la période. Nos contrôles ont plus particulièrement consisté à : ➤ analyser les clauses contractuelles et les traitements comptables applicables aux montants facturables à la signature et aux montants facturables au franchissement d'objectifs ; ➤ étudier les hypothèses utilisées dans la reconnaissance du chiffre d'affaires, notamment les dates de finalisation des travaux de recherche et développement du groupe ; ➤ étudier le montant des frais de recherche et développement encouru, par rapprochement des coûts avec le grand livre analytique ; ➤ étudier le montant des frais de recherche et développement restant à encourir par entretiens avec la direction financière et par examen du budget qui a été validé par le conseil d'administration ; ➤ rapprocher le budget avec celui de l'année précédente et analyser les variations ; ➤ vérifier l'exactitude arithmétique du calcul du chiffre d'affaires.

Dès lors, nous avons considéré que la reconnaissance du chiffre d'affaires issu des accords de collaboration, représentant l'essentiel du chiffre d'affaires du groupe, est un point clé de notre audit.

■ Evaluation des actifs incorporels relatifs à la R&D (FR104 et OSE-127)

Cf. notes 3.5., 3.7., 3.8. et 4.1.1. de l'annexe aux comptes consolidés.

Risque identifié	Notre réponse
La valeur nette comptable des actifs incorporels relatifs à la recherche et au développement en cours (R&D) s'élève au 31 décembre 2020 à M€ 52,6. Ces actifs immobilisés sont constitués de deux molécules, FR104 et OSE-127 (ex. Effi-7), issues de l'acquisition de la société Effimune. 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. Comme explicité dans la note 4.1.1., ces tests de dépréciation sur les molécules FR104 et OSE-127 ont été réalisés en utilisant la méthode de l'actualisation des flux futurs de trésorerie afin d'analyser la valeur d'utilité des actifs. 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. Nous avons considéré que la détermination de la valeur recouvrable des actifs incorporels relatifs à la R&D est un point clé de notre audit en raison (i) de leur importance dans les comptes du groupe, (ii) des estimations nécessaires pour déterminer les flux futurs de trésorerie et (iii) des estimations et hypothèses, notamment en ce qui concerne les probabilités de réussite et le taux d'actualisation, utilisées pour déterminer leur valeur d'utilité.	Notre approche d'audit concernant les actifs incorporels relatifs à la R&D repose principalement sur des analyses sur (i) le <i>business plan</i> établi par la direction du groupe et incluant différentes hypothèses opérationnelles ainsi que les probabilités de réalisation de ces flux de trésorerie prévisionnels et (ii) le modèle financier contribuant à déterminer la valeur recouvrable de chacun des actifs utilisés par le groupe. Nous avons focalisé notre attention sur les éléments suivants : ► les principales hypothèses opérationnelles incluses dans le <i>business plan</i> : nous avons pris connaissance des estimations et hypothèses retenues et les avons rapprochées avec les informations prévisionnelles communiquées par les sociétés pharmaceutiques partenaires. Nous avons également vérifié l'exactitude arithmétique du <i>business plan</i> produit par la direction. Nous avons rapproché ce <i>business plan</i> avec le budget approuvé par le conseil d'administration ; ► la probabilité de réussite : nous avons examiné les différentes probabilités de succès retenues et comparé celles-ci aux pratiques observées dans le secteur des biotechnologies ; ► le taux d'actualisation retenu : nous avons apprécié le taux 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 les notes XX de l'annexe donnaient une information appropriée.

- Caractère exhaustif des dépenses de recherche et développement sous-traitées (études cliniques)

Cf. notes 3.5. et 4.8.2. de l'annexe aux comptes consolidés.

Risque identifié	Notre réponse
Le groupe poursuit des programmes de recherche précliniques et cliniques en collaboration avec des centres de recherche et d'essais cliniques sous contrat. Au 31 décembre 2020, les frais de sous-traitance de recherche et développement s'élèvent à M€ 21,7. 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 par les calendriers de réalisation prévus aux contrats, la direction détermine les avancements au prorata temporis de chacune des prestations de recherche. 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 étant un point clé de notre audit.	Nos travaux ont notamment consisté à prendre connaissance des éléments justifiant les estimations clés utilisées par la direction pour déterminer le montant des charges à provisionner dans les comptes à la clôture de l'exercice. Dans ce cadre, nous avons : ► pris connaissance du processus de contrôle interne de suivi de l'avancement des charges mis en place par la 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 faites 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 par l'analyse réalisée par la direction sur la base de calendriers de réalisation prévus aux contrats ; ► analysé, le cas échéant, les factures émises en période subséquente 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

Conformément au III de l'article 222-3 du règlement général de l'AMF, la direction de votre société nous a informés de sa décision de reporter l'application du format d'information électronique unique tel que défini par le règlement européen délégué n° 2019/815 du 17 décembre 2018 aux exercices

ouverts à compter du 1^{er} janvier 2021. En conséquence, le présent rapport ne comporte pas de conclusion sur le respect de ce format dans la présentation des comptes consolidés destinés à être inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L. 451-1-2 du Code monétaire et financier.

■ 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 2020, le cabinet RBB BUSINESS ADVISORS était dans la septième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG et Autres dans la neuvième année, dont six 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

■ 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. 823-10-1 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. 822-10 à L. 822-14 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 13 avril 2021

Les Commissaires aux Comptes

RBB BUSINESS ADVISORS

ERNST & YOUNG et Autres



Jean-Baptiste Bonnefoux

Cédric Garcia

18.1.1.2 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2020

RBB BUSINESS ADVISORS

ERNST & YOUNG et Autres

OSE Immunotherapeutics
Exercice clos le 31 décembre 2020

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

RBB BUSINESS ADVISORS
133 bis, rue de l'Université
75007 Paris
S.A. au capital de € 150 000
414 202 341 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 2020

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 2020, 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.

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 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 2020 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

C'est dans ce contexte complexe et évolutif que, en application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 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.

■ Reconnaissance des produits d'exploitation issus des accords de collaboration

Cf. note « Produits d'exploitation » de l'annexe aux comptes annuels.

Risque identifié	Notre réponse
Les produits d'exploitation de votre société sont principalement issus des accords de collaboration mis en place avec des sociétés pharmaceutiques partenaires. Ces accords incluent diverses composantes, d'une part des montants facturables à la signature, puis des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis ou bien encore d'objectifs commerciaux ou réglementaires. Comptablement, les montants facturables au titre de la signature du contrat sont soit immédiatement enregistrés en produits lorsque votre société n'a pas d'engagements de développement futurs, soit, lorsque votre société n'a pas transféré l'ensemble des droits, étalés sur la durée estimée de l'implication de votre groupe dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques. Les montants facturables au franchissement d'un objectif défini contractuellement sont comptabilisés en produits à la date à laquelle la condition contractuelle est remplie. La comptabilisation de ces contrats s'appuie donc sur des estimations et hypothèses de la direction concernant notamment : ► l'estimation des dates de franchissement des objectifs ; ► le montant estimé des frais de recherche et développement à engager après la signature.	Nos travaux ont porté sur l'intégralité des contrats en cours et clos au cours de la période. Nos contrôles ont ainsi consisté à : ► étudier les hypothèses utilisées dans la reconnaissance du chiffre d'affaires, notamment les dates de finalisation des travaux de recherche et développement de votre groupe ; ► étudier le montant des frais de recherche et développement encouru, par rapprochement des coûts avec le grand livre analytique ; ► étudier le montant des frais de recherche et développement restant à encourir, par entretiens avec la direction financière et par examen du budget qui a été validé par votre conseil d'administration ; ► rapprocher le budget avec celui de l'année précédente et analyser les variations ; ► vérifier l'exactitude arithmétique du calcul du chiffre d'affaires.

Dès lors, nous avons considéré que la reconnaissance des produits d'exploitation issus de ces contrats de collaboration constituait un point clé de l'audit.

■ Evaluation du fonds commercial

Cf. note « Immobilisations incorporelles » de l'annexe aux comptes annuels.

Risque identifié	Notre réponse
Comme mentionné dans la note « Immobilisations incorporelles » des parties « Règles et méthodes comptables » et « Notes relatives à certains postes du bilan » de l'annexe aux 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. Ce fonds commercial a été affecté aux molécules, FR104 et OSE-127, issues de l'acquisition de la société Effimune. Lorsque la valeur actuelle de cet actif est inférieure à la valeur comptable, une dépréciation est constituée du montant de la différence. 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. 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. Compte tenu de l'importance du fonds commercial et de l'impact significatif qu'aurait une évolution des estimations et 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.	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. Nos travaux ont notamment consisté à : ► prendre connaissance de la méthodologie retenue par la direction pour évaluer la valeur d'utilité de cet actif ; ► analyser le <i>business plan</i> élaboré par la direction, en rapprochant les éléments prévisionnels utilisés 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 la 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 la société dans le <i>business plan</i> et le modèle financier établi ; ► 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 les notes X.a) et Y.b) donnaient une information appropriée.

■ Evaluation des titres de participation

Cf. note « Immobilisations financières » de l'annexe aux comptes annuels.

Risque identifié	Notre réponse
Comme mentionné dans les notes « Immobilisations financières » des parties « Règles et méthodes comptables » et « Notes relatives à certains postes du bilan » de l'annexe aux comptes annuels, les titres de participation sont inscrits au bilan pour une valeur nette	Notre appréciation de l'évaluation de la valeur des titres de participation est fondée sur le processus mis en place par la société pour déterminer la valeur d'utilité de ces actifs.

comptable de K€ 50 000. Ils sont comptabilisés à la date d'entrée au coût d'acquisition ou à la valeur d'apport.

Les titres de participation sont constitués essentiellement des titres d'OSE Pharma International (OPI) qui possède les droits sur la molécule OSE-2101.

Lorsque la valeur actuelle de ces actifs est inférieure à la valeur comptable, une dépréciation est constituée du montant de la différence.

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.

Les flux de trésorerie 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.

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.

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.

Compte tenu de l'importance des titres de participation et de l'impact significatif qu'aurait une évolution des estimations et 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.

Nos travaux ont notamment consisté à :

- 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 la 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 la société dans le business plan et le modèle financier établi.

■ Caractère exhaustif des dépenses de recherche et développement sous-traitées (études cliniques)

Cf. « *Frais de recherche et développement* » de l'annexe aux comptes annuels.

Risque identifié	Notre réponse
Votre société poursuit des programmes de recherche en collaboration avec des centres de recherche sous contrat. Au 31 décembre 2020, les frais de sous-traitance de recherche et développement s'élèvent à K€ 27 521. Les dépenses de recherche et développement engagées à ce titre sont systématiquement comptabilisées en charges selon l'avancement des projets. A la clôture de l'exercice, sur la base des informations transmises par les prestataires ou par les calendriers de réalisation prévus	Nos travaux ont notamment consisté à prendre connaissance des éléments justifiant les estimations clés utilisées par la direction pour déterminer le montant des charges à provisionner dans les comptes à la clôture de l'exercice. Dans ce cadre, nous avons : ➤ 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 ;

aux contrats, la direction détermine les avancements au prorata temporis de chacune des prestations de recherche.

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 évaluation comme étant un point clé de l'audit.

- ▶ 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, le cas échéant, les débouclages de provisions de l'année précédente afin d'examiner la cohérence des estimations passées de 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 prestataires ou par l'analyse réalisée par la direction sur la base de calendriers de réalisation prévus aux contrats ;
- ▶ analysé, si elles ont été émises, les factures émises en période subséquente 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 délais 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

Conformément au III de l'article 222-3 du règlement général de l'AMF, la direction de votre société nous a informés de sa décision de reporter l'application du format d'information électronique unique tel que défini par le règlement européen délégué n° 2019/815 du 17 décembre 2018 aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2021. En conséquence, le présent rapport ne comporte pas de conclusion sur le respect de ce format dans la présentation des comptes annuels destinés à être inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L. 451-1-2 du Code monétaire et financier.

■ 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 2020, le cabinet RBB BUSINESS ADVISORS était dans la septième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG et Autres dans la neuvième année, dont six 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. 823-10-1 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. 822-10 à L. 822-14 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 13 avril 2021

Les Commissaires aux Comptes

RBB BUSINESS ADVISORS

ERNST & YOUNG et Autres



Jean-Baptiste Bonnefoux

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 2020

(Montants en milliers d'euros)

ACTIF	31/12/2020	31/12/2019
ACTIF IMMOBILISE		
Immobilisations incorporelles	42 734	42 734
Immobilisations corporelles	947	1 010
Immobilisations financières	50 814	50 436
TOTAL ACTIFS IMMOBILISE	94 494	94 179
ACTIFS COURANTS		
Stocks et en-cours		
Créances	9 167	6 605
Valeurs mobilières de placement	83	97
Disponibilités	29 276	25 730
Charges constatées d'avance	2 496	1 787
TOTAL ACTIF CIRCULANT	41 021	34 219
Ecart de conversion actif	0	6
TOTAL ACTIF	135 515	128 403

PASSIF	31/12/2020	31/12/2019
CAPITAUX PROPRES		
Capital social	3 597	3 001
Primes d'émission, de fusion, d'apport	132 170	115 339
Réserve légale	-	-
Report à nouveau	-13 261	-13 387
Résultat de l'exercice	-17 398	125
TOTAL CAPITAUX PROPRES	105 107	105 078
AUTRES FONDS PROPRES		
Avances conditionnées	9 232	9 252
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES	9 232	9 252
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES		
Provisions pour risques	529	726
Provisions pour charges	531	377
TOTAL PROVISION POUR RISQUES ET CHARGES	1 060	1 103
EMPRUNTS ET DETTES		
Emprunts et dettes auprès d'établissements de crédit	6 978	308
Emprunts et dettes financières divers	250	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	10 278	6 915
Dettes fiscales et sociales	1 902	1 493
Autres dettes	-	-
Produits constatés d'avance	704	4 239
TOTAL EMPRUNTS ET DETTES	20 112	12 955
Ecart de conversion passif	3	14
TOTAL PASSIF	135 515	128 403

Compte de résultat

COMPTE DE RESULTAT	31/12/2020	31/12/2019
Chiffre d'affaires	9 743	10 602
Autres produits d'exploitation	1 301	16 653
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION	11 044	27 254
Variation de stock		
Autres achats et charges externes	25 949	23 629
Charges de personnel	6 710	5 687
Impôts et taxes	131	129
Dotations aux amortissements et provision	427	1 013
Autres charges	251	181
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION	33 469	30 639
RESULTAT D'EXPLOITATION	-22 425	-3 384
Produits financiers	24	190
Charges financières	288	16
RESULTAT FINANCIER	-264	173
RESULTAT COURANT AVANT IMPOT	-22 689	-3 211
Produits exceptionnels	552	370
Charges exceptionnelles	332	23
RESULTAT EXCEPTIONNEL	220	347
Produit d'impôt	-5 070	-2 989
RESULTAT DE L'EXERCICE	-17 398	125

18.1.6 Comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2020

Bilan consolidé

(Montants en milliers d'euros)

ACTIF	Note	31/12/2020	31/12/2019
ACTIFS NON COURANTS			
Frais de R&D acquis	1.1	52 600	52 600
Immobilisations corporelles	1.2	947	1 009
Droits d'utilisation	1.3	2 848	1 692
Actifs financiers	1.4	581	287
Actifs d'impôts différés	10.1	165	283
TOTAL ACTIFS NON COURANTS		57 141	55 871
ACTIFS COURANTS			
Créances clients et comptes rattachés	2.2	1 074	747
Autres actifs courants	2.3	9 390	6 474
Trésorerie et équivalent de trésorerie	2.1	29 368	25 842
TOTAL ACTIFS COURANTS		39 832	33 062
TOTAL ACTIF		96 973	88 933

PASSIF		31/12/2020	31/12/2019
CAPITAUX PROPRES			
Capital social	4.1	3 597	3 001
Primes d'émission	4.1	65 449	48 497
Titres en auto-contrôle	4.4	(93)	(148)
Réserves et report à nouveau		8 966	11 838
Résultat consolidé		(16 555)	(4 652)
TOTAL CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS		61 364	58 536
PASSIFS NON COURANTS			
Dettes financières - part non courante	5	16 552	9 211
Dettes locatives long terme	5	2 318	1 413
Passifs d'impôts différés	10.1	2 080	5 066
Provisions non courantes	7	531	377
TOTAL PASSIFS NON COURANTS		21 481	16 067
PASSIFS COURANTS			
Dettes financières - part courante	5	50	548
Dettes locatives court terme	5	594	309
Fournisseurs et comptes rattachés	6.1	10 286	6 918
Passifs d'impôts exigibles	6.2	2	20
Dettes fiscales et sociales	6.2	2 108	1 723
Autres dettes	6.3	1 088	4 812
TOTAL PASSIFS COURANTS		14 128	14 330
TOTAL CAPITAUX PROPRES ET PASSIF		96 973	88 933

Etat du résultat global consolidé

En milliers d'euros	Note	31/12/2020	31/12/2019
Chiffre d'affaires	8.1	10 418	25 952
Autres produits de l'activité	8.1	13	0
TOTAL DES PRODUITS DE L'ACTIVITE		10 432	25 952
Frais de recherche et développement	8.2	(22 355)	(21 655)
Frais généraux	8.3	(4 783)	(3 898)
Charges liées aux paiements en actions	8.4	(2 283)	(1 868)
RESULTAT OPERATIONNEL COURANT		(18 989)	(1 469)
Autres produits et charges opérationnels		0	(2)
RESULTAT OPERATIONNEL		(18 989)	(1 472)
Produits financiers	9	31	221
Charges financières	9	(288)	(213)
RESULTAT AVANT IMPÔT SUR LE RESULTAT		(19 246)	(1 464)
IMPÔT SUR LE RESULTAT	10.3	2 692	(3 188)
RESULTAT NET CONSOLIDE		(16 555)	(4 652)
<i>dont résultat consolidé attribuable aux actionnaires des entités consolidées</i>		<i>(16 555)</i>	<i>(4 652)</i>
Résultat consolidé par action revenant aux actionnaires des entités consolidées			
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	12	15 556 046	14 892 496
- Résultat de base par action (€/ action)		(1,06)	(0,31)
- Résultat dilué par action (€/ action)		(1,06)	(0,31)

En milliers d'euros	31/12/2020	31/12/2019
RESULTAT NET	(16 555)	(4 652)
<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	(4)	(43)
<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)	(3)	(37)
Autres éléments du résultat global consolidé sur la période	(7)	(80)
RESULTAT GLOBAL CONSOLIDE	(16 561)	(4 732)

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 CONSOLIDÉS AU 31 DECEMBRE 2018	2 963	48 535	(57)	(168)	10 481	61 755
Résultat consolidé de la période					(4 652)	(4 652)
<i>Ecart actuariel (net d'impôt)</i>					(37)	(37)
<i>Ecart de conversion</i>			(43)			(43)
Résultat global consolidé	0	0	(43)	0	(4 689)	(4 732)
Variations de capital - Aga	38	(38)				0
Païement en actions					1 511	1 511
Opérations sur titres auto-détenus				20	(17)	3
CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS AU 31 DECEMBRE 2019	3 001	48 497	(100)	(148)	7 286	58 536
Résultat consolidé de la période					(16 555)	(16 555)
<i>Ecart actuariel (net d'impôt)</i>					(3)	(3)
<i>Ecart de conversion</i>			(4)			(4)
Résultat global consolidé	0	0	(4)	0	(16 558)	(16 561)
Variations de capital - Aga	92	(92)				0
Variations de capital	504	18 127				18 630
Frais d'augmentation de capital		(1 083)				(1 083)
Païement en actions					1 787	1 787
Opérations sur titres auto-détenus				55		55
CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS AU 31 DECEMBRE 2020	3 597	65 449	(104)	(93)	(7 485)	61 364

Tableau des flux de trésorerie consolidé

En milliers d'euros	Note	2020	2019
Résultat net consolidé		-16 555	-4 652
+/- Dotations nettes aux amortissements	1.2	273	231
+/- Dotations provisions retraites	7	151	92
+/- Dotations aux amortissements sur droits d'utilisation	1.3	457	251
+/- Charges et produits calculés liés aux stock-options et assimilés (1)	8.4	1 787	1 511
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt		-13 888	-2 568
+ Coût de l'endettement financier net	5	273	30
+/- Charge d'impôt (y compris impôts différés)	10.3	-2 692	3 188
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt (A)		-16 306	650
- Impôts versés		-50	-70
+/- Variation du B.F.R. (2)		-2 920	8 555
FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE (D)		-19 277	9 135
- Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	1.2	-210	-336
+/- Variation des OPCVM classés en actifs financiers courants	2.1	0	2 861
+/- Variation des immobilisations financières		0	34
+/- Variation des prêts et avances consentis	1.4	-294	-184
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT (E)		-504	2 375
+ Augmentation de capital (incluant la prime d'émission)	4.1	18 630	0
+/- Frais augmentation de capital	4.1	-1 203	0
+ Encaissements liés aux nouveaux emprunts	5	6 960	5 628
- Remboursements d'emprunts	5	-325	-455
- Remboursements dettes locatives (3)	5	-482	-251
- Intérêts financiers nets versés	5	-273	-164
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT (F)		23 306	4 759
+/- Incidence des variations des cours des devises (G)		0	0
VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE H = (D + E + F + G)		3 526	16 269
TRESORERIE D'OUVERTURE (I)	2.1	25 842	9 573
TRESORERIE DE CLOTURE (J) (4)	2.1	29 368	25 842

(1) 1 787 milliers d'euros de charges d'évaluation des actions gratuites et BSPCE attribuées au 31 décembre 2020.

(2) La variation du BFR s'explique principalement comme suit :

- augmentation des créances clients pour 327 milliers d'euros
- augmentation des autres actifs courants pour 2 916 milliers d'euros
- augmentation des dettes fournisseurs pour 3 368 milliers d'euros
- augmentation des dettes fiscales et sociales pour 385 milliers d'euros
- diminution des autres dettes pour 3 724 milliers d'euros

(3) Cette ligne est liée à l'application de IFRS 16 et correspond au remboursement des dettes locatives pour 482 milliers d'euros

(4) Dont 1 millier d'euros de CCB

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 immunitaire 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 COVID-19

L'émergence et l'expansion du coronavirus début 2020 ont affecté l'environnement économique mondial.

A ce stade, la direction ne peut évaluer de façon fiable les impacts que pourrait avoir cette crise sur l'activité du Groupe si elle venait à perdurer dans le temps. Toutefois, selon la Direction, l'impact moyen terme devrait être modéré et ne remettrait pas en cause la continuité d'exploitation.

Les impacts subis sur 2020 sont les suivants :

- Suite aux mesures de confinement prises par le Gouvernement le 17 mars 2020, la Société a subi un ralentissement de ses activités opérationnelles au niveau du laboratoire du fait du ralentissement des approvisionnements de consommables et de l'accès limité aux animaleries. La Société a mis en place pour une période de 4 semaines et uniquement pour quelques personnes du laboratoire, l'activité partielle. L'activité du laboratoire a pu ensuite reprendre normalement ;
- Le rythme de recrutement dans le cadre des essais cliniques a été réduit compte tenu des dispositions prises dans les hôpitaux qui se sont dédiés à la lutte contre la Covid-19. Cette situation a engendré le décalage d'un « milestone » initialement prévu en 2020 pour le produit OSE-127/S95011. Les essais cliniques sur OSE-127/S95011 ont également pris quelques mois de retard.

- L'arrêt des recrutements pour l'étape 2 de l'étude Atalante (cf. paragraphe suivant)

Si la crise perdurait, les impacts pourraient être les suivants :

- Le rythme de recrutement dans le cadre des essais cliniques pourrait de nouveau être réduit compte tenu des dispositions prises dans les hôpitaux qui se dédient à la lutte contre la Covid-19 ;
- La Société pourrait également subir les politiques de priorisation de sous-traitants, notamment pour la production de lots cliniques de ses produits.

2.2 Signature d'un contrat de collaboration avec Mabsilico

En février 2020, la Société a signé un contrat de collaboration avec la société MAbSilico (Tours, France), spécialisée dans les algorithmes d'intelligence artificielle pour la découverte et la caractérisation des anticorps thérapeutiques.

2.3 Signature d'un avenant à l'accord de licence avec Servier

En mars 2020, la Société a signé un avenant à l'accord d'option de licence mondiale en deux étapes sur les droits exclusifs d'OSE-127/S95011, 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. Ainsi, OSE Immunotherapeutics pourra recevoir de Servier un paiement d'étape de 5 millions d'euros à l'inclusion du premier patient dans l'étude clinique de phase 2a prévue dans le syndrome de Sjögren, et un paiement supplémentaire de 15 millions d'euros à l'exercice de l'option à l'issue des deux études de phase 2 prévues, et en priorité de celle dans le syndrome de Sjögren. L'accord initial prévoyait le versement total de 20 millions d'euros à l'issue de la Phase 2 dans la rectocolite hémorragique. La société OSE Immunotherapeutics reste en charge de l'étude de phase 2 dans la rectocolite hémorragique.

Par ailleurs la Société a annoncé le 21 décembre 2020, l'inclusion du premier patient dans l'essai clinique de phase 2 évaluant OSE-127/S95011/S95011, antagoniste du récepteur à l'IL-7, chez des patients souffrant de rectocolite hémorragique active modérée à sévère. Cet essai clinique, mené sous la promotion d'OSE Immunotherapeutics, prévoit l'inclusion de 150 patients.

2.4 Résultats positifs de l'étape-1 de l'essai clinique de phase 3 de Tedopi®

En mars 2020, la société a annoncé le résultat positif de l'étape 1 de l'essai clinique de Phase 3 de Tedopi®, Atalante 1, dans le cancer du poumon non à petites cellules : Critère principal de l'étape 1 atteint avec un taux de survie à 12 mois chez les patients traités par Tedopi® de 46%. Dans le contexte de l'épidémie de Covid-19, décision de l'arrêt volontaire et définitif du screening et de l'inclusion de nouveaux patients dans l'étape 2 initialement prévue dans l'essai et qui ne sera donc pas conduite. La Société indique poursuivre les analyses complémentaires des données issues de l'étape 1. A ce jour, la Société entend discuter avec les autorités de santé réglementaires (FDA et EMA) pour analyser ces résultats cliniques positifs et déterminer les meilleures options pour poursuivre le développement de Tedopi® et maximiser les données positives obtenues en matière de ratio bénéfice/risque. Sur la base de ces discussions à venir, et en fonction des commentaires des autorités de santé, la Société cherchera à obtenir une autorisation de mise sur le marché dans un sous-groupe de patients identifiés, sauf si les agences de santé venaient à considérer qu'une ou des études complémentaires sont nécessaires.

2.5 Lancement d'un programme de vaccin contre la COVID-19

En avril 2020, annonce d'un programme de vaccin prophylactique contre la Covid-19 qui s'appuie sur l'expertise de sélection et d'optimisation de peptides de la Société, et sur sa technologie brevetée Memopi® pour explorer une réponse lymphocytaire T avec une mémoire immune dans la Covid-19.

En août 2020, publication en ligne sur BioRxiv de données positives issues d'une étude préclinique et d'une étude ex vivo chez l'homme sur CoVepiT. Les résultats démontrent que CoVepiT permet de générer des cellules T mémoires sentinelles résidentes des tissus barrières, comme les voies respiratoires et le poumon, associées à une immunité protectrice à long terme.

En novembre 2020, annonce de la finalisation de l'étude ex vivo chez l'homme menée avec CoVepiT. En parallèle, la Société a présenté le développement de son vaccin au « World Immunotherapy Congress ». C'est la première présentation en congrès scientifique du développement d'un vaccin Covid-19 de 2ème génération basée sur les cellules T mémoires.

En décembre 2020, la Société a obtenu un financement de 5,2 millions d'euros dans le cadre de l'appel à projets PSPC-COVID, opéré pour le compte de l'Etat par Bpifrance dans le cadre du Programme d'investissements d'avenir (PIA), piloté par le Secrétariat général pour l'investissement (SGPI), afin de soutenir, à l'atteinte de certains critères, le programme de développement de CoVepiT.

Le 1^{er} avril 2021, OSE Immunotherapeutics a annoncé l'autorisation de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et du Comité d'éthique belges pour démarrer un essai clinique de Phase 1 qui évaluera la tolérance, la réactogénicité et l'immunogénicité du vaccin chez des adultes volontaires sains.

2.6 Signature d'un contrat de prêt garanti par l'Etat

En mai 2020, la Société a signé 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 de Covid-19, avec un groupe de banques françaises (cf Note 5). Le terme de ce prêt est à 1 an avec une option pour 4 années supplémentaires que la Société a déjà l'intention d'exercer.

Le taux effectif global est de 0,25%, correspondant à la commission de garantie et en cas de prolongation du prêt après la 1^{ère} année, le taux d'intérêt sera déterminé par avenant.

2.7 Obtention d'un financement de 200 000 euros auprès de Nantes Métropole

En juillet 2020, la Société a obtenu un financement à hauteur de 200 000 euros de Nantes Métropole pour l'élaboration d'un vaccin prophylactique contre le virus pandémique SARS-CoV-2. Cette subvention a été attribuée dans le cadre du Fonds métropolitain d'appui aux innovations en santé liées à la crise sanitaire de la Covid-19.

2.8 Publication sur l'efficacité et le mécanisme d'action de BI 765063 (OSE-172)

En octobre 2020, des données d'études précliniques et translationnelles ont été publiées dans « Journal of Clinical Investigation » (JCI) montrant, dans des modèles in vivo chez le rongeur et ex vivo chez l'homme, l'efficacité et le mécanisme d'action de BI 765063 (OSE-172), 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.

2.9 Succès de la première levée de fonds de la société

Le 18 novembre 2020, la Société a annoncé le succès de son augmentation de capital, lancée le 16 novembre, de 18,6 millions d'euros au moyen d'un placement privé. Elle a été réalisée 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 de 18,6 millions d'euros.

Cette augmentation de capital s'élève à 503 517,80 euros par émission de 2 517 589 d'actions nouvelles et assortie d'une prime d'émission de 18 126 640,80 euros.

Les frais liés à cette opération se sont élevés à 1 203 460 euros et ont été imputés intégralement sur la prime d'émission.

2.10 Autorisation de l'ANSM pour démarrer un essai clinique avec FR104

En décembre 2020, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et le Comité de Protection des Personnes ont donné leur autorisation pour démarrer un essai clinique de phase 1/2 évaluant FR104, anticorps monoclonal antagoniste du CD-28, 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 Centre Hospitalier de Nantes, promoteur de l'étude.

2.11 Augmentation de capital liée aux plans d'actions gratuites

Suite aux émissions d'actions gratuites réalisées en 2019 et présentées dans les annexes ci-après, la société a procédé au cours de l'exercice aux augmentations de capital suivantes :

- Le 26 mars 2020 : augmentation de capital pour 28 360 euros par émission de 141 800 actions nouvelles ;
- Le 27 juin 2020 : augmentation de capital pour 59 060 euros par émission de 295 300 actions nouvelles ;
- Le 18 décembre 2020 : augmentation de capital pour 4 525 euros par émission de 22 625 actions nouvelles.

A l'issue de ces opérations, le capital social s'élève à 3 596 607,60 euros.

2.12 Attribution et Emission

Au cours de l'exercice, la Société a procédé à l'attribution à 505 863 actions gratuites et 70 000 BSPCE (cf. paragraphe 4-2 des comptes consolidés).

Le Conseil d'administration du 8 décembre 2020 a approuvé un financement bancaire auprès de la Banque Européenne d'investissement de 25 millions d'euros adossé à l'émission d'un maximum de 1 400 000 BSA.

2.13 Financement Bpifrance

En décembre 2020, la Société a annoncé l'obtention du financement public de 5,2 millions d'euros par Bpifrance dans le cadre du développement clinique de son vaccin contre la Covid-19.

Ce financement de l'Etat français, d'un montant total de 5,8 M€ pour l'ensemble du consortium, dont 5,2 M€ pour OSE Immunotherapeutics, permettra, à l'atteinte de certains critères, en particulier de soutenir l'étude CoVepiT 1, la fabrication d'un lot clinique selon les Bonnes Pratiques de Fabrication et la phase 1/2 clinique qui évaluera la sécurité et l'immunogénicité de CoVepiT chez des patients particulièrement à risques.

Pour la Société, ce financement se compose d'une subvention de 1,6 M€ et d'une avance remboursable de 3,6 M€.

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 26 mars 2021, 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.

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 2020 s'élève à 29,4 millions d'euros et n'inclut pas la provision CIR 31.12.2020 d'un montant total de 5,1 millions d'euros ;
- L'obtention d'un financement de Bpifrance en janvier 2021 pour 1,3 million d'euros ;
- La signature d'un contrat de prêt en février 2021 avec la Banque Européenne d'Investissement d'un montant de 25 millions d'euros.

Par conséquent, la Société sera en mesure de financer ses coûts de développement sur les douze prochains mois.

Enfin, en tant que société cotée, et comme l'a autorisé 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 2020

Le groupe a appliqué les normes et interprétations suivantes adoptées par l'Union Européenne :

- Amendements à IAS 1 et IAS 8 – Définition de « significatif »

- Amendement à IFRS 3 – Définition d’une entreprise
- Amendements à IFRS 9, IAS 39 et IFRS 7 – Réforme des taux d’intérêt de référence – Phase 1
- Amendement à IFRS 16 – Concessions de loyers liées à la Covid-19

Les nouvelles normes et interprétations n’ont pas eu d’impact sur les comptes de la Société.

3.4 Normes, amendements et interprétations adoptés par l’Union européenne et d’application obligatoire aux exercices ouverts après le 1er janvier 2021 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 2021. 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.

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.

3.10 Actifs financiers non courants

Les actifs financiers non courants incluent des immobilisations financières, notamment :

- Des SICAV 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.

3.11 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.

3.12 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.

3.13 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 2020, 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 ».

3.14 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 Bjersund & 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.

3.15 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

3.16 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.

3.17 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

A 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 ».

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 méthode des unités de crédit projetées. 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.

3.18 Chiffre d'affaires

A 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.

3.19 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 que 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 futurs.

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.

3.20 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.

3.21 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.

3.22 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.

3.23 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.

3.24 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 -0,93 € par action, identique au résultat dilué (Cf Note 12).

4 NOTES AUX ETATS FINANCIERS

NOTE 1 : ACTIFS NON COURANTS

1.1 Immobilisations incorporelles

En milliers d'euros	31/12/2019	Augmentation	Diminution	31/12/2020
Frais de R&D acquis	52 600	-	-	52 600
	52 600	-	-	52 600

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.

Concernant FR104 au cours de l'année 2020, OSE Immunotherapeutics s'est attaché à conduire l'étude de phase 1-2. En décembre 2020, la société a reçu l'autorisation d'essai clinique de phase 1/2 évaluant FR104 chez les patients ayant reçus une transplantation rénale. Cette étude est menée dans le cadre d'un accord de collaboration clinique entre OSE Immunotherapeutics et le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes. Une étude de phase 2 est prévue dans une indication de niche dans les maladies auto-immunes.

Par ailleurs des discussions sont en cours pour un éventuel partenariat concernant ce produit.

Concernant OSE-127/S95011, après des résultats cliniques de phase 1 obtenus en novembre 2019, la société a reçu l'agrément de l'ANSM pour mener l'étude de phase 2 dans la rectocolite hémorragique et les premiers patients ont été inclus dans l'étude en décembre 2020. Servier démarrera une étude de phase 2 dans la maladie de Sjögren fin du 2^{ème} trimestre/début du 3^{ème} trimestre 2021.

L'évaluation de la valeur d'utilité de ces deux molécules, au 31 décembre 2020, a été effectuée selon la méthode d'actualisation des flux futurs de trésorerie (DCF), dont voici les principales hypothèses utilisées :

OSE127/S95011

(En se basant sur le contrat de licence signé avec Servier)

- Horizon temporel à 17 ans (sans valeur terminale) ;
- Probabilités de réussite utilisées en phase avec les probabilités de réussite généralement observées dans le domaine des maladies auto-immunes (Sjögren et rectocolite hémorragique - RCH) ;
- Taux d'imposition à 10 % (conformément au nouveau régime d'imposition des produits de cession ou concession de brevets) ;

- Population États-Unis/Europe/Japon avec un pourcentage de 0,2 % de la population atteinte de la maladie de Sjögren et 0,3% atteinte de RCH ;
- Parts de marchés maximales de 10 % sur Sjögren et 7% sur RCH.

FR104

(En se basant sur une proposition financière pour un accord de licence avec une société pharmaceutique)

- Horizon temporel à 17 ans (sans valeur terminale) ;
- Probabilités de réussite utilisées en phase avec les probabilités de réussite généralement observées dans le domaine des maladies auto-immunes et dans la transplantation ;
- Taux d'imposition à 10 % (conformément au nouveau régime d'imposition des produits de cession ou concession de brevets) ;
- Population États-Unis/Europe/Japon avec un pourcentage de 0,3% atteinte de maladie auto-immunes ;
- Parts de marchés maximales de 20 % sur les transplantations.

Les tests de sensibilité suivants ont été réalisés :

- Taux d'actualisation : analyse de sensibilité réalisée dans un intervalle situé de 14 % à 16 % avec un impact respectif de plus ou moins 15 millions d'euros 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 5 % 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 5 % ne conduisant pas à une dépréciation de la valeur nette comptable de ces molécules.

1.2 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2019	Augmentation	Diminution	31/12/2020
<u>Valeurs brutes</u>				
Constructions	284	46	0	331
Matériel et outillages	998	119	0	1 117
Matériel de bureau, informatique, mobilier	133	45	0	178
	1 416	210	0	1 626
<u>Amortissements</u>				
Constructions	59	48	0	107
Matériel et outillages	270	195	0	465
Matériel de bureau, informatique, mobilier	77	30	0	107
	406	273	0	679
<u>Valeurs nettes</u>				
Constructions	225	(1)	0	224
Matériel et outillages	729	(76)	0	652
Matériel de bureau, informatique, mobilier	56	15	0	70
	1 009	(63)	0	947

La société a principalement investi dans du matériel de laboratoire et de bureaux.

1.3 Droits d'utilisation

OSE immunotherapeutics a identifié 2 nouveaux contrats de location (rentrant dans le champ d'application de la norme) sur l'année 2020 dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Un contrat relatif à des biens immobiliers en France. Le taux d'endettement marginal retenu est de 2%.
- Un contrat de cession-bail relatif à une immobilisation corporelle (matériel de recherche « Cytomètre ») acquise initialement le 28 mai 2020 et cédée le 24 juin 2020. Cette cession constitue une vente selon IFRS 15 et un droit d'utilisation a été évalué tenant compte d'un taux d'intérêt implicite du contrat pour 2,11%.

Les droits d'utilisation s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2019	Augmentation	Diminution	31/12/2020
<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 (Paris Lot 1)	1 198	0	0	1 198
Contrat location (Paris Lot 2) *	0	1 332	0	1 332
Contrat Crédit Bail (Cytek Cytometre) **	0	281	0	281
	1 943	1 613	0	3 556
<u>Amortissements</u>				
Contrat location (Nantes Lot 1)	103	103	0	207
Contrat location (Nantes Lot 2)	26	35	0	61
Contrat location (Paris Lot 1)	122	133	0	255
Contrat location (Paris Lot 2) *	0	148	0	148
Contrat Crédit Bail (Cytek Cytometre) **	0	37	0	37
	251	457	0	708
<u>Valeurs nettes</u>				
Contrat location (Nantes Lot 1)	434	(103)	0	331
Contrat location (Nantes Lot 2)	182	(35)	0	147
Contrat location (Paris Lot 1)	1 076	(133)	0	942
Contrat location (Paris Lot 2) *	0	1 184	0	1 184
Contrat Crédit Bail (Cytek Cytometre) **	0	245	0	245
	1 692	1 157	0	2 848

* date d'effet du contrat au 01/01/2020

** date d'effet du contrat au 24/06/2020

1.4 Actifs financiers non courants

En milliers d'euros	31/12/2019	Augmentation	Diminution	31/12/2020
Dépôts et cautionnements	244	211	0	454
Contrat de liquidité - soldes espèces	43	1 430	(1 347)	126
Total Actifs Financiers Non Courants	287	1 641	(1 347)	581

NOTE 2 : ACTIFS COURANTS

2.1 Trésorerie, équivalents de trésorerie et actifs financiers courants

En milliers d'euros	31/12/2019	Augmentation	Diminution	31/12/2020
Comptes bancaires	3 082	7 218	(23)	10 277
Dépôts à terme	22 760	19 008	(22 677)	19 091
Trésorerie Active	25 842	26 226	(22 700)	29 368
Dettes financières courantes (Comptes bancaires créditeurs)	(2)	(0)	1	(1)
Trésorerie Nette	25 840	26 226	(22 699)	29 367

La Société procède à des placements sur des comptes à terme non risqués, répondant bien à la définition d'équivalents de trésorerie (disponible à court terme).

2.2 Créances Clients

En milliers d'euros	31/12/2020	31/12/2019
Clients et comptes rattachés	1 074	747
Total net des clients et comptes rattachés	1 074	747

L'évolution du niveau des créances clients s'explique principalement par la refacturation des frais de développement et factures à établir attendantes, à Boehringer Ingelheim pour le produit OSE-172/BI 765063 (874 milliers d'euros) et à Servier (189 milliers d'euros).

2.3 Autres actifs courants

Les autres actifs courants s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2020	31/12/2019
Taxe sur la valeur ajoutée (1)	1 049	978
Fournisseurs débiteurs (2)	100	77
Charges constatées d'avance (3)	2 496	1 787
Produits à recevoir (4)	571	546
Etat - créance d'impôt	54	28
Crédit d'impôt recherche (5)	5 120	3 059
Total	9 390	6 474

- (1) Le poste Taxe sur la valeur ajoutée inclut des demandes de remboursement de crédit de TVA pour un montant de 173 milliers d'euros de TVA sur FNP pour 266 milliers d'euros et de 587 k€ de TVA déductible sur prestations
- (2) Le poste Fournisseurs débiteurs est principalement composé des rabais, remises, ristournes à recevoir pour 99 milliers d'euros.
- (3) Le poste de charges constatées d'avance est composé principalement de frais de recherche et développement dont principalement 641 k€ de CCA sur avancement OSE127, 401 k€ de CCA sur avancement OSE279 et 692 k€ de CCA sur avancement OSE172
- (4) Le poste de produits à recevoir est principalement composé des subventions à recevoir pour 450 milliers d'euros
- (5) Le poste Crédit Impôt Recherche est composé de la créance fiscale relative au CIR 2020.

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 2020 :

En milliers d'euros	31/12/2020		JV par le compte de résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti
	Valeur Etat de situation financière	JV			
Actifs financiers non courants	581	581		581	
Droits d'utilisation	2 848	2 848		2 848	
Clients et comptes rattachés	1 074	1 074		1 074	
Autres actifs courants	6 895	6 895		6 895	
Actifs financiers courants	-	-	-		
Trésorerie et équivalents de trésorerie	29 368	29 368		29 368	
Total Actifs Financiers	40 765	40 765	-	40 765	-
Dettes financières non courantes	16 552	16 552			16 552
Dettes Locatives Non Courantes	2 318	2 318			2 318
Dettes financières courantes	50	50			50
Dettes Locatives Courantes	594	594			594
Fournisseurs et comptes rattachés	10 286	10 286			10 286
Total Passifs Financiers	29 799	29 799	-	-	29 799

En milliers d'euros	Impacts compte de résultat au 31 décembre 2020	
	Intérêts	Variation de juste valeur
Actifs en JV par résultat	0	0
Prêts et créances		
Actifs au coût amorti		
Trésorerie et équivalents de trésorerie	12	
Total	12	0
Dettes locatives au coût amorti		59
Dettes à la JV par résultat	0	
Passifs évalués au coût amorti	272	(58)
Total	272	2

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 2018		2 963 402	48 535 112	4 768 071	14 817 012	0,20	2 963 402
Juin	Augmentation de Capital - AGA	30 000	(30 000)	150 000	14 967 012	0,20	2 993 402
Décembre	Emission de 38 712 actions gratuites	7 742	(7 742)	38 712	15 005 724	0,20	3 001 144
Au 31 Décembre 2019		3 001 144	48 497 370	4 956 783	15 005 724	0,20	3 001 144
Mars	Augmentation de Capital - AGA (1)	28 360	(28 360)	141 800	15 147 524	0,20	3 029 504
Juin	Augmentation de Capital - AGA (2)	30 000	(30 000)	150 000	15 297 524	0,20	3 059 504
Juin	Augmentation de Capital - AGA (3)	29 060	(29 060)	145 300	15 442 824	0,20	3 088 564
Novembre	Augmentation de Capital (4)	503 518	18 126 641	2 517 589	17 960 413	0,20	3 592 082
Novembre	Frais d'augmentation de capital net d'impôts (4)	0	(1 083 114)	0	17 960 413	0,20	3 592 082
Décembre	Augmentation de Capital - AGA (5)	4 525	(4 525)	22 625	17 983 038	0,20	3 596 607
Au 31 décembre 2020		3 596 607	65 448 952	7 934 097	17 983 038	0,20	3 596 607

- (1) Augmentation de capital réalisée par acquisition et émission de 141 800 actions gratuites
(2) Augmentation de capital réalisée par acquisition et émission de 150 000 actions gratuites
(3) Augmentation de capital réalisée par acquisition et émission de 145 300 actions gratuites
(4) Augmentation de capital réalisée par émission de 2 517 589 actions
(5) Augmentation de capital réalisée par acquisition et émission de 22 625 actions gratuites

Au 31 décembre 2020, le capital social s'établit à 3 596 607 euros. Il est divisé en 17 983 038 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,20 €.

4.2 Instruments de capitaux propres autorisés mais non émis

L'Assemblée Générale Mixte du 14 Juin 2017 a délégué l'émission 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.

Au 31 décembre 2019, il restait 69 913 instruments de capitaux propres à la main du Conseil d'Administration sur les 500.000.

L'Assemblée Générale Mixte du 13 juin 2018, 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.

Au 31 décembre 2019, il restait 140 000 instruments de capitaux propres à la main du Conseil d'Administration sur les 500.000.

L'Assemblée Générale Mixte du 26 juin 2019, 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.

Au 31 décembre 2019, il restait 500 000 instruments de capitaux propres à la main du Conseil d'Administration sur les 500.000.

L'Assemblée Générale Mixte du 16 juin 2020, 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.

- Le 17 juin 2020, le conseil d'administration a décidé de procéder à :
 - L'émission des 100 000 actions gratuites au profit de Nicolas Poirier (sur la délégation du 13 juin 2018).
 - L'attribution de 150 000 actions gratuites au profit d'Alexis Peyroles (sur la délégation du 26 juin 2019)
 - L'émission de 70 000 BSPCE 2020 au profit des administrateurs non-salariés non dirigeants (soit 10 000 BSPCE par administrateur) (sur la délégation du 26 juin 2019)
- Le 8 décembre 2020, le conseil d'administration a décidé de procéder à :
 - L'émission de 11 363 actions gratuites au profit d'Alexis Peyroles (sur la délégation du 13 juin 2018)
 - L'attribution de 244 500 actions gratuites au profit des salariés (sur la délégation du 26 juin 2019)

Au 31 décembre 2020, il reste donc :

- 28 637 instruments de capitaux propres au titre de la délégation consentie par l'Assemblée Générale mixte du 13 juin 2018 ;
- 35 500 instruments de capitaux propres au titre de la délégation consentie par l'Assemblée Générale mixte du 26 juin 2019 ;
- 500 000 instruments de capitaux propres au titre de la délégation consentie par l'Assemblée Générale mixte du 16 juin 2020.

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 31/12/2020	
					2013 et antérieurs	2014	2015	2016	2017	2018	2019		2020
BSA et BSPCE													
BSA 2012	29/11/2013	1 €	29/11/2013-28/02/2014	40 000	17 000	23 000			-			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 €	27/03/2015-30/05/2015	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	
Total BSA et BSPCE				956 774	40 620	174 982	272 966	196 456	30 000	37 900	60 000	70 000	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 3 2014	BSA 5 2014	BSA 7 2014	BSA 2015	BSA 2017	BSA 2018	BSPCE 2018	BSPCE 2019
Date AG de mise en place du plan	27/03/2015	27/03/2015	01/12/2015	27/03/2015	31/05/2016	14/06/2017	14/06/2017	13/06/2018
Nombre d'options autorisées	120 000	25 000	50 000	136 222	52 000	42 850	25 900	60 000
Prix de souscription	0,10 €	0,10 €	0,10 €	1,08 €	0,60 €	0,70 €	0,00 €	0,00 €
Date de souscription	27/03/2015	01/04/2016	01/12/2015	30/05/2015	18/07/2017	13/06/2018	13/06/2018	26/06/2019
Exercabilité des BSA - "Vesting"	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription
Prix d'exercice	8 € / action	8 € / action	8 € / action	10,80 € / action	4,65 € / action	4,17 € / action	4,17 € / action	3,58 € / action
Type d'option	américaine	américaine	américaine	américaine	américaine	américaine	américaine	américaine
Cours spot	10,12 €	10,12 €	8,56 €	10,12 €	4,05 €	4,09 €	4,09 €	3,52 €
Maturité	5 ans	5 ans	3,5 ans	Sans	4 ans	5 ans	5 ans	Sans
Volatilité	52,94%	54,70%	55,88%	51,26%	46,98%	47,08%	47,08%	44,67%
Taux d'intérêt EUR	-0,0375%	0,3543%	-0,0318%	0,4690%	0,1494%	0,3812%	0,3812%	-0,2062%
Rendement des dividendes	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Juste valeur estimée par BSA	4,95	4,95	3,59	4,14	1,30	1,64	1,64	1,32
Nombres d'options souscrites	110 000	25 000	39 000	136 222	42 000	0	25 900	60 000
Prix de souscription	0,10	0,10	0,10	1,08	0,60	0,70	0,00	0,00
Nombres d'options exercées	-	-	0	0	-	-	-	-
Date d'expiration contractuelle	30/06/2019	30/06/2019	30/06/2019	30/03/2020	17/07/2021	13/06/2023	13/06/2023	26/06/2024
Période d'acquisition	aucune	aucune	aucune	aucune	aucune	aucune	aucune	aucune

Au cours de l'exercice 2020, le groupe a mis en place le plan décrit ci-après :

- Le Conseil d'administration a décidé d'émettre un total de 70.000 BSPCE 2020, soit 10.000 BSPCE au bénéfice de chacun des administrateurs non-salariés non dirigeants en fonction au 17 juin 2020.

BSPCE 2020	
Date AG de mise en place du plan	26/06/2019
Nombre d'options autorisées	70 000
Prix de souscription	0,00 €
Date de souscription	17/06/2020
Exercéabilité des BSA/BSPCE - "Vesting"	dès souscription
Prix d'exercice	6,14 € / action
Type d'option	américaine
Cours spot	6,16 €
Maturité	5 ans
Volatilité	50,05%
Taux d'intérêt EUR	-0,3107%
Rendement des dividendes	0%
Juste valeur estimée par BSA/BSPCE	2,59
Nombres d'options souscrites	70 000
Prix de souscription	0,00
Nombres d'options exercées	
Date d'expiration contractuelle	17/06/2025
Période d'acquisition	aucune

4.3.2 – Actions gratuites

La Société a émis les plans d'actions gratuites suivants :

Date d'attribution	Période d'exercice	Total attribuée	Total exercé sur 2020	Total non exercées et expirées
AGA				
12/03/2019	12/03/2019-11/03/2020	149 200	141 800	7 400
26/06/2019	26/06/2019-25/06/2020	150 000	150 000	-
26/06/2019	26/06/2019-25/06/2020	148 400	145 300	3 100
10/12/2019	10/12/2019-09/12/2020	22 625	22 625	-
17/06/2020	17/06/2020-17/06/2021	150 000		-
17/06/2020	17/06/2020-17/06/2021	100 000		-
08/12/2020	08/12/2020-08/12/2021	11 363		-
18/12/2020	18/12/2020-18/12/2021	244 500		-
Total AGA		976 088	459 725	10 500

Le Conseil d'administration du 12 mars 2019 a attribué des actions gratuites dont les caractéristiques sont les suivantes :

Attribution aux salariés :

- Nombre d'actions attribuées (existantes ou à émettre) : 149 200,
- Valeur de l'action à la date d'attribution (selon le cours de bourse) : 4,09 €,
- Période d'acquisition assortie d'une condition de présence : 1 an,
- Période de conservation : 1 an.

Le Conseil d'administration du 26 juin 2019 a attribué des actions gratuites dont les caractéristiques sont les suivantes :

Attribution Alexis Peyroles :

- Nombre d'actions attribuées (existantes ou à émettre) : 150 000,
- Valeur de l'action à la date d'attribution (selon le cours de bourse) : 3,52 €,
- Période d'acquisition assortie d'une condition de présence : 1 an,
- Période de conservation : 1 an.

Attribution aux salariés :

- Nombre d'actions attribuées (existantes ou à émettre) : 148 400,
- Valeur de l'action à la date d'attribution (selon le cours de bourse) : 3,52 €,
- Période d'acquisition assortie d'une condition de présence : 1 an,
- Période de conservation : 1 an.

Le Conseil d'administration du 10 décembre 2019 a attribué des actions gratuites dont les caractéristiques sont les suivantes :

Attribution Alexis Peyroles :

- Nombre d'actions attribuées (existantes ou à émettre) : 22 625,
- Valeur de l'action à la date d'attribution (selon le cours de bourse) : 3,59 €,
- Période d'acquisition assortie d'une condition de présence : 1 an,
- Période de conservation : 1 an.

Le Conseil d'administration du 17 juin 2020 a attribué des actions gratuites dont les caractéristiques sont les suivantes :

Attribution Nicolas Poirier :

- Nombre d'actions attribuées (existantes ou à émettre) : 100 000,
- Valeur de l'action à la date d'attribution (selon le cours de bourse) : 6,16 €,
- Période d'acquisition assortie d'une condition de présence : 1 an,
- Période de conservation : 1 an.

Attribution Alexis Peyroles :

- Nombre d'actions attribuées (existantes ou à émettre) : 150 000,
- Valeur de l'action à la date d'attribution (selon le cours de bourse) : 6,16 €,
- Période d'acquisition assortie d'une condition de présence : 1 an,
- Période de conservation : 1 an.

Le Conseil d'administration du 8 décembre 2020 a attribué des actions gratuites dont les caractéristiques sont les suivantes :

Attribution Alexis Peyroles :

- Nombre d'actions attribuées (existantes ou à émettre) : 11 363,
- Valeur de l'action à la date d'attribution (selon le cours de bourse) : 7,24 €,
- Période d'acquisition assortie d'une condition de présence : 1 an,
- Période de conservation : 1 an.

Le Conseil d'administration du 18 décembre 2020 a attribué des actions gratuites dont les caractéristiques sont les suivantes :

Attribution aux salariés :

- Nombre d'actions attribuées (existantes ou à émettre) : 244 500,
- Valeur de l'action à la date d'attribution (selon le cours de bourse) : 7,4 €,
- Période d'acquisition assortie d'une condition de présence : 1 an,
- Période de conservation : 1 an.

4.3.3 - Mandataires sociaux, salariés et consultants

La charge comptabilisée au 31 décembre 2020 au titre des avantages payés en instruments de capitaux propres aux mandataires sociaux, salariés et consultants s'est élevée à 1 787 milliers d'euros exclusivement liés aux plans d'attribution d'actions gratuites attribués en 2020 et au plan de BSPCE de 2020.

La contribution patronale relative aux actions gratuites s'élève à 496 milliers d'euros. Ainsi, le montant total des charges liées aux paiements en actions est de 2 283 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 Bjersund & 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 16 juin 2020 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 de l'article L. 225-209 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 33^e résolution ci-après 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 2020 :

	2020				Total
	1er trimestre	2e trimestre	3e trimestre	4e trimestre	
Titres achetés	29 564	37 779	71 787	74 026	213 156
Prix (en Euros)	3,62	5,96	6,33	7,57	6,32
Montant total (en K Eur)	107	225	454	560	1 347
Titres Vendus	29 552	55 762	65 598	70 797	221 709
Prix (en Euros)	3,79	6,05	6,44	7,88	6,45
Montant total (en K Eur)	112	337	423	558	1 430

Au 31 décembre 2020, la Société détenait 32 030 actions OSE Immunotherapeutics acquises pour un montant total de 249 milliers d'euros. Les ventes de titres auto-détenus ont généré une plus-value nette de cession de 183 milliers d'euros sur 2020. 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 93 milliers d'euros au 31 décembre 2020.

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	31/12/2019	Augmentation	Diminution	Autres opérations *	31/12/2020	Intérêts financiers au 31/12/2020
Avance BPI EFFIMAB	3 148			142	3 290	
Avance BPI EFFICLIN	6 044			258	6 302	
Emprunt P2RI	0				0	
Avance BPI EFFIDEM	19			(19)		
Prêt Garanti par l'Etat		6 960			6 960	
Dettes financières non courantes	9 211	6 960		380	16 552	
Bail Nantes Lot 1	332			(104)	228	
Bail Nantes Lot 2	149			(35)	114	
Bail Paris Suffren Lot 1	932			(139)	793	
Bail Paris Suffren Lot 2		1 172		(157)	1 015	
Leasing Cytometre		209		(41)	168	
Dettes locatives non courantes	1 413	1 381		(476)	2 318	
Avance BPI EFFIMAB	92			(92)		(50)
Avance BPI EFFICLIN	95			(95)		(163)
Emprunt P2RI	321		(305)	(16)	0	9
Avance BPI EFFIDEM	39		(20)	19	38	0
Prêt Garanti par l'Etat		11			11	(11)
Comptes bancaires créditeurs	3	1	(3)		1	
Dettes financières courantes	549	12	(327)	(184)	50	(214)
Bail Nantes Lot 1	112		(99)	104	117	(8)
Bail Nantes Lot 2	37		(32)	35	40	(3)
Bail Paris Suffren Lot 1	160		(122)	139	176	(20)
Bail Paris Suffren Lot 2		160	(135)	157	182	(25)
Leasing Cytometre		72	(36)	41	78	(3)
Dettes locatives courantes	309	232	(423)	476	594	(59)
Total dettes financières	11 482	8 585	(751)	196	19 513	(273)

*Cette colonne comprend la ventilation courant/non courant ainsi que les retraitements (IFRS 9 / IAS 20 / IFRS 16) de l'année.

Le tableau suivant présente l'échéancier des passifs financiers :

En milliers d'euros	Inférieur à 1 an	Décembre 2022	Décembre 2023	Décembre 2024	Décembre 2025 et suivant	Total
Avances BPI EFFIMAB					3 290	3 290
Avance BPI EFFICLIN				699	5 603	6 302
Emprunt P2RI	0					0
Avance BPI EFFIDEM	38					38
Prêt Garanti par l'Etat	11				6 960	6 971
Dettes financières	50	-	-	699	15 852	16 601
Bail Nantes Lot 1	117	104	103	21		345
Bail Nantes Lot 2	40	35	35	35	8	154
Bail Paris Suffren Lot 1	176	137	134	132	390	969
Bail Paris Suffren Lot 2	182	154	151	148	563	1 198
Leasing Cytometre	78	69	68	30	-	246
Dettes locatives	594	499	491	366	961	2 912
Total dettes financières	644	499	491	1 065	16 814	19 513

Dettes locatives (cf note 1.3)

Emprunt P2RI « Prêt Régional de Redéploiement Industriel » de 1 500 000 euros et instruments dérivés transmis lors de la fusion

La société a obtenu en septembre 2013 un emprunt de la part de BNP Paribas, du CIC, du Crédit Mutuel et de la Région des Pays de la Loire pour un montant de 375 milliers d'euros chacun, soit un total de 1,5 millions d'euros. Cet emprunt est destiné à financer les projets de développement et d'innovation.

Cet emprunt a été comptabilisé au coût amorti, calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif.

L'emprunt auprès du pool bancaire s'élève à 1,125 millions d'euros. Il porte sur une durée de 7 ans, avec un différé de remboursement en capital d'une durée de 3 ans. Le taux d'intérêt est égal au taux Euribor 3 mois avec une marge fixe de 300 bp. Cet emprunt est remboursé par trimestre depuis le 5 octobre 2016. Les intérêts sont payables trimestriellement.

Cet emprunt a été intégralement remboursé au 31 décembre 2020.

L'emprunt auprès de la Région des Pays de la Loire s'élève à 375 milliers d'euros encaissés intégralement en décembre 2013. La durée de l'emprunt est de 7 ans et bénéficie d'un différé de remboursement de 3 ans. Le taux effectif global s'élève à 4,06 % payable annuellement.

Cet emprunt a été intégralement remboursé au 31 décembre 2020.

Avance remboursable Bpifrance de 100 000 euros

En septembre 2014, le Groupe avait également obtenu de la part de la Bpifrance une avance remboursable ne portant pas intérêt, d'un montant maximum de 100 milliers d'euros, dans le cadre du projet OSE 172 (Ex EFFI-DEM) : Faisabilité d'anticorps monoclonaux immunomodulateurs pour le traitement des cancers.

Les versements de la Bpifrance se sont échelonnés entre la signature du contrat et la fin du projet, soit :

Un premier versement de 80 000 euros postérieurement à la signature du contrat (reçu le 23 décembre 2014),

Un deuxième versement de 20 000 euros encaissé le 2 décembre 2015, qui solde les montants à percevoir au titre de cette avance.

Suite au succès technique du projet, le remboursement de cette aide débutera selon les modalités suivantes :

- 20 000 euros le 30 septembre 2018,
- 40 000 euros le 30 septembre 2019,
- 40 000 euros le 30 septembre 2020 qui a fait l'objet d'un décalage de remboursement de 6 mois dans le contexte de pandémie de Covid-19.

La juste valeur de cette avance a été déterminée sur la base d'un taux d'intérêt de marché. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée au taux de marché est reconnue en diminution des Frais de recherche et développement, au fur et à mesure des coûts engagés sur les programmes de recherches concernés.

Au 31 décembre 2020, le solde est de 40 milliers d'euros.

Avance remboursable Bpifrance Projet EFFIMAB de 2 328 milliers euros et 820 milliers euros.

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 est à présent 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.

Le remboursement théorique en cas de succès de toutes les étapes est maintenant d'un montant forfaitaire de 4 590 milliers euros qui se fera par échéance annuelle à partir du 31/12/2024 et qui a été calculé sur la base des 3 991 milliers euros théoriques à recevoir.

L'échéancier de remboursement s'étale 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 second 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 est à présent d'un montant maximum de 5 264 milliers d'euros versés en cas de franchissement de 4 étapes clés dans un délai de réalisation de 122 mois.

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 de 1 236 milliers euros et 4 808 milliers euros.

Le 18 décembre 2017, la société a obtenu de la part de la 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 9 850 milliers euros dont 1 744 milliers euros d'intérêts.

L'échéancier de remboursement s'étale sur une période comprise entre le 30 juin 2024 et le 31 mars 2028 pour 9,85 millions d'euros.

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 second 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.

Prêt garanti par l'Etat

Pour faire face aux conséquences financières de la pandémie de 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 dès à présent décidé de lever l'option et de rembourser ce prêt à échéance 5 ans, ce prêt est donc présenté en non courant dans les comptes consolidés. Ce prêt est garanti par l'Etat conformément à l'article 6 de la loi susvisée. Ce PGE constitue une forme d'aide publique, il a été comptabilisé à la juste valeur à la date d'obtention et au coût amorti avec un taux effectif global de 0,25% (correspondant à la commission de garantie et dans le cadre de la prolongation du prêt après la 1^{ère} année, le taux d'intérêt sera déterminé par avenant). Il a été considéré une juste valeur du prêt égale au montant de la trésorerie reçue nette des frais de transactions.

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 06/05/2025.
- BNP = 2 300 000 euros reçus le 06/05/2020 à échéance le 06/05/2025.
- CIC = 2 360 000 euros reçus le 18/05/2020 à échéance le 18/05/2025.

NOTE 6 : PASSIFS COURANTS

6.1. Fournisseurs et comptes rattachés

En milliers d'euros	31/12/2020	31/12/2019
Dettes fournisseurs	7 389	4 284
Factures non parvenues	2 897	2 634
Total dettes fournisseurs et comptes rattachés	10 286	6 918

Ce poste est en augmentation par rapport à la clôture 2019 principalement en raison de l'augmentation des dépenses de sous traitance liées aux recherches sur OSE127, OSE172 et OSE279.

6.2. Dettes fiscales et sociales

En milliers d'euros	31/12/2020	31/12/2019
Personnel et comptes rattachés	990	773
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	963	852
Autres impôts, taxes et versements assimilés	155	99
<i>Dettes fiscales et sociales</i>	2 108	1 723
Passif d'impôt exigible	2	20
Total dettes fiscales et sociales	2 110	1 743

L'augmentation des dettes fiscales et sociales est corrélée à la hausse des effectifs.

6.3. Autres passifs courants

En milliers d'euros	31/12/2020	31/12/2019
Produits constatés d'avance	1 087	4 811
Divers	1	2
Total autres dettes	1 088	4 812

La diminution des produits constatés d'avance de 3,72 millions d'euros s'explique principalement par :

- La reconnaissance en chiffre d'affaires au 31 décembre 2020 d'un montant de 3,4 millions d'euros relatif au montant reçu en 2019 suite à la levée de l'option de Servier dans le cadre du contrat de licence OSE-127.
- La reconnaissance en chiffre d'affaires au 31 décembre 2020 d'un montant de 189 milliers d'euros relatif au montant reçu en 2019 de 15 millions d'euros dans le cadre de l'accord de collaboration et de licence signé avec Boehringer Ingelheim (OSE 172). Au 31 décembre 2020, il reste 383 milliers d'euros en produits constatés d'avance, correspondant à l'estimation des coûts restant à encourir par le Groupe en 2021.

NOTE 7 : PROVISIONS COURANTES ET NON COURANTES

Les provisions s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2019	Augmentation	Diminution	31/12/2020
Provision engagement retraite (1)	377	155		531
	377	155	-	531

(1) dont effet de l'écart actuariel pour 3,4 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. Les hypothèses retenues sont les suivantes :

- Tableau de mortalité : table réglementaire TH/TF 00-02,
- Age de la retraite estimé : 65 ans,
- Coefficient de revalorisation des salaires : 2 %,
- Rotation des effectifs : turn-over faible,
- Taux d'actualisation : 0,74 %
- Taux de cotisations sociales : entre 37 % et 45 % selon les catégories.

Au 31 décembre 2020, l'effectif moyen mensuel s'élève à 43 contre 35 au 31 décembre 2019.

NOTE 8 : RESULTAT OPERATIONNEL

8.1. Revenus des accords de collaboration

Au 31 décembre 2020, les revenus opérationnels se décomposent comme suit :

En milliers d'euros	2020		2019	
	Chiffre d'affaires	Produits constatés d'avance	Chiffre d'affaires	Produits constatés d'avance
Contrat BI				
Cession de l'IP			12 456	
Refacturation coûts directs	3 690	1 079	5 448	1 336
Contrat Servier				
Milestones	3 355		6 645	3 355
Vente de réactifs	2 872		626	
Contrat RAFA				
Licence de distribution			77	-
Contrat CKD				
Licence de distribution	500		700	
Total	10 418	1 079	25 952	4 692

Le chiffre d'affaires est de 10 418 milliers d'euros et est composé de :

- 3 502 milliers d'euros liés à la refacturation de frais dans le cadre de l'accord signé avec Boehringer Ingelheim (BI) et 189 milliers d'euros de frais de Co-développement liés à l'étalement des milestones perçus et différés pour tenir compte des prestations de développement à réaliser par OSE.
- 3 355 milliers d'euros correspondant à la reconnaissance en chiffre d'affaires d'une partie du montant de l'option perçue en 2019 suite à la signature de l'avenant signé avec Servier en mars 2020 et 2 872 milliers d'euros liés à la vente de flacons d'OSE-127 incluant la refacturation d'une partie des frais de propriété intellectuelle.
- 500 milliers d'euros liés à l'atteinte du 1^{er} milestone du contrat signé avec CKD en 2019.

Pour les produits constatés d'avance, cf. Note 6.1. Autres passifs courants.

8.2. Frais de recherche et développement

En milliers d'euros	31/12/2020	31/12/2019
Sous-traitance	20 268	18 909
Honoraires	1 795	1 559
Consommables et petits équipements	831	491
Publicités et relations presse	188	110
Charges de personnel	4 554	3 830
Dotations/reprise aux amortissements et provisions	245	156
Impôts et taxes	49	33
Autres	159	159
Frais de recherche et développement	28 089	25 247
CIR	(5 120)	(3 059)
Subvention reçue	(613)	(533)
Total des frais de recherche et développement	22 355	21 655

Les charges de sous-traitance augmentent par rapport à 2019. Elles sont principalement composées des coûts de phase 3 de Tedopi, et des coûts de CMC d'OSE-127 et des coûts de phase 1 d'OSE-172.

L'augmentation des honoraires est directement corrélée avec la hausse des frais de consultance, liée à la multiplicité et la complexité des projets de recherche et développement. Les honoraires de propriété intellectuelle augmentent également, en lien avec l'évolution du portefeuille de brevets.

La hausse du poste de charges de personnel s'explique principalement par l'augmentation du nombre de salarié.

La hausse du poste de dotations s'explique principalement par le nouveau contrat de leasing du Cytomètre retraité en norme IFRS 16 (cf note 1.3).

Après déduction du CIR, le montant total des frais de R&D augmente de 738 milliers d'euros compte tenu notamment de la hausse des effectifs.

8.3. Frais généraux

En milliers d'euros	31/12/2020	31/12/2019
Honoraires	1 827	1 353
Consommables et petits équipements	31	30
Publicités et relations presse	64	31
Charges de personnel	1 800	1 571
Dotation aux amortissements et provisions	484	326
Impôts et taxes	82	43
Jetons de présence	222	151
Autres	275	393
Total des frais généraux	4 783	3 898

Les honoraires sont constitués de dépenses diverses (juridique, comptabilité, communication financière, cotation, etc.) et sont en augmentation par rapport à 2019. Cette augmentation s'explique par un effort important fait par la société sur la communication investisseurs/actionnaires.

La hausse du poste de dotations s'explique principalement par le nouveau contrat de bail Suffren Lot 2 retraité en norme IFRS 16 (cf note 1.3).

La hausse du poste de charges de personnel s'explique principalement par l'augmentation du nombre de salariés.

La forte baisse du poste Déplacement, réceptions et séminaires s'explique principalement par la réduction des déplacements dans le contexte de la Covid-19.

8.4. Charges liées aux paiements en actions

Les avantages liés à l'attribution des instruments financiers en 2020 s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2020	31/12/2019
Charges liées aux paiements en actions	2 283	1 868

Les 2 283 milliers d'euros se composent de 1 787 milliers d'euros de charges liées aux mandataires sociaux, salariés ou consultants (cf note 4.3) et 496 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 4 554 milliers d'euros et en frais généraux pour 1 800 milliers d'euros se répartissent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2020	31/12/2019
Salaires et charges sociales	6 202	5 148
Jetons de présence	222	151
Engagements de retraite	151	253
	6 575	5 552
Charges liées aux paiements en actions relatives au personnel	2 102	1 789
	2 102	1 789

Au 31 décembre 2020, l'effectif moyen mensuel s'élève à 43 contre 35 au 31 décembre 2019.

NOTE 9 : RESULTAT FINANCIER

En milliers d'euros	31/12/2020	31/12/2019
Gain de change	18	67
Revenus sur équivalents de trésorerie	12	70
Autres produits financiers	0	2
Variation juste Valeur VMP	0	82
Total des produits financiers	31	221
Perte de change	14	22
Charges d'intérêts	214	148
Intérêts Dettes Locatives	59	33
Dotation dépréciation VMP	0	11
Total des charges financières	288	213
Total des produits et charges financiers	(257)	8

La baisse du résultat financier s'explique principalement par :

- L'augmentation des charges d'intérêts passant à 214 milliers d'euros, s'expliquant principalement par les intérêts sur les avances remboursables EFFIMab et EFFI-CLIN.
- L'augmentation des intérêts de dettes locatives passant à 59 milliers d'euros, s'expliquant principalement par la signature de 2 nouveaux contrats de bail.

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 1,18 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 2020, l'actif d'impôt différé s'élève à 165 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 2020, le montant des déficits indéfiniment reportables s'élève à 57,49 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.

Au 31 décembre 2019 et dans l'attente de précisions administratives, les déficits reportables avaient été considérés non imputables sur les résultats bénéficiaires éligible au régime de faveur.

Compte tenu de ces éléments, les impôts différés actifs sur les déficits reportables avaient été dépréciés pour un montant de 3 370 milliers d'euros.

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 31/12/2019. Par conséquent, les impôts différés actifs sur reports déficitaires ont été reconnus à hauteur des impôts différés passifs dans la limite des restrictions imposées par l'administration fiscale. Les impôts différés actifs sur reports déficitaires non reconnus à la clôture s'élèvent à 2 738 milliers d'euros.

Ainsi, au 31 décembre 2020, le passif d'impôt différé net s'élève à 2 080 milliers d'euros.

10.3. Charges d'impôt

Au 31 décembre 2020, le groupe a généré un produit net d'impôt de 2 692 milliers d'euros qui se décompose comme suit :

- Produits d'impôts différé net pour 2 744 milliers d'euros (dont 123 milliers d'euros constatés en capitaux propres) correspondant principalement à :
 - Une baisse de l'IDP de 2 986 milliers d'euros entre le 31 décembre 2019 et le 31 décembre 2020 (dont 632

milliers d'euros liées aux IDA sur les déficits reportables au 31 décembre 2020).

- Une baisse de l'IDA de 118 milliers d'euros entre le 31 décembre 2019 et le 31 décembre 2020 liée aux brevets OPI suite au changement du taux d'imposition de droit commun en Suisse depuis le 1^{er} janvier 2020 (passant de 24,16 % à 13,99 %).
- Charge d'impôt exigible pour 52 milliers d'euros (dont 50 milliers d'euros de retenue à la source)

La preuve d'impôt se décompose comme suit :

OSE IMMUNO CONSOLIDE (IFRS)		31/12/2020
Résultat net avant impôt		(19 247)
Taux d'impôt		10%
IS théorique		1 925
	Différences permanentes	428
	Impact taux d'impôt Suisse	(118)
	Autres impôts et crédits d'impôts	(52)
	Impôt différé sur déficits reportables reconnus	3 370
	Impôt différé sur déficits reportables non reconnus	(2 738)
	Divers	(122)
IS calculé		2 692
IS comptabilisé		(2 692)
Taux effectif d'impôt		13,99%

NOTE 11 : ENGAGEMENTS

11.1. Obligations liées à l'activité de recherche

Le 25 janvier 2018, la société a conclu un contrat avec ACCELOVANCE, et s'est engagée sur un budget re-estimé dans le courant de l'année 2018 de 10,1 millions d'euros.

Pour la poursuite de l'étude, ce budget a été ré-estimé à un montant maximal de 13,5 millions d'euros.

11.2. 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 SERVIER, la société RAFA et la société CKD 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.

11.3. 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.

11.4. 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 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, en cas de signature par OSE Immunotherapeutics avec un sous-licencié, le contrat prévoit de verser des redevances calculées sur les revenus de sous-licences.

11.5. 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 royautés limitées à un seul chiffre sur les ventes futures.

Nantissements accordés

Nantissement de compte bancaire rémunéré au profit du Crédit Mutuel à hauteur de 10 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.

Garanties accordées

Garantie de paiement de loyer au profit du CIC pour 18 milliers d'euros

Garanties reçues

La société bénéficie d'une garantie de la part de Bpifrance à hauteur de 70 % du montant d'origine dans le cadre de ses emprunts auprès de la BNP, du Crédit Mutuel et du CIC, d'un montant de 375 milliers d'euros chacun. Le capital restant dû au 30 juin 2020 s'élève à 70 milliers d'euros.

La société ne dispose pas d'autres engagements hors bilan à la clôture.

NOTE 12 : RESULTAT 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	31/12/2020	31/12/2019
Résultat de l'exercice (K €)	- 16 555	- 4 652
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	15 556 046	14 892 496
Résultat de base par action (€ / action)	- 1,06	- 0,31
Résultat dilué	31/12/2020	31/12/2019
Résultat de l'exercice (K €)	- 16 555	- 4 652
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	15 556 046	14 892 496
Ajustement pour effet dilutif des BSA, BSPCE et AGA	959 845	854 207
Résultat dilué par action (€ / action)	- 1,06	- 0,31

Le nombre moyen pondéré des actions au 31 décembre 2020 tient compte des augmentations de capital intervenues sur l'exercice.

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

L'exposition de la société au risque de taux d'intérêt concernait principalement l'emprunt P2RI à taux variable, faisant l'objet d'une couverture par un CAP à taux fixe. Le CAP a pris fin en avril 2019.

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	31/12/2020	31/12/2019
Salaires et autres avantages à court terme *	1 170	809
Jetons de présence	222	142
Paiements fondés sur des actions **	1 350	689
Honoraires	11	11
Total	2 753	1 651

* 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 : EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Déblocage d'une aide de 1.3 million d'euros suite à l'atteinte de l'étape clé 5 du programme EFFIMab

Suite à la finalisation de la phase 1 du produit OSE-127 et à l'atteinte des exigences de Bpi France, la Société a perçu en janvier 2021 une avance remboursable de 1.3 million d'euros.

Signature d'un contrat de prêt avec la BEI d'un montant de 25M€

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 devrait être versée courant mai.

Ce prêt sera 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.

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. 550 000 BSA supplémentaires pourraient être émis si OSE Immunotherapeutics procède au tirage de la deuxième tranche de 10 millions d'euros.

18.2 Informations financières intermédiaires

Le lecteur est renvoyé vers le rapport financier semestriel (RFS) comprenant les comptes au 30 juin 2020, diffusé le 17 septembre 2020 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

18.4 Informations financières pro forma

Néant

18.5 Politique en matière de dividendes

18.5.1 Politique de distribution de dividendes

Il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court terme compte tenu du stade de développement de la Société.

18.5.2 Dividendes versés au cours des trois derniers exercices

Néant.

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 2020.

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 3.596.607,60 euros.

Il est divisé en 17.983.038 actions de 0,20 euros de valeur nominale chacune.

Au 1^{er} janvier 2020, 15.005.724 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 2020, la Société détenait 32.030 actions OSE Immunotherapeutics dont la valeur évaluée au cours d'achat était de 249 milliers d'euros. Les ventes de titres auto-détenus ont généré une plus-value nette de cession de 183 milliers d'euros sur 2020.

La Société a annoncé le 26 janvier 2021 qu'elle augmentait le solde espèces de son contrat de liquidité par un apport complémentaire d'un montant de 150.000 €.

19.1.4 Capital potentiel

A la date du présent Document d'Enregistrement Universel, la Société a :

- Emis **65.000 BSPCE 2015**, dont :

-25 000 pourront être souscrits à compter du 1^{er} octobre 2019 – si l'intégralité de ces BSPCE était exercée, ceux-ci donneraient droit à **25 000** actions nouvelles.

Si l'intégralité de ces BSPCE 2015 était exercée, ceux-ci donneraient droit à **25.000** actions nouvelles.

- Emis et attribué 52.000 **BSA 2017** – si l’intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **42 000** actions nouvelles, compte tenu de la caducité de 10.000 BSA 2017.
- Emis et attribué 42.850 **BSA 2018** au bénéfice de Gérard Tobelem (en remplacement des 25.000 BSA 2016) – si l’intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **42.850** actions nouvelles ;
- Emis et attribué 25.900 **BSPCE 2018** au bénéfice de Dominique Costantini (en remplacement des 12.162 BSPCE 2016) – si l’intégralité de ces BSPCE était exercée, ceux-ci donneraient droit à **25.900** actions nouvelles ;
- 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 – si l’intégralité de ces BSPCE était exercée, ceux-ci donneraient droit à **70.000** actions nouvelles ;
- Emis et attribué 150.000 actions gratuites à Alexis Peyroles – si l’intégralité de ces actions gratuites était acquise, elles donneraient droit à **150.000** actions nouvelles ;
- Emis et attribué 100.000 actions gratuites à Nicolas Poirier – si l’intégralité de ces actions gratuites était acquise, elles donneraient droit à **100.000** actions nouvelles ;
- Emis et attribué 250.000 actions gratuites aux dirigeants et salariés non-mandataires sociaux d’OSE Immunotherapeutics – si l’intégralité de ces actions gratuites était acquise, elles donneraient droit à **244.500** actions nouvelles (compte-tenu de l’absence d’attribution de 5.500 actions gratuites) ;
- Emis et attribué 11.363 actions gratuites à Alexis Peyroles – si l’intégralité de ces actions gratuites était acquise, elles donneraient droit à **11.363** 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	17.983.038	1,00%	-
En cas d’exercice uniquement des BSPCE 2015	25 000	1,00%	0,14%
En cas d’exercice uniquement des BSA 2017	42 000	1,00%	0,23%
En cas d’exercice uniquement des BSA 2018	42 850	1,00%	0,24%

En cas d'exercice uniquement des BSPCE 2018	25 900	1,00%	0,14%
En cas d'exercice uniquement des BSPCE 2019	60 000	1,00%	0,33%
En cas d'exercice uniquement des BSPCE 2020	70 000	1,00%	0,39%
En cas d'acquisition définitive effective (fin de la période d'acquisition) uniquement des 150.000 actions gratuites*	150 000	0,99%	0,83%
En cas d'acquisition définitive effective (fin de la période d'acquisition) uniquement des 100.000 actions gratuites*	100 000	0,99%	0,55%
En cas d'acquisition définitive effective (fin de la période d'acquisition) uniquement des 250.000 actions gratuites*	244 500	0,99%	1,34%
En cas d'acquisition définitive effective (fin de la période d'acquisition) uniquement des 11.363 actions gratuites*	11 363	1,00%	0,06%
En cas d'exercice de l'intégralité des instruments dilutifs	18 754 651	0,96%	4,11%

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 771.613 actions nouvelles, générant alors une dilution égale à 4,11 % 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 17 juin 2020 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 le 18 novembre 2020 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 réalisée par la construction accélérée d'un livre d'ordres, pour un montant de 18,6 millions d'euros. Grace à cette levée de fonds, la Société a renforcé sa visibilité financière jusqu'au premier trimestre 2022. Le montant total de cette augmentation de capital correspondait à l'émission de 2 517 589 actions ordinaires nouvelles à un prix de souscription de 7,40 € par action ordinaire nouvelle (prime d'émission incluse), soit un taux de dilution de 16,3 % du capital avant l'opération sur une base non diluée et de 14,0 % après l'opération.

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 qui ont été consenties par les Assemblées Générales des actionnaires de la Société en date des 13 juin 2018, 26 juin 2019 et 16 juin 2020 :

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 social, par émission – avec maintien du droit préférentiel de souscription – d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société et/ou l'émission de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution de titres de créance	16 ^e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 16 juin 2020	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'une action émise sera au moins égal à la valeur nominale de l'action à la date d'émission	1.500.000*	
Augmentation du capital social par émission – avec suppression du droit préférentiel de souscription – d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société et/ou l'émission de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution de titres de créance par une offre visée à l'article L.411-2 II du Code monétaire et financier auprès notamment d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs	17 ^e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 16 juin 2020	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'une action sera au moins 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 éventuellement diminuée d'une décote maximale de cinq (5) %	1.500.000*	
Augmentation de capital par émission d'actions et/ou de titres de créances et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription sans indication de bénéficiaires et par offre au public	18 ^e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 16 juin 2020	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'une action sera au moins 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 éventuellement diminuée d'une décote maximale de cinq (5) %	10% du capital 1.500.000*	
Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes autres valeurs mobilières donnant accès au capital et/ou donnant droit à l'attribution de titres de créance – avec suppression du droit préférentiel de souscription – au profit de catégories de	19 ^e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 16 juin 2020	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'émission des actions ordinaires à émettre sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission éventuellement diminué d'une décote maximale de 20 % ou	1.500.000*	

personnes répondant à des caractéristiques déterminées				augmenté d'une surcote laissée à la libre appréciation du Conseil d'Administration selon les catégories de personnes		
Emission d'instruments financiers composés de et/ou donnant droit (sur exercice de bons d'émission) à des titres de créances obligataires donnant accès au capital de la Société auxquels sont attachés des bons de souscription d'actions – avec suppression du droit préférentiel de souscription – au profit d'une catégorie de personnes conformément à l'article L.225-138 du Code de commerce	20e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 16 juin 2020	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'émission des instruments financiers composés de titres de créances obligataires donnant accès au capital de la Société auxquels sont attachés des bons de souscription d'actions sera déterminé par rapport à leur valeur nominale, éventuellement diminué d'une décote qui ne pourra excéder 10 %. Le prix d'émission des actions ordinaires, résultant de l'exercice des droits attachés à ces titres de créances obligataires ou à ces bons de souscription d'actions, sera au moins égal au plus bas cours quotidien moyen pondéré par les volumes des dix dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission, éventuellement diminué d'une décote qui ne pourra excéder 10 %	1.500.000*	
Augmentation du nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription des actionnaires, en cas de demandes excédentaires, dans la limite de 15% de l'émission initiale	22e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 16 juin 2020	Délégation au Conseil d'Administration	Même prix que celui retenu pour l'émission initiale et dans un délai de trente jours de la clôture de la souscription	*	
Augmentation du capital social par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres	23e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 16 juin 2020	Délégation au Conseil d'Administration	N/A	1.500.000	
Emission d'actions ordinaires et/ou des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en rémunération d'apports en nature constitués de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital	24e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 16 juin 2020	Délégation au Conseil d'Administration	Néant	*	

Emission d'actions ordinaires et/ou des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en cas d'offre publique d'échange initiée par la Société	25e	14 mois à compter de l'assemblée générale du 16 juin 2020	Délégation au Conseil d'Administration	Néant	1.500.000*	
Attributions gratuites d'actions de préférence à émettre au profit des membres du personnel salarié et des mandataires sociaux du groupe ou de certains d'entre eux, avec suppression du droit préférentiel de souscription	28e	38 mois à compter de l'assemblée générale du 16 juin 2020	Délégation au Conseil d'Administration	N/A	Plafond global cumulé de 500.000 titres	
Attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre au profit des membres du personnel salarié et des mandataires sociaux du groupe ou de certains d'entre eux	29e	38 mois à compter de l'assemblée générale du 16 juin 2020	Délégation au Conseil d'Administration	N/A		
Emission de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise dans les conditions prévues à l'article 163 bis G du Code Général des Impôts avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes	30e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 16 juin 2020	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'une action sera au moins égal à la moyenne des cours de clôture des vingt (20) dernières séances de bourse précédant la date d'attribution, sans que ce prix ne puisse être, s'il a été procédé à une augmentation de capital par émission de titres conférant des droits équivalents dans les six mois précédant l'attribution, inférieur au prix d'émission desdits titres		
Emission de bons de souscription d'actions au profit d'une catégorie de personnes**	31e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 16 juin 2020	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'émission d'un BSA sera déterminé par le Conseil d'Administration sur la base du rapport d'évaluation qui sera réalisé par un expert indépendant dans les conditions de l'article 262-1 du règlement général de l'AMF Le prix de souscription des actions émises en exercice des BSA sera au moins égal à la moyenne des cours de clôture des vingt (20) dernières séances de bourse précédant la date d'attribution des BSA		
Augmentation du capital social, par émission – avec maintien du droit préférentiel de souscription – d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant	12e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 26 juin 2019	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'une action émise sera au moins égal à la valeur nominale de l'action à la date d'émission	1.500.000*	

accès au capital de la Société et/ou l'émission de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution de titres de créance						
Augmentation du capital social par émission – avec suppression du droit préférentiel de souscription – d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société et/ou l'émission de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution de titres de créance par une offre visée à l'article L.411-2 II du Code monétaire et financier auprès notamment d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs	13e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 26 juin 2019	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'une action sera au moins 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 éventuellement diminuée d'une décote maximale de cinq (5) %	1.500.000*	
Augmentation de capital par émission d'actions et/ou de titres de créances et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription sans indication de bénéficiaires et par offre au public	14e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 26 juin 2019	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'une action sera au moins 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 éventuellement diminuée d'une décote maximale de cinq (5) %	10% du capital 1.500.000*	
Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes autres valeurs mobilières donnant accès au capital et/ou donnant droit à l'attribution de titres de créance – avec suppression du droit préférentiel de souscription – au profit de catégories de personnes répondant à des caractéristiques déterminées	15e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 26 juin 2019	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'émission des actions ordinaires à émettre sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission éventuellement diminué d'une décote maximale de 20 % ou augmenté d'une surcote laissée à la libre appréciation du Conseil d'Administration selon les catégories de personnes	1.500.000*	
Emission d'instruments financiers composés de et/ou donnant droit (sur exercice de bons d'émission) à des titres de créances obligataires donnant accès au capital de la Société auxquels sont attachés des bons de souscription d'actions – avec suppression du droit préférentiel de souscription – au profit d'une catégorie de personnes conformément à	16e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 26 juin 2019	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'émission des instruments financiers composés de titres de créances obligataires donnant accès au capital de la Société auxquels sont attachés des bons de souscription d'actions sera déterminé par rapport à leur valeur nominale, éventuellement diminué d'une décote qui ne pourra excéder 10 %.	1.500.000*	

l'article L.225-138 du Code de commerce				Le prix d'émission des actions ordinaires, résultant de l'exercice des droits attachés à ces titres de créances obligataires ou à ces bons de souscription d'actions, sera au moins égal au plus bas cours quotidien moyen pondéré par les volumes des dix dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission, éventuellement diminué d'une décote qui ne pourra excéder 10 %		
Augmentation du nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription des actionnaires, en cas de demandes excédentaires, dans la limite de 15% de l'émission initiale	18e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 26 juin 2019	Délégation au Conseil d'Administration	Même prix que celui retenu pour l'émission initiale et dans un délai de trente jours de la clôture de la souscription	*	
Augmentation du capital social par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres	19e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 26 juin 2019	Délégation au Conseil d'Administration	N/A	1.500.000	
Emission d'actions ordinaires et/ou des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en rémunération d'apports en nature constitués de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital	20e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 26 juin 2019	Délégation au Conseil d'Administration	Néant	*	
Emission d'actions ordinaires et/ou des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en cas d'offre publique d'échange initiée par la Société	21e	14 mois à compter de l'assemblée générale du 26 juin 2019	Délégation au Conseil d'Administration	Néant	1.500.000*	
Attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre au profit des membres du personnel salarié et des mandataires sociaux du groupe ou de certains d'entre eux	24e	38 mois à compter de l'assemblée générale du 26 juin 2019	Délégation au Conseil d'Administration	N/A		
Emission de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise dans les conditions prévues à l'article 163 bis G du Code Général des Impôts avec suppression du droit préférentiel de	25e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 26 juin 2019	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'une action sera au moins égal à la moyenne des cours de clôture des vingt (20) dernières séances de bourse précédant la date d'attribution, sans que ce prix ne puisse être, s'il a été		

souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes				procédé à une augmentation de capital par émission de titres conférant des droits équivalents dans les six mois précédant l'attribution, inférieur au prix d'émission desdits titres	Plafond global cumulé de 500.000 titres	
Emission de bons de souscription d'actions au profit d'une catégorie de personnes**	26e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 26 juin 2019	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'émission d'un BSA sera déterminé par le Conseil d'Administration sur la base du rapport d'évaluation qui sera réalisé par un expert indépendant dans les conditions de l'article 262-1 du règlement général de l'AMF Le prix de souscription des actions émises en exercice des BSA sera au moins égal à la moyenne des cours de clôture des vingt (20) dernières séances de bourse précédant la date d'attribution des BSA		
Attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre au profit des membres du personnel salarié et des mandataires sociaux du groupe ou de certains d'entre eux	26e	38 mois à compter de l'assemblée générale du 13 juin 2018	Délégation au Conseil d'Administration	N/A	Plafond global cumulé de 500.000 titres	CA du 26.06.2019
Emission de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise dans les conditions prévues à l'article 163 bis G du Code Général des Impôts avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes	27e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 13 juin 2018	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'une action sera au moins égal à la moyenne des cours de clôture des vingt (20) dernières séances de bourse précédant la date d'attribution, sans que ce prix ne puisse être, s'il a été procédé à une augmentation de capital par émission de titres conférant des droits équivalents dans les six mois précédant l'attribution, inférieur au prix d'émission desdits titres		CA du 26.06.2019
Emission de bons de souscription d'actions au profit d'une catégorie de personnes**	28e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 13 juin 2018	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'émission d'un BSA sera déterminé par le Conseil d'Administration sur la base du rapport d'évaluation qui sera réalisé par un expert indépendant dans les conditions de l'article 262-1 du règlement général de l'AMF Le prix de souscription des actions émises en exercice des BSA sera au moins égal à la		

				moyenne des cours de clôture des vingt (20) dernières séances de bourse précédant la date d'attribution des BSA		
--	--	--	--	---	--	--

* Le montant nominal maximum global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisé au titre de ces résolutions est plafonné à 1.500.000 €.

** Le droit de souscription aux BSA a été attribué à la catégorie de personnes définie comme suit : les membres du Conseil d'Administration n'ayant pas la qualité de salariés ou de mandataire social dirigeant soumis au régime fiscal des salariés de la Société ainsi que les consultants externes de la Société, c'est-à-dire des personnes physiques ou morales tierces à la Société, qui, par leur expertise, contribuent au développement de la Société dans des domaines de spécialité particulièrement techniques et pointus / d'ordre scientifique, médical, ou opérationnels.

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

Néant.

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

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).

A 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 Pharma 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 Pharma 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 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 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 de référence 2018 ;
- Le Document d'Enregistrement Universel 2019 ;
- 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 autoimmunes. A l'inverse, leur accumulation réduit l'autoimmunité 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.

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

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'état 322nterna 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 322nternationals 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
NSCLC	Non-Small-Cell Lung Carcinoma : 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	PD-1 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'oestrogènes (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 3.596.607,60 euros
Siège social : 22 boulevard Benoni Goullin, 44200 Nantes
479 457 715 RCS Nantes

RAPPORT DE GESTION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION A L'ASSEMBLEE GENERALE MIXTE DU 24 JUIN
2021
Exercice social clos le 31 décembre 2020

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 2020.

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 2020.

1. ACTIVITE DE LA SOCIETE AU COURS DE L'EXERCICE 2020

1.1 Situation et évolution de l'activité au cours de l'exercice

1.1.1 Structure du capital au 31 décembre 2020

Voir Section 16.1 du Document d'Enregistrement Universel.

1.1.2 Développement de l'activité de la Société

Durant l'année 2020, la Société a poursuivi son développement.

JANVIER 2020	L'Office Japonais des Brevets a délivré une nouvelle famille de brevets portant sur Tedopi®, combinaison de néoépitoques, protégeant l'induction d'une réponse précoce des lymphocytes T mémoires dans l'utilisation du produit dans le traitement du cancer chez les patients HLA-A2 positifs. Ce brevet protège le produit jusqu'en 2035.
FEVRIER 2020	Signature d'un contrat de collaboration avec la société innovante MAbSilico (Tours, France), spécialisée dans les algorithmes d'intelligence artificielle pour la découverte et la caractérisation des anticorps thérapeutiques.
MARS 2020	Signature d'un avenant à l'accord d'option de licence mondiale en deux étapes sur les droits exclusifs d'OSE-127/S95011, 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. Ainsi, OSE Immunotherapeutics pourra recevoir de Servier un paiement d'étape de 5 millions d'euros à l'inclusion du premier patient dans l'étude clinique de phase 2a prévue dans le syndrome de Sjögren, et un paiement supplémentaire de 15 millions d'euros à l'exercice de l'option à l'issue des deux études de phase 2 prévues, et en priorité de celle dans le syndrome de Sjögren. L'accord initial prévoyait le versement total de 20 millions d'euros à l'issue de la Phase 2 dans la rectocolite hémorragique.
AVRIL 2020	Annnonce du résultat positif de l'étape 1 de l'essai clinique de Phase 3 de Tedopi®, Atalante 1, dans le cancer du poumon non à petites cellules : Critère principal de l'étape 1 atteint avec un taux de survie à 12 mois chez les patients traités par Tedopi®. Dans le contexte de l'épidémie de Covid-19, décision de l'arrêt volontaire et définitif du screening et de l'inclusion de nouveaux patients dans l'étape 2 initialement prévue dans l'essai et qui ne sera donc pas conduite. La Société indique poursuivre les analyses complémentaires des données issues de l'étape 1 et va engager des discussions avec les autorités réglementaires pour déterminer la meilleure voie de poursuite de développement du produit, au vu du fort besoin médical de la population de patients atteints d'un cancer du poumon avancé après échec d'un traitement par checkpoint inhibiteur.
MAI 2020	Annnonce d'un programme de vaccin prophylactique contre la Covid-19 qui s'appuie sur l'expertise de sélection et d'optimisation de peptides de la Société, et sur sa technologie brevetée Memopi® pour explorer une réponse lymphocytaire T avec une mémoire immune dans la Covid-19. Annnonce de la présentation de données précliniques sur CLEC-1 (parmi les récepteurs CLR – C-type lectin receptors), un point de contrôle myéloïde immunitaire et nouvelle cible thérapeutique d'intérêt en immuno-oncologie, en présentation orale au Congrès annuel virtuel (II) de l'American Association of Cancer Research (AACR) [22 - 24 juin 2020]. Signature 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 de Covid-19, avec un groupe de banques françaises.
JUIN 2020	L'identification et la caractérisation d'une nouvelle cible de point de contrôle myéloïde, CLEC-1 (parmi les récepteurs CLR – C-type lectin receptors), et les premiers anticorps monoclonaux antagonistes de CLEC-1, identifiés comme une étape innovante d'immunothérapie du cancer, sont présentés en

présentations orale et en poster au Congrès annuel virtuel (II) de l'American Association of Cancer Research (AACR) [22 - 24 juin 2020].

Les dernières avancées réalisées sur la plateforme BiCKI® de bispécifiques anti-PD-1 fusionnée à des cytokines ou à des molécules de costimulation, et un point préclinique sur BiCKI®-IL-7, protéine de fusion bifonctionnelle anti-PD1/IL-7(1), sont présentés au Congrès annuel virtuel (II) de l'American Association of Cancer Research (AACR) [22 - 24 juin 2020].

JUILLET 2020

Obtention d'un financement à hauteur de 200 000 euros de Nantes Métropole pour l'élaboration d'un vaccin prophylactique contre le virus pandémique SARS-CoV-2. Cette subvention a été attribuée dans le cadre du Fonds métropolitain d'appui aux innovations en santé liées à la crise sanitaire de la Covid-19.

AOÛT 2020

Publication en ligne sur BioRxiv de données positives issues d'une étude préclinique et d'une étude ex vivo chez l'homme sur CoVepiT, programme de vaccin prophylactique contre la Covid-19. Ces données soutiennent le potentiel de CoVepiT à devenir un vaccin innovant et différencié contre la Covid-19, basé sur une technologie d'induction des lymphocytes T mémoires contre des cibles multiples du virus SARS-CoV-2. Les résultats démontrent que CoVepiT permet de générer des cellules T mémoires sentinelles résidentes des tissus barrières, comme les voies respiratoires et le poumon, associées à une immunité protectrice à long terme. La phase clinique est prévue fin 2020/début 2021.

SEPTEMBRE 2020

Présentation de la Société à la conférence H. C. Wainwright Annual Global Investment Conference tenue sous format virtuel (14 - 16 septembre 2020).

Présentation orale au congrès virtuel de l'ESMO 2020 (European Society for Medical Oncology) des résultats positifs de l'étape 1 de la phase 3 de l'essai de Tedopi® chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) après échec d'un traitement par checkpoint inhibiteur immunitaire. Ces résultats montrent une durée de survie globale clairement améliorée avec Tedopi® par rapport au traitement standard, un allongement significatif de la survie après progression, le maintien d'un bon score ECOG* reflétant l'évolution de l'état général de santé du patient, et la confirmation d'un meilleur profil de tolérance de Tedopi®. Au total, le ratio bénéfice/risque est favorable à Tedopi® et meilleur que celui du traitement standard chez ces patients précédemment traités par checkpoint inhibiteur.

**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 de 0 à 5, allant de pleinement actif (0) à complètement handicapé, puis au décès (5).*

OCTOBRE 2020

Obtention d'un accord de délivrance par l'Office Européen des Brevets (OEB) pour FR104, un antagoniste first-in-class sélectif du CD28, d'un brevet européen protégeant les modalités d'administration innovantes du FR104 jusqu'en 2036 dans la prévention et le traitement des maladies auto-immunes médiées par les lymphocytes T, les maladies inflammatoires, la transplantation et la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD, graft-versus-host disease).

Publication dans « Journal of Clinical Investigation » (JCI) de données d'études précliniques et translationnelles montrant, dans des modèles in vivo chez le rongeur et ex vivo chez l'homme,

l'efficacité et le mécanisme d'action de BI 765063 (OSE-172), premier anticorps antagoniste sélectif du signal « Don't Eat Me » médié par SIRP α . Pour la première fois, l'équipe de R&D d'OSE a identifié le signal « Don't Find Me », un mécanisme complémentaire médié par SIRP α selon lequel les cellules cancéreuses échappent à la détection immunitaire en empêchant les lymphocytes T de pénétrer au cœur de la tumeur.

Présentation de données précliniques d'efficacité d'OSE-230, une thérapie innovante par anticorps monoclonal agoniste, au congrès annuel FOCIS 2020 (« Federation of Clinical Immunology Societies ») [28 - 31 octobre]. OSE-230 est un anticorps agoniste de ChemR23, ou « chemerin chemokine-like receptor 1 » (CMKLR1), un récepteur couplé aux protéines G (GPCR) exprimé sur les cellules immunitaires myéloïdes modulatrices de l'inflammation.

NOVEMBRE 2020

Annonce de la finalisation de l'étude ex vivo chez l'homme menée avec CoVepiT, programme de vaccin prophylactique contre la Covid-19, vaccin basé sur la sélection et l'optimisation d'épitopes pour générer une réponse immune des lymphocytes T mémoires sentinelles contre SARS-CoV-2, le virus responsable de la Covid-19. En parallèle, la Société a présenté le développement de son vaccin multi-cibles au « World Immunotherapy Congress » (ou « Festival of Biologics ») qui s'est tenu en virtuel du 2 au 9 novembre 2020. C'est la première présentation en congrès scientifique du développement d'un vaccin Covid-19 de 2^{ème} génération basé sur les cellules T mémoires.

Présentations d'OSE Immunotherapeutics à la conférence annuelle SITC et à d'autres rencontres internationales en immuno-oncologie : des présentations sur les cellules myéloïdes et le signal « Don't Eat Me », une voie de recherche émergente et innovante en immuno-oncologie.

Le 18 novembre 2020, la Société a annoncé le succès de son augmentation de capital, lancée le 16 novembre, de 18,6 millions d'euros au moyen d'un placement privé. Elle a été réalisée 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 de 18,6 millions d'euros.

DECEMBRE 2020

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et le Comité de Protection des Personnes ont donné leur autorisation pour démarrer un essai clinique de phase 1/2 évaluant FR104, anticorps monoclonal antagoniste du CD-18, 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 Centre Hospitalier de Nantes, promoteur de l'étude.

La Société a obtenu un financement de 5,2 millions d'euros dans le cadre de l'appel à projets PSPC-COVID, opéré pour le compte de l'Etat par Bpifrance dans le cadre du Programme d'investissements d'avenir (PIA), piloté par le Secrétariat général pour l'investissement (SGPI), afin de soutenir, à l'atteinte de certains critères, le programme de développement de CoVepiT, son vaccin multi-cibles de 2^{ème} génération contre la Covid-19, dont l'entrée en phase clinique était prévue pour le 1^{er} trimestre 2021.

Le 21 décembre, la Société a annoncé l'inclusion du premier patient dans l'essai clinique de phase 2 évaluant OSE-127/S95011/S95011, 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.

1.1.3 Emission de BSA, BSPCE et actions gratuites

Voir Section 19.1.4 du Document d'Enregistrement Universel.

1.2 Progrès réalisés et difficultés rencontrées

VACCINS A BASE DE CELLULES T

- **TEDOPI®, DES RESULTATS POSITIFS DE L'ETAPE 1 DE LA PHASE 3 DE TEDOPI® DANS LE CANCER DU POUMON NON A PETITES CELLULES (NSCLC) APRES ECHEC D'UN TRAITEMENT PAR INHIBITEUR DE POINT DE CONTROLE**

L'essai international de Phase 3 de Tedopi®, Atalante 1, visait à évaluer les bénéfices du produit chez des patients HLA-A2 positifs en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement versus une chimiothérapie de 2^{ème} ou 3^{ème} 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-PD-1 et anti-PD-L1. Le critère d'évaluation principal est la survie globale.

En avril 2020, OSE Immunotherapeutics a annoncé le résultat positif de l'étape 1 de l'essai clinique Atalante 1 avec l'atteinte de son critère principal : un taux de survie à 12 mois chez les patients traités par Tedopi®.

Dans le même temps, au vu du contexte de l'épidémie de Covid-19, la Société a décidé de l'arrêt volontaire et définitif du screening et de l'inclusion de nouveaux patients dans l'étape 2 initialement prévue dans l'essai et qui ne sera donc pas conduite.

Ces résultats positifs de l'étape 1 ont été présentés plus en détails au congrès virtuel de l'ESMO 2020 (European Society for Medical Oncology). Ils montrent une durée de survie globale clairement améliorée avec Tedopi® par rapport au traitement standard, un allongement significatif de la survie après progression, le maintien d'un bon score ECOG (échelle de performance permettant d'évaluer l'état de santé général d'un patient) et la confirmation d'un meilleur profil de tolérance de Tedopi®. Au total, le ratio bénéfice/risque est favorable à Tedopi® et meilleur que celui du traitement standard chez ces patients précédemment traités par checkpoint inhibiteur.

La Société poursuit les analyses complémentaires des données issues de l'étape 1. A ce jour, la Société entend discuter avec les autorités de santé réglementaires (FDA et EMA) pour analyser ces résultats cliniques positifs et déterminer les meilleures options pour poursuivre le développement de Tedopi® et maximiser les données positives obtenues en matière de ratio bénéfice/risque. Sur la base de ces discussions à venir, et en fonction des commentaires des autorités de santé, la Société cherchera à obtenir une autorisation de mise sur le marché dans un sous-groupe de patients identifiés, sauf si les agences de santé venaient à considérer qu'une ou des études complémentaires sont nécessaires.

- **TEDOPI®, EN PHASE 2 CLINIQUE DANS LE CANCER DU PANCREAS : SUSPENSION PROVISOIRE DE L'INCLUSION DES PATIENTS EN RAISON DE LA PANDEMIE DE COVID-19 ET AMENDEMENT AU PROTOCOLE DE L'ETUDE**

- 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.

En raison de la pandémie de Covid-19, le screening et le recrutement de nouveaux patients dans TEDOPaM avaient été suspendus temporairement en mars 2020. Après une revue des données collectées avant fin mars 2020 selon le protocole initial (Tedopi® seul ou en combinaison avec Opdivo® versus chimiothérapie par FOLFIRI), le Comité indépendant d'experts scientifiques de l'essai (IDMC, « Independent Data Monitoring Committee ») a recommandé d'arrêter l'évaluation du traitement par Opdivo® dans le bras en combinaison avec Tedopi® et d'introduire un bras de traitement par chimiothérapie (FOLFIRI) en combinaison avec Tedopi®. Le GERCOR a modifié le schéma de traitement en conséquence et les premières nouvelles inclusions sont attendues au cours du deuxième trimestre 2021 (en fonction de l'impact Covid-19) selon un protocole amendé comparant Tedopi® en combinaison avec la chimiothérapie FOLFIRI versus FOLFIRI, en traitement de maintenance après un traitement d'induction par FOLFIRINOX. Le critère principal de l'essai reste le taux de survie à un an.

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

** FOLFIRI : chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile et irinotecan

- COVEPIT : DES RESULTATS PRECLINIQUES ET EX VIVO POSITIFS POUR CE PROGRAMME DE VACCIN PROPHYLACTIQUE CONTRE LA COVID-19 – ENTREE EN PHASE CLINIQUE EN AVRIL 2021

En mai 2020, OSE Immunotherapeutics s'engageait dans la lutte contre la Covid-19 et a annoncé le lancement d'un programme de recherche sur un vaccin appelé CoVepiT. Ce vaccin est composé de fragments de peptides sélectionnés (épitopes) et optimisés par des algorithmes d'intelligence artificielle pour accroître la réponse immune et induire une forte réponse mémoire des cellules T. CoVepiT s'appuie sur la technologie propriétaire Memopi®, dont l'efficacité et la tolérance ont été validées par l'étape 1 de l'étude clinique de phase 3 de Tedopi®, combinaison de néo-épitopes antitumorale, chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules.

Une étude clinique ex vivo chez l'homme (CoVepiT 1) a été menée chez 120 sujets adultes convalescents de la Covid-19 versus des sujets non exposés à la maladie. Elle avait pour objectif d'évaluer la réponse mémoire immunitaire des cellules T à distance de la résolution de l'infection au SARS-CoV-2. L'étude s'est conclue avec l'identification d'épitopes T mémoires immuno-dominants après infection par la Covid-19 et leur intégration dans la composition du vaccin.

Dès le mois d'août, des résultats positifs en préclinique et ex vivo chez l'homme étaient publiés en ligne sur BioRxiv :

- Des données qui soutiennent le potentiel de CoVepiT à devenir un vaccin innovant et différencié contre la Covid-19, basé sur une technologie d'induction des lymphocytes T mémoires contre des cibles multiples du virus SARS-CoV-2.
- Des résultats qui démontrent que CoVepiT permet de générer des cellules T mémoires sentinelles résidentes des tissus barrières, comme les voies respiratoires et le poumon, associées à une immunité protectrice à long terme.
- L'émergence de nouveaux variants mutés du coronavirus renforce l'approche multi-épitopes contre 11 protéines du virus pour générer une réponse des lymphocytes T.

Ces résultats d'études précliniques et ex vivo chez l'homme, et l'émergence probable de nouveaux variants de SARS-CoV-2, constituent un rationnel solide pour poursuivre le développement de CoVepiT, un vaccin contre la Covid-19 innovant et différencié, basé sur une technologie vaccinale qui induit une réponse durable des lymphocytes T mémoires contre des cibles multiples du coronavirus.

Le 1^{er} avril 2021, OSE Immunotherapeutics a annoncé l'autorisation de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et du Comité d'éthique belges pour démarrer un essai clinique de Phase 1 qui évaluera la tolérance, la réactogénicité et l'immunogénicité de CoVepiT chez des adultes volontaires sains.

Le programme de développement de CoVepiT est soutenu par un financement de 5,2 millions d'euros obtenu dans le cadre de l'appel à projets PSpC-COVID, opéré pour le compte de l'Etat par Bpifrance dans le cadre du Programme d'investissements d'avenir (PIA), piloté par le Secrétariat général pour l'investissement (SGPI). Il est conditionné à l'atteinte de certains critères.

EN IMMUNO-ONCOLOGIE : DES AVANCEES CLINIQUES ET PRECLINIQUES

- BI 765063 (OSE-172), EN PHASE 1 CLINIQUE DANS LES TUMEURS SOLIDES AVANCEES

BI 765063, checkpoint inhibiteur visant le récepteur SIRPα sur l'axe SIRPα/CD47, est développé 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. En parallèle, la Société a obtenu un financement de 9,2 millions d'euros de Bpifrance dans le cadre d'un projet collaboratif (EFFI-CLIN) pour accompagner le développement de BI 765063 qui comprend notamment la fabrication du produit, des études translationnelles et un programme clinique prévu jusqu'en phase 2.

En mars 2019, la Société a obtenu les autorisations réglementaires belge et française pour le lancement de la phase 1 visant à évaluer BI 765063 chez des patients atteints de 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 PD-1 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. Cet essai est actuellement en cours.

En juin 2020, une publication d'OSE Immunotherapeutics dans le *Journal of Clinical Investigation* (JCI) confirmait un nouveau mécanisme d'action de BI 765063 : 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. La nouvelle stratégie anti-SIRPα inverse ce mécanisme majeur de résistance appelé « exclusion des lymphocytes T » en libérant les freins sur la chimiotaxie des lymphocytes T et leur migration au cœur de la tumeur.

- CLEC-1, IDENTIFICATION D'ANTICORPS MONOCLONAUX ANTAGONISTES DE CLEC-1 COMME INHIBITEURS D'UN NOUVEAU POINT DE CONTROLE DES CELLULES IMMUNES MYELOÏDES EN IMMUNO-ONCOLOGIE

Les équipes d'OSE Immunotherapeutics ont caractérisé une nouvelle cible de point de contrôle myéloïde CLEC-1 (parmi les récepteurs CLR – C-type lectin receptors) 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. Ces données ont été présentées au congrès 2020 de l'AACR « American Association for Cancer Research »).

L'identification de CLEC-1 et de ses antagonistes représente une nouvelle étape innovante en immunothérapie du cancer.

- **BICKI®, DES AVANCEES PRECLINIQUES**

Des nouvelles données présentées à l'American Association for Cancer Research ont montré que la plateforme d'anticorps inhibiteurs de points de contrôle anti-PD-1 bispécifiques, BiCKI®, et la thérapie innovante bispécifique associant un anti-PD-1 à une cytokine IL-7, BiCKI®-IL-7, représentent un nouvel outil potentiel de lutte contre les mécanismes de résistance aux traitements anti-PD(L)-1 et s'adressent à une population de patients en échappement immunitaire aux traitements par inhibiteur de point de contrôle.

- **OSE-279, UN ANTICORPS MONOCLONAL HUMANISE ANTI-PD-1**

Cet anti-PD-1 est destiné à entrer en phase clinique 1/2 dans une indication de niche en immuno-oncologie. Cela permettra à la Société de détenir en propre un anti-PD-1 breveté qu'elle pourra par la suite développer en combinaison avec d'autres produits de son portefeuille.

DANS LE DOMAINE DE L'AUTO-IMMUNITE ET DE L'INFLAMMATION

- **FR104, DEMARRAGE D'UNE PHASE 1/2 CLINIQUE DANS LA TRANSPLANTATION RENALE**

FR104 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.

Les résultats de l'étude clinique de Phase 1 de FR104 avaient 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.

En décembre 2020, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et le Comité de Protection des Personnes ont donné leur autorisation d'essai clinique de phase 1/2 évaluant FR104, administré pour la première fois chez des patients ayant reçu une transplantation rénale. Cette étude 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.

Cet essai 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.

- **OSE-127/S95011, DEMARRAGE D'UNE PHASE 2 CLINIQUE DANS LA RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE**

OSE-127/S95011, un anticorps monoclonal immunomodulateur qui vise le récepteur CD127, la chaîne alpha du récepteur de l'Interleukine 7, est développé dans le cadre d'un accord d'option de licence en 2 étapes accordée à Servier pour son développement et sa commercialisation dans les maladies auto-immunes.

L'étude clinique de Phase 1 d'OSE-127/S95011 s'est terminée fin 2019 avec des résultats positifs montrant 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 déterminer le schéma d'administration des deux essais cliniques indépendants de Phase 2 : l'un dans la rectocolite

hémorragique sous la promotion d'OSE, en cours depuis décembre 2020, et l'autre prévu dans le syndrome de Sjögren sous la promotion de Servier et dont le démarrage est prévu fin du 2^{ème} trimestre ou début du 3^{ème} trimestre 2021.

L'étude de phase 2 dans la rectocolite a démarré en décembre 2020 avec l'inclusion d'un premier patient. Cet essai randomisé, en double aveugle versus placebo vise à évaluer l'efficacité et la tolérance d'OSE-127/S95011 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). L'étude prévoit l'inclusion de 150 patients.

- OSE-230, PREMIERE PRESENTATION DE DONNEES CARACTERISANT UNE NOUVELLE THERAPIE QUI DECLENCHE LA RESOLUTION DE L'INFLAMMATION

OSE-230 est un anticorps agoniste de ChemR23 ou « chemerin chemokine-like receptor 1 » (CMKLR1), un récepteur couplé aux protéines G (GPCR) exprimé sur les cellules immunitaires myéloïdes modulatrices de l'inflammation.

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 données précliniques d'efficacité d'OSE-230 ont été présentées au congrès annuel FOCIS (« Federation of Clinical Immunology Societies ») le 29 octobre 2020. Elles montrent qu'OSE-230 est le premier anticorps monoclonal activateur de récepteurs spécialisés de la résolution qui restaure l'hémostase du tissu pathologique, son intégrité et ses fonctions. Le produit dispose d'un fort potentiel thérapeutique dans de nombreuses pathologies chroniques.

1.3 Evolutions prévisibles et perspectives d'avenir

VACCINS A BASE DE CELLULES T

- TEDOPI®

Tedopi® est en cours d'évaluation dans un essai clinique de phase 3 (nommé Atalante 1) chez des patients HLA-A2 positifs, souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules après échec d'un traitement par checkpoint inhibiteur PD-1/PD-L1.

En juin 2019, à l'issue de sa revue des données cliniques incluant les données de sécurité, le Comité indépendant d'experts scientifiques (IDMC, « Independent Data Monitoring Committee ») a recommandé la poursuite de l'étude Atalante 1 sans modifications.

Le 1^{er} avril 2020, la Société a annoncé le résultat positif de l'étape 1 de l'étude de Phase 3 de Tedopi®. L'analyse des données a montré que le critère principal de cette étape avait été atteint avec un taux de survie à 12 mois chez les patients traités par Tedopi® et une différence de 10 % en absolu de ce taux de survie par rapport à la chimiothérapie.

Ces résultats confirment l'intérêt thérapeutique de Tedopi® chez une population de patients pour laquelle il n'existe pas de traitement validé à ce jour, et en attente de nouvelles options thérapeutiques. En parallèle, compte tenu d'un renforcement significatif de la valeur de Tedopi® grâce à ces résultats positifs d'étape 1, la Société poursuit l'exploration d'opportunités de partenariats potentiels pour le produit.

En raison de l'épidémie mondiale de la Covid-19, la Société, conjointement avec le Comité indépendant d'experts scientifiques (IDMC, Independent Data Monitoring Board) et le Comité de pilotage de l'essai, a analysé l'impact potentiel de cette épidémie sur l'essai Atalante 1. Les données issues des essais cliniques pourraient être fortement impactées par la pandémie mondiale de la Covid-19 et par le risque accru qu'elle fait peser sur les patients atteints d'un cancer du poumon avancé, la Covid-19 pouvant provoquer de graves complications pulmonaires chez ces patients particulièrement fragilisés. De plus, pour la sécurité des patients, les recommandations de plusieurs sociétés savantes médicales préconisent, pour le moment, la suspension volontaire du recrutement de nouveaux patients dans les essais cliniques en cancérologie.

En conséquence, sur la recommandation de l'IDMC et du Comité de pilotage d'Atalante 1, OSE Immunotherapeutics a décidé l'arrêt volontaire et définitif du screening et de l'inclusion de nouveaux patients dans l'étape 2 initialement prévue dans l'essai et qui ne sera donc pas conduite.

A ce jour, la Société entend discuter avec les autorités de santé réglementaires (FDA et EMA) pour analyser ces résultats cliniques positifs et déterminer les meilleures options pour poursuivre le développement de Tedopi® et maximiser les données positives obtenues en matière de ratio bénéfice/risque. Sur la base de ces discussions à venir, et en fonction des commentaires des autorités de santé, la Société cherchera à obtenir une autorisation de mise sur le marché dans un sous-groupe de patients identifiés, sauf si les agences de santé venaient à considérer qu'une ou des études complémentaires sont nécessaires.

Un essai clinique de Phase 2 a démarré en 2019, en collaboration avec le groupe coopérateur des cancers digestifs du GERCOR. Il s'agit d'un essai de maintenance par Tedopi® en combinaison avec la chimiothérapie FOLFIRI versus FOLFIRI*, dans le cancer du pancréas localement avancé ou métastatique. Le GERCOR est sponsor de cet essai de phase 2 de maintenance par Tedopi® chez des patients dont la maladie est stable après 4 mois d'une chimiothérapie standard par FOLFIRINOX**.

En raison de la pandémie de Covid-19, le screening et le recrutement de nouveaux patients dans TEDOPaM avaient été suspendus temporairement en mars 2020. Après une revue des données collectées avant fin mars 2020 selon le protocole initial (Tedopi® seul ou en combinaison avec Opdivo® versus chimiothérapie par FOLFIRI), le Comité indépendant d'experts scientifiques de l'essai (IDMC, « Independent Data Monitoring Committee ») a recommandé d'arrêter l'évaluation du traitement par Opdivo® dans le bras en combinaison avec Tedopi® et d'introduire un bras de traitement par chimiothérapie (FOLFIRI) en combinaison avec Tedopi®. Le GERCOR a modifié le schéma de traitement en conséquence et les premières nouvelles inclusions sont attendues au cours du deuxième trimestre 2021 (en fonction de l'impact Covid-19) selon un protocole amendé comparant Tedopi® en combinaison avec la chimiothérapie FOLFIRI versus FOLFIRI, en traitement de maintenance après un traitement d'induction par FOLFIRINOX. Le critère principal de l'essai reste le taux de survie à un an.

** FOLFIRI : chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile et irinotecan*

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

En mars 2021, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et le Comité de Protection des Personnes (CPP) ont donné leur autorisation pour démarrer un nouvel essai clinique de Phase 2 évaluant Tedopi® chez des patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire (essai TEDOVA) sous la promotion du groupe coopérateur ARCAGY-GINECO. Tedopi® sera évalué en monothérapie et en combinaison avec Keytruda® (pembrolizumab), un checkpoint inhibiteur de Merck, en traitement de maintenance après chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. L'étude prévoit l'inclusion de 180 patientes.

L'étude TEDOVA comprendra 3 bras de traitement et évaluera Tedopi®, vaccin à base de néo-épitopes, en traitement de maintenance en monothérapie ou en combinaison avec l'anti-PD-1 Keytruda® 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.

Tedopi® pourrait par ailleurs être évalué, en monothérapie ou en combinaison avec un checkpoint inhibiteur, dans plusieurs cancers d'intérêt dans lesquels :

- Le besoin médical est fort,
- Le rôle de HLA-A2 dans les défaillances de l'immunosurveillance est établi,
- Les 5 antigènes tumoraux visés se retrouvent exprimés à un stade avancé,

Tels que, par exemple, le cancer du poumon (Tedopi® en combinaison), de l'ovaire ou des tumeurs plus rares.

- COVEPiT

Après des résultats d'études précliniques et ex vivo chez l'homme, le développement de CoVepiT, un vaccin contre la Covid-19 basé sur une technologie vaccinale qui induit une réponse durable des lymphocytes T mémoires contre des cibles multiples du coronavirus, se poursuit.

Suite à l'autorisation de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et du Comité d'éthique belges en avril 2021, OSE Immunotherapeutics va lancer un essai clinique de Phase 1 avec CoVepiT pour évaluer la tolérance, la réactogénicité et l'immunogénicité du vaccin chez des adultes volontaires sains.

Ce programme de développement est soutenu par un financement de 5,2 millions d'euros obtenu dans le cadre de l'appel à projets PSpC-COVID, opéré pour le compte de l'Etat par Bpifrance dans le cadre du Programme d'investissements d'avenir (PIA). Il est mené au sein d'un consortium avec OSE Immunotherapeutics en tant que Chef de file, en partenariat avec les équipes du Pr Eric Tartour, Chef du service d'immunologie biologique de l'Hôpital Européen Georges-Pompidou-AP-HP (Paris) et Professeur à Université de Paris, en charge de l'immunomonitoring, et les équipes du Pr Odile Launay, Professeure en maladies infectieuses et tropicales à Université de Paris, coordinatrice du Centre d'Investigation Clinique Cochin-Pasteur à l'hôpital Cochin-AP-HP, pour l'inclusion des patients dans l'étude. Il est conditionné à l'atteinte de certains critères.

EN IMMUNO-ONCOLOGIE : DES AVANCEES CLINIQUES ET PRECLINIQUES

BI 765063 (OSE-172), checkpoint inhibiteur de nouvelle génération ciblant les cellules myéloïdes suppressives via le récepteur SIRP-α : en 2018, Boehringer Ingelheim a acquis les droits mondiaux pour le développement, l'enregistrement et la commercialisation de BI 765063 (OSE-172) (un anticorps monoclonal visant SIRPα, exprimé par la famille des cellules myéloïdes), renforçant ainsi son engagement constant dans la recherche et l'innovation en immuno-oncologie. 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 ainsi que 10 millions d'euros suite à l'autorisation des autorités réglementaires pour le lancement de la phase 1 et 5 millions d'euros supplémentaires de paiements d'étapes liées à l'inclusion du premier patient dans l'étude de Phase 1. Au total, OSE Immunotherapeutics pourra recevoir un montant potentiel de plus de 1,1 milliard d'euros en fonction d'étapes prédéfinies de développement, de commercialisation et de ventes, plus des royalties sur les ventes mondiales nettes du produit.

Après l'obtention des autorisations réglementaires belge et française en mars 2019 pour le lancement de la phase 1 visant à évaluer BI 765063 chez des patients atteints de tumeurs solides avancées, et le traitement du premier patient dans l'essai en juin 2019. Depuis lors, l'étude est en cours.

En juin 2020, une publication d'OSE Immunotherapeutics dans le *Journal of Clinical Investigation* (JCI) confirmait un nouveau mécanisme d'action de BI 765063 : 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. La nouvelle stratégie anti-SIRPα inverse ce mécanisme majeur de résistance appelé « exclusion des lymphocytes T » en libérant les freins sur la chimiotaxie des lymphocytes T et leur migration au cœur de la tumeur.

La Société va poursuivre le développement préclinique de ses autres produits en préclinique en immuno-oncologie : CLEC-1, nouveau point de contrôle myéloïde immunitaire qui régule la réponse antitumorale, BiCKI®, la plateforme d'anticorps inhibiteurs de points de contrôle anti-PD-1 bispécifiques et OSE-279, un anti-PD-1 similaire à ceux sur le marché, comme Opdivo®. L'entrée d'OSE-279 en phase 1/2 clinique dans une indication de niche en immuno-oncologie est prévue en 2021. Cela permettrait à la Société de détenir en propre un anti-PD-1 breveté qu'elle pourrait par la suite développer en combinaison avec d'autres produits de son portefeuille.

DANS LE DOMAINE DES MALADIES AUTO-IMMUNES ET LA TRANSPLANTATION : DEUX ESSAIS CLINIQUES DEMARRES FIN 2020 ET UN NOUVEAU PRODUIT EN PRECLINIQUE

FR104 : Avec une bonne tolérance clinique et biologique et une activité immunosuppressive chez l'homme démontrés en Phase 1, FR104 a tout le potentiel pour montrer une activité clinique dans le traitement de la transplantation et dans les maladies médiées par le système immunitaire.

Depuis décembre 2020, FR104 est en cours d'essai clinique de phase 1/2 chez des patients ayant reçu une transplantation rénale. Cet essai 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. Il est mené dans le cadre d'un accord de collaboration clinique entre OSE Immunotherapeutics et le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes qui en est le promoteur.

En parallèle, OSE Immunotherapeutics envisage un nouvel essai clinique de phase 2 de FR104 dans une indication de niche dans les maladies auto-immunes, a priori la maladie de Graves.

OSE-127/S95011 : il fait l'objet d'une option de licence en 2 étapes accordée à Servier pour son développement et sa commercialisation dans les maladies auto-immunes. Cette option de licence permettra de développer le produit jusqu'à la finalisation d'une phase 2 clinique. Après des résultats cliniques positifs de phase 1 d'OSE-127/S95011 et l'exercice de l'option 1 en février 2019, une étude clinique de phase 2 est en cours depuis décembre 2020 dans la rectocolite hémorragique, sous la promotion d'OSE Immunotherapeutics et une autre phase 2 dans le syndrome de Sjögren devrait démarrer fin du 2^{ème} trimestre/début du 3^{ème} trimestre 2021 sous la promotion de Servier. L'inclusion du premier patient dans l'étude de Phase 2 dans le syndrome de Sjögren déclenchera un paiement d'étape de 5 millions d'euros à OSE.

L'exercice de l'option 2 est prévu à la finalisation de ces deux études de phase 2, et en priorité celle dans le syndrome de Sjögren. La poursuite du développement après la phase 2, si l'étape 2 de cette option de licence est validée, sera assurée par Servier.

Le développement du produit se poursuivra également jusqu'en clinique de phase 2 dans le cadre du consortium EFFIMab (avec des partenaires publics et privés et dont OSE Immunotherapeutics est le chef de file). La poursuite du développement après cette phase 2 sera assurée par Servier dans le cadre de l'option de licence conclue en décembre 2016.

La Société va poursuivre le développement préclinique d'OSE-230, anticorps agoniste de ChemR23, dans l'inflammation chronique. Cet agent thérapeutique first-in-class a le potentiel d'activer les voies de résolution physiologiques de l'inflammation chronique et de restaurer l'intégrité du tissu pathologique.

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.

Évènements importants survenus depuis la clôture de l'exercice

JANVIER 2021

Obtention d'un financement de 1,3 million d'euros de Bpifrance pour le développement d'OSE-127/S95011 dans le cadre de l'aide aux projets d'innovation stratégique industrielle (ISI) de Bpifrance pour le projet collaboratif EFFIMab, dédié à l'évaluation d'OSE 127/S95011, antagoniste du récepteur à l'interleukine-7 (IL-7R), développé en partenariat avec Servier. Ce nouveau financement de 1,3 million d'euros a été déclenché par le franchissement de plusieurs étapes clés du produit OSE-127/S95011 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.

FEVRIER 2021

Un nouvel accord de collaboration avec MAbSilico, une société TechBio innovante basée à Tours et spécialisée dans les algorithmes d'intelligence artificielle, pour la découverte et la caractérisation des anticorps thérapeutiques. L'extension de leur collaboration porte sur 10 nouveaux programmes d'anticorps.

OSE Immunotherapeutics a signé 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

OSE Immunotherapeutics annonce que des nouvelles données précliniques sur CLEC-1 (parmi les récepteurs CLR – C-type lectin receptors), une nouvelle cible de point de contrôle myéloïde bloquant le signal « Don't Eat Me », BiCKI®-IL-7, bifonctionnel ciblant PD-1 et IL-7 et OSE-230, traitement

monoclonal agoniste innovant qui déclenche la résolution de l'inflammation, ont été sélectionnées pour présentation en e-poster(1) au congrès annuel virtuel de l'AACR (American Association of Cancer Research) du 10 au 15 avril 2021.

OSE Immunotherapeutics et le groupe coopérateur français ARCAGY-GINECO ont annoncé que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et le Comité de Protection des Personnes (CPP) ont donné leur autorisation pour démarrer un nouvel essai clinique de Phase 2 évaluant Tedopi® chez des patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire (essai TEDOVA). Tedopi® sera évalué en monothérapie et en combinaison avec Keytruda® (pembrolizumab), un checkpoint inhibiteur de Merck, en traitement de maintenance après chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire.

AVRIL 2021 Le 1^{er} avril 2021, OSE Immunotherapeutics a reçu l'autorisation de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et du Comité d'éthique belges pour démarrer un essai clinique de Phase 1 avec CoVepiT. Cette étude évaluera la tolérance, la réactogénicité et l'immunogénicité du vaccin chez des adultes volontaires sains.

1.4 Activités de recherche et de développement

La Société mène des projets de Recherche & Développement dans les vaccins à base de cellules T (Tedopi®, CoVepiT), en immuno-oncologie (BI 765063 (OSE-172), plateforme BiCKI®, CLEC-1, OSE-279), et en auto-immunité (FR104, OSE-127/S95011) et inflammation (OSE-230), en propre ou en partenariat.

Pour l'exercice 2020, les frais de recherche et développement s'élèvent à 22,4 millions d'euros et le crédit impôt recherche comptabilisé au titre de 2020 est de 5,1 millions d'euros.

Tedopi®

- L'essai clinique international de Phase 3 de Tedopi® (Atalante 1) est en cours chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) en échec à un traitement par checkpoint inhibiteur - ou inhibiteur de point de contrôle - PD-1/PD-L1.

L'essai était prévu en deux étapes : une première étape incluant globalement environ 100 patients avec une analyse des données prévue sur le pourcentage de patients ayant atteint 12 mois de survie. A l'issue de cette première étape, et en fonction des résultats obtenus, la société devait décider de la meilleure stratégie de développement pour Tedopi® dans le cancer du poumon après échec d'un checkpoint inhibiteur.

Le 1^{er} avril 2020, la Société a annoncé le résultat positif de l'étape 1 de l'étude. L'analyse des données a montré que le critère principal de cette étape avait été atteint avec un taux de survie à 12 mois chez les patients traités par Tedopi® et une différence de 10 % en absolu de ce taux de survie par rapport à la chimiothérapie.

Ces résultats confirment la valeur thérapeutique de Tedopi® chez une population de patients pour laquelle il n'existe pas de traitement validé à ce jour, et en attente de nouvelles options thérapeutiques. A ce jour, la Société entend discuter avec les autorités de santé réglementaires (FDA et EMA) pour analyser ces résultats cliniques positifs et déterminer les meilleures options pour poursuivre le développement de Tedopi® et maximiser les données positives obtenues en matière de ratio bénéfice/risque. Sur la base de ces discussions à venir, et en

fonction des commentaires des autorités de santé, la Société cherchera à obtenir une autorisation de mise sur le marché dans un sous-groupe de patients identifiés, sauf si les agences de santé venaient à considérer qu'une ou des études complémentaires sont nécessaires. En parallèle, compte tenu d'un renforcement significatif de la valeur de Tedopi® grâce à ces résultats positifs d'étape 1, la Société poursuit l'exploration d'opportunités de partenariats potentiels pour le produit

- Un essai clinique de Phase 2 de Tedopi® est en cours dans le cancer du pancréas, sous la promotion du groupe coopérateur GERCOR.

En raison de la pandémie de Covid-19, le screening et le recrutement de nouveaux patients dans TEDOPaM avaient été suspendus temporairement en mars 2020. Après une revue des données collectées avant fin mars 2020 selon le protocole initial (Tedopi® seul ou en combinaison avec Opdivo® versus chimiothérapie par FOLFIRI), le Comité indépendant d'experts scientifiques de l'essai (IDMC, « Independent Data Monitoring Committee ») a recommandé d'arrêter l'évaluation du traitement par Opdivo® dans le bras en combinaison avec Tedopi® et d'introduire un bras de traitement par chimiothérapie (FOLFIRI) en combinaison avec Tedopi®. Le GERCOR a modifié le schéma de traitement en conséquence et les premières nouvelles inclusions sont attendues au cours du deuxième trimestre 2021 (en fonction de l'impact Covid-19) selon un protocole amendé comparant Tedopi® en combinaison avec la chimiothérapie FOLFIRI versus FOLFIRI, en traitement de maintenance après un traitement d'induction par FOLFIRINOX. Le critère principal de l'essai reste le taux de survie à un an.

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

** FOLFIRI : chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile et irinotecan

- En mars 2021, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et le Comité de Protection des Personnes (CPP) ont donné leur autorisation pour démarrer un nouvel essai clinique de Phase 2 évaluant Tedopi® chez des patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire (essai TEDOVA), sous la promotion du groupe coopérateur ARCAGY-GINECO. Tedopi® sera évalué en monothérapie et en combinaison avec Keytruda® (pembrolizumab), un checkpoint inhibiteur de Merck, en traitement de maintenance après chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. L'étude prévoit l'inclusion de 180 patientes.

L'étude TEDOVA comprendra 3 bras de traitement et évaluera Tedopi®, vaccin à base de néo-épitopes, en traitement de maintenance en monothérapie ou en combinaison avec l'anti-PD-1 Keytruda® 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.

- OSE Immunotherapeutics annonce que des nouvelles données précliniques sur CLEC-1 (parmi les récepteurs CLR – C-type lectin receptors), une nouvelle cible de point de contrôle myéloïde bloquant le signal « Don't Eat Me », BiCKI®-IL-7, bifonctionnel ciblant PD-1 et IL-7 et OSE-230, traitement monoclonal agoniste innovant qui déclenche la résolution de l'inflammation, ont été sélectionnées pour présentation en e-poster(1) au congrès annuel virtuel de l'AACR (American Association of Cancer Research) du 10 au 15 avril 2021.
- OSE Immunotherapeutics et le groupe coopérateur français ARCAGY-GINECO ont annoncé que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et du Comité de Protection des Personnes (CPP) ont donné leur autorisation pour démarrer un nouvel essai clinique de Phase 2 évaluant Tedopi® chez des patientes en rechute d'un cancer de

l’ovaire (essai TEDOVA). Tedopi® sera évalué en monothérapie et en combinaison avec Keytruda® (pembrolizumab), un checkpoint inhibiteur de Merck, en traitement de maintenance après chimiothérapie chez des patientes atteintes d’un cancer de l’ovaire.

Cette étude comprendra 3 bras de traitement et évaluera Tedopi® en traitement de maintenance en monothérapie ou en combinaison avec l’anti-PD-1 Keytruda® 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.

CoVepiT

- CoVepiT a été développé à partir d’épitopes pour lutter contre les infections au SARS-CoV-2, le virus responsable de la Covid-19. Le programme CoVepiT est basé sur une technologie validée cliniquement (Memopi®) qui induit la réponse des cellules T mémoires dans les tissus barrières contre des cibles multiples de SARS-CoV-2. Cette réponse T permet d’assurer une immunité protectrice à long terme. De plus, ce vaccin a vocation à anticiper une évolution et une mutation du virus, ce qui devrait renforcer son potentiel de protection à long terme.
- Une étude clinique ex vivo chez l’homme (CoVepiT 1) menée chez 120 sujets adultes convalescents de la Covid-19 versus des sujets non exposés à la maladie a permis d’identifier des épitopes T mémoires immuno-dominants après infection par la Covid-19, sélectionnés pour leur fort potentiel d’immunogénicité.
- Des nouveaux variants mutés de SARS-CoV-2 se propagent à travers l’Europe, pour certains porteurs de mutations sur les cibles clés du virus, en particulier la protéine Spike et la nucléoprotéine. Sur la base de nouvelles analyses sur près de 226 000 séquences différentes de virus isolées à l’échelle mondiale, l’équipe de bio-informatique d’OSE a confirmé l’absence d’émergence de mutation dans la région très stable du génome viral des 11 cibles sélectionnées par OSE, ce qui renforce l’approche multi-épitopes contre ces protéines du virus pour générer une réponse des lymphocytes T. Le vaccin CoVepiT couvre donc bien les souches et variants initiaux et nouveaux de SARS-CoV-2.
- L’ensemble de ces résultats, et l’émergence probable de nouveaux variants de SARS-CoV-2, constituent un rationnel solide pour poursuivre le développement de CoVepiT. Suite à l’autorisation de l’Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et du Comité d’éthique belges (1^{er} avril 2021), OSE Immunotherapeutics va démarrer un essai clinique de Phase 1 qui évaluera la tolérance, la réactogénicité et l’immunogénicité du vaccin chez des adultes volontaires sains.

BI 765063 (OSE-172)

- BI 765063 est développé dans le cadre d’un accord de licence et de collaboration avec Boehringer Ingelheim qui a acquis les droits exclusifs du produit en avril 2018.
- BI 765063 est en cours d’étude clinique de Phase 1 dans les tumeurs solides avancées, utilisé en monothérapie ou en combinaison avec un anticorps monoclonal et antagoniste de PD-1 et de Boehringer Ingelheim, BI 754091 (premier patient traité en juin 2019).

- Le screening et l'inclusion de nouveaux patients ont été impactés par la situation de la Covid-19 au cours du 2ème trimestre 2020 mais ont repris par la suite et depuis l'étude clinique se poursuit.
- En juin 2020, une publication d'OSE Immunotherapeutics dans le *Journal of Clinical Investigation* (JCI) confirmait un nouveau mécanisme d'action de BI 765063 : 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. La nouvelle stratégie anti-SIRPα inverse ce mécanisme majeur de résistance appelé « exclusion des lymphocytes T » en libérant les freins sur la chimiotaxie des lymphocytes T et leur migration au cœur de la tumeur.

BiCKI®

- BiCKI® est une plateforme de protéines de fusion bispécifiques construite autour d'une ossature centrale anti-PD-1 (OSE-279). Il s'agit d'un nouveau traitement de référence en oncologie, fusionnée à de nouvelles cibles d'immunothérapies. La plateforme BiCKI® a été construite avec l'ambition d'inhiber les inhibiteurs de points 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-PD-1, BiCKI® est conçue 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. La première cytokine sélectionnée pour être associée à l'anti-PD-1 dans l'anticorps bispécifique est l'interleukine-7 (IL-7), qui a déjà démontré une amélioration des fonctions immunitaires et de l'efficacité antitumorale de l'immunothérapie. Des résultats précliniques ont montré que le bifonctionnel anti-PD-1/IL-7 d'OSE immunotherapeutics modifie l'équilibre immunitaire en faveur des cellules T effectrices en stimulant les fonctions de ces cellules et en désarmant les cellules T régulatrices.

OSE-279

- OSE-279 est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-1. Il devrait entrer en phase clinique 1/2 en 2021 dans une indication de niche en immuno-oncologie. Cela permettrait à la Société de détenir en propre un anti-PD-1 breveté qu'elle pourrait par la suite développer en combinaison avec d'autres produits de son portefeuille.

CLEC-1

- Les équipes d'OSE Immunotherapeutics ont caractérisé une nouvelle cible de point de contrôle myéloïde CLEC-1 (parmi les récepteurs CLR – C-type lectin receptors) 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. Ces données ont été présentées au congrès 2020 de l'AACR « American Association for Cancer Research »).

- L'identification de CLEC-1 et de ses antagonistes représente une nouvelle étape innovante en immunothérapie du cancer.

OSE-127/S95011

- Ce produit est développé en collaboration avec Servier dans le cadre d'un accord de collaboration et de licence signé en décembre 2016.
- L'essai clinique de Phase 1 d'escalade de dose, de première administration à l'homme, randomisée, en double aveugle contre placebo, visait à évaluer la sécurité et la tolérance de doses uniques et répétées d'OSE-127/S95011 administrées par voie intraveineuse et sous-cutanée 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.

En décembre 2019, les résultats positifs de l'étude ont montré 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 utilisé dans chacun des deux essais cliniques de Phase 2 menés en parallèle :

- Dans la rectocolite hémorragique : étude clinique de Phase 2 en cours sous la promotion d'OSE Immunotherapeutics avec l'inclusion du premier patient en décembre 2020.

Cet essai de Phase 2 randomisé, en double aveugle versus placebo vise à évaluer l'efficacité et la tolérance d'OSE-127/S95011 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). L'étude prévoit l'inclusion de 150 patients.

La population de patients (souffrant de rectocolite hémorragique modérée à sévère, en échec ou intolérance aux immuno-suppresseurs, 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/S95011 pourra être évalué de manière fiable.

- Dans le syndrome de Sjögren : étude clinique de phase 2 sous la promotion de Servier dont le démarrage est prévu fin du 2^{ème} trimestre/début du 3^{ème} trimestre 2021.

FR104

- La Société a repris les droits mondiaux de FR104, son antagoniste de CD18 first-in-class, auprès de Janssen Biotech Inc., avec effet au 31 décembre 2018. Les résultats positifs de la phase 1 de preuve de concept clinique du FR104, 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.
- En décembre 2020, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et le Comité de Protection des Personnes ont donné leur autorisation d'essai clinique de phase 1/2 évaluant FR104, administré pour la première fois chez des

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.

- 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.
- En parallèle, OSE Immunotherapeutics envisage un nouvel essai clinique de phase 2 de FR104 dans une indication de niche dans les maladies auto-immunes, a priori la maladie de Graves.

OSE-230

- OSE-230 est un anticorps agoniste de ChemR23 ou « chemerin chemokine-like receptor 1 » (CMKLR1), un récepteur couplé aux protéines G (GPCR) exprimé sur les cellules immunitaires myéloïdes modulatrices de l'inflammation.
- 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 données précliniques d'efficacité d'OSE-230 ont été présentées au congrès annuel FOCIS (« Federation of Clinical Immunology Societies ») le 29 octobre 2020. Elles montrent qu'OSE-230 est le premier anticorps monoclonal activateur de récepteurs spécialisés de la résolution qui restaure l'hémostase du tissu pathologique, son intégrité et ses fonctions. Le produit dispose d'un fort potentiel thérapeutique dans de nombreuses pathologies chroniques.

Disposant de plusieurs plateformes scientifiques et technologiques, néoépitopes, anticorps monoclonaux agonistes ou antagonistes, la Société poursuit activement des nouveaux programmes innovants en recherche.

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, 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 2020

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 2020 à 135 515 k euros contre 128 403 k euros au titre de l'exercice précédent.

Les éléments inscrits à l'actif sont composés de titres de participation pour 50 814 k euros, d'immobilisations incorporelles pour 42 734 k euros, d'immobilisations corporelles pour 947 k euros, de créances clients pour 1074 k euros et d'autres créances pour 8 092 k euros, des disponibilités et valeurs mobilières de placement pour un montant net de 29 358 k euros et de charges constatées d'avance pour 2 496 k euros.

Hormis le capital social de 3 597 k euros, le passif est constitué des primes d'émission pour 132 170 k euros, d'un report à nouveau pour (13 261) k euros, de provisions pour risques et charges de 1 060 k euros, d'avances conditionnées pour un montant de 9 232 k euros, de dettes auprès d'établissements de crédit pour un montant pour 6 978 k euros, de dettes fournisseurs pour 10 278 k euros, de dettes fiscales et sociales pour 1 902 k euros et de produits constatés d'avance pour 704 k euros.

2.1.2 *Compte de résultat*

En 2020, la Société a réalisé un chiffre d'affaires de 9 743 k euros, principalement composé de l'upfront versé par Servier, et étalé en comptabilité au fur et à mesure de la constatation des dépenses, de la vente de produits à Servier pour mener leur

étude de phase 2 ainsi que par la refacturation à Boehringer Ingelheim des frais de développement supportés par OSE pour BI 765063 (OSE-172).

En 2019, la Société avait réalisé un chiffre d'affaires de 10 602 k euros, principalement composé de l'upfront versé par Servier, et étalé en comptabilité au fur et à mesure de la constatation des dépenses ainsi que par la refacturation à Boehringer Ingelheim des frais de développement supportés par OSE pour BI 765063 (OSE-172).

En 2020, les autres produits d'exploitation s'élèvent à 1 301 k euros et correspondent principalement aux subventions perçues sur l'exercice.

En 2019, les autres produits d'exploitation s'élevaient à 16 653 k euros et correspondent principalement aux milestones reçus de Boehringer Ingelheim suite à l'atteinte de jalons, à l'upfront reçu suite à la signature d'un accord de licence avec CKD et aux subventions perçues sur l'exercice.

Les charges d'exploitation 2020 s'élèvent à 33 469 k euros contre 30 639 k euros en 2019.

Charges d'exploitation par nature – K Euros	2020	2019	Var	Var %
Achats et charges externes	25 949	23 629	2 320	10%
Impôts, taxes et versements assimilés	131	129	2	2%
Charges de personnel	6 710	5 687	1 023	18%
Dotations aux amortissements et provisions	427	1 013	- 586	- 58%
Autres charges	251	181	70	39%
Total	33 469	30 639	2 829	9%

Le poste « charges externes » en 2020 se décompose de la manière suivante :

- 20 268 k euros de sous-traitance : réalisation de la phase 3 clinique de Tedopi®, réalisation des lots GMP pour OSE-127/S95011 et BI 765063 (OSE-172) et leur validation, études cliniques de phase 1 pour OSE-127/S95011 et BI 765063 (OSE-172), consultants auprès d'experts cliniques internationaux de l'essai de Phase 3 pivot avec Tedopi®, pour OSE-127/S95011 et BI 765063 (OSE-172) ;
- 3 630 k euros d'honoraires : honoraires liés au statut de Société cotée en bourse et aux opérations juridiques, aux honoraires notamment en propriété industrielle ;
- 2 051 k euros : coût des locaux, primes d'assurance, frais déplacement, consommables et autres.

Les charges de personnel en 2020 à 6 710 k euros contre 5 687 k euros en 2019.

L'effectif moyen est de 45 personnes en 2020 contre 36 en 2019.

Le résultat d'exploitation au titre de l'exercice 2020 est de -22 425 k euros.

Après un résultat financier de -264 k euros, un résultat exceptionnel de 220 k euros et un produit d'impôt de 5 120 k euros (CIR), le déficit net comptable au titre de l'exercice 2020 est de 17 398 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 2020 à 96 973 k euros contre 88 933 k euros au titre de l'exercice précédent.

2.2.2 *Compte de résultat consolidé*

Le groupe a reconnu 10 418 k euros de chiffre d'affaires en 2020 contre 25 952 k euros de chiffre d'affaires réalisé en 2019.

Charges d'exploitation par fonction – K Euros	2020 (consolidé)	2019 (consolidé)
Frais de recherche et développement	22 355	21 655
Frais généraux	4 783	3 898
Charges liées aux paiements des actions	2 283	1 868
Total	29 421	27 421

Les frais de recherche et développement en 2020 sont principalement composés de :

- 22 063 k euros de sous-traitance et d'honoraires, avant imputation du crédit d'impôt recherche pour 5 120 k euros et des subventions reçues pour 613 k euros ;
- 4 554 k euros de charges de personnel affecté à la recherche et au développement ;
- 1 472 k euros : séminaires, prime d'assurance, coût de stockage, et autres.

Les frais généraux en 2020 sont principalement composés de :

- 1 827 k euros d'honoraires : honoraires comptables, juridiques, de conseil, de cotation boursière et de publicité ;
- 1 800 k euros de charges de personnel affecté à la direction des opérations, à la finance, à la communication et au secrétariat général ;
- 222 k euros bruts de rémunérations de l'activité des administrateurs ;
- 934 k euros : coût des locaux, primes d'assurance, frais déplacement, et autres.

Le résultat opérationnel au titre de l'exercice 2020 est de – 18 989 k euros.

Le résultat net au titre de l'exercice 2020 est de – 16 555 k euros.

2.3 Situation d'endettement (comptes sociaux et comptes consolidés)

Comptes sociaux

Les autres créances s'élèvent à 8 092 k euros, dont 6 224 k euros de créances fiscales, 1 192 k euros d'avance en compte courant octroyée à sa filiale OPI, 450 k euros de produits à recevoir (subventions et divers), et de 99 k euros d'avoir à recevoir.

La trésorerie de la Société OSE Immunotherapeutics s'élève à 29 358 k euros au 31 décembre 2020, dont 10 267 k euros de disponibilités et 19 091 k euros de dépôt à termes et autres placements court terme.

Le montant total des dettes d'exploitation de la Société s'élève à 12 180 k euros (constituées de dettes fournisseurs à hauteur de 10 278 k euros et de dettes sociales et fiscales pour 1 902 k euros).

Le montant des dettes auprès d'établissements de crédit s'élève à 6 978 k euros (PGE) et le montant des avances remboursables s'élèvent à 9 232 k euros.

Comptes consolidés

Les autres actifs courants s'élèvent à 9 390 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 29 368 k euros de trésorerie nette au 31 décembre 2020.

Le montant total des dettes d'exploitation de la Société s'élève à 12 394 k euros (constituées de dettes fournisseurs à hauteur de 10 286 k euros et de dettes sociales et fiscales pour 2 108 k euros).

Le montant des dettes auprès d'établissements de crédit s'élève à 6 971 k euros (PGE) et le montant des avances remboursables s'élève à 9 629 k euros.

Les autres dettes s'élèvent à 1 088 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 2020, 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 2020, des dettes fournisseurs pour un montant de 10 278 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 31.12.2020 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	de 91 et +	Total	Factures non échues	Total #401
Nombre de factures	276	86	15	6	383	235	618
Montant TTC en K€	2 777	2 377	115	465	5 734	1 648	7 382
% du montant TTC des achats de l'exercice	9%	8%	0%	1%	18%	5%	24%

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	de 91 et +	Total	Factures non échues	Total #411
Nombre de facture	4	-	-	-	4	-	4
Montant TTC en K€	191	-	-	-	191	-	191
% du CA TTC de l'exercice	2%	0%	0%	0%	2%	0%	2%

Tableau du solde des dettes fournisseurs et clients au 31.12.2019 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 #401
Nombre de factures	73	15		15	103	124	227
Montant TTC en K€	2 147	146	-	511	2 805	1 471	4 276
% du montant TTC des achats de l'exercice	8,3%	0,6%	0,0%	2,0%	10,9%	5,7%	16,6%

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 #411
Nombre de factures	-	1	4	2	7	5	12
Montant TTC en K€	-	29	14	20	62	181	243
% du CA TTC de l'exercice	0,0%	0,1%	0,0%	0,1%	0,2%	0,5%	0,7%

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 2020 font apparaître une perte d'un montant de 17 398 439 euros, que nous vous proposons d'affecter au compte « report à nouveau » qui au résultat de cette affectation, sera porté d'un solde de -13 261 403 euros à -30 659 742 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, et est dirigée par Alexis Peyroles en qualité de CEO.

PARTICIPATION DES SALARIES AU CAPITAL

Conformément aux dispositions de l'article L.225-102 du Code de commerce, nous vous indiquons qu'il y avait trente-deux salariés actionnaires de la Société au dernier jour de l'exercice, soit le 31 décembre 2020, dont les principaux (en détention capitalistique sur une base de 17.983.038 actions) sont :

- Dominique Costantini, contrat de travail au 1er juillet 2014 en qualité de Directrice du Développement, détenant 1 947 330 actions, soit 10,83% au 31 décembre 2020.
- Alexis Peyroles, Directeur Général, contrat de travail au 1er juillet 2014 en qualité de Directeur des Opérations, détenant 503 499 actions (en direct) et 265.000 actions (par sa Société Aperana Consulting), soit 4,27% au 31 décembre 2020.
- Maryvonne Hiance, contrat de travail au 31 mai 2016 en qualité de Directrice des Relations Publiques, détenant 236 666 actions (en direct) et 187.418 actions (par sa Société Hiance MD2A) soit 2,36% au 31 décembre 2020.
- Nicolas Poirier, contrat de travail au 31 mai 2016 en qualité de Directeur scientifique, détenant 92.802 actions, soit 0,52% au 31 décembre 2020.

Le 5 décembre 2018, le Conseil d'Administration avait validé le principe de l'émission et de l'attribution de 150.000 actions gratuites au bénéfice des salariés non-mandataires sociaux de la Société, et avait délégué au Directeur Général tous pouvoirs afin de les émettre et les attribuer. Ainsi, le 12 mars 2019, le Directeur Général a décidé de l'émission et l'attribution de 149.200 actions gratuites affectées au bénéfice de salariés non-mandataires sociaux de la Société (donnant lieu à l'acquisition de 141.800 actions gratuites constatées par le Conseil d'administration le 26 mars 2020).

Le 26 juin 2019, le Conseil d'Administration avait validé le principe de l'émission et de l'attribution de 150.000 actions gratuites au bénéfice des salariés non-mandataires sociaux de la Société, et avait délégué au Directeur Général tous pouvoirs afin de les émettre et les attribuer. Ainsi, le 26 juin 2019, le Directeur Général a décidé de l'émission et l'attribution de 148.400 actions gratuites affectées au bénéfice de salariés non-mandataires sociaux de la Société (donnant lieu à l'acquisition de 145.300 actions gratuites par le Directeur Général le 27 juin 2020).

Le 17 juin 2020, le Conseil d'Administration avait validé le principe de l'émission et de l'attribution de 250.000 actions gratuites au bénéfice des salariés non-mandataires sociaux de la Société, et avait délégué au Directeur Général tous pouvoirs afin de les émettre et les attribuer. Ainsi, le 18 décembre 2020, le Directeur Général a décidé de l'émission et l'attribution de 244.500 actions gratuites affectées au bénéfice de salariés non-mandataires sociaux de la Société.

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 LIES 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. MECANISME 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'actionnariat du personnel ni d'accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions.

6. RENSEIGNEMENTS GENERAUX SUR LA SOCIETE 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.

(iv) Capital

Le capital social d'OSE Immunotherapeutics s'élève actuellement à trois millions cinq cent quatre-vingt seize mille six cent sept euros et soixante centimes (3.596.607,60). Il est composé de dix-sept millions neuf cent quatre vingt trois mille trente huit (17.983.038) actions de vingt (20) centimes d'euro, toutes de même catégorie.

(v) Acquisition par la Société de ses propres actions

L'Assemblée Générale Mixte du 16 juin 2019 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 2020 :

Nombre d'actions achetées	188680 titres
Cours moyen des achats	6,11 €
Nombre d'actions vendues	197233 titres
Cours moyen des ventes	6,266 €
Montant total des frais de négociation	nc
Nombre d'actions utilisées en 2020	8553 titres
Nombre d'actions inscrites au nom de la Société à la clôture de l'exercice et pourcentage du capital	32030 titres (soit 0,18%)
Valeur évaluée au cours moyen d'achat	195703 €
Valeur nominale globale	6406 €

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. À la date du Conseil d'Administration réuni le 26 mars 2021, le nombre d'actions autodétenues s'élève à 25.543 actions, représentant 0,14 % 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

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 REPARTITION DES RESULTATS

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. PROCEDURES DE CONTROLE INTERNE ET DE GESTION DES RISQUES RELATIVES A L'ELABORATION ET AU TRAITEMENT DE L'INFORMATION COMPTABLE ET FINANCIERE

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 (51 personnes à la clôture 2020), 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 :

1ère 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.

2ème ligne de maîtrise : les services et outils support

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 contrôle budgétaire** assuré par le directeur financier. Il permet un suivi 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 son CEO qui est également Directeur Général de la Société mère française.
- **Un « reporting » trésorerie 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.

3ème 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 suite à la création d'un comité d'audit lors du Conseil d'Administration du 27 mars 2015, ce Comité 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 2020

La Société OSE Immunotherapeutics a mis en place un certain nombre de procédures en 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 2021-2022

Les axes de travail pour l'exercice 2021-2022 concerneront notamment l'amélioration continue des principales procédures mises en place ainsi que la mise en œuvre de procédures directement rattachées aux études cliniques.

PRINCIPALES EVOLUTIONS

Dans la continuité des efforts consentis par la Société au cours de l'exercice 2020, 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 2021. 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

- Néant

9. POUVOIR POUR LES FORMALITES

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

Conformément à l'article 223-26 du règlement général de l'AMF et à l'article L.621-18-2 du Code monétaire et financier, en application de l'article 19 du règlement (UE) n° 596/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 sur les abus de marché, la Société indique n'avoir reçu aucune notification d'opération portant sur les actions de la Société effectuées au cours de l'exercice 2020 par les personnes exerçant des responsabilités dirigeantes et les personnes ayant un lien étroit avec elles.

Annexe B – Résultats de la Société au cours des cinq dernières années

Nature des indications	Exercice 2020	Exercice 2019	Exercice 2018	Exercice 2017	Exercice 2016
I. Capital en fin d'exercice					
Capital social	3 596 607,60 €	3 001 144,80 €	2 963 402,40€	2 897 764,20€	2 857 994 €
Nombre des actions ordinaires existantes	17 983 038	15 005 724	14 817 012	14 488 821	14 289 970
Nombre d'obligations convertibles en actions	0	0	0	0	0
Nombre des actions ordinaires existantes	17 983 038	15 005 724	14 817 012	14 488 821	14 289 970
II. Opérations et résultats de l'exercice					
Chiffre d'affaires hors taxe	9 742 877 €	10 601 683 €	9 600 963 €	6 824 627€	1 974 522 €
Résultat avant impôts, dotations aux amortissements et provisions	-22 024 907 €	- 1 960 524 €	1 170 394 €	-13 965 647 €	- 2 701 210 €
Impôts sur les bénéfices (crédit d'impôt)	-5 070 367 €	-2 988 795 €	-4 485 807 €	-2 939 842 €	- 2 645 482 €
Résultat après impôts, dotations aux amortissements et provisions	-17 398 439 €	125 113 €	5 501 174 €	-11 150 716 €	-159 876 €
Montant des bénéfices distribués	- €	- €	- €	- €	- €
III Résultat des opérations réduit à une seule action					
Résultat après impôts, mais avant dotations aux amortissements et provisions	-0,94 €	0,20 €	0,07€	-0,76€	-0,19 €
Résultat après impôts dotations aux amortissements et provisions	-0,97 €	0,01€	0,38 €	-0,96 €	-0,01 €
Dividende versé à chaque action	- €	- €	- €	- €	- €
IV Personnel					

Nombre de salariés	45	35	29	25	22
Montant de la masse salariale	4 359 307 €	3 745 399 €	3 011 508 €	2 121 280 €	1 976 218 €
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux	2 247 621,28	1 817 092 €	1 354 951 €	982 557 €	1 030 954 €

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 2020, 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. 225-100-3 du Code de commerce.

Ce rapport a fait l’objet d’un examen par le Comité d’audit, réuni le 22 mars 2021 en présence des représentants des Commissaires aux comptes d’OSE Immunotherapeutics, puis a été approuvé par le Conseil d’Administration, réuni le 26 mars 2021, en présence des représentants des Commissaires aux comptes d’OSE Immunotherapeutics.

Ce rapport est présenté dans le cadre de l’assemblée générale ordinaire et extraordinaire des actionnaires d’OSE Immunotherapeutics appelée à se tenir le 24 juin 2021.

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 Alexis Peyroles.

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	- Administrateur de Theranexus SAS - Administrateur de Smart Immune	- Administrateur d'Abivax - Administrateur de Theradiag SA - Administrateur de Carthera SAS - Administrateur de Sensorion
Maryvonne Hiance	- Vice-Présidente de France Biotech - Vice-Présidente du pôle Atlanpole Biotherapies - Présidente de HealthTech For Care - Présidente de Olgram - Administrateur de Pherecydes Pharma	- Présidente de France Biotech - Administrateur de la société APAVE - Présidente du Conseil stratégique Olmix, Bréhan - Conseillère stratégique Goliver, Nantes
Sophie Brouard	- Directrice de la Recherche 1^{ère} classe CNRS	- Directrice de la Fondation Centaure - Administratrice de la Société Française d'Immunologie (SFI) - Vice-présidente Biologie santé région Pays de la Loire
Jean-Patrick Demonsang	- Président de Demonsang Consulting SAS - Président du CS de G1J Ile-de-France	- Président de Parexi SAS - Directeur Général de Genode Partners SAS
Brigitte Dréno	- Néant - Activités de Consulting : BMS, Fabre Oncology	- Vice-présidente déléguée à la Culture Scientifique et Technique à l'Université de Nantes
Didier Hoch	- Président du Conseil de surveillance Pherecydes Pharma - Administrateur de la Fondation "University of the Underground Charity" - Membre du Conseil stratégique Goliver Therapeutics	- 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
Alexis Peyroles	- Président d'Aperana Consulting - CEO d'OSE Immunotherapeutics Inc.	- Néant
Nicolas Poirier	- Membre du Conseil scientifique de MabDesign et de MabSillico	- Néant
Gérard Tobelem	- Administrateur de Dendrogenix	- Administrateur de SupBiotech - Administrateur de la Fondation d'entreprise Louis-Dreyfus - Président de Theradiag SA

- Présentation de chaque membre du Conseil d'Administration

Les neuf 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 66 ANS, FRANÇAISE	286, BOULEVARD RASPAIL 75014 PARIS	1 978 663 ACTIONS
ADMINISTRATEUR, PRESIDENTE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION		
Expérience professionnelle / Expertises		
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 M€ 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). Dominique Costantini est médecin, immunologiste (Université René Descartes Paris V).		
Durée du mandat		
27/04/2012		Mandat en cours
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 et Directrice du développement	- Administrateur de Theranexus SAS - Administrateur de Smart Immune	

MARYVONNE HIANCE 72 ANS, FRANÇAISE	35, RUE EDISON 44000 NANTES	424 084 ACTIONS
ADMINISTRATEUR, VICE-PRÉSIDENTE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION		
Expérience professionnelle / Expertises		
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 est Vice-Présidente de France Biotech.		
Durée du mandat		
31/05/2016		Mandat en cours
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 et Directrice des Relations publiques	- Vice-Présidente de France Biotech - Vice-Présidente du pôle Atlanpole Biotherapies - Présidente de HealthTech For Care - Présidente de Olgram - Administrateur de Pherecydes Pharma	

SOPHIE BROUARD 50 ANS, FRANÇAISE	LES VAUX 44240 SUCE SUR ERDRE	202 904 ACTIONS
ADMINISTRATEUR		
Expérience professionnelle / Expertises		
Sophie Brouard est Directrice de recherche au CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique) à Nantes, en charge d'une unité dédiée à la transplantation et ses mécanismes. Précédemment, elle dirigé le Comité de Direction de la Fondation Centaure, mondialement reconnue pour ses travaux sur les mécanismes immunologiques du diabète, dans des modèles expérimentaux et dans la réalisation d'essais thérapeutiques chez les patients diabétiques. Elle est co-fondatrice d'Effimune et est l'auteur de plus de 130 publications scientifiques et d'une dizaine de brevets.		

Sophie Brouard est immunologiste, vétérinaire, spécialiste des greffes. Elle a complété sa formation en post-doctorat à l'Ecole médicale d'Harvard à Boston.	
Durée du mandat	
31/05/2016	Mandat en cours
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	Directrice de la Recherche 1 ^{ère} classe CNRS

JEAN-PATRICK DEMONSANG 68 ANS, FRANÇAIS	149, RUE LOUIS ROUQUIER 92300 LEVALLOIS-PERRET	30 000 ACTIONS
ADMINISTRATEUR		
Expérience professionnelle / Expertises		
Président et Directeur Général jusqu'en 2013 de Seventure Partners, Jean-Patrick Demonsang a soutenu l'activité de plus de 150 sociétés dans les secteurs des technologies de l'information et des sciences de la vie. Grand entrepreneur, ayant à son actif la création et la direction de plusieurs PME, il est également à l'origine du premier club pour start-ups. Jean-Patrick Demonsang est titulaire d'un MBA de HEC et diplômé de physique.		
Durée du mandat		
10/04/2014		Mandat en cours
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	- Président de Demonsang Consulting SAS - Président du CS de G1J Ile-de-France	

BRIGITTE DRENO 68 ANS, FRANÇAISE	10, RUE VOLTAIRE 44000 NANTES	0 ACTION
ADMINISTRATEUR		
Expérience professionnelle / Expertises		
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.		
Durée du mandat		
14/06/2017		Mandat en cours
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	Activités de Consulting : BMS, Fabre Oncology	

DIDIER HOCH 65 ANS, FRANÇAIS	1508 ROUTE DE BELLEGARDE LA SAUZEE 42210 SAINT CYR LES VIGNES	7 334 ACTIONS
ADMINISTRATEUR		
Expérience professionnelle / Expertises		
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). 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 Pherecydes, Goliver Therapeutics et l'University of the Underground Charity Foundation (Pays-Bas).		

Didier Hoch est médecin.	
Durée du mandat	
31/05/2016	Mandat en cours
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	- Président du Conseil de surveillance Pherecydes Pharma - Administrateur de la Fondation "University of the Underground Charity" - Membre du Conseil stratégique Goliver Therapeutics

ALEXIS PEYROLES 48 ANS, FRANÇAIS	158, RUE DIDEROT 94300 VINCENNES	768 499 ACTIONS
ADMINISTRATEUR, DIRECTEUR GENERAL		
Expérience professionnelle / Expertises		
Alexis Peyroles a acquis une expérience de plus de 20 ans dans le management et le contrôle financier, notamment à l'international. Il a débuté sa carrière en 1996 chez Sanofi–Aventis au Japon, en charge du Contrôle financier pour la zone Asie, puis en Lettonie pour l'ensemble des Pays Baltes. Par la suite, il a pris en charge les activités de Business Développement pour la zone Europe de l'Est. En 2005, Alexis a rejoint le groupe Guerbet, leader dans le domaine des produits de contraste (notamment pour l'imagerie médicale) en tant que Directeur du Contrôle de gestion. En 2009, il est nommé Directeur Général Amérique Latine, basé au Brésil. Alexis Peyroles s'est associé à OSE Pharma dès 2013 en tant que Directeur Financier et en charge du Business Développement. De mai 2016 (date de la fusion d'OSE Pharma avec Effimune) à avril 2018, Alexis a été Directeur Général délégué d'OSE Immunotherapeutics, en charge des Finances, du Business Développement et des Opérations. Alexis Peyroles est diplômé de l'EDHEC Business School et il est titulaire d'un Executive MBA de l'Imperial College de Londres.		
Durée du mandat		
31/05/2016		Mandat en cours
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 et Directeur général	- Président d'Aperana Consulting - CEO d'OSE Immunotherapeutics Inc.

NICOLAS POIRIER 39 ANS, FRANÇAIS	MPASSE DE LA ROCHERE 44119 GRANDCHAMPS DES FONTAINES	92 802 ACTIONS
ADMINISTRATEUR REPRESENTANT LES SALARIES ACTIONNAIRES		
Expérience professionnelle / Expertises		
Nicolas Poirier est 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. Nicolas Poirier est Docteurs en Sciences en Immunologie.		
Durée du mandat		
26/06/2019		Mandat en cours
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 représentant les salariés actionnaires et Directeur scientifique	Membre du Conseil scientifique de MabDesign et de MabSilloco	

GERARD TOBELEM 73 ANS, FRANÇAIS	113, RUE MONGE 75005 PARIS	31 250 ACTIONS
ADMINISTRATEUR		
Expérience professionnelle / Expertises		
Ancien professeur d'hématologie à l'Université Paris 7 et chef de service des maladies du sang à l'Hôpital Lariboisière à Paris, Gérard Tobelem a été Président exécutif de l'Etablissement Français du Sang. Il a été récompensé par le premier prix Diderot Innovation en 2006 et a exercé des fonctions stratégiques au sein du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. Il a également conseillé différentes entreprises pharmaceutiques internationales dans leur stratégie de R&D.		
Durée du mandat		
Mandat en cours		
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	Administrateur de Dendrogenix	

- Evolution de la composition du Conseil d'Administration

Walter Flamenbaum a démissionné de ses fonctions d'administrateur le 19 février 2020. Cette démission a été actée par le Conseil d'administration le 26 mars 2020.

Le mandat d'administrateur de Gérard Tobelem, Brigitte Dréno et Jean-Patrick Demonsang ont été renouvelés par l'assemblée générale du 16 juin 2020 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 2022.

Le mandat de Dominique Costantini arrivant à échéance à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos au 31 décembre 2020, son renouvellement sera soumis à l'assemblée générale lors du vote appelé à se tenir le 24 juin 2021.

- Indépendance

Ces dispositions sont prévues aux articles 1 et 11 du Règlement intérieur du Conseil d'Administration.

Au 31 décembre 2020, la Société disposait de cinq administrateurs indépendants : Gérard Tobelem, Jean-Patrick Demonsang, Didier Hoch, Sophie Brouard et Brigitte Dréno. Un administrateur indépendant répond aux critères du code AFEP-MEDEF de décembre 2008 repris par le Code de gouvernement d'entreprise Middledenext de décembre 2009 suivants :

- Ne pas être salarié ou mandataire social de la Société, salarié ou administrateur de sa société mère ou d'une société qu'elle consolide et ne pas l'avoir été au cours des cinq années précédentes ;
- Ne pas être mandataire social d'une société dans laquelle la Société détient directement ou indirectement un mandat d'administrateur ou dans laquelle un salarié désigné en tant que tel ou un mandataire social de la Société (actuel ou l'ayant été depuis moins de cinq ans) détient un mandat d'administrateur ;
- Ne pas être client, fournisseur, banquier d'affaire, banquier de financement, significatif de la Société ou de son groupe, ou pour lequel la Société ou son groupe représente une part significative de l'activité, et ne pas l'avoir été au cours des deux années précédentes ;
- Ne pas être actionnaire de référence de la Société ;
- Ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
- Ne pas avoir été auditeur de la Société au cours des six années précédentes.

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 44,4% de femmes, conformément à la réglementation applicable depuis le 1^{er} janvier 2017 aux sociétés cotées.

1.1.2. 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 le 14 juin 2017. 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 26 mars 2021, 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 2020.

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.

1.1.3. Travaux du Conseil d'Administration en 2020

- Nombre de réunions

En 2020, 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 2020, le Conseil d'Administration de la Société s'est réuni 5 fois :

- 26 mars 2020 (examen et arrêté des comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2019, examen et arrêté des comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2019, examen des conventions des articles L.225-38 du Code de commerce, constatation de l'acquisition de 141.800 actions attribuées à titre gratuit aux salariés, examen des mandats des administrateurs, discussion sur l'opportunité des délégations, examen de la rémunération des dirigeants et fixation des rémunérations de l'activité des administrateurs, préparation du rapport de gestion du Conseil d'Administration et des autres rapports y afférents, fixation de l'ordre du jour de l'assemblée générale mixte ; autorisation de souscrire des emprunts) ;
- 17 juin 2020 (délégation au Directeur général aux fins de constater l'acquisition d'un maximum de 298.400 actions gratuites ; détermination des éléments de rémunération fixe du Directeur des Opérations, Directeur Général ; attribution de 150.000 actions gratuites au profit d'Alexis Peyroles ; attribution de 100.000 actions gratuites au profit de Nicolas Poirier ; attribution d'un maximum de 250.000 actions gratuites au bénéfice de l'ensemble des salariés non-mandataires sociaux de la Société et délégation de pouvoir au Directeur général ; détermination des éléments de rémunération fixe du Directeur du développement, Président du Conseil d'administration ; émission de 70.000 BSPCE aux administrateurs) ;

- 17 septembre 2020 (examen et arrêté des comptes consolidés du premier semestre 2020) ;
- 18 novembre 2020 (revue stratégique) ;
- 8 décembre 2020 (émission d'actions gratuites suite à leur attribution, validation des objectifs variables 2020 de la direction et fixation des objectifs 2021 ; approbation du financement de la BEI).

Le taux de présence moyen des membres au Conseil a été de 98,15 %.

- Principaux sujets traités

Le Conseil a pris, au cours de l'exercice 2020 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®, CoVepiT), en immuno-oncologie (BI 765063 (OSE-172), plateforme BiCKI®, CLEC-1, OSE-279), et en auto-immunité (FR104, OSE-127/S95011) et inflammation (OSE-230), en propre ou en partenariat.

1.1.4. 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 par Monsieur Alexis Peyroles 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 intellectuel 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 :

- Liquidier, 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.

1.1.5. 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 de 140.000 euros annuel brut (pour 104 heures de travail mensuel). Il est prévu une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs. Son contrat de travail a été modifié en avril 2015 pour le porter à 133 heures de travail mensuel, soit une rémunération annuelle brute de 180.000 euros hors rémunération variable. Le Conseil d'Administration du 23 juin 2015, suivant la recommandation du Comité des nominations et rémunérations du 22 juin 2015, a octroyé une rémunération variable au titre de l'exercice 2014 de 25.000 euros bruts pour Dominique Costantini. Madame Costantini a conclu un avenant à son contrat de travail le 1^{er}

octobre 2016 pour le porter à 151,67 heures de travail mensuel, soit une rémunération annuelle brute de 205.314 euros annuel brut, passée à 275.000 euros annuel brut au 1^{er} juillet 2019, puis à 302.500 euros annuel brut au 1^{er} juillet 2020. Il est prévu une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs.

La Société maintient ce contrat en raison de son ancienneté et des fonctions techniques distinctes que Dominique Costantini exerce en matière de business développement et de relations avec les autorités de santé. Elle est sous l'autorité hiérarchique du Directeur Général Alexis Peyroles. 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.

Alexis Peyroles, Directeur Général, a signé un contrat de travail à durée indéterminée le 1er juillet 2014, modifié par avenant effectif au 1^{er} juillet 2018 en qualité de Directeur des Opérations de 250.000 euros annuel brut, puis de nouveau modifié par un avenant effectif au 1^{er} juillet 2019 à 350.000 euros annuel brut. Il est prévu une rémunération variable jusqu'à 50% de la rémunération brute annuelle en fonction de l'atteinte des objectifs, dont 50% sous forme d'actions gratuites.

La Société maintient ce contrat en raison de son ancienneté et des fonctions techniques distinctes qu'Alexis Peyroles exerce en matière de collaborations commerciales internationales et d'exécution d'accords de licence. Il est 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 des opérations et aux collaborations commerciales internationales.

Maryvonne Hiance, Vice-Présidente d'OSE Immunotherapeutics, assure un rôle opérationnel de Directrice des Relations Publiques auprès de la direction générale en vertu d'un contrat en date du 31 mai 2016. La rémunération au titre de ce contrat de travail est calculée sur une base de 120 000 euros annuelle brute. Le contrat de travail a pris effet le 31 mai 2016, concomitamment à la réalisation de la fusion. Il est par ailleurs prévu une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs. La Société maintient ce contrat en raison de son ancienneté et des fonctions techniques distinctes que Maryvonne Hiance exerce en matière de stratégie et de relations avec les pouvoirs publics.

1.1.6. 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.

1.1.7. Comités du Conseil d'Administration

1.1.7.1. Comité d'audit

- Composition :

Le Comité d'audit est composé de Monsieur Jean Patrick Demonsang (Président du Comité) et Monsieur Didier Hoch, nommés pour une durée de deux ans à l'occasion du Conseil d'Administration du 26 juin 2019.

Les membres indépendants sont Monsieur Jean Patrick Demonsang et Monsieur Didier Hoch. Monsieur Jean Patrick Demonsang présente également des compétences particulières en matière financière, comptable ou de contrôle légal des comptes.

- 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/combinaison 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 2020 :

Le Comité d'audit s'est réuni deux fois en 2020, à l'occasion de l'examen et arrêté des comptes sociaux et consolidés de l'exercice 2019 (23 mars 2020) et de l'examen et arrêté des comptes consolidés du premier semestre 2020 (15 septembre 2020).

1.1.7.2. Comité des rémunérations et des nominations

• Composition :

Le Comité des rémunérations et des nominations est composé de Monsieur Gérard Tobelem (Président du Comité) et de Madame Maryvonne Hiance, nommés pour une durée de deux ans à l'occasion du Conseil d'Administration du 26 juin 2019.

Le membre indépendant est Monsieur Gérard Tobelem.

• 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 2020 :

Le Comité des rémunérations et des nominations s'est réuni deux fois en 2020, le 17 juin à l'occasion de la revue des rémunérations des dirigeants et attribution d'actions gratuites aux salariés et BSPCE, et le 8 décembre à l'occasion d'attribution d'actions gratuites et détermination des objectifs du Directeur Général et du Président du Conseil d'Administration.

1.1.8. 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.

1.1.9. 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 1.1.5, 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 annuel brut hors rémunération variable au 1^{er} juillet 2020.

Comme indiqué dans le paragraphe 1.1.5, Alexis Peyroles, Directeur Général, a signé un contrat de travail à durée indéterminée en qualité de Directeur des Opérations de 350.000 euros annuel brut. Il est prévu une rémunération variable jusqu'à 50% de la rémunération brute annuelle en fonction de l'atteinte des objectifs, dont 50% sous forme d'actions gratuites.

Maryvonne Hiance, Vice-Présidente d'OSE Immunotherapeutics, assure un rôle opérationnel de Directrice des Relations Publiques auprès de la direction générale en vertu d'un contrat en date du 31 mai 2016. La rémunération au titre de ce contrat de travail est calculée sur une base de 120 000 euros annuelle brute. Il est par ailleurs prévu une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs.

Monsieur Nicolas Poirier, élu administrateur représentant les salariés actionnaires le 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 calculée sur une base de 180.000 euros annuelle brute, portée à 200.000 euros annuel brut depuis le 1^{er} juillet 2020. Il est par ailleurs prévu une rémunération variable.

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 gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites, MiddleNext, décembre 2009).

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 [https://www.middlednext.com/IMG/pdf/c1 - cahier 10 middlenext code de gouvernance 2016.pdf](https://www.middlednext.com/IMG/pdf/c1_-_cahier_10_middlednext_code_de_gouvernance_2016.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 2015.

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 2020 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. Seules les résolutions relatives aux rémunérations de Dominique Costantini et Alexis Peyroles au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2020 seront soumises au vote ex post spécifique à la prochaine Assemblée Générale, Maryvonne Hiance et Nicolas Poirier n'étant pas rémunérés au titre de leur mandat social mais au titre de leur contrat de travail (respectivement en leur qualité de Directrice des Relations Publiques et Directeur Scientifique).

À compter de l'exercice 2020, le versement de la rémunération allouée aux administrateurs (ex « jetons de présence ») 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 2020 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 2020, les seuls mandataires sociaux dirigeants étaient Dominique Costantini, Maryvonne Hiance et Alexis Peyroles. Aucune rémunération n'a été versée aux mandataires sociaux dirigeants au cours de l'année 2020 au titre de leurs mandats sociaux.

- Eléments de la rémunération versée en 2020 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 2020 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 (pour 151,67 heures de travail mensuel) depuis le 1^{er} juillet 2020. Cette augmentation a été décidée lors du Conseil d'Administration du 17 juin 2020, 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 10 décembre 2019 avait fixé les objectifs suivants au titre de l'exercice 2020 à Dominique Costantini au titre de son contrat de Directrice du développement précoce : continuer à développer le portefeuille Clinique ; anticiper l'avenir avec de nouveaux projets de Recherche à amener vers la Clinique. Ces objectifs ont été atteints sur l'exercice 2020. La rémunération variable de trois mois de salaires a été payée en numéraire.

Le Conseil d'Administration du 17 juin 2020 a accordé 10.000 BSPCE à chaque administrateur, y compris à Dominique Costantini.

- Eléments de la rémunération versée en 2020 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 2020 au Directeur Général, Monsieur Alexis Peyroles :

Alexis Peyroles, Directeur Général, a signé un contrat de travail à durée indéterminée le 1er juillet 2014, modifié par avenant effectif au 1^{er} juillet 2018 en qualité de Directeur des Opérations de 250.000 euros annuel brut, puis de nouveau modifié par un avenant effectif au 1^{er} juillet 2019 à 350.000 euros annuel brut. Cette augmentation a été décidée lors du Conseil d'Administration du 26 juin 2019, 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 prévu une rémunération variable jusqu'à 50% de la rémunération brute annuelle en fonction de l'atteinte des objectifs, dont 50% sous forme d'actions gratuites.

Le Conseil d'Administration réuni le 10 décembre 2019, suivant la recommandation du Comité des nominations et rémunérations, a fixé les objectifs d'Alexis Peyroles au titre de l'exercice 2020 comme suit : réussir la poursuite du développement clinique du portefeuille ; moteur R&D et reconnaissance scientifique ; signer un nouveau partenariat sur le portefeuille d'OSE et/ou obtenir un financement. Ces objectifs ont été atteints en global à hauteur de 100% sur l'exercice 2020. Ils ont donné lieu à paiement d'une rémunération variable de 175.000 euros, payée pour 87.500 € en numéraire, et par le biais de 11.363 actions.

- Eléments de la rémunération versée en 2020 ou attribuée au titre de ce même exercice aux autres mandataires sociaux (à titre indicatif)

Maryvonne Hiance et Nicolas Poirier n'étant rémunérés qu'au titre de leur contrat de travail respectif, les éléments composant leur rémunération ainsi que les avantages en nature leur étant attribués sont présentés ici à titre purement indicatifs :

Maryvonne Hiance, Vice-Présidente d'OSE Immunotherapeutics, assure un rôle opérationnel de Directrice des Relations Publiques auprès de la Direction générale en vertu d'un contrat en date du 31 mai 2016. La rémunération au titre de ce contrat de travail est calculée sur une base de 120 000 euros annuelle brute. Il est par ailleurs prévu une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs.

Cette rémunération a été confirmée lors du Conseil d'Administration du 26 juin 2019, 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.

Le Conseil d'Administration du 17 juin 2020 a accordé 10.000 BSPCE à chaque administrateur, y compris à Maryvonne Hiance.

Nicolas Poirier, élu administrateur représentant les salariés actionnaires le 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 calculée sur une base de 180.000 euros annuelle brute, portée à 200.000 euros annuel brut depuis le 1^{er} juillet 2020. Il est par ailleurs prévu une rémunération variable. Son mandat de salarié préexistant et étant justement le fondement de sa nomination en qualité d'administrateur représentant les salariés actionnaires, 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 du 17 juin 2020 a souhaité accorder à Nicolas Poirier un instrument de motivation sous la forme de 100.000 actions gratuites au titre de son leadership de l'équipe Recherche (période d'acquisition d'un an) (cf tableau n° 6 de la section 13.1 du Document d'Enregistrement Universel 2020).

1.3.2. Informations sur les rémunérations octroyées au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2020 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 » general)

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 2020.

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 2020

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 2020 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 2020 est approximativement la suivante :

- (a) Pour M. Alexis Peyroles, Directeur Général, la rémunération fixe représente 77,8 % et la rémunération variable et 18,4 % de la rémunération totale,
- (b) Pour Mme Dominique Costantini, Président du Conseil d'administration, la rémunération fixe représente 77,4 % et la rémunération variable et 18,1 % 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 16 juin 2020 dans ses 9e et 10e résolutions a, conformément à la loi alors 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 2019.

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 2020

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 2020.

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 2016	Exercice 2017	Exercice 2018	Exercice 2019	Exercice 2020
Président du conseil d'administration*					
ratio avec rémunération moyenne des salariés	518%	485%	597%	470%	596%
ratio avec rémunération médiane des salariés	700%	644%	799%	622%	861%
Directeur général**					
ratio avec rémunération moyenne des salariés	491%	1657%	1351%	1514%	2441%
ratio avec rémunération médiane des salariés	664%	2199%	1809%	2004%	3525%

* Madame Dominique Costantini était Directeur Général entre 2014 et mars 2018, puis Président du Conseil d'administration depuis cette date. Les ratios ont été calculés sur la base des rémunérations cumulées versées à Madame Costantini au titre de son mandat et au titre de son contrat de travail. Les attributions d'actions gratuites ont également été prises en compte dans le calcul de ces ratios.

** Monsieur Alexis Peyroles était Directeur Général Délégué entre mai 2016 et mars 2018, puis Directeur général depuis cette date. Les ratios ont été calculés sur la base des rémunérations cumulées versées à M. Peyroles au titre de son mandat et au titre de son contrat de travail. 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 2021 (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 2020.

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 Alexis Peyroles, Directeur Général et 9 administrateurs parmi lesquels Dominique Costantini et Alexis Pèyroles.

Dominique Costantini et Alexis Peyroles sont rémunérés par la Société au titre de leur contrat de travail. Maryvonne Hiance et Nicolas Poirier, administrateurs, sont rémunérés au titre de leur contrat de travail et non de leur mandat social. Les administrateurs de la Société sont rémunérés au titre d'une somme fixe annuelle (ex jetons de présence) 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 2020.

Sur la base d'un rapport émis par le Conseil d'Administration, il sera proposé à l'Assemblée Générale Mixte du 24 juin 2021 de voter la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice suivant.

Si l'Assemblée Générale Mixte du 24 juin 2021 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 2020.

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.

Il est proposé que le montant de la rémunération de l'activité des administrateurs soit porté à 300.000 euros par an lors de la prochaine Assemblée générale appelée à se tenir le 24 juin 2021.

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 2021, Madame Costantini percevra son salaire de Directrice du Développement sur la base d'une rémunération de 302.500 euros annuelle brute (pour 151,67 heures de travail mensuel).

Au titre de l'exercice 2021, ses objectifs ont été fixés comme suit : réussir la poursuite du développement clinique du portefeuille de la Société, moteur R&D et reconnaissance scientifique, mise en place de la stratégie de croissance. 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 comme tout autre administrateur.

Il est rappelé qu'au titre de son mandat d'administrateur, Dominique Costantini a perçu 16 685 euros au titre des rémunérations de l'activité des administrateurs pour l'année 2020.

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 2021, Alexis Peyroles percevra son salaire de Directeur des Opérations sur la base d'une rémunération de 350.000 euros annuel brut.

Au titre de l'exercice 2021, le Conseil d'Administration du 8 décembre 2020, suivant la recommandation du Comité des nominations et rémunérations du même jour, a fixé les objectifs d'Alexis Peyroles comme suit : réussir la poursuite du développement clinique du portefeuille de la Société, moteur R&D et reconnaissance scientifique, mise en place de la stratégie de croissance. La rémunération variable serait de 50% de la rémunération fixe sur objectif, dont la moitié payée en 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 2020, Alexis Peyroles s'est vu définitivement attribué 150.000 actions gratuites à l'issue de la période d'acquisition (le 27 juin 2020) et 22.625 actions gratuites à l'issue de la période d'acquisition (le 18 décembre 2020). Le Conseil d'Administration lui a par ailleurs attribué 161.363 actions gratuites (150.000 le 17 juin 2020 et 11.363 le 8 décembre 2020 correspondant à la part variable de sa rémunération sur objectifs 2020). 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.

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, Alexis Peyroles 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, Alexis Peyroles a perçu 16.685 euros au titre des rémunérations de l'activité des administrateurs pour l'année 2020.

e) Absence d'autres avantages

Alexis Peyroles ne bénéficie d'aucun autre avantage.

1.4.2.3 Description des principes et critères de rémunération de la Vice-Présidente et administrateur

Selon les statuts de la Société, la rémunération des administrateurs est décidée par le Conseil d'administration, dans l'enveloppe de rémunérations de l'activité des administrateurs.

a) Absence de rémunération fixe et variable

La fonction de Vice-Président du Conseil d'Administration, exercée par Maryvonne Hiance, ne donne pas droit à une rémunération spécifique.

Maryvonne Hiance a assuré un rôle opérationnel de Conseiller Stratégique auprès de la Direction Générale en vertu d'un contrat en date du 31 mai 2016. Dans sa séance du 26 juin 2019, le Conseil d'Administration a souhaité modifier l'intitulé et la fonction de son contrat de travail pour un poste de Directrice des Relations Publiques, modification faite sans augmentation salariale. La rémunération au titre de ce contrat de travail est calculée sur une base de 120 000 euros annuelle brute. Le contrat de travail a pris effet le 31 mai 2016, concomitamment à la réalisation de la fusion. Il est par ailleurs prévu une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaire en fonction de l'atteinte des objectifs.

b) Absence de rémunération exceptionnelle

Outre sa rémunération au titre de son contrat de travail (cf a) ci-dessus), le Vice-Président du Conseil d'Administration ne dispose pas d'indemnité de départ ni d'indemnité de non-concurrence.

c) Attribution de titres donnant accès au capital

En 2020, Maryvonne Hiance s'est vue définitivement attribuée 25.000 actions gratuites à l'issue de la période d'acquisition (le 27 juin 2020). Le Conseil d'Administration lui a par ailleurs attribué 10.000 BSPCE le 17 juin 2020.

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, Maryvonne Hiance s'est engagée 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

La Vice-Présidente du Conseil d'administration 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, Maryvonne Hiance a perçu 22.724 euros au titre des rémunérations de l'activité des administrateurs pour l'année 2020.

e) Absence d'autres avantages

Maryvonne Hiance ne bénéficie d'aucun autre avantage.

1.4.2.4 Description des principes et critères de rémunération du Directeur scientifique, par ailleurs administrateur représentant les salariés actionnaires

La rémunération de l'administrateur représentant les salariés actionnaires est la même que celle allouée aux administrateurs.

f) Absence de rémunération fixe et variable

L'administrateur représentant les salariés actionnaires ne dispose d'aucune rémunération au titre de son mandat social.

Nicolas Poirier a signé initialement avec la Société un contrat de travail à durée indéterminée en tant que Directeur scientifique le 31 mai 2016. La rémunération au titre de ce contrat de travail est calculée sur une base de 180 000 euros annuelle brute, augmentée à 200.000 € annuel brut à compter du 1^{er} juillet 2020. Il est par ailleurs prévu une rémunération variable.

g) Absence de rémunération exceptionnelle

Outre sa rémunération au titre de son contrat de travail (cf a) ci-dessus), Nicolas Poirier ne dispose pas d'indemnité de départ ni d'indemnité de non-concurrence.

h) Attribution de titres donnant accès au capital

En 2020, Nicolas Poirier s'est vu définitivement attribué 25.000 actions gratuites à l'issue de la période d'acquisition (le 26 mars 2020) et 25.000 actions gratuites à l'issue de la période d'acquisition (le 27 juin 2020). Le Conseil d'Administration lui a par ailleurs attribué 100.000 actions gratuites le 17 juin 2020.

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, Nicolas 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.

i) Attribution d'une rémunération de l'activité en tant qu'administrateur

L'administrateur représentant les salariés actionnaires 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, Nicolas Poirier a perçu 18.937 euros au titre des rémunérations de l'activité des administrateurs pour l'année 2020.

j) Absence d'autres avantages

Nicolas Poirier ne bénéficie d'aucun autre avantage.

1.4.3. Politique de rémunération des administrateurs

L'Assemblée générale du 14 juin 2017 a fixé le montant global des jetons de présence alloués au Conseil d'Administration à la somme de deux cent mille euros (200.000 €) net pour les exercices ultérieurs, et ce jusqu'à nouvelle décision de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires.

Lors de sa séance du 26 juin 2019, le Conseil d'Administration a décidé d'attribuer des jetons de présence aux administrateurs 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 2.500 euros par réunion, tandis que ceux engagés pour des réunions en Europe seront pris en charge à hauteur de 500 euros par réunion.

Il a été décidé, lors du Conseil d'Administration du 28 mars 2019, d'inclure le Président du Conseil d'Administration et le Directeur Général dans les administrateurs bénéficiant de ces jetons de présence.

En raison de l'épidémie de Covid-19 rendant difficile ou impossible la tenue de réunions physiques, le Directeur général, en accord avec les membres du Comité des nominations et des rémunérations, a adapté les règles ci-dessus. Il a décidé que la participation des administrateurs ayant assisté par audio ou visioconférence aux réunions du Conseil depuis mars 2020 sera rémunérée de manière identique à ceux ayant participé physiquement, et que cette règle s'appliquerait également à toutes les réunions du Conseil et de ses comités pour la durée de la période d'urgence sanitaire.

Les membres du Conseil d'Administration ont perçu de la Société un total de 148 500 euros nets de rémunération de l'activité au titre de l'exercice 2020.

Il est proposé que le montant de la rémunération de l'activité des administrateurs soit porté à 300.000 euros par an lors de la prochaine Assemblée générale appelée à se tenir le 24 juin 2021.

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.

1.4.3 Retraites et autres avantages

1.4.3.1 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.

4.2.2.2 Autres avantages

Au 31/12/2020, 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.

5 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
La liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci.	Néant
Les 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
Les 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)
Les accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société, sauf si cette divulgation, hors 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)
Les 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 – 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'Émetteur	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 réintégrées 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