

MISE À JOUR

3 « NOUVELLES » ÉTUDES EN 2018

Après une année 2017 à moult rebondissements, nous y voyons plus clair en ce début d'année. La reprise de l'étude évaluant Tedopi dans le cancer du poumon non à petites cellules a été validée par la société et les autorités de santé américaine : une première étape recrutant 100 patients avec des résultats prévus courant 2020, et une seconde étape qui sera à définir au vu de ces résultats (extension ou non de l'essai). En parallèle, les deux partenariats signés avec Janssen et Servier suivent leurs cours avec l'entrée cette année de FR104 en phase II et OSE 127 en phase I. Nous maintenons notre recommandation à ACHAT.

Martial Descoutures
+33 1 44 88 88 09
mdescoutures@invest-securities.com

Thibaut Voglimacci -
Stephanopoli
+33 1 44 88 77 95
tvoglimacci@invest-securities.com

Un nouveau design clinique

Après avoir reçu la recommandation du DSMB sur la reprise de l'étude évaluant Tedopi dans le NSCLC, OSE IMMUNOTHERAPEUTICS a reçu l'approbation des autorités réglementaires américaines il y a quelques jours pour reprendre son étude. Une première étape recrutera 100 patients avec des résultats prévus fin-2020. Suite à cela il sera décidé au vu des résultats cliniques si une extension sera appropriée ou non. Pour rappel, cette étude sera recentrée sur les patients en échec suite à un traitement avec un inhibiteur de point de contrôle (PD1/PDL1).

Cette reprise d'une phase III est une excellente nouvelle pour la société puisqu'elle lui permet de sortir d'une impasse sur son actif phare, Tedopi.

Dans ce contexte nous considérons que des premières ventes du produit pourraient survenir en 2022 pour un pic de ventes de 730m€. Nous considérons toujours qu'OSE n'a pas la vocation de commercialiser en propre Tedopi. Aussi nous prenons l'hypothèse d'un accord de commercialisation global en 2021 après publications des résultats cliniques.

Deux partenariats, un portefeuille diversifié qui diminue le risque

Suite à son rapprochement avec Effimune, OSE IMMUNOTHERAPEUTICS présente un pipeline plus exhaustif qui permet de diversifier le risque. Aujourd'hui, les deux principaux partenariats du groupe ont été réalisés sur les programmes de développement contre les maladies auto-immunes. Le premier se nomme FR104 et a été pris en licence par Janssen (J&J) dont la phase II devrait débuter cette année. OSE-127 est le second composé développé dans des maladies auto-immunes. Tout comme FR 104, le composé a déjà été pris en licence par un acteur de l'industrie pharmaceutique : Servier. Le montant total de ces deux accords pourrait dépasser les 400m€ de milestones, accompagnés de redevances sur les ventes futures.

Notre OC reste inchangé. Pour rappel, nous incluons dans notre modèle un financement fin 2018 / début 2019 d'un montant de 15m€ permettant de terminer l'étude de phase III évaluant Tedopi mais aussi d'accélérer le pipeline early stage (OSE 172 et OSE 703). Nous maintenons notre recommandation à ACHAT.

en € / action	2016	2017e	2018e
BNA dilué	2,07	-0,64	-0,82
var. 1 an	n.s.	n.s.	n.s.
Révisions	-351,0%	n.s.	n.s.

au 31/12	2016	2017e	2018e
PE	n.s.	n.s.	n.s.
VE/CA	n.s.	n.s.	n.s.
VE/EBITDA	n.s.	n.s.	n.s.
VE/EBITA	n.s.	n.s.	n.s.
FCF yield*	n.s.	n.s.	n.s.
Rendement	n.s.	n.s.	n.s.

* FCF opérationnel fiscalisé avant BFR rapporté à la VE

Informations clés			
Cours actuel (€)	3,63		
Nb d'actions (m)	14,4		
Capitalisation (m€)	52		
Capi. flottante (m€)	24		
ISIN	FR0012127173		
Ticker	OSE-FR		
Secteur DJ	Health Technology		

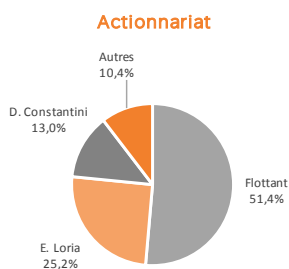
	1m	3m	Dp 31/12
Variation absolue	-0,8%	-4,5%	-5,7%
Variation relative	-4,1%	-5,7%	-6,2%

Source : Factset, estimations Invest Securities

THESE D'INVESTISSEMENT

Biotech française spécialisée dans le développement de produits en immuno-oncologie et dans les maladies auto-immunes. Deux partenariats ont déjà été signés avec Janssen et Servier. Après avoir eu validation de la reprise de l'étude de Tedopi par le DSMB, nous attendons à CT l'aval des autorités de santé européenne. La société a selon nous une visibilité financière jusqu'à fin 2018/début 2019.

DONNÉES FINANCIÈRES



Données par action	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017e	2018e
BNA publié	n.s.	-0,35	-0,04	-0,35	-0,57	2,07	-0,64	-0,82
BNA corrigé dilué	n.s.	-0,35	-0,04	-0,35	-0,57	2,07	-0,64	-0,82
Ecart /consensus	n.s.	n.s.	n.s.	+0,8%	-1,9%	+25,5%	-7,8%	+1,6%
Dividende	n.s.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Ratios valorisation	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017e	2018e
P/E	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
VE/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
VE/EBITDA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
VE/EBITA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
FCF yield op. avt BFR	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
FCF yield opérationnel	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Rendement	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

NB : les ratios sont calculés sur le cours moyen annuel pour les exercices terminés

Valeur d'Entreprise (m€)	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017e	2018e
Cours en €	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	7,1	6,8	3,6	3,6
Capitalisation	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	71	67	36	36
Dette Nette	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-14	-17	-16	-19
Valeur des minoritaires	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0	0	0	0
Provisions/ quasi-dettes	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0	0	0	0
+/- corrections	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0	0	0	0
Valeur d'Entreprise (VE)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	57	51	21	17

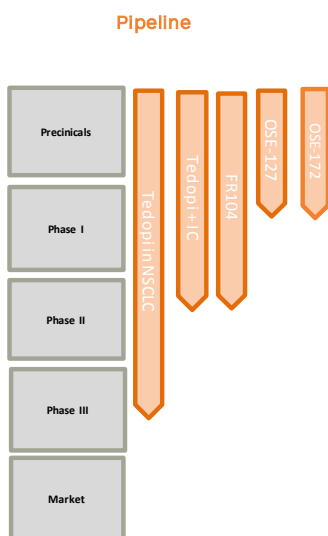
Compte résultat (m€)	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017e	2018e
CA	n.s.	0	0	0	0	0	0	0
var.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
EBITDA	n.s.	-1	0	-3	-5	-8	-9	-11
EBITA	n.s.	-1	0	-3	-5	-8	-9	-11
var.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
EBIT	n.s.	-1	0	-3	-5	17	-9	-11
Résultat financier	n.s.	0	0	0	0	0	0	0
IS	n.s.	0	0	0	0	3	2	3
SME+Minoritaires	n.s.	0	0	0	0	0	0	0
RN pdg publié	n.s.	-1	0	-3	-6	21	-6	-8
RN pdg corrigé	n.s.	-1	0	-3	-6	21	-6	-8
var.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tableau de flux (m€)	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017e	2018e
EBITDA	n.s.	-1	0	-3	-5	-8	-9	-11
IS théorique / EBITA	n.s.	0	0	0	0	0	0	0
Total capex	n.s.	0	0	0	0	-3	0	-2
FCF op. net IS avt BFR	n.s.	-1	0	-3	-5	-11	-9	-13
Variation BFR	n.s.	0	0	1	-1	0	6	-1
FCF op.net IS après BFR	n.s.	-1	0	-2	-6	-11	-3	-14
Acquisitions/cessions	n.s.	0	0	0	0	6	0	0
Variation de capital	n.s.	0	0	3	20	0	0	15
Dividendes versés nets	n.s.	0	0	0	0	0	0	0
Autres dont correction IS	n.s.	0	0	0	-5	6	0	0
Free cash-flow publié	0	-1	0	1	8	1	-3	1

Bilan	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017e	2018e
Actifs immobilisés	n.s.	0	0	0	0	53	53	53
dont incorporels/GW	n.s.	0	0	0	0	53	53	55
BFR	n.s.	0	0	0	0	0	-6	-5
Capitaux Propres groupe	n.s.	-1	-1	-1	14	65	58	65
Minoritaires	n.s.	0	0	0	0	0	0	0
Provisions	n.s.	0	0	0	0	5	4	2
Dette fl. nette	n.s.	1	1	0	-14	-17	-16	-19

Ratios financiers (%)	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017e	2018e
EBITDA/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
EBITA/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
RN corrigé/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	5395,3%	n.s.	n.s.
ROCE	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ROE corrigé	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	32,0%	n.s.	n.s.
DN/FP	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
DN/EBITDA (en x)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Source : données sociétés, estimations Invest Securities



Prochains événements

2018: début ph I OSE-127, OSE-172

2018: début ph II Tedopi pancréas

SOMMAIRE

1- Tedopi, l'histoire repart	p.4
1.1 Retour sur une année 2017 mouvementée	p.5
1.2 Le rôle de l'immunothérapie dans le cancer du poumon NSCLC	p.6
1.3 Evolution de la prise en charge	p.9
1.4 Résumé / Conclusion	p.10
2- FR-104 en partenariat avec Johnson and Johnson	p.11
2.1 Présentation du mécanisme d'action de FR-104	p.12
2.2 Les maladies auto-immunes et la transplantation	p.13
2.3 Les enjeux du partenariat	p.14
3- OSE-127 avec Servier	p.15
3.1 Présentation du mécanisme d'action de OSE-127	p.16
3.2 Les maladies inflammatoires intestinales	p.17
3.3 Les enjeux du partenariat	p.18
4- Le reste du portefeuille	p.19
4.1 OSE-172, un checkpoint inhibiteur de nouvelle génération	p.20
4.2 OSE-703, une immunothérapie visant les tumeurs solides	p.22
5- Valorisation	p.23
5.1 Valorisation de Tedopi	p.24
5.2 Valorisation de FR-104 et de OSE-127	p.25

TEDOPI, L'HISTOIRE REPART

1.1 Retour sur une année 2017 mouvementée	p.5
1.2 Le rôle de l'immunothérapie dans le cancer du poumon NSCLC	p.6
1.3 Evolution de la prise en charge	p.9
1.4 Résumé / Conclusion	p.10

1- Tedopi, l'histoire repart

Après une année mouvementée concernant Tedopi, la feuille de route s'est éclaircie fin 2017 avec la décision de reprise de l'étude. Le plan est désormais clair : la reprise de l'étude de Tedopi en dernière ligne de traitement chez des patients ayant reçus au préalable une première / seconde ligne d'un checkpoint inhibiteur. La société a annoncé le recrutement de 100 nouveaux patients, pour des résultats courant 2020.

1.1 Une année 2017 mouvementée

Après des résultats de phase II prometteur de Tedopi en NSCLC, l'année 2017 a été marquée par l'annonce de la suspension temporaire des inclusions de son essai de phase III. Cette phase III, baptisée Atalante 1, visait 500 personnes à la fois en Europe et aux Etats-Unis, et avait la survie globale comme critère principal, et la survie sans progression (PFS) comme critère secondaire. Cependant, « un déséquilibre précoce du ratio bénéfique/risque » était malheureusement observé.

Son design était initialement centré sur une population HLA A2 positif en 2nd ou 3^{ème} ligne, que ce soit pour la population traitée ou pour le bras contrôle. Le schéma thérapeutique restait le même que celui qui avait porté ses fruits durant la phase II, à savoir une administration toutes les 3 semaines par voie sous-cutanée pour les 6 premières injections, puis tous les 2 à 3 mois la première année.

Pour rappel, la phase II avait montré une survie à un an atteinte chez 59% des patients sous Tedopi, c'est-à-dire des patients HLA A2 positifs, en comparaison de 49% des patients HLA A2 négatifs (p=0.063) du bras comparateur. De plus les résultats avaient montré une survie globale du patient sous traitement à 17,3 mois, à comparer à 12 mois dans le bras contrôle (p=0.086).

Bien que les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs, nous considérons ces résultats de phase II comme positifs d'un point de vue efficacité. En effet, le point important à souligner est la survie globale dans le bras contrôle qui atteignait 12 mois dans une population de patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules à un stade avancé. Cette survie s'avère élevée car, dans la littérature scientifique, il est considéré que la survie moyenne d'un patient atteint de cette pathologie à ce stade est de l'ordre de 8 mois (4 mois de différence avec le bras contrôle) et que la survie à un an est de 33% (vs 49% dans l'essai).

Cependant, après revu des premiers résultats, l'IDMC a préconisé la suspension temporaire de cet essai. Cette suspension a entraîné une pression boursière forte sur cette seconde partie d'année du fait du manque de visibilité.

Ainsi, en Décembre dernier, Ose Immunotherapeutics a annoncé avoir identifié une sous-population cible intéressante sur laquelle se focaliser. Suite à la recommandation faite par l'IDMC, l'étude reprendra le recrutement initial selon une nouvelle stratégie ciblant un groupe de patients en échec à un traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire PD-1/PD-L1. Aussi, nous pouvons considérer que ce n'est pas un changement intrinsèque du protocole mais un affinage de la population cible vers une population pour qui aucun produit n'est enregistré à l'heure actuelle.

Cette décision annonce le retour au premier plan de l'actif phare du groupe. L'aval des autorités compétentes, que nous anticipions fin mars, a eu lieu le 28 février dernier. La prochaine étape pour la société est donc de boucler son recrutement de 100 patients. Nous anticipons les résultats de ce nouvel essai de phase III au S2 2020.

1- Tedopi, l'histoire repart

1.2 Le rôle de l'immunothérapie dans le cancer du poumon NSCLC

Que ce soit en première ligne ou en seconde ligne du cancer du poumon non à petite cellules, nous pouvons considérer que les antiPD1 à minima et anti PDL1 jouent et joueront une place prépondérante. Bien qu'aucune étude en head to head n'ait été réalisé (ou meta analyse à grande échelle), nous pouvons penser qu'au-delà des différences mécaniques, une différence potentiellement clinique et de sécurité pourrait exister entre anti PD1 et PDL1.

En général, les résultats pour les anticorps anti-PD-L1 tels que Tecentriq de Roche et Imfinzi d'AZN ne semblent pas aussi convaincants que ceux concernant les anticorps anti-PD1, tels que Keytruda de Merck & Co et Opdivo de BMS (CF. Paragraphe 1,3).

OSE cible aujourd'hui des patients qui ont été préalablement traités sous un IO (que ce soit en vraie vie mais aussi en clinique). Le but étant de démontrer une amélioration de la survie globale chez des patients n'ayant plus d'alternative thérapeutique.

1.2.1 Retour sur le cancer du poumon

Le cancer du poumon est le deuxième type de cancer le plus fréquent chez les hommes (13% du total, 1,8m cas diagnostiqués dans le monde), et est de loin la principale cause de décès lié au cancer (21,1% du total). La proportion de décès est telle que le nombre de décès lié dépasse celui du sein (1,7m cas diagnostiqués) et du cancer colorectal (1,4m cas diagnostiqués), comme nous pouvons l'observer sur le tableau ci-dessous.

Répartition des décès liés au cancer

Type de cancers	Nombre de décès (en m)	% du total des décès liés au cancer
Poumon	1,69	21,1%
Foie	0,788	9,9%
Colorectal	0,774	9,7%
Estomac	0,754	9,4%
Sein	0,571	7,1%

Source : Invest Securities / OMS

Près de 60% des personnes atteintes d'un cancer du poumon ont un pronostic vital de moins d'un an, et 75% décèdent dans les deux ans suivant le diagnostic.

Il existe deux types de cancer du poumon :

- ❖ Le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC), qui représente environ 85% de l'ensemble des malades.
- ❖ Le cancer du poumon à petites cellules, qui représente les 15% restants.

C'est sur la première forme de cancer que se concentre le développement de OSE Immunotherapeutics. 45% de cette population présente une surexpression du récepteur HLA-A2, et c'est cette sous-population répondeuse qui est visée par Tedopi.

Rappelons qu'OSE a obtenu le statut de médicament orphelin aux Etats-Unis depuis 2013.

1- Tedopi, l'histoire repart

Fréquence et survie par stade du NSCLC

	Fréquence au diagnostic	Survie relative à 5 ans
Cancer localisé Stade I et II	15 à 30%	0,526
Cancer localement avancé Stade III	0,2	0,237
Cancer métastatique Stade IV	40 à 55%	0,038

Source : Invest Securities / OMS

Le schéma thérapeutique du NSCLC est fonction de l'évolution de la pathologie. On distingue différents stades d'évolution :

- ❖ Durant les stades I et II, le cancer est dit précoce, et il est possible de réaliser une ablation de la tumeur par chirurgie. Dans les cas où ce n'est pas possible, on recommande l'utilisation de la radiologie.
- ❖ Durant le stade III, cancer localement avancé, la meilleure option est la chirurgie à condition que la tumeur soit résécable. Si ce n'est pas le cas, l'utilisation de la chimiothérapie pré-chirurgie peut la rendre résécable. Sinon, les traitements consistent à concilier chimiothérapie et radiothérapie.
- ❖ Durant le stade IV, dit métastatique, le cancer du poumon s'est propagé au-delà du poumon, et le taux de survie à ce stade de développement est inférieur à 4%.

1.2.2 L'action de Tedopi

L'immunothérapie est devenue ces dernières années une voie incontournable pour lutter contre certains cancers. Pour se défendre contre la prolifération de bactéries, virus ou cellules cancéreuses, notre corps dispose d'un système immunitaire spécifique très efficace. Cependant, celui-ci présente quelques failles que la recherche scientifique cherche continuellement à corriger. Tedopi® s'inscrit dans cette problématique. En effet, cette immunothérapie spécifique a pour but d'activer le système immunitaire du patient pour combattre les agents cancéreux.

Tedopi ressemble à un vaccin thérapeutique, dans la mesure où il n'agit pas pour prévenir une éventuelle pathologie mais s'adresse à des personnes déjà atteintes. Cependant, il s'en distingue par trois aspects principaux :

- ❖ Il se focalise sur la réponse immunitaire T spécifique à un stade avancé du cancer;
- ❖ Il utilise plusieurs épitopes optimisés afin de renforcer la réponse immune des cellules T cytotoxiques;
- ❖ Son efficacité est renforcée par un choix d'antigènes tumoraux hétérogènes et non par le seul couple « un antigène / un anticorps »

1- Tedopi, l'histoire repart

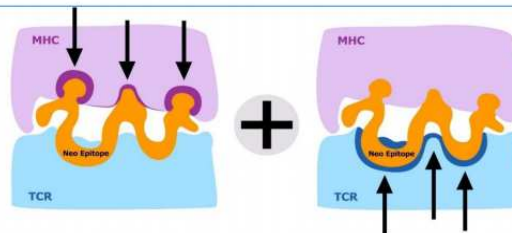
Le rôle des récepteurs HLA A2 et TCR est déterminant dans cette approche. Les cellules présentatrices utilisent en effet les molécules HLA pour déclencher une réponse des lymphocytes T. Ainsi, les T Helper, puis les cellules T qui deviennent des cellules T cytotoxiques informées sont capables de détecter et de tuer les cellules cancéreuses car elles reconnaissent à la fois le récepteur HLA et l'antigène tumoral visé.

A noter cependant que dans certains types de cancer avancé, on peut observer une sous-expression des récepteurs HLA-A2 localement, ce qui fait de ce marqueur un facteur de mauvais pronostic. OSE Immunotherapeutics se focalise sur cette classe de patients où la réponse des cellules T cytotoxiques dépend de l'affinité avec la liaison des récepteurs HLA-A2. Pour exemple, 45% de la population atteinte d'un cancer du poumon non à petites cellules expriment ce récepteur dans l'organisme. La double reconnaissance du récepteur HLA-A2 et du récepteur TCR est la clé des épitopes, préalablement sélectionnés et optimisés par la société afin de stimuler la réponse immunitaire.

Résumé des caractéristiques de Tedopi

Technology: NEO-EPITOPES created to increase the binding to the HLA-A2 and TCR receptors

- « **Neo-epitopes** » optimized and combined to activate a **cytotoxic T-cell response** able to destroy cancer cells they recognize (T specific response) – Combination of neo-epitopes: technology named Memopi®
Epitopes : Small peptides, first T lymphocyte activation signal, selected from various tumor antigens fighting heterogeneity of cancer
- **Tedopi® proprietary combination of 9 optimized « neo-epitopes »** (selected from 5 tumor-associated antigens expressed in various cancers) and one epitope giving universal T helper response
- Restores the immunosurveillance of cancer cells in HLA-A2 positive responder patients
- Induces **early T cell memory responses** with short peptides HLA-A2/ TCR binding properties combination
- Strong patent position 2004 - 2024 plus orphan status in the US plus patent application 2015



Neo-epitopes affinity to the MHC (as HLA-A2) and neo-epitopes affinity to TCR represent a double sided key to activate T cell immune response* = T cytotoxic cells

*Fritsch EF et al- Cancer immunology Research 2014

Source : OSE Immunotherapeutics

OSE Immunotherapeutics a donc sélectionné 10 épitopes afin d'obtenir une réponse immunitaire des lymphocytes T contre 5 antigènes tumoraux : CEA ; p53 ; HER2/neu ; MAGE-2 ; MAGE 3. Grâce à cette variété, le réponse T cytotoxique est favorisée (au moins un des 5 antigènes tumoraux s'exprime dans plus de 90% des tumeurs invasives).

1- Tedopi, l'histoire repart

De plus, 9 des épitopes ont été déterminés pour avoir une liaison accrue avec les récepteurs HLA-A2 et TCR, le dernier servant à activer les T Helper. La répartition des épitopes est la suivante :

- ❖ 3 épitopes issus de CEA
- ❖ 2 épitopes issus de p53
- ❖ 2 épitopes issus de HER2/neu
- ❖ 1 épitope issu de MAJE-2
- ❖ 1 épitope issu de MAJE-3

Pour résumer, Tedopi vise 5 antigènes tumoraux par l'intermédiaire de ses 10 épitopes. Cette reconnaissance permet ainsi l'activation d'une réponse immunitaire spécifique, appelée réponse cytotoxique T, détruisant la cellule cancéreuse présentant au moins un des antigènes tumoraux choisis

1.3 Evolution de la prise en charge

La prise en charge d'un patient atteint d'un cancer non à petite cellule devrait évoluer significativement dans les prochains mois, que ce soit en première ligne mais aussi en seconde ligne. Jusqu'à présent, une grande partie (environ 80%) des patients sont sous une chimiothérapie qui peut être complétée par Avastin (perte de brevet en 2020) ou Alimta (NSCLC non épidermoïde). Keytruda, l'anti PD1 de Merck & Co, est déjà indiqué en première ligne chez les patients ayant un statut PDL1 positif (Keynote 024 ; OS 16mois) alors qu'Opdivo de BMS et Tecentriq de Roche sont approuvés en seconde ligne. Des cas plus spécifiques comme les patients présentant d'une mutation EGFR+ ou BRAF+ sont par exemple sous Tarceva, Iressa, Gilotrif ou Tafinlar plus Mekinist respectivement.

Aussi, différentes études sont actuellement en cours pour l'utilisation de checkpoints inhibiteurs en première ligne de traitement +/- chimio. Dernièrement, les résultats topline positifs de l'étude KEYNOTE-189 de MERCK & Co évaluant la combinaison de Keytruda avec Alimta et une chimiothérapie (cisplatine ou carboplatine) auraient montré une amélioration significative de la survie globale (OS) et de la survie sans progression (PFS). Malgré le fait que ces données soient basées sur des résultats intermédiaires, nous pouvons penser que ces résultats sont dès à présents probants ! Il en est de même pour la combinaison entre Opdivo et Yervoy.

Il est vrai que nous ne connaissons pas à ce stade les résultats réels de ces études et qu'une déception peut encore arriver. Cependant, plus les études avancent, plus il paraît évident qu'une véritable différence s'opère entre les anti PD1 et les anti PDL1, mais aussi entre les anti PD1 entre eux. Alors que nous attendons à CT les résultats de l'OS de l'étude MYSTIC d'AZN et les résultats complets de Tecentriq plus Avastin IMPOWER150 de ROCHE, MERCK & Co et BMS pourraient conforter leurs avances en IO.

1- Tedopi, l'histoire repart

Roche avait préalablement démontré une supériorité statistiquement significative de la survie sans progression (PFS) de la combinaison de Tecentriq (anti PDL1/1639mCHF de ventes estimées en 2019) plus chimiothérapie, et Avastin en première ligne du cancer du poumon non à petite cellule avancé a démontré une supériorité vs Avastin plus chimiothérapie. Les résultats de la survie sans progression (PFS) se sont avérés statistiquement significatifs alors que nous devrions obtenir les résultats de l'OS mi 2018. Cependant, bien que statistiquement significatif, la combinaison a seulement permis d'améliorer la PFS de 1,5mois (PFS = 8.3 vs. 6.8 mois) pour une OS préliminaire améliorée de 4,8mois. Ces résultats sont difficilement comparable à ce stade, car nous n'avons aucune donnée sur le bras B de l'étude évaluant directement Tecentriq plus chimiothérapie. Ils devraient largement suffire pour une approbation, mais le taux de pénétration sera dépendant des résultats complets de la concurrence.

Après l'échec de la PFS de l'étude MYSTIC d'AZN, nous attendons pour le S1 18 les résultats de l'OS qui seront déterminants. La stratification des patients sera également un enjeu.

1.4 Résumé / Conclusion

Comme nous le stipulions précédemment, OSE vient d'obtenir les autorisations réglementaires pour relancer un nouvel essai de phase III de Tedopi. Nous ne considérons pas que cette reprise constitue un véritable changement de protocole, du fait que la population cible reste toujours des patients initialement HLA A2 positif. Cependant, contrairement à ce que la société avait désigné initialement, Tedopi se concentrera désormais sur la dernière ligne de traitement, c'est-à-dire après chimiothérapie, mais aussi l'utilisation d'un checkpoint inhibiteur en première et/ou seconde ligne.

Sachant qu'il n'existe pas de standard de traitement pour cette classe de patients en échappement thérapeutique, OSE a décidé de se baser sur un seuil de survie clinique à atteindre. Si celui-ci n'est pas communiqué par la société, la délimitation d'un échantillon de 100 personnes pourrait permettre d'avoir une puissance statistique suffisante. Cependant un ajustement de la taille du recrutement est clairement envisageable en fonction des premiers résultats.

Nous pouvons souligner que la tolérance du produit était toujours tout à fait acceptable, en ligne avec ce qui était préalablement observé. Si un effet de « cytokine release » apparaissait, il était tout à fait manageable. Ce point est extrêmement important du fait qu'il n'existe pas, aujourd'hui, de médicament dans cette dernière ligne de traitement. Aussi, toute amélioration de la survie sans conduire à des effets indésirables graves seraient extrêmement positif.

En parallèle de l'étude de phase III en NSCLC, OSE a entrepris en collaboration avec le GERCOR une étude de phase II qui devrait débuter mi 2018 dans le cancer du pancréas avancé. Nous ne connaissons pas encore le protocole spécifique mais nous pouvons imaginer que Tedopi, en combinaison avec un IO, cible des patients stabilisés sous Folfirinox (SOC des formes avancées). Le critère serait certainement l'OS du fait du mauvais pronostic de la pathologie si le cancer n'est plus résecable.

2 – FR-104 EN PARTENARIAT AVEC JOHNSON & JOHNSON

2.1 Présentation du mécanisme d'action de FR-104	p.12
2.2 Les maladies auto-immunes et la transplantation	p.13
2.3 Les enjeux du partenariat	p.14

2- FR-104 en partenariat avec Janssen

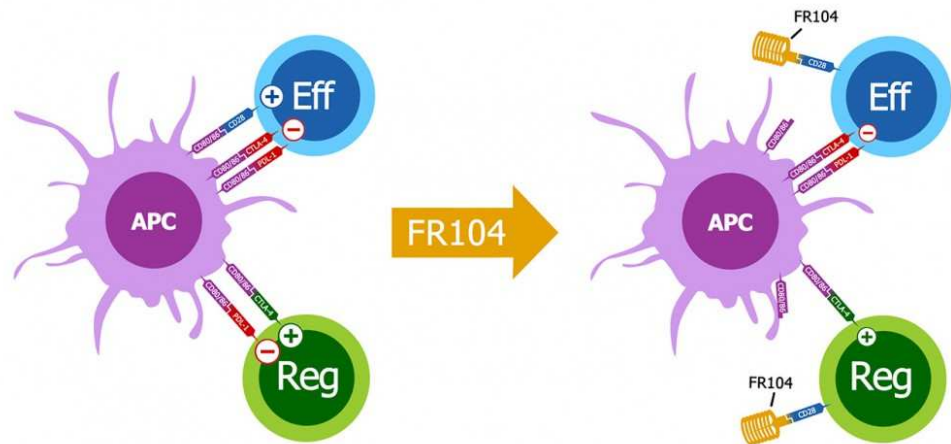
FR-104 vise les maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde) et la transplantation. Depuis 2013, où il n'était qu'en stade pré clinique, FR-104 est licencié à Janssen Biotech (groupe Johnson & Johnson). Cette option de licence a été levée en juillet 2016, et le développement de FR-104 continue, après des résultats cliniques de phase I positifs. Nous attendons le lancement de la phase II cette année.

2.1 Présentation du mécanisme d'action

Les lymphocytes T effecteurs sont responsables d'une grande majorité des maladies auto-immunes. Ils agissent en attaquant directement les tissus ou en favorisant indirectement l'inflammation. L'enjeu est donc à la fois de bloquer l'action effectrice, mais aussi d'améliorer la régulation des LT.

La société est partie du constat que les récepteurs CD28 étaient des éléments clés de la fonction destructrice des lymphocytes T effecteurs, délétères dans les maladies auto-immunes et les transplantations. Le laboratoire a donc synthétisé FR-104, un immunomodulateur composé d'un fragment d'anticorps monoclonal optimisé ciblant spécifiquement le récepteur CD28 (schéma ci-dessous).

Schéma représentant le mécanisme d'action de FR-104



Illustrations for Ose Immunotherapeutics

FR-104 a pour rôle d'inhiber la prolifération des cellules T et la synthèse de cytokines, tout en favorisant la suppression par des lymphocytes T régulateurs préexistants. Le blocage de CD28 active les cellules T régulatrices (dépendantes du récepteur CTLA-4) aboutissant à une activité T suppressive, mais n'induit pas d'activation spontanée des cellules T dépendantes du CD28.

Ainsi, FR-104 présente le double avantage suivant :

- ❖ Il bloque seulement la fonction de destruction des lymphocytes T effecteurs, préservant la fonction de régulation des lymphocytes T régulateurs, et donc favorisant l'immunotolérance.
- ❖ Il favorise l'induction de la tolérance immune dans le cas de transplantation d'organes et de maladies auto-immunes à médiation lymphocytaire T.

2- FR-104 en partenariat avec Johnson & Johnson

2.2 Les maladies auto-immunes et la transplantation

Lors de l'acquisition de FR-104 en 2016, le produit était destiné à lutter contre l'arthrite rhumatoïde (AR) et aux transplantations. Si la volonté est affichée aujourd'hui par OSE IMMUNOTHERAPEUTICS et J&J d'étudier les résultats sur un spectre plus large de maladies auto-immunes, l'arthrite rhumatoïde nous semble encore être le débouché le plus probable, et une cible à privilégier pour le lancement de la phase II.

Prévalence des principales maladies auto-immunes

	Posologie	Possible usage de FR 104
polyarthrite rhumatoïde	Entre 1 et 4 %	oui
diabète auto-immun	Entre 0,2 et 0,3 %	oui
maladie coeliaque	Entre 0,1 et 0,2 %	oui
lupus érythémateux	Entre 0,015 et 0,050 %	oui
sclérodermie	Entre 0,02 et 0,03 %	oui
dermatopolymyosite	Entre 0,005 et 0,01%	oui

Source : Invest Securities / OMS

L'AR touche environ 1% de la population mondiale. Son marché est constitué pour les ¾ de ventes dérivant d'anti-TNF (Tumor Necrosis Factor), soit un marché de 19Mds\$.

Dans un contexte où ce marché est déjà constitué de 3 acteurs majeurs en place, à savoir Humira, Enbrel et Remicade, et devrait subir prochainement des bouleversements avec l'entrée de biosimilaires d'Humira, nous considérons que le potentiel le plus important de développement pour FR104 se situe chez les patients où le traitement par anti TNF a été un échec. En effet, un nouveau biosimilaire d'Humira d'ABBVIE (18,3Md\$ de ventes) vient d'être approuvé sur le marché US. Cette fois, c'est NOVARTIS (Sandoz représente 20% des ventes du groupe) qui voit son composé recevoir son approbation basée sur les études ADACCESS et montrant une similarité avec le produit princeps.

Que le médicament soit approuvé ne faisait que peu de doutes. La véritable question concerne maintenant la date de lancement du biosimilaire. Alors qu'il est à peu près clair que le lancement du biosimilaire d'Humira par AMGEN ou Samsung Bioepis est attendu en octobre 2018 en Europe, le cas américain est plus complexe. ABBVIE considère que sa protection brevetaire dure jusqu'en 2022 sur ce dernier marché. Aussi, le groupe américain a déjà contre attaqué Amjevita d'AMGEN et Cyltezo de Boehringer qui ont vu leurs biosimilaires déjà approuvés.

En revanche, nous notons qu'il existe moins de développements de nouvelles molécules dans la transplantation. Néanmoins, là aussi, de gros acteurs sont présents avec des développements dans ces indications (Shire, GSK, Novartis, Astellas, Alexion entre autres), plus particulièrement dans la transplantation rénale. Dans la pratique courante, des actifs comme Rituximab, Plerixafor, Simulect, ou Bortezomib sont couramment utilisés hors indication, que ce soit en prévention ou en traitement de rejets.

2- FR-104 en partenariat avec Johnson & Johnson

Enfin, on peut quand même noter que l'élargissement du spectre des essais à l'ensemble des maladies auto-immunes pourrait être synonyme d'une très forte augmentation des débouchés pour FR-104. En effet, entre 3 et 5% de la population mondiale souffre de maladies auto-immunes.

2.3 Les enjeux du partenariat

Après les résultats positifs obtenus par l'essai clinique de phase I de FR-104, Janssen a levé l'option de licence qu'il possédait. Ceci a permis le développement clinique du produit par Janssen.

Selon les termes de l'accord, OSE IMMUNOTHERAPEUTICS pourra recevoir jusqu'à 155m€, dont une partie a déjà été touchée à la signature et lors des premières étapes de développement. Cet apport de cash permet à la société de financer ces recherches sur le reste de son portefeuille.

Nous intégrons dans notre modèle de valorisation un pic de ventes de 360m€ pour FR 104. En effet, partant d'une population US et Europe de l'ouest, nous considérons que la population cible sera constituée des patients réfractaires aux deux premières lignes de traitements que sont MTX et les anti TNF. Nous appliquons une prise de part de marché de 20% et 15% respectivement du fait de la renommé de J&J dans cette indication et de sa présence sur le marché US. Nous considérons qu'une prime de 25% pourrait être appliquée vis-à-vis du cout annuel des anti TNF en Europe, à laquelle nous appliquons de nouveau une prime de 25% pour le prix américain (cf tableau ci-dessous).

Nos attentes ROW découlent d'un pourcentage total des ventes du produit.

EURm	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Status	WW Launch					
Europe						
Population	325	326	327	328	329	330
% prevalence	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%
% MTX treated	75%	75%	75%	75%	75%	75%
% non respondants	30%	30%	30%	30%	30%	30%
% non respondant anti TNF	20%	20%	20%	20%	20%	20%
Market Share	1%	5%	10%	15%	15%	15%
Patients treated	439	2203	4419	6648	6668	6689
Price	15 000	15 000	15 000	15 000	15 000	15 000
Sales	7	33	66	100	100	100
	#DIV/0!	402%	101%	50%	0%	0%
US						
Population	344	345	346	347	348	349
% prevalence	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%
% MTX treated	75,0%	75,0%	75,0%	75,0%	75,0%	75,0%
% non respondants	30,0%	30,0%	30,0%	30,0%	30,0%	30,0%
% non respondant anti TNF	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%
Market Share	1,0%	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%	20,0%
Patients treated	465	2331	4676	7035	9406	9433
Price	18 000	18 000	18 000	18 000	18 000	18 000
Sales	8	42	84	127	169	170
	#DIV/0!	401%	101%	50%	34%	0%
ROW						
As a % of total sales	25%	25%	25%	25%	25%	25%
Sales	5	25	50	75	90	90
Total sales	20	100	201	302	359	360

Source : Invest securities

3 – OSE-127 EN PARTENARIAT AVEC SERVIER

3.1 Présentation du mécanisme d'action	p.16
3.2 Les maladies inflammatoires intestinales	p.17
3.3 Les enjeux du partenariat	p.18

3- OSE-127 en partenariat avec Servier

Un second partenariat a été réalisé avec Servier pour un montant total de 272m€ dans le second composé développé dans les maladies auto-immunes OSE-127. L'actif, qui devrait entrer en phase I cette année, est développé actuellement dans une maladie rare : le syndrome de Sjorgen et colite ulcéreuse.

3.1 Présentation du mécanisme d'action

OSE-127 est le nouveau nom de Effi-7, anticorps monoclonal provenant initialement de la fusion avec le groupe Effimune en 2016.

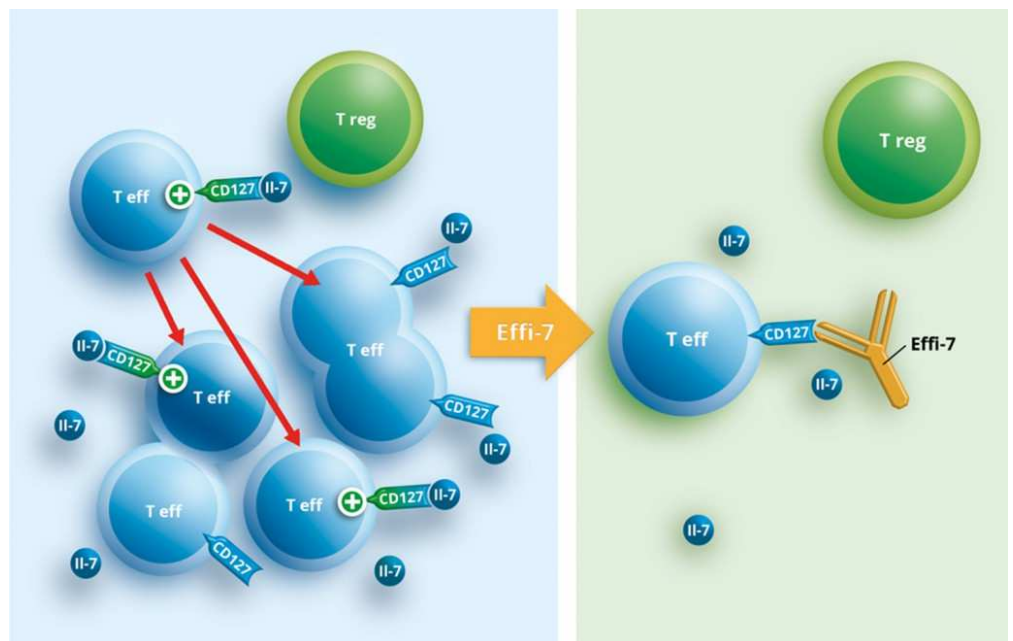
Le composé bloque à la fois l'IL-7 et empêche la dimérisation de la chaîne alpha. Ces deux aspects permettent d'obtenir un fort effet antagoniste.

Par ailleurs, étant donné que les lymphocytes T régulateurs n'expriment pas l'IL-7R, OSE-127 pourrait permettre de cibler spécifiquement les lymphocytes T effecteurs.

Cette stratégie, différente des médicaments anti-inflammatoires classiques, a démontré son efficacité dans plusieurs études précliniques dans les maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), le diabète de type I, la sclérose en plaque et la polyarthrite rhumatoïde. Pour exemple l'étude de Nick Powell publié en 2012 a démontré le rôle joué de la surexpression de l'IL7R au sein des maladies auto-immunes. Son contrôle serait ainsi une voie de régulation de la pathologie.

L'inhibition du récepteur à l'IL7 semble cependant plus complexe qu'étant donné. La fixation de l'IL7 sur son récepteur aboutit à la délivrance de signaux de prolifération et de survie. Cette action pourrait jouer un rôle en immuno-oncologie, motivé par le fait que certains cancers solides (NSCLC) ou leucémies sont IL-7R positives (Cf OSE 703).

Schéma représentant le mécanisme d'action d'OSE 127



Source : Ose Immunotherapeutics

3- OSE-127 en partenariat avec Servier

3.2 Les maladies inflammatoires intestinales

Si OSE IMMUNOTHERAPEUTICS a annoncé étudier le potentiel de OSE-127 en immuno-oncologie sans préciser pour autant ses indications privilégiées, ce sont les maladies auto immunes, à savoir la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique (RCH) ou le syndrome de Gougerot-Sjögren, qui sont visés par les premiers essais cliniques, dont la phase 1 devrait être lancée dans les prochains mois.

Les principales caractéristiques et la prévalence de ces trois maladies sont présentées dans le tableau ci-dessous.

	Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique	Syndrome de G-S
Prévalence en France	0,31%	0,08%	0,01%
Recours à la chirurgie	50% dans les 10 ans	33% dans les 20 ans	Aucun
Traitement curatif	Non	Non	Non

Source : OMS / Invest Securities

La maladie de Crohn touche environ 200m de personnes dans le monde, principalement en Europe du Nord Ouest et aux Etats-Unis. Si il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif, on utilise principalement des anti-inflammatoires, des corticoïdes, des antibiotiques et des immunosuppresseurs pour lutter contre les symptômes. Au niveau des procédés expérimentaux, beaucoup de recherches sont en cours afin de mieux lutter contre les symptômes de la maladie de Crohn, et de mieux comprendre son origine. Ces recherches ont lieu à la fois au niveau chirurgical, où des études sont en cours pour étudier des éventuelles greffes fécales, et au niveau thérapeutique, où de nombreux procédés sont actuellement en phase de test.

La RCH est méconnue du grand public, et souffre d'un intérêt moindre de la part de la recherche qui a tendance à se focaliser d'avantage sur la maladie de Crohn. On recense néanmoins plus de 60 000 personnes atteintes de cette maladie en France, chiffre sans aucun doute sous-estimé du fait de la méconnaissance actuelle de cette maladie.

Aujourd'hui, les principales solutions existantes pour traiter cette maladie sont les anti-inflammatoires (dérivés aminosalicylés, corticoïdes) et les immunosuppresseurs (ciclosporine, anti-TNF α). Ces solutions ne sont pas curatives, et ne permettent que de traiter les symptômes de la maladie, notamment en réduisant l'inflammation et la douleur.

Il existe une troisième catégorie de maladie inflammatoires intestinales, à la frontière entre la maladie de Crohn et des rectocolites inflammatoires, dénommées « maladies inflammatoires intestinales non classées », et sur laquelle OSE-127 pourrait également se positionner.

Cependant nous pensons qu'une véritable différenciation permettant d'obtenir un prix plus élevé pourrait venir de la troisième indication que nous soulignons plus haut à savoir le Syndrome de Sjogren. C'est une affection chronique également d'origine auto-immune mais qui cible les glandes exocrines (glandes salivaires ou lacrymales par exemple). Cette pathologie est considérée comme une maladie rare touchant moins d'une personne sur 10 000. Cette maladie n'est pas mortelle à proprement parlé mais impacte significativement la qualité de vie du patient qui peut présenter des douleurs et certaines complications.

Il n'y a pas de traitement spécifique mais que des traitements au cas par cas (articulaire, oeil sec etc...)

Si la phase clinique de OSE-127 n'a pas encore débuté (lancement de la phase 1 prévue d'ici quelques mois), et que la route est encore longue avant la commercialisation, le potentiel de OSE-127 reste important, et contribue à la qualité du pipeline de OSE IMMUNOTHERAPEUTICS.

3- OSE-127 en partenariat avec Servier

3.3 Les enjeux du partenariat

OSE IMMUNOTHERAPEUTICS et SERVIER ont signé un accord en décembre 2016 qui donne au second une option de licence sur les droits exclusifs mondiaux pour le développement et la commercialisation de son produit OSE-127 (Effi-7 au moment de l'accord). L'accord porte sur un montant pouvant atteindre 272m€, dont 10,25m€ touchés à la signature, et 30m€ en deux versements au moment où l'option sera levée. Si le développement du produit dans la rectocolite hémorragique, dont la phase I clinique devrait être lancée courant 2018, est assuré jusqu'en phase deux par le consortium EFFIMab, c'est ensuite Servier qui prendra en charge le développement. Concernant le développement financier du produit, il continue d'être assuré dans le cadre du consortium EFFIMAB, qui lui permet de bénéficier de 20m€, dont près de 9m de la part de BPI France.

Nous intégrons dans notre modèle deux indications que sont le syndrome de Sjogren et les colites hémorragiques, car la concurrence y est moins présente que sur la maladie de Crohn, ce qui nous laisse penser que ce sont ces indications qui seront privilégiées, au moins dans un premier temps.

OSE 127 (syndrome sjorgen)														
EURm	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Status				phase I	phase II			phase III		WW Launch				
Europe														
Population	319	320	321	322	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331
% prevalence	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
% treated	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Market Share	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	10%	20%	25%	25%
Patients treated	0	0	0	0	0	0	0	0	0	79	788	1581	1982	1988
Price	12 000	12 000	12 000	12 000	12 000	12 000	12 000	12 000	12 000	12 000	12 000	12 000	12 000	12 000
Sales	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	9	19	24	24
								#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	903%	101%	25%	0%
US														
Population	319	332	335	338	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350
% prevalence	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
% treated	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%
Market Share	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,0%	10,0%	20,0%	25,0%	25,0%
Patients treated	0	0	0	0	0	0	0	0	0	83	834	1672	2096	2102
Price	15 000	15 000	15 000	15 000	15 000	15 000	15 000	15 000	15 000	15 000	15 000	15 000	15 000	15 000
Sales	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13	25	31	32
								#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	903%	101%	25%	0%
ROW														
As a % of total sales	15%	20%	25%	30%	30%	30%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%
Sales	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	7	15	18	18
Total sales	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	29	59	74	74
OSE 127 (UC)														
EURm	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Status				phase I	phase II			phase III		WW Launch				
Europe														
Population	319	320	321	322	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331
% prevalence	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
% treated	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
% non controlled	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%
Market Share	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	3%	6%	8%	10%
Patients treated	0	0	0	0	0	0	0	0	0	691	2080	4173	5581	6997
Price	12 000	12 000	12 000	12 000	12 000	12 000	12 000	12 000	12 000	12 000	12 000	12 000	12 000	12 000
Sales	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	25	50	67	84
										201%	101%	101%	34%	25%
US														
Population	319	332	335	338	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350
% prevalence	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
% treated	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%	80,0%
% non controlled	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%	33%
Market Share	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,0%	3,0%	6,0%	8,0%	10,0%
Patients treated	0	0	0	0	0	0	0	0	0	732	2201	4415	5903	7400
Price	15 000	15 000	15 000	15 000	15 000	15 000	15 000	15 000	15 000	15 000	15 000	15 000	15 000	15 000
Sales	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	33	66	89	111
										201%	101%	101%	34%	25%
ROW														
As a % of total sales	15%	20%	25%	30%	30%	30%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%
Sales	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	19	39	52	65
Total sales	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26	77	155	207	260

Source : Invest securities

4- LE RESTE DU PORTEFEUILLE

4.1 OSE-172, un checkpoint inhibiteur de nouvelle génération **p.20**

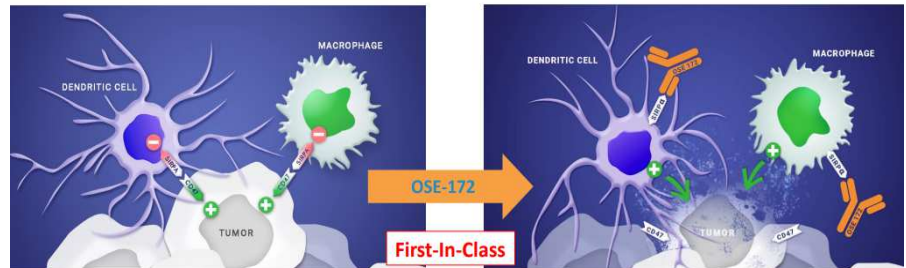
4.2 OSE-703, une immunothérapie visant les tumeurs solides **p.22**

4- Le reste du portefeuille

4.1 OSE 172, un checkpoint inhibiteur de nouvelle génération

OSE 172 (anciennement Effi-dem) est issu lui aussi de la fusion avec Effimune en 2016. Il s'agit également d'un checkpoint inhibiteur en immuno-oncologie, actuellement en développement préclinique. Il cible un ensemble de cellules immunosuppressives présentes dans le microenvironnement tumoral et associées à un mauvais pronostic : les cellules myéloïdes suppressives (dites «MDSC») et les cellules macrophagiques associées aux tumeurs (appelées «TAM»). Ces cellules représentent une partie importante du microenvironnement tumoral dans les tumeurs agressives et seraient liées à leur progression maligne (pour rappel, les macrophages « normaux » sont des cellules de l'immunité innée ayant la capacité de phagocyter/manger les cellules reconnues comme étrangères). Plus spécifiquement, cet anticorps bloque le récepteur SIRP-alpha qui jouerait un rôle de régulation des cellules suppressives. Son blocage permet leurs réactivations.

Schéma représentant le mécanisme d'action de OSE 172



OSE IMMUNOTHERAPEUTICS DISCOVERY: SIRP-A IS EXPRESSED BY MDSC AND TAMs AND CONTROLS THEIR DIFFERENTIATION
STRONG PATENT POSITION 2014-2015-2016-2017

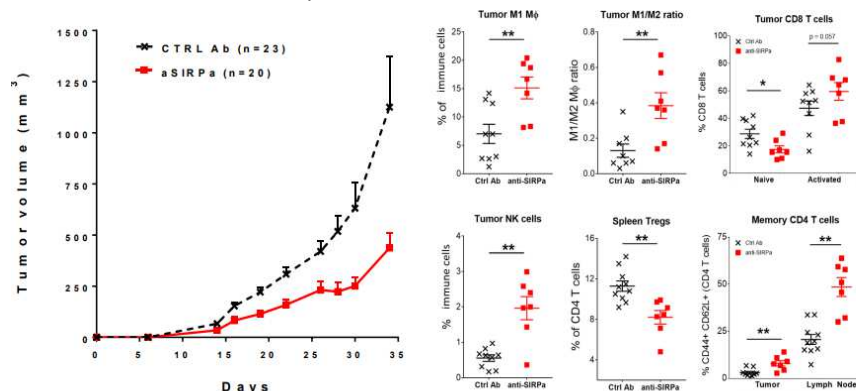
OSE-172 (antagonist of SIRP-α) inhibits macrophages M2 pro-tumorigenic cells and increases M1 anti-tumorigenic cells. In addition, OSE-172 is not binding human T-cells, allowing strong T-cells proliferation.

24th Molecular Medicine TRI-CONFERENCE, Feb 2017

Pour rappel, nous considérons initialement que le principal rationnel de fusion entre OSE et Effimune venait de cet actif qui semble pouvoir être extrêmement complémentaire de Tedopi.

Aussi, nous pensons qu'un développement collaboratif serait pertinent notamment avec un composé tel qu'un anti PD1 qui pourrait permettre de remettre en exergue le système immunitaire du patient.

Après des résultats précliniques intéressants, OSE-172 devrait pouvoir entrer en phase I d'ici quelques mois, dans un timing similaire à OSE-127. En effet, chez des souris présentant un cancer du sein (cancer ayant un taux de cellules myéloïdes élevées), l'anti sirpalph diminuait la quantité de cellules suppressives en augmentant la quantité de M1 effecteur (anti tumoral), ainsi que les cellules mémoires effectrice TCD8.

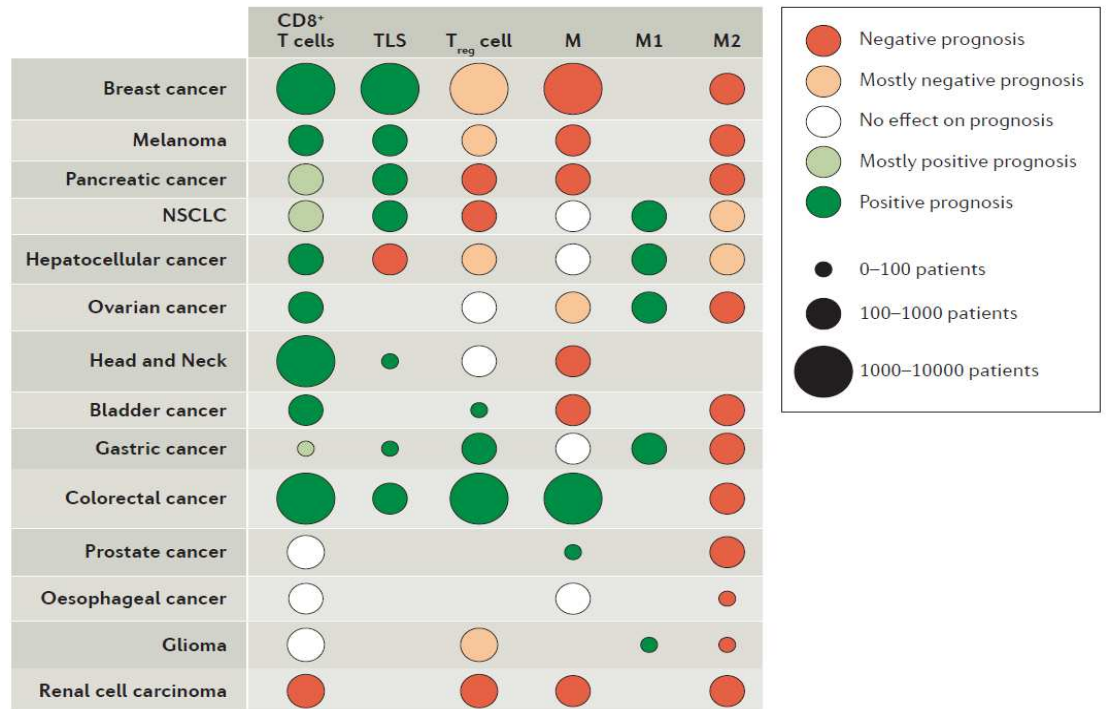


*Tumor-associated macrophages: unwitting accomplices in breast cancer malignancy
Carly Bess Williams et al.; npj Breast Cancer (2016)

**AACR 2017 Poster Gaultier V et al

4- Le reste du portefeuille

Les domaines de déploiement les plus probables pour cette phase 1 sont le cancer primitif du foie et le cancer du colon, en raison de la forte implication des cellules TAM et MDSC dans leur développement.



Source: NATURE, The immune contexture in cancer prognosis and treatment Wolf H. Fridman1

Une autre classe d'actif pourrait venir en concurrence avec les anti sirp alpha : les antiCD47. Cependant, contrairement à OSE 172 qui cible le récepteur, ces anticorps vont cibler le ligand (cf schéma mécanisme d'action d'OSE 172). Le ligand CD47 se retrouve au niveau des cellules hématopoïétiques qui, de par leurs rôles d'ubiquités, pourraient potentiellement entrainer des complications hématologiques.

4- Le reste du portefeuille

4.2 OSE 703, une immunothérapie visant les tumeurs solides

OSE 703 est le produit le moins avancé du pipeline de OSE IMMUNOTHERAPEUTICS. Encore en phase de recherches précliniques, ce produit profite d'un accord de collaboration de recherche stratégique avec le Memorial Sloan Kettering de New York, renommé pour la qualité de sa recherche dans les cancers. L'objectif principal de cette collaboration est d'évaluer OSE-703, immunothérapie visant le récepteur à l'IL-7 dans les tumeurs solides avec un premier modèle dans le cancer du poumon non à petites cellules, où la société profite de ses connaissances acquises notamment grâce à Tedopi.

Pour faire simple, car nous n'avons à ce stade que très peu de détails quant au mécanisme d'action, OSE 703 ciblerait tout comme OSE127 le récepteur à IL7. Pour rappel, l'activation du récepteur à IL7 permet la prolifération des lymphocyte T. Son inactivation fait donc sens dans une pathologie auto immune (mécanisme d'OSE127) mais est moins intuitif en cancérologie. Aussi, contrairement à OSE 127 qui est un inhibiteur, OSE 703 jouerait surtout un rôle cytotoxique pour la cellule présentant le récepteur (présentation d'un épitope non divulgué à ce jours). « Une large cohorte de patients atteints de NSCLC a montré que le récepteur IL-7 était surexprimé dans ce type de cancer et était associé à un mauvais pronostic » (source: Suzuki et al, J Clin Oncol. 2013 Feb 1; 31(4): 490-498.). L'objectif avoué est également de réaliser une étude avec un CAR-T. Aussi, au vu de l'approche, nous pensons qu'avant d'entrevoir une efficacité clinique la sécurité sera extrêmement cruciale. L'effet de « cytokines release », ainsi qu'un risque de diminution de la réponse immunitaire propre au patient, seront à surveiller de près.

Enfin, la biotech française a étendu sa collaboration avec Selexis. Le but de ce nouvel accord est de mettre à profit les compétences de Selexis et notamment de sa plateforme SUREtechnology™ sur OSE-172 et OSE-703. Cet accord devrait permettre d'accélérer et de faciliter la production des 2 composés d'OSE.

Pipeline du groupe OSE IMMUNOTHERAPEUTICS en 01/2018

PROGRAM	Indication	Humanized lead	Pre-Clinical POC	Phase 1	Phase 2	Phase 3
IMMUNO-ONCOLOGY						
Tedopi®	NSCLC					EU + US
Tedopi®	Advanced pancreatic				2018 Combo with PD1	G GERCOR
OSE-172 +	Various cancers			2018		
OSE-703 +	Various cancers		2018	⌄ Memorial Sloan Kettering Cancer Center.		
Multiple targets	Various cancers	2017				
AUTO-IMMUNE DISEASES						
FR104 +	Rheumatoid arthritis				2018	Janssen
OSE-127 +	UC Sjögren			2018		SERVIER
Multiple targets						

Source : Ose Immunotherapeutics

5- VALORISATION

5.1 Valorisation de Tedopi

p.24

5.2 Valorisation de FR-104 et OSE-127

p.25

5- Valorisation

Nous intégrons dans notre modèle de valorisation 3 des 5 actifs en développement de la société: i) Tedopi, ii) FR104 et iii) OSE 127.

Ces trois actifs en développements cliniques sont aujourd'hui, comme nous avons pu le souligner préalablement, soit à un stade avancé soit en partenariat avec un acteur majeur du secteur.

Aussi, nous considérons le reste du portefeuille comme une option libre à notre thèse d'investissement.

Pendant, au vu de l'accélération actuelle du développement clinique, nous considérons que la société n'aura pas la capacité de financement nécessaire pour finir l'étude de Tedopi. Aussi, nous intégrons à notre modèle une augmentation de capital d'un montant de 15m€ cette année.

5.1 Valorisation de Tedopi:

Comme stipulé précédemment, nous estimons que les ventes potentielles de Tedopi pourraient atteindre 730m€. Nous modélisons un accord majeur à partir de 2021, après l'obtention des résultats de phase III. Cet accord pourrait être valorisé 27% des ventes en vitesse de croisière (« peak sales »), 4 ans après le lancement, soit 230m€, dont un « upfront » que nous estimons à 30m€, soit 17% de la valeur totale du deal, valeur conforme à la moyenne des accords de phase III (Source : Nature Biotechnology, 32, 617-619, 2014). En terme de coûts, nous intégrons dans ce projet l'essentiel des coûts de la société.

Au vu des derniers rebondissements de 2017, nous appliquons une probabilité de succès en ligne avec l'aire thérapeutique, c'est à dire 33% (source: BIO Industry analysis).

Nous actualisons nos flux au WACC de 13,2%. Nous incorporons une prime de risque de 5,5%, un OAT 10ans de 0,8% et un bêta de 2,25x.

	2 018	2 019	2 020	2 021	2 022	2 023	2 024	2 025	2 026
Total ventes US-Europe	0	0	0	0	53	252	504	650	730
Royalties 20%		0	0	0	11	50	101	130	146
milestones		0		30			80		120
R&D	-8	-10	-10	-10	-10	-10	-10	-10	-10
S&M		-2	-2	-2	-10	-10	-10	-10	-10
G&A		-2	-2	-2	-10	-10	-10	-10	-10
Operating costs	-8	-14	-14	-14	-30	-30	-30	-30	-30
EBIT	-8	-14	-14	16	-19	20	151	100	236
% total sales		0%	0%	0%	0%	0%	30%	15%	32%
Taxes		2	2	-4	3	-3	-33	-15	-52
Net Income	-8	-12	-12	12	-16	17	118	85	184
% total sales								26%	46%
Discounted FCF	-6	-8	-7	7	-8	7	44	28	53
Taux d'actualisation (WACC)	13,2%								
FCF cumulés 2016-2029e actualisés	177								
Valeur actualisée des flux	176,8								
PoS (Probabilité de succès)	33%								
Valeur actualisée des flux probabilisée	58,3								

Source : Invest securities

5- Valorisation

5.2 Valorisation de FR 104 et OSE 127

A ce stade de développement, nous intégrons le développement de FR104 et OSE 127 dans le même modèle.

Les ventes prospectives sont estimées et détaillées préalablement dans ce rapport. Nous appliquons les différents milestones d'étapes au fil du développement des deux médicaments.

Les coûts de lancement et les frais de R&D sont dans les deux cas pris en charges par le partenaire. Aussi, nous intégrons dans notre modèle uniquement des redevances d'un montant de 15%.

Nous appliquons 15% de probabilité de succès aux projets, ce qui représente une moyenne d'atteinte de l'approbation d'un ensemble de maladie auto immune (source: BIO Industry analysis).

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
AR (FR104)	0	0	0	0	0	20	100	201	302	359	360	361
Transplantation (FR 104)					0	1	10	50	75	100	120	120
Sjorgen (OSE127)	0	0	0	0	0	0	0	3	29	59	74	74
UC (OSE127)	0	0	0	0	0	0	0	26	77	155	207	260
<i>Accord de partenariat Janssen</i>	10			30	50			45				
<i>Accord SERVIER EFFI7</i>		0	30		50		50			100		72
<i>Royalties reçu du partenaire 15%</i>					0	3	17	42	73	101	114	122
SG&A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EBIT	10	0	30	30	100	3	67	87	73	201	114	194
% total des ventes					<i>#DIV/0!</i>	15%	60%	35%	19%	44%	24%	40%
Impôts	-2	0	-7	-7	-15	0	-10	-13	-11	-30	-17	-29
Résultat net	8	0	23	23	85	3	57	74	62	171	97	165
Discounted FCF	8	0	18	16	52	1	27	31	23	56	28	42
Taux d'actualisation (WACC)	13,2%											
FCF cumulés 2015-2033e actualisés	325											
Valeur résiduelle (-90% de croissance à l'infini)	48											
Valeur résiduelle actualisée	11											
Valeur actualisée des flux	336,3											
PoS (Probabilité de succès)	15%											
Valeur actualisée des flux probabilisée	50,4											
										Trésorerie fin 2017+AK 15m€		32
										rNPV Tedopi		58
										FR104+OSE127		50
										<i>nb d'actions dilué post AK (m)</i>		17,8
										Objectif (EUR/action)		8

Source : Invest securities

ANALYSE SWOT

FORCES

- ❑ Portefeuille diversifié en immuno-oncologie et maladies auto-immunes
- ❑ FR104 licencié à J&J et Effi7 à Servier pouvant conduire à des milestones significants

FAIBLESSES

- ❑ Manque de visibilité sur le calendrier de développement de Tedopi
- ❑ Aucun partenaire à ce stade aux Etats Unis et en Europe
- ❑ Visibilité financière jusqu'à fin 2018/début 2019

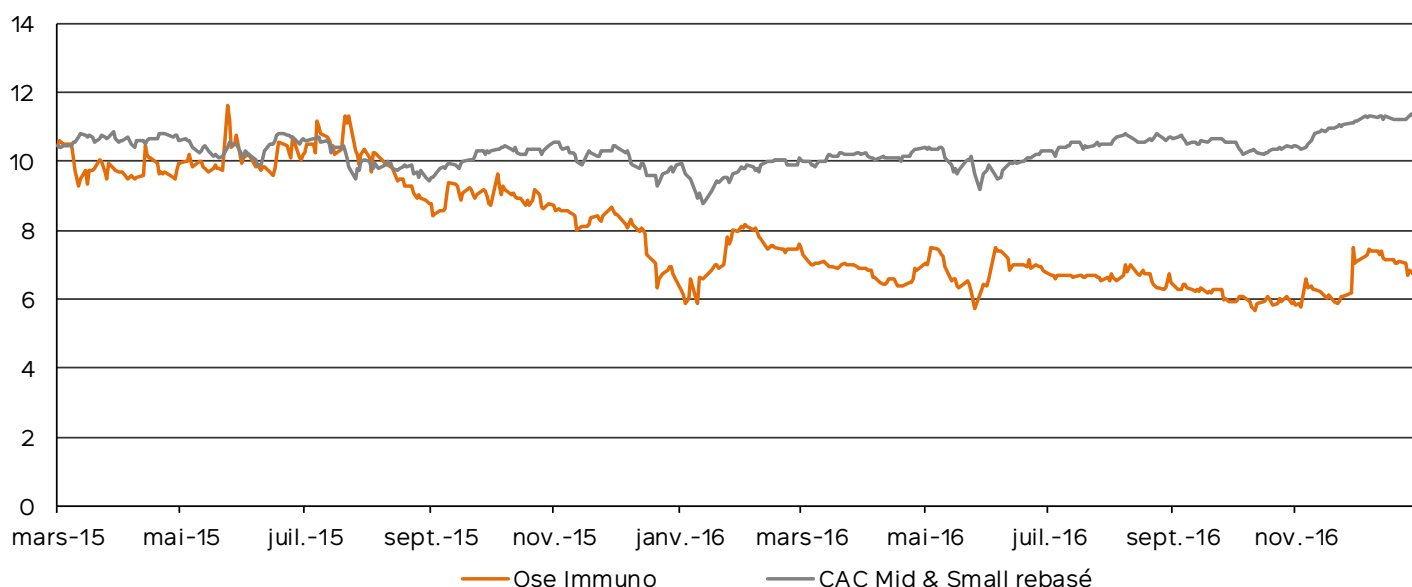
OPPORTUNITES

- ❑ Potentiels essais combinant Tedopi et Effi-DEM avec d'autres agents en immuno-oncologie
- ❑ Développement de produits *early-stage*
- ❑ Des partenariats sur la plateforme immuno-oncologie

MENACES

- ❑ Forte compétition en immuno-oncologie et maladies auto-immunes
- ❑ Nombreux échec cliniques ou commerciaux dans les vaccins thérapeutiques en oncologie

ÉVOLUTION DU COURS DEPUIS 2 ANS



DÉTECTION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

	Corporate Finance	Détention capitalistique de l'émetteur	Communication préalable à l'émetteur	Intérêt personnel de l'analyste	Contrat de liquidité	Listing Sponsor	Contrat d'analyse
Ose Immuno	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui

AVERTISSEMENT

Le présent document ne constitue ni ne fait partie d'aucune offre ou invitation d'achat ou de vente des actions et/ou obligations émises par les émetteurs. Bien que toutes les précautions nécessaires aient été prises pour s'assurer que les faits mentionnés dans le présent document soient exacts et que les prévisions, opinions et anticipations qu'il contient soient sincères et raisonnables, Invest Securities n'a pas vérifié les informations contenues dans le présent document et en conséquence ni Invest Securities, ni l'un de ses mandataires sociaux, dirigeants ou employés ne peut être tenu pour responsable d'une quelconque manière de son contenu. Aucune garantie n'est donnée quant à l'exactitude, la sincérité ou l'exhaustivité des informations contenues dans le présent document. Aucune personne n'accepte une quelconque responsabilité pour une perte de quelque nature que ce soit résultant de l'utilisation du présent document ou de son contenu, ou encore liée d'une quelconque manière au Présent document. Les rapports de recherche y compris leur préparation et leur distribution sont soumis aux dispositions du règlement (UE) n°596/2014 du Parlement Européen sur les abus de marché. Le présent document est destiné uniquement (A) à des personnes fournissant le service d'investissement de gestion de portefeuille pour compte de tiers et/ou (B) à des investisseurs qualifiés agissant pour compte propre, au sens des articles L.411-2, D.411-1 et D.411-4 du Code monétaire et financier. Le présent document vous est fourni à titre confidentiel pour information et ne peut être reproduit ou transmis, en tout ou partie, à toute autre personne ou publié.

DIRECTION

Marc-Antoine Guillen
CEO

+33 1 44 88 77 80
maguillen@invest-securities.com

Jean-Emmanuel Vernay
Managing Director

+33 1 44 88 77 82
jevernay@invest-securities.com

Anne Bellavoine
Deputy Managing Director

+33 1 55 35 55 75
abellavoine@invest-securities.com

ANALYSE FINANCIÈRE

Maxime Dubreil
Technology

+33 1 44 88 77 98
mdubreil@invest-securities.com

Laurent Wilk
Cleantech

+33 1 44 88 77 97
lwilk@invest-securities.com

Claire Barbaret
Media / Stock-Picking

+33 1 44 88 77 93
cbarbaret@invest-securities.com

Johann Carrier
Stock-Picking

+33 1 44 88 77 88
jcarrier@invest-securities.com

Martial Descoutures
Healthcare/ Biotechs

+33 1 44 88 88 09
mdescoutures@invest-securities.com

Bruno Duclos
Real Estate

+33 1 73 73 90 25
bduclos@invest-securities.com

Peter Farren
Consumer Goods

+33 1 73 73 90 36
pfarren@invest-securities.com

Benoît Faure-Jarrosson
Real Estate

+33 1 44 88 77 88
bfaure-jarrosson@invest-securities.com

Christian Guyot
Consumer Goods

+33 1 80 97 22 01
cguyot@invest-securities.com

Matthieu Lavillunière
Technology

+33 1 73 73 90 34
mlavilluniere@invest-securities.com

Jean-Louis Sempé
Automotive

+33 1 73 73 90 35
jlsampe@invest-securities.com

Thibaut Voglimacci
Medtechs / Biotechs

+33 1 44 88 77 95
tvoglimacci@invest-securities.com

Vladimir Minot
Real Estate

+33 1 73 73 90 25
vminot@invest-securities.com

SALLE DE MARCHÉ

Sylvain Navarro
Head of Equity Sales

+33 1 55 35 55 69
snavarro@invest-securities.com

Pascal Hadjedj
Head of Primary Sales

+33 1 55 35 55 61
phadjedj@invest-securities.com

François Habrias
Head of International Sales

+33 1 55 35 55 70
fhabrias@invest-securities.com

Eric d'Aillières
Senior Advisor

+33 1 55 35 55 62
edaillieres@invest-securities.com

Claude Bouyer
Institutional Sales

+33 1 44 88 88 02
cbouyer@invest-securities.com

Dominique Humbert
Sales trading

+33 1 55 35 55 64
dhumbert@invest-securities.com

Bertrand Le Mollé-Montanguon
Institutional Sales

+33 1 55 35 55 74
blmm@invest-securities.com

Nicolas Michaux
Institutional Sales

+33 1 55 35 55 73
nmichaux@invest-securities.com

Ralph Olmos
Institutional Sales

+33 1 55 35 55 72
rolmos@invest-securities.com

Kaspar Stuart
Institutional Sales

+33 1 55 35 55 65
kstuart@invest-securities.com

Renaud Vallette Viallard
Institutional Sales

+33 1 72 38 26 32
rvv@invest-securities.com

Frédéric Vals
Institutional Sales

+33 1 55 35 55 71
fvals@invest-securities.com

SERVICE AUX ÉMETTEURS

Thierry Roussilhe
Head

+33 1 55 35 55 66
troussilhe@invest-securities.com

Amaury Dada
Executive

+33 1 73 73 90 31
adada@invest-securities.com