

UPDATE

T2 2023: CATALYSEUR ESSENTIEL À L'AGENDA

TME Pharma a publié fin 2022 des données de Ph I/II très prometteuses pour son traitement NOX-A12 combiné à la radiothérapie et au bevacizumab (un anti-angiogénique) dans le traitement du glioblastome post-chirurgie. Le prochain catalyseur clé est la publication des données de survie à 12 mois attendu au T2 2023. Fait notable, à 10 mois de suivi, 5 patients sur 6 étaient toujours en vie, sachant que la survie médiane de ces patients est de 10 mois avec les traitements standards. Les résultats attendus prochainement devraient donc être déterminants. Par ailleurs, le groupe a récemment annoncé avoir identifié un biomarqueur prédictif, ce qui devrait sensiblement améliorer la perception de la thérapie par les différentes parties prenantes. Après mise à jour de notre modèle, notre opinion est maintenue à l'Achat avec un OC révisé à 4,2€ vs 16,1€.

Jamila El Bougrini
+33 1 44 88 88 09
jelbougrini@invest-securities.com

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

Document achevé de rédiger le
19/03/2023 21:17

Document publié le 19/03/2023
21:17

Synopsis TME Pharma : key takeaways

- TME Pharma cible les cancers du glioblastome (GBM) nouvellement diagnostiqués, donc en première ligne après chirurgie, et ne cible que les GBM non-méthylés. Le rationnel de l'approche consiste à agir sur le micro-environnement tumoral (MET) pour le rendre plus permissif à l'infiltration des cellules immunitaires anticancer. L'étude actuellement menée est une Ph I/II d'extension qui comporte 3 bras de différents protocoles, dont la combinaison radiothérapie/NOX-A12/bevacizumab est le plus avancé (beva est un anti-VEGF qui cible le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF pour inhiber la revascularisation).
- Les résultats de la 1ère étude GLORIA (9 patients atteints d'un GBM nouvellement diagnostiqués) ont montré un taux de réponse de 90% avec une réduction de la taille de la tumeur cible chez tous les patients, et un taux de réponse partielle radiographique de 40%.
- Les résultats de la 1ère cohorte d'extension en cours qui évalue la tri-combinaison NOX-A12/RT/beva (n=6) montrent également des résultats très bien orientés : réponse de 83,3% des patients avec une réduction de la taille de la tumeur cible, et un taux de réponse partielle radiographique de 100% (avec une amélioration du score NANO = échelle d'évaluation des fonctions neurologiques). De plus, 100% des lésions ciblées traitées par l'association NOX-A12 ont diminué de plus de 50%, 2 patients ayant obtenu une réduction presque complète de la taille de leur tumeur cible (plus de 99%).
- A ce stade, TMA Pharma envisage d'initier une étude de Ph II à court terme pour apporter des données supplémentaires dans le cadre d'un essai qui serait randomisé et qui porterait sur environ 50 patients. L'objectif consisterait à évaluer 2 doses de NOX-A12 (200 et 600 mg/semaine): RT/NOX-A12 avec ou sans beva.
- Sur la base des résultats de cette étude de Ph II randomisée actuellement en préparation, une étude pivot devrait être lancée dans la foulée en vue d'un enregistrement potentiellement accéléré du fait de l'absence de solution satisfaisante dans l'indication cible.
- Récemment, la société a identifié un biomarqueur spécifique et sensible qui devrait probablement augmenter les chances d'approbations réglementaires, de remboursement et de prescription automatique de la thérapie en première ligne par les médecins grâce au potentiel offert d'un parcours de soin optimisé pour les patients.

Invest Securities et l'émetteur ont signé une convention de prestation de service d'analyse

en € / action	2022e	2023e	2024e
BNA dilué	-20,70	-3,13	-1,40
var. 1 an	n.s.	n.s.	n.s.
Révisions	n.s.	n.s.	n.s.

au 31/12	2022e	2023e	2024e
PE	n.s.	n.s.	n.s.
VE/CA	-4,6x	44,4x	2,3x
VE/EBITDA ajusté	n.s.	n.s.	4,6x
VE/EBITA ajusté	n.s.	n.s.	4,6x
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 de clôture du 17/03/2023	1,10
Nb d'actions (m)	2,3
Capitalisation (m€)	3
Capi. flottante (m€)	2
ISIN	NL0015000YE1
Ticker	ALTME-FR
Secteur DJ	Health Technology

	1m	3m	Dp 31/12
Variation absolue	-6,8%	-16,7%	-9,5%
Variation relative	-0,7%	-20,5%	-12,5%

Source : Factset, estimations Invest Securities

Nouvel élément clé à considérer : identification d'un biomarqueur prédictif

En parallèle des données cliniques extrêmement prometteuses obtenues à date, en particulier pour le combo RT/NOX-A12/beva, des travaux menés sur le plan biologique ont permis d'identifier un biomarqueur potentiel qui pourrait prédire la réponse clinique des patients atteints de cancer du cerveau au traitement NOX-A12. La présence de ce biomarqueur spécifique est un atout considérable dans le parcours de soin des patients car il devrait permettre aux prescripteurs de mieux cribler et de ne sélectionner que les patients qui présentent un profil répondeurs et qui bénéficieront donc le plus de la thérapie. Cela devrait donc éviter de faire perdre des chances de succès et, *in fine*, de survie aux patients qui n'ont que peu de chances de répondre favorablement au traitement.

De plus, la présence de ce biomarqueur prédictif apporte un autre avantage à TME Pharma car l'existence d'un tel biomarqueur devrait favoriser l'appréciation positive des évaluateurs et des payeurs d'avoir à disposition une thérapie efficace et bénéficiant d'un test compagnon sensible, ce qui en toute théorie devrait augmenter les chances d'approbation réglementaire et de succès commercial de NOX-A12, tout en réduisant le coût et la durée des essais associés (grâce à une meilleure stratification et sélection des patients cibles). Rappelons qu'à ce jour, la société dispose d'une visibilité financière jusqu'en septembre 2023. Des discussions sont en cours autour de partenariats et d'options de financement supplémentaires, celles-ci ayant été récemment renforcées afin d'assurer le développement clinique futur de NOX-A12 sans avoir recours au financement par dette convertible.

Important catalyseur attendu au T2 23 avec les résultats de survie à 12 mois

L'étude de Ph I/II GLORIA a montré des résultats cliniques exceptionnels chez les patients atteints de GBM et traités avec la combinaison RT/NOX-A12/beva. Les données sur la survie à ce jour confirment que 83% des patients sont toujours en vie à 10 mois de traitement (en comparaison des standards of care qui offrent en moyenne 6 mois de PFS et 10 mois d'OS dans cette indication). De plus, 100% des lésions ciblées traitées par l'association NOX-A12 ont diminué de plus de 50%, et 83% des patients ont obtenu des réponses partielles durables de plus de six mois (2/6 des patients ont vu la taille de leur tumeur diminuer de plus de 99%). En comparaison, une cohorte historique appariée traitée avec le traitement standard n'a montré une réduction de la taille de la tumeur que pour 25% des patients tandis que 10% des patients ont présenté une réduction de 50% ou plus de la taille de la tumeur. Après ces premiers résultats communiqués fin 2022, le principal catalyseur attendu à CT concerne désormais les données de survie après un suivi médian de 12 mois. Ces données sont attendues au début du T2 2023.

Certes, il faut garder à l'esprit que l'on parle de très petites cohortes à ce stade du développement du programme, mais les résultats restent très encourageants sur le plan clinique, fonctionnel et biologique, avec une modification du pattern des cellules immunitaires localement présentes dans le MET : diminution des cellules pro-cancer + infiltration et augmentation des cellules anticancer localement (cellules T et macrophages). Il est également observé une diminution de la revascularisation locale, ce qui est le but recherché avec NOX-A12 et avec bevacizumab qui est un anti-VEGF. Les effets délétères de la RT sont ainsi inhibés par le combo qui offre de meilleures chances de réponse au traitement antitumoral en limitant les effets consécutifs à la RT. En effet, les tumeurs ont tendance à réagir post-traitement à la RT en augmentant la vascularisation par le développement d'un réseau de micro-vaisseaux qui irriguent la tumeur pour favoriser la prolifération des cellules et la croissance du cancer. En cela, NOX-A12, et le combo avec beva, répondent tout à fait aux défis de cette pathologie en empêchant notamment le phénomène de revascularisation, ce qui permet d'observer les effets bénéfiques anticancéreux de la RT sans les effets secondaires grâce à la synergie des rayons avec les 2 molécules associées. Bien que les résultats obtenus à ce jour portent sur un petit nombre de patients, ils sont d'autant plus appréciables lorsqu'ils sont confrontés aux données connues actuellement dans le GBM. Il est notamment utile de rappeler que le taux de réponse aux traitements standards dans le

GBM est de l'ordre de 10% (réponse partielle radiographique), et de 25% avec une réduction de la taille de la tumeur (n=20). Mis en parallèle de ces données historiques, les résultats obtenus par NOX-A12 montrent d'autant plus un réel potentiel pour les patients atteints de GBM nouvellement diagnostiqués.

Au-delà des réponses cliniques obtenues en termes de réduction de la taille de la tumeur cible, à ce stade, il s'agira surtout d'apprécier le bénéfice clinique sur le plan de la survie. La 1ère cohorte a été traitée et suivie pendant 6 mois. Sur les études d'extension, il s'agira d'un suivi à 12 mois, ce qui offre la perspective de pouvoir apprécier avec fiabilité l'impact sur la survie des patients : PFS (survie sans progression) et OS (survie globale). Lors de la dernière communication fin 2022, tous les patients montraient une stabilisation et une réponse partielle durable avec une médiane de suivi de 7,9 mois. A noter que chez les patients GBM nouvellement diagnostiqués, la survie moyenne n'excède pas les 12 mois avec les SoC (6 mois de PFS et 10 mois d'OS), et le taux de survie à 2 ans est de 18% et de 4% à 5 ans. Même s'il est trop tôt pour se prononcer, les données connues pour le combo RT/NOX-A12/beva semblent déjà extrêmement prometteuses sur le plan de la PFS vs les SoC (5 patients sur 6 ont montré une stabilisation durable au-delà de 6 mois). A 12 mois de suivi, nous aurons donc le recul suffisant pour évaluer cette donnée « survie » qui est évidemment cruciale (bien que l'objectif des études actuelles de TME Pharma soit la safety et pas l'efficacité), car ce sera un 1er signal fort quant à la tendance sur ce critère (PFS et OS). De plus, c'est aussi la « data clé » attendue par la plupart des Pharmas potentiellement intéressées par l'approche NOX-A12, avant de décider de se positionner éventuellement sur un GO/NO GO pour un partenariat. Les données finales intégrant la survie à 12 mois sont attendues au T2 23 pour le bras NOX-A12/RT/anti-VEGF.

Le prochain rendez-vous à inscrire à l'agenda est la participation au congrès de l'ASCO en juin 2023, ce qui devrait être l'occasion de présenter dans le détail les données de survie à 15 mois, ainsi que la sensibilité et la spécificité du biomarqueur récemment identifié.

Feedback post-SNO 2022 : rappel des données les plus avancées à date

A l'occasion de la 27ème édition du congrès SNO (Society for Neuro-Oncology) qui s'est tenu du 16 au 20 novembre, TME Pharma a présenté un poster des données à jour de l'extension de son étude de Ph I/II GLORIA portant en particulier sur le bras évaluant le combo NOX-A12/RT/bevacizumab chez les patients atteints de glioblastome non méthylé MGMT en 1L. De nouvelles données obtenues après la date limite de soumission des présentations ont été divulguées, ainsi que les résultats de la partie achevée d'escalade de doses issues du même essai clinique. Les données intermédiaires disponibles ont montré que 5/6 patients ont obtenu des réponses partielles (avec une meilleure réponse moyenne de près de -75% en réduction de volume de lésions [-53,8% à -99,9%]), soit un taux de réponse de 83,3% à la date de la présentation. Ces résultats sont à comparer indirectement avec une étude qui fait état d'un taux de réponse de 10% chez des patients similaires traités par des soins standards. Sur l'ensemble des 6 patients de la cohorte NOX-A12/RT/beva, un patient a présenté une maladie progressive due à une défaillance à distance (métastase distante non-détectée lors du recrutement, et non traitée) tandis que la lésion cible est restée quant à elle sous contrôle. L'intégralité des lésions cibles (100%) traitées ont été réduites de plus de 50%, sachant que deux des six patients de l'essai ont obtenu une réduction presque complète de la taille de la tumeur (plus de 99%). Sur le plan de la sécurité, la triple association a été bien tolérée et sûre. Aucune toxicité limitant la dose n'a été observée.

Une procédure accélérée de mise sur le marché potentiellement envisageable ?

En 2022, TME Pharma a modifié sa stratégie pour se concentrer prioritairement sur son programme dans le GBM en combinaison avec la radiothérapie et beva. De fait, les autres programmes ont été mis en suspens en attendant que la situation financière du groupe soit améliorée, ce sur quoi travaille activement la société (fin des OC, refinancement

en equity ou autre solution non-dilutive telle que le partenariat, et regroupement d'actions de 10 pour 1 pour améliorer la liquidité du titre). Sur la base des premières données cliniques obtenues dans le GBM, la société prévoit d'engager au plus vite des discussions avec la FDA entre autres agences réglementaires de premier plan, afin de définir la stratégie future dans le GBM, l'objectif étant d'initier le plus rapidement possible une étude clinique de Ph II, avant d'initier une étude pivotale en vue d'obtenir une AMM dans les meilleurs délais. Si les résultats ORR (taux de réponse global) observés jusque-là sont confirmés dans une cohorte plus large, il est fort à parier que NOX-A12 obtienne la désignation « Priority Review » mais surtout une AMM conditionnelle ou un Compassionate Use qui permette la mise à disposition de la combinaison de traitements aux patients souffrant de GBM pour préserver leurs chances de survie, et ce avant une autorisation de mise sur le marché conventionnelle. Compte tenu de la sévérité du GBM, du pronostic très sombre de ce cancer, et de l'absence de solutions réellement efficaces à ce jour, si le combo RT/NOX-A12/beva montre dans la prochaine étude de Ph II des résultats équivalents à ceux observés jusqu'à ce jour, il est très plausible que le traitement obtienne une AMM conditionnelle à l'issue de cette Ph II, et qu'une Ph III pivot soit conduite en parallèle pour valider le process et engager un chemin réglementaire classique en vue d'une AMM définitive.

Mécanisme d'action de NOX-A12 dans le cancer : double action

NOX-A12 est un aptamère d'ARN stéréoisomère L pégylé (pegol olaptosed) administré par voie intraveineuse qui cible la molécule CXCL12 (C-X-C Chemokine Ligand 12), une protéine clé de chimiokine. Dans le cadre du cancer, CXCL12 intervient dans la communication entre les cellules tumorales et leur environnement, favorisant la prolifération tumorale, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, et ainsi l'échappement tumoral et le développement de métastases, tout en inhibant l'apoptose des cellules tumorales. En se liant au CXCL12, NOX-A12, (i) empêche la signalisation via les deux récepteurs de la chimiokine, CXCR4 et CXCR7, présents à la surface de divers types cellulaires, et (ii) neutralise à la fois la capacité d'ancrage de la chimiokine et sa capacité à interagir avec les récepteurs présents à la surface des cellules à proximité dans et autour du tissu tumoral.

NOX-A12 a été conçu pour lutter contre les tumeurs solides en modulant le MET de 2 manières distinctes :

- En brisant la protection tumorale pour permettre (i) aux cellules immunitaires antitumorales telles que les lymphocytes T tueuses, de pénétrer dans la tumeur pour déclencher une réponse immunitaire antitumorale coordonnée, et (ii) l'optimisation des approches d'immuno-oncologie, notamment les inhibiteurs de checkpoint (ICI), d'où l'intérêt des combos de NOX-A12 avec la classe thérapeutique ICI,
- En bloquant la réparation tumorale constant à empêcher « l'attraction » des cellules de réparation vers les tumeurs, ce qui permet ainsi d'empêcher la progression tumorale et la revascularisation consécutive à la radiothérapie. Des études précliniques ont montré que l'influx de monocytes/macrophages hautement angiogéniques médié par CXCL12 est un facteur clé de la revascularisation et de la croissance tumorale après RT du GBM. L'inhibition de CXCL12 par NOX-A12 a pour objectif d'entraîner un effet antitumoral en bloquant l'effet pro-tumoral induit par CXCL12. L'utilisation de la RT induit une hypoxie par endommagement des vaisseaux sanguins, ce qui provoque une réponse tumorale entraînant une augmentation du taux de CXCL12 au sein des tissus irradiés, pour favoriser la revascularisation et augmenter l'apport d'oxygène. Ce phénomène installe également un MET immunosuppresseur qui favorise la croissance tumorale. L'utilisation de NOX-A12 en parallèle et à la suite d'une RT permet précisément de contrer ces effets post-RT, et d'éviter la mise en place d'un MET imperméable aux cellules immunitaires effectrices, conditions qui favorisent la prolifération du tissu cancéreux.

Sur la base des travaux précliniques et cliniques menés jusqu'alors par la société, le profil de sécurité et de tolérance est ressorti satisfaisant sans effets indésirables graves (outre ce qui est attendu et accepté communément dans les traitements par RT avec ou

sans traitement additionnel). Différentes doses de NOX-A12 ont été évaluées dans le cadre de la première partie de la Ph I/II (200, 400 et 600 mg/semaine). TME Pharma n'a pas observé de différence entre les doses de 200 et de 600 mg/semaine en termes de safety. Compte tenu du bon profil de tolérance, c'est la dose la plus haute qui a été retenue pour la 2ème partie de la Ph I/II. Une étude de Ph II devrait être initiée rapidement pour évaluer les doses de 200 et 600 mg/semaine NOX-A12 en combo avec la RT seule vs RT + Beva dans le cadre d'un essai randomisé et contrôlé vs placebo.

Toutefois, compte tenu du MoA de NOX-A12, les équipes médicales qui conduisent l'essai et celles de TME Pharma anticipent des inflammations en réponse au traitement avec NOX-A12. Il a d'ailleurs été observé un certain nombre de pseudo-progressions dans le bras NOX-A12 + RT. Pour le moment, ces pseudo-progressions n'ont une implication que dans l'analyse de la réponse au traitement, et cela implique de surveiller que les patients concernés répondent toujours au traitement en cas de pseudo-progression, faute de quoi, cela pourrait potentiellement obliger l'arrêt du traitement. Evidemment, la durée du traitement et la poursuite de celui-ci dans le temps sont des paramètres déterminants pour assurer une efficacité maximale du traitement, et ce sont donc des critères essentiels qui sont actuellement à l'étude dans les essais en cours pour bien cerner et définir le schéma « idéal » de traitement qui sera retenu à l'avenir.

Situation financière à date

La trésorerie à fin juin 2022 était de 8m€, ce qui représente une visibilité financière jusqu'en septembre 2023 en incluant les ressources financières supplémentaires dont dispose TME Pharma. Pour rappel, la société a accès à un financement par OC avec ASO (Atlas) pouvant être tirées par tranches à sa discrétion (plus de 15m€ encore disponibles à fin juin 2022). La société a déclaré mi-2022 qu'elle surveillera attentivement sa trésorerie disponible et calibrera les financements supplémentaires via les OC dont elle dispose afin d'assurer sa capacité à poursuivre ses plans de développement clinique dans le glioblastome en priorité, tout en minimisant la dilution des actionnaires chaque fois que possible. Nous anticipons des dépenses opérationnelles de l'ordre de 15m€ en 2022, et une accélération de celles-ci en 2023, en particulier sur le poste R&D avec le lancement de l'étude de Ph II randomisée prévue. A ce stade, et pour préserver la trésorerie en faveur du programme dans le GBM avec beva, plusieurs activités ont été mises en pause, et dans le programme GBM, seul le bras avec beva est à ce jour actif, les bras pembro (ICI) ayant également été mis en pause pour le moment. Nous estimons que les coûts de l'étude de Ph II à venir évaluant la tri-combinaison RT/NOX-A12/beva seraient de l'ordre de 25 à 30m€.

Newsflow à venir

- T2 23: survie à 12 mois du bras RT/NOX-A12/beva dans le GBM – Ph I/II GLORIA
- 2023: discussion avec la FDA et l'EMA pour validation du design d'une Ph II randomisée et contrôlée vs SoC – combo RT/NOX-A12 avec ou sans beva
- 2023 (ISe) : initiation de la Ph II randomisée dans le GBM
- 2025 (ISe): résultats de l'étude de Ph II randomisée dans le GBM
- 2026 (ISe): AMM conditionnelle pour NOX-A12 dans le GBM (US et Europe)
- 2026 (ISe): lancement d'une étude pivot dans le GBM

Opinion ACHAT maintenue, OC abaissé à 4,2€ vs 16,1€

Nous avons mis à jour notre modèle de différents éléments :

- ajustement du calendrier clinique dans le GBM: décalage qui intègre désormais une Ph II supplémentaire avant la phase pivot,
- lancement de la phase pivot en 2025 vs 2023 et décalage du time-to-market définitif à 2028 vs 2026,
- Mise à jour de la dette nette,
- mise à jour du nombre d'actions en circulation.

Il en ressort un OC abaissé à 4,2€ vs 16,1€ précédemment principalement du fait de la mise à jour du nombre d'actions en circulation, et du décalage de 2 ans du time-to-market. Toutefois, nous estimons possible qu'une AMM accélérée soit accordée, mais cela dépendra des résultats de la Ph II randomisée à venir. Il est également probable que le prix du traitement soit revu à la hausse compte tenu de la présence d'un biomarqueur prédictif qui offre l'avantage de mieux cribler et sélectionner les patients. Cela devait avoir un impact positif sur les coûts médicaux à la charge des assurances grâce au fait que les patients n'ayant que peu de chances de répondre à ce traitement, ne seront pas traiter « inutilement » avec cette thérapie. A l'inverse, le biomarqueur permettra d'identifier les patients ayant le plus de chances de bénéficier du traitement, ce qui permettra de les orienter au plus tôt dans un parcours de soins adapté. La possibilité d'aiguiller efficacement, avec un haut taux de fiabilité, les patients vers le parcours de soin le plus prometteur pour chacun d'eux, représente des économies de coûts significatives, et une amélioration des chances de survie.

Nous maintenons notre opinion à l'Achat compte tenu du potentiel que représente le programme dans le GBM à la lumière des résultats disponibles à ce jour. Si les résultats d'efficacité observés à ce jour sont confirmés dans le cadre de l'étude randomisée à venir, nous estimons que la stratégie de pricing pourrait être révisée pour un prix supérieur à celui envisagé à ce stade, en plus de l'avantage d'avoir à disposition un test compagnon prédictif. Néanmoins, nous préférons pour l'heure adopter une position conservatrice et prudente sur ce point en raison de la politique sur les prix des médicaments que souhaite mettre en place le gouvernement américain. Bien que la volonté de baisser les prix concernent avant tout les maladies de fortes incidences et prévalences, il n'est pas impossible que les maladies rares et les indications de moins fortes incidences soient également concernées à court-moyen terme. Récemment, une liste de 27 médicaments ont vu leur prix de remboursement révisé à la baisse pour s'aligner à l'inflation globale. Parmi cette liste, figuraient des produits qui ciblent des marchés de niche tels que Yescarta. D'autres produits devraient être concernés prochainement par cette volonté du gouvernement américain d'encadrer les prix des médicaments appliqués aux US, et il n'est pas impossible qu'une loi plus radicale de plafonnement des prix soit mise en place à court terme, à la fois pour les médicaments déjà approuvés, mais également pour les produits qui pourraient faire l'objet d'une AMM dans les prochaines années.

Mentionnons par ailleurs que le produit suscite l'intérêt de plusieurs acteurs parmi lesquels des Pharmas qui surveillent les résultats et attendent les données de survie à 12 mois notamment, mais également de la part d'équipes médicales académiques, en particulier aux US. Une étude a notamment été engagée par le NCI sur les cas de rechutes de GBM pour évaluer le potentiel du combo RT/NOX-A12/beva vs beva seul. Dans le cadre de ce programme, TME Pharma fournit le produit et couvre tout ce qui pourrait être exploitable d'un point de vue commercial.

DONNÉES FINANCIÈRES

Données par action	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022e	2023e	2024e
BNA publié	-6,71	-2,54	-2,70	-0,08	-0,32	-0,26	-20,70	-3,13	-1,40
BNA corrigé dilué	-6,71	-2,54	-2,70	-0,08	-0,32	-0,26	-20,70	-3,13	-1,40
Ecart /consensus	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Dividende	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00

Ratios valorisation	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022e	2023e	2024e
P/E	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
VE/CA	87,92x	144,40x	8,06x	9,96x	-48,53x	-28,26x	-4,62x	44,45x	2,27x
VE/EBITDA ajusté	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	4,6x
VE/EBITA ajusté	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	4,6x
FCF yield op. avt BFR	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	15,0%
FCF yield opérationnel	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	15,0%
Rendement	n.s.	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€)	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022e	2023e	2024e
Cours en €	22,0	15,6	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10
Capitalisation	45	36	3	3	3	3	3	3	3
Dette Nette	0,6	1,9	0,5	0,2	-9,7	-6,7	-3,3	4,0	7,1
Valeur des minoritaires	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0
Provisions/ quasi-dettes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
+/-corrections	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0
Valeur d'Entreprise (VE)	46	38	3	3	-7	-4	-1	7	12

Compte résultat (m€)	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022e	2023e	2024e
CA	1	0	0	0	0	0	0	0	5
var.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
EBITDA ajusté	-8	-5	-4	-4	-6	-14	-26	-2	3
EBITA ajusté	-9	-5	-4	-4	-6	-14	-26	-2	3
var.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
EBIT	-9	-5	-4	-4	-6	-14	-26	-2	3
Résultat financier	-2	-1	-6	3	-5	-5	-5	-5	-5
IS	0	0	0	0	0	0	0	0	-1
SME+Minoritaires	0	0	0	0	0	0	0	0	1
RN pdg publié	-11	-5	-11	-1	-10	-19	-31	-7	-2
RN pdg corrigé	-11	-5	-11	-1	-10	-19	-31	-7	-2
var.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tableau de flux (m€)	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022e	2023e	2024e
EBITDA	-8	-5	-4	-4	-6	-14	-26	-2	3
IS théorique / EBITA	0	0	0	0	0	0	0	0	-1
Total capex	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FCF opérationnel net IS avt BFR	-8	-5	-4	-4	-6	-14	-26	-2	2
Variation BFR	1	0	0	0	0	0	0	0	0
FCF opérationnel net IS après BFR	-7	-5	-4	-3	-6	-14	-26	-2	2
Acquisitions/cessions	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Variation de capital	7	3	8	1	14	16	28	0	0
Dividendes versés nets	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Autres dont correction IS	-2	-1	-6	3	-5	-5	-5	-5	-5
Cash-flow publié	-2	-3	-3	1	3	-3	-4	-7	-3

Bilan (m€)	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022e	2023e	2024e
Actifs immobilisés	0	0	0	0	0	0	0	0	0
dont incorporels/GW	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BFR	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2
Capitaux Propres groupe	-2	-4	-3	-2	8	-6	-10	-17	-20
Minoritaires	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Provisions	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dette fl. nette	1	2	0	0	-10	-7	-3	4	7

Ratios financiers (%)	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022e	2023e	2024e
EBITDA/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	48,9%
EBITA/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	48,9%
RN corrigé/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ROCE	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-116,2%
ROE corrigé	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
DN/FP	n.s.	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.	2,8x

Source : données sociétés, estimations Invest Securities est Securities est Securities

THÈSE D'INVESTISSEMENT

NOXXON est une société de biotechnologie qui a développé un portefeuille de produits dédiés à la lutte contre le cancer. A ce jour, NOXXON a mis au point 2 produits, NOX-A12 (glioblastome, et cancer colorectal et pancréatique métastatique) et NOX-E36 (cancers solides), dont l'objectif consiste à dégrader la protection des tumeurs et inhiber leur réparation en neutralisant les chimiokines du microenvironnement tumoral (MET). NOXXON développe une approche unique, pouvant être utilisée en combinaison avec d'autres approches thérapeutiques, notamment la radiothérapie et les immunothérapies, afin d'affaiblir les défenses de la tumeur contre le système immunitaire et renforcer l'effet du traitement.

ANALYSE SWOT

FORCES

- ❑ Approche innovante dans le paysage IO
- ❑ Partenariat avec Merck dans le GBM
- ❑ Adresse des indications avec peu de concurrence

FAIBLESSES

- ❑ Pipeline relativement précoce
- ❑ Besoin de se refinancer avant 1 an

OPPORTUNITES

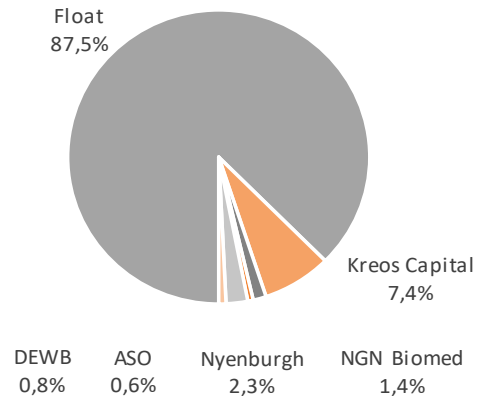
- ❑ Essais en combinaison
- ❑ Possibilité de nouveaux partenariats
- ❑ Activités M&A importantes dans le domaine

MENACES

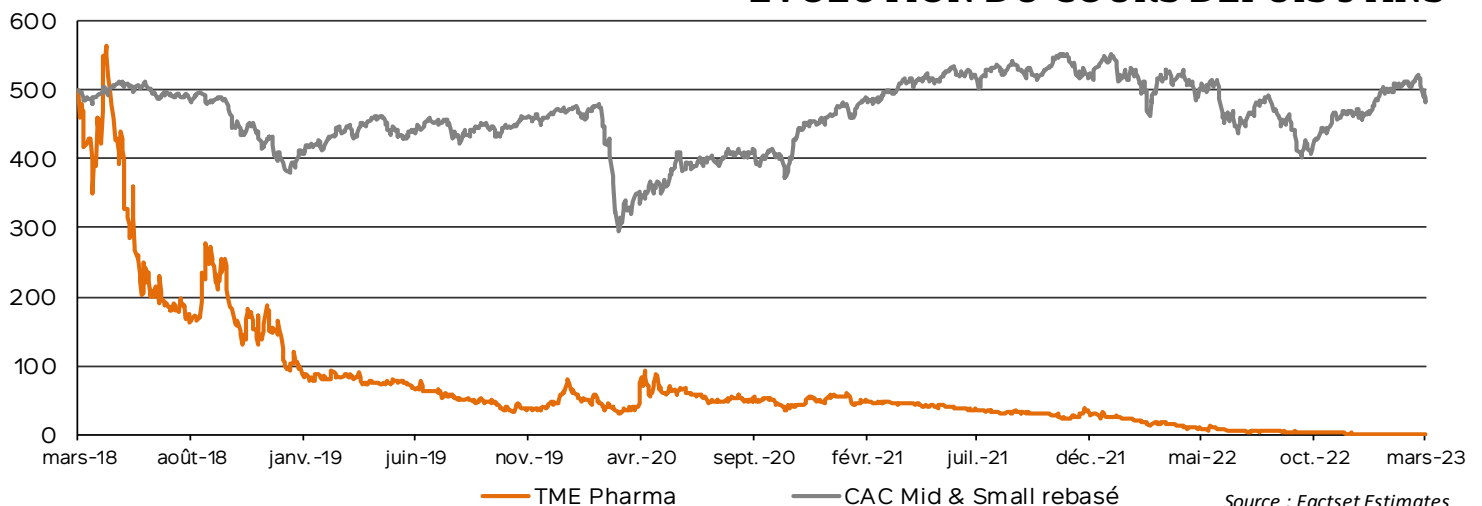
- ❑ Risques réglementaires et cliniques
- ❑ Risques légaux
- ❑ Risques commerciaux

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Actionnariat



ÉVOLUTION DU COURS DEPUIS 5 ANS



AVERTISSEMENT GÉNÉRAL

Invest Securities est agréée et supervisée par l'Autorité de Contrôle Prudentiel et de Résolution (ACPR) et régulée par l'Autorité des Marchés Financiers (AMF).

Le présent document ne constitue ni ne fait partie d'aucune offre ou invitation à souscrire, acheter ou vendre des titres financiers, ou à participer à toute autre transaction.

Les informations contenues dans le présent document proviennent de sources publiques considérées fiables, mais n'ont pas été vérifiées de manière indépendante. Aucune garantie n'est donnée quant à l'exactitude, la sincérité ou l'exhaustivité des informations publiques qui ont permis d'établir le présent document et Invest Securities n'accepte aucune responsabilité quant à l'exactitude, la sincérité ou l'exhaustivité des informations publiques qui ont permis la réalisation du présent document, sauf dans la mesure requise par la loi.

Les opinions, prévisions et estimations contenues dans le présent document sont celles de leurs auteurs uniquement. Les appréciations formulées reflètent leur opinion à la date de publication et sont donc susceptibles d'évolution ou d'invalidation à tout moment, sans préavis. Invest Securities n'a aucune obligation d'actualiser, de modifier ou d'amender le présent document ou d'informer d'une quelconque manière le destinataire de ce document dans le cas où un fait, une opinion, une prévision ou une estimation contenus dans ce document, changent ou deviennent inexacts.

Les investissements mentionnés dans ce document peuvent ne pas convenir à tous ses destinataires. Les destinataires du document sont invités à fonder leurs décisions d'investissement sur les diligences appropriées qu'ils jugent nécessaires. Il est rappelé que les performances passées ne préjugent pas des performances à venir. Investir sur les marchés présente un risque de perte en capital. Toute perte ou autre conséquence découlant de l'utilisation des informations contenues dans le document relève exclusivement de la responsabilité de l'investisseur. Ni Invest Securities, ni une quelconque autre personne ne pourra être tenue responsable de quelque manière que ce soit au titre d'un quelconque dommage direct ou indirect résultant de l'utilisation de ce document. En cas de doute sur un quelconque investissement, les destinataires doivent contacter leurs propres conseillers en investissement, juridiques et/ou fiscaux pour obtenir des conseils concernant l'opportunité d'investir.

Les rapports de recherche y compris leur préparation et leur distribution sont soumis aux dispositions du règlement abus de marché (UE) n°2014/596 et du règlement délégué (UE) n°2016/958 sur les modalités techniques de présentation objective des recommandations d'investissement. 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 de l'article L.411-2 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.

OBJECTIFS DE COURS ET RECOMMANDATION

Nos opinions boursières traduisent la performance absolue attendue sur le titre à horizon 6-12 mois. Elles sont basées sur le profil de risque de l'entreprise et sur les objectifs de cours définis par l'analyste, élément intégrant des facteurs exogènes liés à l'environnement de marché qui sont susceptibles de fortes variations. Le bureau d'analyse financière d'Invest Securities établit ses objectifs de cours sur la base d'une approche fondamentale multicritères, incluant, de façon non exhaustive, l'actualisation des flux de trésorerie disponibles, l'approche analogique des comparables boursiers ou des multiples de transactions, la somme des parties, l'actif net réévalué, l'actualisation des dividendes.

Les opinions boursières émises par le bureau d'analyse financière d'Invest Securities sont définies comme tel :

- **ACHAT** : potentiel de hausse supérieur à +10% (le potentiel requis minimum peut être revu à la hausse selon le profil de risque de la société)
- **NEUTRE** potentiel compris entre -10% et +10% (le potentiel requis maximum peut être revu à la hausse selon le profil de risque de la société)
- **VENTE** : potentiel de baisse supérieur à -10%
- **APPORTER, ou NE PAS APPORTER** : recommandations utilisées lorsque l'émetteur fait l'objet d'une offre publique (OPA, OPE, Retrait Obligatoire...)
- **SOUSCRIRE ou NE PAS SOUSCRIRE** : recommandations utilisées dans le cadre d'une augmentation de capital
- **SOUS REVUE** : recommandation temporaire, lorsqu'un événement exceptionnel à l'impact significatif sur les résultats de l'entreprise ou notre objectif de cours, ne permet plus d'émettre une opinion ACHAT, NEUTRE ou VENTE

HISTORIQUE DES RECOMMANDATIONS AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS

Le tableau ci-dessous reflète l'historique des changements de recommandation et d'objectif de cours réalisés par le bureau d'analyse financière d'Invest Securities au cours des 12 derniers mois.

Société couverte	Analyste principal	Date de publication	Opinion	Objectif de Cours	Potentiel vs OC
TME PHARMA	Jamila El Bougrini	11-nov.-22	ACHAT	16,1	+381%
TME PHARMA	Jamila El Bougrini	15-juil.-22	ACHAT	0,2	+220%
TME PHARMA	Jamila El Bougrini	24-mars.-22	ACHAT	0,9	+406%

DÉTAIL DES CONFLITS D'INTÉRÊTS POTENTIELS

	TME PHARMA
Invest Securities a été chef de file ou co-chef de file dans une offre publique concernant les instruments financiers de cet émetteur durant les douze derniers mois.	Non
Invest Securities a signé un contrat de liquidité avec l'émetteur.	Oui
Invest Securities et l'émetteur ont signé une convention de prestation de service d'analyse.	Oui
Invest Securities et l'émetteur ont signé une convention de Listing sponsor.	Non
Invest Securities a été rémunérée par cet émetteur en échange de la fourniture d'autres services d'investissement au cours des douze derniers mois (RTO, Exécution pour compte tiers, conseil, placement, prise ferme).	Non
Le présent document a été communiqué à l'émetteur préalablement à sa publication. Cette relecture n'a pas conduit l'analyste à modifier son objectif de cours et sa recommandation boursière.	Non
Le présent document a été communiqué à l'émetteur pour relecture préalablement à sa publication. Cette relecture a conduit l'analyste à modifier son objectif de cours et sa recommandation boursière.	Non
L'analyste financier a des intérêts dans le capital de l'émetteur.	Non
L'analyste financier a acquis des titres de capital de l'émetteur avant l'opération d'offre publique.	Non
L'analyste financier perçoit une rémunération directement liée à l'opération ou à un service d'investissement fourni par Invest Securities.	Non
Un dirigeant d'Invest Securities est en situation de conflit d'intérêt avec l'émetteur et a eu accès à la recommandation avant son achèvement.	Non
Invest Securities ou le groupe All Invest détient ou contrôle 5 % ou plus du capital en actions émis par l'émetteur.	Non
Invest Securities ou le groupe All Invest détient, à titre temporaire, une position longue nette de plus de 0.5% du capital de l'émetteur.	Non
Invest Securities ou le groupe All Invest détient, à titre temporaire, une position courte nette de plus de 0.5% du capital de l'émetteur.	Non
L'émetteur détient ou contrôle 5 % ou plus du capital d'Invest Securities ou du groupe All Invest.	Non

La politique de gestion des conflits d'intérêts d'Invest Securities est accessible sur le site d'Invest Securities dans la rubrique Règlementation. Une liste de toutes les recommandations diffusées sur 12 mois ainsi que la publication trimestrielle de la part des « ACHAT, VENTE, NEUTRE, AUTRES » sur 12 mois, sont accessibles sur le site de recherche d'Invest Securities.

DIRECTION

Marc-Antoine Guillen
Président

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

Jean-Emmanuel Vernay
Directeur Général

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

Anne Bellavoine
Directeur Général Délégué

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

Pascal Hadjedj
Directeur Général Adjoint
Responsable Marché Primaire

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

ANALYSE FINANCIÈRE

Maxime Dubreil
Responsable Recherche

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

Stéphane Afonso
Analyste Immobilier

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

Bruno Duclos
Analyste Immobilier

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

Jamila El Bougrini
Analyste Biotech / Healthtech

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

Benoît Faure-Jarrosion
Senior advisor Immobilier

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

Christian Guyot
Analyste Biens Consommation

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

Jean-Louis Sempé
Analyste Automobile

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

Thibaut Voglimacci-Stephanopoli
Analyste Medtechs / Biotech

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

SALLE DE MARCHÉ

Raphael Jeannet
Vente Institutionnelle

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

Edouard Lucas
Vente Institutionnelle

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

Ralph Olmos
Vente Institutionnelle

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

Kaspar Stuart
Vente Institutionnelle

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

Frédéric Vals
Vente Institutionnelle

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

SERVICES AUX ÉMETTEURS

Thierry Roussilhe
Responsable

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

Fabien Huet
Liquidité

+33 1 55 35 55 60
fhuet@invest-securities.com