

COLLABORATION NCI – CONGRÈS SNO 2024

NOX-A12, POTENTIEL CONFIRMÉ EN COMBINAISON AVEC DES ICI

A l'occasion du SNO (Society of Neuro-Oncology) 2024, une équipe du NCI (National Cancer Institute) a présenté vendredi 22 novembre un poster de données obtenues avec NOX-A12 dans le cadre de travaux précliniques menés dans des modèles de glioblastome. Bien que différentes des travaux de TME Pharma, ces expériences ont le mérite de valider les approches développées par la société consistant à : (i) combiner NOX-A12 avec des produits différents des ICI (inhibiteurs de points de contrôle immunitaires) dans les tumeurs cérébrales, et (ii) associer NOX-A12 avec des ICI dans les cancers extra crâniens. Ainsi, les résultats du NCI confortent le rationnel de combiner NOX-A12 avec des agents anticancéreux, et valident les choix stratégiques retenus par TME Pharma en termes de combinaison en fonction du type de cancers. A ce jour, la société a obtenu des premiers résultats cliniques prometteurs en termes d'amélioration de la survie globale et prévoit de conduire des essais de preuve de concept après son refinancement.

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 25/11/2024 11:23

Document publié le

25/11/2024 11:23

Les travaux du NCI confortent les résultats obtenus par TME Pharma

Tel qu'annoncé à l'approche du congrès SNO qui s'est tenu du 21 au 24 novembre 2024, une équipe du NCI a présenté vendredi 22 novembre un poster des résultats obtenus dans des modèles précliniques de GBM (glioblastome). Des souris immunocompétentes porteuses de tumeurs cérébrales intra et extra crâniennes ont été traitées avec NOX-A12 en combinaison avec des ICI (anti-PD1 et anti-CTLA4) afin d'évaluer deux aspects fondamentaux en fonction du schéma de traitement :

- la survie globale des sujets,
- l'activation locale du système immunitaire, et l'infiltration de la tumeur par des cellules effectrices.

Le rationnel de ces travaux est basé sur le fait que le microenvironnement immunitaire tumoral (TIME) du GBM est riche en CXCL12, une chimiokine connue pour stimuler l'angiogenèse. Tel que rappelé dans l'abstract du SNO 2024, CXCL12 contrôle également le trafic des cellules immunitaires et favorise la polarisation vers un phénotype immunosuppresseur. L'hypothèse de l'équipe du NCI est que l'inhibition de CXCL12 par NOX-A12 pourrait moduler le TIME immunosuppresseur dans le GBM, et augmenter ainsi l'efficacité des immunothérapies dont les ICI.

Les résultats présentés au SNO ont montré un effet antitumoral net sur le plan biologique de NOX-A12 combiné avec des inhibiteurs de points de contrôle. Les travaux ont également mis en évidence en évidence que la localisation de la tumeur (intra ou extra crânienne) avait un impact significatif sur la réponse antitumorale et l'efficacité des traitements des glioblastomes.

Pour rappel, en juin 2022, TME Pharma a convenu d'un accord de transfert de matériel avec le NCI afin d'explorer en tant que sponsor les effets de NOX-A12 sur les tumeurs cérébrales. TME Pharma a ainsi fourni gracieusement sa molécule NOX-A12 pour que le NCI puisse mener des travaux exploratoires sur les effets de NOX-A12 seule et en combinaison avec des anti-PD1 et anti-CTLA4 sur des tumeurs cérébrales.

1/13

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

en €/action	2024e	2025e	2026e
BPA ajusté	-0,15	-0,42	-0,58
var. 1 an	n.s.	n.s.	n.s.
Révisions	-66,7%	+62,0%	-20,3%

au 31/12	2024e	2025e	2026e
PE	n.s.	n.s.	n.s.
VE/CA	n.s.	n.s.	n.s.
VE/EBITDA ajusté	n.s.	n.s.	n.s.
VE/EBITA ajusté	n.s.	n.s.	n.s.
FCF yield*	n.s.	n.s.	n.s.
Rendement	n.s.	n.s.	n.s.

* FCF avant BFR rapporté à la VE

Informations clés			
Cours de clôture du	25/11/2024		0,1
Nb d'actions (m)			42,2
Capitalisation (m€)			6
Capi. flottante (m€)			6
ISIN			NL0015000YE1
Ticker			ALTME-FR
Secteur DJ			Health Technology

	1m	3m	Dp 31/12
Variation absolue	+7,7%	+0,3%	-35,9%
Variation relative	+11,0%	+2,6%	-39,6%

Source : Factset, estimations Invest Securities

26 novembre 2024

REPRODUCTION INTERDITE SAUF AUTORISATION.

Les informations contenues dans ce document, puisées aux meilleures sources,

 Downloaded from <https://equity-research.invest-securities.com> by Ewelina Staniek on 05/12/24. All rights reserved to the document author.

73, bd Haussmann - 75008 Paris

T : +33 (0)1 80 97 22 01

invest-securities.com

1

You may not reproduce, retransmit, distribute, disseminate, sell, publish, broadcast or circulate to anyone without the express written consent of Invest Securities and the research provider.

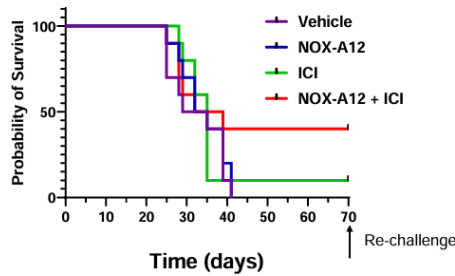
Les résultats du NCI valident l'approche de TME Pharma sur 2 aspects clés

Si les travaux du NCI confortent la thèse d'une action synergique de NOX-A12 avec des molécules anticancéreuses, selon nous, il ressort surtout deux messages principaux de ces travaux :

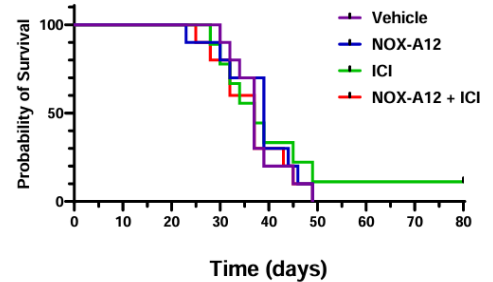
- (i) NOX-A12 favorise l'efficacité des traitements anticancéreux,
- (ii) la combinaison de NOX-A12 avec les ICI est efficace pour traiter les cancers en dehors du cerveau.

Les résultats obtenus ont montré que la combinaison de NOX-A12 avec le double ICI (anti-PD1 + anti-CTLA4) entraînait une réduction de la tumeur cible associée à une survie à long terme chez 40% des souris porteuses de tumeurs SC vs 10% traitées uniquement par le double ICI. En outre, 3 des 4 souris réexposées à une tumeur SC controlatérale n'ont pas développé de tumeur, tandis que toutes les souris naïves ont atteint le point final.

Survie globale dans les tumeurs SC

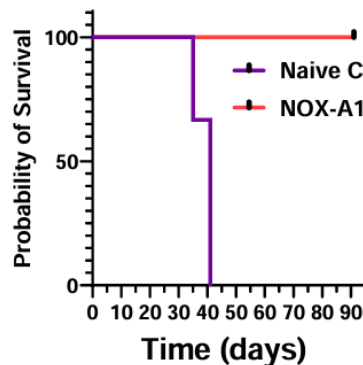


Survival analysis comparison between treatment groups of s.c. tumor bearing mice.

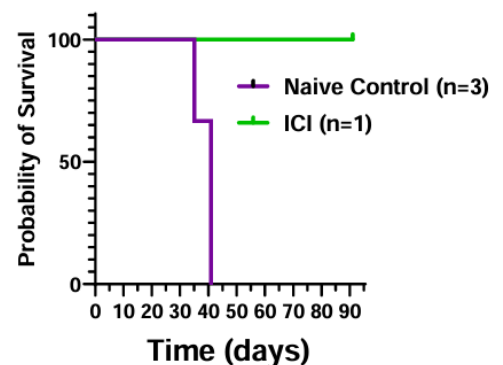


Survival analysis comparison between treatment groups of i.c. tumor bearing mice shows no survival benefit by combination treatment.

Survie globale chez les sujets réexposés à une tumeur



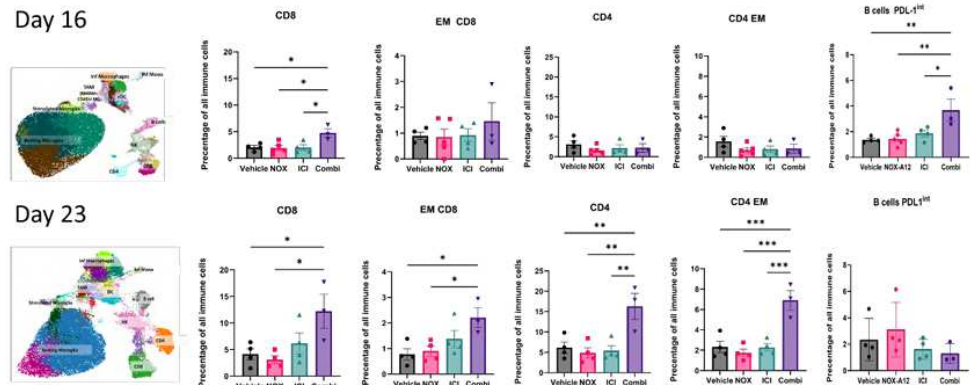
Survival analysis of combination and ICI -treated cured mice (from Fig 3) after s.c. tumor re-challenge compared to age-matched naive mice.



Source: NCI, SNO 2024 Poster

Par ailleurs, l'analyse du TIME des tumeurs SC traitées par NOX-A12/ICI a révélé une augmentation des cellules T CD4 et CD8 à mémoire effectrice vs ICI seuls. En revanche, dans les tumeurs GBM IC, aucun avantage de survie ou inhibition de la croissance n'a été observé. Toutefois, l'analyse biologique a révélé que le traitement combiné NOX-A12/ICI a induit une augmentation précoce des cellules T CD8 à mémoire effectrice et des cellules B PD-L1 + , ainsi qu'une augmentation du MHC-II et de la microglie vs ICI seuls.

Le combo NOX-A12 / ICI augmente les cellules immunitaires dans les tumeurs IC



UMAP clustering done by OMIQ software (Dotmatics) of flow data from i.c. tumor bearing mice at day 16 (top) and day 23 (bottom) presenting 30 immune clusters in TME (left). Comparison of cluster abundance between treatment groups shows significant effects on T and B cell lymphocytes. Statistical analysis used ANOVA with post-hoc Tuckey's multiple comparison test (** P<0.005 ****P<0.0005).

Source: NCI, SNO 2024 Poster

Ces observations mettent en évidence que l'inhibition de CXCL12 par NOX-A12 a permis d'augmenter sur le site tumoral la présence des cellules T cytotoxiques effectrices par le biais des ICI, conduisant à une amélioration de la survie des sujets dans le modèle GBM SC, en revanche pas dans le modèle GBM IC. L'équipe qui a mené les travaux explique que cette différence entre la localisation de la tumeur SC vs IC pourrait être due à des différences dans l'effet du CXCL12 entre les tumeurs extra et intra-CNS (système nerveux central) ou à une réponse immunitaire robuste provoquant un œdème cérébral excessif et la mort dans les cas IC. L'équipe prévoit d'étudier plus en détail ces éléments dans le cadre de travaux en cours et à venir. En synthèse, les résultats du NCI apporte selon nous deux éclairages clés qui valident les développements et stratégies adoptées par TME Pharma.

1. Combinaison de NOX-A12 avec des molécules autres que les ICI dans le GBM

En effet, les données présentées par le NCI confirment le rationnel de l'approche développée par TME Pharma et apportent une preuve supplémentaire que la combinaison de NOX-A12 avec la radiothérapie et un anti-VEGF (bevacizumab) est plus sûre et mieux tolérée pour ce qui concerne les tumeurs cérébrales. En effet, le SNC (système nerveux central), et plus particulièrement le cerveau, est un organe extrêmement sensible pour lequel les approches thérapeutiques peuvent montrer des limites en raison :

- (i) du non-passage des molécules de la barrière hémato-encéphalique,
- (ii) ou d'une surréaction des mécanismes de défense pouvant conduire à une forte inflammation et à des dommages sévères du cerveau.

Pour ce qui concerne ce dernier point, il est effectivement connu que les ICI peuvent induire une forte réponse chez certains sujets traités pour des tumeurs cérébrales. Il a été rapporté des cas de décès de patients qui ne présentaient pourtant plus de lésions tumorales efficacement traitées par les ICI, mais en raison d'une inflammation des tissus cérébraux associée au traitement. Les anti-CTL4 en particulier sont connus pour induire des effets indésirables relativement importants malgré leur très bonne efficacité. Ainsi, l'approche développée par TME Pharma dans le GBM semble être une option très prometteuse compte tenu des résultats cliniques obtenus à ce jour.

2. Combinaison de NOX-A12 avec des ICI dans le cancer du pancréas

Par ailleurs, les travaux du NCI confirment également le potentiel de la combinaison de NOX-A12 avec les ICI dans les cancers extra crâniens. Rappelons que TME Pharma a mis en évidence des résultats cliniques prometteurs dans le cancer du pancréas dans le cadre d'une Ph I/II évaluant NOX-A12 associé à l'anti-PD1 Keytruda de Merck MSD. La société a obtenu l'autorisation de la FDA, de l'ANSM et de l'agence espagnole pour initier un essai de Ph II évaluant cette combinaison +/- gemcitabine/Abraxane® ou Onivyde®/5FU/LV dans le cancer du pancréas en seconde ligne de traitement. TME Pharma envisage la conduite de cet essai dans le cadre d'un partenariat, ses ressources actuelles ne lui permettant pas d'envisager les développements par elle-même, la priorité étant à ce jour donnée au développement du programme GBM en Ph II

Discussion: enseignements à retenir des travaux du NCI vs TME Pharma

Nous estimons que les résultats du NCI, bien que différents des travaux de TME Pharma apportent plusieurs enseignements majeurs:

- Nous retenons surtout la confirmation de l'activation optimisée du système immunitaire et l'amélioration de la réponse clinique grâce à la présence de NOX-A12, ce qui confirme le potentiel de cette molécule en add-on des traitements effecteurs. Le point clé à retenir est la démonstration biologique et clinique des avantages de l'association du NOX-A12 avec des agents moins efficaces en l'absence de NOX-A12.
- Selon notre lecture, ces travaux apportent une confirmation supplémentaire du rationnel scientifique et médical de l'approche thérapeutique adoptée par TME Pharma.
- Les travaux du NCI portent sur des modèles murins non « physiologiques ». Ainsi, nous estimons qu'il ne doit pas en être fait une lecture clinique mais plutôt fondamentale. En effet, il s'agit de modèles murins, qui ne reflètent pas entièrement la réalité physiologique du GBM (notamment en termes de localisation tumorale du GBM), ce qui signifie qu'un read-across direct ne peut pas être fait pour projeter ce que les résultats du NCI pourraient être en situation réelle de GBM chez l'Homme. Il est à rappeler que les GBM ont une localisation strictement IC.
- Cela étant dit, les données du NCI pourraient suggérer un potentiel de NOX-A12 + ICI en tant que traitement adjuvant pour prévenir les rechutes et les métastases GBM extra crâniennes bien que ces cas soient très rares selon la [littérature](#). Mais il est à rappeler que les résultats cliniques obtenus à ce jour avec NOX-A12/RT/beva suggèrent un potentiel clinique en tant qu'adjuvant pour les patients atteints de GBM (quelle que soit le stade et le profil génétique de la tumeur).
- Enfin, les résultats du NCI suggèrent que si les réponses IC défavorables sur le plan clinique sont dues à l'hypothèse d'une réponse immunitaire trop importante en IC, ce point pourrait être adressé par un ajustement de la dose des agents thérapeutiques utilisés. Des études supplémentaires sont à ce stade nécessaires, notamment pour optimiser le dosage des ICI en fonction du modèle d'étude, afin probablement de minimiser les réponses immunitaires (et de prévenir la suractivation immunitaire dans le cerveau).

TME Pharma présente également au SNO: le BD au cœur des activités

Bien que TME n'ait pas présenté de résultats au SNO, la société était présente au congrès pour rencontrer les acteurs de la Neuro-oncologie. La société est toujours mobilisée pour nouer des collaborations et partenariats afin de faire avancer ses développements. L'objectif de la société est de se présenter sous un profil le plus sain et attractif possible afin de solliciter l'intérêt d'un éventuel partenaire :

- fin de la dette et du programme de financement via OCA,
- obtention d'une IND pour une Ph II randomisée et contrôlée (protocole validé par la FDA),
- obtention de la désignation *Orphan Drug et Fast Track* pour une procédure accélérée et la possibilité de soumettre une demande d'enregistrement dès la fin de Ph II,
- disponibilité de lots cliniques de NOX-A12 suffisants pour conduire la Ph II,
- brevet en cours d'enregistrement pour la combinaison NOX-A12/RT/beva dans le GBM,
- et mise au point d'un biomarqueur pouvant prédire la réponse clinique des patients atteints de cancer du cerveau au traitement NOX-A12.

Après avoir rempli ses objectifs de début d'année (*IND + Fast Track*), TME Pharma doit désormais transformer l'essai sur le front du *business development*. La société a réussi avec succès à réunir les différents éléments réglementaires pour que la prochaine étude de Ph II dans le glioblastome se déroule en suivant un chemin clair et balisé. La validation du protocole de l'essai de Ph II, et l'obtention du *Fast Track* pour pouvoir éventuellement aller vers un enregistrement conditionnel à l'issue de l'étude sans attendre les résultats de Ph III, sont autant d'arguments à présenter à un partenaire industriel pour rendre la collaboration attractive.

Le dossier présente par ailleurs des atouts très forts sur le plan clinique, la combinaison de NOX-A12 avec la radiothérapie et le bevacizumab chez des patients nouvellement diagnostiqués avec un glioblastome partiellement réséqué et résistant à la chimiothérapie ayant montré un taux de réponse très élevé et une amélioration de la survie globale médiane inégalée à ce jour. Toutefois, ces résultats, certes, extrêmement prometteurs, portent sur une cohorte de 6 patients seulement (n=6). Il incombe donc à la société de conduire un essai de plus grande envergure (n=100) pour atteindre une puissance statistique robuste, tester différentes conditions thérapeutiques (doses et combinaison), et valider ainsi le meilleur schéma de soin pour la majorité des patients. En l'occurrence, les 3 principales limites à l'interprétation et l'extrapolation des données obtenues dans le cadre de la Ph I en cours sont :

- (i) la taille de la cohorte,
- (ii) l'absence d'un bras contrôle,
- (iii) et le fait que l'essai ne soit pas randomisé à ce stade (la randomisation des patients permettant de s'affranchir d'éventuels biais et de minimiser l'interférence statistique).

L'essai de Ph II planifié et qui devrait être lancé dès l'obtention des fonds nécessaires, a été conçu pour répondre à ces différents aspects limitants, et permettre ainsi de viser des résultats robustes et potentiellement « concluants » sur le plan réglementaire (approbation conditionnelle). A ce stade, le principal objectif pour TME Pharma est de renforcer sa trésorerie pour poursuivre ses activités de *Business Development* avec l'objectif à CT d'identifier un partenaire et de signer un contrat pour supporter partiellement ou intégralement les coûts de l'étude de Ph II dans le GBM. Idéalement, la présence d'un partenaire devrait suffire à résoudre les 2 priorités de TME Pharma, l'upfront associé au contrat de licence devant pouvoir permettre à TME Pharma de couvrir ses dépenses courantes sur plusieurs mois, alors que le partenaire prendrait à sa charge les coûts relatifs à l'essai de Ph II pour lequel une licence lui serait octroyée. De fait, selon nous, le meilleur scénario serait la signature d'un accord de licence exclusive mondiale pour NOX-A12 dans le GBM avec un acteur BioPharma présent dans le domaine de l'oncologie et/ou des maladies rares, avec une activité M&A avérée, une stratégie affichée vers la croissance externe, et potentiellement le besoin d'accélérer sa croissance pour répondre à un défi de perte de marché sur des produits phares (telle que la fin de brevets de produits « vedettes », ou l'entrée sur le marché des concurrents génériques/biosimilaires).

Financement: plusieurs options sur la table

Pour renforcer sa trésorerie, la société est très présente sur l'axe *business development* pour signer un accord dans les meilleurs délais. Pour générer des revenus, TME Pharma envisage également la monétisation de son actif NOX-E36 développé à ce stade pour adresser le domaine de la fibrose et des maladies oculaires, via un spin out. NOX-E36 a été évalué dans le cadre d'études cliniques de Ph I et Ph II qui ont permis de démontrer sa capacité à cibler les macrophages de manière dose-dépendante, et d'établir son profil d'innocuité et de tolérance chez plus de 100 sujets. Au-delà de l'effet anti-inflammatoire pour adresser la fibrose, NOX-E36 a démontré des résultats encourageants en préclinique dans le domaine de l'oncologie, en particulier dans des modèles de tumeurs solides, notamment le cancer du pancréas et du foie. TME Pharma envisage de céder les droits sur cet actif afin de générer des revenus à réaffecter au développement de NOX-A12 dans la trithérapie dans le GBM.

Compte tenu du contexte, le partenariat apparait comme la solution idéale pour une société du profil de TME Pharma. Le rapprochement avec un industriel au travers d'un accord de licence ou d'une option de licence reste selon nous la meilleure configuration compte tenu du besoin en termes de fonds et de la situation de TME Pharma. Nous pensons qu'un rapprochement ferait d'autant plus sens avec un acteur reconnu de l'oncologie, ou un acteur qui aurait la stratégie de bâtir une franchise dans ce domaine avec l'intention de se distinguer par :

- une indication de niche,
- un important besoin médical non couvert,
- une combinaison avec des traitements standards non protégés,
- un effet thérapeutique très significatif (PFS et OS),
- un time-to-market de 5 ans dans un scénario favorable,
- un risque financier mesuré: coût d'étude d'environ 50m€ pour atteindre le marché,
- une démonstration du rationnel sur le plan biologique (biomarqueurs et imagerie).

GBM nouvellement diagnostiqué: quelle taille de marché?

Les glioblastomes sont des cancers du cerveau qui surviennent à tout âge, et leur évolution est souvent rapide, en 2-3 mois. Chez l'adulte, les GBM représentent les tumeurs cérébrales les plus fréquentes avec une incidence de l'ordre de 1/33 330 par an, et une prévalence estimée à 1/100 000. Le traitement est d'abord chirurgical, avec une exérèse la plus large possible en sachant qu'il est en général impossible d'enlever toute la tumeur qui s'infiltré dans le parenchyme cérébral normal. Après la chirurgie (lorsqu'elle est possible), le traitement de première intention consiste en une radiothérapie ciblée en association avec une chimiothérapie. Le bénéfice de ces deux traitements en termes de survie reste pourtant relativement modeste, mais tout de même démontré. En cas de récurrence, une chimiothérapie de deuxième ligne, voire une réintervention chirurgicale peuvent être proposées. La nécessité de voir émerger une nouvelle solution avec un meilleur bénéfice thérapeutique est donc fortement attendue pour prendre en charge plus efficacement les cancers du cerveau. Et ce constat est d'autant plus vrai pour les GBM pour lesquels le promoteur du gène *mgmt* est non-méthylé en raison d'une corrélation démontrée avec une chimiorésistance.

Avec une incidence de 29k cas chaque année dans les principales zones (US et UE), ce marché pourrait représenter jusqu'à 2,5Mds\$ en première ligne de traitement du GBM nouvellement diagnostiqué. Cette estimation est basée sur un pricing de 10k\$/mois aux US et 5k\$ en UE, soit 120k\$ et 60k\$ en coût annuel, en ligne avec les prix de thérapies antitumorales ciblées ayant un impact significatif sur l'OS.

De fait, un marché de niche pouvant représenter près de 2,5Mds\$ apparait comme très attractif pour un acteur Pharma, surtout si les premières preuves biologiques et cliniques sont présentes, et que l'investissement financier à engager n'excède pas 100m€ avant une potentielle mise sur le marché conditionnelle. Nous considérons le *risk/reward* très attractif pour une société possédant un anti-VEGF dans son portefeuille de produits. Compte tenu des résultats très prometteurs obtenus avec la combinaison NOX-A12 + radiothérapie + bevacizumab dans le glioblastome nouvellement diagnostiqué, indication pour laquelle le bevacizumab en dehors d'un combo avec NOX-A12 a échoué à démontrer un impact sur l'OS (vs quasi doublement de l'OS observé dans l'essai GLORIA de TME Pharma), les acteurs qui détiennent un anticorps bevacizumab dans leurs portefeuilles nous apparaissent comme les partenaires les plus naturels pour TME Pharma. Nous soulignons en effet quelques arguments en faveur d'un rapprochement avec une Pharma présente dans l'oncologie dont:

- le time-to-market: 4-5 ans d'une éventuelle commercialisation,
- un coût relativement restreint pour un industriel,
- l'absence de concurrence réelle,
- le potentiel blockbuster sur le marché cible dans le GBM nouvellement diagnostiqué,
- la possibilité d'étendre à d'autres indications en oncologie.

Protection intellectuelle : brevets en cours d'enregistrement dans le GBM

Selon la base de données des brevets, NOX-A12 est protégé jusque fin 2029, une extension de 5 ans étant possible pour répondre aux garanties de période d'exclusivité de marché minimale (voire au-delà de 2040*, des brevets TME Pharma étant en cours d'enregistrement). La soumission initiale de protection intellectuelle ne concernait que le produit NOX-A12 et pas la combinaison avec le bevacizumab, ce qui signifie qu'une protection spécifique de la combinaison pourrait probablement garantir une période d'exclusivité plus longue pour le partenaire qui déciderait de signer un accord avec TME Pharma. Malgré l'existence de produits concurrents pour le bevacizumab, le fait que NOX-A12 ne puisse être fourni que par le détenteur des droits dans le cadre d'un combo NOX-A12/beva, garantirait à cet acteur le monopole et l'exclusivité sur le marché des GBM nouvellement diagnostiqués, partiellement réséqués et résistants à la chimiothérapie, soit un marché estimé à 2,5Mds\$ sur la base d'hypothèses de pricing relativement conservatrices si l'impact sur la survie globale est confirmé en phase pivotale.

*PCT filing [WO/2023/247651A1](#) and data on file at TME Pharma.
Publication Date : 28.12.2023
International Filing Date : 21.06.2023

Le brevet en cours d'enregistrement porte sur les « Méthodes de traitement d'une tumeur chez un sujet ». L'invention couverte par le présent brevet concerne un antagoniste de CXCL12 destiné à être utilisé dans une méthode de traitement d'une tumeur chez un sujet, le procédé comprenant l'administration au sujet de l'antagoniste de chimiokine 12 à motif C-X-C (CXCL12), une radiothérapie, et un composé anti-angiogénique, la tumeur étant une tumeur cérébrale.

Opinion ACHAT maintenue et OC inchangé

Compte tenu des résultats présentés par le NCI, nous maintenons notre opinion à l'Achat avec un OC inchangé de 0,49€. Ces nouvelles données viennent confirmer la stratégie adoptée par TME Pharma et confortent ainsi les résultats cliniques obtenus à ce jour par la société.

TME Pharma nous semble aujourd'hui être en bonne position pour confirmer ses travaux dans le cadre d'un essai randomisé et contrôlé dans le GBM. La société doit désormais délivrer sur le plan *busdev* et faire aboutir à un accord ses discussions engagées avec différents partenaires possibles, ceci afin de sécuriser ses développements. Nous estimons que la société bénéficie à ce jour d'arguments robustes pour déclencher l'intérêt d'un partenaire, bien que les résultats cliniques obtenus à ce stade restent préliminaires et « sujets à caution » en attendant la confirmation dans un essai randomisé et contrôlé. Toutefois, le risque vs le gain pour un acteur pharmaceutique reste très attractif, les Pharmas étant rodées au risque clinique, sensibles au sujet de la perte d'exclusivité, et à la recherche de croissance surtout dans un scénario de potentiel blockbuster (marché dans le GBM nouvellement diagnostiqué estimé à 2,5Mds\$ en *peak sales*). Des montants très élevés sont très régulièrement mobilisés pour l'acquisition d'actifs prometteurs pourtant au stade clinique précoce voire préclinique, donc le risque nous semble modéré pour un actif au stade *Ph II-ready* ayant montré des premiers signaux d'efficacité extrêmement prometteurs bien que nécessitant d'être confirmés.

DONNÉES FINANCIÈRES

Données par action	2019	2020	2021	2022	2023	2024e	2025e	2026e
BPA publié	-0,08	-0,32	-0,21	-6,33	-0,46	-0,15	-0,42	-0,58
BPA ajusté dilué	-0,08	-0,32	-0,21	-6,33	-0,46	-0,15	-0,42	-0,58
var.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
BPA du consensus	-7,25	-29,01	-23,57	-11,66	-0,46	-0,15	-0,42	-0,58
Ecart /consensus	-98,9%	-98,9%	-99,1%	-45,7%	-0,9%	+1,1%	+1,0%	+0,6%
Dividende	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Pay-out ratio	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
FCF opérationnel net IS après BFR	-0,31	-0,19	-0,14	-4,28	-0,39	-0,12	-0,39	-0,55
Actif Net Comptable	-0,17	0,24	-0,03	0,37	-0,17	-0,10	-0,52	-1,10

Ratios de valorisation	2019	2020	2021	2022	2023	2024e	2025e	2026e
P/E	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
P/AN	n.s.	2,2x	n.s.	4,1x	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 ajusté	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
VE/EBITA ajusté	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 du dividende	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€)	2019	2020	2021	2022	2023	2024e	2025e	2026e
Nombre moyen d'actions retenu (m)	11	32	71	2	17	42	42	42
Cours en €	0,6	0,5	0,4	1,5	1,1	0,1	0,1	0,1
Capitalisation	7	16,8	27,1	2,3	19,8	6,2	6,2	6,2
Dette Nette	0	-10	-11	-14	-2	0	9	34
Valeur des minoritaires	0	0	0	0	0	0	0	0
Provisions/ quasi-dettes	0	0	0	0	0	0	0	0
Immobilisations financières	0	0	0	0	0	0	0	0
+/- corrections	0	0	0	0	0	0	0	0
Valeur d'Entreprise (VE)	7	7,1	16,6	-11,2	17,8	6,1	15,5	40,0

NB : Cours moyen annuel pour les exercices terminés

Ratios financiers (%)	2019	2020	2021	2022	2023	2024e	2025e	2026e
EBITDA ajusté/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
EBITA ajusté/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Taux d'imposition	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
RN ajusté/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Conversion de l'EBITDA en FCF	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Capex/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
BFR /CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
DSO (en jours de CA)	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.
ROCE hors incorporels	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ROE ajusté	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.
DN/EBITDA ajusté (en x)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Ratio couverture des frais financiers	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Source : données sociétés, estimations Invest Securities

DONNÉES FINANCIÈRES

Compte de résultat (m€)	2019	2020	2021	2022	2023	2024e	2025e	2026e
CA	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>croissance organique</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
<i>var.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
EBITDA ajusté	-3,9	-5,7	-10,0	-6,4	-6,7	-4,8	-16,3	-23,1
<i>var.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
Amortissements ajustés								
EBITA ajusté	-3,9	-5,8	-10,0	-6,4	-6,7	-4,8	-16,3	-23,1
<i>var.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
Eléments exceptionnels	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
EBIT	-3,9	-5,8	-10,0	-6,4	-6,8	-4,9	-16,4	-23,1
<i>var.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
Résultat financier								
Résultat avant impôt	-0,9	-10,4	-15,0	-9,5	-7,9	-6,4	-17,9	-24,6
<i>var.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
IS	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
SME + Minoritaires	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
RN pdg publié	-3,9	-5,8	-10,0	-6,4	-6,8	-4,9	-16,4	-23,1
<i>var.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
RN pdg ajusté	-3,9	-5,8	-10,0	-6,4	-6,8	-4,9	-16,4	-23,1
<i>var.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>
Tableau de flux de trésorerie (m€)	2019	2020	2021	2022	2023	2024e	2025e	2026e
EBITDA ajusté	-3,9	-5,7	-10,0	-6,4	-6,7	-4,8	-16,3	-23,1
IS théorique / EBITA ajusté	0	0	0	0	0	0	0	0
Capex	0	0	0	0	0	0	0	0
FCF opérationnel net IS avt BFR	-3,9	-5,7	-10,0	-6,4	-6,8	-4,9	-16,4	-23,1
Variation BFR	0,5	-0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
FCF opérationnel net IS après BFR	-3,4	-6,1	-10,0	-6,4	-6,8	-4,9	-16,4	-23,1
Acquisitions/cessions	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Variation de capital	1,4	14,2	15,8	12,3	4,2	4,8	0,0	0,0
Dividendes versés nets	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Autres dont correction IS	3,1	-4,6	-5,1	-3,1	-1,1	-1,5	-1,5	-1,5
Variation nette de trésorerie	1,1	3,4	0,7	2,8	-3,7	-1,6	-17,9	-24,6
Bilan économique simplifié (m€)	2019	2020	2021	2022	2023	2024e	2025e	2026e
Actifs immobilisés	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
- dont incorporels/GW	0	0	0	0	0	0	0	0
- dont actifs corporels	0	0	0	0	0	0	0	0
BFR	-1,7	-2,1	-2,1	-2,1	-2,1	-2,1	-2,1	-2,1
- dt créances clients	0	0	0	0	0	0	0	0
- dt stocks	0	0	0	0	0	0	0	0
Capitaux Propres groupe	-1,9	7,7	-2,4	0,6	-3,0	-4,4	-22,1	-46,6
Minoritaires	0	0	0	0	0	0	0	0
Provisions	0	0	0	0	0	0	0	0
Dette fi. nette	0,2	-9,7	-10,6	-13,5	-1,9	-0,1	9,3	33,8
- dt dette financière brute	1,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
- dt trésorerie brute	1,4	10,3	11,2	14,1	2,6	0,8	-8,7	-33,2

Source : données sociétés, estimations Invest Securities

THÈSE D'INVESTISSEMENT

TME PHARMA (ex-NOXXON) est une société de biotechnologie qui a développé un portefeuille de produits dédiés à la lutte contre le cancer. A ce jour, TME PHARMA 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). TME PHARMA 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
- ❑ Résultats de Ph I/II très prometteurs dans le GBM
- ❑ Adresse des indications avec peu de concurrence

FAIBLESSES

- ❑ Pipeline précoce et résultats cliniques préliminaires
- ❑ Besoin de refinancement récurrent
- ❑ Petite capitalisation

OPPORTUNITES

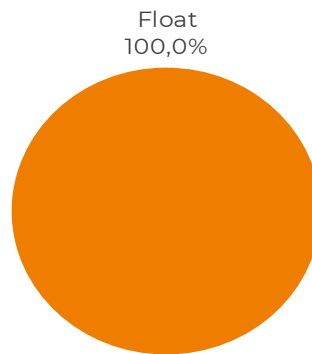
- ❑ Essais en combinaison avec SoC non protégés (PI)
- ❑ Possibilité de nouveaux partenariats
- ❑ Activités M&A importantes dans le domaine

MENACES

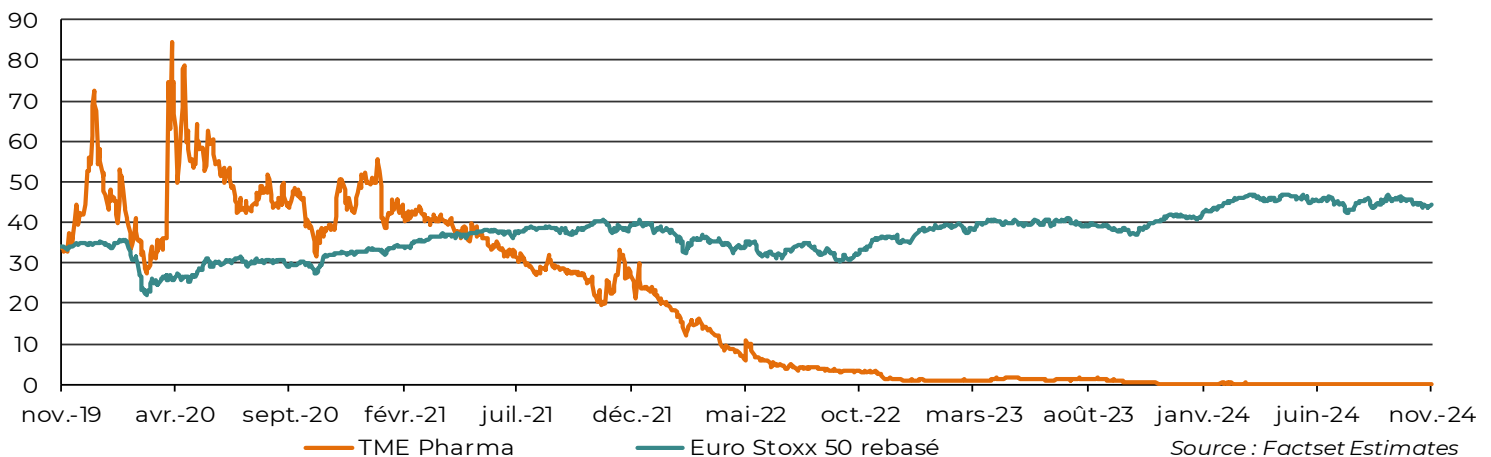
- ❑ Risques réglementaires et cliniques
- ❑ Risques légaux
- ❑ Risques commerciaux

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 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	Cours à date	Potentiel vs Objectif
TME Pharma	Jamila El Bougrini	26-juin.-24	ACHAT	0,5	0,2	+211%
TME Pharma	Jamila El Bougrini	02-avr.-24	ACHAT	0,6	0,3	+94%
TME Pharma	Jamila El Bougrini	26-févr.-24	ACHAT	0,6	0,3	+130%
TME Pharma	Jamila El Bougrini	13-févr.-24	ACHAT	0,7	0,3	+101%
TME Pharma	Jamila El Bougrini	27-nov.-23	ACHAT	0,4	0,3	+36%

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@all-invest.com

Jean-Emmanuel Vernay
Directeur Général

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

Pascal Hadjedj
Directeur Général Délégué

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

BUREAU D'ANALYSE FINANCIÈRE

Maxime Dubreil
Responsable Recherche

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

Bruno Duclos
Analyste Immobilier

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

Jamila El Bougrini
Analyste Biotech

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

Benoît Faure-Jarrosion
Senior advisor Immobilier

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

Claire Meilland
Analyste CleanTech

+33 1 73 73 90 34
cmeilland@all-invest.com

**Thibaut Voglimacci-
Stephanopoli**
Analyste Medtechs / Biotech

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

SALLE DE MARCHÉ

Pascal Hadjedj
Responsable Vente Primaire

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

Anne Bellavoine
Senior Advisor

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

Eric Constant
Négociation

+33 1 55 35 55 64
econstant@all-invest.com

Jean-Philippe Coulon
Négociation

+33 1 55 35 55 64
jpcoulon@all-invest.com

Edouard Lucas
Vente Institutionnelle

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

Ralph Olmos
Vente Institutionnelle

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

Kaspar Stuart
Vente Institutionnelle

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

SERVICES AUX ÉMETTEURS

Thierry Roussilhe
Responsable

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

Fabien Huet
Contrat Liquidité

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