

ACTUALITÉ – PRÉVISIONS BUSINESS DEVELOPMENT

PROFIL DU « BEST PARTNER » POUR DÉVELOPPER NOX-A12

Après avoir obtenu l'IND et la désignation *Fast Track* de la FDA pour le programme dans le GBM, le principal enjeu à CT pour TME est de lever les fonds nécessaires pour initier son essai de Ph II ouvrant potentiellement la voie à une approbation accélérée. Le scénario idéal selon nous reste encore la signature d'un accord avec un partenaire industriel. Si les possibilités sont multiples en théorie, nous avons tenté dans le cadre de cette note de dresser une *short list* des partenaires les plus probables. En tête de liste figure évidemment Roche, développeur de l'Avastin, la version originale du beva. Depuis la perte d'exclusivité en 2019, les ventes de l'Avastin ont reculé de près de 75%. Un rapprochement avec TME pourrait créer une opportunité de marché pour Roche avec un *risk/reward* qui nous semble attractif compte tenu des investissements financiers à engager (moins de 100m€) vs un gain potentiel estimé à 2,5Mds\$/an en *peak sales*.

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
27/06/20224 7:38

Document publié le
27/06/20224 7:38

Next step: financement + partenariat = quel serait le scénario idéal ?

Après avoir rempli ses objectifs de début d'année, 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 (GBM) 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 et (iii) 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 au cours du S2 24 (à condition de lever les 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

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

en € / action	2023e	2024e	2025e
BNA dilué	-0,46	-0,26	-0,73
var. 1 an	n.s.	n.s.	n.s.
Révisions	n.s.	n.s.	n.s.
au 31/12	2023e	2024e	2025e
PE	n.s.	n.s.	n.s.
VE/CA	-23,0x	0,7x	135,1x
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.	633,7%

* FCF opérationnel fiscalisé avant BFR rapporté à la VE

Informations clés			
Cours de clôture du 26/06/2024	0,16		
Nb d'actions (m)	41,5		
Capitalisation (m€)	7		
Capi. flottante (m€)	6		
ISIN	NL0015000YE1		
Ticker	ALTME-FR		
Secteur DJ	Health Technology		
	1m	3m	Dp 31/12
Variation absolue	-36,9%	-51,0%	-31,4%
Variation relative	-30,2%	-47,7%	-30,3%

Source : Factset, estimations Invest Securities

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).

Tenant compte de ces différents éléments, nous avons identifié 4 profils d'acteurs le plus susceptibles de répondre aux critères de TME Pharma pour son programme dans le GBM (les arguments sont développés à partir de la page suivante de cette note) :

1. Roche, propriétaire de l'Avastin, version originale du bevacizumab
2. Les génériqueurs du bevacizumab
3. Ipsen
4. Servier

Coût d'étude estimé à 50m€: dernier « défi » avant d'atteindre le marché ?

Rappelons que l'initiation de la Ph II dans le GBM est soumise à un financement conséquent, puisque nous estimons le coût total de cette étude à près de 50m€ sur la base du *design* proposé par TME Pharma. En effet, le protocole de l'étude de Ph II approuvé par la FDA comprendra les 5 bras suivants dont chacun serait composé d'une vingtaine de patients :

- Bras 1 : NOX-A12 - 200mg/semaine + radiothérapie et bevacizumab
- Bras 2 : NOX-A12 - 400mg/semaine + radiothérapie et bevacizumab
- Bras 3 : NOX-A12 - 600mg/semaine + radiothérapie et bevacizumab
- Bras 4 : NOX-A12 - 600mg/semaine + radiothérapie
- Bras 5 : Contrôle du traitement standard (témozolomide + radiothérapie)

Les excellentes données de Ph I/II ayant démontré une mOS (survie globale médiane) de près de 20 mois, nous considérons que l'un des critères principaux qui seront retenus pour la validation de l'essai de Ph II sera la survie à 18 et 24 mois. Tenant compte de la taille de l'étude et de la vitesse de recrutement, nous estimons qu'un premier readout à 24 mois de traitement sera possible entre 3,5 ans et 4 ans après le début de l'étude de Ph II. Rappelons qu'en Ph I/II (cohorte de 6 patients), la mOS est ressortie à 19,9 mois avec la combinaison NOX-A12/radiothérapie/bevacizumab vs 10,5 mois avec le traitement standard, soit un quasi-doublement de la survie globale, la mPFS (survie sans progression médiane) est quant à elle ressortie à 9 mois vs 4 mois, avec un ORR (taux de réponse global) de 83% vs <10% atteint avec les traitements de référence. Si ces résultats sont confirmés en Ph II sur un nombre de patients suffisant pour atteindre une puissance statistique robuste, et dans le cadre d'un essai randomisé et contrôlé (comparaison avec les traitements standards), alors il est très probable que la combinaison NOX-A12/RT/beva puisse devenir le nouveau traitement de référence pour les patients nouvellement diagnostiqués avec un glioblastome traité par chirurgie mais avec une tumeur résiduelle et résistante à la chimiothérapie (MGMT non méthylé).

Visibilité financière récemment étendue à fin 2024 vs juillet précédemment

Comme évoqué, aujourd'hui, le principal enjeu à CT pour TME Pharma est la levée des fonds nécessaires pour la poursuite de ses activités. La position de trésorerie à fin 2023 était de 2,2m€ (vs 4,6m€ à fin 2022, sachant que 4,8m€ ont été levés durant 2023), celle-ci ayant été renforcée de 2,55m€ en 2024 au travers de l'exercice de BSA dans le cadre d'une opération de financement séquentielle initiée fin 2023, puis de 2,35m€ récemment au travers d'une AK sécurisée auprès d'investisseurs garants. Lundi 17 juin après Bourse, le groupe a annoncé le lancement d'une AK par émission de nouvelles actions pour un montant total de 2,2m€ pouvant être porté jusqu'à 2,59m€ en cas de souscription intégrale de la part réservée aux investisseurs particuliers (+15% du montant du placement privé). Le lendemain, le succès de l'opération a été annoncé pour un montant levé de 2,35m€ via l'émission de 13 088 158 actions nouvelles dont 2,27m€

levés via placement privé et 79k€ levés via l'offre réservée au public (PrimaryBid). Le prix de souscription a été fixé à 0,1798€, ce qui représentait une décote de -10% vs le cours de clôture du 17 juin 2024, et une dilution potentielle de 31,5%.

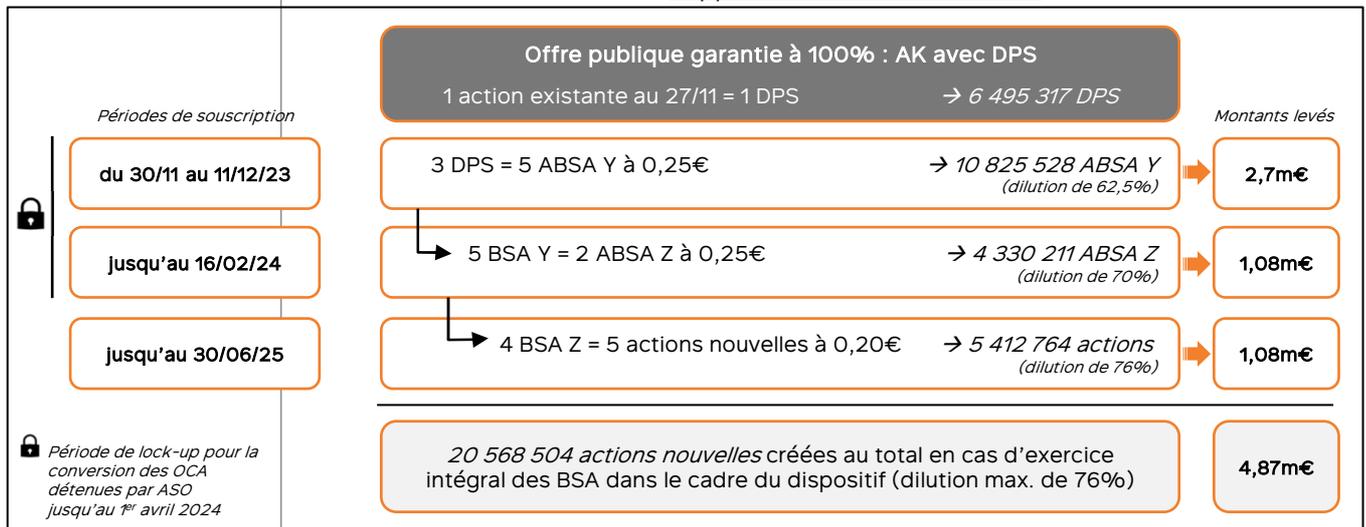
Un accord de garantie a été signé avec des investisseurs professionnels pour un montant minimum de 2,2m€ à verser d'ici le 28 juin 2024, ce qui a permis de sécuriser l'opération dans son objectif initial. Pour ce qui concerne ces investisseurs-garants, il est précisé qu'il ne s'agit pas d'une action concertée en vue d'une prise de contrôle de la société. Ainsi, aucun des investisseurs concernés n'a franchi le seuil des 50% de détention à titre individuel à l'issue de l'opération et l'exercice intégral de la garantie.

Le produit net de l'opération permettra à la société d'étendre sa visibilité financière à décembre 2024 vs juillet 2024 précédemment, et de financer en priorité:

- sa R&D à hauteur de 30%, en particulier l'essai de Ph I/II dans le GBM (glioblastome),
- le *business development* à hauteur de 30%,
- et pour 40% les besoins généraux de la société.

Rappelons que des BSA Z sont toujours exerçables jusqu'au 20 juin 2025, et qu'en cas d'exercice intégral du reliquat encore en circulation, cela pourrait représenter près de 830k€, soit environ 2 mois de visibilité financière supplémentaire possible. En effet, les BSA Z dans leur intégralité pouvaient générer jusqu'à 951k€. Une première période d'exercice qui s'est écoulée du 26 février au 22 mars 2024 a permis de lever 120k€ (479 624 BSA exercés, soit environ 12,6% du total de BSA Z). Ce premier exercice de BSA Z a entraîné l'émission de près de 600k actions nouvelles représentant un produit brut de près de 120k€ et une dilution de 2,11%. Le reliquat représente donc à ce jour 3 326 104 BSA Z et un montant potentiel de 831,5k€, sachant que la seconde période d'exercice est en cours et devrait se clôturer dans les prochains jours (du 27 mai au 28 juin). Ce montant pourrait permettre d'étendre la visibilité financière au T1 25 en octroyant près de 2 mois supplémentaires à la société.

Rappel des modalités de l'offre



Source: Invest Securities, TME Pharma

Le principal objectif de TME Pharma est de signer dans le courant de l'année un accord de licence pour poursuivre en priorité les développements dans le glioblastome. Dans l'intervalle de visibilité financière que lui offre la récente AK, si un partenariat est signé, cela devrait lui permettre de sécuriser la suite des activités. Néanmoins, si un accord n'était pas conclu avant décembre, la société devra préparer une levée de fonds pour assurer la continuité d'activité et « s'offrir » un délai supplémentaire pour attirer un éventuel partenaire. Nous avons pronostiqué une levée d'un montant compris entre 2,5m€ et 3,5m€ pour assurer 6 mois de visibilité supplémentaire, compte tenu du cash burn actuel (estimé à 400k€/mois).

Le financement, principal enjeu à court terme: quelles options offertes ?

Avec une *IND* et un *Fast Track* accordés par la FDA, et sur la base des données cliniques obtenues en Ph I/II, TME Pharma a en main, selon nous, des arguments solides pour convaincre un partenaire industriel et/ou financier de l'accompagner dans la poursuite du programme. En parallèle de ces discussions qui relèvent du *business development* qui ont pour objectif d'obtenir des subventions gouvernementales ou caritatives, la société étudie d'autres leviers financiers non dilutifs pour poursuivre la progression de son programme. En outre, TME Pharma envisage des subventions publiques et étudie l'éligibilité de NOX-A12 dans le GBM en tant que traitement compassionnel. Toutefois, pour ce dernier point, il faudra faire la démonstration de données cliniques robustes avec une efficacité clinique et une sécurité de traitement satisfaisantes avant d'envisager de soumettre un dossier pour obtenir le feu vert des agences sanitaires. Compte tenu de la procédure, cela ne devrait pas intervenir avant plusieurs années, même dans un *blue sky scenario*, et les revenus générés dans un tel cadre ne pourront pas contribuer aux besoins immédiats de financement de TME Pharma.

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.

TME Pharma pourrait également opérer une levée de fonds, mais compte tenu de sa capitalisation, du contexte de Marché, et de l'absence d'un actionnaire fort à son capital, cette option nous semble peu probable à envisager comme solution pour lever un montant de taille critique.

En dehors de ces options, il reste les solutions non-dilutives telles que la dette (BEI, Bpifrance, ou d'autres prêteurs), la société s'étant engagée à mettre un terme à son programme de financement par OCA. Plusieurs programmes existent auprès de Bpifrance pour financer la Biotech à toutes les étapes de développement en fonction du profil de la société. Pour ce qui concerne la BEI, des prêts assortis de BSA en plusieurs tranches dont le tirage est conditionné à plusieurs covenants (engagements) sont également possibles si le dossier est jugé éligible par la banque. Ces covenants comportent souvent des clauses qui exigent:

- un montant minimum immobilisé en trésorerie,
- un time-to-market de quelques mois/années seulement, et une étude phare relativement mature sur le plan R&D,
- l'apport de fonds supplémentaires concomitant à chaque tirage.

Au vu de la situation de TME Pharma, il nous semble peu probable qu'elle puisse être considérée comme éligible par la BEI pour obtenir un financement significatif en dehors du scénario d'un partenariat structurant autour d'un accord de licence.

Après avoir passé en revue les différentes options qui s'offrent à TME Pharma, le partenariat apparaît comme la solution idéale pour une société du profil de TME Pharma :

- petite société à faible capitalisation,
- besoin de fonds pour soutenir ses développements,
- programme mid-stage en termes de maturité offrant une opportunité BD intéressante,
- premières données cliniques très prometteuses,
- perspective de révolutionner le paradigme dans la prise en charge du GBM résistant,
- takeover possible à la clé en cas de réussite de l'essai de Ph II.

Licence ou option de licence: solution idéale pour accélérer la R&D sur NOX-A12

Comme évoqué, dans l'éventail des solutions possibles pour TME Pharma, le rapprochement d'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 serait dans 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).

Si Roche apparait comme le partenaire idéal puisqu'il est le développeur de l'Avastin qui est la version originale du bevacizumab (beva), d'autres acteurs moins « évidents » pourraient également correspondre aux critères d'une « association B-to-B » avec TME Pharma. Nous avons recensé en particulier 2 autres sociétés dans l'environnement français qui pourraient selon nous avoir un intérêt pour le programme GBM de TME Pharma, ainsi qu'un type d'acteurs moins « conventionnels » mais qui pourraient également répondre au profil recherché par TME Pharma.

Sur la base de ces réflexions, voici les 4 pistes, par ordre de pertinence, que nous identifions comme étant les plus probables et structurantes dans le cadre d'un rapprochement avec TME Pharma:

1. **Roche:** partenaire le plus naturel en tant que développeur de l'Avastin, la version originale du bevacizumab,
2. Les **généricheurs du beva** qui pourraient être intéressés pour gagner de nouvelles parts de marché sur le segment beva,
3. **Ipsen** pour son positionnement en oncologie, les maladies rares, sa stratégie axée vers la croissance externe, et le besoin de renouveler son pipeline de médicaments pour compenser la perte de revenus suite à la perte d'exclusivité de son médicament phare Somatuline (entrée sur le marché des versions génériques),
4. **Servier** pour renforcer sa franchise oncologie initiée en 2018 avec le rachat de Shire, et pour répondre à sa stratégie de croissance externe.

1. Roche: l'opportunité de relancer un cycle d'exclusivité pour l'Avastin !

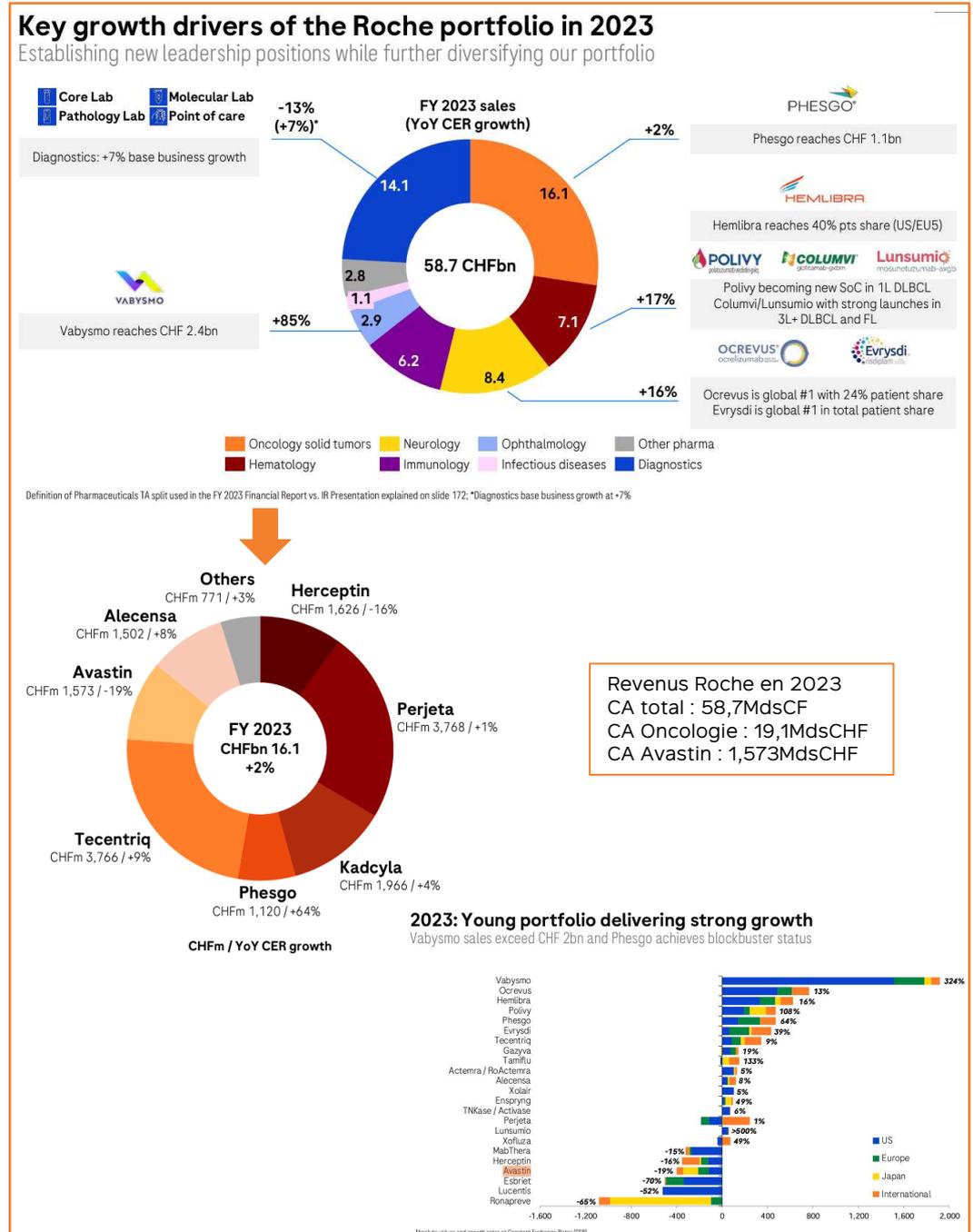
L'Avastin était le médicament phare de Roche pour le traitement du cancer et des maladies inflammatoires. Ce produit a obtenu plusieurs approbations en tant que traitement anticancéreux destiné aux adultes atteints de cancers tels que :

- le cancer du côlon (gros intestin) ou du rectum,
- le cancer du sein métastatique,
- le cancer du poumon non à petites cellules avancé,
- le cancer du rein avancé ou métastatique,
- le cancer du col de l'utérus,
- le cancer épithélial de l'ovaire, en association avec d'autres anticancéreux.

Avant que son brevet ne tombe dans le domaine public, l'Avastin était en tête des principaux blockbusters de Roche. En 2019, l'Avastin a généré près de 7,12Mds\$, dernière année avant l'arrivée des premiers concurrents biosimilaires. La croissance des revenus de l'Avastin a stagné en 2019 (croissance quasi flat de seulement 1,7% entre 2018 et 2019), ce ralentissement ayant été en partie provoqué par l'approbation du biosimilaire Zirabev de Pfizer en juin 2019, après une 1^{ère} approbation aux US du biosimilaire Mvasi d'Amgen. Depuis, les revenus de l'Avastin sont en recul malgré quelques tentatives de Roche de résister aux biosimilaires notamment au travers d'association de traitements. En juin 2020, la FDA a donné son approbation pour une

combinaison de Tecentriq et Avastin (anti-PD-L1 et anti-VEGF de Roche) dans le traitement en première ligne du cancer du foie nouvellement diagnostiqué (HCC). Grâce à cette association, Roche a généré près de 3,1MdsCHF de revenus en 2021, ce qui représente une perte de près de -37% vs 2020, ce nouveau positionnement n'ayant pas permis de compenser les pertes engendrées par l'installation des biosimilaires, surtout aux US (dès 2019, et à partir de 2022 en Europe).

En 2023, le groupe a enregistré un CA de 58,716MdsCHF (68,2Mds\$), dont 19,087MdsCHF (21,3Mds\$) générés par la franchise Oncologie (et 16,1MdsCHF pour les cancers solides). L'Avastin a permis de générer 1,573MdCHF en 2023 (1,83Md\$), ce qui souligne le déclin YoY auquel est confronté le produit malgré les tentatives de la société de freiner l'érosion du CA.



Si la perte de vitesse de l'Avastin est indéniable et inévitable avec l'arrivée de la concurrence générique, Roche a pourtant tenté de défendre ses parts de marché:

- en développant des combinaisons de ses traitements dans le cancer. Une première combinaison a été approuvée dans le cancer du foie avec son anti-PD-L1,
- en engageant des poursuites contre certains biosimilaires. Amgen/Allergan ont été les seuls fabricants de médicaments à avoir choisi de ne pas accepter un accord avec Roche pour retarder la date de lancement de leur version générique de l'Avastin. En revanche, Mylan, Pfizer, Samsung Bioepis et l'équipe Teva Pharmaceutical-Celltrion ont accepté un accord avec Roche pour repousser la mise sur le marché de leurs produits. En juin 2020, sa filiale Genentech a poursuivi Samsung Bioepis pour violation de brevet, dans le but de maintenir hors du marché la version de Samsung Biologics-Biogen.

Cela étant dit, le groupe n'a pas engagé d'autres travaux de recherche autour de l'Avastin. Une recherche sur ClinicalTrials.gov nous permet effectivement de constater l'absence de programmes cliniques en cours sponsorisés par Roche et impliquant l'Avastin. Le groupe souhaite probablement prioriser ses programmes innovants susceptibles de générer des revenus à CT/MT qui pourraient dépasser le niveau actuel de l'Avastin. Toutefois, nous pensons que Roche pourrait se montrer opportuniste si un projet relativement mature lui permettait de gagner des parts de marché avec son produit. En termes de dépenses R&D, la société reste très investie dans l'innovation avec près de 13,24MdsCHF dédiés à la R&D en 2023 (15,9Mds\$) dont 11,6MdsCHF pour le segment Pharma (1,6MdsCHF pour le segment Diagnostic) vs 13,95MdsCHF en 2022. Ces investissements représentent 22,5% de ses revenus en 2023. De fait, un investissement R&D qui pourrait représenter moins de 100m€ pour soutenir les travaux prometteurs de TME Pharma dans le GBM nous semble être raisonnable au regard des capacités du groupe et de son positionnement en oncologie.

2023: Group operating performance

Core OP lower by -1% due to higher operating expenses and lower other revenue (Ultomiris base effect 2022)

	2023		2023 vs. 2022 CER growth
	CHFm	abs. CER	
Sales	58,716	+391	
Other revenue	1,725	-664	-27%
Cost of sales	-15,251	+1,350	-8%
R&D	-13,237	-709	5%
SG&A	-13,518	-590	4%
OOI&E	805	+44	6%
Core operating profit	19,240	-178	-1%
Core OP in % of sales	32.8%		-13% in CHF
At CER	34.4%		
	(2022: 34.9%)		

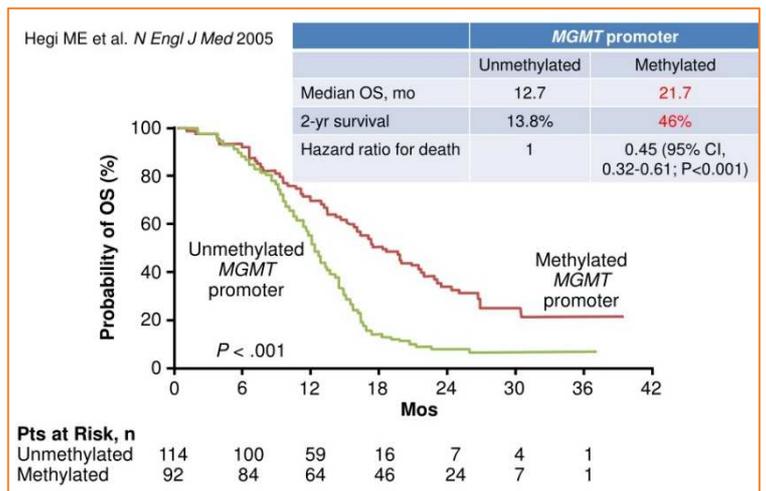
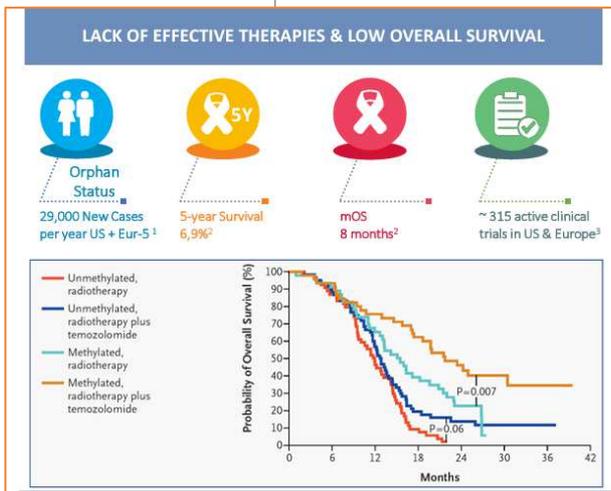
CER=Constant Exchange Rates; OP=Operating Profit; R&D=Research & Development; SG&A=Selling, General & Administration; OOI&E=Other Operating Income & Expense

Source: Présentation Résultats financiers 2023, Roche

Cette hypothèse fait d'autant plus sens que le bevacizumab est utilisé pour traiter dans certains cas le GBM. En effet, l'Avastin est autorisé pour traiter le GBM récurrent chez les adultes après un premier traitement en première ligne. A ce titre, l'Avastin a reçu une approbation accélérée de la FDA alors que l'EMA n'a pas accordé d'autorisation pour l'Avastin dans les tumeurs cérébrales considérant que la réduction observée après traitement avec Avastin n'était pas une réduction de la tumeur elle-même mais une réduction de la taille de l'environnement tumoral. Dans le GBM nouvellement diagnostiqué, les travaux menés n'ont pas permis de mettre en évidence une amélioration de la survie globale (OS) malgré un effet modéré sur la PFS (survie sans progression). L'essai clinique n'ayant pas atteint son critère primaire, l'Avastin n'a pas reçu d'autorisation dans le GBM

nouvellement diagnostiqué. Cela confirme donc l'intérêt initial de Roche pour le GBM nouvellement diagnostiqué, indépendamment des travaux de TME Pharma. Si l'Avastin seul a échoué à démontrer une amélioration significative sur l'OS, les résultats de TME Pharma à ce stade dans le GBM nouvellement diagnostiqué sont en revanche sensiblement différents. La combinaison du bevacizumab avec la radiothérapie et NOX-A12, selon les premiers résultats obtenus sur quelques patients, montre une efficacité significative et une importante amélioration de la survie globale (19,9 mois vs 10,5 mois pour l'OS médiane, soit un gain de 9,4 mois représentant une amélioration de +89,5%), ce que l'Avastin seul n'est pas parvenu à démontrer. D'autres essais cliniques menés par d'autres acteurs que Roche ont confirmé les observations selon lesquelles le bevacizumab ne serait pas efficace en monothérapie pour les GBM nouvellement diagnostiqués. Cela tend à confirmer que c'est bien la combinaison des trois traitements NOX-A12/RT/beva qui induit l'effet positif sur l'OS.

S'il existe aujourd'hui des solutions pour le GBM nouvellement diagnostiqué qui répond à la chimiothérapie, il demeure une partie des patients qualifiés de difficiles car sans solution thérapeutique satisfaisante. Ce sont précisément ces patients que cible TME Pharma avec sa triple combinaison, nouvellement diagnostiqués, opérés par chirurgie mais avec une tumeur résiduelle et avec un profil MGMT non-méthylé connu pour être résistant à la chimiothérapie.



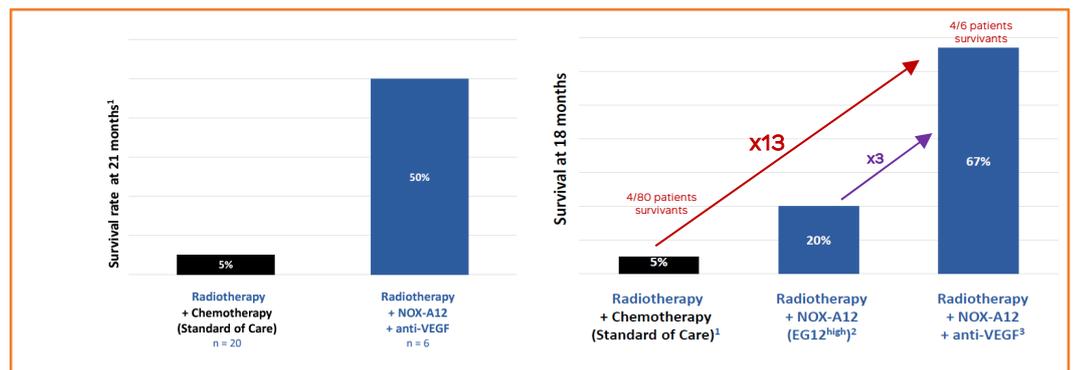
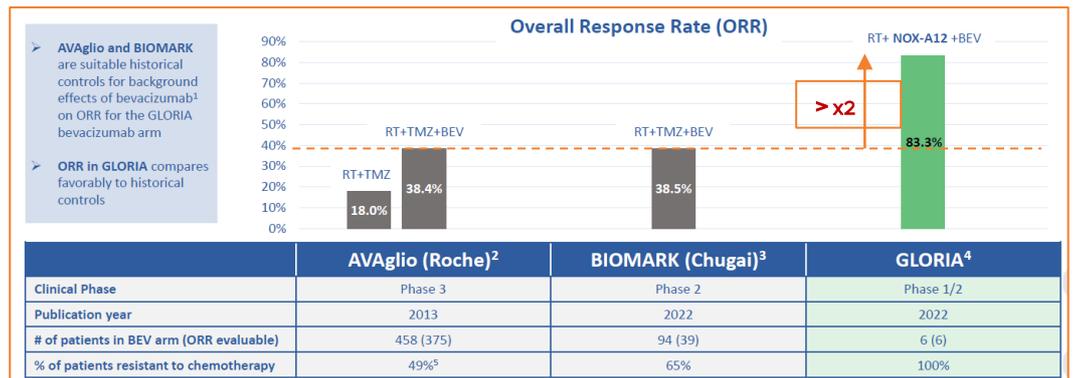
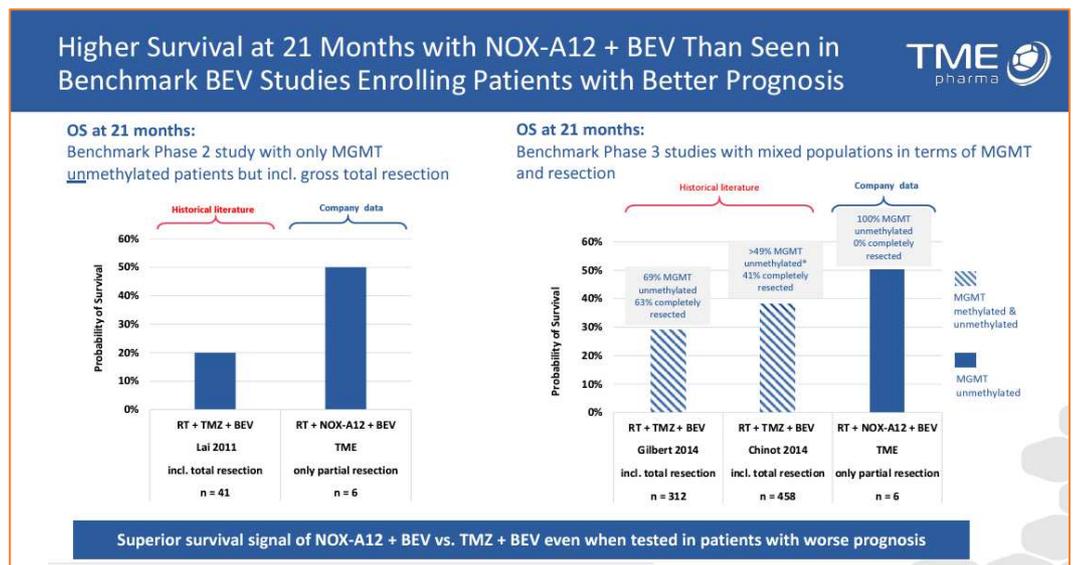
Source: TME Pharma

Les glioblastomes 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 (où est absent à ce jour Avastin en raison de l'échec à impacter l'OS dans un essai de Roche). 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 Roche, 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 telle que Roche qui pourrait y voir plusieurs intérêts :

- chercher de la croissance pour l'Avastin qui génère à ce jour moins de 2Mds\$ avec un marché potentiellement adressable supérieur aux ventes actuelles (2,5Mds\$ dans le GBM pouvant potentiellement s'ajouter aux revenus actuels qui sont en recul constant),
- réinvestir une indication qui a dû être délaissée après un échec clinique, fort de résultats cliniques préliminaires uniques et non atteints avec le bevacizumab seul ou avec d'autres approches thérapeutiques, et donc avec peu de risque de concurrence à CT,
- apporter une solution efficace à des patients qui souffrent de l'absence de solutions satisfaisantes, et ce, à moindres coûts (100m€ de coûts vs gain potentiel de 2,5Mds\$).

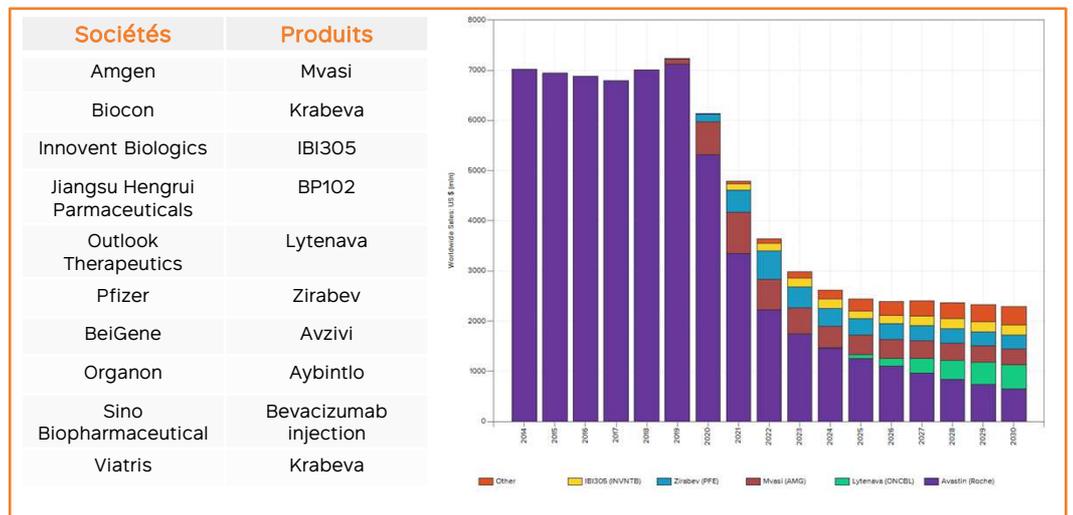


Source: TME Pharma

2. Généricqueurs de l'Avastin: parts de marché et volumes, voilà les mots-clés !

Comme évoqué précédemment, le brevet de l'Avastin a expiré aux US en juillet 2019, tandis que le brevet européen a expiré en janvier 2022. Depuis, plusieurs produits ont réussi à démontrer une bioéquivalence vs l'Avastin requise par les agences sanitaires pour obtenir l'autorisation d'être mis sur le marché. Plus d'une dizaine de produits équivalents ont donc envahi le marché pour les mêmes indications que celles pour lesquelles l'Avastin a reçu une AMM : traitement du carcinome du côlon ou du rectum, du cancer du sein, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer du rein, du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du péritoine primaire et du carcinome du col de l'utérus. Depuis 2019, les ventes annuelles de l'Avastin, situées autour de 7Mds\$, ont amorcé une baisse importante pour se situer aujourd'hui sous le seuil des 2Mds\$ de ventes annuelles. Les projections prévoient un partage 50:50 entre l'Avastin et ses biosimilaires à horizon 2026, puis une domination des biosimilaires vs Avastin à partir de 2027.

Top 10 des sociétés qui commercialisent le bevacizumab



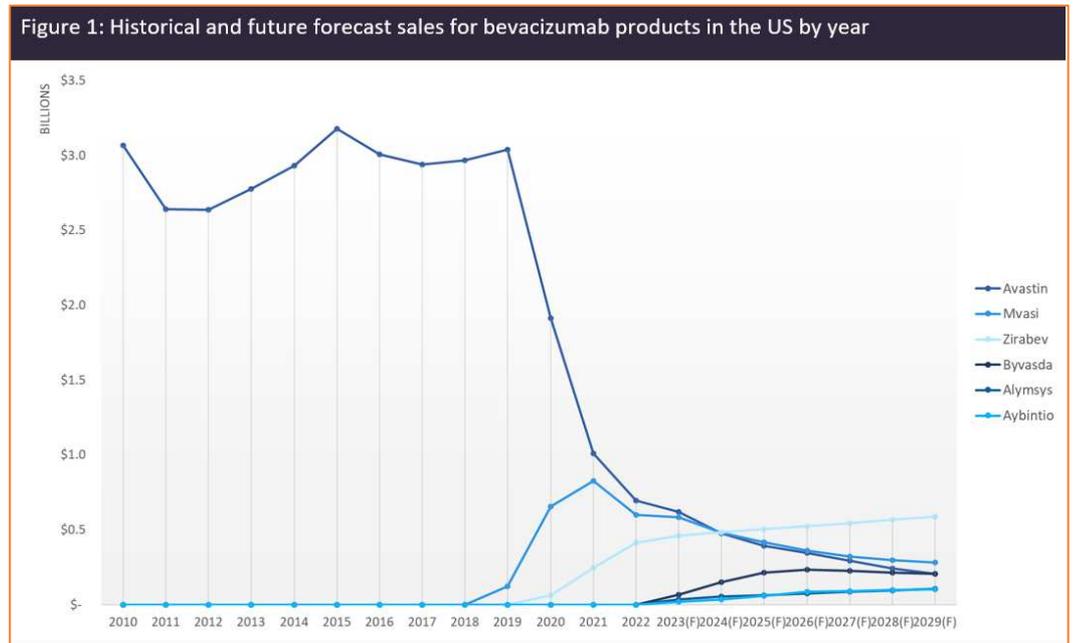
Source: Evaluate Pharma

Pour rappel, L'Avastin a reçu sa première approbation de la FDA en 2004 pour le traitement du cancer colorectal et a atteint son *peak sales* en 2019 avec un CA mondial record de 7,1Mds\$. Comme pour tous les médicaments blockbusters, le succès de l'Avastin en a fait une cible privilégiée pour les développeurs de biosimilaires. Depuis l'arrivée de cette concurrence sur le marché, les biosimilaires du bevacizumab ont connu un succès commercial notable, avec des ventes mondiales dépassant collectivement 2,2Mds\$, soit l'équivalent environ des ventes de L'Avastin de Roche actuellement.

Une analyse plus spécifique des ventes des produits bevacizumab aux US, où les premières autorisations de biosimilaires ont été accordées (cf figure de GlobalData), montre qu'il a fallu au moins deux ans à l'introduction des biosimilaires pour avoir un impact significatif sur les ventes d'Avastin. Les prévisions de GlobalData estiment que les ventes d'Avastin chuteront à un peu plus de 600m\$ d'ici 2029, tandis que les biosimilaires dépasseront collectivement les 2Mds\$ de ventes dès 2025 et resteront au même niveau jusqu'en 2029, détenant alors possiblement près de 75% des parts de marché totales des produits bevacizumab. Compte tenu du prix inférieur des biosimilaires (situé entre 77 et 87% du prix de l'Avastin original), la part des patients « captés » par les biosimilaires sera, selon ces prévisions, supérieure à la part de patients sous Avastin, ce qui signifie que plus de 80% des patients américains traités avec un anticorps bevacizumab seront sous biosimilaire d'ici 2029. En 2022, on estime que plus de 60% des patients américains et plus de 30% des patients de l'UE sont passés au bevacizumab biosimilaire.

Les US restent le marché directeur des ventes du bevacizumab, suivi de l'UE et du Japon. D'après le consensus des analystes et les prévisions de GlobalData, le produit Zirabev de Pfizer devrait être le premier produit biosimilaire à surpasser l'Avastin original en termes de ventes mondiales à horizon 2028.

Nous notons que parmi les acteurs qui commercialisent des biosimilaires de l'Avastin figurent des sociétés Pharma, le Top 10 ne se limitant pas à des pure players du générique. Selon GlobalData, les 2 produits biosimilaires qui devraient prendre le plus de parts de marché à CT/MT sont celui de Pfizer et celui d'Amgen. Compte tenu de la typologie de ces acteurs, il est selon nous tout à fait envisageable que l'un d'eux puisse être intéressé par un positionnement innovant pour se différencier du reste des concurrents du bevacizumab dans une logique de croissance de CA et de gain de parts de marché. Par ailleurs, les prévisions de ventes semblent indiquer des revenus qui restent inférieurs au milliard de dollars aux US à horizon 2030, ce qui rend d'autant plus attractif un positionnement dans le marché cible de TME Pharma où les projections atteignent un *peak sales* de 2,5Mds\$, soit plus de 2x les estimations de ventes de bevacizumab dans les marchés actuels à horizon 2030.



Source: GlobalData

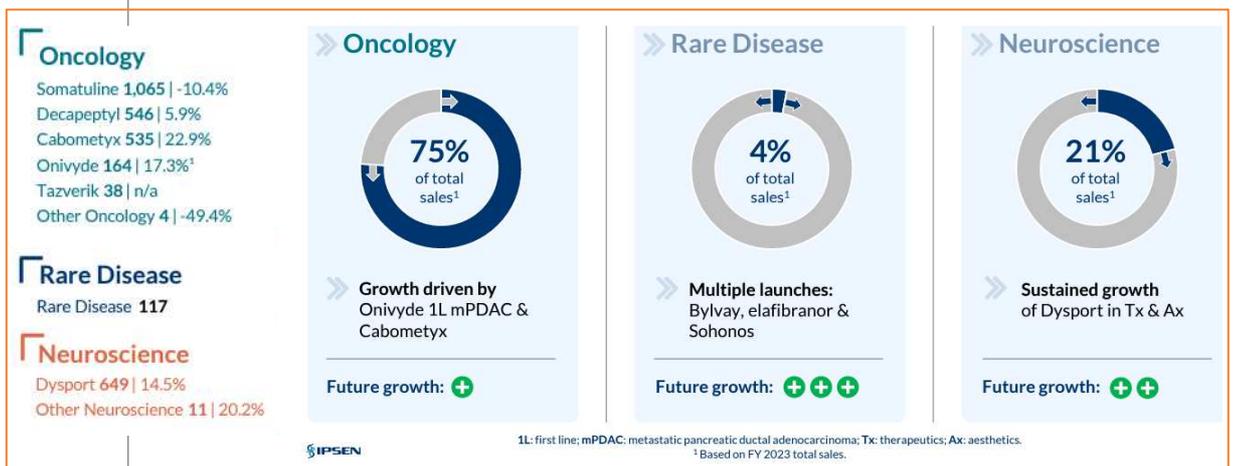
Nous considérons que si Roche, partenaire le plus naturel pour TME Pharma, ne saisisait pas l'opportunité du marché GBM nouvellement diagnostiqué, l'un des concurrents ayant un biosimilaire beva dans son portefeuille de produit pourrait voir l'opportunité de marché d'accompagner TME Pharma dans ses développements pour s'assurer le marché GBM à CT. 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. La soumission initiale de protection intellectuelle ne concernait que le produit NOX-A12 et pas la combinaison avec le beva, 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 beva, 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.

3. Ipsen: contrer les pertes du Somatuline par la croissance externe

En dehors des acteurs ayant un actif bevacizumab, nous avons également retenu Ipsen comme un partenaire éventuel. En effet, l'acteur évolue favorablement dans ses 3 franchises historiques que sont l'Oncologie, les Neurosciences et les Maladies Rares.

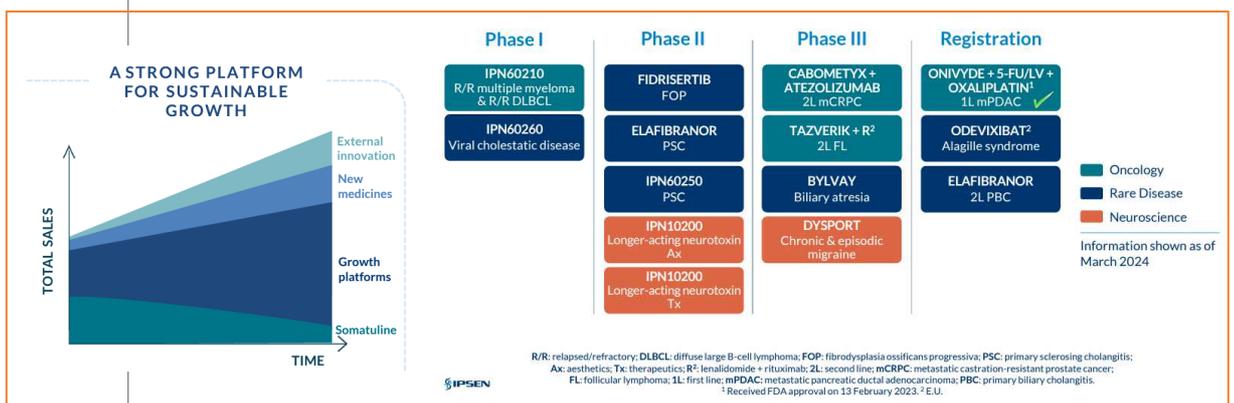
Ipsen nous semble être un partenaire potentiel pour TME Pharma pour 2 raisons:

- Une stratégie basée sur la croissance externe qui délivre depuis quelques années,
- Le besoin d'accélérer la croissance pour contrer les pertes de revenus liées à l'arrivée des génériques du Somatuline (anticancéreux) qui impacte significativement le CA du produit depuis 2022. Le CA FY 23 était ressorti à 3 127,5m€ vs 3 233m€ att, en hausse de +6,7% à tcc (+3,4% en publié) malgré la poursuite de la décélération de somatuline (-10,4% à tcc vs 2022, soit 1 065,6m€ vs 1 218m€). L'oncologie reste la principale franchise du groupe (75% du CA total) bien que celle-ci n'ait augmenté que de +1,5% à tcc, alors que la franchise Neurosciences (21% du CA total) a montré une performance solide de +14,6% à tcc.



Source: Ipsen

TME Pharma et NOX-A12 sont à la croisée des franchises de cœur d'Ipsen: l'oncologie de par le positionnement principal mais avec un pied dans le domaine « Neuro » car le GBM est un cancer du cerveau, et dans le domaine « Maladie rare » car il s'agit d'un marché de niche. L'oncologie reste par ailleurs une franchise forte d'Ipsen. En 2021, le groupe a noué 7 partenariats et intégré 8 nouveaux actifs. En 2022, l'acquisition d'Epizyme lui a permis d'étendre son portefeuille oncologique à l'hématologie, l'objectif affiché du groupe étant d'ajouter des nouveaux traitements innovants à son pipeline R&D d'ici 2025. Nous estimons que NOX-A12 s'intègre très bien dans la stratégie d'Ipsen et pourrait venir renforcer le pipeline dans la franchise « Onco » au stade Ph II qui ne présente aujourd'hui aucun candidat oncologique.



Source: Ipsen

4. Servier: renforcer la franchise oncologie avec un nouvel *asset mid-stage*

Le 4^{ème} acteur que nous avons retenu dans notre sélection des « best partners » pour TME Pharma est Servier en raison de son important investissement en oncologie. Selon un rapport publié début 2024 de l'OEB (office européen des brevets), Servier se place à la 3ème position dans le classement des acteurs les plus innovants en France en termes de contributions nationales en matière d'innovation dans la lutte contre le cancer entre 2002 et 2021. Ce classement comptabilise les brevets déposés dans la période du rapport, et souligne l'engagement de Servier en oncologie, et l'accélération depuis 2018 avec l'acquisition de la division oncologie du laboratoire irlandais Shire pour 2,4Mds\$ ce qui a également permis au groupe de pénétrer le marché US). Le 1er avril 2021, Servier a conclu l'acquisition de la division oncologie d'Agios Pharmaceuticals. A ce jour, le portefeuille de médicaments compte 7 médicaments à disposition des patients ciblant des cancers avec un fort besoin médical non satisfait, et un pipeline de 35 projets R&D en janvier 2024.

La stratégie de Servier en oncologie s'axe autour de 3 points:

1. Cibler les cancers difficiles à traiter comme les cancers digestifs (cancer gastrique, cancer du pancréas, cholangiocarcinome ou cancer rare et agressif des voies biliaires), **le gliome ou tumeur cérébrale**, les cancers hématologiques (leucémie myéloïde aiguë, leucémie lymphoblastique aiguë, lymphomes) ou les cancers pédiatriques.
2. Se concentrer sur des approches thérapeutiques prometteuses et complémentaires, notamment en immuno-oncologie et dans les **thérapies ciblées**.
3. S'entourer d'expertises multiples au travers de collaborations dans des écosystèmes de santé à la pointe de l'innovation.

Pour répondre à cette stratégie, Servier alloue 70% de son budget R&D actuel à l'oncologie. Dans le pipeline des tumeurs solides, les tumeurs cérébrales ressortent dans plusieurs programmes, en particulier dans le gliome. Le GBM ne figure pas encore de façon officielle dans les priorités de Servier, mais nous pouvons imaginer que le groupe puisse justement être intéressé par un actif dans le GBM qui viendrait compléter son portefeuille de candidats. Le GBM répond ainsi aux critères des cancers difficiles à traiter, et NOX-A12 aux approches de thérapies ciblées que le groupe souhaite développer.

Oncologie – Tumeurs Solides

Composé / Mécanisme d'action	Projet	Aire thérapeutique	Territoire	Phase	Partenaire
Vorasidenib	S95032	Gliome de bas grade avec mutation IDH1/2	Monde	PCD 1 2 3	
Ivosidenib	S95031	Tumeurs solides (nouvelle indication)	Monde	PCD 1 2 3	
Anti-MET	S95027	Cancer du poumon non à petites cellules	Monde	PCD 1 2 3	
Vorasidenib + pembrolizumab	S95032	Gliome de grade 2/3 avec mutation IDH1/2	Monde	PCD 1/2 3	
Ivosidenib en association	S95031	Tumeurs solides (nouvelle indication)	Monde	PCD 1/2 3	
Anti-TIM3 en association	S95018	Tumeurs solides	Monde	PCD 1/2 3	
Anti-CD73 combo	S95024	Tumeurs solides	Monde	PCD 1/2 3	
Anti-PD-L1/4-1BB	S95012	Tumeurs solides	Monde	PCD 1/2 3	piens
Anti-NKG2A combo	S95029	Tumeurs solides	Monde	PCD 1/2 3	
Inhibiteur de MAT2A	S95035	Tumeurs solides	Monde	PCD 1/2 3	
ND	S95043	Tumeurs solides	Monde	PCD 1 2 3	

Source: Servier

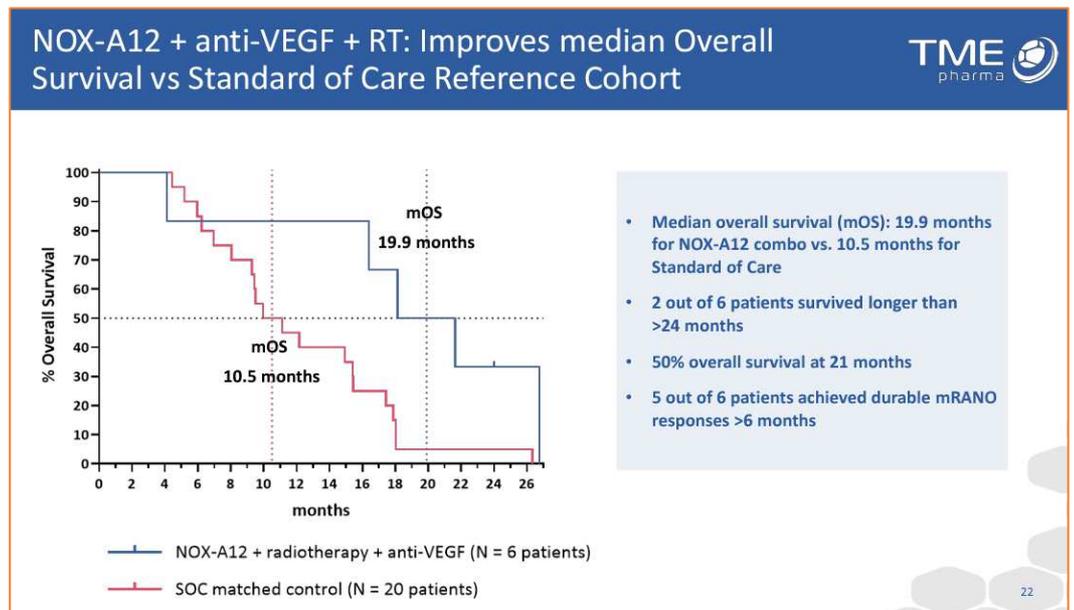
Nous relevons également 2 points indépendants qui pourraient jouer en faveur d'un rapprochement Servier/TME Pharma:

- Le besoin de se détacher du scandale du Mediator. Dans la poursuite de la stratégie concentrée sur l'Oncologie, le rapprochement d'avec un acteur comme TME Pharma devrait contribuer à renouveler l'image du groupe qui souhaite se positionner comme un incontournable dans le domaine du cancer.
- Comme pour les 3 autres acteurs/typologies d'acteurs, le *risk/reward* est intéressant d'autant plus pour Servier qui n'est pas coté en Bourse, ce qui restreint donc l'exposition à un impact négatif sur la valorisation en cas de scénario négatif.

Package très attractif pour un acteur souhaitant prendre des risques mesurés

➤ **Données très prometteuses à 24 mois de suivi dans une indication sévère**

La société a annoncé que parmi les 6 patients de la cohorte ayant reçu la triple combinaison NOX-A12/radiothérapie/bevacizumab traités pour un glioblastome nouvellement diagnostiqué et partiellement réséqué, 2 étaient encore vivants à 24 mois de suivi. Ce taux se compare favorablement à la littérature avec les traitements de référence qui montrent un taux de survie à 2 ans de 5% seulement vs 33% dans l'essai de TME Pharma. Bien que les chiffres pour TME Pharma aient été obtenus dans le cadre d'un essai non randomisé et non contrôlé sur une petite cohorte (n=6), cela reste un bon indicateur de la tendance pour la triple combinaison évaluée, et ce nouveau résultat vient renforcer les données déjà connues en termes de survie globale médiane (19,9 mois vs 10,5 mois dans la cohorte de référence), et en termes de taux de réponse (83% vs moins de 10% avec les traitements de référence). Après l'obtention de la part de la FDA de la validation du protocole de l'essai de Ph II à venir dans le glioblastome et du label *Fast Track* (permettant de potentiellement aller sur un enregistrement après la fin de Ph II si les résultats sont positifs), la société attend désormais d'obtenir les fonds nécessaires (à travers un partenariat ou via une levée) pour initier dès cette année l'essai de Ph II.



Source: TME Pharma

➤ **Désignation *Fast Track* accordée par la FDA pour NOX-A12 dans le GBM**

L'annonce de la décision de la FDA pour la désignation *Fast Track* a été faite fin T1 24 conformément au calendrier annoncé. L'Agence a donc décidé d'accorder la désignation de « procédure accélérée » en cas de demande d'approbation pour une mise sur le marché aux US sur la base des résultats cliniques qui seront obtenus en phase pivot (Ph II ou Ph III en fonction de la qualité des données et du besoin médical). Grâce à cette désignation, et compte tenu du protocole clinique retenu pour la Ph II (étude randomisée et contrôlée), une procédure d'enregistrement pourrait être engagée dès la fin de la Ph II en cas de résultats positifs et supérieurs aux traitements de référence.

Désormais, la société a atteint ses 2 objectifs visés sur le plan réglementaire: (i) validation du protocole clinique et obtention de l'IND pour la Ph II, et (ii) obtention de la désignation *Fast Track*. La prochaine étape consistera à poursuivre les discussions avec d'éventuels partenaires afin de conclure un accord de collaboration avec l'un d'eux.

Les montants récemment levés (et à venir) serviront cet objectif de *business development* principalement. 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 *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.

➤ **Mise au point d'un biomarqueur: meilleures chances pour les patients**

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 répondeur 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.

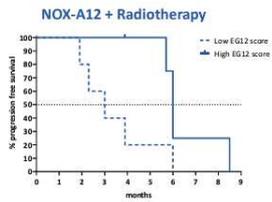
De plus, la présence de ce biomarqueur prédictif apporte un autre avantage à TME Pharma car l'existence d'un tel biomarqueur devrait favoriser l'appréciation positive des évaluateurs et des payeurs d'avoir à disposition une thérapie efficace et bénéficiant d'un test compagnon sensible, ce qui en toute 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 décembre 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.

The EG12 Score: A Potential Predictive Biomarker for Clinical Outcome



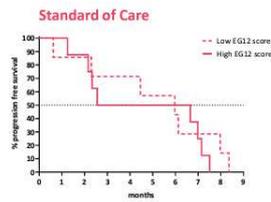
- A predictive biomarker is a measurable biological characteristic that provides information about the **likelihood of an individual patient to respond to a specific treatment**
- Analysis of tumor tissue revealed that the EG12 score **strongly and significantly correlated with PFS** in GLORIA patients receiving NOX-A12 + RT (p=0.005) but not in patients treated with standard of care (p=0.724)
- The **EG12 score predicts PFS for NOX-A12-treated patients** with statistical significance (p=0.031)

NOX-A12 + Radiotherapy



EG12^{high} patients with significantly longer PFS (p=0.031; mPFS = 6.0 vs. 3.0 months for EG12^{high} vs EG12^{low})

Standard of Care



No significant difference in PFS (p=0.502; mPFS 4.6 vs. 6.0 months for EG12^{high} vs EG12^{low})

- There is also a **strong trend for the EG12 score to predict OS for NOX-A12 treated patients** (p=0.075)

➤ The EG12 score might be a **predictive biomarker for OS** in patients treated with NOX-A12 + RT

Source: TME Pharma

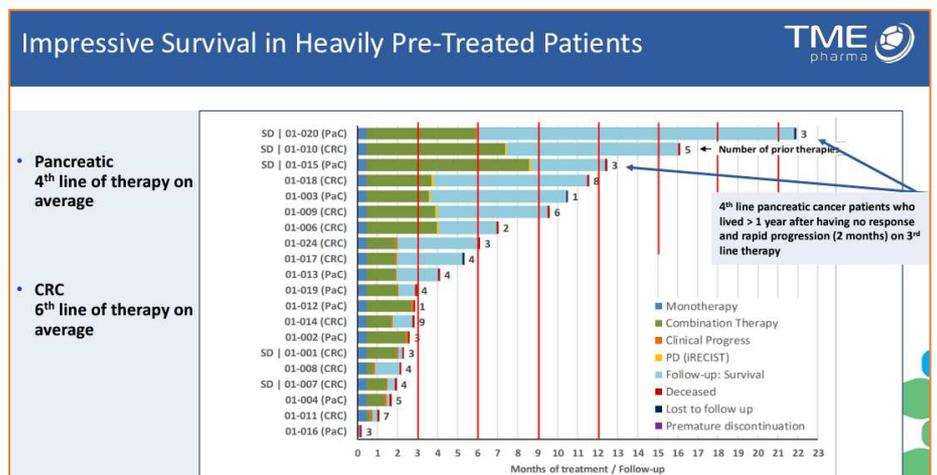
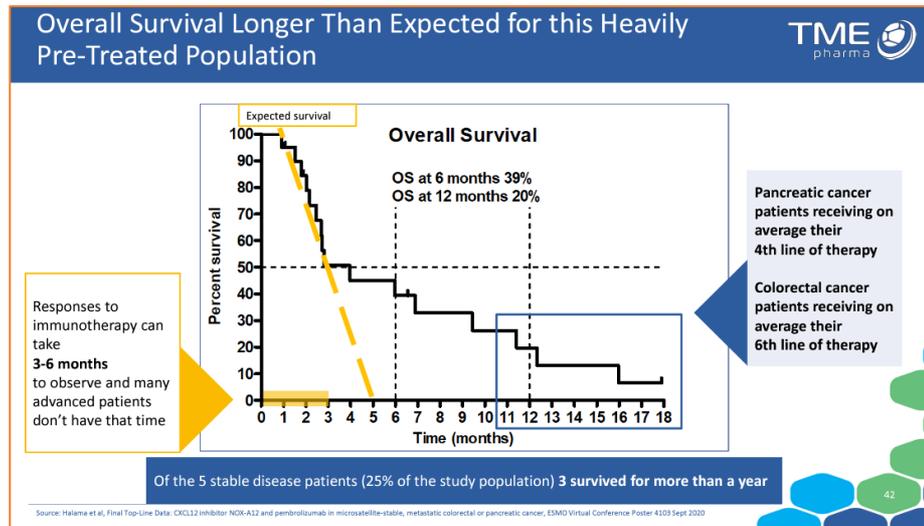
➤ **Beyond GBM: le potentiel de NOX-A12 peut s'étendre à d'autres indications**

Compte tenu du mécanisme d'action de NOX-A12 (cf annexe 3), son champ d'application potentiel dans le domaine de l'oncologie s'étend au-delà du GBM. En effet,

NOX-A12 cible le microenvironnement tumoral (MET) pour lever les stratégies d'échappement mises en place par le cancer (i) en rendant le MET permissif au système immunitaire et (ii) en bloquant les voies de réparation qui bénéficient aux cellules tumorales. De fait, NOX-A12 pourrait se révéler efficace dans différents types de cancers, en particulier ceux traités aujourd'hui par radiothérapie, et également ceux qui souffrent d'un important besoin médical car non sensibles aux solutions disponibles actuellement.

TME Pharma explore en particulier 2 autres indications en plus du GBM:

- Le cancer du pancréas pour lequel une étude de Ph I/II a déjà été menée positivement en combinaison avec le Keytruda (fourni gracieusement par Merck MSD). Une Ph II a été conçue pour évaluer la combinaison de NOX-A12 avec le pembrolizumab +/- gemcitabine/Abraxane® ou Onivyde®/5FU/LV dans le cancer du pancréas en seconde ligne de traitement. Le protocole a été approuvé par les régulateurs en France, en Espagne et par la FDA. La société 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.
- Le programme de Ph I/II qui a évalué NOX-A12 + Keytruda intégrait également des patients atteints de cancer colorectal métastatique en 6^{ème} ligne de traitement. S'agissant de patients lourdement prétraités et dont le cancer était très avancé, il est difficile de se prononcer sur les résultats.



Opinion ACHAT réitérée, OC 0,49€

Nous ne changeons pas nos hypothèses à ce stade, cette note ayant pour but de mieux cerner les options possibles qui s'offrent à TME Pharma sur le plan *business development*.

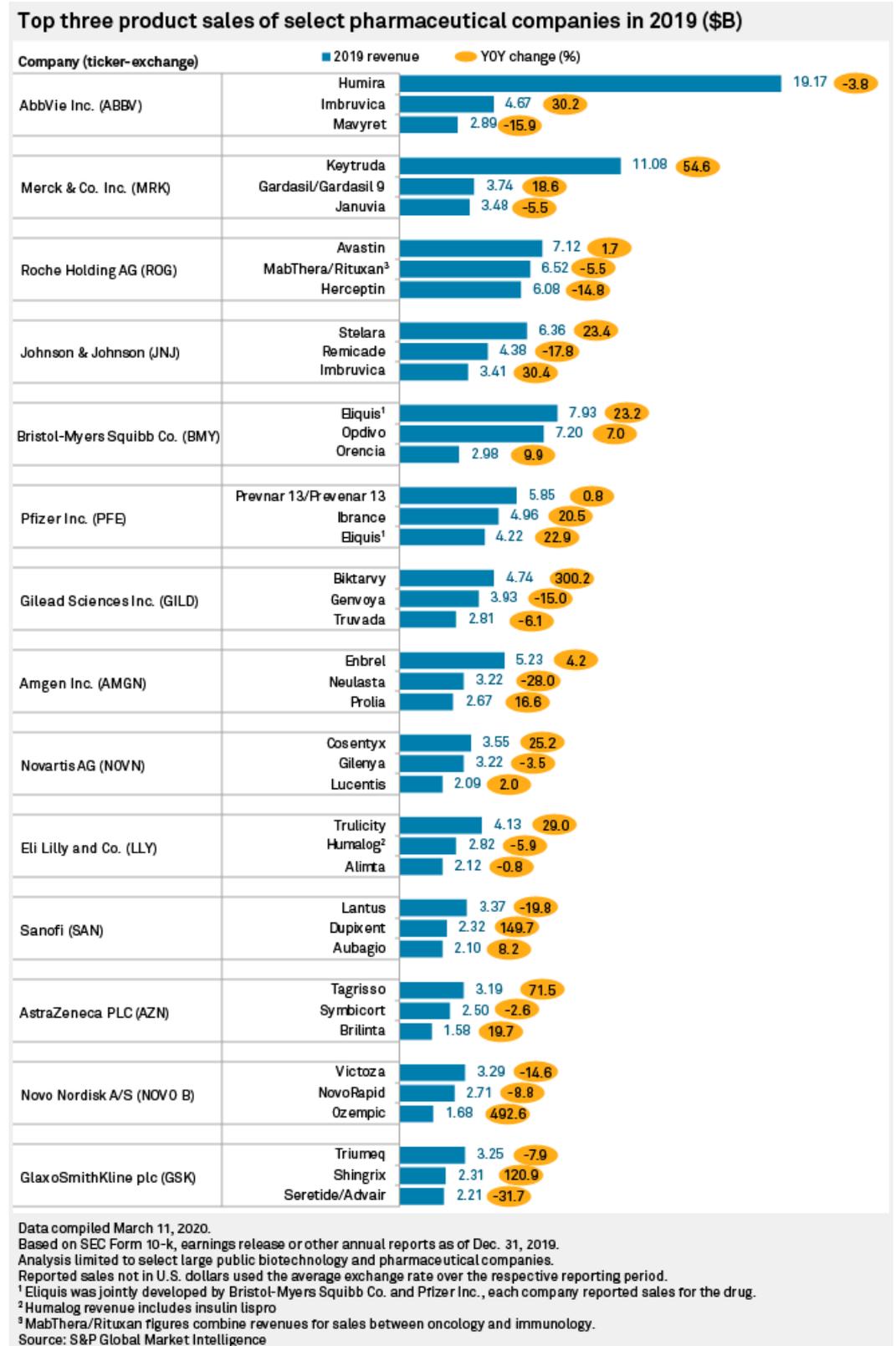
Compte tenu des résultats très prometteurs obtenus avec la combinaison NOX-A12 + radiothérapie + bevacizumab dans le glioblastome nouvellement diagnostiqué, indication pour laquelle le bevacizumab en dehors d'un combo avec NOX-A12 a échoué à démontrer un impact sur l'OS (vs quasi doublement de l'OS observé 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.

Roche ressort en tête de liste bien sûr avec l'Avastin, mais d'autres acteurs parmi ceux qui ont développé un biosimilaire du beva pourraient y voir une opportunité de marché intéressante. Nous soulignons en effet quelques arguments en faveur d'un rapprochement 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.

Avec désormais des disponibilités qui portent jusque fin 2024, TME Pharma doit délivrer sur le plan BD 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 reste très attractif, les Big 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. Des montants très élevés sont très régulièrement mobilisés pour des 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.

ANNEXE 1



ANNEXE 2



Source: PharmaCompass

« Le mécanisme d'action de NOX-A12 consiste à perturber l'activité des chimiokines CXCL12, facteur clé dans la prolifération tumorale, en s'y fixant pour induire leur destruction. »

ANNEXE 3 - Mécanisme d'action de NOX-A12 via l'inhibition de la chimiokine CXCL12

NOX-A12 cible la CXCL12 (C-X-C Chemokine Ligand 12), une protéine clé de la famille des chimiokines, des protéines intervenant dans la signalisation intercellulaire. Le rôle des chimiokines consiste à diriger le mouvement et le déplacement des cellules. Dans le cas du cancer, CXCL12 agit comme une passerelle de communication entre les cellules tumorales et leur environnement (MET = microenvironnement tumoral). Elle favorise ainsi la prolifération tumorale, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et de métastases, mais aussi l'inhibition de l'apoptose tumorale (la mort cellulaire programmée).

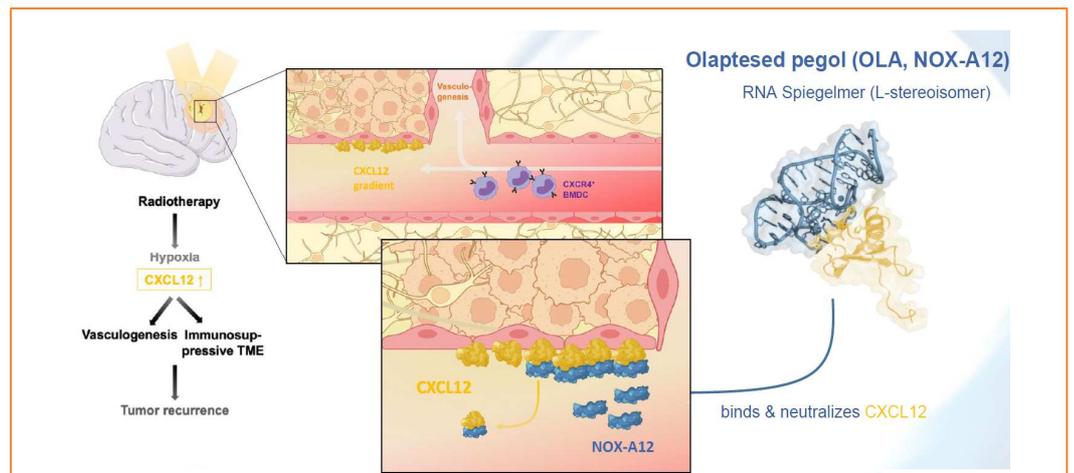
Il est désormais établi que les chimiokines telles que CXCL12 créent un MET permissif favorisant la croissance de la tumeur et le développement des métastases. Elles constituent de fait un mécanisme de signalisation important qui permet aux cellules cancéreuses d'échapper à la détection par le système immunitaire et aux traitements anticancéreux. Le candidat-médicament mis au point par NOXXON, NOX-A12, est unique par sa capacité à se lier à deux sites clés des protéines chimiokines: CXCR4 et CXCR7. Le mécanisme d'action de NOX-A12 consiste à perturber l'activité des chimiokines en se liant à ces protéines via 2 sites clés, et à les marquer pour induire leur destruction.

NOX-A12 a été conçu pour combattre les tumeurs solides en modulant le MET de deux manières distinctes :

- rompre la protection tumorale, en permettant aux cellules immunitaires telles que les cellules T effectrices, de pénétrer dans la tumeur et libérer tout le potentiel des approches immuno-oncologiques comme les inhibiteurs de point de contrôle immunitaires (ICI).
- inhiber la réparation tumorale, en empêchant l'attraction de « cellules de réparation » par les tumeurs et la réparation des vaisseaux sanguins endommagés par la RT, et prévenir ainsi la reprise de la croissance tumorale post-RT.

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. Ainsi, l'inhibition de CXCL12 par NOX-A12 devrait avoir un effet anti-tumoral en bloquant l'effet pro-tumoral induit par CXCL12.

« NOX-A12 a été conçu pour combattre les tumeurs solides en modulant le MET de 2 façons: (i) permettre aux cellules immunitaires effectrices d'atteindre la tumeur, et (ii) empêcher la réparation des cellules tumorales. »



Source: SNO 2021

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, qui favorise la prolifération du tissu cancéreux.

DONNÉES FINANCIÈRES

Données par action	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023e	2024e	2025e
BNA publié	-2,54	-2,70	-0,08	-0,32	-0,21	-6,33	-0,46	-0,26	-0,73
BNA corrigé dilué	-2,54	-2,70	-0,08	-0,32	-0,21	-6,33	-0,46	-0,26	-0,73
Ecart /consensus	n.s.								
Dividende	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	2,00
Ratios valorisation	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023e	2024e	2025e
P/E	n.s.								
VE/CA	144,40x	18,58x	24,21x	-21,48x	-27,42x	-47,29x	-22,99x	0,65x	135,12x
VE/EBITDA ajusté	n.s.								
VE/EBITA ajusté	n.s.								
FCF yield op. avt BFR	n.s.								
FCF yield opérationnel	n.s.								
Rendement	n.s.	633,7%							
NB : les ratios sont calculés sur le cours moyen annuel pour les exercices terminés									
Valeur d'Entreprise (m€)	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023e	2024e	2025e
Cours en €	15,6	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16
Capitalisation	36	7	7	7	7	7	7	7	7
Dette Nette	1,9	0,5	0,2	-9,7	-10,6	-13,5	-9,9	-8,5	9,3
Valeur des minoritaires	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	2,0
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	1,0	2,0
Valeur d'Entreprise (VE)	38	7	7	-3	-4	-7	-3	0	20
Compte résultat (m€)	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023e	2024e	2025e
CA	0	0	0	0	0	0	0	0	0
var.	n.s.								
EBITDA ajusté	-5	-4	-4	-6	-10	-6	-7	-5	-16
EBITA ajusté	-5	-4	-4	-6	-10	-6	-7	-5	-16
var.	n.s.								
EBIT	-5	-4	-4	-6	-10	-6	-7	-5	-16
Résultat financier	-1	-6	3	-5	-5	-3	-1	-2	-2
IS	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SME+Minoritaires	0	0	0	0	0	0	0	1	2
RN pdg publié	-5	-11	-1	-10	-15	-10	-8	-5	-16
RN pdg corrigé	-5	-11	-1	-10	-15	-10	-8	-5	-16
var.	n.s.								
Tableau de flux (m€)	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023e	2024e	2025e
EBITDA	-5	-4	-4	-6	-10	-6	-7	-5	-16
IS théorique / EBITA	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total capex	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FCF opérationnel net IS avt BFR	-5	-4	-4	-6	-10	-6	-7	-5	-16
Variation BFR	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FCF opérationnel net IS après BFR	-5	-4	-3	-6	-10	-6	-7	-5	-16
Acquisitions/cessions	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Variation de capital	3	8	1	14	16	12	4	5	0
Dividendes versés nets	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Autres dont correction IS	-1	-6	3	-5	-5	-3	-1	-2	-2
Cash-flow publié	-3	-3	1	3	1	3	-4	-2	-18
Bilan (m€)	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023e	2024e	2025e
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	-4	-3	-2	8	-2	1	-3	-4	-22
Minoritaires	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Provisions	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dette fi. nette	2	0	0	-10	-11	-14	-10	-8	9
Ratios financiers (%)	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023e	2024e	2025e
EBITDA/CA	n.s.								
EBITA/CA	n.s.								
RN corrigé/CA	n.s.								
ROCE	n.s.								
ROE corrigé	n.s.								
DN/FP	n.s.								
DN/EBITDA (en x)	n.s.								

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 relativement précoce
- ❑ Besoin de financement pour poursuivre les programmes

OPPORTUNITES

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

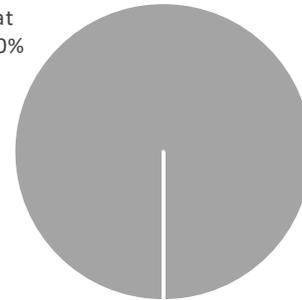
MENACES

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

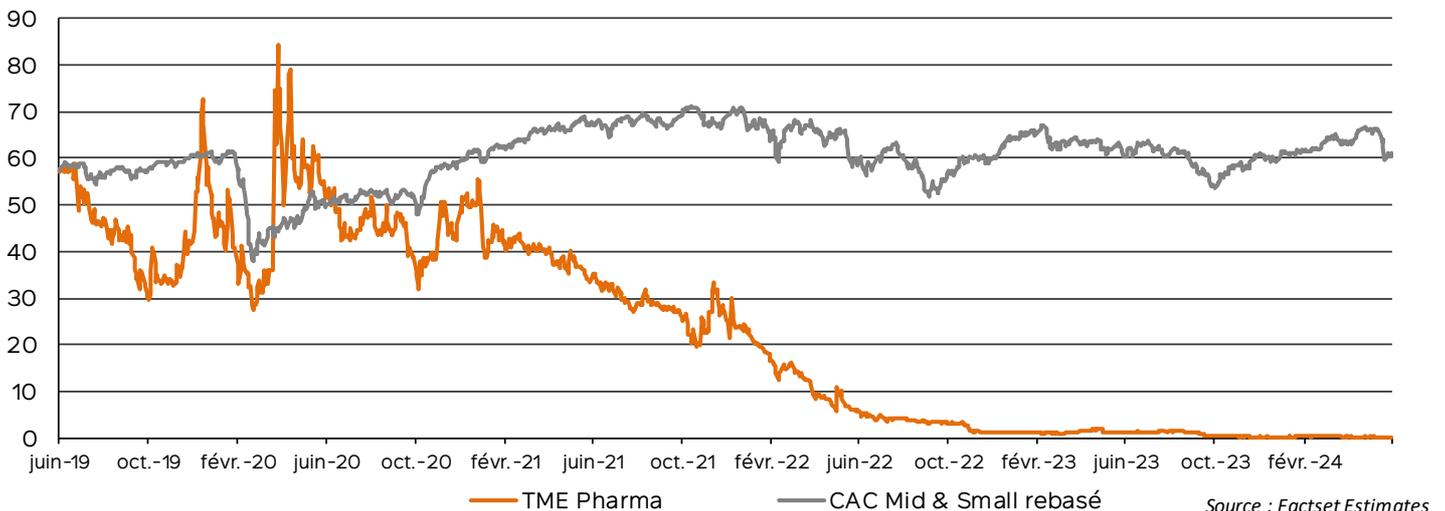
INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Actionnariat

Float
100,0%



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	02-avr.-24	ACHAT	0,61	+94%
TME PHARMA	Jamila El Bougrini	26-févr.-24	ACHAT	0,62	+130%
TME PHARMA	Jamila El Bougrini	13-févr.-24	ACHAT	0,67	+101%
TME PHARMA	Jamila El Bougrini	27-nov.-23	ACHAT	0,4	+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@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

BUREAU D'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

Claire Meilland
Analyste CleanTech

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

Jean-Louis Sempé
Analyste Automobile

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

Thibaut Voglimacci-Stephanopoli
Analyste Medtechs / Biotechs

+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

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