

READ ACROSS KAZIA THERAPEUTICS

## BIEN ENGAGÉE POUR CONNAITRE UN PARCOURS À LA KAZIA ?

La semaine dernière, la société Kazia a connu une progression fulgurante après la publication de résultats de Ph II/III positifs dans le GBM sur une cohorte de 100 patients. Le titre a bondi de +546% sur le marché du Nasdaq CM, témoignant de l'importante attente dans cette indication difficile. Si l'approche thérapeutique de Kazia diffère sensiblement de celle de TME, le positionnement et le profil de la société présente en revanche beaucoup de similitudes avec ceux de TME. Compte tenu des résultats très prometteurs obtenus en Ph I/II, nous considérons que la Ph II que prévoit de lancer TME sur une centaine de patients, pourrait présenter un potentiel comparable à celui observé pour Kazia. Le fort besoin médical dans le GBM résistant offre selon nous de la place pour plusieurs options thérapeutiques pour que les patients qui ne répondent pas à un traitement puissent bénéficier d'une alternative thérapeutique. En cela, bien qu'étant un concurrent direct de TME, la réaction boursière de Kazia représente selon nous un bon indicateur du parcours que pourrait connaître à court terme TME.

Jamila El Bougrini  
+33 1 44 88 88 09  
[jelbougrini@invest-securities.com](mailto:jelbougrini@invest-securities.com)

Thibaut Voglimacci-  
Stephanopoli  
+33 1 44 88 77 95  
[tvoglimacci@invest-securities.com](mailto:tvoglimacci@invest-securities.com)

Document achevé de rédiger le  
17/07/2024 16:55

Document publié le 17/07/2024  
16:55

### Hausse de +546% en 2 séances tirée par un gain de 3,8 mois de survie globale

La semaine dernière, la société australienne Kazia Therapeutics a connu une progression spectaculaire après avoir publié des données positives de Ph II/III dans le glioblastome nouvellement diagnostiqué et résistant à la chimiothérapie. En effet, le titre qui cote sur le marché Nasdaq CM (le Nasdaq Capital Market est l'un des 3 marchés du Nasdaq, et il est destiné aux sociétés en phase de démarrage dont la capitalisation boursière est relativement faible) a bondi de +546% en l'espace de 2 séances (10 et 11 juillet) après que la société ait révélé les premiers résultats de son essai de Ph II/III mené dans le GBM montrant un gain relatif de 3,8 mois pour la mOS (survie globale médiane). Le cours de bourse de Kazia est ainsi passé de 0,19\$ (clôture du 9 juillet) à 1,24\$ (clôture du 11 juillet), faisant ressortir un saut de valeur de 1,05\$ en 2 séances (le cours s'étant stabilisé autour de 0,6\$ depuis le début de la semaine, soit un gain de +215%).



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	-23,7x	-0,1x	134,4x
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.	654,5%

\* FCF opérationnel fiscalisé avant BFR rapporté à la VE

Informations clés	
Cours de clôture du 17/07/2024	0,15
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	-23,5%	-39,8%	-33,6%
Variation relative	-25,0%	-37,6%	-33,9%

Source : Factset, estimations Invest Securities

Mercredi 10 juillet, Kazia publiait les résultats topline de son essai de Ph II/III mené sur 313 patients au total dont 100 atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué et non-méthylé (NDU = newly diagnosed unmethylated) et 213 d'un GBM récurrent. L'étude a permis de démontrer un bénéfice du produit paxalisib, un inhibiteur de kinase de la voie PI3K/Akt/mTOR en tant que traitement adjuvant après chirurgie et chimio radiothérapie avec le temozolomide, dans la sous-indication GBM NDU. Dans une analyse de sensibilité secondaire pré spécifiée, les résultats ont mis en évidence que les patients qui ont reçu un traitement avec paxalisib ont atteint une mOS de 15,54 mois (n=54) alors que les patients qui ont reçu le traitement de contrôle ont atteint une mOS de 11,70 mois (n=46), ce qui révèle un gain de 3,8 mois en termes de survie globale médiane pour ce qui concerne la sous population de 100 patients atteints de GBM NDU. Ces données sont conformes aux résultats observés lors de la Ph II (n=30) menée précédemment et qui avait révélé une mOS de 15,7 mois avec le paxalisib vs 12,7 mois observés dans une cohorte historique traitée par chimiothérapie avec le temozolomide (pas de comparaison *head-to-head*).

Dans l'analyse primaire, l'OS pour ces patients NDU est ressortie à 14,77 mois avec paxalisib (n=54) vs 13,84 mois pour le traitement standard (n=75), ce qui représente un gain de 0,94 mois de l'OS. La différence entre l'analyse primaire et l'analyse secondaire provient de la population analysée et des méthodes d'analyse statistique. Pour l'analyse primaire, la société a utilisé les principes bayésiens appliqués à la comparaison du critère d'évaluation principal (l'OS) des agents expérimentaux vs traitement standards chez la totalité des patients inscrits depuis le début de l'étude (population témoin cumulative). Les analyses et les critères d'évaluation secondaires ont quant à eux été évalués sur la base de modèles statistiques établis par rapport aux patients témoins recrutés en même temps que ceux ayant reçu le paxalisib (population témoin simultanée). Les méthodes retenues pour les analyses secondaires sont en théorie plus fiables pour une comparaison *head-to-head* car les résultats auraient été obtenus dans les mêmes conditions, et seraient moins sujets aux divers biais analytiques pouvant intervenir.

Au-delà des patients GBM NDU, l'essai s'est également attaché à évaluer le potentiel du paxalisib dans une population plus large incluant des patients présentant un GBM récurrent (récidive). Dans la sous-population des GBM récurrents, aucun signal d'efficacité n'a été observé: mOS de 8,05 mois avec le paxalisib (n=100) vs 9,69 mois pour le traitement standard (n=113).

### Kazia va solliciter une réunion avec la FDA en vue d'une autorisation réglementaire

Sur la base de ces premiers résultats, Kazia prévoit de rencontrer les experts de la FDA pour soumettre dans les prochains mois un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre d'une approbation accélérée. La société a obtenu le statut *Fast Track* de la FDA en août 2020 pour son produit dans le GBM NDU après chirurgie, radiation et chimiothérapie par temozolomide, et un autre *Fast Track* en juillet 2023 pour le paxalisib en combinaison avec la radiothérapie pour traiter les métastases cérébrales de tumeurs solides présentant des mutations de la voie PI3K.

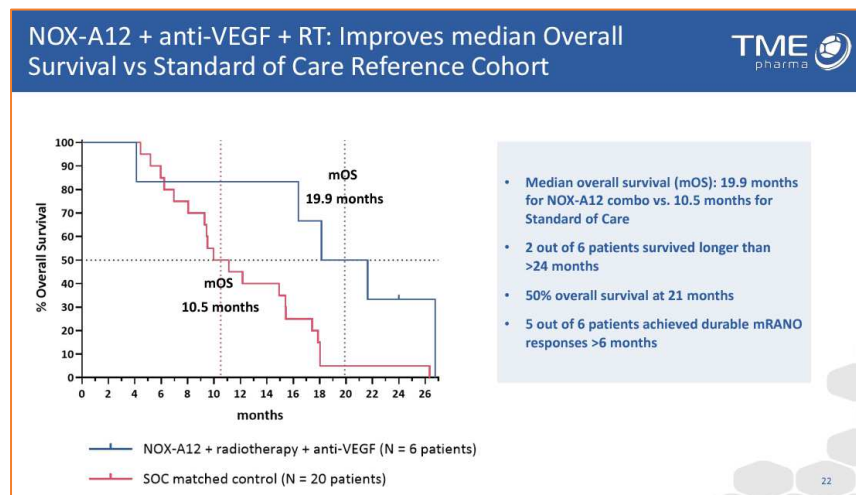
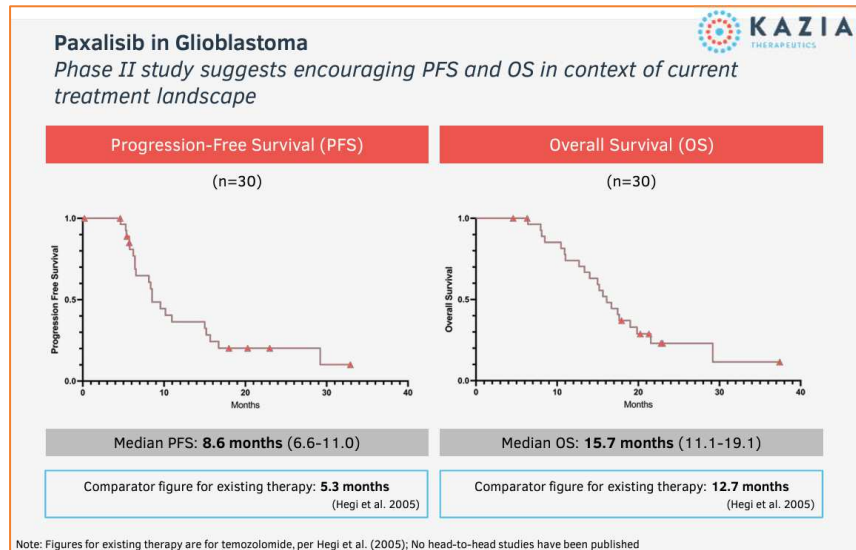
### Read across intéressant pour TME Pharma: des similitudes malgré les différences

Le récent parcours de Kazia et la réaction boursière qu'a dernièrement connu le titre sont selon nous un bon indicateur de l'important intérêt pour le domaine des tumeurs cérébrales, en particulier celles qui souffrent de n'avoir aucune solution satisfaisante. Le besoin médical est tel que le marché du GBM NDU est encore aujourd'hui considéré comme un désert médical. De fait, le marché adressable reste attractif pour tout acteur qui parviendrait à faire la démonstration d'une amélioration significative de la mOS et de la qualité de vie des patients. Bien qu'il s'agisse d'un marché relativement restreint, l'absence de concurrence à ce jour offre des perspectives de blockbuster pour tout médicament qui parviendrait à se faire approuver dans cette indication de niche. Et c'est précisément cette opportunité de marché qui a entraîné l'envolée boursière de Kazia la semaine dernière.

Au vu des résultats obtenus à ce jour par TME Pharma et de son positionnement, nous pensons que la société présente un réel potentiel en comparaison du parcours de Kazia. S'il est évident que Kazia présente des atouts forts par rapport à TME, en particulier en termes de stade de développement atteint pour l'essai dans le GBM NDU, cela n'écarte pas pour autant TME Pharma de la course, bien au contraire. Kazia, en tant que potentiel premier entrant, pourrait permettre de jalonner le parcours de TME et lui « faciliter » une éventuelle entrée sur le marché en dessinant le périmètre d'un marché aux contours encore flous aujourd'hui (pas de données en vie réelle sur le taux de patients répondant ou non aux potentiels traitements, à l'incidence de la séquence de soins....), et en créant un nouveau standard of care auquel TME pourrait se comparer pour évaluer la mOS. En effet, avec un gain relatif de la mOS de 3,8 mois, Kazia présente aujourd'hui de bonnes chances de faire approuver son traitement dans le GBM NDU. Dans un tel scénario, si un nouveau traitement faisait la démonstration d'une mOS améliorée, celui-ci présenterait le potentiel de devenir le nouveau gold standard of care pour l'indication GBM NDU.

Il est bien sûr difficile à ce stade de comparer les résultats obtenus par Kazia et TME Pharma. Toutefois, une mise en parallèle des données obtenus en Ph II et Ph I/II par chacune des sociétés révèle les chiffres suivants :

- une mOS de 15,7 mois pour Kazia (n=30) vs 19,9 mois pour TME (n=6),
- une PFS de 8,6 mois pour Kazia vs 9 mois pour TME,
- un taux de réponse non divulgué pour Kazia vs 83% pour TME (dont 50% avec une réduction de la taille de la tumeur cible de plus de 99%).



Bien que les cohortes soient de taille sensiblement différentes (n=30 pour Kazia et n=6 pour TME Pharma), les chiffres obtenus par chacun des traitements évalués semblent indiquer une PFS relativement identique. La mOS ressort meilleure à ce stade pour la triple combinaison évaluée par TME Pharma (19,9 mois) avec un gain relatif de près de 9,4 mois de survie supplémentaires vs un gain relatif de 3 mois pour le traitement paxalisib. Enfin, TME affiche un taux de réponse (ORR) de 83% qui se compare très favorablement aux traitements standards qui ne présentent en moyenne un ORR de l'ordre de 10%, alors que Kazia n'a pas divulgué d'informations relatives au taux de réponse. Nous insistons sur le fait que cette comparaison indirecte n'est qu'indicative et présente des limites en raison de différences significatives en termes de nombre de patients, de critères d'inclusions retenus pour chaque étude...

Cela étant dit, le positionnement de TME et celui de Kazia sont relativement comparables puisque les deux sociétés ciblent les patients atteints d'un GBM nouvellement diagnostiqué avec un statut non-méthylé pour le promoteur *mgmt*. De plus, les 2 traitements évalués interviennent après chirurgie:

- en parallèle de la radiothérapie et d'un traitement avec l'anti-VEGF bévacicumab pour TME,
- en adjuvant après radiothérapie et chimiothérapie avec temozolomide pour Kazia.

Mais au-delà des similitudes, il existe des différences favorables à l'une ou l'autre des approches:

- Paxasilib est administré oralement (comprimés) vs une injection pour NOX-A12, ce qui apporte un confort indéniable pour les patients, mais l'avantage de NOX-A12 est qu'il est administré en parallèle de la radiothérapie vs post-chimioradiothérapie pour paxasilib, ce qui suppose un temps de traitement plus long pour le paxasilib avec des effets indésirables plus importants compte tenu de la présence de la chimiothérapie,
- Les résultats obtenus pour TME sont en théorie bien plus favorables car au-delà d'une mOS « absolue » qui semble supérieure en Ph I/II, les patients traités avec NOX-A12 sont plus difficiles puisqu'il ne s'agit que des patients ayant une chirurgie incomplète alors que Kazia cible tous les patients GBM NDU après chirurgie incluant ceux qui ont bénéficié d'une chirurgie complète, et donc avec un pronostic plus favorable,
- Les résultats de TME à ce stade ont été obtenus dans le cadre d'un essai précoce de Ph I/II incluant 6 patients seulement, ce qui en termes de robustesse reste inférieur aux données de Kazia qui a atteint le stade Ph II/III sur une centaine de patients GBM NDU.

Cumulées, ces données offrent des perspectives intéressantes pour TME Pharma et son projet de Ph II à venir sur une centaine de patients pour évaluer l'efficacité de sa triple combinaison radiothérapie/NOX-A12/bevacizumab. Avec un nombre de patients identique (n=100), cette étude de Ph II de TME pourra se comparer indirectement à l'essai de Ph II/III de Kazia dont les résultats publiés la semaine dernière ont entraîné un saut de valeur de plus de x6. Rappelons que la désignation *Fast Track* obtenu en début d'année par TME devrait permettre à la société d'engager une procédure d'approbation accélérée sans la nécessité de conduire une Ph III pour l'enregistrement en cas de très bons résultats cliniques pour la mOS.

Nous considérons que la Ph II à venir de TME pourrait présenter un fort potentiel tant sur le plan clinique que sur le plan boursier, à l'image du parcours de Kazia. De plus, nous estimons que la présence de Kazia ne représente pas une menace pour TME Pharma car le besoin médical dans le GBM NDU reste très important. Il y a donc de la place pour au moins deux solutions thérapeutiques, et ce point est d'autant plus vrai que tous les patients ne répondent pas forcément à un traitement. A ce jour, l'ORR pour le traitement avec paxasilib n'a pas été divulgué, mais l'on peut supposer qu'un certain nombre de patients ne répondent pas au traitement. De fait, la possibilité de basculer sur une autre solution thérapeutique offre une alternative cruciale pour ces patients. Rappelons que TME Pharma a par ailleurs développé un biomarqueur qui devrait favoriser l'identification

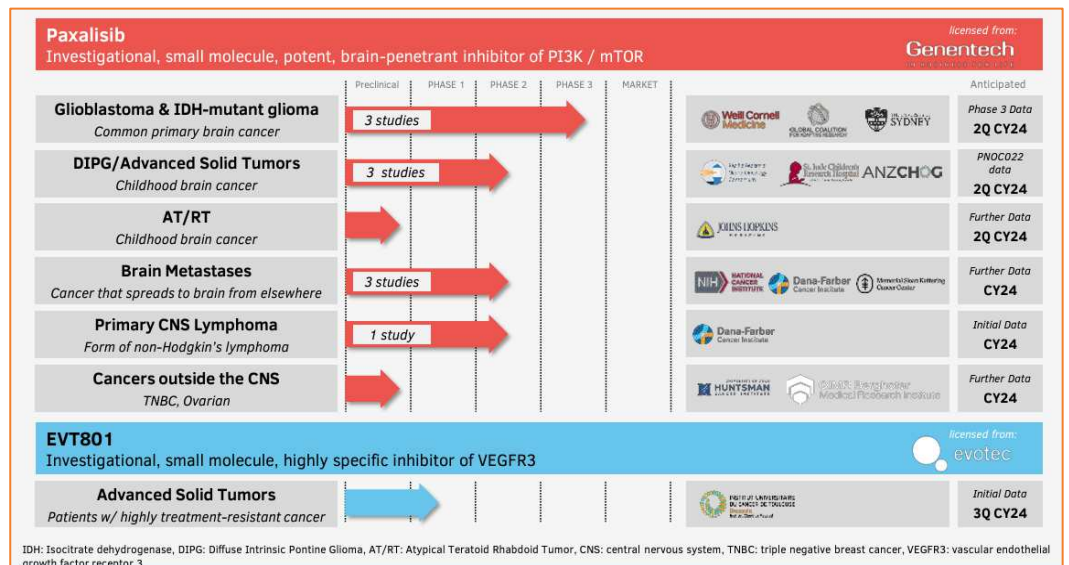
des patients qui présentent le plus de chances de répondre à son traitement. La présence de ce biomarqueur est un atout fort pour aider les oncologues et soignants dans leur décision afin d'engager les patients dans un parcours de soin optimal en fonction de leur profil et du pattern de leur tumeur.

**Anti-VEGF et GBM: Kazia est également sur le front du MET !**

Kazia est dédiée aux cancers du cerveau et développe un pipeline relativement dense avec deux molécules:

- le paxalisib, inhibiteur de kinase mis au point par Genentech (accord signé en 2016 pour récupérer les droits),
- l'EVT801, un inhibiteur du VEGFR3 mis au point par Sanofi et concédé sous licence à Evotec en 2015. Kazia a conclu un accord de licence exclusif mondial avec Evotec en mars 2021.

Ainsi, Kazia s'intéresse également à la voie anti-VEGF dans le traitement des cancers du cerveau. L'objectif de l'EVT801, en inhibant le développement de nouveaux vaisseaux lymphatiques, consiste à réduire l'incidence des métastases, et rendre les tumeurs plus sensibles aux traitements locaux tels que la chirurgie. Conformément aux effets connus de l'Avastin (bevacizumab), l'EVT801 a montré *in vitro* sa capacité à augmenter l'infiltration des cellules immunitaires, ce qui pourrait permettre une activité synergique avec les médicaments immuno-oncologiques à l'avenir... ce qui est très exactement l'approche développée par TME Pharma !



**TME Pharma sélectionnée pour une présentation orale à l'occasion de l'ESMO**

La société a annoncé hier que ses résultats avaient été sélectionnés pour faire l'objet d'une présentation orale lors du congrès de l'ESMO (european society for medical oncology) qui se tiendra du 13 au 17 septembre. La présentation intitulée « Double inhibition de l'angio-vasculogénèse post-radiogénique dans le glioblastome : Résultats de l'essai de phase 1/2 GLORIA » aura lieu de 15 septembre à 8h30 et sera donnée par le Dr Franck Giordano, investigateur principal de l'essai de Ph I/II GLORIA, et président du département de radio-oncologie, Centre médical universitaire de Mannheim en Allemagne où est mené l'essai clinique. A cette occasion, des données complémentaires sur l'analyse exploratoire des tissus de la double inhibition de NOX-A12 et du bevacizumab dans le GBM dans le premier bras d'expansion de l'essai de Ph I/II GLORIA seront dévoilées. La sélection pour faire l'objet d'un short oral vs un simple poster représente selon nous le témoignage d'une belle reconnaissance du potentiel des données de TME Pharma de la part du comité de l'ESMO, l'un des congrès de référence mondiale dans le domaine de l'oncologie.

### Accord de licence : l'option idéale pour accélérer les développements de NOX-A12

Dans la liste des solutions possibles pour 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 pour TME Pharma compte tenu du besoin en termes de fonds et de la situation de la société. 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).

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).

### 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.

### ➤ 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.

### ➤ 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<sup>ème</sup> 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€

Avec une visibilité financière qui porte jusque fin 2024, TME Pharma doit délivrer sur le plan *business development* et faire aboutir ses discussions engagées avec différents partenaires possibles afin de conclure un accord de licence (ou une option de licence), avec l'objectif principal 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.

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.

La très forte réaction boursière de Kazia Therapeutics observée la semaine dernière est un élément qui souligne justement le fort intérêt dans cette indication GBM, et probablement l'intérêt des Pharmas pour un marché aujourd'hui non concurrencé.

Notons que l'essai de Ph II/III de Kazia Therapeutics a été sponsorisée par la Global Coalition for Adaptive Research, une organisation à but non lucratif basée aux US qui utilise des techniques statistiques de pointe pour accélérer le développement de nouvelles thérapies. Cela pourrait être une autre option de développement pour la Ph II de TME Pharma pour sa Ph II. L'atteinte du jalon fin de Ph II pourrait alors créer un point d'inflexion majeur pour TME Pharma en perspectives de négociations pour un accord de licence dans des conditions très favorables en cas de résultats positifs.

La capitalisation de Kazia reste faible (19,7m\$ à ce jour sur Nasdaq CM - 5,7 avant annonce), à l'image du profil de TME Pharma (6m€ sur Euronext à ce jour), mais le parcours à CT de Kazia (+46,4% en YTD) laisse entrevoir des perspectives plutôt prometteuses bien qu'encore fragiles à ce jour pour TME Pharma .



## 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
<b>BNA corrigé dilué</b>	<b>-2,54</b>	<b>-2,70</b>	<b>-0,08</b>	<b>-0,32</b>	<b>-0,21</b>	<b>-6,33</b>	<b>-0,46</b>	<b>-0,26</b>	<b>-0,73</b>
Ecart /consensus	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Dividende	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	2,00

Ratios valorisation	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023e	2024e	2025e
P/E	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
VE/CA	144,40x	18,29x	23,82x	-22,23x	-28,17x	-48,04x	-23,74x	-0,09x	134,38x
VE/EBITDA ajusté	n.s.	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.	n.s.
FCF yield op. avt BFR	n.s.	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.	n.s.
Rendement	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	654,5%

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	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Capitalisation	36	6	6	6	6	6	6	6	6
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
<b>Valeur d'Entreprise (VE)</b>	<b>38</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>-3</b>	<b>-4</b>	<b>-7</b>	<b>-3</b>	<b>0</b>	<b>20</b>

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.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
EBITDA ajusté	-5	-4	-4	-6	-10	-6	-7	-5	-16
<b>EBITA ajusté</b>	<b>-5</b>	<b>-4</b>	<b>-4</b>	<b>-6</b>	<b>-10</b>	<b>-6</b>	<b>-7</b>	<b>-5</b>	<b>-16</b>
var.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	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
<b>RN pdg corrigé</b>	<b>-5</b>	<b>-11</b>	<b>-1</b>	<b>-10</b>	<b>-15</b>	<b>-10</b>	<b>-8</b>	<b>-5</b>	<b>-16</b>
var.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	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
<b>FCF opérationnel net IS avt BFR</b>	<b>-5</b>	<b>-4</b>	<b>-4</b>	<b>-6</b>	<b>-10</b>	<b>-6</b>	<b>-7</b>	<b>-5</b>	<b>-16</b>
Variation BFR	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>FCF opérationnel net IS après BFR</b>	<b>-5</b>	<b>-4</b>	<b>-3</b>	<b>-6</b>	<b>-10</b>	<b>-6</b>	<b>-7</b>	<b>-5</b>	<b>-16</b>
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
<b>Cash-flow publié</b>	<b>-3</b>	<b>-3</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>-4</b>	<b>-2</b>	<b>-18</b>

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
<b>Dette fi. nette</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>-10</b>	<b>-11</b>	<b>-14</b>	<b>-10</b>	<b>-8</b>	<b>9</b>

Ratios financiers (%)	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023e	2024e	2025e
EBITDA/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
EBITA/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
RN corrigé/CA	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ROCE	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ROE corrigé	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
DN/FP	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
DN/EBITDA (en x)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	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

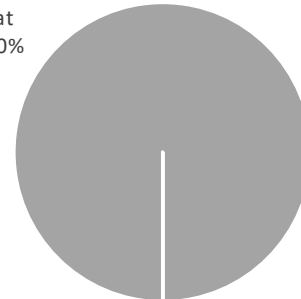
### MENACES

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

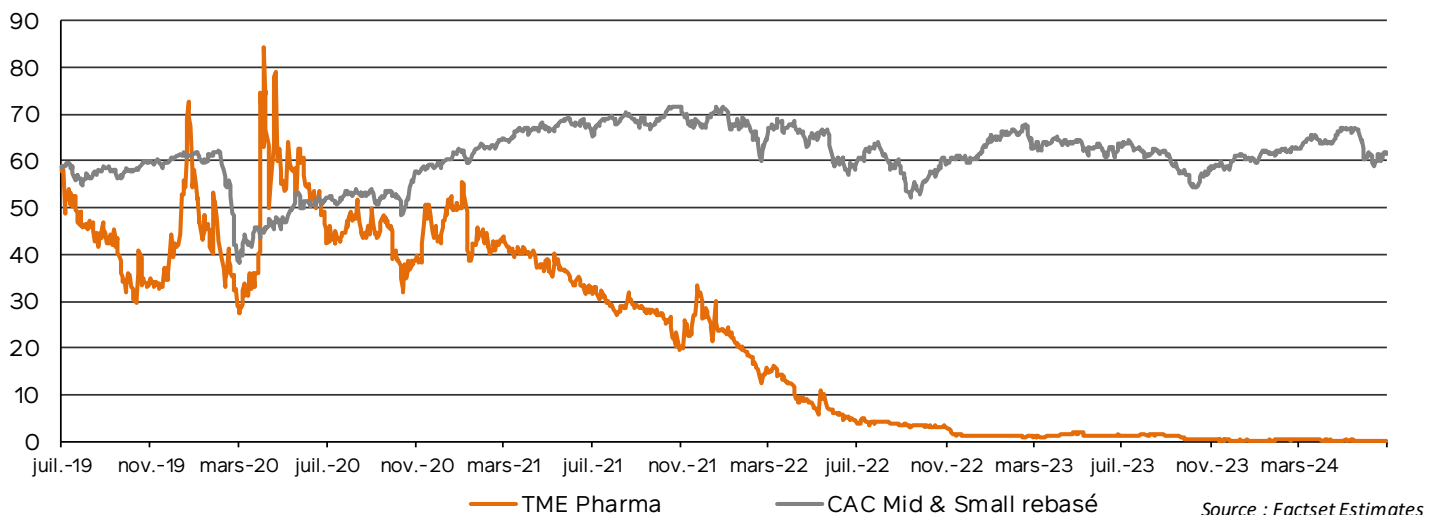
## INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

### 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](mailto: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