

Date de première diffusion / Publication date 5 juillet 2023 /  
July 5<sup>th</sup>, 2023**Jean Pierre LOZA**Analyste Financier / Equity Analyst  
jploza@genesta-finance.com  
+ 33 1.45.63.68.87**TME Pharma****Visibilité accrue : Suivi à 15 mois et levée de fonds**L'exercice 2022 s'est avéré riche en avancées, sur un grand nombre d'axes : stratégique, clinique, corporate et financier. Après 15 mois de suivi, toujours 83 % de patients de l'étude d'expansion RT+NOX+BEV sont en vie. **Achat Fort avec un TP de 3,52 €.****Increased visibility: 15-month follow-up and fund-raising**Fiscal 2022 proved to be rich in progress on several fronts: strategic, clinical, corporate, and financial. After 15 months of follow-up, 83% of patients in the RT+NOX+BEV expansion study are still alive. **Strong buy with a TP of €3.52****Recommendation****1. Strong Buy**

Closing Price on 4 Jul. 2023

€ 1.22

Target Price

€ 3.52 ( 190.4%)

L'exercice 2022 a été caractérisé pour TME Pharma par un focus accru sur le microenvironnement tumoral et des données cliniques exceptionnelles dans un des cancers les plus difficiles à traiter, le glioblastome. Par ailleurs, la société a réussi à améliorer sa visibilité financière aussi bien par des levées de fonds (2 m€) que de l'optimisation des charges.

Les résultats intermédiaires de l'expansion de l'étude GLORIA démontrent que l'association RT+NOX-A12+BEV améliore significativement la survie globale (> 15 mois) par rapport au standard thérapeutique. Le suivi des patients se poursuivant, la prochain rendez-vous devrait se faire à 18 mois (fin septembre). TME Pharma renforce mois après mois sa visibilité financière. Après une levée de 2 millions qui vient de se dérouler, et la fin du programme d'obligations convertibles conclu avec Atlas, TME Pharma a une visibilité financière jusqu'en décembre 2023. Par ailleurs, le suivi des patients a atteint 15 mois (juin 2023), qui représente un point nodal de l'étude d'expansion avec l'Avastin.

**Nous maintenons notre opinion Achat Fort sur la valeur avec notre TP inchangé à 3,52 € par action. Le prochain point d'étape pourrait être sera la détermination de la survie globale à 18 mois.**

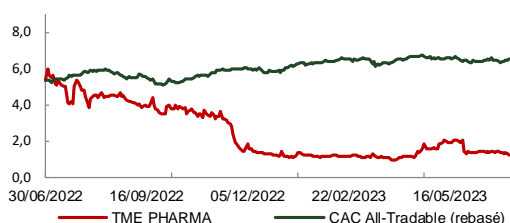
**The fiscal year 2022 was characterized for TME Pharma by an increased focus on the tumor microenvironment and exceptional clinical data in one of the most difficult cancers to treat, glioblastoma. In addition in H1 2023, the company has succeeded in improving its financial visibility both by fundraising (€2m) and the optimization of expenses.**

Interim results from the GLORIA expansion trial show that the combination of RT+NOX-A12+BEV significantly improves overall survival (>15 months) compared with standard therapy. As patient follow-up continues, the next follow-up will take place at 18 months (end of September). Month after month, TME Pharma strengthens its financial visibility. Following the recent raising of 2 million euros, and the completion of the convertible bond program with Atlas, TME Pharma now has financial visibility until December 2023. In addition, patient follow-up has now successfully passed 15 months, with 83% of patients still alive, which represents a nodal point in the Avastin expansion study.

**We maintain our Strong Buy opinion on the stock with our TP unchanged at €3.52 per share. The "next important step" may be the determination of 18-month overall survival.**

**Performances**

Absolute perf.	1 month	6 months	12 months
	-13.78%	0.5%	-77.2%

**Market data**

Reuters / Bloomberg ticker	ALTME.PA / ALTME.FP
Market capitalisation (€m)	7.42
Enterprise value (€m)	9.4
Free Float (€m)	5 (77,2 %)
Number of shares	5,317,193
Daily volume (€)	204 759
Capital turnover rate (1 year)	NS
High (52 weeks)	€11.20
Low (52 weeks)	€0.96

**Current shareholding structure**

Not Specified

**Agenda**Q2 2023: 15 mos OS data GLORIA's Expansion trial ;  
Q2 2023: AGM**Key figures**

	2021	2022	2023E	2024E	2025E
Revenues (€m)	0,0	0.03	0.04	5.04	15.04
Change (%)	ns	ns	ns	ns	ns
EBITDA (€m)	-13.32	-12.12	-14.34	-14.89	-13.49
EBIT (€m)	ns	ns	ns	ns	ns
EBIT Margin (%)	-13.32	-12.12	-14.34	-14.89	-13.49
Net profit gp sh. (€n)	-14.5	-15.23	-15.36	-14.91	-12.51
Net margin (%)	ns	ns	ns	ns	ns
EPS	-1.32	-1.38	-0.89	-0.53	0.2

**Ratios**

	2021	2022	2023E	2024E	2025E
VE / CA	NS	NS	NS	NS	NS
VE / EBIT	NS	NS	NS	NS	NS
VE / REX	NS	NS	NS	NS	NS
P / E	NS	NS	NS	NS	NS
Gearing (%)	NS	NS	NS	NS	NS
Net debt/ EBITDA	NS	NS	NS	NS	NS
RCE (%)	NS	NS	NS	NS	NS

Refer to important warnings at the end of the document. For additional information on In Extenso and its internal procedures, please consult the website <https://finance.inextenso.fr/debt-equity-advisory>.

## TME Pharma = MET (MicroEnvironnement Tumoral)

Créée en 1997 pour développer et appliquer à la santé la technologie des Spiegelmers (molécules thérapeutiques à base d'aptamères constitués d'ARN miroir), Noxxon Pharma est devenue en 2022, TME Pharma. TME Pharma se focalise sur le microenvironnement tumoral (MET). Cet enchevêtrement de cellules et de tissus proches des cellules tumorales, que Fridman et Sautes-Fridman avaient qualifié de « matrice nourricière et de champ de bataille » (Fridman et al., Med Sci. : 2014) joue un rôle essentiel dans l'évolution tumorale. En effet, cet écosystème où l'on retrouve aussi bien des cellules saines, que des cellules transformées ou en voie de transformation agit de différentes manières sur l'évolution tumorale, parfois en la freinant, souvent en l'accéléralant. Là se situeraient l'une des principales explications de la résistance au traitement et de la récurrence tumorale dans le glioblastome (GBM). Toutes ces cellules (cellules neuronales, astrocytes, microglie résidente, macrophages et cellules dendritiques, cellules endothéliales, péricytes, fibroblastes) interagissent de manière bidirectionnelle au sein de la matrice extracellulaire qui constitue leur environnement. Les changements induits par l'apparition des cellules tumorales, qui interagissent avec leur milieu et influent sur la progression de la maladie avec notamment un état d'immunosuppression. Cette immunosuppression est donc maintenue par la sécrétion de cytokines et chimiokines par la microglie, les macrophages et les cellules tumorales.

La mission de TME Pharma est donc de proposer des alternatives thérapeutiques permettant de **réduire**, voire **d'abolir le rôle pro-tumoral du MET**, notamment en bloquant certaines de ses activités (adhésion, sécrétion, mobilisation...). Une « **déprotection** » de **la tumeur**, qui aurait pour effet d'accroître la « **fenêtre thérapeutique** » (dose médicamenteuse moindre) ». TME Pharma cible deux cancers particulièrement difficiles à soigner : **le glioblastome et le cancer du pancréas**.

## ARN, Oncologie et MET

La vaccination par ARN messenger contre le SARS-CoV-2 durant la crise sanitaire du COVID-19 a donc suscité un véritable intérêt scientifique, technologique et économique pour les molécules à base d'ARN. TME Pharma est certainement l'une des toutes premières sociétés de sciences du vivant à s'être penché sur l'utilisation des acides nucléiques (ARN, ADN) en santé. Pour cela, elle a notamment développé les Spiegelmers, qui sont des images miroir de molécules d'ARN, et qui présentent de nombreux avantages au regard de la molécule d'ARN native. Ces oligonucléotides synthétiques, dont le repliement hautement spécifique, augmente leur affinité et leur sélectivité à l'égard de leurs cibles, en l'occurrence les chimiokines, avec notamment **le CXCL12 pour le NOX-A12 (olaptased pegol, OLA)** ou **le CCL2 pour le NOX-E36 (emapticap pegol, EMA)**. En outre, elles se trouvent dotées par leur structure d'une grande stabilité plasmatique et d'une absence d'immunogénicité. Toutes ces propriétés leur confèrent de bons profils de sécurité aussi bien chez les volontaires sains et que chez les patients en essais cliniques. Mais les Spiegelmers et plus particulièrement NOX-A12 améliorent certains effets immunothérapeutiques comme l'accroissement des cellules T cytotoxiques en proximité des tumeurs (cf. notes précédentes : **3 décembre 2021**).

## Le glioblastome, une indication particulièrement difficile...

Le glioblastome, tout en étant une pathologie relativement rare, est **la plus commune des tumeurs primaires du cerveau**. Ces tumeurs touchent majoritairement le tissu de soutien neuronal, la glie (d'où la terminologie de gliome). La classification histologique distingue les cellules non-gliales et les cellules gliales. Celles-ci représentent **50% du volume cérébral** et **50% de la composition cellulaire** du cerveau. Une « sur-représentation » qui peut expliquer pourquoi les glioblastomes multiformes touchent majoritairement la fraction cellulaire la plus représentée au sein de la glie : les **astrocytes**. Cette glie est prépondérante car elle a plusieurs fonctions essentielles comme la cohésion physique (environnement des neurones, production de myéline : gaine entourant les neurones). Elle est impliquée dans l'apport en nutriments, l'oxygénation et bien évidemment dans le maintien de l'homéostasie (système de régulation) en luttant contre les agressions de toute sorte.

## TME Pharma = TME (Tumor MicroEnvironment)

Founded in 1997 to develop and apply Spiegelmer technology (therapeutic molecules based on mirror-image RNA aptamers) to healthcare, Noxxon Pharma became TME Pharma in 2022. TME Pharma focuses on the tumor microenvironment (TME). This tangle of cells and tissues close to the tumor cells, which Fridman and Sautes-Fridman had described as a "nourishing matrix and battlefield" (Fridman et al., Med Sci.: 2014) plays a key role in tumor evolution. Indeed, this ecosystem where we find healthy cells as well as transformed or transforming cells acts in different ways on tumor evolution, sometimes slowing it down, often accelerating it. The TME is thought to be one of the main explanations for the resistance to treatment and tumor recurrence in GBM. All these cells (neural cells, astrocytes, resident microglia of myeloid origin, bone marrow-derived macrophages and dendritic cells, endothelial cells, pericytes, fibroblasts) interact bi-directionally within the extracellular matrix that constitutes their environment. The changes induced by the appearance of tumor cells, which interact with their environment and influence the progression of the disease with a state of immunosuppression. This immunosuppression is maintained by the secretion of cytokines and chemokines by microglia, macrophages, and tumor cells.

Within this environment, various factors are produced that act on inflammation, immunology and/or angiogenesis. TME Pharma's mission is therefore to propose therapeutic alternatives that **reduce** or even **abolish the pro-tumor role of TME**, by blocking certain of its activities (adhesion, secretion, mobilization, etc.). A "**deprotection**" of the tumor, which will have the effect of increasing the "**therapeutic window**" (**lower drug dose**). **TME Pharma is applying this strategy** to two particularly difficult to treat cancers: **glioblastoma** and **pancreatic cancer**.

## RNA, Oncology and TME

The messenger RNA vaccination against SARS-CoV-2 during the COVID-19 health crisis proved to be a success and thus aroused a real scientific, technological, and economic interest in RNA-based molecules. TME Pharma (ex-Noxxon Pharma) is certainly one of the very first life science companies to have addressed this issue, notably by developing Spiegelmers. These Spiegelmers, which are aptamers made of mirror-image RNA molecules, have many advantages over the native RNA molecule. These synthetic oligonucleotides, with their highly specific folding, increase their affinity and selectivity towards their targets, in this case chemokines, with notably **CXCL12 for NOX-A12 (olaptased pegol, OLA)** or **CCL2 for NOX-E36 (emapticap pegol, EMA)**. In addition, they are endowed by their structure with a high plasma stability and an absence of immunogenicity. All these properties give them good safety profiles both in healthy volunteers and in patients in clinical trials. But Spiegelmers and more particularly NOX-A12 improve certain immunotherapeutic effects such as the increase of cytotoxic T cells in the vicinity of tumors (see previous notes: **December 3, 2021**).

## Glioblastoma, a particularly challenging indication...

Glioblastoma, although a relatively rare pathology, is **the most common primary brain tumor**. These tumors mainly affect the neuronal support tissue, the glia (hence the term glioma). Histological classification distinguishes between non-glia cells and glial cells. The latter account for **50% of brain volume** and **50% of brain cell composition**. This "over-representation" may explain why glioblastoma multiforme predominantly affects the most represented cell fraction within the glia: **astrocytes**. This glia is preponderant because it has several essential functions, such as physical cohesion (neuron environment, production of myelin: the sheath surrounding neurons). It is also involved in nutrient supply, oxygenation and, of course, in maintaining homeostasis (the regulatory system) by combating aggression of all kinds.

L'ambiguïté histomorphologique de cette tumeur ainsi que son hétérogénéité sont parmi les facteurs qui rendent son diagnostic, son pronostic et son traitement difficiles. Le pronostic de ces tumeurs, souvent agressives, est extrêmement variable, car lié à une multiplicité de facteurs comme la localisation, la taille, le degré d'extension ou certains facteurs immunitaires.

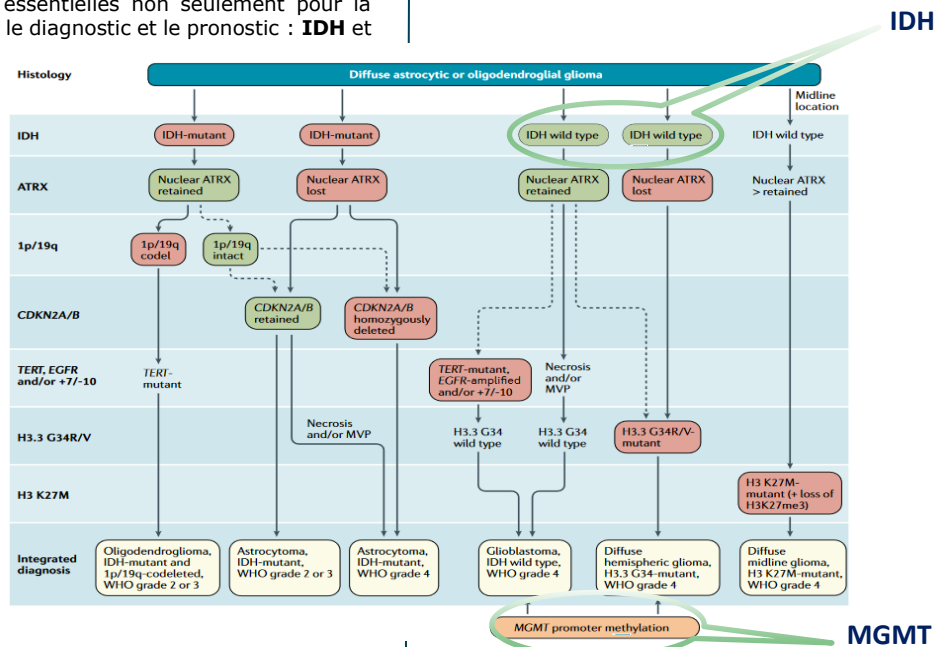
### ...aux profils moléculaires de mieux en mieux connus...

Bien que n'étant plus « multiforme », depuis la révision de nomenclature de 2007 par l'OMS, le glioblastome est toujours caractérisé par une **grande hétérogénéité** histologique, moléculaire et clinique. La biologie sous-jacente du glioblastome est aujourd'hui relativement bien connue, puisque plusieurs biomarqueurs ont été identifiés (figure ci-dessous). Ces marqueurs qui souvent indiquent des **altérations géniques**, touchant des voies métaboliques, permettent dans certains cas d'affiner le diagnostic, le pronostic et/ou le traitement. Ainsi la surexpression du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), les délétions de matériel génétique (pertes) au sein du chromosome 10, certaines altérations de gènes suppresseurs de tumeurs (PTEN, GATA4, TP53) ou d'éléments de voie de kinase ou de réarrangement chromosomiques (ATRX, TERT, B-RAF) sont autant de potentielles cibles pour des thérapies ciblées, qui n'ont pourtant pas donné de résultats satisfaisants. Toutefois, deux autres altérations se sont révélées essentielles non seulement pour la classification, mais aussi pour le diagnostic et le pronostic : **IDH** et **MGMT**.

The histomorphological ambiguity of this tumor and its heterogeneity are among the factors that make its diagnosis, prognosis, and treatment difficult. The prognosis of these tumors, often aggressive, is extremely variable, as it is related to a multiplicity of factors such as localization, size, degree of extension or certain immune factors.

### ...with well-known molecular profiles...

Although no longer "multiform", since the 2007 revision of the nomenclature by the WHO, glioblastoma is still characterized by **great** histological, molecular, and clinical **heterogeneity**. The underlying biology of glioblastoma is now relatively well known, as several biomarkers have been identified (figure below). These markers, which often indicate **gene alterations** affecting metabolic pathways, allow in certain cases to refine the diagnosis, prognosis and/or treatment. Thus, overexpression of the epidermal growth factor receptor (EGFR), losses (deletions of genetic material) within chromosome 10, certain alterations of tumor suppressor genes (PTEN, GATA4, TP53) or elements of kinase pathways or chromosomal rearrangements (ATRX, TERT, B-RAF) are all potential targets for targeted therapies, which have not given satisfactory results. However, two other alterations have been shown to be essential not only for classification but also for diagnosis and prognosis: **IDH** and **MGMT**.



### ... et un profil de méthylation au premier plan

Le statut mutationnel des deux gènes (**IDH1** et **IDH2**) de l'**enzyme isocitrate déshydrogénase (IDH)**, qui peuvent être mutés ou non, est devenu un élément important de la classification des tumeurs primaires et secondaires du cerveau. L'**IDH**, qui agit comme un protecteur cellulaire contre le stress oxydatif, réduit donc leur sensibilité à l'apoptose (suicide cellulaire). Par ailleurs, l'autre biomarqueur d'importance est le **promoteur du gène de la MGMT ou O<sup>6</sup>-méthylguanine-DNA méthyltransférase** qui peut être **méthylé** ou **non**. Cette enzyme est impliquée dans la réparation de l'ADN à la suite de différents dommages donc ceux causés par les agents alkylants (chimiothérapie). Lorsque la MGMT est **méthylée**, la réparation de l'ADN a du mal à se réaliser et le traitement avec **la chimiothérapie est plus efficace**. Ainsi des auteurs ont montré que des patients avec une tumeur au gène méthylé et traités par témozolomide en association à une radiothérapie ou à un traitement par carmustine, avaient une augmentation de la médiane de survie de 5 à 9 mois. La **méthylation de MGMT** est reconnue comme un **marqueur prédictif** de la réponse au traitement par le témozolomide et serait de fait un **marqueur de bon pronostic**. En effet, à l'opposé, si l'enzyme MGMT est **non-méthylé**, elle aura tendance à s'exprimer et **réparer les différentes cassures**, au sein des molécules d'ADN, induite par la chimiothérapie rendant l'effet des agents alkylants moins probant. On estime qu'entre 60 et 65 % des patients ayant un GBM présenterait un MGMT non-méthylé et ne seraient donc pas éligibles à la chimiothérapie de référence, mais la recevraient toute de même car sans autre alternative.

### ... and a prominent methylation profile

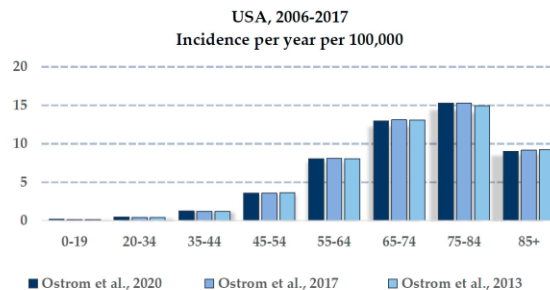
The mutational status of the two genes (**IDH1** and **IDH2**) for the **enzyme isocitrate dehydrogenase (IDH)**, which may or may not be mutated, has become an important element in the classification of primary and secondary brain tumors. IDH, which acts as a cellular protector against oxidative stress, thus reduces their susceptibility to apoptosis (cell suicide). The other important biomarker is the **promoter of the MGMT or O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase gene**, which **may or may not be methylated**. This enzyme is involved in the repair of DNA following various types of damages, including those caused by alkylating agents (chemotherapy). When MGMT is **methylated**, DNA repair is difficult and treatment with **chemotherapy is more effective**. Thus, authors have shown that patients with a methylated tumor treated with temozolomide in combination with radiotherapy or carmustine therapy had an increase in median survival of 5 to 9 months. MGMT methylation was found to be a **predictive marker** of response to temozolomide therapy and would therefore be a **good prognostic marker**. On the other hand, if the MGMT enzyme is **not methylated**, it will tend to express itself and **repair the various breaks** in the DNA molecules induced by chemotherapy, making the clinical benefit of alkylating agents insignificant. It is estimated that between 60% and 65% of patients with GBM have unmethylated MGMT, making them not eligible for standard chemotherapy. However, despite this predictable lack of efficacy, these patients still generally receive chemotherapy because there is no alternative therapy available.

## Incidence et prévalence

Selon l'American Cancer Society, le nombre de formes malignes de cancer du cerveau diagnostiquées en 2020, aux USA, aurait été de 23 890 (ACS, Cancer facts, 2020). Au sein desquelles, on distingue près de 80 % de gliomes et les glioblastomes représenteraient 47,7 % des gliomes. Pour l'American Association of Neurological Surgeons, les nouveaux cas de GBM seraient de l'ordre de 11 000 (incidence) pour une population d'individus atteints de 23 000 (prévalence). L'âge médian de survenue du GBM est de 64 ans.

## Incidence and prevalence

According to the American Cancer Society, the number of malignant forms of brain cancer diagnosed in the USA in 2020 would be 23,890 (ACS, Cancer facts, 2020). Of these, nearly 80% are gliomas and glioblastomas represent 47.7% of gliomas. According to the American Association of Neurological Surgeons, the number of new cases of GBM is 11,000 (incidence) for a population of 23,000 (prevalence). The median age of onset of GBM is 64 years.



En 2013, 2017 et 2020, le Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) a publié des rapports démontrant que l'incidence des tumeurs cérébrales augmentait avec l'âge, atteignant un pic à 75-84 ans et diminuant après 85 ans. (Ostrom et al. NeuroOncol., 2020, 2017, 2013). Toutefois le taux de survie est de 5% à 5 ans. Comme on peut le voir sur le figure ci-dessus, le GBM touche majoritairement une population âgée aussi bien en termes d'incidence, de prévalence que de mortalité. Avec une incidence annuelle de 3 à 5 cas pour 100 000 personnes, on estime qu'elle touche 133 000 individus par an à travers le monde, ce qui représenterait un marché de plus d'un milliard de dollars (900 M€).

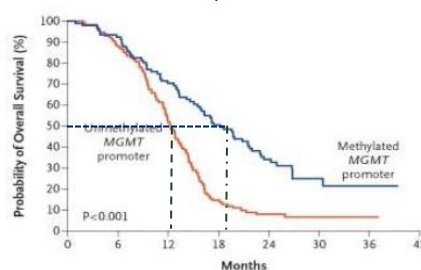
In 2013, 2017, and 2020, the Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) published reports showing that the incidence of brain tumors increased with age, peaking at 75-84 years and decreasing after 85 years (Ostrom et al. NeuroOncol., 2020, 2017, 2013). However, the survival rate is 5% at 5 years. As can be seen in the figure above, GBM predominantly affects an elderly population both in terms of incidence, prevalence and mortality. With an annual incidence of 3 to 5 cases per 100,000 people, it is estimated that it affects 133,000 individuals per year worldwide, which would represent a market of more than one billion dollars (€ 900 million).

## Traitements et survie

Si l'âge médian de survenue de ce cancer est 64 ans, le pronostic est mauvais avec une espérance de vie de 4,5 mois sans traitement et de 15 à 17 mois avec traitement. Les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommandent une résection chirurgicale aussi complète que possible suivie d'une radiothérapie (RT) et d'une chimiothérapie concomitante et adjuvante à base de témozolomide (TMZ). Une modalité, qui est associée à de meilleurs résultats par rapport à la RT seule.

## Treatment and survival

While the median age of onset of this cancer is 64 years, the prognosis for these patients is poor with a life expectancy of 4.5 months without treatment and 15 to 17 months with treatment. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines recommend surgical resection as complete as possible followed by radiation therapy (RT) and concomitant adjuvant temozolomide (TMZ) chemotherapy. A modality, which is associated with better outcomes compared to RT alone.



Comme on peut le voir sur la figure plus haut, il existe une réelle différence entre les individus à MGMT méthylés et ceux à MGMT non-méthylés, puisque **la médiane de survie pour les patients MGMT méthylés est d'environ ~18 mois, contre 12 mois chez les patients MGMT non-méthylés.**

As can be seen in the figure above there is a real difference between methylated and non-methylated MGMT individuals, as **the median survival for methylated MGMT patients is about ~18 months compared to 12 months for non-methylated MGMT patients.**

Il peut s'avérer nécessaire non pas d'augmenter les taux de résection chirurgicale dans le GBM, mais d'améliorer les marges chirurgicales en un subtil équilibre entre élimination du tissu tumoral et maintien des fonctions neurologiques.

It may not be necessary to increase surgical resection rates in GBM, but to improve surgical margins in a subtle balance between removing tumor tissue and maintaining neurological function.

Aujourd'hui le traitement de référence pour les glioblastomes est une approche multidisciplinaire, dite « le protocole de Stupp », qui présente un certain nombre de limitations. En effet, le TMZ n'est actif que sur 35 % des patients atteints de GBM. Mais 65 % des individus atteints ont un promoteur du gène MGMT non-méthylé et sont donc résistants au TMZ.

Today, the reference treatment for glioblastoma is a multidisciplinary approach, known as the "Stupp protocol", which presents several limitations. Indeed, TMZ is active in only 35% of GBM patients. However, 65% of affected individuals have a non-methylated MGMT gene promoter and are therefore resistant to TMZ.

Le temozolomide (TMZ) a été enregistré auprès de la FDA en 2005 pour le traitement des patients atteints d'un GBM nouvellement diagnostiqué en même temps que la RT, puis en tant que traitement adjuvant. Le TMZ induit des cassures au sein des molécules d'acides nucléiques qu'elles soient simple brin comme l'ARN ou double brin comme l'ADN tout en modifiant l'une des bases. Ces ruptures peuvent définitivement endommager les cellules cancéreuses en empêchant les systèmes de réparation des erreurs d'apparier la base modifiée. L'ADN au sein des cellules tumorales présente des « trous » et ne peut donc être réparé, stoppant leur multiplication.

Cette impossibilité bloque le cycle cellulaire, la division et conduit donc au mécanisme de mort cellulaire programmée entraînant la mort des cellules tumorales. Le TMZ appartient à la classe des agents alkylants, des composés nitrosourés. Ces composés sont capables pour certains de passer la barrière hématoencéphalique (BHE), d'agir au niveau des acides nucléiques (ARN/ADN), d'inhiber la transcription et la réplication de ces mêmes acides nucléiques. Le TMZ est un traitement oral prescrit pour une période initiale d'environ six semaines, suivie d'un cycle de 5 à 23 jours. Un traitement adjuvant au TMZ est envisagé chez les patients méthylés. C'est pour l'instant, la seule chimiothérapie autorisée pour les patients avec une MGMT méthylé, soit environ 35 % des patients atteints de glioblastome.

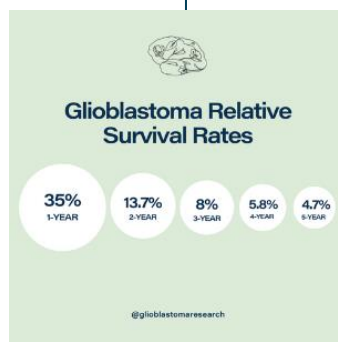
Temozolomide (TMZ) was registered with the US FDA in 2005 for the treatment of patients with newly diagnosed GBM at the same time as RT and then as adjuvant therapy. TMZ induces breaks in nucleic acid molecules, whether they are single-stranded like RNA or double-stranded like DNA, by modifying one of the bases. These breaks can permanently damage cancer cells by preventing the error repair systems from pairing the modified base. The DNA within the tumor cells has "holes" and therefore cannot be repaired, stopping them from multiplying.

This impossibility blocks the cell cycle, division and thus leads to the mechanism of programmed cell death resulting in the death of tumor cells. TMZ belongs to the class of alkylating agents, nitrosourea compounds that interact with DNA or RNA. Some of these compounds can cross the blood-brain barrier (BBB), act on nucleic acids (RNA/DNA), and inhibit transcription and replication of these same nucleic acids. TMZ is an oral treatment prescribed for an initial period of approximately six weeks, at the same time as radiotherapy, followed by maintenance therapy, generally six 28-day cycles with drug administered on day 1-5. Adjuvant therapy with TMZ is being considered for methylated patients. It is currently the only approved chemotherapy for patients with methylated MGMT, which represents approximately 35% of patients with glioblastoma.

FDA Approved Therapy	Year approved	Approved for	Regimen	OS	Class
Lomustine (CCNU)	1976	rHGG	Oral	11.5 months	Alkylating agent
Carmustine (BCNU)	1997	rHGG	Intravenous	11.5 months	Alkylating agent
Carmustine wafer implants	1996 & 2003	R an new HGG	Directly applied during surgery	13.9 months	Alkylating agent
Temozolomide (TMZ)	2005	All HGG (Standard of care)	Oral	14.6-16.1 months	Chemotherapy (alkylating agent)
Bevacizumab (BVZ)	2009	rHGG	Intravenous	9.3 months (recurrent)	VEGF inhibitor
Optune Device (TTFields)	2011 & 2015	R and new HGG	Portal device electrodes on scalp	20.5-20.9 months	Electric fields

Les autres traitements enregistrés du GBM sont le bevacizumab (Avastin), le polifeprosan 20 avec l'implant de carmustine (Gliadel™), la lomustine (Ceenu®) et Optune, un dispositif porté sur la tête qui émet des champs électriques. La plupart de ces approches sont utilisées en combinaison avec d'autres traitements tels que la chirurgie, la radiothérapie et le TMZ. Sur la figure suivante sont présentés des données de survie indicative.

Other registered treatments for GBM are bevacizumab (Avastin), polifeprosan 20 with carmustine implant (Gliadel™), lomustine (Ceenu®) and Optune, a device worn on the head that emits electric fields. Most of these approaches are used in combination with other treatments such as surgery, radiation therapy, and TMZ. The following figure shows the indicative survival data.



Ainsi dans l'étude EORTC/NCIC 22981/26981, la médiane de survie globale (OS) est passée de 12,1 à 14,6 mois chez les patients atteints de glioblastome (GBM) ayant reçu du témozolomide avec une radiothérapie (RT) postopératoire (Koshy et al. NeuroOncol. 2012). Dans d'autres études comme celles publiées par Alexander et al. (JCI. 2017) et Bi et al. (Neuro Oncol., 2014), les médianes de survie s'établissent autour de 15 à 16 mois. Toutefois, toutes ces données ont été obtenues avec des patients sensibles au TMZ (MGMT méthylé) donc, toutes proportions gardées, ayant une véritable alternative thérapeutique, ce qui n'est pas le cas des patients avec un MGMT non-méthylé.

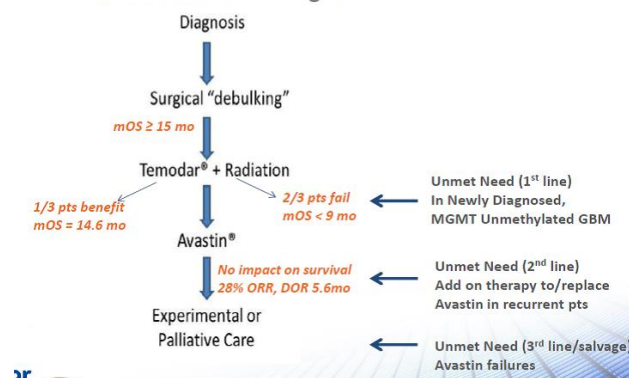
In the EORTC/NCIC 22981/26981 study, the median overall survival (OS) increased from 12.1 to 14.6 months in glioblastoma (GBM) patients who received temozolomide with postoperative radiation therapy (RT) (Koshy et al. NeuroOncol. 2012). In other studies, such those published by Alexander et al. (JCI. 2017) and Bi et al. (Neuro Oncol., 2014), median survival is around 15 to 16 months. However, all these data were obtained with TMZ-sensitive patients (methylated MGMT) thus, all things considered, having a real therapeutic alternative, which is not the case for patients with unmethylated MGMT.

## Schéma de traitement et besoins médicaux

Comme on peut le voir sur la figure ci-dessous, les besoins médicaux pour le GBM se situent à plusieurs niveaux :

- Tout d'abord en **1<sup>ère</sup> ligne avec les GBM nouvellement diagnostiqués** (GBMnd : cible de l'essai de TME Pharma), pour lesquels la détermination du profil de méthylation de l'enzyme MGMT s'avère essentiel. En effet, bien que ce biomarqueur n'ait pas de valeur diagnostique, c'est un bon marqueur prédictif du bénéfice des thérapies alkylantes chez les patients ayant des marqueurs génétiques non mutés. En effet, comme on pourra le voir que le tableau (voir page 12), l'association RT+NOX-A12 a généré chez les 10 patients de l'essai, **90 % de réponses en termes de réduction de tumeur (45 % de réponses objectives)** que le traitement de référence (**25 % de réduction tumorale**) et seulement **10 % de réponses objectives**. Sur la base de ces résultats, TME Pharma pourrait à l'issue d'un essai pivot de phase II ou de phase III envisager une indication de 1<sup>ère</sup> ligne dans le GBMnd non-méthylé pour le NOX-A12.

### GBM Treatment Paradigm



- Ensuite en 2<sup>de</sup> ligne de traitement comme thérapie complémentaire de l'Avastin ou en remplacement de celui-ci, chez les patients en récurrence (rGBM). En effet, on sait aujourd'hui notamment grâce aux travaux de Quant Lee et al. (ASCO 2018) que les réponses au bevacizumab ne sont pas durables dans le glioblastome récidivant (GBMr), car plusieurs facteurs de croissance et leurs récepteurs (bFGF, VEGFR, PDGFR, FGF) sont activés conduisant à des mécanismes de résistance à l'égard des chimiothérapies utilisées.
- En 3<sup>ème</sup> ligne, lorsque le bévacizumab n'apporte aucune solution thérapeutique pour des glioblastomes récidivants.

## Importance du MET dans le GBM

De nombreux auteurs ont montré que la **barrière hémato-encéphalique (BHE)** et le **microenvironnement tumoral (MET)** étaient les principales raisons de l'**impasse thérapeutique** dans laquelle se trouve le GBM. En effet, la BHE, qui limite le passage seulement aux molécules thérapeutiques lipophiles, réduit ainsi considérablement le spectre des traitements systémiques. De plus, la BHE participe au **privilège immunitaire du système nerveux central**, en limitant considérablement la capacité des cellules T à exercer leurs effets antitumoraux (Jackson et al., Clin Cancer Res. 2014) tout en permettant une libre circulation aux cellules tumorales les plus agressives entourées de cellules épithéliales (Eichler et al., Nat Rev Clin Oncol. 2011). Quant au MET, avec son lot de cellules tumorales et de cellules immunitaires pro-tumorales comme les macrophages associés aux tumeurs (MAT), il favorise la croissance tumorale et induit un dysfonctionnement de cellules T ainsi qu'une immunosuppression (recrutement de cellules myéloïdes et de cellules régulatrices) (Gabrilovich et al., Nat Rev Immunol. 2009). On sait actuellement que les cellules T infiltrant le tissu tumoral, ont un fort potentiel antitumoral et que cette infiltration est un indicateur de bon pronostic (Lohr et al., Clin Cancer Res. 2011).

## Treatment regimen and medical needs

As can be seen in the figure below, the medical needs for GBM are at several levels:

- Firstly, in **first-line treatment of newly diagnosed GBM** (ndGBM: the target of the TME Pharma trial), for which the determination of the MGMT enzyme methylation profile is essential. Indeed, although this biomarker has no diagnostic value, it is a good predictive marker of the benefit of alkylating therapies in patients with non-mutated genetic markers. Indeed, as shown in the table (see page 12), the combination of RT+NOX-A12 generated **90% more response in terms of tumor reduction (45% objective responses)** than the reference treatment (**25% tumor reduction**) and only **10% objective responses** in the 10 patients of the trial. Based on these results, TME Pharma could consider a first-line indication in unmethylated ndGBM for NOX-A12 in a pivotal Phase II or Phase III trial.

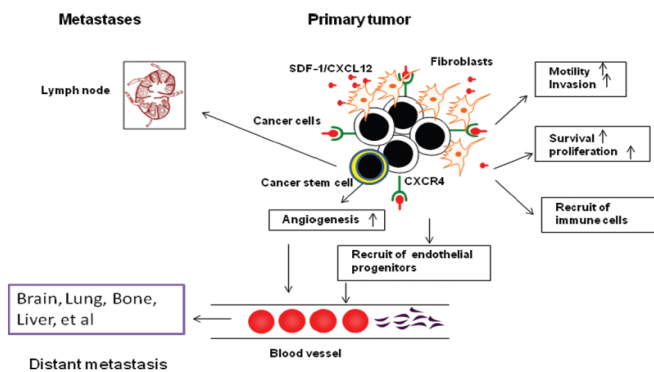
- Then in 2<sup>nd</sup> line treatment as a complementary therapy to Avastin or as a replacement for Avastin in patients with recurrent disease. Indeed, it is now known, thanks to the work of Quant Lee et al (ASCO 2018), that responses to bevacizumab are not durable in recurrent glioblastoma (rGBM), because several growth factors and their receptors (bFGF, VEGFR, PDGFR, FGF) are activated leading to resistance mechanisms with respect to the chemotherapies used.
- In 3<sup>rd</sup> line when bevacizumab offers no therapeutics solution for recurrent glioblastoma.

## Importance of the TME in GBM

Many authors have shown that the **blood-brain barrier (BBB)** and the **tumor microenvironment (TME)** are the main reasons for the **therapeutic impasse** in GBM. Indeed, the BBB, which limits the passage only to lipophilic therapeutic molecules, considerably reduces the spectrum of systemic treatments. Moreover, the BBB participates in the **immune privilege of the central nervous system**, significantly limiting the ability of T cells to exert their antitumor effects (Jackson et al., Clin Cancer Res. 2014) while allowing free circulation to the most aggressive tumor cells surrounded by epithelial cells (Eichler et al., Nat Rev Clin Oncol. 2011). As for the TME, with its batch of tumor cells and pro-tumor immune cells such as tumor-associated macrophages (TAMs), it promotes tumor growth and induces T-cell dysfunction as well as immunosuppression (recruitment of myeloid and regulatory cells) (Gabrilovich et al., Nat Rev Immunol 2009). It is currently known that T cells infiltrating the tumor tissue have a strong antitumor potential and that their infiltration is an indicator of good prognosis (Lohr et al., Clin Cancer Res. 2011).

### Un mécanisme d'action focalisé sur le MET

TME Pharma, avec NOX-A12 et NOX-E36, deux Spiegelmers (image miroir de molécules d'ARN), cible des chimiokines fortement exprimées sur les tumeurs et favorisant les métastases. Ainsi dans le trio **CXCR4/CXCR7/CXCL12** dont le rôle dans plusieurs cancers n'est plus à démontrer. Le récepteur de chimiokine, CXCR4, qui est probablement **le récepteur le plus largement exprimé à la surface des cellules tumorales**, guide la propagation métastatique vers des tissus riches en **CXCL12** comme **le cerveau, la moëlle osseuse ou le foie** (sites où les métastases secondaires sont nombreuses). Tandis que le **CXCL12 joue le rôle d'attracteur** pour différents types cellulaires (monocytes, Myeloid-derived Suppressor Cells, T reg, Mesenchymal Stem Cells, Fibroblastes associés au cancer) induisant une immunosuppression tout en assurant à la fois la survie et la croissance de la tumeur. De plus, n'oublions pas le rôle de stimulation pro-inflammatoire et pro-proliférative de CXCL12 en stimulant les chimiokines pro-inflammatoire et pro-proliférative CCL20), pro-angiogénique et pro-proliférative (CXCL1, IL-8).



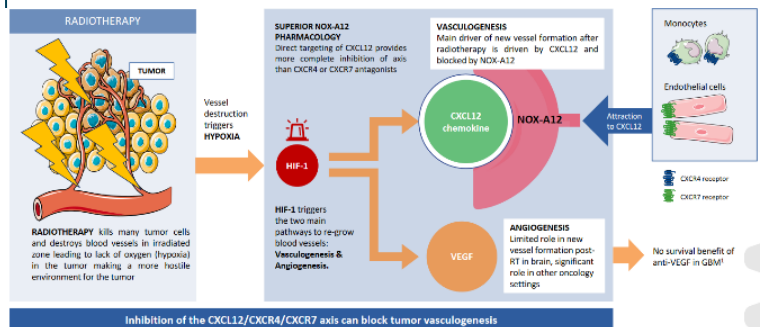
De plus, les CXCL12 sécrétés par la tumeur et le microenvironnement tumoral favorisent à la fois, la survie et la croissance des cellules tumorales et attirent des cellules immunitaires dérivées de la moelle osseuse dans le microenvironnement tumoral. Par ailleurs, on observe un accroissement de la production de CXCR4 consécutivement à l'hypoxie induite (réduction de l'oxygène en proximité de la tumeur) par la radiothérapie. Un mécanisme qui pourrait bien expliquer la radiorésistance observée : **l'hypoxie induit la production de CXCR4 qui attire son ligand le CXCL12, qui lui-même participe à l'attraction cellulaire de composés compensant l'hypoxie comme les cellules endothéliales, des facteurs de croissance...**

Comme on peut le voir sur la figure ci-dessus à droite, c'est l'induction d'une hypoxie (réduction de la concentration en oxygène dans la proximité des cellules tumorales), grâce notamment à l'irradiation radiothérapique, qui va déclencher la surexpression de HIF-1 $\alpha$ . Celle-ci va retentir aussi bien sur la voie de la vasculogénèse que sur celle de l'angiogénèse tumorale. Si les deux processus consistent en la fabrication de vaisseaux sanguins, l'une est plus précoce. Ainsi la vasculogénèse est la différenciation de cellules précurseurs endothéliales, ou angioblastes, en cellules endothéliales et la formation d'un nouveau réseau vasculaire primitif. Tandis que l'angiogénèse correspond à une étape de maturation de ce réseau primitif en la croissance de nouveaux capillaires à partir de vaisseaux sanguins préexistants, soit par germination, soit par invagination.

En réduisant ou en bloquant le pouvoir de mobilisation, de recrutement et d'incorporation de CXCL12 envers certaines cellules dérivées de la moelle osseuse, NOX-A12 inhibe les phénomènes vasculaires. En effet, les gradients de CXCL12 favorisent la migration orientée et le recrutement de différents types cellulaires en premier lieu des cellules progénitrices endothéliales, qui participent à la vasculogénèse et dans une moindre mesure l'angiogénèse ou la néoangiogénèse pouvant se produire au cours de la récurrence de gliome ou de GBM après la radiothérapie.

### A mechanism of action focused on TME

TME Pharma, with NOX-A12 and NOX-E36, two Spiegelmers (made from mirror image RNA molecules), targets chemokines that are highly expressed on tumors and promote metastasis. This is the case for the **CXCR4/CXCR7/CXCL12** trio, whose role in many cancers is well established. The chemokine receptor, **CXCR4**, which is probably **the most widely expressed receptor on the surface of tumor cells**, guides metastatic spread to **CXCL12-rich** tissues such as the **brain, bone marrow or liver** (sites where secondary metastases are numerous). While **CXCL12 acts as an attractor for different cell types** (monocytes, Myeloid-derived Suppressor Cells, T reg, Mesenchymal Stem Cells, cancer-associated Fibroblasts) inducing immunosuppression while ensuring both survival and growth of the tumor. Furthermore, let's not forget the pro-inflammatory and pro-proliferative stimulatory role of CXCL12 by stimulating pro-inflammatory and pro-proliferative (CCL20), pro-angiogenic and pro-proliferative (CXCL1, IL-8) chemokines.



Source : Zhou et al. *Curr. Med Chem.*

In addition, CXCL12 secreted by the tumor and tumor microenvironment promote both tumor cell survival and growth and attract bone marrow-derived immune cells to the tumor microenvironment. Furthermore, an increase in CXCR4 production is observed following hypoxia (reduction of oxygen in the vicinity of the tumor) induced by radiotherapy. This mechanism could explain the observed radio-resistance: **hypoxia induces the production of CXCR4 which attracts its ligand CXCL12, which in turn participates in the cellular attraction of hypoxia-compensating compounds such as endothelial cells, growth factors...**

As can be seen in the figure above right, it is the induction of a hypoxic switch (reduction of oxygen concentration in the vicinity of tumor cells), thanks to irradiation in radiotherapy, that will trigger the overexpression of HIF-1 $\alpha$ , which will affect both the vasculogenesis and tumor angiogenesis pathways. While both processes consist of the production of blood vessels, one is earlier. Thus, vasculogenesis is the differentiation of endothelial precursor cells, or angioblasts, into endothelial cells and the formation of a new primitive vascular network. Angiogenesis is the maturation of this primitive network into the growth of new capillaries from pre-existing blood vessels, either by sprouting or by invagination.

By reducing or blocking the mobilization, recruitment and incorporation of CXCL12 towards certain bone marrow-derived cells, NOX-A12 inhibits vascular phenomena. Indeed, CXCL12 gradients favoring the directed migration and recruitment of different cell types, primarily endothelial progenitor cells, which participate in vasculogenesis and, to a lesser extent, angiogenesis or neo-angiogenesis that may occur during recurrence of glioma or GBM after radiotherapy.

## TME Pharma et le réglementaire

### ODD pour la FDA et l'EMA

NOX-A12 a reçu le statut de **médicament orphelin (ODD)** de la part de la **FDA pour le glioblastome** et de la part de **l'EMA dans le gliome**. Le statut de médicament orphelin permet dans un premier temps le développement et la production de données cliniques de qualité pouvant étayer une demande d'enregistrement de nouveau médicament (NDA). Ce statut offre aussi des incitations économiques telles que des délais d'examen plus courts, l'exclusivité du marché et la possibilité d'obtenir des examens prioritaires. En outre, lors de l'enregistrement, un médicament orphelin bénéficiera automatiquement d'une exclusivité commerciale de 7 ans aux États-Unis et de 10 ans dans l'UE.

### Cheminement jusqu'à l'enregistrement

Traditionnellement, en oncologie, la pratique courante consiste à étudier les médicaments anticancéreux en dernière ligne de traitement de l'indication. Toutefois, devant l'agressivité du GBM et le déclin rapide des patients, il convient de modifier un peu ce paradigme. En effet, avec l'évolution de la pathologie les tumeurs deviennent de plus en plus difficiles à traiter et font l'objet d'un nombre de plus en plus grand de lignes de traitement. De plus, des phénomènes de résistance aux traitements apparaissent. Afin de se différencier, TME Pharma a donc fait le choix de tester le NOX-A12 plus tôt dans l'évolution de la pathologie, notamment sur des patients présentant un GBM nouvellement diagnostiqué.

Il s'avère que le témozolomide seul médicament approuvé pour le traitement des GBM n'a pratiquement aucune activité chez environ deux tiers des patients (Hegi et al., NEJM, 2005). Ces patients qui ne répondent pas au TMZ car leurs cellules n'expriment qu'insuffisamment le gène codant pour l'enzyme MGMT qui répare les dommages causés à l'ADN par le TMZ.

Nous pensons que le parcours réglementaire de NOX-A12 sur la base des premiers résultats des essais OPERA et GLORIA (profil de sécurité et premières données d'efficacité) semble relativement bien défini. A l'issue des 15 mois de suivi, TME Pharma devrait rentrer dans une nouvelle dimension, notamment lors de ses échanges avec les agences réglementaires.

### Petit rappel sur les essais

Le design de l'essai GLORIA de TME Pharma cherche à répondre à plusieurs questions. Tout d'abord, montrer la sécurité d'emploi de la combinaison RT+NOX-A12, puis démontrer l'impact de l'association de deux molécules complémentaires : Avastin et Keytruda à la combinaison RT+NOX-A12 sur l'efficacité et la poursuite du développement de NOX-A12 dans le GBM. Toutefois, afin de mieux comprendre la portée des résultats intermédiaires de la phase d'extension de GLORIA, nous allons faire un petit point sur les études cliniques en oncologie.

Ainsi toute étude clinique s'appuie sur des critères de jugement ou « Endpoint » qui peuvent être des critères cliniques, des marqueurs biologiques ou encore des critères substitutifs (« Surrogate Endpoint »). Les critères cliniques sont souvent **centrés sur le patient** et sont des caractéristiques reflétant ce que perçoit le patient (Qualité de Vie), une fonction biologique améliorée ou une survie globale. Il s'agit là d'une véritable **mesure du bénéfice clinique du traitement**. Alors que les marqueurs biologiques sont des mesures quantitatives indicatrices de l'évolution du processus pathogénique ou de la réponse pharmacologique au traitement (SSP, SSM...) : elles correspondent à des **critères centrés sur le tumeur**. Les critères substitutifs permettent l'utilisation de marqueurs biologiques en lieu et place de critère clinique afin de prédire le bénéfice clinique du traitement (**critères statistiques**).

En cancérologie, la **survie globale (SG ou OS) est un critère reflétant directement le bénéfice clinique du traitement ou de la molécule pour le patient**.

## TME Pharma and the regulatory

### ODD for FDA and EMA

NOX-A12 has received **orphan drug designation (ODD)** from the **FDA for glioblastoma** and **from the EMA for glioma**. Orphan drug status initially allows for the development and generation of quality clinical data that can support an application for approval by regulatory agencies and a New Drug Application (NDA). This status also offers economic incentives such as shorter review times, market exclusivity and the possibility to obtain priority reviews. In addition, upon registration, an orphan drug will automatically receive 7 years of market exclusivity in the US and 10 years in the EU.

### Pathway to registration

Traditionally, in oncology, the common practice has been to study anti-cancer drugs in the last line of treatment of the indication. However, with the aggressiveness of GBM and the rapid decline of patients, this paradigm needs to be changed. Indeed, with the evolution of the pathology, tumors are becoming more and more difficult to treat and are the object of an increasing number of treatment lines. Moreover, phenomena of resistance to treatments are appearing. In order to differentiate itself, TME Pharma has chosen to test NOX-A12 earlier in the course of the disease, in particular on patients with newly diagnosed GBM.

It turns out that temozolomide, the only drug approved for the treatment of GBM, has virtually no activity in about two-thirds of patients (Hegi et al., NEJM, 2005). These patients do not respond to TMZ because their cells inefficiently express the gene coding for the MGMT enzyme that repairs DNA damage caused by TMZ.

We believe that the regulatory pathway for NOX-A12 based on the first results of the OPERA and GLORIA trials (safety profile and first efficacy data) seems relatively well defined. At the end of the 15-month follow-up period, TME Pharma should enter a new dimension, notably in its exchanges with regulatory agencies.

### A quick reminder of the trials

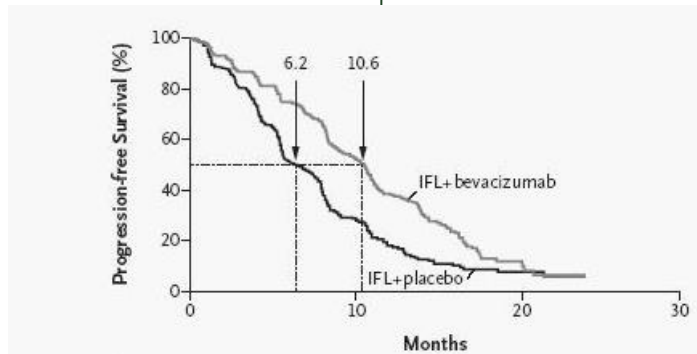
The design of TME Pharma's GLORIA trial seeks to answer several questions. First, to demonstrate the safety of the RT+NOX-A12 combination, and second, to show the impact of the combination of two complementary molecules: Avastin and Keytruda with the RT+NOX-A12 combination on the efficacy and further development of NOX-A12 in GBM. However, in order to better understand the significance of the interim results of the GLORIA extension phase, we will take a quick look at clinical trials in oncology.

All clinical studies are based on endpoints, which can be clinical criteria, biological markers or surrogate endpoints. Clinical endpoints are often **patient-centered** and are characteristics reflecting patient perception (Quality of Life), improved biological function or overall survival. These are true **measures of the clinical benefit of treatment**. Whereas biological markers are quantitative measures indicative of the evolution of the pathogenic process or the pharmacological response to treatment (PFS, DFS...): they correspond to **tumor-centric criteria**. Surrogate endpoints allow the use of biological markers in place of clinical criteria to predict the clinical benefit of treatment (**statistical criteria**).

**In oncology, overall survival (OS) is a criterion that directly reflects the clinical benefit of the treatment or the molecule for the patient.**



La **SG** mesure le nombre de **décès « objectifs »** ainsi que le temps précis de survenue de ces « événements ». Ce critère exhaustif présente une reproductibilité indépendante des investigateurs et des pays de réalisation des essais. Toutefois elle nécessite une durée d'étude relativement longue sur des échantillons parfois importants en nombres de patients. Par contre elle peut être dépendante du stade d'évolution et du type de chimiothérapie.



L'estimation de la **SSP médiane** ou médiane de survie sans progression, telle que représentée sur la figure ci-dessus (extraite du N Engl J Med 2004), est un paramètre essentiel qui permet de comparer des courbes de survie. On peut y voir que pour la moitié des patients (50 %) la chimiothérapie IFL + bevacizumab accroissait leur survie de près de 4,4 mois à 10,6 mois contre 6,2 mois de survie pour la combinaison IFL + placebo. La lecture de ces courbes s'effectue toujours à un niveau de survie donnée (traditionnellement la médiane 50 % de patients vivants et 50 % de patients décédés). Si l'on analyse la courbe selon la verticale on compare des risques ou des indices d'efficacité. Ainsi pour la valeur 6,2 mois, 50 % des patients IFL + placebo sont vivants alors que près de 70 % du bras IFL + bevacizumab sont toujours vivants.

Les différentes évolutions en cancérologie, l'émergence des thérapies ciblées, de l'immunothérapie et maintenant de la médecine de précision tendent à conforter l'usage de critères de substitution comme notamment la **SSP (Survie Sans Progression)**, la **SSM (Survie Sans Maladie)**, la **SSA (Survie sans Aggravation)**.

Ainsi la SSP (PFS), l'un de ces critères de substitution, est-elle définie par l'Institut national américain du cancer (NCI) comme **la durée pendant et après le traitement d'un cancer au cours de laquelle un patient vit avec la maladie sans qu'elle ne s'aggrave**. Pour d'autres, **la SSP est le temps nécessaire jusqu'à la 1<sup>ère</sup> progression de la pathologie**. De fait la **SSP** est donc considérée comme **un marqueur de substitution fiable de la SG**. La SSP n'a pas encore été déterminée pour l'étude d'extension de GLORIA avec le bevacizumab. Toutefois, il y a fort à penser qu'elle devrait être supérieure aux 5,2 mois enregistrés par le contrôle historique de l'étude de Hegi et al. (N Engl J Med. 2005).

L'autre molécule « récemment » enregistrée dans l'indication GBM récidivant est le bevacizumab ou Avastin, un anticorps monoclonal anti-VEGF. Des preuves récentes (ASCO, 2012) apportées par un essai clinique randomisé dans le cancer colorectal montre que l'on peut continuer à administrer du bévacizumab après une première progression pour améliorer la survie des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. L'étude BIOMARK dans le GBM nouvellement diagnostiqué en phase II montre que l'ajout du bevacizumab **après la progression (BBP: Bevacizumab Beyond Progression) n'a pas amélioré la survie globale comme on pourra le voir plus loin**.

L'évolution des fonctions neurologiques des patients selon l'échelle NANO a été l'un des éléments utilisé pour suivre les effets de la combinaison RT+NOX-A12+BEV. NANO, qui signifie Neurologic Assessment in Neuro-Oncology, est un outil d'évaluation de la survie et de la fonction neurologique chez les patients atteints d'un GBM primaire. Comme a pu le montrer Sindou et al., l'échelle NANO est fortement corrélée à la survie du patient à 1 an, bien mieux que peuvent l'être les autres instruments d'évaluations (KFS, ECOG, MacDonald ou encore RANO).

**OS** measures the number of "objective" deaths as well as the precise time of occurrence of these "events." This exhaustive criterion is reproducible, independent of the investigators and the countries in which the trials are conducted. However, it requires a relatively long study period on samples that are sometimes large in number of patients. On the other hand, it may be dependent on the stage of progression and the type of chemotherapy.

The estimation of the **median PFS** or median progression-free survival as shown in the figure above (extracted from N Engl J Med 2004), is an essential parameter that allows the comparison of survival curves. For half of the patients (50%), IFL + bevacizumab chemotherapy increased their survival by nearly 4.4 months to 10.6 months, compared with 6.2 months for the IFL + placebo combination. These curves are always read at a given survival level (traditionally the median 50% of patients alive and 50% of patients dead). If the curve is analyzed vertically, risks or efficacy indices are compared. At 6.2 months, 50% of IFL + placebo patients were still alive, whereas almost 70% of patients in the IFL + bevacizumab arm was still alive.

The various developments in oncology, the emergence of targeted therapies, immunotherapy, and now precision medicine, tend to reinforce the use of substitute criteria such as **PFS (progression-free survival)**, **DFS (disease-free survival)**, **AFS (Aggravation Free Survival)**.

For example, PFS, one of these surrogate endpoints, is defined by the US National Cancer Institute (NCI) as **the time during and after cancer treatment that a patient lives with the disease without it getting worse**. For others, **PFS is the time until the first progression of the disease**. thus, PFS is considered a **reliable surrogate marker of OS**. PFS has not yet been determined for the GLORIA extension study with bevacizumab. However, it is likely to be longer than the 5.2 months recorded in the historical control of the Hegi et al. study (N Engl J Med. 2005).

The other "recently" registered molecule in the recurrent GBM indication is bevacizumab or Avastin, an anti-VEGF monoclonal antibody. Recent evidence (ASCO, 2012) from a randomized clinical trial in colorectal cancer shows that bevacizumab can be continued after initial progression to improve survival in patients with metastatic colorectal cancer. The BIOMARK trial in newly diagnosed GBM in phase II shows that the addition of bevacizumab **after progression (BBP: Bevacizumab Beyond Progression) did not improve overall survival as discussed below**.

The change in neurological function of patients according to the NANO scale was one of the elements used to monitor the effects of the RT+NOX-A12+BEV combination. NANO, which stands for Neurologic Assessment in Neuro-Oncology, is a tool for assessing survival and neurologic function in patients with primary GBM. As shown by Sindou et al, the NANO scale correlates strongly with 1-year survival, much better than other assessment tools (KFS, ECOG, MacDonald or RANO).

## GLORIA : une stratégie clinique clairement établie

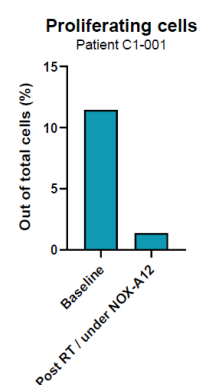
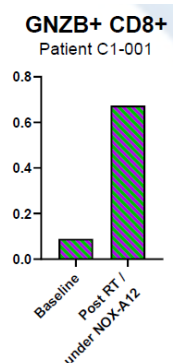
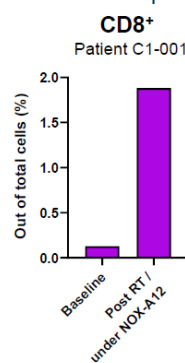
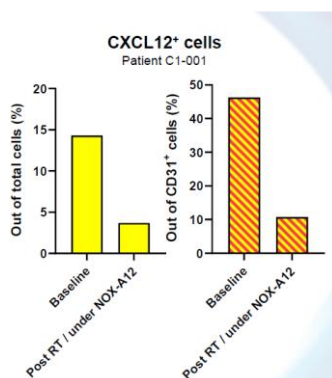
### Tout d'abord, la sécurité d'emploi du NOX-A12

NOX-A12 affiche une réelle innocuité puisque lors des deux essais cliniques OPERA et GLORIA, le taux d'effets secondaires (AE) a été particulièrement bas pour des molécules actives en oncologie. Ce faible taux d'effets secondaires relié aux traitements (TEAEs) ouvre aux molécules de TME Pharma la possibilité d'être indiquées en association avec des procédures thérapeutiques (Radiothérapie) ou des traitements (immunothérapie à base d'anti-PD-1/PD-L1 ou de thérapies ciblées ou peut-être de chimiothérapie).

L'utilisation du NOX-A12 en association avec la radiothérapie dans le glioblastome a démontré sa sécurité d'emploi de manière évidente, puisque les premiers résultats de sécurité montrent que sur les 168 effets secondaires (AE) observés, seuls 17 étaient directement liés au NOX-A12 dont 9 à la molécule elle-même (1 : grade 3, 2 : grade 2 et 6 : grade 1). Les 8 autres AE observés sont très probablement dûs à des interactions entre le NOX-A12 et la radiothérapie, le NOX-A12 et la tumeur ou encore l'interaction des 3. Par ailleurs, il convient de noter que la tumeur serait à l'origine de 49 AE observés, la radiothérapie de 29 et 75 autres AE seraient sans relation. **Ainsi, le NOX-A12 (Olaptesed pegol) est particulièrement bien toléré** par les patients ayant un glioblastome nouvellement diagnostiqué lorsqu'il est prescrit en association avec la radiothérapie. Ce premier point est essentiel et marque le succès de l'essai clinique. Ensuite sur le volet efficacité, **la tumeur « a répondu », chez 9 patients sur 10 (90%)** et ce aux différents dosages utilisés de NOX-A12 et de radiothérapie. Sur la base de ces résultats, TME Pharma a décidé de réaliser deux études d'expansion : l'une avec le bevacizumab (Avastin) et l'autre avec un inhibiteur de point de contrôle immunitaire, le Keytruda.

### L'action antitumorale sur le MET...

...objectivée par le suivi d'un certain nombre de **marqueurs biologiques ou biochimiques** comme le pourcentage de cellules exprimant CXCL12 à leur surface, la présence ou l'absence de certains types cellulaires. GLORIA fournit un certain nombre de données sur le mécanisme d'action de NOX-A12. On observe une réduction importante du nombre de cellules exprimant CXCL12<sup>+</sup> à proximité de la tumeur, un phénomène déjà identifié lors des essais sur les cancers du pancréas et du colon. En effet, NOX-A12 en fixant le CXCL12 circulant déplete le microenvironnement tumoral de cette chimiokine ainsi que des cellules positives aux CD31, biomarqueur associé à l'endothélium vasculaire composant cellulaire majoritaire de vaisseaux sanguins. Ainsi le NOX-A12 est capable de moduler l'endothélium tumoral (cf. la figure à gauche ci-dessous)



Immunitairement, on voit aussi la population des **cellules CD8** est augmentée de manière importante, notamment pour le patient 1 et de plus, ce sont des **cellules actives et fonctionnelles** puisque **le taux de granzyme B est aussi augmenté**. Comme nous l'évoquions plus haut, l'infiltration des volumes tumoraux par ces cellules CD8<sup>+</sup> majoritairement des lymphocytes T serait de bon pronostic pour l'évolution de la tumeur (cf. figure à droite ci-dessus).

## GLORIA: a clearly established clinical strategy

### First of all, the safety of NOX-A12

NOX-A12 has a real safety record since, in the two clinical trials OPERA and GLORIA, the rate of side effects (AEs) was particularly low for molecules active in oncology (see above for the GLORIA trial and in previous notes for OPERA). This low rate of treatment-related adverse events (TEAEs) opens the possibility for TME Pharma's molecules to be indicated in combination with therapeutic procedures (Radiotherapy) or treatments (anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy or targeted therapies or perhaps chemotherapy).

The use of NOX-A12 in combination with radiotherapy in glioblastoma has clearly demonstrated its safety, since the first safety results show that out of the 168 side effects (AEs) observed, only 17 were directly related to NOX-A12, 9 of which were related to the molecule itself (1: grade 3, 2: grade 2 and 6: grade 1). The 8 other AEs observed were most likely due to interactions between NOX-A12 and radiotherapy, NOX-A12 and the tumor, or the interaction of the 3. In addition, it should be noted that the tumor was the cause of 49 observed AEs, radiotherapy of 29 and 75 other AEs was unrelated. **Thus, NOX-A12 (Olaptesed pegol) is particularly well tolerated** by patients with newly diagnosed glioblastoma when prescribed in combination with radiotherapy. This first point is essential and marks the success of the clinical trial. Secondly, in terms of efficacy, **the tumor "responded" in 9 out of 10 patients (90%)** to the different doses of NOX-A12 and radiotherapy used. Based on these results, TME Pharma decided to conduct two expansion studies: one with bevacizumab (Avastin) and the other with an immune checkpoint inhibitor, Keytruda.

### The antitumor action on the TME...

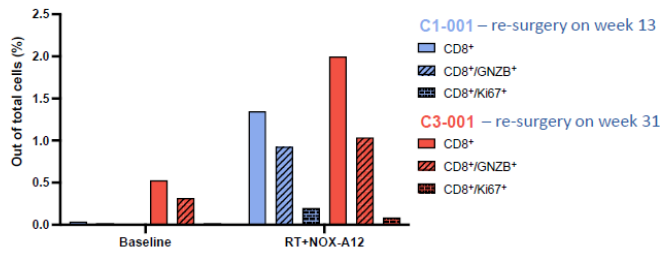
...objectified by monitoring a certain number of **biological or biochemical markers** such as the percent of cells with CXCL12 expressed on their surface, the presence or absence of certain cell types. GLORIA provides several data on the mechanism of action of NOX-A12. A significant reduction in the number of cells expressing CXCL12<sup>+</sup> in the vicinity of the tumor was observed, a phenomenon already identified in the pancreatic and colon cancer trials. Indeed, NOX-A12, by binding circulating CXCL12, depletes the tumor microenvironment of this chemokine as well as CD31 positive cells, a biomarker associated with the vascular endothelium, the major cellular component of blood vessels. Thus, NOX-A12 can modulate the tumor endothelium (see figure on the left below).

Immunologically, we also see **the CD8 cell population increased significantly**, especially for patient 1, and what's more, these are **active and functional cells** since **the granzyme B level is also increased**. As mentioned above, the infiltration of the tumor volumes by these CD8<sup>+</sup> cells, mainly T cells, would be a good prognosis for the evolution of the tumor (see figure on the right above).

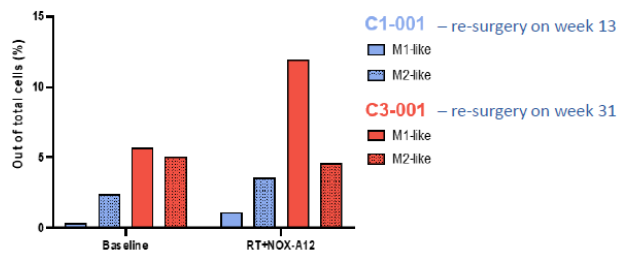
De plus, comme on peut le voir sur la partie droite de la figure ci-dessus, l'association RT+NOX-A12 réduit manifestement la prolifération des cellules tumorales

Moreover, as can be seen on the right-hand side of the figure above, the combination of RT+NOX-A12 clearly reduces the proliferation of tumor cells

**T cells**



**Macrophages**



Par ailleurs, les investigateurs ont constaté une augmentation substantielle du **nombre de cellules T cytotoxiques** chez deux patients, pour lesquels des échantillons de tissu tumoral sont disponibles. Cette capacité à générer des **amas de cellules T cytotoxiques activés** (Granzyme B+) est compatible avec une **possible restauration d'une réponse immunitaire coordonnée et étendue**. Car si la lignée lymphoïde est mobilisée avec la production de lymphocytes, la lignée myéloïde n'est pas en reste puisque l'on constate un fort accroissement des macrophages anti-cancéreux de type M1, sans pour autant voir une réduction des macrophages de type 2 (M2-like, pro-tumoraux) et donc un déplacement en faveur d'une activité plus anticancéreuse que procancéreuse.

Furthermore, the investigators observed a substantial increase in the **number of cytotoxic T cells** in two patients from whom on-therapy tumor tissue samples become available. This ability to generate **clusters of activated cytotoxic T cells** (Granzyme B+) is compatible with a **possible restoration of a coordinated and extensive immune response**. If the lymphoid lineage is mobilized with the production of lymphocytes, the myeloid lineage is not left out, since there is a strong increase in anti-cancerous M1 macrophages, without seeing a reduction in type 2 macrophages (M2-like, pro-tumor) and thus a shift in favor of an anti-cancerous rather than a pro-cancerous activity.

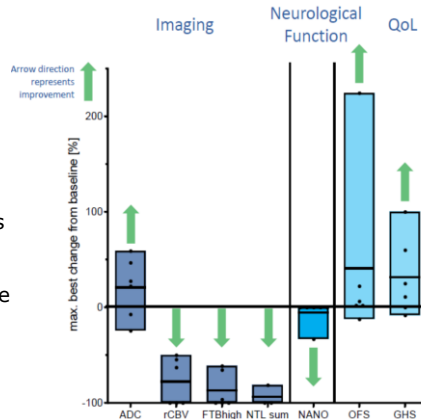
**... qui se traduit cliniquement par...**

... une réponse partielle (PR) pour 5 patients / 6 à l'association RT+NOX-A12+BEV objectivée par l'échelle mRANO (Modified Response Assessment in Neuro Oncology) et ce dès la 9<sup>ème</sup> semaine (2 mois). Une réponse neuro oncologique durable conduisant à **une SSP de 83 % à 27 semaines (6 mois)** avec des fonctions neurologiques stables. Après plus de **15 mois de suivi (au 21/06/2023)**, **la survie globale se maintient à 83 %** et puisqu'aucun patient n'est décédé en dehors du patient N°6 (décédé précocement d'une colonisation de son liquide céphalo-rachidien par des métastases), **la médiane de survie sera supérieure à 15 mois**. De plus, la majorité de patients de l'extension RT+NOX-A12+BEV de l'étude GLORIA montre plusieurs améliorations de l'état des patients depuis leurs images cérébrales en IRM jusqu'à la qualité de vie, en passant par les fonctions neurologiques.

**... which translates clinically into...**

... a partial response (PR) for 5 / 6 patients to the combination of RT+NOX-A12+BEV as assessed by the mRANO (Modified Response Assessment in Neuro Oncology) scale, as early as the 9th week (2 months). A durable neuro-oncological response leading to a **PFS of 83% at 27 weeks (6 months)** with stable neurological functions. After more than **15 months of follow-up** (as of June 21, 2022), **overall survival is maintained at 83%**. Since no patient has died except patient N°6 (who died early from metastatic colonization of his cerebrospinal fluid), **the median survival will be superior to 15 months**. Moreover, most patients in the RT+NOX-A12+BEV extension of the GLORIA study shows several improvements in the patients' condition, from their brain MRI images to their quality of life, including neurological function.

En imagerie par IRM, les investigateurs ont pu suivre différents fonctions biologiques par l'intermédiaire de marqueurs comme le suivi de la diffusion de l'eau, le débit sanguin cérébral relatif, la mesure de la charge tumorale fractionnée : autant de « Surrogate markers » de l'évolution des tumeurs traitées par la combinaison RT+NOX-A12. Au sein de cet échantillon, 5 patients sur 6 ont montré une réponse objective (réduction tumorale >50 %) et 1 sur 6, une stabilisation de la maladie.



In MRI imaging, the investigators were able to follow different biological functions through biological markers through markers such as water diffusion monitoring, relative cerebral blood flow, measurement of the fraction of high tumor load: all of these are "Surrogate markers" of tumor progression treated with RT+NOX-A12. In this sample, 5 of 6 patients showed an objective response (tumor reduction >50%) and 1 patient showed stable disease.

**Le premier bras d'extension : RT+NOX-A12+BEV**

Cet essai de phase I/II porte sur 6 patients présentant un glioblastome nouvellement diagnostiqué, avec un promoteur MGMT non-méthylé, c'est-à-dire une tumeur non sensible à la chimiothérapie de référence, le temozolomide, et avec une chirurgie partielle. Le premier critère d'évaluation de GLORIA la sécurité d'emploi du NOX-A12 (Olaptesed pegol, OLA) ainsi qu'une gradation des effets secondaires. Les critères secondaires sont la mesure de la concentration plasmatique de CXCL12, la vascularisation tumorale/perfusion mesurée par imagerie, la survie sans progression à 6 mois, la survie globale, la qualité de vie.

**A first expansion arm: RT+NOX-A12+BEV**

This phase I/II trial is conducted on 6 patients with newly diagnosed glioblastoma, with an unmethylated MGMT promoter, i.e., a tumor not sensitive to the reference chemotherapy, temozolomide, and with partial surgery. The primary endpoint of GLORIA is the safety of NOX-A12 (Olaptesed pegol, OLA) and a grading of side effects. The secondary endpoints are plasma CXCL12 concentration, tumor vascularization/perfusion measured by imaging, progression-free survival at 6 months, overall survival, quality of life.

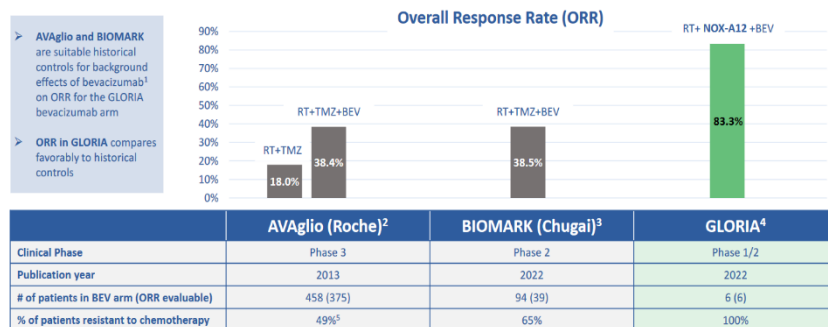
### 15 mois de suivi et toujours 83 % de patients vivants

Le 21 juin, nous étions à 15 mois de suivi des patients du bras d'extension de l'essai GLORIA et 83 % de ces patients sont en vie. Des données qui vont automatiquement repousser la médiane de survie. Ces résultats, partiellement résumés dans le tableau suivant, sont particulièrement importants car ils montrent que l'association radiothérapie-NOX-A12-Avastin (RT+NOX-A12+BEV) est **active chez 100 % des patients**. Ils ont tous montré une **réduction de la taille de la tumeur résiduelle** ainsi qu'une réponse radiographique partielle au traitement. La combinaison RT+NOX-A12+BEV comme une réelle alternative thérapeutique pour des patients présentant un GBMnd à MGMT non-méthylé.

Cohort Therapy	Patients with Tumor Size Reduction	Patients with Partial Response (>50% tumor reduction)
Standard of care historical control arm (n=20) <sup>1</sup>	25%	10%
NOX-A12 + RT (n=10) <sup>1</sup>	90%	40%
NOX-A12 + RT + Beva (n=6) <sup>2</sup>	100%	100% (83% mRANO)

En effet, **la combinaison RT+NOX-A12+BEV** présente donc une survie globale supérieure aux **12,7 mois** l'**association RT+NOX-A12** ainsi qu'aux **10 mois de la littérature pour ces patients en échec thérapeutique**. Comme on peut le voir sur le tableau ci-dessus, la réponse partielle observée était respectivement, pour la cohorte traitée avec le traitement de référence et la combinaison Radiothérapie+NOX-A12 de 10 % et de 40 %. Ainsi l'association RT+NOX-A12 améliorerait déjà d'une manière significative la réponse des patients (10 % vs 40 %), mais l'introduction d'un inhibiteur de l'angiogénèse comme le bevacizumab aurait pour effet d'augmenter encore l'efficacité du traitement 10 % vs 100 %. En outre, chez **2 patients sur 6**, la **réduction presque complète** de leur tumeur **en imagerie à des niveaux non mesurables** est aussi une confirmation de l'efficacité du traitement.

Comme on peut le voir sur la figure suivante, les données de l'essai d'expansion GLORIA se comparent favorablement avec d'autres études cliniques utilisant soit la radiothérapie et TMZ, soit la radiothérapie couplé au TMZ et à l'Avastin.



Lors de l'étude de Roche AVAglio (AVAstin in Glioblastoma), chez des patients nouvellement diagnostiqués, l'adjonction de l'Avastin au protocole de Stupp a certes amélioré la réponse globale 38,4 % vs 18 %, mais n'a pas montré d'augmentation statistiquement significative de la survie médiane globale 16,8 mois (+ AVA) contre 16,7 mois dans le bras contrôle. Toutefois on note une amélioration notable de la survie sans progression (PFS) dans le bras+AVA (10,6 mois) contre 6,2 mois dans le bras contrôle. Ainsi l'Avastin ralentirait l'évolution de la pathologie sans pour autant avoir une action sur la survie globale. L'étude BIOMARK de Chugai en 2022 rapporte des résultats équivalent en termes de survie globale dans une population japonaise de nouveaux diagnostiqués. Ainsi la médiane de survie est-elle de 16,8 mois dans le groupe ayant une MGMT non-méthylée contre 23 mois chez les patients exhibant une MGMT méthylée. De plus comme, nous l'évoquions plus haut, l'administration de bevacizumab après la progression n'améliore pas la survie globale, malgré un effet sur le SSP.

### 15 months of follow-up and still 83% of patients alive

On June 21<sup>st</sup>, we were at 15 months of follow-up for patients in the extension arm of the GLORIA trial and 83% of these patients are alive. These data extend the median survival. These results, which are summarized in the following table, are particularly important because they show that the combination of radiotherapy-NOX-A12-Avastin (RT+NOX-A12+BEV) is **active in 100% of patients**, all of whom showed a reduction in the size of the residual tumor as well as a partial radiographic response to treatment. These results show that the RT+NOX-A12+BEV combination is a real therapeutic alternative for patients with ndGBM with unmethylated MGMT.

Indeed, **the combination of RT+NOX-A12+BEV** should present a median overall survival superior to the **12.7 months as seen in the RT+NOX combination** and to the **10 months in the literature for these patients in therapeutic failure**. As can be seen in the table above, the partial response observed for the reference cohort on standard of care and the combination of radiotherapy+NOX-A12 was 10% and 40% respectively. Thus, the combination of RT+NOX-A12 would already significantly improve the response of patients (10% vs 40%), but the introduction of an angiogenesis inhibitor such as bevacizumab would further increase the efficacy of the treatment (10% vs 100%). In addition, in **2 out of 6 patients**, the almost **complete reduction** of their tumor **on imaging to unmeasurable levels** is also a confirmation of treatment efficacy.

As can be seen in the following figure, the data from the GLORIA expansion trial compare favorably with other clinical studies using either radiotherapy with TMZ or radiotherapy coupled with TMZ and Avastin.

Les études RTOG-0525 et 0825, qui se sont attachées à suivre l'influence du sexe des patients sur la survie, montrent toutes deux que l'adjonction du bevacizumab (Avastin) n'apporte aucun bénéfice significatif à la médiane de survie. Il convient de noter que dans toutes les études cités plus hauts, la proportion de patients présentant une non-méthylation de la MGMT varie de 45 % (AVAglio) à 69 % (BIOMARK et RTOG). Tandis que dans l'étude **GLORIA, 100 % des patients intégrés sont résistants à la TMZ, donc MGMT non-méthylé et aussi 100% avec une chirurgie incomplète (tumeurs pas totalement réséquée), ce qui se traduit par un plus mauvais pronostic** (Kreth et al., Ann Oncol 2013).

Cette amélioration **notable et significative** pour des patients au mauvais pronostic, est certes **majeure**. Toutefois elle devra être confirmée lors d'un essai pivot ou de phase III (à déterminer lors des rencontres prévues avec les autorités de réglementation : FDA, EMA). De plus, les mesures réalisées selon l'échelle NANO (Neurologic Assessment in Neuro-Oncology) montrent une amélioration constante aussi bien des critères neurologiques que de la qualité de vie des patients sur une période de 8 mois et plus. Ainsi ces résultats confirment donc **l'efficacité de la combinaison (RT+NOX-A12+anti-VEGF)** pour réduire les volumes tumoraux dans le glioblastome nouvellement diagnostiqué et **à promoteur MGMT non-méthylé (résistant aux chimiothérapies standards : temozolomide)**.

Plusieurs articles (Scherer et al. Int J Cancer 2022 ; Wang et al. Front Oncol. 2021) se sont attachés à répertorier l'effet des thérapies ciblées sur l'évolution des glioblastomes. Sur le premier tableau ci-dessous, sont regroupés un certain nombre d'essais de phase II. Ces méta-analyses d'essais cliniques comparent l'effet de thérapies ciblées sur des glioblastomes récemment diagnostiqués. Comme on peut le voir, malgré la taille de l'échantillon de l'essai mené par Giordano, la survie globale de 15 mois est donc très proche des 16,4 mois et 15,8 mois observés pour des patients clairement identifiés comme ayant des MGMT non-méthylées. Une telle distinction ne

Studies, notably RTOG-0525 and 0825, which followed the influence of gender on survival, both showed that the addition of bevacizumab (Avastin) did not significantly improve median survival. It should be noted that in all the studies cited above, the proportion of patients with non-methylation of MGMT varied from 45% (AVAglio) to 69% (BIOMARK and RTOG). In **the GLORIA study, 100% of the patients enrolled were TMZ-resistant, i.e., non-methylated MGMT and 100% with incomplete tumor surgical removal, which leads to even poorer prognosis** (Kreth et al., Ann Oncol 2013).

This **notable and significant improvement** for patients with a poor prognosis is certainly **major**. However, it will have to be confirmed during a pivotal or phase III trial (to be determined during the meetings planned with the regulatory authorities: FDA, EMA). In addition, measurements taken according to the NANO (Neurologic Assessment in Neuro-Oncology) scale show a constant improvement in both neurological criteria and the quality of life of patients over a period of 8 months and more. These results confirm the **efficacy of the combination (RT+NOX-A12+anti-VEGF)** in reducing tumor volumes in newly diagnosed glioblastoma with **unmethylated MGMT promoter (resistant to standard chemotherapy: temozolomide)**.

Several articles (Scherer et al. Int J Cancer 2022; Wang et al. Front Oncol. 2021) have focused on the effect of targeted therapies on glioblastoma progression. In the first table below, several phase II trials are grouped together. These meta-analyses of clinical trials compare the efficacy of mainly targeted therapies on newly diagnosed glioblastoma. As can be seen despite the sample size of the trial led by Giordano, the overall survival of 15 months is therefore very close to the 16.4 months and 15.8 months observed for patients clearly identified as having non-methylated MGMT. No such distinction appears to have been made in the plexifafor trial.

Phase II	Author	Publishing Year	Patient status	Number	Treatment	Comparison	OS (mos)	mOS (mos)	mPFS (mos)	6 mos PFS rate (%)	Study design
	Jaishiri et al.	2019	ndGBM	81	RT+TMZ+iniparib	Historical control: EORTC/NCC Phase II	met MGMT: 30; unmet MGMT: 15,8; unknow MGMT:25,9	21,6			phase II, single arm
	Xiao-Tang Kong et al.	2018	ndGBM	24	RT+TMZ+bortezomib	Historical control	met MGMT: 61; unmet MGMT: 16,4	19,1	6,2	52,20%	phase II, single arm
	Thomas et al.	2019	ndGBM	29	RT+TMZ+plerixafor	Historical control		21,3	14,5		phase I/II, single arm
	Giordano et al.	?	ndGBM	9	RT+NOX-A12+BEV	Historical control	unmet MGMT: 14 (on going)	N/D	N/D	83%	phase I/II, single arm

De même, les résultats intermédiaires positionnent très favorablement le NOX-A12 à l'égard des autres molécules testées ou utilisées pour traiter le glioblastome. Ainsi avec 83 % de survivants à 15 mois, la survie globale de NOX-A12 est du même ordre que celle observée dans l'essai GLARIUS (BEV+irinotecan), ou encore l'essai CENTRIC de Stupp (Cilengitide/TMZ). Cependant, dans ces deux essais, les patients recrutés présentaient des chirurgies complètes, permettant d'espérer des survies plus importantes (50% pour le bras expérimental de GLARIUS et 49% pour CENTRIC). Comme on peut le voir, dans l'essai GLADIUS, qui adressait principalement des ndGBM avec un MGMT non méthylé, l'association BEV+irinotecan améliore significativement la SSP à 6 mois ou la médiane de SSP sans pour

Similarly, the interim results position NOX-A12 very favorably in relation to other molecules used to treat glioblastoma. With 83% survivors at 15 months, NOX-A12's overall survival is of the same order as that observed in the GLARIUS trial (BEV+irinotecan) or Stupp's CENTRIC trial (Cilengitide/TMZ), although both trials included patients with complete surgical resections that have longer expected survival (50% of experimental arm for GLARIUS and 49% for CENTRIC). As can be seen, in the GLADIUS trial, which mainly targeted ndGBM with non-methylated MGMT, the BEV+irinotecan combination significantly improved PFS at 6 months or median PFS, without increasing OS.

Sustance	Author	Year	Study Name	Phase	Target	Intervention		Number pts		mOS (months)		OS-12 (%)		mPFS (months)		6 months-PFS (%)	
						Ex	Co	Ex	Co	Ex	Co	Ex	Co	Ex	Co		
BEV	Chauffert	2014	TEMAVIR	II	VEGF	BEV/Irinotecan	TMZ	60	60	11.1	11.1	43.3	46.7	7.1	5.2	61.7	41.7
BEV	Herrlinger	2016	GLARIUS	II	VEGF	BEV/Irinotecan	TMZ	116	54	16.6	17.5	86.8	77.8	9.7	5.99	79.3	42.6
BEV	Balana	2016	GENOM 009	II	VEGF	BEV/TMZ	TMZ	48	45	10.6	7.7	48.9	29.6	4.8	2.2	40	20
CIL	Stupp	2014	CENTRIC	II	αvβ3/αvβ5	Cilengitide /TMZ	TMZ	272	273	26.3	26.3	80.1	77.7	10.6	7.9	59.9	56
CIL	Nabors	2015	CORE	II	αvβ3/αvβ5	Cilengitide /TMZ	TMZ	88	89	16.3	13.4	62.5	70.7	5.6	4.1	35.2	28.1
EVR	Chinnalyan	2018	RTOG-0913	II	mTOR	Evrolimus/TMZ	TMZ	88	83	16.5	21.2	57.9	68.7	8.2	10.2	65.9	60.2
TEMS	Wick	2016	EORTC 26082	II	mTOR	Temsirolimus	TMZ	56	55	14.8	16	69.6	72.2	5.4	6	38.7	50
VELI	Sim	2021	VERTU	II	PARP	Velliparib (VELI/TMZ)	TMZ	84	41	12.7	12.8	N/A	N/A	5.7	4.2	46	31
NOX-A12	Giordano	?	GLORIA	I/II	CXCL12	RT+NOX+BEV	TMZ	6	-	-	-	83	-	-	-	83	-

A contrario, l'essai CENTRIC, qui lui aussi montrait des taux de SG et de SSP impressionnants chez des patients nouvellement diagnostiqués au MGMT méthylé, présente finalement des résultats

In contrast, the CENTRIC trial, which also showed impressive OS and PFS rates in patients with newly diagnosed methylated MGMT, was ultimately identical (mSG, mSSP) to the TMZ control.

## Le deuxième bras d'extension : RT+NOX-A12+PEM

Ce deuxième bras d'extension de l'essai GLORIA associe à la radiothérapie et à NOX-A12, le pembrolizumab. L'objectif de cette extension est de montrer l'innocuité de la combinaison RT+ NOX-A12+PEM dans le traitement du GBM ainsi que la possible synergie d'action de ces composés comme une alternative thérapeutique dans le GBM nouvellement diagnostiqué. Il s'agit d'une approche innovante, car si la grande majorité des études cliniques impliquant des anti-PD-1 se sont penchées sur le GBM ou le gliome récidivant, elles n'ont en revanche pu conclure quant à l'intérêt de ces anticorps. Les travaux initiaux durant l'essai OPERA (phase I/II) dans le cancer du pancréas avec le NOX-A12 de TME Pharma ont montré un effet synergique avec le Keytruda™ (pembrolizumab) de Merck ainsi que des résultats thérapeutiques supérieurs à chacune des molécules seules. Par ailleurs, le GBM ayant été décrit comme un tumeur immunologiquement froide (peu immunogène associée à des mécanismes d'immunosuppression) et avec une faible charge mutationnelle (Wen et al. Neuro Oncol., 2020 ; Jackson et al. Nat Immun. 2019). Il ne déclenche qu'une très faible réponse immunitaire.

C'est pourquoi le mécanisme d'action du NOX-A12, en agissant notamment au niveau des activités immunosuppressives (pour la plupart en provenance de la moelle osseuse avec : les cellules suppressives dérivées des myéloïdes (MDSC), les microglies/macrophages associés aux gliomes (GAM), les neutrophiles associés aux gliomes (GAN) et les cellules dendritiques associées aux gliomes (GADC), ainsi que les mécanismes sous-jacents à la promotion de la tumorigenèse (Lin, Wu, Wu et Lim. Front Oncol. 2022) réduit le privilège immunitaire du cerveau. On pense que la majorité de ces cellules transite depuis la moelle vers les abords de la tumeur grâce au gradient de CXCL12 induit par l'hypoxie. Ainsi, en abolissant la présence des CXCL12 aux abords du tissu tumoral et donc sa capacité d'attraction (gradient), NOX-A12 permet la « déséquestration » des cellules T au niveau de la moelle et leur mobilisation dans le MET (Woroniecka al. Clin Can Res. 2018). Par ailleurs, le peu de lymphocytes T infiltrant les tissus tumoraux de GBM sont caractérisés par un phénotype « épuisé » (peu actif). C'est pourquoi, nous pensons que **l'apport du NOX-A12, qui permet l'infiltration de cellules T actives et fonctionnelles, tout en surmontant nombre de ces facteurs négatifs immunosuppresseurs**, représente une véritable alternative pour l'immunothérapie du GBM et d'autres tumeurs solides présentant des caractéristiques identiques.

Différents essais dans le GBM (CheckMate 143, CheckMate 498, CheckMate 548), utilisant tous le nivolumab (Opdivo de BMS) ont été marqué par des taux de réponses objectives inférieurs à 10 %. Cette faible efficacité a été observée aussi bien dans des situations de récidive que pour des tumeurs nouvellement diagnostiquées. Plusieurs « traits » ou caractéristiques ont émergé de ces études notamment :

- La faible immunogénicité dû à un très faible taux de mutation des cellules tumorales ;
- Une très forte hétérogénéité en termes d'antigènes tumoraux qui fait écho la très haute hétérogénéité moléculaire des GBM ;
- Une faible expression des marqueurs PD-L1 ;
- Une microenvironnement tumoral complexe avec des multiples types cellulaires présents.

De fait, plusieurs pistes thérapeutiques sont à l'étude, mais il semble qu'elles soient toutes combinatoires. Les premières se tournent vers la vaccination avec des virus oncolytiques qui présentent l'avantage de mobiliser le système immunitaire par l'apport de néo-antigènes tumoraux mais aussi de promouvoir des modifications pro-inflammatoires au niveau du MET. Bien que plusieurs essais de ce type soient en cours (ROSALIE, Plasmide +cemiplimab (Libtayo), NeoVax+RT+pembrolizumab).

Toutefois, nous demeurons confiants dans la capacité de TME Pharma et du NOX-A12 d'être une véritable alternative « naturelle » dans la mobilisation de l'immunothérapie contre les cellules tumorales dans le GBM. La réduction voire l'abolition du gradient de CXCL12 par NOX-A12 permet non seulement de déstabiliser le MET, mais aussi en réduisant l'immunosuppression latente du GBM de mieux mobiliser le système immunitaire aussi bien inné qu'adaptif.

## The second extension arm: RT+NOX-A12

This second extension arm of the GLORIA trial combines radiation therapy with NOX-A12 and pembrolizumab. The objective of this trial is to demonstrate the safety of the combination of RT+NOX-A12+PEM in the treatment of GBM as well as the possible synergy of action of these compounds as an alternative therapy in newly diagnosed GBM. This is an innovative approach, because while many clinical studies involving anti-PD-1 have looked at GBM or recurrent glioma, they have not been able to conclude on the benefit of these antibodies. Initial work during the OPERA trial (phase I/II) in pancreatic cancer with TME Pharma's NOX-A12 showed a synergistic effect with Merck's Keytruda™ (pembrolizumab) as well as superior therapeutic outcomes to each molecule alone. Furthermore, as GBM has been described as an immunologically cold tumor (low immunogenicity associated with immunosuppression mechanisms) and a low mutational load (Wen et al. Neuro Oncol., 2020; Jackson et al. Nat Immun. 2019) triggering only a very low immune response.

Therefore, the mechanism of action of NOX-A12, acting in particular at the level of immunosuppressive activities (mostly originating from the bone marrow with: Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), glioma-associated microglia/macrophages (GAMs), glioma-associated neutrophils (GANs) and glioma-associated dendritic cells (GADCs), as well as mechanisms underlying the promotion of tumorigenesis (Lin, Wu, Wu and Lim. Front Oncol. 2022) reduces the brain's immune privilege. Most of these cells are thought to transit from the medulla to the tumor margins via the hypoxia induced CXCL12 gradient. Thus, by abolishing the presence of CXCL12 at the tumor tissue margins and thus its attractive capacity (gradient), NOX-A12 enables the "de-sequestration" of T cells at the marrow level and their mobilization into the TME (Woroniecka al. Clin Can Res. 2018). Furthermore, the few T cells infiltrating GBM tumor tissues are characterized by a "depleted" (low active) phenotype (Woroniecka al. Clin Can Res. 2018). Therefore, **the contribution of NOX-A12, which allows infiltration of active and functional T cells, while overcoming many of these negative factors**, represents a real alternative for immunotherapy of GBM and other solid cancers with identical characteristics.

Various trials in GBM (CheckMate 143, CheckMate 498, CheckMate 548), all using nivolumab (Opdivo from BMS), were marked by objective response rates of less than 10%. This low efficacy was observed in both recurrent and newly diagnosed tumors. Several "traits" or characteristics emerged from these studies, notably:

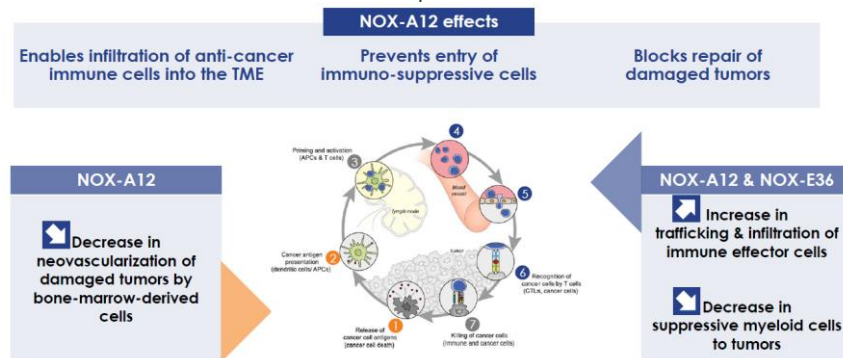
- Low immunogenicity due to a very low mutation rate in tumor cells.
- Very high heterogeneity in terms of tumor antigens, echoing the very high molecular heterogeneity of GBMs.
- Low expression of PD-L1 markers.
- A complex tumor microenvironment with presence of multiple cell types.

Several therapeutic avenues are being explored, but they all appear to be combinatorial. The first are vaccination with oncolytic viruses, which have the advantage of mobilizing the immune system by supplying tumor neo-antigens, but also of promoting pro-inflammatory changes in the TME. Several trials of this type are currently underway (ROSALIE, Plasmid + cemiplimab (Libtayo), NeoVax+RT+pembrolizumab).

However, we remain confident in the ability of TME Pharma and NOX-A12 to be a genuine "natural" alternative in the mobilization of immunotherapy against tumor cells in GBM. The reduction or even abolition of the CXCL12 gradient by NOX-A12 not only destabilizes the TME, but also, by reducing the latent immunosuppression of GBM, better mobilizes both the innate and adaptive immune systems.

## De la valeur dans le GBM et au-delà

En l'état des données d'OPERA et des résultats de GLORIA (étude d'extension incluse), le mécanisme d'action (décrit ci-dessous) des candidats médicaments de TME Pharma devrait permettre d'aborder d'autres pathologies cancéreuses.



Une rapide description du mécanisme d'action de NOX-A12 montre que la molécule intervient à trois niveaux distincts :

- En bloquant **le système de réparation des cellules hypoxiques** (irradiées) par **l'inhibition de la circulation des cellules**, en provenance de la **moelle osseuse**, responsables de la **néovascularisation** à proximité des tumeurs.
- En réduisant la **mobilisation des cellules immunosuppressives** de la lignée **myéloïde** (en provenance de la moelle).
- En réduisant le **privilège immunitaire** du cerveau (incapacité des lymphocytes activés à se mouvoir au niveau des cellules du SNC), NOX-A12 favorise **l'infiltration des cellules immunitaires T cytotoxiques** en proximité des cellules tumorales.

Car plusieurs tumeurs solides présentent des caractéristiques voisines de celles observés dans le GBM. Tout d'abord comme nous l'évoquons en page 6, NOX-A12 pourrait prétendre à une indication de première ligne (1L) dans le GBMnd en premier lieu pour les patients à MGMT non méthylés, soit 65 % des patients. Ensuite sur les patients en récurrence avec ou en remplacement de l'Avastin, car les mécanismes de récurrence semblent aussi liés à la capacité de générer de nouveaux vaisseaux sanguins en proximité des amas tumoraux. Enfin le NOX-A12 pourrait remplacer l'Avastin en cas d'échec thérapeutique. Nous pensons que TME Pharma peut réellement générer de la valeur avec ses molécules et notamment NOX-A12 dans différents indications connexes au GBM. En effet, la structure particulière de NOX-A12 et son mécanisme d'action au niveau du microenvironnement tumoral en font une cible privilégiée pour des extension d'indication dans les tumeurs solides.

Les métastases cérébrales, qui sont probablement les tumeurs cérébrales les plus communes, pourraient bénéficier de l'apport des traitements développés par TME Pharma. Ces métastases peuvent être de deux types, soit issues de cancers primitifs du cerveau, soit de cancers initialement localisés dans d'autres organes. Elles surviennent chez **20 à 40 % de tous les patients atteints de cancers systémiques** (Tsao et al. Cochrane Library 2018). En outre, l'incidence des métastases cérébrales est **3 à 10 fois supérieure à celle des tumeurs primaires malignes du cerveau** (Davis et al., Neuro Oncol. 2012). Le mélanome est le cancer le plus susceptible de métastaser au cerveau, suivi par le cancer du poumon, le cancer du sein, le cancer du rein et le cancer colorectal. Les mécanismes impliqués dans le développement de ces métastases est très proche de ceux observés pour le GBM, ce qui en fait de ces cibles de choix pour les molécules de TME Pharma, puisqu'à 85 % elles sont situées dans les hémisphères cérébraux. De plus, l'un des traitements de référence de ces métastases cérébrales est la radiothérapie.

L'autre indication essentielle pour le développement des molécules de TME Pharma est le cancer du pancréas, qui est caractérisé par des besoins médicaux non satisfaits importants. Là encore, cette indication doit faire face à un microenvironnement tumoral particulièrement performant en termes d'immunosuppression et d'interactions pro-tumorales. Les dernières données enrichissent le design de l'essai OPTIMUS porté par TME Pharma (IND accordée par la FDA).

## Value in GBM and beyond

Based on the data from OPERA and the results of GLORIA (including the extension study), the mechanism of action (described below) of TME Pharma's drug candidates should make it possible to address other cancer pathologies.

NOX-A12's mechanism of action operates at three distinct levels:

- By blocking **the repair system of hypoxic** (irradiated) cells through **inhibition of the circulation of cells**, originating from the **bone marrow**, responsible for **neovascularization** in the vicinity of tumors.
- By reducing the **mobilization of immunosuppressive myeloid cells** (from the bone marrow).
- By reducing brain **immune privilege** (inability of activated lymphocytes to move to CNS cells), NOX-A12 promotes **infiltration of cytotoxic T immune cells** in the vicinity of tumor cells.

Several solid tumors present similar characteristics to those observed in GBM. First, as mentioned on page 6, NOX-A12 could be considered for a first-line indication (1L) in ndGBM, primarily for patients with unmethylated MGMT, i.e., 65% of patients. Secondly, in patients with recurrent disease with or as a replacement for Avastin, as the mechanisms of recurrence also seem to be related to the ability to generate new blood vessels in the vicinity of tumor clusters. Finally, NOX-A12 could replace Avastin in case of therapeutic failure. We believe that TME Pharma can generate real value with its molecules and NOX-A12 in various GBM-related indications. Indeed, the structure of NOX-A12 and its mechanism of action in the tumor microenvironment make it a privileged target for extension of the indication in solid tumors.

We believe that brain metastases, which are probably the most common brain tumors, could benefit from the treatments developed by TME Pharma. These metastases can be of two types, either from primary brain cancers or from cancers originally located in other organs. They occur in **20-40% of all patients with systemic cancers** (Tsao et al. Cochrane Library 2018). In addition, the incidence of brain metastases is **3 to 10 times higher than that of primary malignant brain tumors** (Davis et al., Neuro Oncol. 2012). It is now recognized that melanoma is the most likely cancer to metastasize to the brain, followed by lung cancer, breast cancer, kidney cancer, and colorectal cancer. The mechanisms involved in the development of these metastases are very similar to those observed for GBM, which makes them prime targets for TME Pharma's molecules, since 85% of them are located in the cerebral hemispheres. In addition, one of the reference treatments for these brain metastases is radiotherapy.

The other essential indication for the development of TME Pharma molecules is pancreatic cancer. Pancreatic cancer is also characterized by significant unmet medical needs. Again, this indication must deal with a particular performant tumor microenvironment in terms of immunosuppression and pro-tumor interactions. Discussions with regulatory agencies about the OPTIMUS trial led by TME Pharma will certainly benefit from these GLORIA's latest data (IND granted by the FDA).

## Un marché en forte demande...

En effet, bien que le nombre de patients atteints de cancer du cerveau ou du système nerveux central, plusieurs estimations s'accordent sur environ 27 075 patients par an aux USA pour un coût total des soins prodigués dépassant 10 milliards de dollars. Alors qu'en Europe et au Japon, le nombre de patients serait supérieur (80 163) mais avec un coût du même ordre et des taux de mortalité tout aussi importants. Environ 43 % de ces affections appartiennent, selon la classification développée par l'OMS, au sous-type le plus agressif WHO grade IV astrocytome ou glioblastome multiforme, ce qui représenterait sur les deux zones géographiques considérées près de 46 112 patients (USA : 11 642 et EU/JPN : 34 470). Aujourd'hui sur la base des designs et des résultats intermédiaires des essais cliniques, TME Pharma adressait le marché des glioblastomes à promoteur MGMT non-méthylé entre 55 % et 65 %, ce qui représenterait respectivement 21 233 et 25 094 patients. Toutefois, TME Pharma apporte une alternative thérapeutique avec le NOX-A12 qui cible l'une des causes de la récurrence : la surexpression de la chimiokine CXCL12. Ce médiateur en proximité des tumeurs permet d'expliquer certains phénomènes de résistance (vasculogénèse/angiogénèse) ou d'échappement thérapeutique (non-recrutement cellules T, immunosuppression). Les options de traitement en 1L (TMZ mais seulement pour 1/3 des patients avec MGMT méthylé) ou en 2L après récurrence (Avastin). En outre, NOX-A12 étant la première molécule d'une nouvelle classe d'anticancéreux, nous pensons qu'il est raisonnable d'envisager l'ensemble du marché.

Donc, si la qualité des réponses se maintient au-delà de ce dernier point de suivi (**15 mois, juin 2023 : 83 % de survivants**), TME Pharma envisagera d'amender sa proposition de valeur en proposant le NOX-A12 en premier ligne de soin après l'exérèse chirurgicale et la radiothérapie pour les patients au MGMT non-méthylé, dans un premier temps, puis à l'ensemble des patients atteints de GBM. Toutefois pour cela, TME Pharma devra démontrer que le bénéfice clinique apporté par NOX-A12 au moins équivalait sinon supérieur à celui du temozolomide. En effet, ces deux indications peuvent représenter des marchés importants pour une société comme TME Pharma ou même pour des laboratoires pharmaceutiques eu égard à la position relativement unique des molécules de TME Pharma.

### La position relativement unique de TME...

Les candidats médicaments de TME Pharma se trouvent actuellement dans une position relativement unique aussi bien thérapeutiquement qu'économiquement ou cliniquement. Ils ciblent le microenvironnement tumoral dont l'implication dans l'évolution tumorale n'est plus à documenter. Les nouvelles pistes thérapeutiques devront donc démanteler l'infrastructure qui soutient la survie, la prolifération, la résistance et les métastases des cellules tumorales. NOX-A12, qui avec le NOX-E36 appartient à **la nouvelle classe des Spiegelmers**, agit spécifiquement sur les **chimiokines et leurs récepteurs** réduisant les mécanismes **d'attraction et de mobilisation cellulaire** liés à leur présence (**Chimiotaxie**). Les voies métaboliques d'action de NOX-A12 et de NOX-E36 sont différentes du traitement de référence actuel et « **biochimiquement plus simple** » que les agents alkylants comme le TMZ ou encore le Val-083, qui ciblent et endommagent les systèmes de synthèse de l'ADN. Toutefois, des systèmes de réparation existent qui permettent de contourner ces problèmes.

### ...car le MET suscite de plus en plus d'intérêt

Les articles scientifiques à propos du MET sont plus en plus nombreux et spécifiques, car là se situe une réelle piste pour le traitement des tumeurs solides. Ainsi en mai dernier Tube Pharmaceuticals été racheté par Oncomatryx, dans une transaction qui conforte l'accès de la société espagnole à des anticorps armés (ADC) ciblant plus spécifiquement le MET. La collaboration Sanofi-Innate Pharma est un autre exemple de l'intérêt des grands groupes pharmaceutiques pour le MET notamment à travers la piste myéloïde et le programme ANKET de la société marseillaise. Nous pensons que la **maturation (accroissement du temps de suivi des patients de l'essai d'expansion de GLORIA)** est un élément probant de l'efficacité de la combinaison RT+NOX-A12+BEV dans les GBMnd à promoteur MGMT non-méthylé. Au-delà de 15 mois, l'intérêt de l'industrie pharmaceutique **devrait être proportionnel à l'augmentation du suivi (SG et PFS)**.

## A market in high demand...

Although the number of patients suffering from brain or central nervous system cancer is low, several estimates agree on around 27,075 patients per year in the USA, for a total cost of care more than 10 billion dollars. In Europe and Japan, the number of patients is higher (80,163), but the cost is similar, and mortality rates are just as high. According to the WHO classification, around 43% of these conditions belong to the most aggressive subtype, WHO grade IV astrocytoma or glioblastoma multiforme, which would represent around 46,112 patients in the two geographical areas considered (USA: 11,642 and EU/JPN: 34,470). Today, on the basis of clinical trial designs and interim results, TME Pharma is targeting the market for glioblastomas with non-methylated MGMT promoters at between 55% and 65%, which would represent 21,233 and 25,094 patients respectively. However, TME Pharma offers a therapeutic alternative with NOX-A12, which targets one of the causes of recurrence: overexpression of the chemokine CXCL12. This mediator in the vicinity of tumors helps explain certain phenomena of resistance (vasculogenesis/angiogenesis) or therapeutic escape (T cell recruitment, reduced immunosuppression). Treatment options in 1L (TMZ, but only for 1/3 of patients with methylated MGMT) or 2L after recurrence (Avastin). In addition, since NOX-A12 is the first molecule in a new class of anti-cancer drugs, we think it is reasonable to consider the whole market.

So, if the quality of responses is maintained beyond this last follow-up point (**15 months, June 2023: 83% of survivors**), TME Pharma may consider amending its value proposition by offering NOX-A12 as a first line of care after incomplete surgical resection and combined with radiotherapy for non-methylated MGMT patients, initially, and then to all GBM patients. However, TME Pharma will need to demonstrate that the clinical benefit of NOX-A12 is at least equivalent to, if not greater than that of temozolomide. Indeed, these two indications could represent major markets for a company like TME Pharma, or even for pharmaceutical companies, given the relatively unique position of TME Pharma's molecules.

### TME's relatively unique position...

TME Pharma's drug candidates are currently in a relatively unique position, therapeutically, economically, and clinically. They target the tumor microenvironment, the involvement of which in tumor progression is no longer documented. New therapeutic avenues will therefore have to dismantle the infrastructure that supports tumor cell survival, proliferation, resistance and metastasis. NOX-A12, which along with NOX-E36 belongs to the **new class of Spiegelmers**, acts specifically on **chemokines and their receptors**, reducing the mechanisms of **cell attraction and mobilization** linked to their presence (**chemotaxis**). The metabolic pathways of action of NOX-A12 and NOX-E36 are different from the current reference treatment and "biochemically simpler" than alkylating agents such as TMZ or Val-083, which target and damage DNA synthesis systems. However, repair systems do exist to circumvent these problems.

### ...as interest in TME grows

The number and specificity of scientific articles about TME is growing, as it represents a real avenue for the treatment of solid tumors. Last May, Tube Pharmaceuticals was acquired by Oncomatryx, in a deal that consolidates the Spanish company's access to weaponized antibodies (ADC) specifically targeting MET. The Sanofi-Innate Pharma collaboration is another example of the interest shown by major pharmaceutical groups in MET, notably through the myeloid track and the ANKET program of the Marseille-based company. We believe that **maturation (increased follow-up time for patients in the GLORIA expansion trial)** is evidence of the efficacy of the RT+NOX-A12+BEV combination in ndGBM with non-methylated MGMT promoter. Beyond 15 months, the pharmaceutical industry's interest **should be proportional to the increase in follow-up (OS and PFS)**.



## Paysage concurrentiel

Le paysage concurrentiel doit être envisagé sous plusieurs angles. Tout d'abord sous l'angle de l'indication. Depuis 1999, date à laquelle la FDA a enregistré le temozolomide comme traitement du GBM, il n'y a eu aucune nouvelle molécule. Depuis, le TMZ a été intégré au protocole de Stupp et fait partie du traitement standard pour le GBM. En 2009, dans une procédure accélérée, le bevacizumab a été enregistré en 2L du GBM et en 2017, la FDA a confirmé cette opinion en accordant un enregistrement intégral pour le GBM récidivant. Toutefois, en 2014, l'EMA a rejeté la demande d'enregistrement de Roche pour le bevacizumab au motif d'une efficacité pas suffisamment concluante. S'il existe aujourd'hui un certain nombre de molécules en développement, la seule molécule dont l'état d'avancement du développement est significatif est **le VAL-083 de Kintara Therapeutics**. Ce dianhydrogalactitol, molécule de la famille des composés alkylants comme le temozolomide, a été découvert et développé au sein de DelMar Pharmaceuticals. En juin 2022, la FDA a accordé une désignation accélérée au dianhydrogalactitol (VAL-083) pour le traitement des patients atteints d'un glioblastome non méthylé (GBM) nouvellement diagnostiqué. En effet, sur la base de résultats de phase II montrant, chez des patients atteints de GBM au diagnostic récent et au promoteur du gène MGMT non-méthylé, que le dianhydrogalactitol a entraîné **une survie médiane sans progression (SSP) de 10,0 mois (IC à 95 %, 8,2-10,8). La survie globale médiane (mOS) pour ces patients était de 16,5 mois (IC à 95 %, 13,3-19,3)**. Bien qu'il ne s'agisse pas d'un essai comparatif, les données de SSP et de SG pour le dianhydrogalactitol représentent des améliorations par rapport aux comparaisons historiques pour cette population de patients. Plusieurs autres projets ont été soit abandonnés, soit mis en sommeil, notamment le Marizomib de Bristol Myers Squibb, un inhibiteur de multiples protéasomes qui n'a pu démontrer son bénéfice face à traitement standard pour le GBM. La molécule de Kazia Therapeutics, le paxalisib, un inhibiteur de PI-3-Kinase, n'a pu démontrer une efficacité suffisante pour passer au stade 2 de l'étude GBM AGILE.

L'autre aspect du paysage concurrentiel sur lequel nous souhaiterions nous arrêter est relatif aux sociétés développant des antagonistes du CXCR4 (récepteur de chimiokine) dont l'unique ligand et le CXCL12. CXCR4 intervient dans la « domiciliation » des cellules souches (CS) dans la moelle osseuse et donc son inhibition permet la mobilisation de celles-ci (migration des CS depuis la MO jusque dans la circulation sanguine) (Hendrix et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2004). Une mobilisation particulièrement intéressante dans le cadre du traitement du myélome multiple et des autogreffes de CS post chimiothérapie à haute dose (Broxmeyer et al. J Exp Med 2005). Seul le Mozobil de Sanofi est commercialisé pour ce type d'indication, mais il est talonné par sa version générique, le Plerixafor de Zydus Cadilla. D'autres molécules, comme le Motixafortide de BioLineRx, le Balixafortide de Polyphor, le Mavorixafor de X4 Pharmaceuticals qui se développent en premier lieu, soit dans la mobilisation des CS pour les deux premières, soit dans le syndrome WHIM, un déficit immuno-hématologique sévère. Toutefois, tous les développeurs de ces molécules font bien plus qu'envisager des développements en oncologie (cancer du pancréas pour BioLineRx, cancer du sein pour Polyphor et carcinome rénal pour X4 Pharma).

### Au Japon, enregistrement d'une immunologie oncolytique

Le dernier enregistrement en date d'une molécule dans l'indication glioblastome a été fait au Japon. **Le 11 juin 2021**, le ministère japonais de la santé, du travail et des affaires sociales (MHLW) qui a accordé, **une autorisation conditionnelle** à la virothérapie oncolytique **Delytact (G47A ; tesseraturev)** de Daiichi Sankyo (Japon) pour **le traitement du gliome malin**. Il s'agit d'une première à double titre. Tout d'abord, parce c'est la première approbation dans le domaine depuis l'Avastin (2009). Et ensuite parce que nous sommes dans l'utilisation d'une nouvelle classe de « molécules », les virus oncolytiques dans le cancer du cerveau. Le Delytact utilise le virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1) avec une triple mutation et une répllication conditionnelle. Ces virus modifiés, également, peuvent se répliquer sélectivement dans les cellules tumorales jusqu'à la lyse cellulaire (mort), après quoi d'autres virus sont libérés pour cibler d'autres cellules tumorales.

## Competitive landscape

The competitive landscape must be considered from several angles. First, from the perspective of the indication. Since 1999, when the FDA approved temozolomide as a treatment for GBM, there have been no new molecules. Since then, TMZ has been incorporated into the Stupp protocol and is therefore part of the standard treatment for GBM. In 2009, in a fast-track procedure, bevacizumab was registered in 2L of GBM and in 2017, the FDA confirmed this view by granting full registration for recurrent GBM. However, in 2014, the EMA rejected Roche's registration application for bevacizumab on the grounds of insufficiently conclusive efficacy. While there are a number of molecules in development today, the only molecule with a significant development status is **Kintara Therapeutics' VAL-083**. This dianhydrogalactitol, **a molecule in the alkylating compound family like temozolomide**, was discovered and developed at DelMar Pharmaceuticals. In June 2022, the FDA granted accelerated designation to dianhydrogalactitol (VAL-083) for the treatment of patients with newly diagnosed unmethylated glioblastoma (GBM). Based on Phase II results showing, in newly diagnosed GBM patients with unmethylated MGMT gene promoter, dianhydrogalactitol resulted in **a median progression-free survival (PFS) of 10.0 months (95% CI, 8.2-10.8). The median overall survival (OS) for these patients was 16.5 months (95% CI, 13.3-19.3)**. Although not a comparative trial, the PFS and OS data for dianhydrogalactitol represent improvements over historical comparisons for this patient population.

Several other projects were either abandoned or shelved, including Bristol Myers Squibb's Marizomib, a pan proteasome inhibitor that failed to demonstrate benefit against standard therapy for GBM. Kazia Therapeutics' compound, paxalisib, a PI-3-Kinase inhibitor, did not demonstrate sufficient efficacy to advance to stage 2 of the GBM AGILE trial.

The other aspect of the competitive landscape that we would like to focus on is related to companies developing antagonists of CXCR4 (chemokine receptor) whose only ligand is CXCL12. CXCR4 is involved in the "domiciliation" of stem cells (SCs) in the bone marrow and therefore its inhibition allows their mobilization (migration of SCs from the BM to the bloodstream) (Hendrix et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2004). This mobilization is particularly interesting in the treatment of multiple myeloma and in autografting of SCs after high-dose chemotherapy (Broxmeyer et al. J Exp Med 2005). Only Sanofi's Mozobil is marketed for this type of indication, but it is followed by its generic version, Zydus Cadilla's Plerixafor. Other molecules, such as BioLineRx's Motixafortide, Polyphor's Balixafortide, and X4 Pharmaceuticals' Mavorixafor, are being developed primarily for the mobilization of SCs for the first two, and for WHIM syndrome, a severe immunohematological deficit. However, all the developers of these molecules are doing much more than considering developments in oncology (pancreatic cancer for BioLineRx, breast cancer for Polyphor and renal cell carcinoma for X4 Pharma).

### Oncolytic immunology approval in Japan

The latest registration of a molecule in the glioblastoma indication has been made in Japan. On **June 11, 2021**, the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW) **granted conditional approval to Delytact (G47A; tesseraturev)**, an oncolytic virotherapy from Daiichi Sankyo (Japan), for **the treatment of malignant glioma**. This is a first in two respects. Firstly, because it is the first worldwide approval in this field since Avastin (2009). And secondly, because we are now using a new class of "molecules", oncolytic viruses, in brain cancer. Delytact uses the herpes simplex virus type 1 (HSV-1) with triple mutation and conditional replication. These modified viruses, too, can replicate selectively in tumor cells until cell lysis (death), after which other viruses are released to target other tumor cells.

## Intérêt industriel accru

Le paysage concurrentiel s'est transformé durant les dernières années avec un certain nombre d'opérations de rachat ou/et de fusion.

- En mars 2023, EIP Pharma et Diffusion Pharmaceuticals (Nasdaq : DFFN) ont annoncé leur projet de fusion pour créer un leader des pathologies du SNC dans notamment les maladies dégénératives. DFFN possède le trans sodium crocétinate facilitant l'oxygénation des tissus post-hypoxie.
- Sanofi s'est porté acquéreur, en novembre 2021, de Kadmon Holdings (NYSE : KDMN), pour 1,6 milliards d'euros. Kadmon développait un inhibiteur de tyrosine kinase, le Tesevatinib dans le GBM récidivant.
- NewLink Genetics a combiné ses actifs avec ceux de la société Lumos Pharma pour réaliser une fusion inversée en octobre 2021. La nouvelle entité « Lumos Pharma » (Nasdaq : LUMO) devrait poursuivre le développement de son candidat médicament ibutamoren dans les déficits de l'hormone de croissance.
- En juin 2020, Menarini a racheté pour 677 millions de dollars, la société Stemline Therapeutics, qui développait une immunothérapie, SL-701 dans le GBM et le SL-901 un inhibiteur de PI-3 kinase contre les tumeurs solides.
- En février 2020, Forte Biosciences réalisait une fusion inversée en prenant le contrôle de Tocagen (Nasdaq : TOCA) pour former Forte Biosciences (Nasdaq : FBRX), une nouvelle entité active dans le domaine des maladies inflammatoires de la peau.

En août 2022, Amgen a racheté ChemoCentryx pour 3,45 milliards d'euros (\$3,7 milliards). La firme californienne a ainsi mis la main sur Tavneos, le premier produit commercial de ChemoCentryx, dans la vascularite associée aux anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles (ANCA), une maladie rare auto-immune. En outre, dans le portefeuille de ChemoCentryx se trouve un inhibiteur du CXCR 7, l'autre récepteur du CXCL12.

## Increased industrial interest

The competitive landscape has changed in recent years with several takeovers and/or mergers.

- In March 2023, EIP Pharma and Diffusion Pharmaceuticals (Nasdaq: DFFN) announced a merger project to create a leader in CNS pathologies, particularly degenerative diseases. DFFN owned trans sodium crocetininate, which facilitates post-hypoxia tissue oxygenation.
- Sanofi acquired Kadmon Holdings (NYSE: KDMN) in November 2021 for €1.6 billion. Kadmon was developing a tyrosine kinase inhibitor, Tesevatinib in relapsed GBM.
- NewLink Genetics combined its assets with those of Lumos Pharma to complete a reverse merger in October 2021. The new entity "Lumos Pharma" (Nasdaq: LUMO) is expected to continue development of its ibutamoren drug candidate in growth hormone deficiency.
- In June 2020, Menarini acquired Stemline Therapeutics, which was developing an immunotherapy, SL-701 in GBM and SL-901 a PI-3 kinase inhibitor against solid tumors, for \$677 million.
- In February 2020, Forte Biosciences completed a reverse merger taking control of Tocagen (Nasdaq: TOCA) to form Forte Biosciences (Nasdaq: FBRX), a new entity active in inflammatory skin diseases.

In August 2022, one of the sector's most emblematic transactions took place when Amgen bought ChemoCentryx for 3.45 billion euros (\$3.7 billion). The Californian firm acquired Tavneos, ChemoCentryx's first commercial product for anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) vasculitis, a rare autoimmune disease. In addition, ChemoCentryx's portfolio includes an inhibitor of CXCR 7, the other receptor for CXCL12.

Company	Partner	Value	Upfront	Equity	Project	Indication	Phase
Akeso	Summit Therapeutics	465,5	0		Bispecific antibody targeting PD-1	Oncology	Phase III
Arcellx	Gilead Sciences	3 933,5	209,5	93,1	CAR-T ddBMC (multiple myeloma)	Oncology	Phase II
Dragonfly Therapeutics	Gilead Sciences	865,8	279,3	-	NK cell engager immunotherapies	Oncology	Preclinical (PC)
Orion	Merck&Co	-	270,0	-	Steroid synthesis inhibitor	Oncology	Phase II
Point Biopharma Global	Lantheus Holdings	1 969,1	242,1	-	Radiopharmaceuticals	Oncology	Phase III
Entrada Therapeutics	Vertex Pharmaceuticals	684,3	208,5	24,2	Endosomal escape vehicle (EEV)	Orphan diseases	preclinical, Discovery
Atara Biotherapeutics	Bayer	311,9	27,9	-	Auto- & Allogenic anti-mesothelin	Oncology	Phase I
Adaptimmune	Astellas	331,4	23,3	-	Induced Stem cell	Oncology	Preclinical (PC)
Collectis	Servier	381,7	35,4	-	UCART19	Oncology	Phase I
Collectis	Pfizer	186,2	18,6	-	Allogenic CAR-T cells	Oncology	Preclinical (PC)
<b>Median</b>		<b>465,5</b>	<b>122,0</b>	<b>58,7</b>			

Comme l'indique le tableau ci-dessus, les activités de Business Development dans le domaine de l'oncologie sont toujours très intenses. Bien que certains montants aient été ajustés pour prendre en compte, la multiplicité des cibles dans quelques contrats, on constate que les montants sont bien moins élevés que pour des anticorps monoclonaux ou bispécifiques.

As the table above shows, Business Development activities in the oncology field are still very intense. Although certain amounts have been adjusted to take account of the multiplicity of targets in some contracts, the amounts are much lower than for monoclonal antibodies or bispecific antibodies.

## Éléments de prospective

Nous pensons que les mois à venir devraient être riches en événements pour TME Pharma et ce à différents niveaux.

### Scientifique

Lors de l'ASCO 2023 (American Society Of Clinical Oncology) de Chicago, Frank Giordano, principal investigateur de l'étude GLORIA a présenté une communication scientifique sur l'utilisation d'une nouveau biomarqueur capable de prédire les réponses cliniques des patients atteints de GBM aux thérapies basées sur NOX-A12. Pour cela, les équipes de recherche ont suivi la présence de la cible de NOX-A12, le CXCL12 sur plusieurs types cellulaires du MET : les cellules endothéliales, les cellules de gliome, les cellules de microglie, les péricytes et des cellules proliférantes. Les résultats montrent les patients de GLORIA ayant un plus haut taux d'expression de CXCL12, notamment sur les cellules endothéliales et les cellules de gliome (score EG12) présentent aussi une meilleure SSP que les patients au taux plus bas (6 mois contre 3 mois). La combinaison des fréquences d'expression du CXCL12 sur ces deux populations cellulaires dans le MET donne donc le score EG12 qui est corrélé à la SSP ou la SSA (Survie Sans Aggravation). En outre, il semble qu'une élévation de ce score apporte un bénéfice en prolongeant la survie globale (15,8 mois contre 11,1 mois).

La portée de ces premiers résultats est essentielle à plus d'un titre. Tout d'abord, parce qu'ils confortent le rôle central joué par le CXCL12 dans la progression tumorale en agissant à la fois sur les cellules constituant les vaisseaux sanguins et sur les cellules tumorales. Ensuite, si la prédictivité de ce marqueur est confirmée par d'autres études, TME Pharma devrait donc pouvoir stratifier la population des patients en fonction du score EG12, aussi bien lors des futurs études cliniques qu'en situation de vie réelle. Ce faisant TME Pharma développe avec NOX-A12 de nouvelles approches de médecine de précision dans un cancer particulièrement hétérogène. De plus, la validation de **ce test prédictif** devrait aussi faciliter le développement thérapeutique du NOX-A12 aussi bien en termes réglementaire (une **molécule** et un **« test »** que nous pouvons qualifier de compagnon) qu'en termes de parcours santé.

En bloquant spécifiquement le CXCL12 et son retentissement sur le MET, TME Pharma est naturellement dans l'univers des thérapies ciblées. Thérapies dont l'INCa donne la définition suivante : *« Les thérapies ciblées ont pour objectif de bloquer la croissance ou la propagation de la tumeur, en interférant avec des anomalies moléculaires ou avec des mécanismes qui sont à l'origine du développement ou de la dissémination des cellules cancéreuses. »* De plus, le développement du test EG12 devrait faire avancer plus rapidement l'usage de NOX-A12 en permettant une stratification des patients plus répondeurs lors des prochains essais cliniques. **En outre, le score EG12 est indicateur d'une meilleure médiane de survie (SG) : 481 jours (16 mois) pour EG élevé contre 338 jours (11 mois) pour les patients à EG12 faibles. Il en est de même pour la médiane de SSP qui est multipliée par 2 pour les scores ES12 élevés (6,1 mois) contre 3,06 mois pour les autres (score faible).**

En juin 2022, TME Pharma a initié une collaboration avec le **National Cancer Institute (NCI)** des National Institutes of Health (**NIH**) des États-Unis, afin d'explorer plus avant les effets des principaux composés de TME Pharma, l'inhibiteur de CXCL12, **NOX-A12** et l'inhibiteur de CCL2, **NOX-E36**, **individuellement et combinés**, sur les tumeurs cérébrales. Le programme de recherche a été dirigé par Mark R. Gilbert, M.D., chef de la branche Neuro-Oncologie au Centre de recherche sur le cancer du National Cancer Institute (NCI/CCR). Dans le cadre de cet accord, TME Pharma a fourni NOX-A12 et mNOX-E361 au NCI pour effectuer des tests précliniques dans différentes combinaisons avec des traitements immunomodulateurs, y compris des **inhibiteurs de points de contrôle immunitaire**. Les différentes combinaisons sont testées dans une série d'expériences sur trois modèles murins de cancer du cerveau, avec une caractérisation approfondie et détaillée du microenvironnement tumoral. Les études sont en cours.

## Looking head

We expect the coming months to be eventful for TME Pharma at various levels.

### Scientific

At ASCO 2023 (American Society of Clinical Oncology) in Chicago, Frank Giordano, principal investigator of the GLORIA study, has presented a scientific paper on the use of a new biomarker capable of predicting the clinical responses of GBM patients to NOX-A12-based therapies. To achieve this, the research teams monitored the presence of NOX-A12 target CXCL12 on several TME cell types: endothelial cells, glioma cells, microglia cells, pericytes and proliferating cells. Results showed that GLORIA patients with higher levels of CXCL12 expression, particularly on endothelial cells and glioma cells (EG12 score), also had better PFS than patients with lower levels (6 months vs. 3 months). The combination of CXCL12 expression frequencies on these two cell populations in the TME therefore gives the EG12 score, which correlates with PFS or SSA (Survival Without Aggravation). In addition, an increase in this score appears to be beneficial in prolonging overall survival in comparison to the lower score (15.8 months vs. 11.1 months).

The significance of these initial results is essential in more ways than one. Firstly, they confirm the central role played by CXCL12 in tumor progression, acting on both blood vessel cells and tumor cells. Then, if the predictivity of this marker is confirmed by other studies, TME Pharma should be able to stratify the patient population according to the EG12 score, both in future clinical trials and in real-life situations. With NOX-A12, TME Pharma will be developing new approaches to precision medicine in a particularly heterogeneous cancer. The validation of **this predictive test** should also facilitate the therapeutic development of NOX-A12, both in regulatory terms (molecule and companion "diagnostic") and in terms of healthcare pathways.

By specifically blocking CXCL12 and its impact on TME, TME Pharma is naturally in the world of targeted therapies. Targeted therapies are defined by the French National Cancer Institute (INCa) as "therapies aimed at blocking the growth or spread of tumors by interfering with molecular abnormalities or mechanisms responsible for the development or dissemination of cancer cells". In addition, the development of the EG12 test should accelerate the use of NOX-A12, enabling stratification of more responsive patients in future clinical trials. **In addition, the EG12 score is indicative of a better median survival (OS): 481 days (16 months) for high EG versus 338 days (11 months) for low EG12 patients. The same is true for median PFS, which is doubled for high EG12 scores (6.1 months) versus 3.06 months for the patient with lower score.**

In June 2022, TME Pharma initiated a collaboration with the **National Cancer Institute (NCI)** of the U.S. National Institutes of Health (**NIH**), to further explore the effects of TME Pharma's lead compounds, the CXCL12 inhibitor, **NOX-A12** and the CCL2 inhibitor, **NOX-E36**, **individually and in combination**, on brain tumors. The research program was led by Mark R. Gilbert, M.D., Chief of the Neuro-Oncology Branch at the National Cancer Institute's Center for Cancer Research (NCI/CCR). Under this agreement, TME Pharma has provided NOX-A12 and mNOX-E361 to the NCI for preclinical testing in various combinations with immunomodulatory therapies, including **immune checkpoint inhibitors**. The different combinations are being tested in a series of experiments on three mouse models of brain cancer, with in-depth and detailed characterization of the tumor microenvironment. The studies are ongoing.

### Clinique et réglementaire

Avec ce résultat de suivi à **15 mois**, qui montre que **83 % des patients sont toujours en vie** et la possibilité d'avoir dans un avenir relativement proche un **test diagnostic et prédictif** basé sur la **mesure du score EG12** (taux de CXCL12 sur les cellules endothéliales et de gliome), TME Pharma se trouve dans une position favorable. Favorable cliniquement, puisqu'à ce jour aucun autre patient n'est décédé et que non seulement le taux de survivant à **15 mois** est élevé, mais il semble que les patients sont relativement stables, puisque la réponse mRANO (réponses partielle > 6 mois) est du même ordre (83 %). Des données qui se comparent très favorablement avec les différentes données obtenues. Réglementairement avec les agences d'enregistrement, du fait que le NOX-A12 a reçu le statut de médicament orphelin et qu'au regard des données exceptionnelles de survie, il pourrait bénéficier des procédures BTM (Breakthrough Therapy) à la FDA et de l'initiative PRIME de l'EMA. Ces deux programmes cherchant à accélérer le développement des médicaments ciblant des besoins médicaux non satisfaits. Toutefois nous pensons que plusieurs options s'offrent à TME Pharma pour poursuivre le développement du NOX-A12 dans le glioblastome.

GBM AGILE. Tout d'abord, au regard des résultats, et des discussions avec les agences réglementaires, TME Pharma pourrait rejoindre l'étude pivot GBM AGILE du Glioblastoma Adaptive Global Innovative Learning Environment de la Global Coalition for Adaptive Research (GCAR). Cette plateforme évalue plusieurs thérapies expérimentales pour les GBM nouvellement diagnostiqués ou récurrents afin de déterminer si les nouveaux traitements constituent une amélioration par rapport aux traitements de référence. Actuellement sont testées plusieurs molécules :

- Le programme AGILE GBM est déjà lancé et il peut s'avérer difficile d'intégrer une nouvelle molécule au sein d'essais déjà initiés avec des molécules comme le regorafenib (Stivarga™) de Bayer, le paxalisib de Kazia Therapeutics, le VAL-083 de Kintara Therapeutics, le VT1021 de Vigeo Therapeutics, le troriluzole de Biohaven. Toutes ces molécules sont testées contre des traitements de référence comme le temozolomide, la lomustine.

ENREGISTREMENT ACCELERE (EA). La pertinence des données de TME Pharma (à 15, 18 mois et peut-être même au-delà) pourrait aussi amener la FDA et/ou tout autre agence réglementaire à accorder à la société une procédure d'enregistrement accéléré comparable à celle qui avait faite pour le bevacizumab (Avastin) de Genentech/Roche en 2009 ou celle qui est en cours pour le VAL-083 de Kintara Therapeutics. Pour cela, nous pourrions nous inspirer du protocole adopté par Daiichi Sankyo dans le cadre de l'enregistrement de Delytact. En effet, en juin 2021, le ministère de la Santé, du travail et des affaires sociales japonais enregistrait de manière conditionnelle, le Delytact comme une thérapie médicale régénérative par virus oncolytique. Pour cela, le ministère a pris en considération une étude d'efficacité. L'essai GD01 réalisé sur 13 patients pour laquelle le critère de jugement primaire était le taux de survie 1 an : 92,3 % avec une SSP de 4,8 mois, une mSG de 20,2 mois. Des résultats auxquels TME Pharma peut se comparer **positivement (taux de SG à 15 mois : 83 % ; taux de réponse radiographique : 100% ; réponse mRANO durable à 83% ; mSSP et mSG non encore atteints)**.

Une troisième option est possible : bien que nous pensions qu'elle a peu de chance de se produire. Il s'agit de l'entrée de NOX-A12 dans un programme d'accès précoce (Early Access Program). Aussi bien la FDA que l'EMA proposent ce genre de programme qui permet de mettre à disposition des patients une molécule prometteuse dont le développement n'est pas totalement finalisé.

### Clinical and regulatory

With this interim follow-up result at **15 months**, showing that **83% of patients (5 of 6) are still alive**, and the possibility of having a **diagnostic and predictive test** based on measurement of the **EG12 score** (CXCL12 levels on endothelial and glioma cells) in the relatively near future, TME Pharma is in a favorable position. Clinically, since to date no other patient has died, and not only the **15-month survival rate** is high, but it seems that patients are relatively stable, since the durable mRANO responses (partial response > 6 months) is of the same order (83%). This compares very positively with other data obtained. Regulatory, as NOX-A12 has been granted orphan drug status, and in view of the exceptional survival data, it could benefit from the FDA's BTM procedures and the EMA's PRIME initiative. Both programs seek to accelerate the development of drugs targeting unmet medical needs. However, we believe that TME Pharma has several options for pursuing the development of NOX-A12 in glioblastoma

GBM AGILE. Firstly, considering the results, and discussions with regulatory agencies, TME Pharma could join the Global Coalition for Adaptive Research's (GCAR) Glioblastoma Adaptive Global Innovative Learning Environment (GBM AGILE) pivotal study. This platform is evaluating several experimental therapies for newly diagnosed or recurrent GBM to determine whether new treatments represent an improvement over reference treatments. Several molecules are currently being tested:

- The AGILE GBM program has already been launched, and it may prove difficult to integrate a new molecule into trials already initiated with molecules such as Bayer's regorafenib (Stivarga™), Kazia Therapeutics' paxalisib, Kintara Therapeutics' VAL-083, Vigeo Therapeutics' VT1021, Biohaven's troriluzole. All these molecules are being tested against reference treatments such as temozolomide and lomustine.

ACCELERATED REGISTRATION (AR). The relevance of TME Pharma's data (at 15, 18 months and perhaps even beyond) could also lead the FDA and/or any other regulatory agency to grant the company an accelerated registration procedure comparable to the one used for Genentech/Roche's bevacizumab (Avastin) in 2009, or the one currently underway for Kintara Therapeutics' VAL-083. We could draw inspiration from the protocol adopted by Daiichi Sankyo for the registration of Delytact. In June 2021, Japan's Ministry of Health, Labor, and Welfare conditionally registered Delytact as a regenerative medical therapy using oncolytic viruses. For this, the Ministry took into consideration an efficacy study. The GD01 trial involving 13 patients, for which the primary endpoint was the 1-year survival rate: 92.3%, with a PFS of 4.8 months and a mOS of 20.2 months. These are results with which TME Pharma can compare **positively (15 months-OS rate: 83%; radiographic response rate: 100%; durable mRANO response rate: 83% mPFS and mOS yet to be reached)**.

A third option is possible, although we believe it is unlikely to happen. This is the entry of NOX-A12 into an Early Access Program. Both the FDA and the EMA have this kind of program, which makes it possible to make available to patients a promising molecule whose development has not yet been fully finalized.

## TME Pharma a étoffé son CS

Durant 2022, deux experts mondiaux du cancer du cerveau ont rejoint le conseil scientifique de TME Pharma. Il s'agit du Pr. **Monika Hegi** qui dirige le laboratoire de biologie et de génétique des tumeurs cérébrales du département des Neurosciences clinique de l'hôpital universitaire de Lausanne. Ce sont les travaux fondateurs du Pr. Hegi, qui ont établi **l'importance de la méthylation du promoteur de la MGMT sur le bénéfice clinique du temozolomide**. Le Dr. **Michael Lim** a aussi rejoint le CS. C'est un neurochirurgien réputé internationalement qui a intensément travaillé sur **les immunothérapies, leurs résistances** et leurs toxicités, notamment dans les cancers du cerveau. Ces deux personnes retrouvent José Saro, le président du CS. Par ailleurs, TME Pharma a mis en place plusieurs comités (comité d'audit, comité de rémunération) au sein de son conseil de surveillance composé de : Susan Coles, Oscar Izeboud et Maurizio Petitbon. La gouvernance globale que TME Pharma mise en place depuis deux exercices, renforce donc la visibilité « Business » de TME Pharma tout en permettant d'envisager avec sérénité l'entrée de nouveaux investisseurs attirés par les résultats cliniques de NOX-A12. Elle est aussi un élément de sa crédibilité présente et future notamment lors des négociations avec des tiers industriels.

## Commentaire sur l'exercice 2022

TME Pharma, qui est encore en phase très active de R&D ne génère pas de revenus. Toutefois, nous pensons que l'ensemble des données cliniques produites jusqu'à maintenant et très certainement les résultats de suivi à 15 mois et au-delà devraient rapprocher encore la société d'un potentiel accord de collaboration ou d'un accord de licence. En effet, l'industrie pharmaceutique et la communauté médicale sont à la recherche de molécules innovantes et efficaces dans un certain nombre de pathologies aux besoins médicaux manifestes comme le GBM, le cancer du pancréas et bien d'autres indications.

Les dépenses de R&D de TME Pharma se sont élevées à 8,15 M€ en recul de -23,5 % YoY (10,6 M€). Cette baisse est principalement associée à la baisse des coûts de production des lots cliniques et ainsi que des procédures d'études. Alors que dans le même temps, les frais liés aux coûts de maintenance de brevets, aux services de conseil ainsi que les frais de personnels compensaient en partie cette réduction. Cependant, ces investissements de R&D ont tout de même représenté 68 % des coûts d'exploitation de l'exercice.

Par contre, les frais généraux et administratifs ont progressé de +35 % YoY passant de 2,88 M€ à 3,88 M€. Ce sont l'augmentation des dépenses de personnel, des frais juridiques, de conseil et d'audit, (notamment pour des opérations sur le capital social et le changement de dénomination), qui sont les principaux contributeurs de cet accroissement. A des fins d'augmentation de sa visibilité, TME Pharma a aussi augmenté ses dépenses de relations publiques (presse et investisseurs). Malgré cela l'EBE (ou résultat d'exploitation) s'apprécie positivement +9,3% YoY en passant de -13,3 M€ à -12,03 M€, une situation, principalement dû au recentrage momentané de la société sur l'étude GLORIA et le suivi de ses extensions.

Le résultat financier se déprécie en reculant d'un peu plus de -106 % YoY à -3,4 M€ contre -1,5 M€. Cette perte financière correspond principalement aux pertes sur la comptabilisation des Obligations convertibles ASO, les pertes de conversion et les droits de conversion. La perte nette pour l'exercice 2022 s'établit à -15,13 M€ en recul de -4,75% YoY.

### La trésorerie en ligne de mire

En avril 2023, TME Pharma a levé 2 M€ auprès d'investisseurs professionnels et avec une clause de lock-up de 6 mois sur les actions nouvelles ainsi que les OC en circulation. Cette levée est indicatrice de deux choses. Tout d'abord, la confiance que le fonds Atlas Special Opportunities (ASO) place en la société TME Pharma avec le soft lock-up sur les OC restantes pour une durée de 6 mois. Ensuite, le fait que la société TME Pharma est confiante dans sa capacité démontrer un véritable bénéfice de la combinaison RT+NOX-A12+BEV chez les patients atteints de GBM nouvellement diagnostiqué.

## TME Pharma has strengthen its SAB

During 2022, two world experts in brain cancer joined TME Pharma's Scientific Advisory Board. **Prof. Monika Hegi**, who heads the Laboratory of Biology and Genetics of Brain Tumors in the Department of Clinical Neurosciences at the University Hospital of Lausanne, has joined the Scientific Advisory Board. It was Prof. Hegi's seminal work that established **the importance of MGMT promoter methylation on the clinical benefit of temozolomide**. Dr. **Michael Lim** has also joined the SC. He is an internationally renowned neurosurgeon who has worked extensively on **immunotherapies, their resistance**, and toxicities, particularly in brain cancers. These two people are joined by José Saro, the Chairman of the Board. In addition, TME Pharma has set up several committees (audit committee, remuneration committee) within its supervisory board composed of: Susan Coles, Oscar Izeboud and Maurizio Petitbon. The global governance that TME Pharma has put in place over the past two fiscal years strengthens the company's business visibility, while allowing us to look forward with confidence the entry of new investors attracted by the clinical results of NOX-A12. It is also an element of its present and future credibility, particularly during negotiations with third industrial parties.

## Commentary on fiscal year 2022

TME Pharma, which is still in a very active R&D phase, is not generating revenues. However, we believe that all the clinical data generated so far and most certainly the 15-month follow-up results and beyond should bring the company even closer to a potential collaboration or licensing agreement. Indeed, the pharmaceutical industry and the medical community are looking for innovative and effective molecules in a number of diseases with clear medical needs such as GBM, pancreatic cancer and many other indications.

TME Pharma's R&D expenses amounted to €8.15 million, down -23.5% YoY (€10.6 million). This decrease is mainly associated with lower costs to produce clinical batches and study procedures. At the same time, expenses related to patent maintenance costs, consulting services and personnel costs partly offset this reduction. However, these R&D investments still represented 68% of the operating costs for the year.

On the other hand, general and administrative expenses increased by +35% YoY from €2.88m to €3.88m. The main contributors to this increase were higher personnel, legal, consulting and auditing expenses (particularly for transactions involving the company's capital and the change of name). To increase its visibility, TME Pharma has also increased its public relations expenses (press and investors). Despite this, EBITDA (or operating result) increased by +9.3% YoY from -13.3 M€ to -12.03 M€, a situation mainly due to the temporary refocusing of the company on the GLORIA study and the follow-up of its extensions.

The financial result is depreciated by a little more than -106% YoY to -3.4 M€ against -1.5 M€. This financial loss corresponds mainly to losses on the recognition of ASO convertible bonds, conversion losses and conversion rights. The net loss for fiscal year 2022 is -15.13 M€, down -4.75% YoY.

### Cash position on target

In April 2023, TME Pharma raised €2 million from professional investors with a 6-month soft lock-up clause on the new shares and outstanding convertible bonds. This raising is indicative of two things. First, the confidence that the Atlas Special Opportunities (ASO) fund has in TME Pharma with the soft lock-up on the remaining CBs for a period of 6 months. Second, the fact that TME Pharma is confident in its ability to demonstrate a real benefit of the RT+NOX-A12+BEV combination in newly diagnosed GBM patients.

## Argumentaire d'investissement

Dans le cadre d'un investissement, nous notons plusieurs aspects clés du modèle d'affaires de TME Pharma qui nous semblent attrayants :

1. Le besoin médical non satisfait est important dans le **GBM nouvellement diagnostiqué à promoteur MGMT non-méthylé**. En effet, le glioblastome présente l'une des **pires espérances de vie de tous les cancers, avec des taux de survie de 8-15 mois et de 3-9 mois pour les patients avec un GBM récidivant (GBMr)**. En général, le taux de survie à deux ans est de **18 %** et le taux de survie à cinq ans est de **4 %**.
2. Les traitements actuels sont insuffisants – le standard de soins actuel est une chirurgie d'ablation du tissu tumoral suivie d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie avec du temozolomide (TMZ). Cet agent alkylant qui induit des cassures dans l'ADN des cellules a été approuvée en 2005, puis un seul traitement supplémentaire approuvé qui peut être considéré comme efficace, approuvé à la fin de 2009 (Avastin®) pour le GBMr. Malgré cela, la survie médiane globale a augmenté d'environ 2 mois pour atteindre 8,5 mois au cours de cette période.
3. TME Pharma a montré que l'association radiothérapie avec le NOX-A12 (OLA) améliorait les résultats de survie chez ces patients pour lesquels la chimiothérapie standard (TMZ) est peu efficace (non-méthylation du promoteur). De plus, l'essai en cours (RT+ NOX-A12+BEV) montre **une survie globale augmentée par rapport au traitement de référence (83 % à 15 mois)**.
4. Un patient nouvellement diagnostiqué a **70 % de chances d'être éligible à la chirurgie**, avec des tumeurs parfois non résectables (chirurgie incomplète). L'un des objectifs du traitement par la combinaison RT+ NOX-A12+BEV serait **de réduire l'occurrence de la récurrence dans le temps et en importance**. Nous pensons l'association OLA +BEV comme modalité de traitement agissant à la fois sur le MET et sur l'angiogenèse, TME Pharma est bien placé pour augmenter ces taux.
5. L'intérêt pharmaceutique est élevé – les accords de licence et les opérations de M&A se sont multipliés dans le domaine de l'oncologie et du GBM au cours des 24 derniers mois pour une valeur totale de près **d'un milliard de dollars US** en paiements initiaux et en paiements d'étape. Toutefois aucune molécule n'a été enregistré.
6. L'étude actuelle met en évidence un bénéfice potentiel - une amélioration spectaculaire de la survie globale (**83 % des patients en vie à 15 mois de suivi**) pour RT+ NOX-A12+BEV par rapport aux données historiques pour la RT+TMZ. De même, la réponse durable de mRANO (réponse partielle > 6 mois) est de **83 %** est significative, indiquant un bon taux de contrôle de la maladie. Par ailleurs, **la mobilisation des lymphocytes CD8 activés** est aussi un excellent signe de l'effet de NOX-A12 sur le compartiment immunologie : des éléments également très prometteurs.
7. Un seul essai pivot peut s'avérer suffisant pour obtenir l'approbation de la FDA, grâce notamment à la gravité de la pathologie et au statut de médicament orphelin concédé par la FDA en 2014.

## Investment rationale

From an investment perspective, we note several key aspects of TME Pharma's business model that we find attractive:

1. The unmet medical need is high in **newly diagnosed GBM with non-methylated MGMT promoter**. Indeed, glioblastoma has one of the **worst life expectancies of all cancers, with survival rates of 8-15 months and 3-9 months for patients with recurrent GBM (rGBM)**. In general, the two-year survival rate is **18%**, and the five-year survival rate is **4%**.
2. Current treatments are inadequate - the current standard of care is surgery to remove tumor tissue, followed by radiotherapy and chemotherapy with temozolomide. This alkylating agent, which induces breaks in the cells' DNA, was approved in 2005, followed by a single additional approved treatment that can be considered effective, approved at the end of 2009 (Avastin®) for rGBM. Despite this, median overall survival has increased by around 2 months to 8.5 months over this period.
3. TME Pharma has shown that the combination of external beam radiotherapy with NOX-A12 (OLA) improves survival in these patients, for whom standard chemotherapy (TMZ) is ineffective (MGMT promoter unmethylated). In addition, the current trial (RT+NOX-A12+BEV) shows increased **survival compared with the reference treatment (83% at 15 months)**.
4. A newly diagnosed patient has an **70% chance of being eligible for surgery**, with tumors sometimes unresectable (incomplete surgery). One of the aims of treatment with the RT+NOX-A12+BEV combo would be to reduce **the occurrence of recurrence in time and in importance**. We believe the NOX-A12+BEV combination to be a treatment modality acting on both TME and angiogenesis, and TME Pharma is well placed to increase these rates.
5. Pharmaceutical interest is high - licensing agreements and M&A deals have multiplied in oncology and GBM over the past 24 months for a total value of almost **US\$1 billion** in upfront and milestone payments. However, no molecules have been registered.
6. The current study highlights a potential benefit - a dramatic improvement in overall survival (**83% of patients alive at 15 months' follow-up**) for RT+ NOX-A12+BEV compared with historical data for RT+TMZ, which continues to improve as patients remain on study. Similarly, durable mRANO responses (partial response > 6 months) at **83%** are also significant indicating a good rate of disease control. In addition, the **mobilization of activated CD8 lymphocytes** is also an excellent sign of NOX-A12's effect on the immunology compartment: also, very promising elements
7. A single pivotal trial may prove sufficient to gain FDA approval, thanks in part to the severity of the condition and the orphan drug status granted by the FDA in 2014.

## Valuation

### rNPV

#### Discount rate calculation

The discount rate results from the weighted average rate between the capital cost and the cost of financial debt. The cost of capital is calculated based on the CAPM model to which is added a Small Cap risk premium according to the following formula:

$$\text{Cost of capital} = R_f + \beta * (R_m - R_f) + \text{Small Caps risk premium}$$

R<sub>f</sub>: risk free rate

(R<sub>m</sub>-R<sub>f</sub>): stock market risk premium

Depending on the company size, we add a Small Caps premium to the cost of capital. The Small Caps premium is calculated according to six criteria which are objectively evaluated. For each criterium, there are five increments from - de ++. Each move upwards adds 20 basis points to the cost of capital.

Please find below the criteria table:

Criteria	Rating Scale				
	++	+	=	-	--
<b>Company governance<sup>1</sup></b>	4	3	2	1	0
<b>Liquidity<sup>2</sup></b>	[66 % ; 100 %]	[33 % ; 66 %]	[15 % ; 33 %]	[5 % ; 15 %]	[0 % ; 5 %]
<b>Revenue size (€M)</b>	[150 ; +∞[	[100 ; 150[	[50 ; 100[	[25 ; 50[	[0 ; 25[
<b>Operating profitability</b>	[25 % ; 100 %]	[15 % ; 25 %]	[8 % ; 15 %]	[3 % ; 8 %]	[0 % ; 3 %]
<b>Gearing</b>	] -∞ % ; -15 %]	] -15 % ; 15 %]	] 15 % ; 50 %]	] 50 % ; 80 %]	] 80 % ; +∞ %]
<b>Client Risk<sup>3</sup></b>	[0 % ; 10 %]	] 10 % ; 20 %]	] 20 % ; 30 %]	] 30 % ; 40 %]	] 40 % ; 100 %]

In the case of Implanet, we obtain the following matrix:

	++	+	=	-	--	Small Caps Premium
Company governance						0,60%
Liquidity						0,20%
Revenues size						1,00%
Operating profitability						1,00%
Gearing						1,00%
Client risk						1,00%
<b>TOTAL</b>						<b>4,80%</b>

Based on the risk free of 2.86% (3 months mean of OAT TEC-10 – Source: Agency France Trésor), a market risk premium of 8% (source: Fairness Finance, Market Risk Premia), a beta of 1.34, a Small Caps risk premium of 4.8%, we get to a discount rate of 18.40%.

Risk free rate	Risk premium	Beta	Small Caps Risk Premium	Cost of capital	Cost of debt	Financial Leverage	Taxe rate	WACC
2,86%	8,00%	1,34	4,8%	18,4%	0,0%	0%	25,0%	<b>18,40%</b>

Source: Agency France Trésor, Fairness Finance, Market Risk Premia, Damodaran, *In Extenso Finance estimates*

<sup>1</sup> The quality of corporate governance is assessed according to the following four criteria: separation of the functions of Chairman and Chief Executive Officer or operation based on a Supervisory Board and an Executive Board; presence of independent members on the Board of Directors or Supervisory Board; presence of non-voting members or supervisory bodies; existence of specialized committees.

<sup>2</sup> Capital turnover rate in a year.

<sup>3</sup> Share of gross margin represented by the 5 largest customers.

## Enterprise value calculation

Using our 18.40% discount rate, we obtain the following discounted cashflow statement for the period 2023E – 2031E (in €M).

	2022	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028	2029E	2030E	2031E
Revenues	0	0	5	15	36	3.27	54.93	25.8	72.12	44.07
EBITDA	-12.03	-11.95	-6.98	3.02	24.02	-8.71	42.94	13.81	60.14	32.09
Taxes	-2.42	-2.41	-1.41	0.59	4.67	-1.71	8.36	2.68	11.71	6.24
Investments	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Working Capital Variation	0.21	0	1.27	2.55	5.35	-8.33	13.15	-13.98	0	0
Net CF	-9.81	-9.54	-6.84	-0.12	14	1.34	21.44	25.12	48.43	25.85
Likelihood 2023	0.22	0.22	0.14	0.14	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
risk adjusted CF	-0.05	-0.05	0.15	0.94	2.61	0.25	4.19	1.97	5.51	3.36

For the period following the forecasts, we apply a terminal growth rate in two times, and obtain the following table (in €m):

	Growth of FCF	Value	%
<b>1-10 year period</b>		<b>5,3</b>	<b>20,7%</b>
Colorectal Cancer		0,0	0,0%
Pancreatic cancer		0,0	0,0%
Glioblastoma		5,3	20,7%
<b>11-20 year period</b>	<b>0,5%</b>	<b>14,3</b>	<b>55,2%</b>
<b>Infinite growth</b>	<b>0,5%</b>	<b>6</b>	<b>24,1%</b>
<b>Total</b>		<b>25,8</b>	<b>100,0%</b>

Source: In Extenso Finance estimates

Thus, TME Pharma enterprise value stands at € 25.8 million.

## Price per share calculation

The table below details the final calculation of equity value per share.

rCF	25,2
+ Financial assets	0,0
+ Assets consolidated on an equity basis	0,0
- Provisions	0,0
- Net Financial debt	-2,0
- Minorities	0,0
+ Discounted tax loss carry forward	(1,9)
= Equity value (in EUR million)	25,3
Number of shares (in million)	5,317
<b>Share valuation (in EUR)</b>	<b>4,76</b>

Source: In Extenso Finance estimates

Consequently, the use of the risk-adjusted Net Present Value method values TME Pharma's at € 4.76 per share, representing an upside of +289.9 % compared to the last closing price of € 1.22 on June 30<sup>th</sup>, 2023.

## Comparable companies' valuation (peers)

### Comparable selection

TME Pharma designs, develops, and will market a set of anti-cancer medications targeting the tumor microenvironment. There are only a few companies (BioLineRx, Halozyme) involved in tumor microenvironment modulation. Most of the other companies are developing cellular therapies based on modification of T Cell Receptors (Adaptimmune, Medigene). Some are involved in the development of small molecules or targeted therapies (Kura).

**Adaptimmune Therapeutics Plc** : Founded in 2008, Adaptimmune is a clinical-stage biopharmaceutical company focused on the development of novel cancer immunotherapy products for cancer patients. The company is developing a pipeline of enhanced T-cell therapies targeting MAGE AFP tumor antigens expressed in multiple solid tumors. The anti-MAGE-A4 the most advanced compound is now in phase 2/3 in synovial sarcoma, head & neck cancer in combo with pembrolizumab.

**Affimed NV**. Founded in 2000 and headquartered in Heidelberg, Germany, Affimed engages in the discovery and development of cancer immunotherapies. It is a clinical-stage immuno-oncology company committed to giving patients back their innate ability to fight cancer by actualizing the untapped potential of the innate immune system. The company's proprietary ROCK platform predictably generates customized innate cell engager molecules, which use patient's immune cells to destroy tumor cells, in a tumor-targeted approach to recognize and kill a range of hematologic and solid tumors.



**BioLineRx, Ltd.** Founded in 2003 and headquartered in Israel, BioLine is a clinical drug development company which conducts a lead development program, motixafortide, a novel selective inhibitor of the CXCR4 chemokine receptor. It may support diverse therapeutic approaches in oncology and other diseases. FDA accepted NDA for Aphexda (motixafortide) in stem cell mobilization for autologous transplantation in patients with multiple myeloma.

**CellDex Therapeutics, Inc.** This company, headquartered in Hampton, NJ, engages in the business of development, manufacturing, and commercialization of novel therapeutics for human health care. Its drug candidates can engage the human immune system and directly inhibit tumors to treat specific types of cancer and other diseases. Its pipeline includes Varlilumab, CDX-1140, and CDX-301, and CDX-3379.

**CNS Pharmaceuticals, Inc.** Founded in July 2017 and headquartered in Houston, TX, CNS Pharma is a preclinical stage pharmaceutical company, which engages in the development of anticancer drug candidates for the treatment of primary and metastatic brain and central nervous system tumors. Its product pipeline includes berubicin, and CNS-12.

**Halozyme :** Founded in 1998 and public since 2004, this company develops novel oncology therapies targeting the tumor microenvironment (TME). PEGPH20, a pegylated version of rHuPH20 targets hyaluronan tumors, allowing activated immune cells to reach the very center of tumors. Nevertheless, Halozyme announced in 2019, stopping the development of PEGPH20. With PEG-ADA2, an engineered human recombinant adenosine deaminase, Halozyme will continue to work on TME.

**Innate Pharma:** Created in 1999, in Marseilles, France, Innate Pharma has for mission the development of anticancer immunotherapies based on innate immunity, which is the first immunological defence barrier. Innate develops an expertise in NK cell modulation. The company has developed products based on adaptive immunity (T & B Cells, NK/T) using the antigen specific memory. Innate Pharma has several partnerships with AstraZeneca, Sanofi, BMS, Novo Nordisk to name a few.

**Kura Oncology:** Since 2014, Kura Oncology is developing targeted therapeutics: Tipifarnib™, a Farnesyltransferase inhibitor, as well as a Farnesyltransferase inhibitor of new generation aiming at solid tumors. Kura Oncology is currently working on precision medicine and should very soon register its Tipifarnib with the FDA.

**Medigene AG:** This German company, Medigene AG, publicly listed biotechnology company, has its headquarter in Martinsried, Germany. Medigene is developing new immunotherapies to enhance T cell activity against solid cancers. The first product candidates are in clinical development. Medigene's focus is on the development of tumor-specific T Cells (TCR-Ts).

**Molecular Templates Inc. :** Molecular Templates is a clinical-stage biopharmaceutical company focused on the discovery and development of the next generation of immunotoxins called engineered toxin bodies (ETBs) which are a novel class of therapeutics with unique biology and a differentiated mechanism of action. ETBs are targeted, designed to induce their own internalization and destroy tumor cells that are resistant to other therapeutic modalities.

**Moleculin Biotech, Inc.** is a clinical stage pharmaceutical company. It engages in the business of growing a pipeline including phase 2 clinical programs for hard-to-treat cancers and viruses. Founded in 2015, the company is headquartered in Houston, TX.

**OSE Immunotherapeutics:** Based in Nantes and Paris, OSE Immunotherapeutics is an integrated biotechnology company focused on developing and partnering therapies to control the immune system for immuno-oncology and autoimmune diseases. OSE's immuno-oncologic R&D is focused on myeloid targets, auto-immunity & inflammation, and T-Cell-based vaccination. That is why OSE's pipeline is structured around different immunologic products (TEDOPI: a therapeutic vaccine with neo-epitopes, BI 765063, an antagonist of CD-47-SIRPa, a new myeloid checkpoint CLEC-1).

**Qualigen Therapeutics.** Qualigen is a clinical-diversified life sciences company focused on developing treatments for adult and pediatric cancers with potential for Orphan Drug Designation, while also commercializing diagnostics. The pipeline includes cancer drug compounds such as QN-302, RAS, QN-247, as well as STARS, a DNA/RNA-based treatment device.

**Vascular Biogenics:** This Israeli company was founded in 2000, to develop a cancer platform. The first product from the platform was VB-111, designed to address solid tumors by two mechanisms. By selectively targeting the blood vessels required by tumor growth, VB-111 will induce an apoptosis and then recruit immune cells into the tumor thanks to its viral vector. Vascular is currently conducting clinical trials in ovarian cancer, GBM, metastatic Colorectal Cancer (mCRC).

**X4 Pharmaceuticals, Inc.** operates as a biotechnology company, which engages in developing human antibodies for treating infectious diseases. The company focuses on restoring healthy immune system function by developing novel therapeutics for the treatment of rare diseases. Its products in pipeline include X4P-001, X4P-002, and X4P-003.

The table below summarizes the main aggregates in €m, of the companies making up our peer group:

	Sales 23	Sales 24	Sales 25	Ebitda23	Ebitda24	Ebitda25	Ebit23	Ebit24	Ebit25	Earnings 23
Adaptimmune Therapeutics PLC	75.55	33.91	35.53	-185.69	-112.29	-125.42	-98.78	-134.14	-164.61	-97.94
Affimed	20.85	17.66	24.86	-91.05	-124.08	-148.61	-125.22	-118.7	-130.8	-124.28
BioLineRx Ltd.	1.47	22.58	34.34	-28.5	-37	NS	-34.35	-12.74	-4.49	-39.08
CNS Pharmaceuticals	NS	NS	NS	-14.92	NS	NS	-22.67	-34.01	-41.9	-22.68
CellDex Therapeutics	2.62	2.2	1.88	-105.7	-134.1	-163.1	-132.33	-153.91	-177.73	-127.75
Halozyme Therapeutics Inc.	822.05	1067.6	1182.78	339.07	469.42	635.05	346.67	583.1	702.18	269.4
Innate Pharma SA	48.31	73.98	108.96	-21.23	-20.47	-1.61	-37.45	-30.15	8.88	-36.19
Kura Oncology Inc.	0	27.49	240.29	-139.11	-156.6	-194.2	-163.61	-167.97	-46.69	-157.58
Medigene AG	NS	NS	NS	13.38	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Molecular Templates Inc.	33.67	13.55	6.3	-81.07	NS	NS	-48.7	-74	-73.8	-51.43
Moleculin Biotech	0	0	21.32	-30.42	NS	NS	-33.61	-35.7	-13.96	-32.89
OSE Immunotherapeutics SA	24.88	27.48	79.15	-20.48	-0.56	0.09	-2.49	-1.86	52.1	-7.96
Qualigen Therapeutics Inc.	6.4	6.5	6.6	-17.6	NS	NS	-17.6	-20.3	-21.7	-17.2
Vascular Biogenics	NS	NS	NS	-31.8	NS	NS	NS	NS	NS	NS
X4 Pharmaceuticals	0.31	47.74	63.31	-86.08	NS	NS	-109.63	-84.9	-75.13	-105.84

Source : FactSet

	Market cap	Debt net	Minority	EV
Adaptimmune Therapeutics PLC	145.2	-181.53	0	-36.32
Affimed	78.42	-183.67	0	-105.25
BioLineRx Ltd.	85.36	-38.76	0	46.6
CNS Pharmaceuticals	7.68	-9.65	0	-1.96
CellDex Therapeutics	1507.76	-300.12	0	1207.64
Halozyme Therapeutics Inc.	4112.76	1143.31	0	5256.06
Innate Pharma SA	226.47	-63.22	0	163.25
Kura Oncology Inc.	699.04	-423.96	0	275.08
MediGene AG	46.79	-31.48	0	15.31
Molecular Templates Inc.	23.67	-10.47	0	13.2
Moleculin Biotech	15.2	-42.69	0	-27.49
OSE Immunotherapeutics SA	62.94	19.17	0	82.11
Qualigen Therapeutics Inc.	4.34	-4.48	-2.39	-2.54
Vascular Biogenics	17.43	-20.52	0	-3.09
X4 Pharmaceutials	257.95	-83.58	0	174.37

Source : FactSet

## Valuation

This table summarizes the ratio of comparable companies:

	EV/Sales 23	EV/Sales 24	EV/Sales 25	EV/Ebitda23	EV/Ebitda24	EV/Ebitda25	EV/Ebit23	EV/Ebit24	EV/Ebit25
Adaptimmune Therapeutics PLC	-0.48	-1.07	-1.02	0.2	0.32	0.29	0.37	0.27	0.22
Affimed	-5.05	-5.96	-4.23	1.16	0.85	0.71	0.84	0.89	0.8
BioLineRx Ltd.	31.61	2.06	1.36	-1.63	-1.26	NS	-1.36	-3.66	-10.37
CNS Pharmaceuticals	NS	NS	NS	0.13	NS	NS	0.09	0.06	0.05
CellDex Therapeutics	460.93	548.93	644.08	-11.43	-9.01	-7.4	-9.13	-7.85	-6.79
Halozyme Therapeutics Inc.	6.39	4.92	4.44	15.5	11.2	8.28	15.16	9.01	7.49
Innate Pharma SA	3.38	2.21	1.5	-7.69	-7.98	-101.7	-4.36	-5.41	18.38
Kura Oncology Inc.	NS	10.01	1.14	-1.98	-1.76	-1.42	-1.68	-1.64	-5.89
MediGene AG	NS	NS	NS	1.14	NS	NS	NS	NS	NS
Molecular Templates Inc.	0.39	0.97	2.1	-0.16	NS	NS	-0.27	-0.18	-0.18
Moleculin Biotech	NS	NS	-1.29	0.9	NS	NS	0.82	0.77	1.97
OSE Immunotherapeutics SA	3.3	2.99	1.04	-4.01	-147.42	942.67	-32.98	-44.24	1.58
Qualigen Therapeutics Inc.	-0.4	-0.39	-0.38	0.14	NS	NS	0.14	0.13	0.12
Vascular Biogenics	NS	NS	NS	0.1	NS	NS	NS	NS	NS
X4 Pharmaceutials	557.99	3.65	2.75	-2.03	NS	NS	-1.59	-2.05	-2.32

Source : In Extenso Finance, FactSet

This table displays the implied valuations of TME Pharma (in €m) according to the current valuation multiples of the comparable companies:

	Sales 23	Sales 24	Sales 25	Ebitda 23	Ebitda 24	Ebitda25	Ebit 23	Ebit 24	Ebit 25
TME Pharma	0.03	5	0	-11.95	-6.98	-11.98	-12.03	-7.06	-12.06
Resulting Valuation	NS	256.35	-1.98	NS	NS	NS	29.43	27.3	-6.66
Mediane with only Sales	<b>3.53</b>								

Source : In Extenso Finance, FactSet

In addition, given the difference between the average market capitalization of the companies making up the peer group retained and that of Implanet, we apply a size discount, based on the Eric-Eugène Grená model, presented in the methodological note below, to obtain a more relevant valuation of the security.

Applied to TME Pharma, this method leads us to implement a slight size discount of -33.40% to the results mentioned above.

Average capitalization of comparables Cies	EUR	486.07	m
Company Capitalization (not adjusted)	EUR	85.33	m
Capitalization's Ratio		17.55%	
Premium/Discount to apply		-15.47%	

After applying this discount, we obtain the following valuation (€/share):

Median valuation/share (non adjusted)	<b>3.53</b>
Median valuation/share (size-discount adjusted)	<b>2.99</b>

Source : In Extenso Finance, FactSet

The comparable method shows a value per share of € 2.99 per share, i.e., a potential increase in value of +144.4% compared to the closing price on June 30<sup>th</sup>, 2023, of € 1.32.

## Size discount/ Premium methodology

Considering the possible gap between the peers' average market capitalization and the company's, In Extenso Finance implements a discount, or a premium, inspired by the Eric-Eugène Grena's model, to obtain a more relevant valuation of the company.

Works led by Eric-Eugène Grena – SFAF member, former director of BNP Paribas Equity Research and former partner at Clinvest – showed that there exists a risk to implement peers valuation approach without considering the existence of large gaps between the size of the valuated company and the one of its peers.

Thus, it seems important to make a correction by calculating a discount or a premium applied to the estimated company if necessary. The study, which has been made on a conclusive sample, revealed a decrease in the PE ratios regarding the peers' size and that the correction should be of the same order of extent.

The approach followed by In Extenso Finance consists in:

- 1) Calculating the ratio between the estimated company's market capitalization and the one of its peers.
- 2) Implementing, as stated by the previously calculated ratio, a discount, or a premium according to the abacus defined by Eric-Eugène Grena while taking care of using a linear regression between each increment.
- 3) Applying this discount or premium to the estimated market capitalization of the valuated company and thus refining the peer's estimation's relevance.

Capittalization Ratio	Adjustement applied	
<2%		Discount
2%	-34%	
5%	-26%	
10%	-20%	
20%	-146%	
30%	-10%	
40%	-7%	
50%	-5%	
60%	-4%	
80%	-2%	
100%	0%	Premium
120%	2%	
140%	4%	
150%	5%	
160%	7%	
170%	10%	
180%	14%	
190%	20%	
195%	26%	
198%	34%	
>198%		

## Summary of financial statements

### Simplified Income Statement

31/12 (M€)	2021	2022	2023e	2024e	2025e
<b>Revenues</b>	<b>0.12</b>	<b>0.03</b>	<b>0.04</b>	<b>5.04</b>	<b>15.04</b>
% change	ns	ns	ns	ns	ns
<b>Ebitda</b>	<b>-13.32</b>	<b>-12.12</b>	<b>-14.34</b>	<b>-14.89</b>	<b>-13.49</b>
% change	ns	ns	ns	ns	ns
% of revenues	-115,8	-356,5	-326,0	-3,0	-0,9
<b>Ebit</b>	<b>-13.32</b>	<b>-12.12</b>	<b>-14.34</b>	<b>-14.89</b>	<b>-13.49</b>
% change	ns	ns	ns	ns	ns
% of revenues	-11579,4%	-35650,0%	-32596,8%	-295,3%	-89,7%
<b>Financial income and charges</b>	<b>-1.19</b>	<b>-3.1</b>	<b>-1.02</b>	<b>-0.02</b>	<b>0.98</b>
<b>Earnings before tax</b>	<b>-14.5</b>	<b>-15.22</b>	<b>-15.36</b>	<b>-14.91</b>	<b>-12.51</b>
<b>Income tax</b>	<b>0</b>	<b>-0.01</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Tax rate %()	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%
<b>Net earnings</b>	<b>-14.5</b>	<b>-15.23</b>	<b>-15.36</b>	<b>-14.91</b>	<b>-12.51</b>
% change	ns	ns	ns	ns	ns
% of revenues	-12609%	-44779%	-34906%	-296%	-83%

### Balance Sheet – Mains items

31/12 (M€)	2021	2022	2023e	2024e	2025e
Goodwill	0	0	0	0	0
Intangible assets	0	0	0.09	0.09	0.09
Tangible assets	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
Financial fixed assets	0.01	0	0	0	0
<b>Working Capital Requirements</b>	<b>-0.21</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1.27</b>	<b>3.82</b>
% of revenues	ns	ns	ns	ns	ns
Gross financial debts	3.2	4.2	5.2	6.2	7.2
Cash and short term investments	9.46	4.63	4.63	4.63	4.63
<b>Net financial position (net financial debt if a minus)</b>	<b>-6.26</b>	<b>-0.43</b>	<b>0.57</b>	<b>1.57</b>	<b>2.57</b>

### Cash Flows Statement – Main items

31/12 (M€)	2021	2022	2023e	2024e	2025e
<b>Cashflow</b>	<b>-13,2</b>	<b>-12,0</b>	<b>-9,7</b>	<b>-5,7</b>	<b>2,3</b>
Capital expenditures	0,0	0,0	0,0	0,2	0,7
% of revenues	ns	ns	ns	ns	ns
Impact of working capital requirements variation	-0,2	0,2	0,0	1,3	2,5
<b>Free cashflow</b>	<b>-13,0</b>	<b>-12,2</b>	<b>-9,7</b>	<b>-7,2</b>	<b>-0,9</b>

## Ratio

31/12 (M€)	2021	2022	2023e	2024e	2025e
<b>EPS (€)</b>	<b>-1.32</b>	<b>-1.38</b>	<b>-0.89</b>	<b>-0.53</b>	<b>0.2</b>
% change	ns	ns	ns	ns	ns
<b>Market capitalisation (€m)</b>	<b>19.1</b>	<b>7.4</b>	<b>7.4</b>	<b>7.4</b>	<b>7.4</b>
Enterprise value	32.03	24.79	39.45	66.91	137.12
<b>P/E</b>	<b>-1.32</b>	<b>-0.49</b>	<b>-0.48</b>	<b>-0.5</b>	<b>-0.59</b>
<b>Market to Book</b>	<b>40.47</b>	<b>15.68</b>	<b>15.68</b>	<b>15.68</b>	<b>15.68</b>
<b>EV/Sales</b>	<b>278.51</b>	<b>729.15</b>	<b>896.69</b>	<b>13.27</b>	<b>9.11</b>
<b>EV/Ebitda</b>	<b>-2.41</b>	<b>-2.05</b>	<b>-2.75</b>	<b>-4.49</b>	<b>-10.16</b>
<b>EV/Ebit</b>	<b>-2.41</b>	<b>-2.05</b>	<b>-2.75</b>	<b>-4.49</b>	<b>-10.16</b>
<b>Ebitda/Sales</b>	<b>-115.79</b>	<b>-356.5</b>	<b>-325.97</b>	<b>-2.95</b>	<b>-0.9</b>
<b>Ebit/Sales</b>	<b>-115.79</b>	<b>-356.5</b>	<b>-325.97</b>	<b>-2.95</b>	<b>-0.9</b>
<b>Net earnings/Sales</b>	<b>-126.09</b>	<b>-447.79</b>	<b>-349.06</b>	<b>-2.96</b>	<b>-0.83</b>
<b>Gearing</b>	<b>27.39</b>	<b>36.85</b>	<b>67.91</b>	<b>126.08</b>	<b>274.83</b>

## Important Disclosure

### In Extenso Finance ratings and target prices definition

In Extenso Finance Equity Research stock market recommendations reflect the absolute change expected in the share price from a six to twelve-month perspective (in local currencies).

<b>1. Strong Buy</b>	The absolute share price performance is expected to be at least +25 %
<b>2. Buy</b>	The absolute share price performance is expected to be comprised between +10% and +25 %
<b>3. Neutral</b>	The absolute share price performance is expected to be comprised between +10% and +10 %
<b>4. Sell</b>	The absolute share price performance is expected to be comprised between -10% and -25 %
<b>5. Strong Sell</b>	The absolute share price performance is expected to be at least -25 %

Details of valuation methods used by In Extenso Financement & Marché Equity Research in target price calculations are available at [https://finance.inextenso.fr/wpcontent/uploads/2022/11/Methodologie\\_Valo\\_Analyse\\_Fin\\_IFEM.pdf](https://finance.inextenso.fr/wpcontent/uploads/2022/11/Methodologie_Valo_Analyse_Fin_IFEM.pdf)

### Detection of potential conflicts of interest

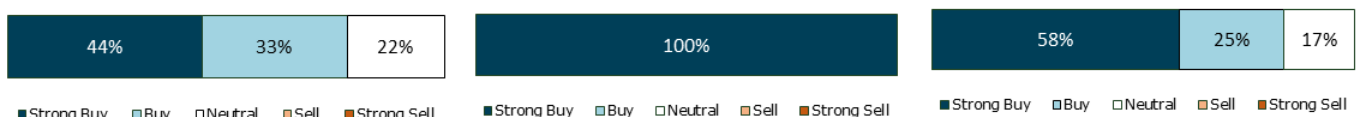
The analyst, In Extenso or any of its employees is a shareholder of the issuer	The issuer subject of this report is a shareholder of In Extenso	Other financial interest between In Extenso and the issuer	In extenso is a market maker or liquidity provider in financial instruments issued by this issuer	In Extenso has received compensation to produce this research report	In Extenso a has received compensation for another service than the production of this research report	This research report was sent to the issuer before its publication
No	No	No	No	Yes	No	Yes*

As an Independent Financial Analyst within the meaning of the AMF General Regulations, In Extenso Finance refers to the administrative and organizational procedures defined by the profession, in compliance with best practices and in the management of conflicts of interest. Strict specific procedures define the internal functioning of financial analysis activities within In Extenso Finance. Additional information can be obtained on simple written request to In Extenso Finance regarding these operating rules.

### Rating and target price evolution throughout the last 12 months

Date	Rating	Target Price
5 <sup>th</sup> July 2023	Semi-Annual Note <b>Strong Buy</b>	<b>€ 3.52</b>
16 <sup>th</sup> March 2023	Equity Flash <b>Strong Buy</b>	<b>€ 2.70</b>
15 <sup>th</sup> November 2022	Equity Flash <b>Strong Buy</b>	<b>€ 5.24</b>
30 <sup>th</sup> June 2022	Equity Flash <b>Strong Buy</b>	<b>€ 0.34</b>

### Ratings distribution



■ Strong Buy ■ Buy □ Neutral ■ Sell ■ Strong Sell

## Additional disclosures

---

The information presented in the previous pages remains partial. It cannot be considered as having a contractual value.

This publication has been written by In Extenso and is provided for information purposes only. It does not constitute an order to buy or sell the security(ies) mentioned in it. It is intended for professional investors and in no way constitutes an investment decision. Therefore, neither In Extenso Financement & Marché, nor its managers, nor its employees can be held responsible for any investment decision.

The information, estimates and comments expressed in this study come from sources considered reliable. However, In Extenso Financement & Marché does not guarantee its accuracy, completeness or reliability. Thus, neither its responsibility, nor that of its managers or employees, can be engaged in any way in this respect. The opinions, assessments, estimates and forecasts contained in this publication reflect the judgment of In Extenso Financement & Marché as of the date mentioned on the first page of the document and may subsequently be modified or abandoned without prior notice.

This publication may not be distributed to persons subject to certain restrictions. In particular, in the United Kingdom, this publication may only be accessed by persons who are 'authorized or exempted persons' under the United Kingdom Financial Services Act 1986, or any regulations made thereunder, or persons as described in section 11(3) of the Financial Services Act 1986 (Investment Advertisement) (Exemption) Order 1997. It is not to be distributed or communicated, directly or indirectly, to any other person. Any person who comes into possession of this publication must inform themselves of and comply with such restrictions. Similarly, this publication may not be distributed in the United States or to its nationals. The security(ies) that are the subject of this publication have not been registered with the Securities and Exchange Commission and sending this study to a resident of the United States is prohibited.

It is possible that In Extenso Financement & Marché has concluded a contract with the issuer on which the financial analysis is based with a view to drafting and distributing one (or more) publication(s), which has (have) been reviewed by the latter. However, if necessary, this publication may be produced by In Extenso Financement & Marché in an independent manner, in accordance with the ethics and rules of the profession.

This publication remains the property of In Extenso Financement & Marché and may not be reproduced or distributed without prior authorization from In Extenso Financement & Marché.