

Date de première diffusion / Publication date 29 octobre 2024 /  
October 29<sup>th</sup>, 2024**Jean Pierre LOZA**Analyste Financier / Equity Analyst  
jploza@genesta-finance.com  
+ 33 1.45.63.68.87**TME Pharma****2024 : Riche en événements, parfait « Kairos » pour TME Pharma**  
L'exercice 23 ainsi que le S1 2024 se sont avérés riches en avancées et événements structurants stratégiques, cliniques, corporates et financiers.  
**Achat Fort avec un TP de 0,61 €.****2024: eventful and founding for "Kairos" for TME Pharma**  
FY23 and H1 2024 proved to be rich in strategic, clinical, corporate, and financial advances and structuring events. **Strong buy with a TP of €0,61.****Recommendation****Closing Price on 28 Oct. 2024****Target Price****1. Strong Buy****€ 0.1386****€ 0.61 (+337.7%)**

Le premier semestre 2024 a été caractérisé pour TME Pharma par des résultats impressionnants et des réunions avec la FDA, qui ont permis de jeter les bases de la poursuite du programme clinique des mois à venir. Mais au-delà de cet aspect, TME Pharma a, non seulement amélioré sa visibilité financière aussi bien par des levées de fonds (5 m€) que de l'optimisation des charges, mais aussi réduit sa charge financière en éliminant la dette convertible de son bilan, se mettant ainsi en situation pour l'accueil de nouveaux actionnaires.

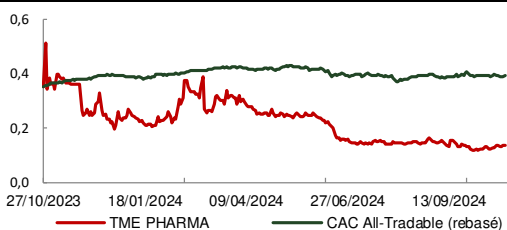
Les résultats cliniques impressionnants de l'expansion de l'étude GLORIA ont suscité l'intérêt de la FDA qui a autorisé une étude randomisée et contrôlée de phase II sur différentes concentrations de l'association RT+NOX-A12+BEV, ainsi que du NOX-A12+RT et un bras control RT+TMZ. Par ailleurs, TME Pharma a renforcé sa structure financière grâce à une levée de fonds de 5 millions d'euros ainsi qu'à la fin des programmes d'obligations convertibles. TME Pharma voit sa visibilité financière s'étendre jusqu'en janvier 2025.

**Nous maintenons notre opinion Achat Fort sur la valeur avec notre TP inchangé à 0,61 € par action.**

The first half of 2024 was characterized for TME Pharma by impressive results and meetings with the FDA, which laid the foundations for the clinical program's further development plans over the coming months. But beyond this aspect, TME Pharma not only improved its financial visibility through fundraising (€5m) and expense optimization, but also reduced its financial burden by eliminating convertible debt from its balance sheet, thus positioning itself to welcome new shareholders.

Impressive clinical results from the expansion of the GLORIA study have aroused the interest of the FDA, which has authorized a randomized, controlled Phase II study of the RT+NOX-A12+BEV different combinations, but also NOX-A12+RT alone and a control arm RT+TMZ. In addition, TME Pharma strengthened its financial structure thanks to a €5 million capital raising and the completion of its convertible bond programs. TME Pharma's financial visibility has been extended to January 2025.

**We maintain our Strong Buy opinion on the stock with our TP unchanged at €0.61 per share.**

**Performances**Absolute perf. 1 month 6 months 12 months  
-6.2% -73.4% -91.7%**Market data**

Reuters / Bloomberg ticker	ALTME.PA / ALTME.FP
Market capitalisation (€m)	5.8
Enterprise value (€m)	6.8
Free Float	4.5 (77%)
Number of shares	42,185,314
Daily volume	€75,153
Capital turnover rate (1 year)	178.32%
High (52 weeks)	€0.52
Low (52 weeks)	€0.12

**Current shareholding structure**

Not Specified

**Agenda**

Q4 2024: Communication on NCI experiments ;

**Key figures**

	2022	2023	2024E	2025E	2026E
Revenues(€m)	0.03	0.02	0.04	0.03	0.03
Change (%)	-	-	-	-	-
EBITDA (€m)	-5.6	-5.6	-6.1	-11.7	-13.5
EBIT (€m)	-5.6	-5.6	-6.1	-11.7	-13.5
EBIT Margin (%)	NS	NS	NS	NS	NS
Net profit gp sh. (%)	-15.2	-6.7	-6.1	-11.7	-13.5
Net margin (%)	NS	NS	NS	NS	NS
EPS	-1.38	-0.43	-0.46	-0.75	-0.87

\* : 1 for 100 reverse stock split executed July 2022 (100 existing shares for one new share)

**Ratios**

	2022	2023	2024E	2025E	2026E
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>.

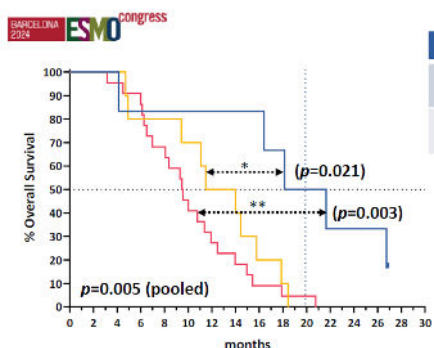
### Moments opportuns pour TME Pharma

Ainsi, nous pensons que la période est opportune aussi bien cliniquement que scientifiquement, financièrement ou encore qu'économiquement.

#### Cliniquement...

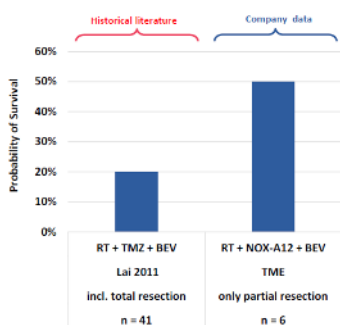
##### ... une survie globale médiane exceptionnelle...

Le semestre que vient vivre TME Pharma est en tout point remarquable, puisque les derniers résultats cliniques de l'essai GLORIA ont montré que l'association RT+NOX-A12+BEV apporte un bénéfice statistiquement significatif de survie aux patients atteints de glioblastome nouvellement diagnostiqué et résistant à la chimiothérapie de référence ainsi qu'à la combinaison NOX-A12+RT. En effet, la survie médiane est de 19,9 mois avec l'association RT+NOX-A12+BEV contre 10,5 mois pour la survie globale médiane d'une cohorte de référence ou 12,7 mois pour les patients recevant uniquement RT+NOX-A12. Ce résultat est d'autant plus impressionnant que les patients recrutés sont nouvellement diagnostiqués, résistants à la chimiothérapie standard et présentent une tumeur résiduelle détectable post-chirurgie, des critères que l'on peut considérer de mauvais pronostic.



L'association RT+NOX-A12+BEV améliore la survie à 21 mois de plus de 10X celle observée pour le traitement de référence, démontrant une réelle synergie des différents composés. Par ailleurs, l'association montre une survie supérieure à celles observées dans des études antérieures sur des patients avec un meilleur pronostic (résection totale, proportion non négligeable de patients au MGMT méthylé donc sensible à la chimiothérapie).

**OS at 21 months:**  
Benchmark Phase 2 study with only MGMT unmethylated patients but incl. gross total resection



Ainsi la survie globale déterminée à 21 mois (soit 2x la survie globale observée avec le traitement standard), montre que le RT+NOX-A12+BEV augmente la probabilité de survie de plus de 2,5x par rapport au traitement RT+TMZ+BEV donnée à une population au meilleur pronostic, puisqu'ayant subi une résection totale. De même, lorsque l'on compare les données de l'association RT+NOX-A12+BEV à des données historiques de la littérature (essais de Gilbert 2014, de Chinot 2014) pour des populations ayant subi des résections totales de la tumeur, les résultats sont bien meilleurs en termes de probabilité de survie.

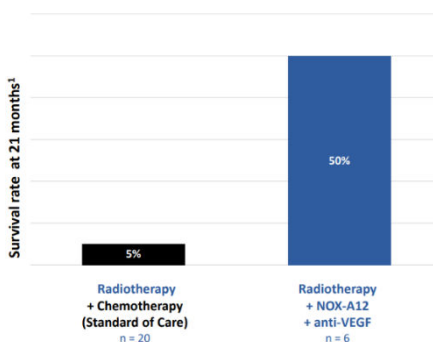
### Opportune times for TME Pharma

We believe that this is an opportune time, both clinically and scientifically, as well as financially and economically.

#### Clinically...

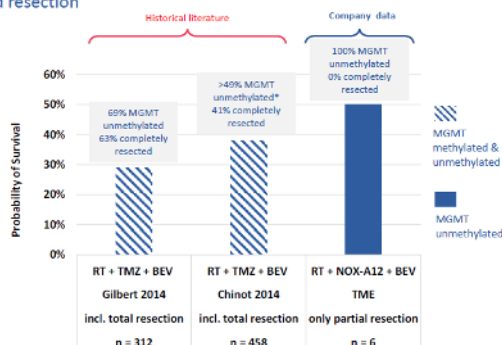
##### ... exceptional median overall survival...

This has been a remarkable six months for TME Pharma, with the latest clinical results from the GLORIA trial showing that the combination of RT+NOX-A12+BEV brings statistically significant survival benefit to patients with newly diagnosed glioblastoma resistant compared to standard chemotherapy and NOX-A12+RT alone. Indeed, median survival is increased to 19.9 months with the RT+NOX-A12+BEV combination, compared with 9.5 months for the median overall survival of a reference cohort and 12.7 months for RT+NOX-A12. This result is all the more impressive given that the patients recruited are newly diagnosed, resistant to standard chemotherapy and have detectable residual tumor post-surgery, criteria that can be considered poor prognostic.



The RT+NOX-A12+BEV combination improves survival at 21 months by more than 10X that observed with the reference treatment, demonstrating real synergy between the different compounds. In addition, the combination showed superior survival to that observed in previous studies on patients with a better prognosis (total resection, non-negligible proportion of patients with methylated MGMT and therefore sensitive to chemotherapy).

**OS at 21 months:**  
Benchmark Phase 3 studies with mixed populations in terms of MGMT and resection



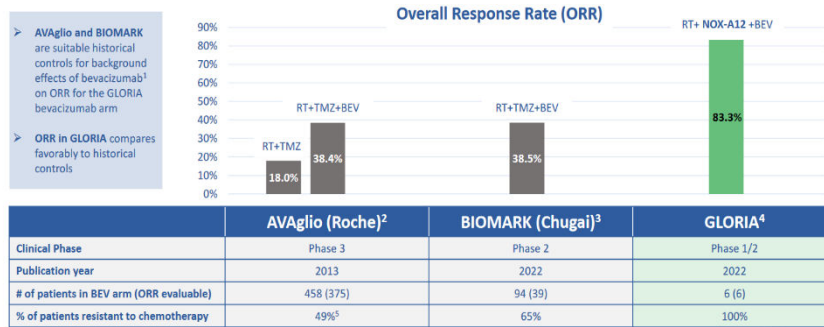
Thus, overall survival determined at 21 months (i.e. 2x the overall survival observed with standard treatment), shows that RT+NOX-A12+BEV increases the probability of survival by more than 2.5x compared with RT+TMZ+BEV given to a population with a better prognosis, having undergone total resection. Similarly, when the RT+NOX-A12+BEV data are compared with historical data from the literature (Gilbert 2014, Chinot 2014 trials) for populations with total tumor resections, the results are much better in terms of survival probability.

**...avec un taux de réponse tout aussi impressionnant**

En outre, pour ces patients de très mauvais pronostic (Kreth et al., Ann Oncol 2013), on constate que la tumeur « a répondu », chez 9 patients sur 10 dans l'étude GLORIA. Par ailleurs, les 6 patients de l'extension de GLORIA, ayant reçu RT+NOX-A12+BEV, ont répondu au traitement avec 5 patients sur 6 qui ont présenté une réponse durable.

**...with an equally impressive response rate**

What's more, for these patients with a very poor prognosis (Kreth et al., Ann Oncol 2013), we find that the tumor "responded", in 9 out of 10 patients responded to RT+ NOX-A1 in the GLORIA study and all 6 patients in RT+NOX-A12+BEV responded but 5 of 6 had durable responses.



Un taux de réponse d'autant plus impressionnant que nous sommes face à des patients nouvellement diagnostiqués dont le pronostic est mauvais et qui ne répondent pas au traitement de référence. Ainsi dans l'étude AVAglio (AVAstin in glioblastoma) de Roche, l'adjonction de l'Avastin au protocole de Stupp a certes amélioré la réponse globale 38,4 % vs 18 %, mais sans influence sur la médiane de survie globale. Il en est de même pour l'essai BIOMARK de Chugai aux résultats équivalents (taux de réponse globale à 38,5%) pour l'association RT+TMZ+BEV. Par ailleurs dans ces deux études on constate une amélioration de notable de la survie sans progression (PFS) sans effet sur la survie globale. Ainsi l'Avastin ralentirait l'évolution de la pathologie sans pour autant avoir une action sur la survie globale. Cependant, bien qu'il soit difficile de comparer les résultats de GLORIA avec d'autres études. Il convient de noter quelques points majeurs :

- Différence importante en nombre de patients,
- Patients tous avec le promoteur du gène MGMT non-méthylé donc résistant au traitement de référence (TMZ),
- Tous les patients reçoivent le BEV,
- Tous les patients ont eu une chirurgie incomplète, avec des résidus de tumeurs présents

Cependant, le taux de réponse (ORR) est bien plus important pour l'association RT+NOX+BMV (83,3%) que pour les autres combinaisons, 38,4% pour AVAglio ou encore 38,5% pour BIOMARK.

Ainsi que l'on peut le voir sur le tableau regroupant un certain nombre d'essais cliniques de phase II pour des patients ayant un GBM nouvellement diagnostiqué. En outre, une segmentation entre MGMT méthylé et non méthylé a été réalisée. Cependant, l'essai GLORIA (Giordano et al.) de TME Pharma est le seul ayant clairement ciblé une population à 100% « unmethylated » MGMT (donc au pronostic plus difficile) et pour laquelle la chirurgie réalisée est incomplète.

This response rate is all the more impressive given that we are dealing with newly diagnosed patients with a poor prognosis who do not respond to standard treatment. In Roche's AVAglio (AVAstin in glioblastoma) study, the addition of Avastin to Stupp's protocol improved overall response (38.4% vs. 18%) but had no effect on median overall survival. The same is true of Chugai's BIOMARK trial, with equivalent results (overall response rate 38.5%) for the RT+TMZ+BEV combination. These two studies also showed a significant improvement in progression-free survival (PFS), with no effect on overall survival. However, Avastin slowed disease progression but had no effect on overall survival. However, although it is difficult to compare GLORIA's results with those of other studies. A few major points should be noted:

- Significant difference in number of patients,
- All patients with the MGMT gene promoter unmethylated and therefore resistant to the reference treatment (TMZ),
- All patients receive BEV,
- All patients had incomplete surgery, with tumor residues present.

However, the response rate (ORR) is much higher for the RT+NOX+BEV combination (83.3%) than for the other combinations, 38.4% for AVAglio and 38.5% for BIOMARK.

As can be seen from the table showing a number of Phase II clinical trials for patients with newly diagnosed GBM. In addition, segmentation between methylated and unmethylated MGMT has been performed. However, TME Pharma's GLORIA trial (Giordano et al.) is the only one to have clearly targeted a 100% "unmethylated" MGMT population (hence with a more difficult prognosis) and for whom the surgery performed is incomplete.

Phase II	Authors	Publishing Year	Patients status	Number	Treatment	Comparison	ratio	OS	median OS	PFS	ORR	Study design
							unmetMGMT/metMGMT	(In months)	(In months)	(In months)	(%)	
	Jaishiri et al.	2019	ndGBM	81	RT+TMZ+iniparib	Historical control EORTC/NCC Phase II	46%/36%	met MGMT: 30 unmet MGMT: 15,8 unknow MGMT: 25,9	21,6	N/D	N/D	Phase II, Single arm
	Xiao Tang Kong et al	2018	ndGBM	24	RT+TMZ+bortezomib	Historical control	57%/43%	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	44,8%/55,2%	met MGMT: 30 unmet MGMT: 15,8 unknow MGMT: 25,9	21,3	14,5	N/D	Phase I/II, Single arm
	Roth et al.	2024	ndGBM	749	RT+TMZ RT+TMZ+marizomib	RT+TMZ	58,7%/31%	met MGMT: 30 unmet MGMT: 15,8 unknow MGMT: 25,9	21,6	N/D	N/D	Phase II, Single arm
	N/D	2024	ndGBM	313	RT+paxalisib	RT+TMZ	I analysis : 41,2%/58,8% II analysis : 31,9%/68,0%	primary analysis: unmet MGMT: 14,7 secondary analysis: unmet MGMT: 15,5	N/D	N/D	N/D	Phase II/III
	Giordano et al	2019	ndGBM	6	RT+NOX-A12+BEV	Historical control	100%	unmet MGMT: 19,9	19,9	N/D	83%	Phase I/II, Single arm

Cependant, on constate que le taux de réponse la combinaison RT+NOX+BEV de l'essai GLORIA à 83% est bien supérieur à ceux observés dans les différents essais répertoriés. De même, la survie globale médiane de 19,9 mois est elle aussi significativement supérieure à celles constatées pour des populations équivalentes (MGMT non-méthylé). Par ailleurs nous avons aussi intégré à ce tableau les derniers résultats de la phase II/III de Kazia Therapeutics, qui présente une survie globale médiane observée pour la population cible (unmet MGMT) de 15,5 mois est inférieure à celle de GLORIA. Nous pensons que la FDA considérant l'essai GLORIA comme un ensemble (données cliniques et précliniques), a décidé d'approuver le design et la réalisation d'une phase II randomisée, contrôlée pour la combinaison RT+NOX+BEV aux USA.

However, at 83%, the response rate for the GLORIA trial's RT+NOX+BEV combination is much higher than those observed in the various trials listed. Similarly, the median overall survival of 19.9 months is also significantly higher than those observed for equivalent populations (non-methylated MGMT). We have also included in this table the latest phase II/III results from Kazia Therapeutics, which also show that the median overall survival observed for the target population (unmet MGMT) of 15.5 months is inferior to that of GLORIA. We believe that the FDA, considering the whole GLORIA trial (clinical and preclinical data), has decided to approve the design and conduct of a randomized, controlled phase II trial for the RT+NOX+BEV combination in the USA.

Ainsi le bras 4 de l'essai de phase II (cf. ci-dessous) qui en associant RT et NOX devrait donner des informations sur l'effet synergique du NOX avec la radiothérapie. En effet, l'hypoxie constatée post-RT pourrait être en partie résolue par l'effet anti-vasculogénèse de NOX (cf. le mécanisme d'action) et la capacité de la molécule à mobiliser les cellules immunitaires.

### ...une phase II approuvée par la FDA

L'accord de la FDA pour une étude de phase II, devrait permettre à la société de réaliser tout ou partie de cet essai sur le sol états-unien. TME Pharma et l'agence américaine se sont accordées sur un design d'étude contrôlée randomisée qui comportera 5 bras :

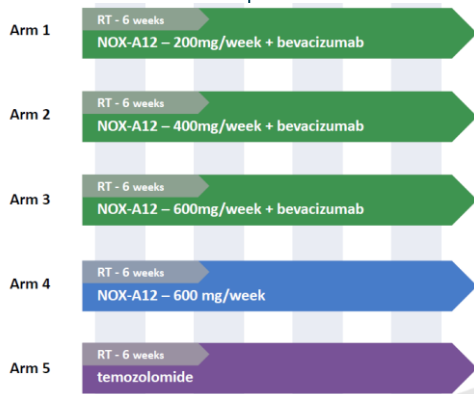
Bras1 : RT+NOX-A12 (200 mg/semaine) + BEV

Bras2 : RT+NOX-A12 (400 mg/semaine) + BEV

Bras3 : RT+NOX-A12 (600 mg/semaine) + BEV

Bras4 : RT+NOX-A12 (600 mg/semaine)

Bras5 : RT+TMZ.



Chaque bras devra inclure 20 patients dont le glioblastome est nouvellement diagnostiqué, avec une résection chirurgicale incomplète et un promoteur MGMT nom méthylé, soit une certaine d'individus (100) au pronostic défavorable. Un essai de cette taille devrait permettre une bonne évaluation statistique des phénomènes observés. Les bras 1, 2 et 3 sont une escalade de dose (doses différentes et croissantes dans chaque bras de NOX-A12 pour déterminer la dose optimale à utiliser lors de la prochaine phase. Le bras 4 devrait confirmer l'effet du NOX-A12 observé dans l'étude GLORIA. Pour cela, à l'issue de l'exérèse chirurgicale et de la radiothérapie, le NOX-A12 sera donné seul sans ajout de BEV. Et enfin la bras 5, le bras contrôle avec le traitement de référence actuel, le temozolomide.

Sur la base des résultats de GLORIA, nous estimons que cet essai devrait se dérouler sur plus de 2 années. En effet, que ce soit le taux de réponse global (ORR) mesuré pour GLORIA au-delà de 6 mois à 83% (vs 10% pour le traitement de référence), la survie sans progression médiane (mPFS) évaluée à 9 mois et la survie globale médiane (mOS) de 19,9 mois avec certains patients ayant survécu plus de 24 mois, tout cela milite pour un essai ayant une durée comprise entre 2 et 3 ans, voir 4 ans. Cependant des « readout » intermédiaires sont toujours possibles, ainsi qu'un certain nombre de suivis. En outre, lors du recrutement initial des patients, ceux-ci seront testés pour déterminer le status du promoteur du gene MGMT (méthylé ou non).

### Scientifiquement...

#### EG12 : diagnostic prédictif, pronostique

Au printemps 2024, la revue scientifique à comité de lecture, Nature Communication appartenant au groupe de publication scientifiques Nature a choisi de publier dans un article intitulé « **L-RNA aptamer-based CXCL12 inhibition combined with radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma : dose escalation of the phase I/II GLORIA trial** ». Dans cet article, le Dr Frank A. Giordano du Centre Médical Universitaire de Mannheim, principal investigateur de l'essai GLORIA et des membres de cinq autres centres allemands dirigés par une équipe de recherche translationnelle de l'Université de Bonn, détaillent et décrivent l'usage d'un nouveau biomarqueur prédictif potentiel connu sous le nom de « score EG12 » pour les patients atteints de glioblastome et traités par la combinaison de NOX-A12 à une radiothérapie.

Thus, arm 4 of the phase II trial (see below), which by combines RT and NOX should provide information on the synergistic effect of NOX with radiotherapy. Indeed, the hypoxia observed post-RT could be partly resolved by the anti-vasculogenesis effect of NOX (see mechanism of action) and the molecule's ability to mobilize immune cells.

### ...a phase II trial approved by the FDA

The FDA's approval of a Phase II study should enable the company to conduct all or part of this trial in the United States. TME Pharma and the FDA have agreed on a randomized controlled trial design with 5 arms:

Arm1: RT+NOX-A12 (200 mg/week) + BEV

Arm2: RT+NOX-A12 (400 mg/week) + BEV

Arm3: RT+NOX-A12 (600 mg/week) + BEV

Arm4: RT+NOX-A12 (600 mg/week)

Arm5: RT+TMZ.

Each arm should include 20 patients with newly diagnosed glioblastoma, incomplete surgical resection and a non-methylated MGMT promoter, i.e. around 100 individuals with a relatively poor prognosis. A trial of this size should enable a good statistical assessment of the phenomena observed. Arms 1, 2 and 3 are dose escalations (different and increasing doses in each arm of NOX-A12 to determine the optimal dose to be used in the next phase. Arm 4 should confirm the effect of NOX-A12 observed in the GLORIA study. To this end, following surgical excision and radiotherapy, NOX-A12 will be given alone, without the addition of BEV. And finally, arm 5, the control arm with the current reference treatment, temozolomide.

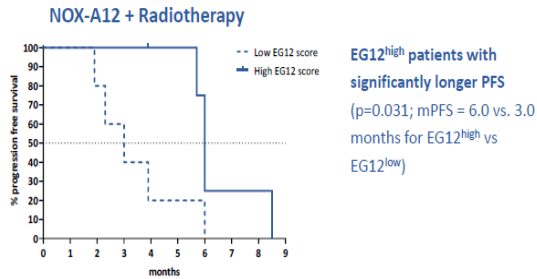
On the basis of GLORIA's results, we estimate that this trial should last more than 2 years. Indeed, the overall response rate (ORR) measured for GLORIA beyond 6 months at 83% (vs. 10% for the reference treatment), the median progression-free survival (mPFS) assessed at 9 months and the median overall survival (mOS) of 19.9 months, with some patients surviving more than 24 months, all argue in favor of a trial lasting between 2 and 3 years, or even 4 years. However, intermediate "readouts" are always possible, as are a number of follow-ups. In addition, at the time of initial patient recruitment, indications can be provided by the test used to predict the clinical response of patients to NOX-A12.

### Scientifically...

#### EG12 : predictive, prognostic diagnosis

In spring 2024, the peer-reviewed scientific journal Nature Communication, part of the Nature scientific publishing group, chose to publish an article entitled " **L-RNA aptamer-based CXCL12 inhibition combined with radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma: dose escalation of the phase I/II GLORIA trial**". In this article, Dr. Frank A. Giordano of the University Medical Center Mannheim, principal investigator of the GLORIA trial, and members of five other German centers led by a translational research team from the University of Bonn, detail and describe the use of a potential new predictive biomarker known as the "EG12 score" for glioblastoma patients treated with the combination of NOX-A12 with radiotherapy.

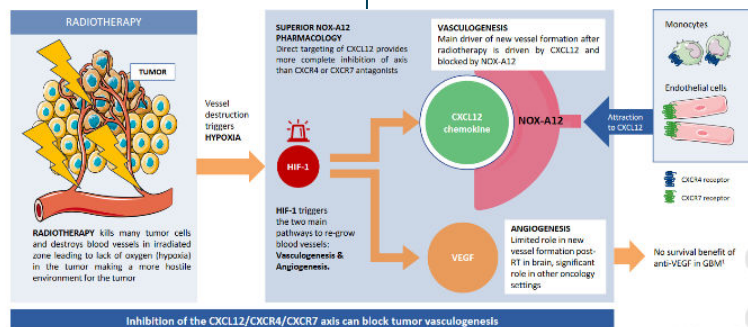
Ce « score EG12 » est calculé en analysant la fréquence d'expression de CXCL12, la cible de NOX-A12, sur deux types de cellules clés dans le microenvironnement tumoral du glioblastome : les cellules endothéliales (E) et les cellules du gliome (G). Ce marqueur est corrélé positivement et significativement avec le résultat clinique, améliorant la Survie Sans Progression (SSP) pour les patients traités par NOX-A12 et par une radiothérapie ( $r = 0,87$  ;  $p = 0,005$ ). En revanche, cette corrélation ne semble pas exister avec une cohorte de patients de référence présentant des caractéristiques comparables et traités avec les soins standard ( $r = 0,13$  ;  $p = 0,56$ ). La spécificité de cette « propriété » étant particulièrement attrayante et essentielle pour la réponse, le suivi ou encore la stratification des patients face aux thérapies basées sur NOX-A12.



«Un biomarqueur prédictif présente de nombreux avantages potentiels, notamment la possibilité de sélectionner les patients qui bénéficieront le plus de nos thérapies basées sur NOX-A12. Cela pourrait nous aider à identifier des populations cibles pour de futurs essais cliniques, en améliorant leur puissance statistique et en réduisant les risques liés à la poursuite du développement clinique global de NOX-A12. Cela offre également aux investisseurs et aux partenaires potentiels des preuves supplémentaires, évaluées par des pairs, du potentiel de notre programme sur le glioblastome à apporter des bénéfices aux patients souffrant de cette indication complexe à fort besoin médical, alors que nous faisons progresser NOX-A12 vers l'évaluation de phase 2 ».

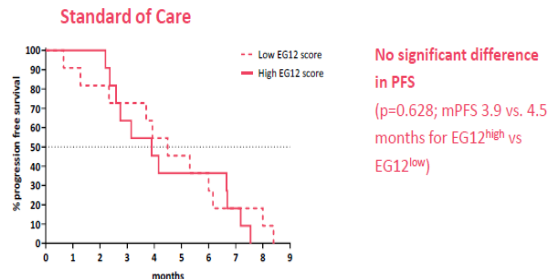
**Un mécanisme d'action adapté au glioblastome...**

Le mécanisme d'action du NOX-A12 bien qu'à priori « cancer agnostique », semble particulièrement adéquat pour le glioblastome. En se fixant sur la chimiokine CXCL12, NOX-A12 annihile la formation de nouveaux vaisseaux, l'un des mécanismes connus de résistance à la radiothérapie. En effet, la radiothérapie (RT) en irradiant le tissu tumoral détruit les vaisseaux sanguins, qui apporte nutriments et oxygène à la tumeur et à son microenvironnement. Ainsi, la RT crée un stress hypoxique (faible concentration en oxygène) qui va non seulement activer le facteur de transcription central, HIF-1, régulateur central de l'hypoxie, mais aussi attirer le CXCR4 dont le ligand naturel est le CXCL12 (attracteur des cellules endothéliales composant primaires des vaisseaux sanguins). Ce faisant, HIF-1, sorte de régulateur central de l'hypoxie, va agir sur la vasculogénèse (différentiation et croissance des vaisseaux sanguins *de novo* à partir de précurseurs cellulaires) et sur l'angiogénèse (remodelage et expansion à partir d'un réseau préexistant). En outre, on constate une action immunitaire de NOX-A12 en réduisant la mobilisation des cellules immunosuppressives et en favorisant l'infiltration des cellules immunitaires T cytotoxiques en proximité des cellules tumorales.



Tout d'abord 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.

This "EG12 score" is calculated by analyzing the frequency of expression of CXCL12, the target of NOX-A12, on two key cell types in the glioblastoma tumor microenvironment: endothelial cells (E) and glioma cells (G). This marker correlated positively and significantly with clinical outcome, improving Progression-Free Survival (PFS) for patients treated with NOX-A12 and radiotherapy ( $r = 0.87$ ;  $p = 0.005$ ). In contrast, this correlation did not appear to exist with a reference cohort of patients with comparable characteristics treated with standard care ( $r = 0.13$ ;  $p = 0.56$ ). The specificity of this "property" is particularly attractive and essential for the response, follow-up or stratification of patients to NOX-A12-based therapies.



"A predictive biomarker has many potential benefits, including the ability to select patients who will benefit most from our NOX-A12-based therapies. This could help us identify target populations for future clinical trials, improving their statistical power and reducing the risks involved in pursuing the overall clinical development of NOX-A12. It also provides potential investors and partners with additional peer-reviewed evidence of the potential of our glioblastoma program to bring benefits to patients suffering from this complex indication of high medical need, as we progress NOX-A12 towards Phase 2 evaluation."

**A mechanism of action adapted to glioblastoma...**

The mechanism of action of NOX-A12, although a priori "cancer agnostic", seems particularly appropriate for glioblastoma. By binding to the chemokine CXCL12, NOX-A12 annihilates the formation of new vessels, one of the known mechanisms of resistance to radiotherapy. Radiation therapy (RT), by irradiating tumor tissue, destroys the blood vessels that supply nutrients and oxygen to the tumor and its microenvironment. Thus, RT creates hypoxic stress (low oxygen concentration) which not only activates the central transcription factor, HIF-1, a central regulator of hypoxia, but also attracts CXCR4/CXCR7, whose natural ligand is CXCL12 (an attractor of endothelial cells, the primary component of blood vessels). In so doing, HIF-1, a kind of central regulator of hypoxia, acts on vasculogenesis (differentiation and growth of *de novo* blood vessels from cellular precursors) and angiogenesis (remodeling and expansion from a pre-existing network). NOX-A12 also has an immune action, reducing the mobilization of immunosuppressive cells and promoting the infiltration of cytotoxic T immune cells in the vicinity of tumor cells.

Firstly, NOX-A12 could be considered for a first line (1L) indication in GBMnd, primarily for patients with unmethylated MGMT, i.e. 65% of patients. Secondly, for patients who have relapsed with or in place of Avastin since the mechanisms of recurrence also seem to be linked to the ability to generate new blood vessels in the vicinity of tumor clusters.

En effet au-delà, d'une possible indication en 1L de l'association pour les patients au GBMnd à MGMT non méthylés, soit 65 % des patients, pour lesquels, rappelons-le, il n'existe aujourd'hui pas d'alternatives thérapeutiques.

**...le NCI à la rescousse...**

Lors du prochain congrès de la SNO (Society of Neuro-Oncology), qui se tiendra à Houston, Texas du 21 au 24 novembre 2024, par le Dr. Chen Cam-El Makranz, de la branche neuro-oncologie du Centre de recherche sur le cancer du National Cancer Institute (NCI/CCR), partie intégrante du NIH, présentera un abstract sous forme de poster. Les travaux décrits dans ce poster ont été réalisés grâce à un accord de transfert de matériel signé en juin 2022 entre le NCI et TME Pharma. La société fournissait du NOX-A12 et du NOX-E36 qui étaient testés précliniquement et en combinaison avec des IPCI sur trois modèles de murin de cancer du cerveau maîtrisés par le NCI. Les équipes auraient notamment suivis les effets des combinaisons sur le microenvironnement tumoral. Le NCI maîtrise un certain nombre de modèles murins orthotopiques, notamment ceux portant des mutations altérant RTK/RAS/PI3K/PTEN ainsi que Rb, qui conservent les caractéristiques de la maladie humaine (Song et al., PNAS 2013). Ces altérations touchent les trois voies de signalisations essentielles au GBM humain (Ceccarelli et al., Cell 2016). Toutefois, sans présager de ces résultats, l'apport des données obtenues dans les modèles devrait être contributives au dossier préclinique et clinique de NOX-A12, notamment lorsque NOX est donné conjointement avec des IPCI. Les résultats de ces travaux sous forme de résumé seront publiés dans le journal du SNO dès le 11 novembre prochain.

**...mais pas que...**

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.

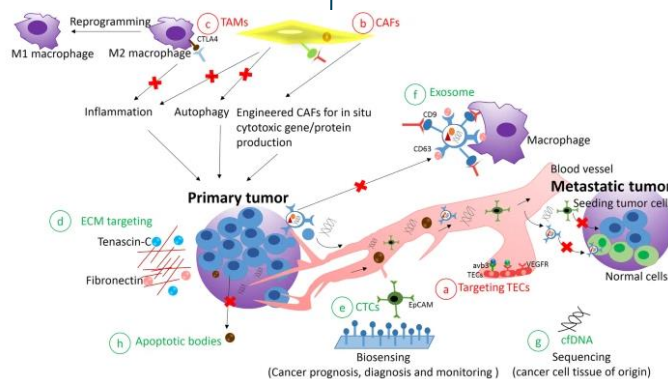
Indeed, beyond the possible 1L indication of the combination for GBMnd patients with unmethylated MGMT, i.e. 65% of patients, for whom, let's not forget, there are currently no therapeutic alternatives.

**...the NCI to the rescue...**

At the next Society of Neuro-Oncology (SNO) meeting, to be held in Houston, Texas from November 21 to 24, 2024, Dr. Chen Cam-El Makranz of the Neuro-Oncology Branch of the National Cancer Institute's Center for Cancer Research (NCI/CCR), part of the NIH, will present a poster abstract. The work described in this poster was carried out thanks to a material transfer agreement signed in June 2022 between the NCI and TME Pharma. The company supplied NOX-A12 and NOX-E36, which were tested preclinically and in combination with IPCIs in three murine models of brain cancer mastered by the NCI. In particular, the teams monitored the effects of the combinations on the tumor microenvironment. The NCI masters a number of orthotopic mouse models, including those with mutations altering RTK/RAS/PI3K/PTEN and Rb, which retain the characteristics of human disease (Song et al., PNAS 2013). These alterations affect all three signaling pathways essential to human GBM (Ceccarelli et al., Cell 2016). However, without prejudging these results, the data obtained in the models should contribute to the preclinical and clinical case for NOX-A12, particularly when NOX is given in conjunction with IPCIs. The results of this work in abstract form will be published in the SNO journal on November 11.

**...but not only...**

Cerebral 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 originating from primary brain cancers, or from cancers initially localized in other organs. They occur in 20% to 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). Melanoma is the cancer most likely 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 in GBM, making them prime targets for TME Pharma's molecules, since 85% of them are located in the cerebral hemispheres. Moreover, one of the reference treatments for these brain metastases is radiotherapy.



Ce mécanisme devrait trouver des applications dans d'autres types de cancers pour lesquels le microenvironnement et les phénomènes de vasculogénèse/angiogénèse sont primordiaux, avec des caractéristiques voisines de celles observés dans le GBM. Nous pensons que TME Pharma peut réellement générer de la valeur avec ses molécules et notamment NOX-A12 dans ce type d'indications. 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. 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 immunosuppresseur avec des composés pro-tumoraux. Les dernières données enrichissent le design de l'essai OPTIMUS porté par TME Pharma (IND accordée par la FDA).

This mechanism should find applications in other types of cancer, where the microenvironment and vasculogenesis/angiogenesis phenomena are of prime importance. What's more, several solid tumors have features similar to those observed in GBM. We believe that TME Pharma can generate real value with its molecules, and in particular NOX-A12, in various GBM-related indications. Indeed, NOX-A12's specific structure and mechanism of action in the tumor microenvironment make it a prime target for extension to solid tumors. The other key indication for the development of TME Pharma molecules is pancreatic cancer, which is characterized by significant unmet medical needs. Here again, this indication has to contend with a tumor microenvironment that is particularly effective in terms of immunosuppression and pro-tumor interactions. The latest data enrich the design of the OPTIMUS trial conducted by TME Pharma (IND granted by the FDA).

**Hétérogénéité inter et intra-tumorale...**

Les récents progrès de l'histologie, de la génomique et de l'identification des biomarqueurs biomoléculaires ont notamment permis de faire évoluer les classifications. En 2021, la CNS5 de l'OMS a été mise à jour apportant plus de plus amples informations en termes de classifications. Ainsi la classification de l'OMS a-t-elle évolué en distinguant 4 familles différentes au sein du type de tumeur

- les gliomes diffus de type adulte
- les gliomes diffus de bas grade de type pédiatrique
- les gliomes diffus de haut grade de type pédiatrique
- les gliomes astrocytaires circonscrits.

Afin de reboucler sur la précédente classification, les gliomes de bas grade correspondent aux grades 1 et 2 de l'ancienne classification OMS tandis que les gliome de haut grade intègrent les grades 3 et 4. Le glioblastome représente la majorité des cas de grade 4 de l'OMS. Cette tumeur solide maligne représente 57% de tous les gliomes et 48% des tumeurs malignes primaires du SNC. La létalité du GBM est importante puisque la durée de survie médiane est inférieure à 2 ans.

**...aux nombreuses altérations géniques...**

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, clinique et temporelle. Les nouveaux outils de génomique ont permis de mieux comprendre la biologie sous-jacente du glioblastome, qui est aujourd'hui relativement bien appréhendée, avec plusieurs biomarqueurs ont été identifiés (figure ci-dessous), notamment **IDH** et **MGMT**. Ces deux gènes se sont révélés essentielles non seulement pour la classification, mais aussi pour le diagnostic et le pronostic.

**Inter- and intratumoral heterogeneity ...**

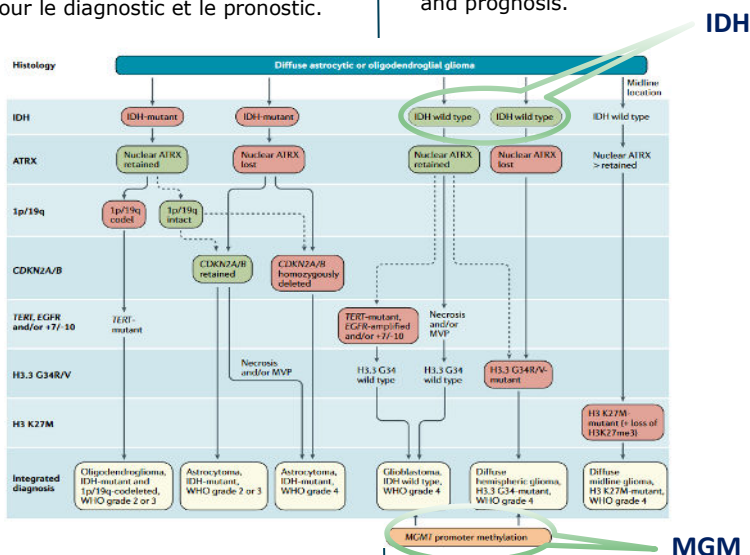
Recent advances in histology, genomics and the identification of biomolecular biomarkers have enabled classifications to evolve. In 2021, the WHO's NSC5 was updated, providing more detailed information in terms of classifications. The WHO classification has thus evolved to distinguish 4 different families within the tumor type.

- adult diffuse gliomas
- pediatric diffuse low-grade gliomas
- pediatric diffuse high-grade gliomas
- circumscribed astrocytic gliomas.

To return to the previous classification, low-grade gliomas correspond to grades 1 and 2 of the old WHO classification, while high-grade gliomas include grades 3 and 4. Glioblastoma accounts for the majority of WHO grade 4 cases. This solid malignancy accounts for 57% of all gliomas and 48% of primary CNS malignancies. GBM is highly lethal, with a median survival time of less than 2 years.

**...with numerous gene alterations...**

Although no longer "multiforme" since the 2007 WHO revision of its nomenclature, glioblastoma is still characterized by considerable histological, molecular, clinical and temporal heterogeneity. New genomics tools have enabled us to better understand the underlying biology of glioblastoma, which is now relatively well understood, with several biomarkers identified (figure below), notably **IDH** and **MGMT**. These two genes have proved essential not only for classification, but also for diagnosis and prognosis.



Le statut mutationnel des deux gènes (IDH1 et IDH2) de l'enzyme isocitrate déshydrogénase (IDH) est donc important aussi bien pour les tumeurs de bas grade que celles de haut grade. 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, une situation qui influe sur l'efficacité de la chimiothérapie. 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. Cependant, ni IDH, ni MGMT, n'apparaissent porteur des propriétés nécessaires à un régulateur génétique principal et central présent dans toute tumeur et qui inhibé, peut en interrompre la malignité. Certes les inhibiteurs de IDH se sont révélés prometteurs pour retarder le temps de progression des gliomes mutés IDH, permettant à certains patients de différer l'utilisation de la chimiothérapie cytotoxique et de la radiothérapie (Mellinghoff et al, NEJM, 2023). Des propriétés qui ont permis à la FDA d'enregistrer la *vorasidenib* pour les gliomes de bas grade à IDH1 ou IDH2 mutés.

Il existe d'autres pistes comme les délétions de matériel génétique dans le 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. Devant la complexité spatiale et temporelle des tumeurs de glioblastome, les thérapies associant plusieurs molécules ainsi que les thérapies ciblées nous semblent essentielles pour augmenter les chances de succès cliniques.

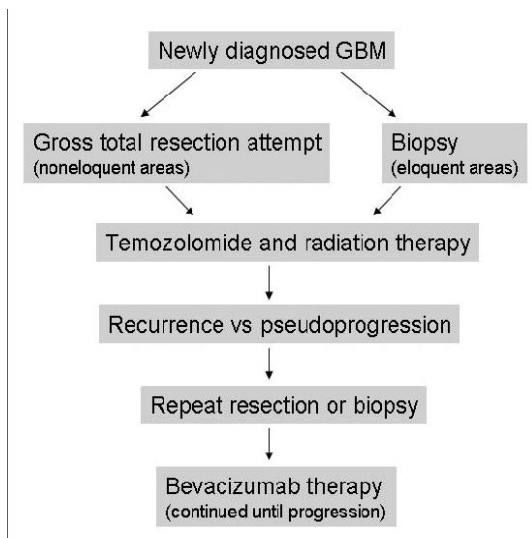
The mutational status of the two genes (IDH1 and IDH2) of the isocitrate dehydrogenase (IDH) enzyme is therefore important for both low-grade and high-grade tumors. IDH, which acts as a cellular protector against oxidative stress, thus reduces their susceptibility to apoptosis (cell suicide). Another important biomarker is the promoter of the MGMT or O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase gene, which may or may not be methylated, a situation that influences the efficacy of chemotherapy. *MGMT* methylation is recognized as a predictive marker of response to temozolomide treatment and would therefore be a good prognostic marker. However, neither IDH nor MGMT appear to have the necessary properties of a central and principal genetic regulator present in all tumors, and which, if inhibited, can interrupt their malignancy. Certainly, IDH inhibitors have shown promise in delaying the time to progression of IDH-mutated gliomas, enabling some patients to defer the use of cytotoxic chemotherapy and radiotherapy (Mellinghoff et al, NEJM, 2023). These properties have enabled the FDA to register *vorasidenib* for low-grade IDH1- or IDH2-mutated gliomas.

Other leads, such as deletions of genetic material in chromosome 10, certain alterations in tumor suppressor genes (PTEN, GATA4, TP53) or kinase pathway elements or chromosomal rearrangements (ATRX, TERT, B-RAF) are all potential targets for targeted therapies. Given the spatial and temporal complexity of glioblastoma tumors, we believe that multi-molecule and targeted therapies are essential to increase the chances of clinical success.

Toutefois, malgré toutes ces altérations géniques, les glioblastomes sont considérés comme des tumeurs dites « froides », non immunogènes et donc relativement moins sensibles à l'immunothérapie que les tumeurs dites « chaudes ». En effet, le microenvironnement plutôt immunosuppresseur des tumeurs de glioblastome est fortement chargé en cellules immunosuppressives d'origine myéloïde (MDSC) et en cellules T régulatrices (Tregs) connues pour freiner la réponse immunitaire et inhiber les cellules T qui tentent de pénétrer dans la tumeur. L'un des pistes est très certainement d'accroître l'infiltration des tumeurs froides, au sein desquelles on trouve les cancers du sein, du poumon, du pancréas, de la prostate et bien évidemment du cerveau, par les lymphocytes T.

**Normes actuelles et pistes thérapeutiques...**

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/ou adjuvante à base de témozolomide (TMZ) plus une nouvelle dose de radiothérapie, une approche multi-thérapeutique, dite « le protocole de Stupp » (Stupp et al. NEJM 2005). Une autre approche donne aussi de bons résultats, le traitement de la tumeur, par Optune ou Tumor Treating Field (générateur de champs électriques antimitotiques, bloquant la division cellulaire), TTF + TMZ est bien plus bénéfique que la TMZ seulement puisque l'on assiste à une amélioration de la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) (Stupp et al., JAMA 2017). Cependant le traitement par TTF n'est pas inclus dans le consensus général actuel sur le traitement des GBM. Par ailleurs, ces modalités ne sont pas bénéfiques qu'à un tiers de la population développant un glioblastome, puisque près de 65% des patients restant présentent une insensibilité ou une résistance au TMZ à cause de la non-méthylation du MGMT.



Tous les glioblastomes finissent par évoluer ou rechuter, et il n'existe pas de traitement standard pour les GBM récurrents (rGBM). La lomustine, un agent alkylant, le plus largement utilisé dans les GBM récurrents est partiellement considérée comme le choix standard pour les GBM récurrents (Wick et al., NEJM 2017), mais là encore elle n'est efficace que chez les patients présentant une méthylation de MGMT (Weller et al., Cancer Treatment Rev. 2008), donc répondant au TMZ. Cependant, certaines guidelines européennes (EANO, Association Européenne de Neuro-Oncologie) recommandent l'utilisation du TMZ ou du BEV pour les patients atteints de GBM récurrent (Weller et al., Lancet Oncol. 2017). Cependant, comme nous l'évoquions plus haut, l'usage du TMZ est souvent associé à une résistance en raison de la non-méthylation du promoteur MGMT dans les cellules tumorales des patients (Hegh et al., NEJM 2005) et le bevacizumab n'a pu que prolonger la PFS du rGBM.

**...des thérapies ciblées...**

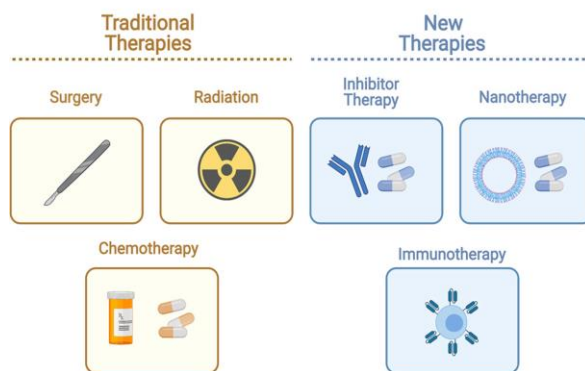
Cependant des voies d'amélioration existent. L'une des premières est très certainement l'amélioration des marges chirurgicales en un équilibre subtil entre élimination du tissu tumoral et maintien des fonctions neurologiques, mais sans pour autant accroître les taux de résection chirurgicale dans le GBM. Mais d'autres approches sont possibles, notamment l'identification de nouvelles cibles autres que la voie P13K/AKT/mTOR médié par des mutations de l'EGFR, que l'on retrouve associées aux GBM.

However, despite all these gene alterations, glioblastomas are considered "cold" tumors, non-immunogenic and therefore relatively less sensitive to immunotherapy than "hot" tumors. Indeed, the rather immunosuppressive microenvironment of glioblastoma tumors is heavily loaded with immunosuppressive cells of myeloid origin (MDSCs) and regulatory T cells (Tregs) known to dampen the immune response and inhibit T cells attempting to penetrate the tumor. One way forward is undoubtedly to increase T cell infiltration of cold tumors, which include breast, lung, pancreatic, prostate and, of course, brain cancers.

**Current standards and therapeutic approaches...**

The guidelines of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommend surgical resection as complete as possible, followed by radiotherapy (RT) and concomitant and/or adjuvant chemotherapy with temozolomide (TMZ) plus a new dose of radiotherapy, a multi-therapy approach known as the "Stupp protocol" (Stupp et al. NEJM 2005). Another approach also yields good results: treatment of the tumor with Tumor Treating Field (generator of antimitotic electric field, blocking cell division), TTF+TMZ is far more beneficial than TMZ alone, with improvements in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) (Stupp et al., JAMA 2017). However, treatment with TTF device is not included in the current general consensus on the treatment of GBM. Moreover, these modalities benefit only a third of the population developing glioblastoma, since almost 65% of the remaining patients present insensitivity or resistance to TMZ due to MGMT non-methylation.

**CURRENT GBM THERAPIES**



All glioblastomas eventually progress or relapse, and there is no standard treatment for recurrent GBM (rGBM). The alkylating agent lomustine, the most widely used in recurrent GBM, is partly considered the standard choice for recurrent GBM (Wick et al., NEJM 2017), but again it is only effective in patients with MGMT methylation (Weller et al., Cancer Treatment Reviews 2008), thus responding to TMZ. However, some European guidelines (EANO, European Association of Neuro-Oncology) recommend the use of TMZ or BEV for patients with recurrent GBM (Weller et al., Lancet Oncol. 2017). However, as mentioned above, TMZ use is often associated with resistance due to non-methylation of the MGMT promoter in patients' tumor cells (Hegh et al., NEJM 2005), and bevacizumab was only able to prolong rGBM PFS.

**...from targeted therapies...**

There are, however, avenues for improvement. One of the first is undoubtedly to improve surgical margins by striking a subtle balance between eliminating tumor tissue and maintaining neurological function, but without increasing surgical resection rates in GBM. But other approaches are possible, notably the identification of new targets other than the P13K/AKT/mTOR pathway mediated by EGFR mutations, which are found associated with GBM.



Cependant, bien que les altérations de l'*EGFR* soient souvent associées aux GBM, le ciblage de cette voie n'a pour l'instant connu qu'un succès modeste dans la modification de l'évolution de la maladie (cf. la classe des « -tinibs » avec le *gefitinib*, l'*erlotinib*, l'*afatinib*, etc.). Toutefois, plusieurs avancées ont été réalisées avec les thérapies ciblées dans le domaine de gliomes de bas grade pédiatrique, puisque la FDA a récemment approuvé le *vorasidenib* pour les gliomes de bas grade à IDH1 ou IDH2 mutés ainsi que le *tovorafenib* (Ojemda™) dans le gliome pédiatrique de bas grade (pLGG) altéré par BRAF en rechute ou réfractaire, la forme la plus courante de tumeur cérébrale chez l'enfant. Ces enregistrements montent qu'en dépit de sa complexité et des défis pour identifier des bonnes cibles, le recours aux thérapies ciblées dans les cancers cervicaux représente aujourd'hui une véritable alternative.

De même que les thérapies combinées, puisque la FDA a aussi récemment enregistré la première thérapie combinée destinée à l'un des cancers pédiatriques les plus communs (30% des tumeurs cervicales de l'enfant), le gliome pédiatrique de bas grade porteur de la mutation BRAF<sup>V600E</sup>. Il s'agit de l'association entre le *dabrafenib*, un inhibiteur de BRAF kinase et le *trametinib*, un inhibiteur réversible de MEK. Ces deux molécules inhibent séparément la croissance cellulaire. Novartis en associant les deux Tafinlar™ + Mekinist™ a démontré l'aspect inhibiteur synergique sur les cellules tumorales porteuses de la mutation BRAF<sup>V600E</sup>. De fait, la FDA a décidé de se rendre aux arguments de la firme suisse et d'autoriser cette association en première ligne (1L) pour les gliomes pédiatriques de bas grade avec la mutation BRAF<sup>V600E</sup>.

### ...aux thérapies combinatoires...

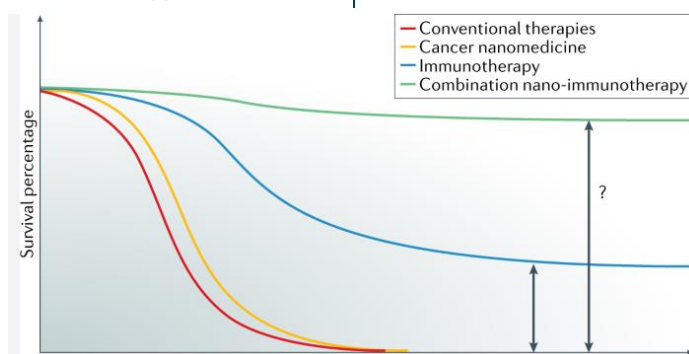
Si la thérapie antitumorale repose de plus en plus sur les thérapies combinées qui associent plusieurs modalités distinctes, on constate qu'un nombre croissant d'agents précliniques performants sont testés dans les tumeurs cérébrales. En effet, la nature agressive, infiltrante et récidivante des glioblastomes challenge les limites actuelles de traitements antitumoraux, qui génèrent souvent des phénomènes de résistance. Il a été démontré que les combinaisons de deux ou plusieurs traitements thérapeutiques étaient bien souvent plus efficaces qu'une monothérapie ou une chimiothérapie traditionnelle (Bayat Mokhtari et al. Oncotarget. 2017). L'émergence des approches immuno-oncologiques a aussi participé au développement des thérapies combinatoires dans le GBM, puisque l'utilisation d'agents d'immunothérapie contre les points de contrôle (IPC) s'est avérée difficile contre des tumeurs immunologiquement « froides » (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) au microenvironnement immunosuppresseur.

C'est pourquoi nous pensons que la molécule de TME Pharma (NOX-A12) s'inscrit parfaitement dans cette thématique. Tout d'abord parce que le mécanisme d'action de NOX-A12 en agissant sur plusieurs cibles immunitaires du MET renforce la réponse immunitaire (activité des cellules, nombre de macrophages et de NK). En agissant donc au niveau des activités immunosuppressives du MET (Lin, Wu, Wu et Lim. Front Oncol. 2022) réduit le privilège immunitaire du cerveau. Une piste d'association, avec les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (IPCI) qui n'ont pas encore démontré leur pertinence dans ces cancers cérébraux (cf. CheckMate 143, CheckMate 498, CheckMate 548). A cause de la trop faible immunogénicité de ces tumeurs, de leur importante hétérogénéité, d'une faible expression des marqueurs PD-L1 et surtout d'un MET très immunosuppresseur, les pistes thérapeutiques se multiplient. Pour certaines à base de vaccination avec des virus oncolytiques (mobilisation du système immunitaire avec des néoantigènes tumoraux) ou d'association de thérapies ciblées, les approches combinatoires ont le vent en poupe.

However, although *EGFR* alterations are often associated with GBM, targeting this pathway has so far met with only modest success in modifying disease progression (cf. the class of « -tinibs » with *gefitinib*, *erlotinib*, *afatinib*, etc.). However, several advances have been made with targeted therapies in the field of pediatric low-grade gliomas, as the FDA recently approved *vorasidenib* for IDH1- or IDH2-mutated low-grade gliomas as well as *tovorafenib* (Ojemda™) in relapsed or refractory BRAF-altered pediatric low-grade glioma (pLGG), the most common form of brain tumor in children. These registrations show that, despite its complexity and the challenges of identifying the right targets, the use of targeted therapies in cervical cancers today represents a genuine alternative. The same is true of combination therapies, since the FDA also recently registered the first combination therapy for one of the most common pediatric cancers (30% of childhood cervical tumors), low-grade pediatric glioma carrying the BRAF<sup>V600E</sup> mutation. It involves the combination of *dabrafenib*, a BRAF kinase inhibitor, and *trametinib*, a reversible MEK inhibitor. These two molecules separately inhibit cell growth. Novartis, by combining the two Tafinlar™ + Mekinist™, has demonstrated the synergistic inhibitory aspect on tumor cells carrying the BRAF<sup>V600E</sup> mutation. As a result, the FDA has decided to accept the Swiss firm's arguments and authorize this combination as a first line (1L) treatment for low-grade pediatric gliomas with the BRAF<sup>V600E</sup> mutation.

### ...to combinatorial therapies...

While anti-tumor therapy is increasingly based on combination therapies that combine several distinct modalities, a growing number of high-performance preclinical agents are being tested in brain tumors. Indeed, the aggressive, infiltrative and recurrent nature of glioblastomas challenges the current limits of anti-tumor treatments, which often generate resistance phenomena. Combinations of two or more therapeutic treatments have often been shown to be more effective than monotherapy or traditional chemotherapy (Bayat Mokhtari et al. Oncotarget. 2017). The emergence of immuno-oncological approaches also participated in the development of combinatorial therapies in GBM, since the use of checkpoint immunotherapy (CPI) agents proved difficult against immunologically « cold » tumors (low immunogenicity associated with immunosuppressive mechanisms) and with low mutational load (Wen et al. Neuro Oncol., 2020 ; Jackson et al. Nat Immun. 2019) to the immunosuppressive microenvironment.



Source : <https://www.nature.com/articles/s41578-019-0108-1>

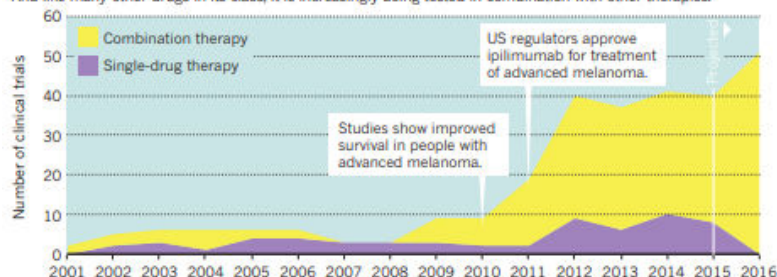
This is why we believe that TME Pharma's molecule (NOX-A12) fits perfectly into this theme. Firstly, because NOX-A12's mechanism of action acts on several of TME's immune targets, boosting the immune response (cell activity, macrophage and NK numbers). By acting on the immunosuppressive activities of TME (Lin, Wu, Wu and Lim. Front Oncol. 2022), NOX-A12 reduces immune privilege in the brain. This could be combined with immune checkpoint inhibitors (IPCI), which have yet to demonstrate their relevance in these brain cancers (cf. CheckMate 143, CheckMate 498, CheckMate 548). Because of the low immunogenicity of these tumors, their considerable heterogeneity, low expression of PD-L1 markers and, above all, a highly immunosuppressive TME, therapeutic approaches are multiplying. Some are based on vaccination with oncolytic viruses (mobilization of the immune system with tumor neoantigens), while others combine targeted therapies.

Toutefois, nous demeurons confiants dans la capacité de TME Pharma et du NOX-A12 d'être une véritable alternative 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.

However, we remain confident in the ability of TME Pharma and NOX-A12 to be a real 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.

## COMBINATORIAL EXPLOSION

Ipilimumab, the first approved checkpoint inhibitor, has been tested in dozens of clinical trials since 2001. And like many other drugs in its class, it is increasingly being tested in combination with other therapies.



Source : <https://www.nature.com/articles/532162a>

### ...mais toujours avec la radiothérapie et la chirurgie...

Un patient nouvellement diagnostiqué a 70 % de chances d'être éligible à la chirurgie, avec des tumeurs parfois non résecables (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.

Par ailleurs, la radiothérapie (RT) demeure un élément essentiel dans l'arsenal anti cancéreux, et plus particulièrement dans le traitement du GBM. En effet, malgré le fait qu'elle n soit pas curative, elle a des effets sur la tumeur, en réduisant sa taille, sa progression temporelle et spatiale, améliorant aussi la qualité de vie du patient. Cette modalité est administrée, tous cancers confondus, à près de 60% des patients US et intervient dans près de 40% des guérisons observées. Si jusqu'à présent, la cytotoxicité directe antitumorale était mise en avant grâce aux rayonnements ionisants bloquant la multiplication cellulaire, aujourd'hui ce sont les aspects immunomodulateurs de la RT qui sont mis en avant. Ses effets sur le microenvironnement tumoral conduisent à repenser son efficacité, notamment grâce à de nouveaux composés d'immuno-oncologie, dont nous pensons que NOX-A12 devrait faire partie. Si nombre de travaux scientifiques et cliniques ont montré que l'association IPCI et RT pouvait être pertinente pour une augmentation de la réponse immunitaire antitumorale, ce n'est pas le cas pour les tumeurs froides ou à microenvironnement immunosuppresseur. En effet, la présence des cellules dérivées de cellules myéloïdes réduit fortement l'immunité antitumorale. Par ailleurs, on sait aussi aujourd'hui que l'hypoxie induite par la RT renforce l'immunosuppression. C'est dans ce genre de contexte, que NOX-A12 par son action sur les activités immunosuppressives du MET, représente un véritable alternative.

Le marché global de la radiothérapie, qui selon Precedence Research, un cabinet de recherche marketing, était estimé à 7,47 milliards de dollars devrait atteindre 16,3 milliards de dollars en 2033 avec un taux de croissance annuel de 8,58%. En effet, Les derniers chiffres d'ASTRO (American Society of Radiation Oncology) montrent que 7 patients sur 10 ayant un cancer sont traités par radiothérapie contre 6/10 par chirurgie et seulement 5/10 par chimiothérapie. Une tendance confortée par les différentes opérations de M&A observées dans le secteur récemment (BMS et RayzeBio, AstraZeneca et Fusion, Eli Lilly et POINT Biopharma...) ainsi que l'enregistrement de Pluvicto™ de Novartis, dans le cancer de la prostate, la firme suisse faisant figure de véritable pionnier du domaine.

### ...but always with surgery and radiotherapy...

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.

Radiotherapy (RT) remains an essential part of the anti-cancer arsenal, particularly in the treatment of GBM. Despite the fact that it is not curative, it has an effect on the tumor, reducing its size and its temporal and spatial progression, and improving the patient's quality of life. For all cancers combined, this modality is administered to almost 60% of US patients and is involved in almost 40% of observed cures. Whereas until now, direct anti-tumor cytotoxicity was emphasized thanks to ionizing radiation blocking cell multiplication, today it is the immunomodulatory aspects of RT that are emphasized. Its effects on the tumor microenvironment are leading us to rethink its efficacy, notably through new immuno-oncology compounds, of which we believe NOX-A12 should be one. While a number of scientific and clinical studies have shown that the combination of IPCI and RT could be relevant for increasing the antitumor immune response, this is not the case for cold tumors or tumors with an immunosuppressive microenvironment. Indeed, the presence of myeloid-derived cells strongly reduces antitumor immunity. We also know today that RT-induced hypoxia reinforces immunosuppression. It is in this context that NOX-A12, with its action on the immunosuppressive activities of MET, represents a real alternative.

The global radiotherapy market, which according to Precedence Research, a marketing research firm, was estimated at \$7.47 billion, is set to reach \$16.3 billion in 2033, with an annual growth rate of 8.58%. Indeed, the latest ASTRO (American Society of Radiation Oncology) figures show that 7 out of 10 cancer patients are treated with radiotherapy, compared with 6/10 with surgery and only 5/10 with chemotherapy. A trend reinforced by the various M&A operations seen in the sector recently (BMS and RayzeBio, AstraZeneca and Fusion, Eli Lilly, and POINT Biopharma...) as well as the registration of Novartis' Pluvicto™, in prostate cancer, the Swiss firm being a true pioneer in the field.

## Réglementairement...

### ...avec l'appui de la FDA...

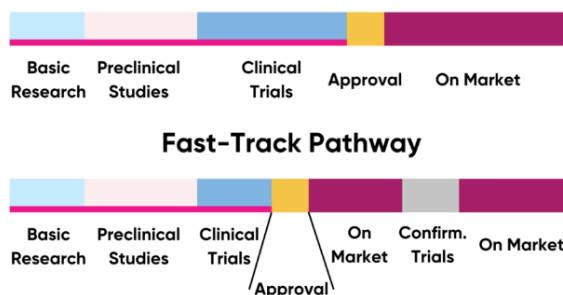
Lors du premier trimestre, la FDA américaine a approuvée la demande de TME Pharma d'une IND (Investigational New Drug) relative à une étude clinique de phase II randomisée et contrôlée du NOX-A12 pour une évaluation dans le traitement du glioblastome. Cette approbation clarifie le programme de développement du NOX-A12 en donnant une feuille de route pour les étapes et les objectifs de développement clinique du NOX-A12. Cette phase clinique d'une centaine de patients peut être un préalable à un possible enregistrement. En effet, l'agence réglementaire américaine s'est aussi prononcée pour une désignation d'enregistrement accéléré (Fast Track), est totalement compréhensible, qui cumulé au statut de médicament orphelin de la FDA dans le glioblastome et de l'EMA dans le gliome, ouvre des horizons à TME Pharma. Une demande de procédure BTM (Breakthrough Therapy) à la FDA et de l'initiative PRIME de l'EMA sont aussi possibles. Deux programmes, qui cherchent à accélérer le développement des médicaments ciblant des besoins médicaux non satisfaits. Le statut de médicament orphelin 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, ainsi que d'une exclusivité commerciale de 7 ans aux États-Unis et de 10 ans dans l'UE.

## Regulatory...

### ...with FDA support...

During the first quarter, the US FDA approved TME Pharma's IND (Investigational New Drug) application for a randomized, controlled Phase II clinical trial of NOX-A12 for evaluation in the treatment of glioblastoma. This approval clarifies the development program for NOX-A12, providing a roadmap for its clinical development milestones and objectives. This clinical phase, involving around a hundred patients, may be a prerequisite for possible registration. Indeed, the U.S. regulatory agency has also decided in favor of a Fast Track designation, which, combined with the FDA's orphan drug status in glioblastoma and the EMA's orphan drug status in glioma, opens up new horizons for TME Pharma. TME Pharma may also apply for the FDA's Breakthrough Therapy (BTM) procedure and the EMA's PRIME initiative. Both programs aim to accelerate the development of drugs targeting unmet medical needs. Orphan drug status also offers economic incentives such as shorter review times, market exclusivity and the possibility of obtaining priority reviews, as well as market exclusivity for 7 years in the US and 10 years in the EU.

### Traditional Drug Development Pathway



Source : <https://www.nature.com/articles/532162a>

### ...le cheminement jusqu'à l'enregistrement...

La complexité et la gravité de tumeurs cérébrales et plus particulièrement du glioblastome obligent à infléchir le paradigme de traitement. Son agressivité, les nombreuses récurrences, le déclin rapide des patients ainsi que l'accumulation des lignes de traitement sont autant d'éléments qui militent pour une prise en charge précoce. Par ailleurs, près de 60% des patients à cause de leur mutation sur le MGMT, ne répondent pas au traitement standard, le TMZ (Hegl et al., NEJM, 2005). Pour toutes ces raisons TME Pharma a fait le choix stratégique de tester le NOX-A12 juste après la résection. Si les données issues de cette étude de phase II, sont du même ordre que les résultats de GLORIA, le régulateur américain pourrait se contenter de ceux-ci. Et utilisant la désignation « Fast Track »/ « Accelerated Approval » décide d'un enregistrement plus rapide, eu égard aux besoins toujours non satisfaits dans l'indication, (cf. l'approbation par la FDA de la combinaison de *dabrafenib* et de *trametinib* de Novartis sur la base de résultats de phase II dans le gliome pédiatrique de bas grade à BRAF<sup>v600E</sup>). Rappelons toutefois que les propriétaires successifs de ces molécules (Plexxikon, Roche, GSK, Novartis) ont accumulé des données depuis le premier enregistrement de l'association dans le mélanome métastatique en mai 2013.

Cependant un certain nombre d'options sont ouvertes à TME Pharma pour poursuivre le développement de ses molécules. Tout d'abord, « creuser le sillon » du glioblastome, ensuite aborder les autres pathologies cancéreuses cérébrales comme les tumeurs secondaires ou métastases cérébrales d'un certain nombre de cancers primaires (cancer du poumon, du sein, de mélanome, du rein et colorectal). Hors de la sphère cérébrale, TME Pharma peut aussi aborder les tumeurs solides caractérisées par une tumorigénèse excessive avec une prépondérance forte du microenvironnement tumoral (pancréas, foie).

### ...the road to registration...

The complexity and severity of brain tumors, and glioblastoma in particular, call for a new treatment paradigm. Its aggressiveness, the many recurrences, the rapid decline of patients and the accumulation of treatment lines all militate in favor of early treatment. What's more, almost 60% of patients with MGMT mutations fail to respond to standard TMZ therapy (Hegl et al., NEJM, 2005). For all these reasons, TME Pharma has made the strategic choice of testing NOX-A12 in the early stages of GBM. In fact, TME Pharma has gone against the usual practice of testing anticancer drugs in the last line of treatment for this indication.

At the end of this Phase II study, in which several concentrations of NOX-A12 will be tested with BEV after surgery and radiotherapy, the American regulator seems to be heading towards a Phase III trial to confirm the hopefully positive Phase II results. However, it is always possible that, depending on the results and in view of the still unmet needs in the indication, the FDA, using the "Fast Track"/"Accelerated Approval" designation, may decide on a more rapid registration. A case in point is the FDA approval of Novartis' combination of *dabrafenib* and *trametinib* based on Phase II results in BRAF<sup>v600E</sup> low-grade pediatric glioma. It should be remembered, however, that the successive owners of these molecules (Plexxikon, Roche, GSK, Novartis) have been accumulating data since the first registration of the combination in metastatic melanoma in May 2013.

However, a number of options are open to TME Pharma to pursue the development of its molecules. Firstly, to "dig the furrow" of glioblastoma, then to tackle other brain cancer pathologies such as secondary tumors or brain metastases of a number of primary cancers (lung, breast, melanoma, kidney, and colorectal cancer). Outside the cerebral sphere, TME Pharma can also address solid tumors characterized by excessive tumorigenesis with a strong preponderance of the tumor microenvironment (pancreas, liver).

### ...des options multiples existent...

Plusieurs options s'offrent à TME Pharma pour poursuivre le développement du NOX-A12.

**Glioblastome** : Tout d'abord, la plus évidente est de tester la NOX-A12 au plus tôt dans l'évolution de la pathologie, notamment sur des patients présentant un GBM nouvellement diagnostiqué et pour lesquels, la non-méthylation du promoteur MGMT est un facteur aggravant (résistance ou insensibilité à la TMZ, standard actuel de soins).

- Tout d'abord en 1<sup>ère</sup> ligne (1L) 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. 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.
- Ensuite en 2<sup>de</sup> ligne de traitement comme thérapie complémentaire de l'Avastin (BEV) ou en remplacement de celui-ci, chez les patients en récurrence (rGBM). En effet, on sait aujourd'hui notamment grâce aux travaux de Lee et al. (ASCO 2018) que les réponses au bevacizumab ne sont pas durables dans le glioblastome récidivant (GBMr) conduisant à des mécanismes de résistance à l'égard des chimiothérapies utilisées. L'association du BEV avec le NOX-A12 devrait faire sens (cf. résultats de l'extension de GLORIA).
- En 3<sup>ème</sup> ligne, lorsque le bévacizumab n'apporte aucune solution thérapeutique pour des glioblastomes récidivants.

**Métastases cérébrales** : Les métastases cérébrales sont principalement dues au cancer du poumon, au cancer du sein, aux sarcomes, aux mélanomes ou aux tumeurs du cerveau. Toutefois d'autres tumeurs primaires peuvent entraîner des métastases cérébrales, qui touchent en majorité les hémisphères cérébraux, ou dans de plus rares cas, le cervelet ou le tronc cérébral. Ces tumeurs malignes secondaires, peuvent être uniques ou multiples, localisées ou disséminées. Elles touchent de 20 à 40% des patients souffrant d'un cancer (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). 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. Souvent diagnostiquées par une IRM cérébrale, elles sont toujours confirmées par l'anatomopathologie. De par leur extrême diversité, le choix de leur traitement se fait au cas par cas, mais deux grandes stratégies émergent :

- Un traitement chirurgical d'exérèse (ablation) des métastases ;
- et/ou un traitement par radiothérapie focale ou encore de la radiochirurgie stéréotaxique (irradiation de haute précision permettant de délivrer une dose tumoricide sur une cible, tout en préservant les tissus sains adjacents).

Si la chirurgie est privilégiée lorsque les (ou la) métastases sont volumineuses et accessibles et à des fins d'analyse pour identifier le cancer d'origine, la radiothérapie demeure le traitement de référence de ces métastases cérébrales.

**Cancer du pancréas (CaP)** : L'adénocarcinome canalaire pancréatique, est surtout marqué par un microenvironnement tumoral ayant la particularité de bloquer les lymphocytes T. Un blocage qui a pour effet d'inhiber leur engagement contre les cellules tumorales. Une première étude clinique de phase I/II avait été menée par TME Pharma associant du NOX-A12 avec du pembrolizumab de Merck (Keytruda™) et NOX-A12. Cette étude, OPERA, qui intégrait 9 patients atteints de cancer du pancréas, a démontré que l'association induisait une réponse immunitaire augmentée avec une infiltration du tissu tumoral par des cellules T. Avec en outre, une survie globale impressionnante chez des patients fortement traités (4L). Sur la base de ces premiers résultats, une phase II a été conçue. Cette étude OPTIMUS, cherche à déterminer la meilleure combinaison de l'association NOX-A12/pembrolizumab avec les chimiothérapies de 1L : gemcitabine/Abraxane® ou de 2L : Onivyde®/5FU-LV chez des patients atteints de CaP métastatique. Le protocole approuvé par les autorités réglementaires de santé en France, en Espagne (H1 2022). Suivi par les Etats-Unis, une IND (nouveau médicament de recherche) a été accordé en juin 2023.

### ...multiple options exist...

TME Pharma has several options for pursuing the development of NOX-A12.

**Glioblastoma**: The most obvious option is to test NOX-A12 as early as possible in the course of the disease, particularly in patients with newly diagnosed GBM for whom non-methylation of the MGMT promoter is an aggravating factor (resistance or insensitivity to TMZ, the current standard of care).

- Firstly, in 1<sup>st</sup> line (1L) with newly diagnosed GBM (GBMnd: target of TME Pharma's trial), for which determination of the MGMT enzyme methylation profile is essential. On the basis of these results, TME Pharma could, following a pivotal Phase II (or Phase III) trial, consider a 1<sup>st</sup>-line indication for NOX-A12 in non-methylated GBMnd.
- This could be followed by 2<sup>nd</sup>-line treatment as a complementary therapy to Avastin (BEV), or as a replacement for Avastin in relapsed patients (rGBM). Indeed, we now know, notably thanks to the work of Quant Lee et al (ASCO 2018), that responses to bevacizumab are not durable in recurrent glioblastoma (rGBMr), leading to mechanisms of resistance to the chemotherapies used. The combination of BEV with NOX-A12 should make sense (see GLORIA extension results).
- In 3<sup>rd</sup> line when bevacizumab offers no therapeutic solution for recurrent glioblastoma.

**Brain metastases**: Brain metastases are mainly due to lung cancer, breast cancer, sarcoma, melanoma or brain tumors. However, other primary tumors can also metastasize to the brain, mostly affecting the cerebral hemispheres, or in rarer cases, the cerebellum or brain stem. These secondary malignant tumors may be single or multiple, localized or disseminated. They affect between 20% and 40% of cancer patients (Tsao et al. Cochrane Library 2018). Moreover, the incidence of brain metastases is 3 to 10 times higher than that of primary malignant brain tumors (Davis et al., Neuro Oncol. 2012). The mechanisms involved in the development of these metastases are very similar to those observed in GBM, making them prime targets for TME Pharma molecules, since 85% of them are located in the cerebral hemispheres. Often diagnosed by cerebral MRI, they are always confirmed by anatomic pathology. Because of their extreme diversity, the choice of treatment is made on a case-by-case basis, but two main strategies emerge:

- surgical excision (removal) of metastases.
- and/or treatment by focal radiotherapy or stereotactic radiosurgery (high-precision irradiation delivering a tumoricidal dose to a target, while preserving adjacent healthy tissue).

Surgery is preferred when metastases are large and accessible, and when laboratory analysis is necessary to identify the original cancer. However, radiotherapy is one of the standard treatments for brain metastases.

**Pancreatic cancer (PCa)**: Pancreatic cancer, or pancreatic ductal adenocarcinoma, is a cancer characterized by a tumor microenvironment that blocks T lymphocytes. This blockade inhibits their engagement with tumor cells. An initial Phase I/II clinical trial had been conducted by TME Pharma combining two weeks' treatment with NOX-A12, five injections of Merck's pembrolizumab (Keytruda™) and NOX-A12 combination. This study, OPERA, which included 9 pancreatic cancer patients, demonstrated that the combination induced an enhanced immune response with T-cell infiltration of tumor tissue. In addition, impressive overall survival was observed in heavily treated patients (4L). Based on these initial positive results not only in terms of survival, but also safety and tolerance, a Phase II trial was designed. The OPTIMUS trial aims to determine the best combination of NOX-A12/pembrolizumab with 1L gemcitabine/Abraxane® or 2L Onivyde®/5FU-LV chemotherapy in patients with second-line metastatic pancreatic cancer. Protocol approved by health regulatory authorities in France, Spain (H1 2022). Followed by the United States, an IND (Investigational New Drug) was granted in June 2023.

## Corporate...

### ... avec un renforcement du conseil de surveillance...

En 2024, TME Pharma a renforcé son conseil de surveillance avec la nomination du Dr. Lee Schalop, qui rejoint Susan Coles et Oscar Izeboud au sein du comité d'audit. Ce médecin formé au sein des meilleurs universités US (Albert Einstein College of Medicine, Wharton School, College of Arts and Sciences de l'Université de Pennsylvanie), cumule les « fonctions » de scientifique, d'entrepreneur ainsi que d'investisseur. C'est un acteur reconnu du secteur des biotechnologies, puisqu'il a été, entre autres, cofondateur d'Oncocoetics, Inc. une société de biotechnologie, travaillant notamment sur le cancer du cerveau, où il aura occupé différentes fonctions (CBO, COO et CEO) jusqu'à la vente de la société à Chimerix en janvier 2021. En effet, Oncocoetics avait mis au point un nouveau médicament contre le cancer du cerveau. Auparavant, le Dr. Schalop était un « vétéran » de l'industrie financière, puisqu'il a passé plus de 19 ans dans plusieurs grandes sociétés de Wall Street, dont Morgan Stanley, J.P. Morgan, Crédit Suisse et Bank of America Securities. Il y aura exercé différentes fonctions dont celle de banquier d'affaires avec plus d'une dizaine d'IPO et plus de 700 millions de dollars levés. Lee siège également au conseil consultatif du programme Vagelos en sciences de la vie et en gestion de l'université de Pennsylvanie. Les compétences multiples du Dr. Schalop sont un véritable plus pour TME Pharma, qui renforce ainsi sa crédibilité et sa visibilité permettant d'envisager avec sérénité l'entrée de nouveaux investisseurs attirés par les résultats cliniques de NOX-A12.

TME Pharma a nommé un cinquième membre au conseil de surveillance en la personne du Dr. Alexandra Glucksmann. Le Dr. Glucksmann, docteure en génétique moléculaire et biologie cellulaire de l'université de Chicago en 1989 et a validé son stage postdoctoral au Massachusetts Institute of Technology en 1993. Elle cumule plus de 30 d'expérience dans le domaine des sciences du vivant, a occupé des postes de direction générale dans de nombreuses sociétés. Elle est aujourd'hui CEO de Sensorium Therapeutics, société active dans le SNC et siège au conseil d'administration de RegenxBio, société de thérapie génique cotée au NASDAQ. Auparavant, après un début de carrière chez Millennium Pharmaceuticals, le Dr. Glucksmann a fondé et dirigé plusieurs sociétés de biotechnologie dont Cedilla Therapeutics, Editas Medicine, Cerulean Pharmaceuticals. Elle a été aussi très impliquée dans l'industrie du capital-risque, pour avoir été entrepreneure en résidence chez Third Rock Ventures, l'une des principales sociétés de capital-risque américaine, où elle s'est concentrée sur la création d'entreprises.

## Financièrement...

### Un premier semestre 2024...

Les résultats financiers du premier semestre 24 ont surtout été marqué par une réduction des investissements de R&D consécutives à l'achèvement de l'étude de phase I/II GLORIA et de son extension. En effet, en septembre dernier il ne restait plus qu'un seul patient vivant. La R&D s'est donc réduite de 16% sur ce semestre passant de 1,31 M€ en 2023 à 1,1 M€ au 30 juin 2024. Ce différentiel est lié à la réduction de la fabrication des « lots cliniques », des frais de service et autres coûts liés aux études cliniques. Par ailleurs, on constate aussi une baisse des frais de personnels inhérents. Cependant il a fallu maintenir les frais de brevets et de conseils.

Les frais généraux ont en revanche progressé de 12% à 1,64 M€ en 2024 contre 1,47 M€, dus principalement à une hausse des frais juridiques, de conseil et d'audit liés aux opérations de financement durant le premier semestre.

La perte nette au S1 s'est réduite de 11% à 3,24 M€ contre 3,65 M€.

### ...avec la trésorerie en ligne de mire

Comme nombre de sociétés de biotechnologies développant de nouveaux traitements et ayant donc une activité de R&D importante, le poste trésorerie revêt une importance extrême. Plusieurs opérations sur le capital ont eu lieu durant le premier semestre 24, qui lui ont permis de lever 5 M€. Tout d'abord un placement privé de 1,48 M€, clôturé en février auprès d'un groupe de nouveaux investisseurs.

## Corporate...

### ... with a strengthened Supervisory Board...

In 2024, TME Pharma strengthened its Supervisory Board with the appointment of Dr. Lee Schalop, who joins Susan Coles and Oscar Izeboud on the Audit Committee. Trained at top US universities (Albert Einstein College of Medicine, Wharton School, University of Pennsylvania College of Arts and Sciences), Dr. Schalop is a scientist, entrepreneur, and investor. He is a recognized player in the biotech sector, having co-founded Oncocoetics, Inc. a biotech company working in particular on brain cancer, where he held various positions (CBO, COO and CEO) until the company's sale to Chimerix in January 2021. Oncocoetics had developed a new brain cancer drug. Previously, Dr. Schalop was a "veteran" of the financial industry, having spent over 19 years at several major Wall Street firms, including Morgan Stanley, J.P. Morgan, Credit Suisse, and Bank of America Securities. He held a variety of positions, including investment banker, with more than a dozen IPOs and over \$700 million raised. Lee also sits on the Advisory Board of the Vagelos Program in Life Sciences and Management at the University of Pennsylvania. Dr. Schalop's multiple skills are a real plus for TME Pharma, strengthening its credibility and visibility so that it can look forward with confidence to the entry of new investors attracted by NOX-A12's clinical results.

TME Pharma has appointed a fifth member to its Supervisory Board, Dr. Alexandra Glucksmann. Dr. Glucksmann graduated from the University of Chicago in 1989 with a PhD in molecular genetics and cell biology and completed her postdoctoral training at the Massachusetts Institute of Technology in 1993. She has over 30 years' experience in the life sciences sector and has held senior management positions in a number of companies. She is currently CEO of Sensorium Therapeutics, a CNS company, and sits on the Board of Directors of RegenxBio, a NASDAQ-listed gene therapy company. Previously, after starting her career at Millennium Pharmaceuticals, Dr. Glucksmann founded and managed several biotech companies, including Cedilla Therapeutics, Editas Medicine and Cerulean Pharmaceuticals. She has also been heavily involved in the venture capital industry, having been Entrepreneur-in-Residence at Third Rock Ventures, one of the leading US venture capital firms, where she focused on company creation.

## Financially...

### A first half of 2024...

Financial results for the first half of 24 were marked above all by a reduction in R&D investments following the completion of the GLORIA phase I/II study and its extension. Last September, only one patient remained alive. R&D expenses therefore fell by 16% in the first half, from €1.31 million in 2023 to €1.1 million at June 30, 2024. This differential is linked to the reduction in the manufacture of "clinical batches", service charges and other costs associated with clinical studies. There was also a reduction in personnel costs. However, patenting and consulting costs had to be maintained.

Overheads, on the other hand, rose by 12% to €1.64m in 2024 from €1.47m, mainly due to higher legal, consulting and auditing costs related to financing transactions in the first half.

The net loss for H1 was reduced by 11% to €3.24 M from €3.65 M.

### ...with cash flows in focus

Like many biotech companies developing new treatments, and therefore having a high level of R&D activity, the cash position is extremely important. Several capital transactions took place in the first half of 24, raising €5 million. The first was a private placement of €1.48 million, which closed in February with a group of new investors.

L'utilisation de ces fonds était ciblée au rachat de la dette convertible et au remboursement de toutes les obligations convertibles en cours détenues par Atlas Special Opportunities, LLC (ASO). Ensuite, TME Pharma a réalisé un autre placement privé, qui lui permis de lever 2,27 M€ auprès d'investisseurs institutionnels, ainsi qu'une offre publique via la plateforme PrimaryBid pour 0,8 M€, soit un montant total de 2,35 M€. La société a aussi exercé des bons de souscription Y et Z durant le S1 24 pour un montant de 1,2 M€ (BS Z : émission de 1 940 actions nouvelles pour 0,4 M€).

L'ensemble de ces opérations a permis d'étendre la visibilité financière de la société de juillet 2024 à décembre 2024. L'utilisation de ces fonds sera de financer en premier lieu :

- La R&D notamment la fin de l'essai de phase I/II GLORIA dans le GBM,
- Le Business Development, notamment en direction de partenaires tiers de l'industrie biopharmaceutique,
- Les besoins généraux de la société

Nous pensons que l'activité de BD de la société se focalise depuis plusieurs années sur sa capacité à signer un accord de licence portant un premier lieu sur le glioblastome. A cela s'ajoute le développement du NOX-A12 en 2L dans le cancer du pancréas métastatique pour lequel le design de l'essai clinique de phase II OPTIMUS a été autorisé par les autorités réglementaires françaises, espagnoles et américaines. De plus, TME Pharma est aujourd'hui à la recherche de partenaires pour développer le NOX-E36 dans des indications ophtalmiques.

**Economiquement...**

Economiquement, TME, à la tête d'un pipeline de candidats médicaments à des stades cliniques avancés (Phases II) se trouve en bien meilleure situation :

- pour nouer des partenariats avec des acteurs de la biopharmacie et/ou
- pour lever des fonds auprès d'investisseurs institutionnels.

En effet, les avancées cliniques de la société tendent à réduire le risque inhérent à ces actifs et les dernières données cliniques montrent que les molécules de TME Pharma peuvent se comparer avantageusement aussi aux standards actuels de soin qu'aux traitements en développement. Ce qui explique que l'intérêt peut être aussi bien industriel que partenarial.

**...on constate un intérêt industriel accru (M&A)...**

Le paysage concurrentiel s'étant profondément transformé durant les dernières années, on constate qu'un certain nombre d'opérations de rachat ou/et de fusion, qui ont principalement touché les produits radiopharmaceutiques et les ADC.

Ainsi :

- En août 2024, Novartis s'est porté acquéreur de Mariana Oncology pour un montant total de 1,57 milliards d'euros.
- AstraZeneca comme Novartis s'est aussi rapproché d'une société développant des composés radiopharmaceutiques, Fusion Pharmaceuticals, pour laquelle elle a déboursé 2,14 milliards d'euros.
- Genmab s'est offert la société développant des anticorps bispécifiques, ProfoundBio, pour 1,61 milliards d'euros en mai 2024.
- Tout comme, AstraZeneca, qui a racheté la société Gracell Biotechnology pour un montant total de 1,07 milliards d'euros. Celle-ci développe des thérapies cellulaires contre le myélome multiple ou encore le lupus.

The funds were used to redeem the convertible debt and all outstanding convertible bonds held by Atlas Special Opportunities, LLC (ASO). TME Pharma then carried out another private placement, raising €2.27 million from institutional investors, as well as a public offering via the PrimaryBid platform for €0.8 million, for a total of €2.35 million. The company also exercised Y and Z warrants during H1 24 for a total of 1.2 M€ (BS Z: issue of 1,940 new shares for 0.4 M€).

All these operations have extended the company's financial visibility from July 2024 to December 2024. These funds will be used primarily to finance :

- R&D, in particular the completion of the GLORIA Phase I/II trial in GBM,
- Business Development, in particular towards third-party partners in the biopharmaceutical industry,
- General corporate needs

We believe that, for several years now, the company's BD activity has been focused on its ability to sign a licensing agreement initially for glioblastoma. In addition, the development of NOX-A12 in 2L in metastatic pancreatic cancer, for which the design of the OPTIMUS Phase II clinical trial has been approved by the French, Spanish and American regulatory authorities, has been completed. TME Pharma is also currently seeking partners to develop NOX-E36 for ophthalmic indications.

**Economically...**

Economically, TME, with a pipeline of drug candidates in advanced clinical stages (Phases II), is in a much better position :

- to forge partnerships with biopharmaceutical players and/or
- to raise funds from institutional investors.

Indeed, the company's clinical advances tend to reduce the risk inherent in these assets, and the latest clinical data show that TME Pharma's molecules can compare favorably with both current standard of care and treatments in development. As a result, the company's products can be of interest to both industry and partners.

**...increased industrial interest (M&A)...**

As the competitive landscape has undergone profound changes in recent years, we're seeing a number of takeovers and/or mergers, which have mainly affected radiopharmaceuticals and ADCs.

For example:

- In August 2024, Novartis acquired Mariana Oncology for a total of 1.57 billion euros.
- AstraZeneca, like Novartis, also acquired a company developing radiopharmaceutical compounds, Fusion Pharmaceuticals, for 2.14 billion euros.
- Genmab acquired ProfoundBio, a company developing bispecific antibodies, for 1.61 billion euros in May 2024.
- AstraZeneca also acquired Gracell Biotechnology for a total of 1.07 billion euros. Gracell Biotechnology develops cell-based therapies for multiple myeloma and lupus.

Date	Company	Partner	Deal Value (m)	Upfront	Contingent Consideration	Project	Indication	Phase	lastest VC Round	Amount raised	date	deal value / amount raised
août-24	Mariana Oncology	Novartis	1 570		673	Radiopharmaceuticals (MC-339, SCLC)	Oncology	Phase III	B	157	sep 2023	10
mars-24	Fusion Pharmaceuticals	AstraZeneca	2 144	210	149	Radiopharmaceuticals (FPI-2265)	Oncology	Phase III	B	139	2020/april 2019	15
mai-24	ProfoundBio, Inc.	Genmab	1 615			Bispecific antibodies against ovarian cancer and other solid tumors expressing Fra biomarker	Oncology	Phase I/II	B	100	févr-24	16
avr-24	Alpine Immune Sciences	Vertex	4 358	-	-	BAFF (B Cell Activator Factor) antagonists	Immunology	Phase III	pre-IPO		sept-21	
févr-24	Gracell Biotechnology	AstraZeneca	1 076	90	90	Cell therapies (GC012F /Multiple myeloma & LED)	Oncology	Phase Ib/II				
févr-24	Morphosys	Novartis	2 422	-	-	humanized Fc-modified CD19 targeting immunotherapy for B-cell lymphoma	Oncology		Post-IPO	344	oct-20	7
janv-24	Harpoon Therapeutics	Merck & Co	749	31	-	Cancer treatments, T cell engager for neuroendocrine tumors.	Oncology		Post-IPO	90	oct-23	8
janv-24	Ambrx Biopharma	Johnson and Johnson	1 794	-	-	Cancer Treatments	Oncology		E	179	nov-20	10
janv-24	Caplyps Biotech	Novartis	381	157	-	Cancer treatments	Oncology		A-1	8	sept-21	45

Ainsi on constate que cet échantillon non-exhaustif d'un certain nombre d'opérations de fusions-acquisitions durant le premier semestre 2024, impliquant majoritairement des grands laboratoires pharmaceutiques.

This non-exhaustive sample shows a number of M&A deals in the first half of 2024, mostly involving large pharmaceutical companies.

Ceux-ci ont payé entre 10 et 16x le dernier tour de table pour les sociétés impliquées dans les radiopharmaceutiques. Nous pensons que cet intérêt de la part des grands laboratoires pour les composés nucléotidiques tient aux innovations qui ont récemment émergées aussi bien en termes de diagnostic qu'en termes thérapeutique. En outre, la radiothérapie reste incontournable dans de nombreuses indications.

Par ailleurs, récemment la société Kintara Therapeutics, qui développait le VAL-083, un dianhydrogalactitol, molécule de la famille des composés alkylants comme le temozolomide, a annoncé sa fusion avec la société TuHURA Biosciences. En juin 2022, la FDA a accordé une désignation accélérée au dianhydrogalactitol (VAL-083) issue de la recherche de la société DelMar Pharmaceuticals pour le traitement des patients atteints d'un glioblastome non méthylé (GBM) nouvellement diagnostiqué. Mais depuis, en octobre 2023, le VAL-083 dans un essai de phase II/III GBM AGILE, n'avait pu démontrer sa supériorité sur le traitement de référence. Cependant, la nouvelle entité TuHURA Biosciences devrait poursuivre les développements des modulateurs du microenvironnement tumoral (MET) en s'appuyant sur sa technologie du récepteur  $\delta$  (delta) avec deux types de molécules, des anticorps bispécifiques conjugués (ADC) ou des peptides conjugués (PDC) ciblant tous deux les cellules suppressives dérivées des cellules myéloïdes, afin d'inhiber les effets immunosuppresseurs sur le MET. Une stratégie, qui devrait permettre de prévenir l'épuisement des cellules T et la résistance acquise aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire ainsi qu'aux thérapies cellulaires.

### ...mais aussi partenarial...

Nous avons sélectionné un certain nombre d'accords de licences notamment dans le domaine de l'oncologie ainsi que d'autres pathologies comme la thalassémie et des plateformes comme l'édition de génome (cf. Editas Medicine).

They paid between 10 and 16x the last round of financing for companies involved in radiopharmaceuticals. We believe that this interest in nucleotide compounds on the part of the major pharmaceutical companies stems from the innovations that have recently emerged in terms of both diagnostics and therapeutics. In addition, radiotherapy remains essential in many indications.

Recently, Kintara Therapeutics, which was developing VAL-083, a dianhydrogalactitol, a member of the alkylating compound family like temozolomide, announced its merger with TuHURA Biosciences. In June 2022, the FDA granted accelerated designation to dianhydrogalactitol (VAL-083) from DelMar Pharmaceuticals' research for the treatment of patients with newly diagnosed unmethylated glioblastoma (GBM). But since then, in October 2023, VAL-083 in a Phase II/III GBM AGILE trial had failed to demonstrate superiority over the reference treatment. However, the new TuHURA Biosciences entity is set to pursue the development of tumor microenvironment (TM) modulators, building on its  $\delta$ -receptor (delta) technology with two types of molecules, conjugated bispecific antibodies (CDAs) or conjugated peptides (CTPs), both targeting Myeloid-derived suppressor cells, to inhibit the immunosuppressive effects on the TM. This strategy should help prevent T-cell exhaustion and acquired resistance to immune checkpoint inhibitors and cell-based therapies.

### ...but also, partnerships...

We have selected a number of licensing agreements, notably in the field of oncology, as well as other pathologies such as thalassemia, and platforms such as genome editing (cf. Editas Medicine).

Date	Company	Partner	Deal Value (m)	Upfront	Contingent Consideration	Equity	Project	Indication	Phase	Extent
oct.-24	Triana Biomedecines	Pfizer	1 346	44	1 302		molecular glue degraders	multiple disease areas	preclinical	R&D
oct.-24	Baiyu	Novartis	1 058	63	996		DNA-dependent protein kinases (DNA-PK) and PARP7	Solid tumors	preclinical	Global
oct.-24	Bridge Medicine	Galecto	2		2	0,66	BRM-1420, a dual ENL-YEATS and FLT3 inhibitor	Acute myeloid leukemia	preclinical	Global rights
oct.-24	DRI healthcare	Editas Medicine	275	51	224		monetizing deal			
août-24	Curon Pharmaceuticals	Merck	1 166	628	538		CD3xCD19 bispecific: CN201	B-Cell depletion therapy: LNH, B-Cell LAL	Phase I/II	Global rights
juil.-24	Dren Bio	Novartis	2 571	112	2 436	22	Dren Bio's Targeted Myeloid Engager and Phagocytosis Platform, Bispecific antibodies	Lymphomas	Phase II	Global rights
juil.-24	Day One Pharmaceuticals	Ipsen	414	64	314	36	Tovorafenib: RAF type II Inhibitor (BRAF mutations)	low grade pediatric Glioma	marketed	Global (ex-USA)
févr.-24	AmoyDx	Sevier	0				IDH 1/2 Companion diagnostic test for diffuse Glioma (grade 2 IDH-mutant glioma)	Low grade Glioma	R&D	
déc.-23	Editas Medicine	Vertex Pharmaceuticals	314	45	269		Editas' Cas9 tech for ex vivo gene editing medicines targeting the BCL11A gene	sickle cell disease (SCD) and beta thalassemia		non-exclusive licence
févr.-23	Harbour BioMed	Cullinan Oncology	516	22	493		bispecific antibodies (CNL-418)	oncology	Phase I	Global rights

Caractérisée par une valeur médiane des upfront autour de 51 millions d'euros pour une valeur globale médiane de deals de plus d'un milliard d'euros pour des produits ciblant des indications en oncologie. Cependant dans le domaine des cancers du cerveau, il convient de noter deux accords récents, qui nous semble particulièrement emblématiques des évolutions du secteur.

Ainsi l'accord entre Ipsen et Day One Pharmaceuticals, nous semble emblématique. Tout d'abord parce qu'il s'inscrit dans la dynamique sectorielle sur le gliome de bas grade, une indication pour laquelle depuis plusieurs années, il n'y avait pas eu d'enregistrement auprès de la FDA. Ensuite parce que, cet accord survient alors que la molécule a déjà été enregistrée puisqu'ayant un statut orphelin et un « Fast Track », Day One Pharmaceuticals a été capable de conduire le développement jusqu'à l'approbation, de même que la répartition des droits au sein de l'accord.

Characterized by a median upfront value of around 51 million euros for a median global deal value of over one billion euros for products targeting oncology indications. However, in the field of brain cancer, two recent agreements are particularly emblematic of developments in the sector.

We see the agreement between Ipsen and Day One Pharmaceuticals as emblematic. Firstly, because it is in line with the sector's dynamic development in low-grade glioma, an indication for which there had been no FDA registration for several years. Secondly, because this agreement comes at a time when the molecule has already been registered, as it has orphan status and a Fast Track, Day One Pharmaceuticals was able to lead the development through to approval, as well as the distribution of rights within the agreement.

Ainsi, Day One conservera en exclusivité les droits de développement mondial ainsi que les droits de commercialisation pour les Etats-Unis pour le *tovorafenib*. Selon les termes de l'accord, Ipsen sera responsable des activités réglementaires et commerciales du *tovorafenib* dans tous les territoires autres que les Etats-Unis. Pour cela Day One Pharmaceuticals recevra un paiement initial d'environ 100 millions d'euros (\$111 M), se répartissant comme suit : environ 64 millions d'euros en numéraire et 36 millions d'euros d'investissement en actions Day One avec une prime. Si l'on ajoute les paiements conditionnels (milestones) qui devraient aller jusqu'à 314 millions d'euros en fonction de la réalisation d'étapes de lancement et de commercialisation. Par ailleurs, Day One est aussi en droit de recevoir des redevances progressives à deux chiffres sur les ventes nettes.

Servier s'est rapproché de AmoyDx, un acteur du diagnostic moléculaire chinois. L'objet de cette collaboration de recherche est dans un premier temps de développer un test diagnostique compagnon afin de détecter les mutations des gènes IDH1/2 dans le gliome diffus en Chine. Ce test moléculaire de NGS devra permettre d'améliorer la prescription du vorasidenib en le délivrant à la bonne personne (présence de la mutation) au bon moment. En effet, bien que ces mutations soient présentes chez près de 80% de patients atteints de gliome diffus de l'adulte, la segmentation de la population, grâce à des biomarqueurs « prédictifs » est un élément essentiel d'une amélioration de l'efficacité, mais aussi de la sécurité d'emploi dans une optique de personnalisation de la médecine.

### ...car le marché du GBM est 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. Les derniers résultats cliniques de TME Pharma confortent l'alternative thérapeutique proposée avec le NOX-A12 qui cible l'une des causes de la résistance médicamenteuse et de la récurrence : la surexpression de la chimiokine CXCL12. Un médiateur, qui en proximité des tumeurs permet d'expliquer les phénomènes de vasculogénèse/angiogénèse ainsi que les échappements thérapeutiques (non-recrutement cellules T, immunosuppression). Le positionnement de NOX-A12 en s'appuyant sur ces premiers résultats cliniques pourrait être en 1L 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 équivalent 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.

### ...dans un paysage concurrentiel en évolution rapide...

Le paysage concurrentiel, autour des traitements des tumeurs cérébrales est lui aussi en pleine évolution. Il a été marqué récemment par une série de déconvenues comme le *marizomib* de Bristol Myers Squibb, un inhibiteur de protéasomes multiples qui n'a pu démontrer son bénéfice face à traitement standard pour le GBM. Une autre molécule se développe dans le GBM nouvellement diagnostiqué. Il s'agit de la molécule de Kazia Therapeutics, le *paxalisib*, un inhibiteur de la voie PI-3-Kinase/mTOR, qui a montré un bénéfice en tant qu'adjuvant après chirurgie et chimioradiothérapie dans un essai de phase II/III de plus de 300 patients au sein desquels 1/3 étaient des patients atteints de GBM nouvellement diagnostiqué avec une non-méthylation du MGMT (ndGBMu). En première approche, l'analyse primaire montre une différence de 0,9 mois entre les patients au MGMT non méthylé ayant reçu le *paxalisib* (OS : 14,77 mois, n=54) et ceux ayant eu le traitement de référence (OS : 13,84 mois, n=75).

As a result, Day One will retain exclusive worldwide development and commercialization rights for *tovorafenib* in the United States. Under the terms of the agreement, Ipsen will be responsible for regulatory and commercial activities for *tovorafenib* in all territories other than the United States. For this, Day One Pharmaceuticals will receive an upfront payment of approximately 100 million euros (\$111 M), broken down as follows: approximately 64 million euros in cash and 36 million euros invested in Day One shares at a premium. Added to this are milestone payments of up to 314 million euros, depending on the achievement of launch and marketing milestones. Day One is also entitled to progressive double-digit royalties on net sales.

Servier has teamed up with AmoyDx, a Chinese player in molecular diagnostics. The aim of this research collaboration is initially to develop a companion diagnostic test to detect IDH1/2 gene mutations in diffuse glioma in China. This molecular NGS test should help improve the prescription of vorasidenib by delivering it to the right person (presence of the mutation) at the right time. Indeed, although these mutations are present in almost 80% of adult diffuse glioma patients, segmentation of the population using "predictive" biomarkers is an essential element in improving both efficacy and safety, with a view to personalizing medicine.

### ...because the GBM market is in high demand...

Although the number of patients suffering from cancer of the brain or central nervous system is still low, several estimates agree on around 27,075 patients per year in the USA, for a total cost of care in excess of 10 billion dollars. In Europe and Japan, the number of patients is estimated to be higher (80,163), but with costs of the same order, and mortality rates 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 almost 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. TME Pharma's latest clinical results confirm the therapeutic alternative offered by NOX-A12, which targets one of the causes of drug resistance and recurrence: overexpression of the chemokine CXCL12. A mediator which, in tumor proximity, helps explain vasculogenesis/angiogenesis phenomena and therapeutic evasion (non-recruitment of T cells, immunosuppression). Based on these initial clinical results, NOX-A12 could be positioned as a 1L treatment after surgical excision and radiotherapy, initially for non-methylated MGMT patients, then for 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.

### ...in a rapidly changing competitive landscape...

The competitive landscape surrounding the treatment of brain tumors is also changing rapidly. Recent setbacks include Bristol Myers Squibb's *marizomib*, a multiple proteasome inhibitor which failed to demonstrate its benefit against standard treatment for GBM. Another molecule is being developed for newly diagnosed GBM. Kazia Therapeutics' molecule *paxalisib*, an inhibitor of the PI-3-Kinase/mTOR pathway, showed benefit as an adjuvant after surgery and chemoradiotherapy in a Phase II/III trial of over 300 patients, 1/3 of whom were newly diagnosed GBM patients with MGMT non-methylation (ndGBMu). At first glance, the primary analysis showed a difference of 0.9 months between patients with unmethylated MGMT who received *paxalisib* (OS: 14.77 months, n=54) and those who received the reference treatment (OS: 13.84 months, n=75).



En revanche quand on considère les patients recrutés sur la même période aussi bien dans le groupe contrôle que dans le bras paxalisib, c'est-à-dire de janvier 2021 à mai 2022, cette analyse secondaire montre que l'introduction du paxalisib améliore de 3,8 mois la survie globale médiane (15,5 mois pour les patients sous paxalisib contre 11,7 mois avec le traitement standard). Nous pensons que si ces résultats sont de très bon augure pour Kazia, car « *Sur la base de l'ensemble des données disponibles dans toutes les études cliniques terminées sur le paxalisib chez des patients atteints de GBM non méthylés nouvellement diagnostiqués, Kazia demandera une réunion avec la Food & Drug Administration (FDA) pour discuter des résultats et déterminer si une voie potentielle d'homologation accélérée est appropriée pour le paxalisib* », ils le sont aussi pour TME Pharma. En effet, TME Pharma pourra se prévaloir auprès de l'agence étatsunienne du précédent du *paxalisib* et de l'approche choisie par Kazia.

Il existe une certaine similarité dans le développement des deux sociétés qui bénéficient toutes deux d'un Fast-Track de la FDA et d'une désignation orpheline dans le GBM. Elles s'attachent toutes deux à développer un traitement pour les patients atteints d'un glioblastome (GBM) nouvellement diagnostiqué au promoteur du gène MGMT non-méthylé pour lesquels la chimiothérapie de référence n'est pas une solution satisfaisante.

Par ailleurs, les thérapies ciblées, qui adressent des mutations ou des mécanismes que l'on retrouve dans de multiples cancers (cf. mutation BRAF<sup>V600E</sup>, qui a été observé dans des mélanomes) se développent aussi dans le domaine des tumeurs cérébrales. Deux molécules ont récemment été enregistrées auprès de la FDA dans le domaine des tumeurs cérébrales, il s'agit du *tovorafenib* de Day One Pharmaceuticals/Ipsen et du *vorasidenib* de Servier, toutes deux prescrites dans le gliome. Le *tovorafenib*, a donc été approuvé par la FDA en avril 2024, après avoir obtenu le statut de médicament orphelin (Orphan Drug Designation), comme traitement en monothérapie chez les patients âgés de 6 mois et plus atteints d'un gliome de bas grade de type pédiatrique (GBG) en rechute ou réfractaire, porteur d'une fusion ou d'un réarrangement du gène BRAF, ou d'une mutation V600 de BRAF.

Une indication pour laquelle il n'existait à ce jour aucun traitement ciblé approuvé et satisfaisant. Le *vorasidenib* est aussi une thérapie ciblée sur la mutation du gène IDH (Isocitrate DeHydrogenase), les mutations de type 1 ou 2 étant présente dans la majorité des gliomes de bas grade à 80%, mais seulement dans 5% des glioblastomes. Le *vorasidenib*, qui inhibe indifféremment les IDH1 et les IDH2, présente une pénétration optimale de la barrière hémato-encéphalique, a démontré dans l'étude INDIGO une amélioration significative de la médiane de survie sans progression (27,7 mois contre 11,1 mois pour le placebo).

Comme on a pu le voir, plus haut, le Plerixafor®, un antagoniste du CXCR4 et du CXCR7 a été testé dans un essai de phase II pour sa capacité à bloquer la sécrétion du CXCL12/SDF-1 induite la RT (consécutif à l'hypoxie de la RT). Cette approche qui résulte en mobilisation accrue des monocytes et des macrophages aux abords de la tumeur est intitulée Macrophage Exclusion After Radiation Therapy (MERT). Elle est certes encourageante (Survie globale médiane : 21,3 mois, PSS médiane : 14,5 mois) et donne des résultats du même ordre que celles observées avec NOX-A12, mais n'a semblé-t-il pas été poursuivi. Une autre piste était que l'inhibition de CXCR4 permettait la mobilisation hors de la moelle osseuse des cellules souches (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). Aujourd'hui la plupart de ces molécules ont été circonscrites et commercialisées pour ce type d'indication (cf. Mozobil® de Sanofi Plerixafor® de Zydus Cadilla, Motixafortide® de BioLineRx, le Balixafortide® de Polyphor). En revanche, le Mavorixafor® de X4 Pharmaceuticals se développe dans le syndrome WHIM, un déficit immuno-hématologique sévère. Toutefois, il ne semble qu'aucune de ces molécules n'ait poursuivi leur développement dans le domaine de l'oncologie ou encore dans le sous-secteur des tumeurs cérébrales. Mais il convient de noter que les instances réglementaires possèdent donc un historique sur le développement de molécules antagonistes de chimiokines et plus particulièrement de CXCR4. Cependant le développement de ces bloqueurs ou inhibiteurs de CXCR4 démontre la pertinence de cette nouvelle classe des médicaments et l'existence d'un historique de développement auprès des instances réglementaires.

On the other hand, when we consider patients recruited over the same period in both the control group and the paxalisib arm, i.e. from January 2021 to May 2022, this secondary analysis shows that the introduction of paxalisib improves median overall survival by 3.8 months (15.5 months for patients on paxalisib versus 11.7 months with standard treatment).

We believe that if these results bode very well for Kazia, as "Based on the overall data available from all completed clinical studies of paxalisib in patients with newly diagnosed non-methylated GBM, Kazia will request a meeting with the Food & Drug Administration (FDA) to discuss the results and determine whether a potential accelerated approval pathway is appropriate for paxalisib", they also bode well for TME Pharma.

There is a certain similarity in the development of the two companies, both of which benefit from FDA Fast-Track and orphan designation in GBM. They are both focused on developing a treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma (GBM) with the non-methylated MGMT gene promoter, for whom standard chemotherapy is not a satisfactory solution.

In addition, targeted therapies that address mutations or mechanisms found in multiple cancers (e.g. BRAF<sup>V600E</sup> mutation, which has been observed in melanoma) are also developing in the field of brain tumors. Two molecules have recently been registered with the FDA in the field of brain tumors: Day One Pharmaceuticals/Ipsen's *tovorafenib* and Servier's *vorasidenib*, both prescribed for gliomas. *Tovorafenib* was approved by the FDA in April 2024, having been granted Orphan Drug Designation status, as a single-agent treatment for patients aged 6 months and older with relapsed or refractory low-grade pediatric glioma (GBG) carrying a BRAF gene fusion or rearrangement, or a BRAF V600 mutation.

This is an indication for which there is currently no approved and satisfactory targeted therapy. *Vorasidenib* is also a targeted therapy for the IDH (Isocitrate DeHydrogenase) gene mutation, type 1 or 2 mutations being present in most low-grade gliomas (80%), but only in 5% of glioblastomas. *Vorasidenib*, which inhibits both IDH1 and IDH2, has optimal penetration of the blood-brain barrier, and in the INDIGO, trial demonstrated a significant improvement in median progression-free survival (27.7 months vs. 11.1 months for placebo).

As mentioned above, Plerixafor®, a CXCR4 and CXCR7 antagonist, was tested in a Phase II trial for its ability to block RT-induced CXCL12/SDF-1 secretion (following RT hypoxia). This approach, which results in increased mobilization of monocytes and macrophages at tumor margins, is called Macrophage Exclusion After Radiation Therapy (MERT). Although encouraging (median overall survival: 21.3 months, median PSS: 14.5 months) and yielding results of the same order as those observed with NOX-A12, it does not appear to have been pursued. Another possibility was that inhibition of CXCR4 enabled stem cells to be mobilized from the bone marrow (Hendrix *et al.* J Acquir. Immune Defic Syndr 2004). This mobilization is of particular interest in the treatment of multiple myeloma and SC autografts following high-dose chemotherapy (Broxmeyer *et al.* J Exp Med 2005). Today, most of these molecules are marketed for this type of indication (e.g. Sanofi's Mozobil®, Zydus Cadilla's Plerixafor®, BioLineRx's Motixafortide® and Polyphor's Balixafortide®). X4 Pharmaceuticals' Mavorixafor®, on the other hand, develops in WHIM syndrome, a severe immunohematological deficiency. However, none of these molecules appear to have continued their development in oncology or in the brain tumor sub-sector. It should be noted, however, that the regulatory authorities have a history of developing chemokine antagonist molecules, particularly CXCR4. However, the development of these CXCR4 blockers or inhibitors demonstrates the relevance of this new class of drugs and the existence of a development track record with regulatory authorities.

## Création de valeur hors du GBM

TME Pharma, qui possède un second actif de la même classe thérapeutique que le NOX-A12, le NOX-E36, entend créer une nouvelle entité disposant de tous les droits pour développer le NOX-E36 en ophtalmologie, avec le soutien d'investisseurs privés. En effet, cette molécule est un antagoniste de la chimiokine CCL2 ou Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP1). Le CCL2, qui attire les cellules immunologiques, les lymphocytes et les basophiles et plus particulièrement les monocytes, qui sont sensibilisés à cette chimiokine par la présence à leur surface du récepteur CCR2. CCL2 est donc impliqué dans plusieurs pathologies caractérisées par une infiltration monocytaire et une inflammation, comme l'arthrite rhumatoïde, l'athérosclérose et d'autres pathologies. En 2010, Chong et al. ont montré que dans les larmes de patients ayant un glaucome traité par voie topique, le MCP-1 ou CCL2 était la cytokine prédominante. Une autre étude (Chong et al., 2017) dans un modèle murin a montré que cibler la MCP-1 entraînait une prolongation de la survie des globules rouges après une chirurgie du glaucome. De plus, ces études montrent que l'inhibition de la voie ciblée par NOX-E36 dans des modèles précliniques de chirurgie du glaucome prévient la fibrose participant ainsi au succès de l'intervention. Ainsi l'inhibition de CCL2 ou MCP-1 pourrait-elle constituer une alternative plus sûre aux traitements antifibrotiques d'appoint conventionnels dans le cadre de la GFS. Par ailleurs, il existe déjà un ensemble de données préclinique et cliniques de phase I et II démontrant l'excellent profil d'innocuité et de tolérabilité du NOX-E36 ainsi que son activité sur sa cible, le CCL2. Durant ces essais cliniques, c'est près de 175 personnes qui ont été exposé au NOX-E36. Dans l'ensemble, ce profil permet de mieux maîtriser un certain nombre de risques liés aux premiers stades du développement clinique.

L'ensemble de ces données précliniques et cliniques constitue un rationnel en faveur d'une utilisation du NOX-E36 en ophtalmologie pour le traitement d'affections comme le glaucome. D'ailleurs, TME Pharma disposant d'une quantité suffisante de médicaments pour les premiers essais cliniques, travaille actuellement avec des KOL en ophtalmologie pour mettre en place le cadre permettant de générer des données cliniques de preuve de concept à un coût limité pour l'entreprise.

Une stratégie ce qui pourrait débloquent d'importantes opportunités de développement, car le marché de l'ophtalmologie est avide de nouvelles modalités de traitements. En effet, après le *pegaptanib* ou *Macugen®* développé par Eyetech/Pfizer, un deuxième aptamère a été enregistré par la FDA, il s'agit du *avacincaptad pegol* (*Izervay®*) d'Iveric Bio/Astellas. Iveric Bio a été acquis par Astellas pour 5,9 milliards de dollars. Si aujourd'hui les aptamères commercialisés le sont dans le domaine ophtalmologique, il existe d'autres molécules de cette classe thérapeutique en cours de développement dans l'athérosclérose avec le D TRI-031, un anti-facteur de von Willebrand (vWF) de Basking Biosciences, la myocardiopathie auto-immune avec le BC-007 (*rovunaptabin*) de Berlin Cures ou comme anticoagulant avec le RB006 (*pegnivacogin*) et son antidote, RB007 (*anivamesen*) de Regado Biosciences.

## Value creation outside the GBM

TME Pharma, which has a second active ingredient in the same therapeutic class as NOX-A12, NOX-E36, intends to create a new entity with full rights to develop NOX-E36 in ophthalmology, with the support of private investors. This molecule is an antagonist of the chemokine CCL2 or Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP1). CCL2 attracts immunological cells, lymphocytes and basophils, particularly monocytes, which are sensitized to this chemokine by the presence of the CCR2 receptor on their surface. CCL2 is therefore involved in a number of pathologies characterized by monocyte infiltration and inflammation, such as rheumatoid arthritis, atherosclerosis, and others. In 2010, Chong et al. showed that in tears from patients with topically treated glaucoma, MCP-1 or CCL2 was the predominant cytokine. Another study (Chong et al., 2017) in a mouse model showed that targeting MCP-1 resulted in prolonged red blood cell survival after glaucoma surgery. In addition, these studies show that inhibition of the NOX-E36-targeted pathway in preclinical models of glaucoma surgery prevents fibrosis, thereby contributing to the success of the procedure. Inhibition of CCL2 or MCP-1 could thus offer a safer alternative to conventional adjunctive antifibrotic therapies in GFS. In addition, there is already a body of preclinical and clinical Phase I and II data demonstrating NOX-E36's excellent safety and tolerability profile, as well as its activity on its target, CCL2. During these clinical trials, some 175 people were exposed to NOX-E36. Overall, this profile makes it possible to better control a number of risks associated with the early stages of clinical development.

Taken together, these preclinical and clinical data provide a rationale for the use of NOX-E36 in ophthalmology for the treatment of conditions such as glaucoma. Moreover, TME Pharma, which has a sufficient quantity of drugs for the first clinical trials, is currently working with ophthalmology KOLs to set up the framework for generating proof-of-concept clinical data at a limited cost to the company.

This strategy could unlock major development opportunities, as the ophthalmology market is hungry for new treatment modalities. After *pegaptanib* or *Macugen®* developed by Eyetech/Pfizer, a second aptamer has been registered by the FDA: *avacincaptad pegol* (*Izervay®*) from Iveric Bio/Astellas. Iveric Bio was acquired by Astellas for \$5.9 billion. Although aptamers are currently marketed in ophthalmology, other molecules in this therapeutic class are currently being developed for atherosclerosis, with D TRI-031, an anti-von Willebrand factor (vWF) from Basking Biosciences, autoimmune cardiomyopathy with BC-007 (*rovunaptabin*) from Berlin Cures or as anticoagulant with RB006 (*pegnivacogin*) and its antidote, RB007 (*anivamesen*) from Regado Biosciences

## Argumentaire d'investissement

- Des résultats cliniques impressionnants : un taux de réponse (ORR) de 83% contre un ORR inférieur à 10% avec le standard de traitement, une médiane de survie globale quasi doublée par rapport à celle observée avec le traitement de référence (mOS :19,9 mois contre 9.7 mois).
- Des données prometteuses obtenus dans une cohorte de petite taille (6 pts) non contrôlée, non randomisée avec des patients ayant un promoteur du gene MGMT non méthylé, donc résistants à la chimiothérapie de référence le TMZ.
- Toutefois, suffisamment pertinente pour inciter la FDA à donner une autorisation d'essai clinique de phase II, d'une centaine de patients, contrôlée et randomisé, pouvant se dérouler sur le territoire américain et à accorder un status de « Fast Track ».
- Des données qui semblent indiquer que NOX-A12 favorise aussi bien l'effet de la RT que celui du *bevacizumab*. En outre, il induit une mobilisation des lymphocytes CD8 activés au sein de la tumeur suggérant aussi une action sur le compartiment immunologie : des éléments également très prometteurs.
- Avec le NOX-A12, une molécule « first-in-class », TME Pharma propose un véritable changement de paradigme dans le traitement de cette indication.
- Le GBM nouvellement diagnostiqué à promoteur MGMT non-méthylé présente l'une des pires espérances de vie de tous les cancers, avec des taux de survie de 8-15 mois. En général, le taux de survie à deux ans est de 18 % et à cinq ans est de 4 %.
- Il s'agit donc d'une indication aux besoins médicaux avérés, notamment pour le glioblastome nouvellement diagnostiqué à MGMT non méthylé, soit près de 65% des cas de GBM. Aucun médicament ne permet d'obtenir une rémission totale de la maladie.
- Un marché important estimé à près de 2,5 milliards de dollars pour le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne sur lequel les traitements bénéficient de la désignation de médicament orphelin.
- C'est aussi un marché sur lequel les transactions sont nombreuses (M&A, mais aussi accords de collaboration, de licences)
- Aujourd'hui, TME Pharma, qui s'est structuré, se trouve dans une position avantageuse avec deux phases II accordées et à venir. La société est aussi réglementairement reconnue par les instances d'enregistrement (US, France, Espagne, Allemagne). Elle possède, en outre, plusieurs produits de la classe des aptamères, dont le NOX-A12 et le NOX-E36, qui ciblent des indications oncologiques (GBM, cancer du pancréas, colorectal) et des maladies ophtalmologiques.

## Investment rationale

- Impressive clinical results: a response rate (ORR) of 83% versus an ORR of less than 10% with standard treatment, a median overall survival almost doubled compared with that observed with reference treatment (mOS: 19.9 months versus 9.7 months).
- Promising data obtained in a small, uncontrolled, non-randomized cohort (6 pts) of patients with an unmethylated MGMT gene promoter, thus resistant to the reference chemotherapy TMZ.
- However, these data were sufficiently relevant to prompt the FDA to authorize a Phase II randomized, controlled clinical trial involving a hundred or so patients, which could take place in the U.S., and to grant "Fast Track" status.
- These data suggest that NOX-A12 promotes the effect of both RT and *bevacizumab*. In addition, it induces mobilization of activated CD8 lymphocytes within the tumor, suggesting an action on the immunological compartment.
- With NOX-A12, a first-in-class molecule, TME Pharma is proposing a genuine paradigm shift in the treatment of this indication.
- Newly diagnosed GBM with non-methylated MGMT promoter has one of the worst life expectancies of all cancers, with survival rates of 8-15 months. In general, the two-year survival rate is 18% and the five-year survival rate is 4%.
- It is therefore an indication with a proven medical need, particularly for newly diagnosed glioblastoma with unmethylated MGMT, which accounts for almost 65% of GBM cases. No drug can achieve complete remission of the disease.
- This is a major market, estimated at nearly \$2.5 billion for 1L treatment, with treatments benefit from orphan drug designation.
- It is also a market in which transactions are numerous (M&A, but also collaboration and licensing agreements).
- Today, TME Pharma, which has structured itself, is in an advantageous position, with two Phase IIs granted and still to come. The company is also recognized by regulatory authorities in the US, France, Spain and Germany. It also has several products in the aptamer class, including NOX-A12 and NOX-E36, targeting oncological indications (GBM, pancreatic cancer, colorectal cancer) and ophthalmological diseases.

## 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 2.88% (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 1.19, a Small Caps risk premium of 5.6%, we get to a discount rate of 18.02%.

Risk free rate	Risk premium	Beta	Small Caps Risk Premium	Cost of capital	Cost of debt	Financial Leverage	Taxe rate	WACC
2,88%	8,00%	1,19	5,6%	18,0%	0,0%	0%	25,0%	<b>18,02%</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 18.02% discount rate, we obtain the following discounted cashflow statement for the period 2024E – 2034E (in €M) for the NOX-A12 in GBM.

GBM	2024E	2025E	2026E	2027E	2028e	2029e	2030e	2031e	2032e	2033e
Royalties	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	13,6	27,5	49,0	55,5
<b>Total revenues</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>13,6</b>	<b>27,5</b>	<b>49,0</b>	<b>55,5</b>
Clinical costs	0,0	2,5	2,5	2,5	2,5	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0
SG&A	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4	2,8	4,9	5,6
<b>Total Costs</b>	<b>0,0</b>	<b>2,5</b>	<b>2,5</b>	<b>2,5</b>	<b>2,5</b>	<b>1,5</b>	<b>1,4</b>	<b>2,8</b>	<b>4,9</b>	<b>5,6</b>
<b>EBITDA</b>	<b>0,0</b>	<b>(2,5)</b>	<b>(2,5)</b>	<b>(2,5)</b>	<b>(2,5)</b>	<b>(1,5)</b>	<b>12,2</b>	<b>24,8</b>	<b>44,1</b>	<b>50,0</b>
Taxes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,1	6,2	11,0	12,5
<b>Cash Flows</b>	<b>0,0</b>	<b>(2,5)</b>	<b>(2,5)</b>	<b>(2,5)</b>	<b>(2,5)</b>	<b>(1,5)</b>	<b>9,2</b>	<b>18,6</b>	<b>33,1</b>	<b>37,5</b>
Likelihood	0,0%	33,7%	33,7%	11,4%	11,4%	11,4%	11,4%	11,4%	11,4%	11,4%
Cumulative Likelihood	0,0%	11,4%	11,4%	11,4%	11,4%	11,4%	11,4%	11,4%	11,4%	11,4%
<b>Risk Adjusted CF</b>	<b>0,0</b>	<b>(0,3)</b>	<b>(0,3)</b>	<b>(0,3)</b>	<b>(0,3)</b>	<b>(0,2)</b>	<b>1,0</b>	<b>2,1</b>	<b>3,8</b>	<b>4,3</b>

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>		1,8	6,7%
<b>11-20 year period</b>	1,0%	17,2	62,8%
<b>Infinite growth</b>	1,0%	8	30,5%
<b>Total</b>		27,4	100,0%

Source: In Extenso Finance estimates

Thus, TME Pharma enterprise value stands at € 27.4 million.

## Price per share calculation

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

rCF	23,6
+ 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	0,0
= Equity value (in EUR million)	25,6
Number of shares (in million)	42,185
<b>Share valuation (in EUR)</b>	<b>0,61</b>

Source: In Extenso Finance estimates

Consequently, the use of the risk-adjusted Net Present Value method values TME Pharma's at € 0.61 per share, representing an upside of +337.7 % compared to the last closing price of € 0.14 on October 28<sup>th</sup>, 2024.

## Comparable companies (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, BioLineRx 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 Apexda (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 others 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:

	CA FY1	CA FY2	CA FY3	EBE FY1	EBE FY2	EBE FY3	REX FY1	REX FY2	REX FY3	RN FY1
Adaptimmune Therapeutics PLC	150,8	42,9	78,3	5,1	-198,1	-177,6	-137,8	-81,7	-193,0	-77,3
Affimed	8,9	3,6	4,8	NS	NS	NS	-120,4	-68,9	-83,6	-68,1
BioLineRx Ltd.	4,8	21,7	20,8	NS	NS	NS	-43,0	-27,8	-35,2	-19,2
CNS Pharmaceuticals	0,0	NS	NS	NS	NS	NS	-18,9	NS	NS	-12,8
CellDex Therapeutics	6,9	4,2	3,5	-179,8	-223,9	NS	-142,0	-186,4	-219,0	-160,2
Halozyme Therapeutics Inc.	829,3	983,8	1 142,3	580,7	711,7	977,0	337,6	517,5	645,6	420,0
Innate Pharma SA	56,1	49,4	102,9	-7,8	69,8	82,9	-24,2	-20,1	44,8	-20,7
Kura Oncology Inc.	0,0	0,0	10,1	-231,4	-242,3	-264,3	-165,8	-229,3	-249,1	-210,9
Medigene AG	6,5	NS	NS	NS	NS	NS	-17,8	NS	NS	NS
Molecular Templates Inc.	57,3	NS	NS	NS	NS	NS	-10,5	NS	NS	NS
Moleculin Biotech	0,0	0,0	0,0	NS	NS	NS	-29,6	-25,9	-26,9	-22,1
Lumos Pharma, Inc.	2,1	6,2	1,3	NS	NS	NS	-36,6	-32,1	-45,0	-30,6
OSE Immunotherapeutics SA	2,2	91,3	67,3	66,3	40,8	42,7	-32,4	64,4	39,1	59,1
Qualigen Therapeutics Inc.	0,0	NS	NS	NS	NS	NS	-11,3	NS	NS	NS
Vascular Biogenics	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
X4 Pharmaceuticals	0,0	6,3	44,0	NS	NS	NS	-107,5	-75,3	-106,8	-26,8

Source : FactSet

We did not use the comparable stock market method because TME Pharma has not yet generated any sales. And as we have not yet included an industrial agreement in our model, this method gives an erroneous result.

## Summary of financial statements

### Simplified Income Statement

31/12 (€m)	2022	2023	2024E	2025E	2026E
<b>Revenues</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
% change	ns	ns	ns	ns	ns
<b>Ebitda</b>	<b>-12,1</b>	<b>-5,6</b>	<b>-6,1</b>	<b>-10,0</b>	<b>-11,7</b>
% change	ns	ns	ns	ns	ns
<b>Ebit</b>	<b>-12,1</b>	<b>-5,6</b>	<b>-6,1</b>	<b>-10,0</b>	<b>-11,7</b>
% change	ns	ns	ns	ns	ns
<b>Financial income and charges</b>	<b>-3,1</b>	<b>-1,1</b>	<b>0,0</b>	<b>1,0</b>	<b>2,0</b>
<b>Earnings before tax</b>	<b>-15,2</b>	<b>-6,8</b>	<b>-6,1</b>	<b>-9,0</b>	<b>-9,7</b>
<b>Income tax</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
Tax rate %()	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%
<b>Net Earnings</b>	<b>-15,2</b>	<b>-6,7</b>	<b>-6,1</b>	<b>-9,0</b>	<b>-9,7</b>
% change	ns	ns	ns	ns	ns

### Balance Sheet – Mains items

31/12 (€m)	2022	2023	2024E	2025E	2026E
Goodwill	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Intangible assets	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Tangible assets	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
Financial fixed assets	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Working Capital Requirements</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
% of revenues	ns	ns	ns	ns	ns
Gross financial debts	4,2	5,2	6,2	7,2	8,2
Cash and short-term investments	-4,6	-6,0	-5,7	-7,3	-8,5
<b>Net financial position (net financial debt if a minus)</b>	<b>8,8</b>	<b>11,2</b>	<b>11,9</b>	<b>14,5</b>	<b>16,7</b>

### Cash Flows Statement – Main items

31/12 (€m)	2022	2023	2024E	2025E	2026E
<b>Cashflow</b>	<b>-12,0</b>	<b>-4,6</b>	<b>-5,0</b>	<b>-8,1</b>	<b>-9,5</b>
Capital expenditure	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Impact of working capital requirements variation	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Free cashflow</b>	<b>-12,2</b>	<b>-4,6</b>	<b>-5,0</b>	<b>-8,1</b>	<b>-9,5</b>

### Ratio

31/12 (€m)	2022	2023	2024E	2025E	2026E
<b>EPS (€)</b>	<b>-1,4</b>	<b>-0,4</b>	<b>-0,5</b>	<b>-0,7</b>	<b>-0,9</b>
<b>Market capitalisation (€m)</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
Enterprise value	8,8	11,2	11,9	14,5	16,7
<b>P/E</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
Market to Book	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>EV/Sales</b>	<b>259,8</b>	<b>659,0</b>	<b>270,7</b>	<b>536,2</b>	<b>619,6</b>
<b>EV/Ebitda</b>	<b>-0,7</b>	<b>-2,0</b>	<b>-2,0</b>	<b>-1,4</b>	<b>-1,4</b>
<b>EV/Ebit</b>	<b>-0,7</b>	<b>-2,0</b>	<b>-2,0</b>	<b>-1,4</b>	<b>-1,4</b>
<b>Ebitda/Sales</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>
<b>Ebit/Sales</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>
<b>Net earnings/Sales</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>
<b>Gearing</b>	<b>67,4</b>	<b>85,5</b>	<b>90,9</b>	<b>110,5</b>	<b>127,7</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\\_IFFM.pdf](https://finance.inextenso.fr/wpcontent/uploads/2022/11/Methodologie_Valo_Analyse_Fin_IFFM.pdf)

### Detection of potential conflicts of interest

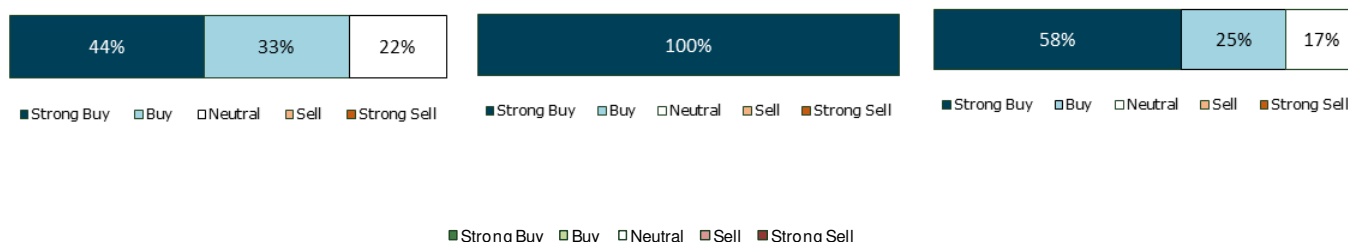
The analyst, In Extenso or any of its employees is a shareholder of the issuer	The issuer subject of this report is a shareholder of In Extenso	Other financial interest between In Extenso and the issuer	In extenso is a market maker or liquidity provider in financial instruments issued by this issuer	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
29 <sup>th</sup> October 2024	Semi-Annual Note <b>Strong Buy</b>	<b>€0.61</b>
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>

### Ratings distribution





## 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.