

MESSAGE DU PDG DE TME PHARMA

Berlin, Allemagne, le 24 février 2023, 08h00 CET - TME Pharma N.V. (Euronext Growth Paris : ALTME), société de biotechnologie spécialisée dans le développement de nouvelles thérapies pour le traitement du cancer en ciblant le microenvironnement tumoral (TME), a publié aujourd'hui un message d'Aram Mangasarian, PDG de *TME Pharma*, à ses actionnaires, avec les principaux points suivants :

- Résultats cliniques exceptionnels obtenus dans le cadre d'un essai sur le cancer du cerveau évaluant NOX-A12 en association avec la radiothérapie et le bevacizumab
- Les données sur la survie au cancer du cerveau confirment que 83 % des patients sont toujours en vie à 10 mois de traitement
- Les données de survie après un suivi médian de 12 mois sont attendues au début du deuxième trimestre 2023
- Renforcement des discussions sur les partenariats et le financement afin d'assurer le développement clinique futur de NOX-A12 sans avoir recours au financement par dette convertible
- Une visibilité de trésorerie jusqu'en septembre 2023

Chers actionnaires,

J'aimerais prendre un moment pour revenir sur 2022 et vous présenter les catalyseurs attendus 2023 du développement de *TME Pharma*.

Suite aux résultats cliniques exceptionnels de notre programme sur le cancer du cerveau obtenus tout au long de l'année dernière, le temps était venu de rendre visible notre transformation en une biotech oncologie axée sur les thérapies modifiant le microenvironnement tumoral - TME - avec notre nouveau nom. Notre stratégie actuelle concentre toutes les dimensions de notre expertise et de celle de nos collaborateurs sur le développement de notre principal actif, NOX-A12, dans le cancer du cerveau, car il s'agit de l'opportunité avec laquelle le chemin vers l'approbation est le plus rapide. En effet, des travaux récents ont révélé un biomarqueur potentiel qui pourrait prédire la réponse clinique des patients atteints de cancer du cerveau au traitement à base de NOX-A12. Le fait de pouvoir sélectionner les patients qui bénéficieront le plus de notre thérapie devrait augmenter les chances d'approbation réglementaire et de succès commercial tout en réduisant le coût et la durée des essais associés.

Chez *TME Pharma*, nous sommes fiers de nous consacrer à l'un des cancers les plus difficiles à traiter et les moins bien adressés : le cancer du cerveau (glioblastome multiforme, GBM). Le GBM est l'une des formes les plus agressives de cancer du cerveau et la tumeur maligne du système nerveux central la plus fréquente chez l'adulte. Les patients atteints de cette maladie orpheline dévastatrice sont confrontés à un pronostic extrêmement sombre et 95 % d'entre eux ne survivront pas au-delà de 5

ans. Il existe un énorme besoin médical non satisfait pour une approche efficace du traitement des GBM, car le traitement standard - une combinaison de chirurgie, de radiothérapie et de chimiothérapie - n'est malheureusement pas curatif et ne procure qu'un avantage minime en termes de survie, malgré le lourd tribut payé par les patients et leurs familles au cours des derniers mois de leur vie. En outre, tous les patients ne tirent pas un bénéfice clinique de la chimiothérapie, ce qui limite l'efficacité du traitement tout en ajoutant des effets secondaires pour les patients. Notre approche, fondée sur la recherche autour du microenvironnement tumoral, a donné une série de résultats très encourageants en clinique et démontre que les combinaisons NOX-A12, qui ont obtenu la désignation de médicament orphelin aux États-Unis et en Europe, ont le potentiel d'améliorer considérablement le traitement de cette maladie.

Bien que nous étions convaincus que NOX-A12 pourrait générer un bénéfice clinique pour les patients, les données générées par l'étude GLORIA chez les patients atteints de glioblastome nouvellement diagnostiqué ont dépassé nos attentes, en particulier les résultats intermédiaires du bras d'expansion évaluant la triple combinaison de NOX-A12, de radiothérapie et de bevacizumab, l'anticorps également connu sous le nom d'Avastin® de Roche. Ces résultats ont été présentés en novembre lors de la réunion annuelle de la Society for Neuro-Oncology (SNO) à Tampa, aux États-Unis, et ont montré que presque tous les patients ont répondu de manière impressionnante à la triple combinaison NOX-A12 : 100 % des lésions ciblées traitées par l'association NOX-A12 ont diminué de plus de 50 % et 83 % des patients ont obtenu des réponses partielles durables de plus de six mois. Deux des six patients ont vu la taille de leur tumeur diminuer de plus de 99 %. Il s'agit de résultats de traitement exceptionnellement positifs pour ce groupe de patients : une cohorte historique appariée traitée avec le traitement standard n'a montré une réduction de la taille de la tumeur que pour 25% des patients tandis que 10% des patients ont présenté une réduction de 50% ou plus de la taille de la tumeur.

L'étude GLORIA continue de générer des données importantes, et nous n'avons pas encore atteint la survie globale médiane (mOS). Nous avons récemment signalé que 83 % des patients sont toujours en vie et que la durée médiane de l'étude est de 10 mois. Le délai de 10 mois est un repère important pour l'évaluation car il s'agit de la survie médiane attendue pour notre population de patients présentant des tumeurs chimioréfractaires et une ablation chirurgicale incomplète. Nous attendons maintenant avec impatience les données de survie médiane de suivi à 12 mois qui sont attendues au début du deuxième trimestre 2023. Des données de survie plus matures nous permettront d'entamer des discussions avec les autorités et de concevoir la voie réglementaire optimale à suivre pour NOX-A12.

Comme annoncé en juin 2022, en réponse aux données positives émergentes, nous avons décidé de concentrer notre stratégie afin que nos capacités et nos ressources soient allouées à la progression du programme sur le glioblastome. Au cours des derniers mois, nous avons examiné différentes options pour maximiser la disponibilité des données matures de l'essai GLORIA sur le cancer du cerveau avec les fonds disponibles et nous avons désormais pris la décision de mettre en pause le recrutement de patients supplémentaires dans les autres bras d'expansion. Ces changements offrent une marge de manœuvre supplémentaire en matière de trésorerie, le financement de *TME Pharma* étant prévu jusqu'au début du mois de septembre 2023. Ainsi, pour réaliser ses plans et respecter ses obligations financières futures, la société devra obtenir un financement supplémentaire courant mai 2023.

L'objectif de ces actions est de nous fournir les points de données nécessaires pour attirer un partenaire industriel ou des investisseurs à long terme. Tout au long de l'année dernière, l'équipe de *TME Pharma* a participé à une série d'événements et de conférences du secteur. Des résultats cliniques clés ont été acceptés pour être présentés lors de deux des congrès les plus importants sur les nouvelles

thérapies contre le cancer, les réunions annuelles de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et de la Society for Neuro-Oncology (SNO). Il s'agit là d'une validation importante de notre recherche et de nos développements, qui a contribué à sensibiliser la communauté scientifique au travail que nous effectuons dans le domaine du cancer du cerveau. Cependant, malgré la reconnaissance de nos données prometteuses, le glioblastome est généralement perçu comme l'une des indications les plus risquées, tant par les partenaires industriels que par les investisseurs. La réticence à investir dans cette indication particulièrement difficile a laissé les patients sans thérapies efficaces pendant des décennies et a rendu la recherche d'un nouveau traitement d'autant plus critique.

L'avancement et le financement du programme sur le glioblastome restent notre priorité tant que les données continuent de montrer des signaux d'efficacité positifs et suscitent l'intérêt de partenaires potentiels. Afin de faire passer le développement clinique à la phase suivante, nous avons besoin du soutien à long terme d'un partenaire stratégique ou financier. Les partenaires et investisseurs potentiels souhaitent cependant attendre des données de survie plus matures et le retour d'information des agences réglementaires pour faire avancer les discussions.

L'accord mis en place avec Atlas Special Opportunities (ASO) en 2020 a servi à la société pendant plus de 2 ans et demi comme source de financement prédominante, mais il est dilutif pour nos actionnaires et exerce une pression à la baisse sur le prix de l'action. Notre objectif est d'attirer des investisseurs à long terme et de mettre fin à la dépendance de la société à l'égard du financement par dette convertible. Nous recherchons activement de multiples alternatives pour assurer le financement de *TME Pharma* et de nos programmes cliniques. Nous sommes convaincus qu'avec des données plus matures et la possibilité de sélectionner les patients qui répondront au traitement par NOX-A12, nous serons en mesure d'attirer le soutien financier nécessaire à notre programme.

Nous sommes fiers de ce que nous avons accompli chez *TME Pharma* et je suis convaincu que, malgré les difficultés actuelles rencontrées par le secteur des biotechnologies, nous réussirons à nouer des partenariats avec des investisseurs et des partenaires compte tenu de la valeur importante de notre programme NOX-A12. Je tiens à remercier toute l'équipe de *TME Pharma* pour sa diligence et son dévouement. Je sais que l'ensemble des collaborateurs partagent mon enthousiasme et mes attentes pour l'année à venir. J'aimerais également exprimer ma gratitude à nos actionnaires pour leur confiance dans la société et j'ai hâte de vous informer de nos progrès en 2023. Nous avons abordé cette année avec enthousiasme et détermination pour la période importante qui nous attend et qui présage de grandes perspectives pour *TME Pharma*.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes sentiments distingués,

Aram Mangasarian

PDG, TME Pharma

24 février 2023

Pour plus d'informations, merci de contacter :

TME Pharma N.V.

Aram Mangasarian, Ph.D., Président Directeur Général

Tél. +49 (0) 30 726 247 0

investors@tmepharma.com

Relations avec les investisseurs et médias :

LifeSci Advisors

Guillaume van Renterghem

Tél. +41 (0) 76 735 01 31

gvanrenterghem@lifesciadvisors.com

NewCap

Arthur Rouillé

Tél. +33 (0) 1 44 71 00 15

arouille@newcap.fr

À propos de TME Pharma

TME Pharma est une société au stade clinique spécialisée dans le développement de nouvelles thérapies pour le traitement des cancers les plus agressifs. Le portefeuille de produits en oncologie développé par *TME Pharma* vise à agir sur le microenvironnement tumoral et le cycle immunitaire du cancer en brisant les barrières de protection de la tumeur contre le système immunitaire du patient et en bloquant la réparation tumorale. *TME Pharma* développe une approche unique, reposant sur la neutralisation de chimiokines spécifiques du microenvironnement tumoral, pouvant être utilisée en combinaison avec d'autres approches thérapeutiques afin d'affaiblir les défenses de la tumeur et renforcer l'effet du traitement. *TME Pharma* évalue actuellement son principal candidat médicament, le NOX-A12, au sein de l'essai clinique GLORIA, chez des patients atteints d'un cancer du cerveau récemment diagnostiqué et ne pouvant pas bénéficier cliniquement d'une chimiothérapie standard. Les données principales issues du traitement des trois cohortes de l'étude d'escalade de dose GLORIA, où NOX-A12 était associé à une radiothérapie, ont permis de mettre en évidence une réduction constante des tumeurs et des réponses tumorales avérées dans cette population de patients. Des bras d'expansion de l'étude GLORIA visent par ailleurs à évaluer la sécurité et l'efficacité de la combinaison du NOX-A12 avec d'autres traitements, pour lesquels les résultats intermédiaires de la triple combinaison de NOX-A12, de la radiothérapie et du bevacizumab suggèrent des réponses potentiellement plus fortes et plus pérennes. L'association du NOX-A12 et de la radiothérapie a reçu le statut de médicament orphelin pour le traitement du glioblastome aux États-Unis et pour le traitement du gliome en Europe. En parallèle, *TME Pharma* a publié les données finales de son essai clinique évaluant l'association du NOX-A12 et du Keytruda®, montrant un profil de survie globale et de sécurité encourageant chez des patients atteints de cancer colorectal et pancréatique métastatique. Ces données ont été publiées dans le *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* en octobre 2021. *TME Pharma* et MSD/Merck ont également initié leur deuxième collaboration clinique afin de mener une étude de phase 2, OPTIMUS, pour évaluer plus précisément la sécurité et l'efficacité de NOX-A12 en association avec le Keytruda® de Merck et deux régimes de chimiothérapie différents en traitement de deuxième ligne chez des patients atteints de cancer du pancréas métastatique. La conception de l'essai a été approuvée en France et en Espagne et est en cours de discussion avec les autorités réglementaires aux États-Unis. Le deuxième candidat

médicament de la société en phase clinique, le NOX-E36, vise à agir sur le système immunitaire inné. *TME Pharma* envisage de poursuivre le développement clinique de ce produit dans plusieurs indications de tumeurs solides. Plus d'informations sont disponibles sur : www.tmepharma.com.

TME Pharma® et le logo du *TME Pharma* sont des marques déposées.

Keytruda® est une marque déposée de Merck Sharp & Dohme Corp.

Visitez *TME Pharma* sur [LinkedIn](#) et [Twitter](#).

À propos de l'étude GLORIA

GLORIA (NCT04121455) est une étude d'escalade de dose de phase 1/2 menée par *TME Pharma* évaluant le NOX-A12 en association avec une radiothérapie, en traitement de première ligne chez des patients souffrant d'un glioblastome (cancer du cerveau), partiellement ou non-reséqué et présentant un promoteur MGMT non-méthylé (résistant aux chimiothérapies standards). GLORIA évalue par ailleurs, via trois bras de traitement additionnels distincts, la sécurité et l'efficacité de plusieurs schémas de combinaison du NOX-A12 : A) en combinaisons avec une radiothérapie chez des patients ayant subi une résection complète de la tumeur ; B) en combinaison avec une radiothérapie et le bevacizumab; et C) en combinaison avec une radiothérapie et le pembrolizumab.

À propos de l'étude OPTIMUS

OPTIMUS (NCT04901741) est une étude de phase 2 ouverte, planifiée par *TME Pharma* et contenant deux bras de traitement pour l'évaluation du NOX-A12 en association avec le pembrolizumab et l'irinotecan nano-liposomal/5-FU/leucovorine ou la gemcitabine/nab-paclitaxel chez des patients atteints de cancer pancréatique métastatique à microsatellites stables.

Déclarations prospectives

Toute traduction de communiqué de presse dans une autre langue que l'anglais est uniquement destinée à faciliter la compréhension du public non-anglophone. La société a tenté de fournir une traduction précise du texte original en anglais, mais en raison des nuances de la traduction d'une langue à l'autre, de légères différences peuvent subsister. Ce communiqué comprend certaines informations qui contiennent des « déclarations prospectives ». Ces déclarations prospectives sont basées sur les prévisions actuelles de *TME Pharma* et sont soumises à des incertitudes, des risques et des hypothèses inhérents qui sont difficiles à prévoir. Les facteurs susceptibles d'entraîner des différences par rapport aux résultats actuels comprennent, sans s'y limiter, les risques inhérents au développement de médicaments oncologiques, notamment les essais cliniques, le calendrier et la capacité de *TME Pharma* à obtenir les autorisations réglementaires pour NOX-A12 ainsi que pour tout autre médicament candidat. *TME Pharma* ne prend aucun engagement de mettre à jour les

informations et déclarations prospectives, qui ne représente que l'état des choses le jour de la publication.