

TME PHARMA PUBLIE SON RAPPORT ANNUEL AUDITÉ POUR L'ANNÉE 2022

- **Extension de la visibilité financière jusqu'en décembre 2023.**
- **Résultats cliniques exceptionnels de l'essai clinique dans le cancer du cerveau évaluant NOX-A12 en association avec la radiothérapie et le bevacizumab.**
- **Les données de survie continuent de s'améliorer avec 83% des patients toujours en vie après un an.**
- **Les données de survie à 15 mois sont attendues pour la mi-2023.**

Berlin, Allemagne, le 24 avril 2023, 18h00 CEST - 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), annonce aujourd'hui ses résultats financiers pour l'exercice fiscal clos le 31 décembre 2022.

Le Rapport annuel 2022, tel qu'approuvé par le conseil d'administration et le conseil de surveillance du 20 avril 2023, est disponible sur le site web de TME Pharma (www.tmepharma.com).

« TME Pharma se consacre au traitement de l'une des indications cancéreuses les plus difficiles à traiter et les plus mal adressées - le cancer du cerveau ou glioblastome - et l'année 2022 nous a permis de réaliser des progrès cliniques exceptionnels au sein de notre programme de lutte contre le cancer du cerveau », déclare Aram Mangasarian, PDG de TME Pharma. « Les données issues de l'étude GLORIA menée chez des patients atteints d'un glioblastome récemment diagnostiqué ont dépassé nos attentes, en particulier les résultats intermédiaires du bras d'expansion évaluant la triple combinaison de NOX-A12, de la radiothérapie et du bevacizumab, qui ont montré que 83% des patients ont obtenu des réponses partielles durables. Nous avons récemment publié des données de survie encourageantes montrant qu'après 12 mois (médiane), 83% des patients étaient toujours en vie. Nous attendons mi-2023 avec impatience pour recueillir les données de survie, qui nous permettront d'entamer des discussions avec les organismes de réglementation et de concevoir la voie réglementaire la plus adaptée pour NOX-A12. Le succès de notre dernière opération de financement prolonge notre visibilité financière et consolide notre position de trésorerie jusqu'en décembre 2023. Ce succès est également en ligne avec l'engagement que nous avons pris de réduire notre dépendance à la dette convertible et avec notre stratégie visant à intégrer de nouveaux investisseurs à long terme afin de soutenir la société jusqu'à l'obtention des prochains résultats cliniques. Il nous permettra enfin de poursuivre nos efforts pour le développement de nouvelles thérapies destinées aux patients atteints de cancer, un domaine où il existe d'importants besoins médicaux non satisfaits, sur un marché important que nous estimons aujourd'hui à 2,5 milliards de dollars par an. »

Faits marquants de l'exercice 2022 et du début de l'année 2023

Changement du nom de la société en TME Pharma

Pour refléter son évolution et sa transition vers une société de biotechnologie spécialisée en oncologie axée sur les traitements ciblant le microenvironnement tumoral, NOXXON Pharma a changé de nom pour devenir *TME Pharma* en juillet 2022. *TME Pharma* travaille sur les mêmes programmes cliniques et vise à développer et commercialiser sa propre classe de médicaments, les Spiegelmers^{®1}, tout en maintenant l'intérêt des parties prenantes comme sa première priorité et en respectant ses engagements vis-à-vis des actionnaires.

Nominations au Conseil scientifique

Deux experts internationaux de renom dans le cancer du cerveau, le Dr. Michael Lim et le Pr. Monika Hegi, ont été nommés en mai 2022 au Conseil Consultatif Scientifique (CCS) présidé par le Dr. Jose Saro, afin d'apporter leur expertise stratégique et scientifique sur le programme phare de *TME Pharma*, NOX-A12, développé dans le cancer du cerveau (glioblastome). Le Pr. Monika Hegi dirige le Laboratoire de Biologie et de Génétique des Tumeurs Cérébrales du Département des Neurosciences Cliniques de l'Hôpital Universitaire de Lausanne, en Suisse. Le Dr. Michael Lim est Professeur et Président du Département de Neurochirurgie de l'Université de Stanford, en Californie, aux États-Unis.

Collaboration avec l'Institut National du Cancer des États-Unis

En juin 2022, *TME Pharma* a conclu un accord de collaboration avec le *National Cancer Institute* (NCI) des *National Institutes of Health* (NIH) aux États-Unis afin d'explorer davantage les effets des principaux composés de *TME Pharma*, l'inhibiteur de CXCL12, NOX-A12, et l'inhibiteur de CCL2, NOX-E36, individuellement et en combinaison, sur les tumeurs cérébrales. Le programme de recherche est dirigé par le Dr. Mark R. Gilbert, M.D., Directeur de la Branche Neuro-Oncologie du Centre de Recherche sur le Cancer du NCI (NCI/CCR). Dans le cadre de cet accord, *TME Pharma* fournit NOX-A12 et mNOX-E36² au NCI qui effectue des tests précliniques dans diverses combinaisons avec des traitements immunomodulateurs, y compris des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

Prolongation de la visibilité financière jusqu'en décembre 2023

En avril 2023, *TME Pharma* a annoncé la réalisation d'un financement structuré de manière innovante de 2 millions d'euros en collaboration avec un groupe de nouveaux investisseurs et Atlas Special Opportunities, LLC (ASO), prolongeant ainsi la visibilité financière de la société jusqu'en décembre 2023. Ce financement permettra à *TME Pharma* d'atteindre ses prochains points d'inflexion et de poursuivre l'étude clinique de phase 1/2 GLORIA en cours évaluant des thérapies combinées du NOX-A12 chez les patients atteints d'un glioblastome récemment diagnostiqué. La société a également annoncé qu'elle ne tirerait pas de nouvelles tranches du dispositif d'obligations convertibles d'ASO et qu'elle avait mis fin à l'accord avec ASO, sauf en ce qui concerne les obligations convertibles déjà émises. La résiliation de l'accord avec ASO représente la première étape de l'engagement de *TME Pharma* à ne plus dépendre du financement par obligations convertibles. Un des aspects clés de la transaction est le blocage progressif de toutes les nouvelles actions émises et le blocage de toutes les

¹ Les Spiegelmers - technologie exclusive d'oligonucléotides synthétiques capables de se lier à des cibles mise au point par TME Pharma - constituent une nouvelle classe de produits thérapeutiques conçue pour combiner les avantages des petites molécules chimiques et des produits biologiques. Les Spiegelmers peuvent être repliés afin d'adopter des conformations spécifiques capables de se lier aux cibles d'intérêt avec une très forte affinité et de manière très sélective. En outre, les Spiegelmers présentent une configuration en miroir de leur molécules d'origine, assurant leur stabilité dans le plasma et leur innocuité pour le patient.

² NOX-E36 étant inactif chez les rongeurs, c'est un substitut Spiegelmer mNOX-E36, capable de se lier et d'inactiver la CCL2 chez la souris et le rat, qui sera utilisé pour ces expériences.

obligations convertibles en circulation pendant une période de six mois afin d'aligner les conditions de tous les investisseurs et de soutenir la société jusqu'à l'obtention de la prochaine série de résultats cliniques.

Faits cliniques marquants de l'exercice 2022 et pour le début de l'année 2023

Cancer du cerveau (glioblastome) – Obtentions de données matures montrant un bénéfice clinique prometteur

Le glioblastome est une forme très agressive et mortelle de cancer du cerveau. Les patients atteints d'un glioblastome résistant à la chimiothérapie standard et dont les tumeurs ne se prêtent pas à une ablation chirurgicale complète sont confrontés à un pronostic dévastateur de survie globale médiane (SGM) de 10 mois en cas de traitement standard. Le développement de traitements efficaces pour ces patients - la population cible de TME Pharma dans l'essai GLORIA - est particulièrement difficile car ces tumeurs ont tendance à être plus agressives et à moins bien répondre aux thérapies actuelles. Le programme de développement de *TME Pharma* suggère qu'un bénéfice clinique significatif pourrait être obtenu dans cette population en incluant le NOX-A12 aux régimes de traitement.

La société poursuit le développement de son programme principal GLORIA, une étude de phase 1/2 à doses croissantes de NOX-A12 chez des patients atteints d'un cancer du cerveau (glioblastome) en première intention de traitement, en association avec une radiothérapie ou avec une combinaison de radiothérapie et d'une thérapie anti-VEGF, menée sur six sites en Allemagne. Les données ont été présentées par l'investigateur principal de l'essai clinique, le Dr. Frank A. Giordano, lors de deux conférences de premier plan sur le cancer aux États-Unis, la réunion annuelle de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) en juin 2022 et la réunion annuelle de la *Society for Neuro-Oncology* (SNO) en novembre 2022.

Les résultats présentés à l'occasion de la réunion annuelle de l'ASCO étaient dédiés aux cohortes évaluant l'utilisation en première ligne de NOX-A12 en combinaison avec une radiothérapie chez les patients atteints d'un cancer du cerveau (glioblastome) et ont montré que 90 % des patients ayant reçu l'association de NOX-A12 et d'une radiothérapie ont obtenu une réduction de la taille de la tumeur, contre 25 % des patients ayant reçu le traitement de référence. En outre, 40 % des patients ayant reçu la combinaison de NOX-A12 et d'une radiothérapie ont obtenu une réponse partielle radiographique (définie comme une réduction de la taille de la tumeur de plus de 50 %), contre seulement 10 % dans le groupe recevant les soins standards. L'association de NOX-A12 et de la radiothérapie a également été définie comme sûre et bien tolérée, avec seulement 4 % d'effets indésirables uniquement liés à NOX-A12. Les tissus tumoraux des patients ayant subi une nouvelle intervention chirurgicale pendant le traitement par NOX-A12 ont montré une augmentation de l'infiltration de la tumeur par des cellules T cytotoxiques activées et des macrophages de type M1. Cela suggère que NOX-A12, lorsque combiné à une radiothérapie, peut renforcer la capacité du système immunitaire à infiltrer les tumeurs, les rendant ainsi plus susceptibles d'être détruites. Une survie globale médiane de 12,7 mois a été rapportée ultérieurement pour les patients traités avec cette combinaison.

Les résultats présentés lors de la réunion annuelle du SNO se concentrent sur les données intermédiaires du bras d'expansion de l'étude clinique GLORIA évaluant NOX-A12 en association avec la radiothérapie et un anticorps anti-VEGF, le bevacizumab. Ces données ont montré que 100% des lésions tumorales ciblées traitées avec la triple association ont été réduites de plus de 50%, et que 83%

des patients ont obtenu des réponses partielles durables selon les critères mRANO³. Deux patients sur six ont obtenu une réduction presque complète (>99%) de la taille de la tumeur : des lésions étaient détectables via une amélioration du contraste mais étaient trop petites pour être mesurées. La meilleure réponse tumorale moyenne était une réduction de 74,9 %, et la triple association a été globalement bien tolérée et définie comme sûre, aucune toxicité dose-limitante n'ayant été observée. Un patient a présenté une progression de la maladie et est décédé en raison de métastases à distance alors que la réduction de la masse tumorale ciblée était maintenue.

En mars 2023, avec un suivi médian de 12 mois, cinq des six patients (83 %) étaient toujours en vie dans le groupe NOX-A12 + radiothérapie + bevacizumab de l'essai. Le délai de 12 mois est un point de repère important pour l'évaluation car il dépasse la survie attendue pour les patients atteints de tumeurs non méthylées par le MGMT et ayant subi une résection incomplète (Source : Kreth, 2013). La médiane de survie globale (mOS) est le moment où plus de la moitié des patients sont décédés. *TME Pharma* s'attend à ce que les patients du groupe NOX-A12 + radiothérapie + bevacizumab aient une meilleure survie globale médiane que ceux ayant été traités par NOX-A12 + radiothérapie uniquement, pour lesquels la survie globale médiane était de 12,7 mois. La société fournira des mises à jour sur la survie au fur et à mesure de la maturation des données, la prochaine mise à jour étant attendue à la mi-2023, au bout de 15 mois.

Cancer du pancréas – Progrès réglementaires pour le lancement d'une phase 2 en combinaison avec Keytruda

Le protocole de l'essai de phase 2 OPTIMUS prévu pour l'évaluation du NOX-A12 dans le traitement en deuxième intention du cancer du pancréas a été entièrement approuvé par les autorités réglementaires en France et en Espagne et est en discussion avec les autorités réglementaires aux États-Unis. Des préparatifs ont été effectués afin que l'essai puisse être lancé rapidement lorsque les ressources financières nécessaires seront disponibles.

Bilan des résultats annuels 2022

TME Pharma a renforcé son bilan avec succès en levant 7,3 millions d'euros nets dans le cadre de l'accord de financement conclu avec Atlas Special Opportunities (ASO) en 2022. Avec une trésorerie de 4,6 millions d'euros au 31 décembre 2022, et forte des 2,08 millions d'euros supplémentaires (bruts) levés en avril 2023, *TME Pharma* dispose aujourd'hui d'une visibilité financière jusqu'en décembre 2023.

Comme les années précédentes, *TME Pharma* n'a pas généré de revenus. Le Groupe - *TME Pharma N.V.*, *TME Pharma AG* et *TME Pharma Inc* - ne s'attend pas à générer de revenus issus des produits candidats qu'il développe à moins de signer un accord de licence ou d'obtenir une approbation réglementaire permettant de commercialiser ses produits ou de conclure des accords de collaboration avec des tiers.

Les dépenses de recherche et développement (R&D) ont représenté 68% du total des coûts d'exploitation. Les dépenses de R&D ont diminué de 10 657 K€ en 2021 à 8 148 K€ en 2022 en raison de la baisse des coûts associés aux essais cliniques, y compris les coûts de fabrication des médicaments, les frais de services et les autres coûts liés aux essais cliniques et aux tests précliniques, partiellement compensés par l'augmentation des coûts des brevets et des services de conseil, des frais de personnel

³mRANO signifie Modified radiographic Response Assessment in Neuro-Oncology (mRANO) et repose à la fois sur l'imagerie médicale de la tumeur et l'état clinique du patient pour évaluer la réponse au traitement.

et d'autres dépenses. Les dépenses de R&D étaient principalement liées à l'essai GLORIA en cours évaluant NOX-A12 dans le cancer du cerveau.

Les dépenses générales et administratives (G&A) sont passées de 2 876 K€ au cours de l'exercice 2021 (FY 2021) à 3 882 K€ au cours de l'exercice 2022 pour soutenir les activités opérationnelles. L'augmentation des dépenses de G&A en 2022 est principalement due à l'augmentation des dépenses de personnel ainsi qu'à l'augmentation des frais juridiques, de conseil et d'audit. En outre, les dépenses liées aux relations publiques et aux relations avec les investisseurs ainsi que les autres dépenses ont augmenté par rapport à 2021. En 2022, *TME Pharma* a effectué plusieurs opérations sur titres concernant la réorganisation du capital social et le changement de nom de la société, ce qui a également entraîné une augmentation des frais généraux et administratifs. L'augmentation des frais de personnel est en partie due à l'arrivée du directeur financier, qui a quitté l'entreprise à la fin de l'année 2022.

Les produits financiers des exercices 2022 et 2021 n'ont pas eu d'impact sur la trésorerie. Les produits financiers sont passés de 319 K€ pour l'exercice 2021 à 303 K€ pour l'exercice 2022 et résultent principalement de la remise en cause des droits de conversion ASO.

Les coûts financiers se sont élevés à 3 400 K€ pour l'exercice 2022 (contre 1 504 K€ pour l'exercice 2021) et n'ont entraîné aucun impact sur la trésorerie, à l'exception des coûts de transaction résultant de l'émission d'obligations convertibles (122 K€ en 2022 et 47 K€ en 2021). Le coût financier hors trésorerie reflète principalement les pertes sur la comptabilisation initiale des obligations convertibles ASO, les pertes de conversion et les dérivés sur les droits de conversion.

En raison de ces facteurs, *TME Pharma N.V.* déclare une perte nette pour l'exercice 2022 de 15 133 K€ par rapport à 14 453 K€ pour l'exercice 2021. En 2022, la perte nette provenant des opérations est de 12 029 K€ et a diminué de 9 % par rapport à l'année précédente. La trésorerie nette utilisée pour les activités d'exploitation s'élève à 12 143 K€ pour l'exercice 2022 contre 12 381 K€ pour l'exercice 2021.

Perspectives 2023

Développement de thérapies basées sur NOX-A12 dans le cancer du sein

Il est admis au sein de la communauté scientifique que beaucoup de futurs traitements contre le cancer reposeront sur des thérapies combinées présentant un avantage synergique pour le patient par leur capacité à combattre le cancer via plusieurs voies simultanées (Source : Mahoney, 2015). *TME Pharma* s'efforce de positionner son produit candidat principal, NOX-A12, en tant que partenaire de combinaison pour un large éventail de traitements contre le cancer en tirant parti de son mécanisme d'action unique sur le microenvironnement tumoral en combinaison avec des classes thérapeutiques existantes, y compris les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et les thérapies cellulaires, ainsi que les thérapies standards telles que la chimiothérapie et la radiothérapie.

La comparaison des résultats obtenus avec les schémas thérapeutiques incluant NOX-A12 avec ceux utilisant les traitements de référence (sans NOX-A12) suggère qu'un bénéfice clinique significatif pourrait être obtenu pour les patients atteints d'un cancer du cerveau traités avec des combinaisons incluant NOX-A12. Sur la base de ces données positives émergentes et des ressources disponibles limitées, la société a décidé de concentrer sa stratégie, ses capacités et ses ressources sur l'avancement du programme sur le glioblastome.

Une fois que des données matures sur la survie seront disponibles, la société prévoit d'échanger avec les organismes de réglementation aux États-Unis et de l'Union Européenne afin de déterminer la voie

la plus efficace vers l'homologation du NOX-A12. La société estime que la prochaine étude devra être un essai randomisé et contrôlé comparant un ou plusieurs régimes thérapeutiques incluant NOX-A12 au traitement de référence.

En outre, des travaux récents suggèrent la possibilité d'identifier des biomarqueurs susceptibles de prédire les réponses cliniques des patients atteints de cancer du cerveau à la thérapie basée sur NOX-A12. Le fait de pouvoir sélectionner les patients qui bénéficieront le plus de la thérapie devrait augmenter les chances d'approbation réglementaire et de succès commercial, tout en réduisant le risque, le coût et la durée des essais associés. La société évalue les données émergentes et prévoit de divulguer les résultats disponibles à la mi-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.