

MESSAGE DU CEO - S1 2024

Berlin, Allemagne, le 9 juillet 2024, 18h00 CEST - TME Pharma N.V. (Euronext Growth Paris : ALTME), société de biotechnologie au stade clinique spécialisée dans le développement de nouvelles thérapies pour le traitement du cancer en ciblant le microenvironnement tumoral (TME), publie aujourd'hui un message d'Aram Mangasarian, PDG de *TME Pharma*, à ses actionnaires.

Chers actionnaires,

Au cours du premier semestre 2024, nous avons accompli une série de réalisations significatives, renforçant davantage le potentiel de notre actif principal NOX-A12 et positionnant *TME Pharma* comme un pionnier dans le traitement du glioblastome, un besoin médical urgent.

J'ai le plaisir de vous écrire pour vous présenter les progrès accomplis au cours de ce premier semestre intense et passionnant, après une année au cours de laquelle nous avons tenu nos promesses, notamment :

- La survie médiane presque doublée et la survie à 21 mois multipliée par 10 par rapport à celle d'une cohorte de référence de patients atteints de cancer du cerveau (glioblastome) et présentant une tumeur résiduelle après l'intervention chirurgicale, réfractaire à la chimiothérapie¹
- Approbation par la FDA américaine du design de notre essai clinique de phase 2 dans le cancer du cerveau²
- Désignation « Fast Track » accordée par la FDA américaine pour notre produit phare, NOX-A12, dans le glioblastome³
- Publication des données cliniques sur NOX-A12 dans la prestigieuse revue scientifique *Nature Communications*⁴
- Suppression complète de la dette convertible de la structure du capital de l'entreprise⁵
- Recrutement d'un nouveau membre du conseil de surveillance basé aux États-Unis et possédant une expertise pertinente en matière de partenariat et de marketing dans le cancer du cerveau⁶

Echanges constructifs avec des partenaires et investisseurs stratégiques et vision claire pour l'avenir de *TME Pharma*

Sur la base de nos récentes réalisations, nous discutons avec des partenaires et investisseurs stratégiques intéressés par le programme NOX-A12. Notre but est de mener à bien ces discussions au cours du 4^{ème} trimestre 2024 avant qu'une nouvelle augmentation de capital ne soit nécessaire. Cela

¹ *TME Pharma* Communiqué de presse du 2 février 2024

² *TME Pharma* Communiqué de presse du 5 mars 2024

³ *TME Pharma* Communiqué de presse du 2 avril 2024

⁴ *TME Pharma* Communiqué de presse du 17 juin 2024

⁵ *TME Pharma* Communiqué de presse du 9 février 2024

⁶ *TME Pharma* Communiqué de presse du 27 juin 2024

nous permettra de progresser vers nos ambitions futures, qui consistent à faire approuver l'utilisation de NOX-A12 chez les patients atteints de glioblastome, dans le cadre d'un partenariat stratégique entre *TME Pharma* et une société pharmaceutique, ainsi qu'avec le soutien d'organisations gouvernementales/caritatives et d'investisseurs experts du secteur de la biotechnologie. Une fois que nous aurons entamé l'étude clinique de phase 2 randomisée et contrôlée, nous estimons que dans environ trois ans, nous disposerons de suffisamment de données pour lancer un essai clinique pivot qui conduirait à l'approbation en cas de résultats positifs.

Potentiel de bénéfices cliniques sans précédent dans le glioblastome

Dans le cadre de notre réalisation clinique la plus importante à ce jour, nous avons annoncé les données de survie de notre étude GLORIA chez des patients atteints de glioblastome nouvellement diagnostiqué et présentant un pronostic extrêmement défavorable : une tumeur résiduelle après l'intervention chirurgicale qui est réfractaire à la chimiothérapie. L'étude a permis d'obtenir un taux remarquable de survie médiane globale de 19,9 mois pour les patients recevant NOX-A12 en association avec le bevacizumab, un inhibiteur du VEGF, et la radiothérapie. Ce taux est presque deux fois plus important que le taux de survie médiane globale de 10,5 mois obtenu dans la cohorte de référence appariée recevant les standards de soins. Si ce résultat est confirmé par un essai clinique randomisé de plus grande envergure, il offrirait à NOX-A12 un avantage clinique et commercial majeur par rapport à la norme de soins actuelle.

De plus, les résultats de survie de NOX-A12 surpassent, à notre connaissance, ceux de tous les essais cliniques pertinents sur les thérapies concurrentes chez les patients atteints de glioblastome nouvellement diagnostiqués et résistants à la chimiothérapie standard⁷. L'efficacité de NOX-A12 est d'autant plus impressionnante que l'essai NOX-A12 GLORIA a été réalisé sur des patients dont le pronostic était plus défavorable que celui des essais concurrents. L'essai NOX-A12 n'a recruté que des patients présentant une tumeur résiduelle détectable après l'intervention chirurgicale, alors que les essais concurrents incluaient également des patients ne présentant aucune tumeur détectable après l'intervention chirurgicale, ce qui confère aux patients de ces essais concurrents un meilleur pronostic de survie moyenne.

Ces réalisations soulignent l'immense potentiel de NOX-A12 pour transformer le traitement des patients atteints de glioblastome, qui font face à un pronostic dévastateur en raison de cette forme très agressive de cancer du cerveau. Avec une médiane de survie globale de 8 mois, 93% des patients ne survivent pas au-delà de cinq ans et le standard de soin actuel n'offre aucun remède et seulement un bénéfice limité en termes de survie⁸. Cet énorme besoin médical non satisfait démontre l'importance de notre objectif de développer NOX-A12 pour qu'il fasse partie de la meilleure thérapie du glioblastome pour les patients nouvellement diagnostiqués et qu'il soit disponible aussi rapidement que possible.

Interactions constructives avec le régulateur américain

Nous avons entamé des discussions avec la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis afin d'établir une feuille de route réglementaire claire pour la prochaine étape du développement clinique de NOX-A12 et nous avons soumis une demande d'autorisation d'essai clinique (« IND ») pour NOX-A12 dans le glioblastome. Cette demande a été approuvée par la FDA, ouvrant la voie à une nouvelle étude clinique de phase 2 randomisée et contrôlée. Les données d'essais cliniques randomisés constituent une référence clé pour les grandes sociétés pharmaceutiques et les actifs en oncologie à un stade plus avancé bénéficiant de valorisations plus élevées pour les paiements d'étape et les transactions. Il est ainsi crucial pour nous de faire progresser NOX-A12 dans cette étude de phase 2.

⁷ *TME Pharma* Communiqué de presse du 13 septembre 2023

⁸ Rapport statistique CBTRUS (Registre central des tumeurs cérébrales des États-Unis) : Tumeurs cérébrales primaires et autres tumeurs du système nerveux central diagnostiquées aux États-Unis en 2016-2020

Après l'approbation de l'IND, la FDA américaine a également accordé à NOX-A12 la désignation « Fast Track ». Cette désignation, qui constitue une deuxième étape réglementaire clé, vise à faciliter le développement et à accélérer l'examen des médicaments destinés à traiter des maladies graves telles que le glioblastome. La désignation « Fast Track » permet des interactions plus fréquentes avec la FDA tout au long de la phase de développement clinique, ce qui permet à *TME Pharma* d'optimiser le design de l'étude de phase 2 et d'accélérer potentiellement les délais. Cela signifie également que nous avons la possibilité de bénéficier d'une « approbation accélérée » et d'une « revue prioritaire » si NOX-A12 répond aux critères requis.

Nous percevons le franchissement de ces deux étapes réglementaires clés comme la reconnaissance par la FDA non seulement du besoin médical urgent non satisfait que représente le glioblastome, mais aussi du potentiel de NOX-A12 pour y répondre. Cela ouvre la voie à l'accélération de la mise sur le marché de NOX-A12 et à la réduction des risques liés à son développement, tout en offrant aux investisseurs et aux partenaires potentiels une voie de développement claire pour NOX-A12. L'IND nous permettra d'étendre notre développement clinique aux États-Unis, le marché le plus important financièrement pour les nouveaux produits pharmaceutiques⁹, où nous anticipons un intérêt significatif de la part de la communauté médicale.

Financement de l'essai clinique de phase 2 et engagement du management

Lors de la conception et de la planification des essais, nous avons mis en œuvre des stratégies visant à optimiser les délais et à réduire les coûts de l'ensemble de notre programme sur le glioblastome. Nous disposons d'une quantité suffisante de NOX-A12 pour lancer rapidement l'essai dès que nous aurons comblé le manque de financement. Nous poursuivons les discussions avec les parties prenantes engagées et recherchons des options de financement par une combinaison de subventions non dilutives, alliances stratégiques et/ou des investissements de la part d'investisseurs institutionnels spécialistes, avec l'objectif de matérialiser ces interactions au cours du quatrième trimestre 2024.

Alors que nous travaillons à l'obtention du financement de l'essai de phase 2, nous avons assaini notre capital en supprimant tous les instruments de dette convertibles et nous avons récemment annoncé le prolongement de notre horizon de trésorerie jusqu'à la fin de l'année. Pour mettre en exergue ma confiance dans notre mission, j'ai personnellement investi dans la société en souscrivant plus de 500 000 nouvelles actions depuis décembre 2023¹⁰.

Je tiens à tous vous remercier, chers actionnaires, pour votre engagement continu et votre soutien à nos efforts. Après avoir atteint nos récents objectifs cliniques, réglementaires et financiers, nous restons concentrés sur la réalisation de notre mission principale : mettre NOX-A12 sur le marché le plus rapidement possible afin d'offrir une solution aux patients atteints d'une maladie dévastatrice, le glioblastome.

Je me permets de vous adresser mes sincères salutations,

Aram Mangasarian

PDG, TME Pharma

9 juillet 2024

⁹ European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations : [the-pharmaceutical-industry-in-figures-2024.pdf \(efpia.eu\)](https://www.efpia.eu/media/1000000/2024-07-09-the-pharmaceutical-industry-in-figures-2024.pdf)

¹⁰ Voir les transactions des managers pour A. Mangasarian du : 5 décembre 2023, et 8 et 12 février 2024

Pour plus d'informations, merci de contacter :

TME Pharma N.V.

Aram Mangasarian, Ph.D., Président Directeur Général

Tél. +49 (0) 30 16637082 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 de phase 1/2 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, ainsi qu'une amélioration de la survie. La FDA américaine a approuvé le design d'un essai randomisé de phase 2 dans le glioblastome et a accordé à *TME Pharma* la désignation *Fast Track* (procédure accélérée) au NOX-A12 en combinaison avec la radiothérapie et le bevacizumab, dans le traitement du cancer du cerveau agressif chez l'adulte. La combinaison du NOX-A12 et de la radiothérapie a déjà reçu le statut de médicament orphelin (ODD) 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. Le design de l'essai a été approuvé en France, en Espagne et 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 de *TME Pharma* sont des marques déposées.

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

Visitez les comptes [LinkedIn](#) et [X](#) de *TME Pharma*.

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 la radiothérapie, en traitement de première ligne chez des patients souffrant de 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 combinaison avec la radiothérapie chez des patients ayant subi une résection complète de la tumeur ; B) en combinaison avec la radiothérapie et le bevacizumab; et C) en combinaison avec la radiothérapie et le pembrolizumab.

À propos de l'étude OPTIMUS

OPTIMUS (NCT04901741) est une étude de phase 2 ouverte, menée 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 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 candidat

médicament. *TME Pharma* ne prend aucun engagement quant à la mise à jour des informations et déclarations prospectives, qui ne représentent que l'état des choses le jour de la publication.