

## TME PHARMA PUBLIE SES RÉSULTATS FINANCIERS 2023 ET FAIT LE POINT SUR SES NOMBREUSES AVANCÉES OPÉRATIONNELLES

- Succès en 2023 de l'augmentation de capital avec Droits Préférentiels de Souscription et rachat en 2024 de l'ensemble des obligations convertibles, mettant ainsi fin au programme d'obligations convertibles.
- Réduction de la consommation de trésorerie de plus de 50% en 2023 par rapport à 2022, l'étude NOX-A12 GLORIA dans le cancer du cerveau étant en cours de finalisation avec des données cliniques exceptionnelles.
- L'évaluation de NOX-A12, en association avec le bevacizumab et la radiothérapie, a permis d'obtenir des données de survie très prometteuses par rapport à la cohorte de référence du traitement standard : taux de survie à 21 mois 10 fois plus élevé (50% contre 5%) et survie médiane globale presque doublée (19,9 mois contre 10,5 mois).
- La FDA approuve la demande de lancement (IND) de l'essai clinique de phase 2 de NOX-A12 dans le cancer du cerveau et le cancer du pancréas.
- La désignation Fast Track de la FDA accordée à NOX-A12 dans le cancer du cerveau offre une visibilité accrue sur le parcours réglementaire pour accéder au marché américain.

Berlin, Allemagne, le 25 avril 2024, 18h00 CEST - TME Pharma N.V. (Euronext Growth Paris : ALTME), une société de biotechnologie spécialisée dans le développement de nouvelles thérapies pour le traitement du cancer en ciblant le microenvironnement tumoral (TME), a annoncé aujourd'hui ses résultats annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2023, tel qu'approuvé par le directoire et le conseil de surveillance du 24 avril 2024, et présenté une mise à jour de ses activités.

Le rapport annuel 2023 est disponible sur le site web de TME Pharma ([www.tmepharma.com](http://www.tmepharma.com)).

« L'année 2023 a été marquée par d'importantes réalisations cliniques qui, selon nous, ont ancré les bases des prochaines étapes du développement clinique de NOX-A12, tout en apportant de la valeur à nos actionnaires » a déclaré **Aram Mangasarian, PDG de TME Pharma**. « Avec le soutien de nos actionnaires, nous avons poursuivi avec succès notre développement en 2024, en obtenant le feu vert de la FDA pour que NOX-A12 entame la prochaine étape de son développement clinique avec une désignation Fast Track permettant une meilleure visibilité sur le parcours réglementaire pour accéder à la commercialisation aux États-Unis. Dans les mois à venir, notre objectif sera de garantir la capacité de générer de données robustes de phase 2 pour NOX-A12 dans le glioblastome dans le cadre d'un essai clinique multicentrique, randomisé et contrôlé, et d'atteindre cet objectif avec une dilution aussi faible que possible pour nos actionnaires. »

## Faits marquants en 2023 et depuis le début de l'année 2024

- **Principaux événements relatifs au développement clinique en 2023 et depuis le début de l'année 2024**

### Cancer du cerveau (glioblastome) - Dossier clinique et réglementaire complet

Le glioblastome est une forme très agressive et mortelle de cancer du cerveau. Les patients atteints de glioblastome, résistant à la chimiothérapie standard (MGMT non méthylé) et dont les tumeurs ne se prêtent pas à une ablation chirurgicale complète, sont confrontés à un pronostic dévastateur reflété au travers d'une survie globale médiane (SGM) d'environ 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 moins réactives aux thérapies actuelles. Le programme de développement de l'actif principal de *TME Pharma*, l'inhibiteur de CXCL12, NOX-A12, suggère un signal fort en termes de bénéfice clinique dans cette population de patients.

*TME Pharma* a progressé en franchissant des étapes cliniques et réglementaires pour son principal programme clinique GLORIA, une étude de phase 1/2 d'augmentation de la dose de NOX-A12, chez des patients atteints d'un cancer du cerveau (glioblastome) en première intention, en association avec la radiothérapie, ou la radiothérapie plus un traitement anti-VEGF, le bevacizumab, menée sur six sites en Allemagne. Les données de l'étude ont été présentées par les investigateurs de l'essai clinique, le Dr Frank Giordano et le Dr Julian Layer, lors de trois conférences internationales de haut niveau sur le cancer : a) la réunion annuelle de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) en juin 2023, où ils ont présenté l'analyse tissulaire d'un biomarqueur capable de prédire les réponses cliniques des patients atteints de glioblastome au NOX-A12 combiné à la radiothérapie, b) le congrès de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) en octobre 2023, où ils ont présenté une analyse approfondie de la manière dont l'association de NOX-A12 et de la radiothérapie remodèle le microenvironnement immunitaire de la tumeur, et c) la réunion annuelle de la *Society for Neuro-Oncology* (SNO) en novembre 2023, où ils ont fourni des données actualisées sur l'efficacité des patients atteints de glioblastome traités avec NOX-A12 associé à l'anti-VEGF et à la radiothérapie.

À la lumière des données encourageantes issues de l'essai GLORIA, la société a discuté de ses plans de développement de NOX-A12 pour le glioblastome avec la Food and Drug Administration (FDA) américaine lors d'une réunion de conseil préalable à la demande de développement de nouveau médicament (*Investigational New Drug*, IND) en décembre 2023. La discussion constructive avec la FDA a permis à *TME Pharma* de préparer une demande d'IND qui répond aux exigences du régulateur américain dans des domaines où les recommandations du centre d'excellence en oncologie de la FDA ont récemment évolué, comme la sélection de la dose thérapeutique appropriée des nouveaux médicaments oncologiques.

Après la période de référence, la survie médiane globale finale de l'essai de phase 1/2 GLORIA du bras associant NOX-A12 à la radiothérapie et au bevacizumab anti-VEGF a atteint 19,9 mois tel qu'annoncé en février 2024. La société considère que cette durée dépasse les résultats de l'ensemble des études concurrentes comparables menées aux États-Unis ou dans l'UE auprès de patients atteints de glioblastome nouvellement diagnostiqué, résistant à la chimiothérapie (MGMT non méthylé). En outre, le traitement basé sur NOX-A12 a obtenu ces résultats malgré une population plus difficile à traiter, puisque seuls les patients présentant une tumeur résiduelle détectable après la chirurgie ont été inclus dans l'essai NOX-A12, alors que les essais concurrents incluaient également des patients ayant subi une ablation complète de la tumeur détectable et bénéficiant d'une espérance de survie plus longue. En termes de survie à 21 mois, les patients recevant l'association NOX-A12 avec la radiothérapie et le bevacizumab ont démontré une amélioration 10 fois supérieure à celle obtenue

par la cohorte de référence de patients aux profils similaires recevant les soins standards (50% contre 5%). En outre, comme indiqué en avril 2024, deux des six patients ont atteint un taux de survie de 24 mois ou plus (OS-24 de 33%) depuis le début du traitement, un écart toujours important à ce stade par rapport aux patients de référence ayant un profil similaire (OS-24 de 5%).

Début mars 2024, la FDA a approuvé la demande d'IND de *TME Pharma* sur la base du protocole de son prochain essai randomisé de phase 2 dans le glioblastome. Début avril 2024, la société a annoncé que la FDA américaine avait accordé la désignation Fast Track à NOX-A12, en association avec la radiothérapie et le bevacizumab pour les patients atteints de glioblastome nouvellement diagnostiqué avec une maladie résistante à la chimiothérapie (MGMT non méthylé) et une tumeur mesurable restante après la chirurgie. La désignation Fast Track de la FDA vise à mettre plus rapidement à la disposition des patients les nouveaux médicaments importants, en facilitant le développement et en accélérant l'examen des thérapies destinées au traitement des affections graves et à la réponse de besoins médicaux non satisfaits. Les sociétés dont les programmes ont obtenu la désignation Fast Track peuvent bénéficier d'interactions plus fréquentes avec la FDA au cours du processus de développement clinique.

#### Cancer du pancréas - Progrès réglementaires pour la phase 2 en association avec Keytruda

À la suite des résultats encourageants de l'essai clinique de phase 1/2 OPERA, *TME Pharma* planifie actuellement l'essai de phase 2 OPTIMUS afin de poursuivre l'évaluation de NOX-A12 dans le cancer du pancréas. Avec la demande d'IND approuvée par la FDA en mai 2023 et l'approbation des autorités réglementaires en France et en Espagne, *TME Pharma* prévoit de lancer l'essai sur des patients atteints de cancer du pancréas en deuxième ligne afin de déterminer la meilleure combinaison de chimiothérapie à étudier dans le cadre d'un essai pivot lorsque le financement approprié et l'approvisionnement en médicaments seront disponibles, au-delà de ce qui est nécessaire pour le développement de NOX-A12 dans le cancer du cerveau.

#### • **Synthèse des éléments financiers pour 2023**

*TME Pharma* a réussi à renforcer son bilan en levant 4,8 millions d'euros (montant brut) en 2023. Compte tenu de la trésorerie et des équivalents de trésorerie de 2,2 millions d'euros au 31 décembre 2023, et des 2,55 millions d'euros (brut) supplémentaires levés en 2024 depuis le début de l'année, *TME Pharma* dispose d'une visibilité financière jusqu'en juillet 2024.

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 des revenus à partir des produits candidats qu'il développe jusqu'à ce que le groupe signe un accord de licence ou obtienne une approbation réglementaire et commercialise ses produits ou conclut des accords de collaboration avec des tiers, dépendant de financement dilutif et non dilutif jusqu'à l'atteinte de la rentabilité.

Les dépenses de recherche et développement (R&D) ont diminué de 67%, passant de 8 148 K€ pour l'exercice 2022 à 2 652 K€ pour l'exercice 2023. La baisse significative des dépenses de R&D en 2023 est principalement due à l'essai clinique de NOX-A12 dans le cancer du cerveau en voie d'achèvement, qui a nécessité des coûts plus faibles tout en générant des données plus matures. Le processus visant à obtenir, pour le protocole de la phase 2 de l'essai clinique dans le cancer du pancréas, l'approbation de la FDA aux États-Unis a également été achevé avec succès au cours des six premiers mois de 2023, ce qui a permis de réduire les coûts liés à cet essai clinique. En conséquence, *TME Pharma* a pu diminuer les coûts de fabrication des médicaments, les frais de service et les autres coûts liés aux essais

cliniques et aux tests précliniques, en plus de réduire les dépenses de personnel, les coûts des brevets et les services de conseil.

Les frais généraux et administratifs (G&A) ont diminué de 23%, passant de 3 882 K€ pour l'exercice 2022 à 2 989 K€ pour l'exercice 2023. La diminution des frais généraux et administratifs en 2023 par rapport à 2022 est principalement due à la baisse des frais de personnel ainsi que 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 également diminué par rapport à 2022. Les autres frais généraux et administratifs comprennent principalement l'amortissement des droits d'utilisation des actifs et des équipements, la rémunération du conseil de surveillance, les primes d'assurance et les frais de location annexes.

Le résultat financier pour les exercices 2023 et 2022 était entièrement constitué de revenus financiers sans impact sur la trésorerie. Les produits financiers sont passés de 303 K€ pour l'exercice 2022 à 399 K€ pour l'exercice 2023. En 2023, des produits financiers de 237 K€ ont résulté de la décomptabilisation des droits de conversion en lien avec le financement d'*Atlas Special Opportunities* (ASO) lors de la conversion et du remboursement des obligations et de 162 K€ d'ajustements de la juste valeur des bons de souscription détachables (Bons de souscription Y) émis dans le cadre de l'émission de droits préférentiels.

Le coût financier a diminué de 55%, passant de 3 400 K€ pour l'exercice 2022 à 1 518 K€ pour l'exercice 2023. Les charges financières des exercices 2023 et 2022 n'ont pas eu d'impact sur la trésorerie, à l'exception des coûts de transaction de 4 K€ en 2023 et de 122 K€ en 2022 supportés par la société dans le cadre de son émission d'obligations convertibles, ainsi que de 13 K€ en 2023 et de 11 K€ en 2022 relatifs aux charges d'intérêts pour les passifs de location. Les charges financières des exercices 2023 et 2022 de 1 505 K€ et 3 350 K€ se rapportent à la facilité ASO (contractuellement conclue en 2020 et terminée en 2023, à l'exception des obligations convertibles en circulation à ce moment-là). Elles reflètent également les pertes sur la comptabilisation initiale des obligations convertibles, les pertes de conversion, les dérivés sur les droits de conversion, les intérêts en échange du blocage des obligations convertibles émises et en circulation, ainsi que les coûts de transaction. En outre, les charges financières de l'exercice 2022, d'un montant de 39 K€, sont liées à l'exercice de bons de souscription par Yorkville.

Après prise en compte de ces éléments, *TME Pharma N.V.* enregistre une perte nette pour l'exercice 2023 de 6 736 K€ par rapport à 15 133 K€ pour l'exercice 2022, ce qui s'illustre par une réduction de la consommation de trésorerie de plus de 50%.

#### Résiliation du programme d'obligations convertibles :

Au début de l'année 2023, *TME Pharma* a annoncé sa volonté de ne plus dépendre du financement par la dette convertible, d'assainir son bilan et d'alléger la pression exercée par ces instruments financiers. Cette annonce a été suivie en avril 2023 d'un financement par une augmentation de capital réussie et d'un accord entre *TME Pharma* et ASO visant à réduire considérablement le montant de la dette convertible sur le bilan de *TME Pharma* via une conversion en actions et un blocage de toutes les obligations convertibles en circulation pendant une période de 6 mois. En novembre 2023, *TME Pharma* a lancé une offre avec droits préférentiels de souscription entièrement garantie qui a offert aux actionnaires existants la possibilité de participer et de minimiser leur dilution. L'opération, conclue en décembre 2024, a suscité une forte demande de la part des actionnaires et a permis à la société d'éliminer près de la moitié de la dette convertible en circulation restante dans son bilan.

En février 2024, *TME Pharma* a achevé le rachat de toutes les dettes convertibles en circulation, marquant ainsi la fin du programme d'obligations convertibles.

## Perspectives pour 2024

### Développement de NOX -A12 dans le glioblastome

À la lumière des données encourageantes issues de l'essai GLORIA et sur la base des discussions avec la FDA américaine ayant conduit à l'ouverture de l'IND, *TME Pharma* prévoit de poursuivre le développement clinique de NOX-A12 dans le cadre d'une étude de phase 2 randomisée et contrôlée chez environ 100 patients atteints de glioblastome nouvellement diagnostiqué et présentant un pronostic extrêmement défavorable - des patients résistants à la chimiothérapie et présentant une tumeur résiduelle mesurable après une intervention chirurgicale. L'étude devrait être lancée dans le courant de l'année 2024, à condition que le financement approprié soit obtenu. Le design de l'étude comprend cinq bras, avec 20 patients par bras :

- Bras 1 : NOX-A12 - 200mg/semaine + radiothérapie et bevacizumab
- Bras 2 : NOX-A12 - 400mg/semaine + radiothérapie et bevacizumab
- Bras 3 : NOX-A12 - 600mg/semaine + radiothérapie et bevacizumab
- Bras 4 : NOX-A12 - 600mg/semaine + radiothérapie
- Bras 5 : Traitement standard (témozolomide + radiothérapie)

L'étude étudiera les paramètres du dosage et de la contribution des composants individuels - NOX-A12 et bevacizumab - à l'efficacité globale de la thérapie combinée et permettra à *TME Pharma* d'optimiser le développement de phase tardive en sélectionnant le bras le plus performant par rapport à la norme de soins.

### Statut de l'essai clinique de phase 2, NOX-A12 OPTIMUS, dans le cancer du pancréas

À la suite de la demande d'IND approuvée par la FDA en mai 2023 et l'approbation des autorités réglementaires en France et en Espagne, *TME Pharma* prévoit de lancer l'essai de phase 2 OPTIMUS chez des patients atteints d'un cancer du pancréas en deuxième ligne, lorsque le financement approprié et l'approvisionnement en médicaments seront disponibles au-delà de ce qui est nécessaire pour le développement de NOX-A12 dans le cancer du cerveau.

### NOX -E36, une opportunité en oncologie et en ophtalmologie

Le deuxième candidat-médicament de la société en phase clinique, l'inhibiteur de CCL2 NOX-E36, initialement développé dans la néphropathie diabétique, a été évalué au travers de quatre essais cliniques (deux essais de phase 1, un essai de phase 1/2 et un essai de phase 2) et a déjà été administré à 175 sujets humains. En oncologie, NOX-E36 cible le microenvironnement tumoral en modifiant le système immunitaire inné, en particulier les cellules hautement immunosuppressives qui contribuent à la capacité du cancer à échapper au système immunitaire. Les données animales relatives à ce candidat-médicament suggèrent un potentiel thérapeutique dans le cancer du pancréas et du foie. La société estime que le NOX-E36 est dé-risqué dans l'optique d'un démarrage de développement clinique classique.

*TME Pharma* étudie également le potentiel d'utilisation de NOX-E36 en ophtalmologie, où le CCL2 contribue à l'inflammation excessive et à la fibrose après la chirurgie du glaucome. Ces processus postopératoires entravent le succès de la chirurgie à long terme. Le mode d'action anti-fibrotique de NOX-E36 a déjà été confirmé dans un modèle animal pertinent, et la société pense que le développement dans des indications ophtalmologiques pourrait être une opportunité prometteuse pour diversifier son portefeuille de projets. La société étudie les possibilités de réaliser des études cliniques, sous la forme d'essais à l'initiative de l'investigateur (*investigator-initiated trials*, IIT) financés et réalisés par des instituts de recherche qu'elle soutiendrait en leur fournissant des médicaments.

Parallèlement, *TME Pharma* évaluera les moyens de monétiser le potentiel du NOX-E36 dans le domaine de l'ophtalmologie.

**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 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, pour une utilisation dans le traitement du cancer du cerveau agressif chez l'adulte. La combinaison 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> 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](http://www.tmepharma.com).

*TME Pharma*<sup>®</sup> et le logo de *TME Pharma* sont des marques déposées.

Keytruda<sup>®</sup> est une marque déposée de Merck Sharp & Dohme Corp.

Visitez les comptes [LinkedIn](#) et [Twitter](#) 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-réséqué 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.